

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

公告本

※申請案號：94101908

※申請日期：94年01月21日

※IPC分類：

A01N25/10, A61K31/74, A61L15/44, 27/54, 29/16, 31/16,
C08G18/28, 18/32, 61/10, 61/12, 73/22

一、發明名稱：

(中) 面上兩性之聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物及其用途

(英) Facially amphiphilic polyaryl and polyarylkynyl polymers and oligomers and uses thereof

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 賓州大學董事會

(英) THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

代表人：(中) 1. 堤摩西 雷諾

(英) 1. RAYNOR, TIMOTHY J.

地址：(中) 美國賓州費城栗子街三一六〇號第二〇〇室

(英) 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104,
U.S.A.

國籍：(中英) 美國

U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓名：(中) 威廉 狄格多

(英) DEGRADO, WILLIAM FRANK

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 劉大慧

(英) LIU, DAHUI

國籍：(中) 大陸地區

(英) CHINA

3. 姓名：(中) 葛雷果瑞 圖

(英) TEW, GREGORY N.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

4.姓 名：(中) 麥可 克萊
(英) KLEIN, MICHAEL L.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國 ; 2004/01/23 ; 60/538,270 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：面上兩性之聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物及其用途

本發明係揭示面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物的使用方法，包括(但不限於此)這些聚合物及寡聚物作為抗微生物劑及作為與肝素醫療法有關的出血性併發症之解毒劑的醫藥用途。本發明也揭示新穎的面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物；該等新穎聚合物與寡聚物之組成物，包括醫藥組成物；以及設計及合成該等面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物的方法。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

FACIALLY AMPHIPHILIC POLYARYL AND
POLYARYLALKYNYL POLYMERS AND OLIGOMERS AND
USES THEREOF

The present invention discloses methods of use of facially amphiphilic polyaryl and polyarylalkynyl polymers and oligomers, including, but not limited to, pharmaceutical uses of the polymers and oligomers as antimicrobial agents and as antidotes for hemorrhagic complications associated with heparin therapy. The present invention also discloses novel facially amphiphilic polyaryl and polyarylalkynyl polymers and oligomers, compositions of the novel polymers and oligomers, including pharmaceutical compositions, and methods of designing and synthesizing the facially amphiphilic polyaryl and polyarylalkynyl polymers and oligomers.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物的使用方法，包括該等聚合物和寡聚物作為抗微生物劑及作為與肝素醫療法有關的出血性併發症之解毒劑的醫藥用途。本發明也關於新穎面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物及彼等的組成物，包括醫藥組成物。

【先前技術】

細菌抗藥性係全世界目前重大的健康問題。多重抗藥性常見於許多人類病原菌(Hiramatsu, K.等人之 J. Antimicrob. Chemother. 40:311-313(1998); Montecalvo, M. A. 等人之 Antimicro. Agents Chemother. 38:1363-1367(1994); Butler, J. C.等人之 J. Infect. Dis. 174:986-993(1996); Lyytikainen, O.等人之 J. Hosp. Infect. 31:41-54(1995))，以及抗藥物的醫院感染發生率以快速成長。例如，在一些美國醫院中，院內病原菌(如乳酸球菌和不動桿菌屬)招致多重抗藥性決定因素及實際上不可以目前的抗微生物試劑治療(Threlfall, E. J. 等人之 Lancet 347:1053-1054(1996); Bradley, J. S.和 Scheld, W. M., Clin. Infect. Dis. 24(Suppl. 2):S213-221(1997))。抗細菌性目前已達到傳染性比例及歸因於各種濫用的抗生素治療，包括過度使用(Monroe, S.和 Polk, R., Curr. Opin. Microbiol. 3:496-501 (2000))、不當的副醫療級給藥

(2)

(Guillemot, D.等人之 JAMA 279:365-370 (1998))及誤用為在動物血液中的抗微生物生長促進劑(Lathers, C. M., J. Clin. Pharmacol. 42:587-600 (2000))。生物恐怖主義的威脅提供發展新穎抗生素類別的進一步推動力，特別係對抗不易發展抗藥菌株的抗生素。醫藥科學協會專注於發展新的抗生素藥物來回應該挑戰。但是，許多該項研究關於合成已知藥物的類似物，如頭孢菌素及喹諾酮，雖然其可能在短時間內有用，但是也不可避免地遭遇到細菌抗藥性及成為無效。抗細菌藥物目前相當於約 65%之感染疾病藥物市場 (Global Information, The world market for anti-infective series: Volume II: The world market for antibacterial medications, Kalorama Information (2003))。因此，以新穎機制起作用的醫療上有效的抗微生物藥物可以提供經濟與人類健康利益。

在最初發現的天蠶抗菌肽 (cecropin) 及美甘寧 (magainin) 之後，抗微生物肽成為大且具成長性的生物學重要的化合物類別 (Zasloff, M., Curr. Opin. Immunol. 4:3-7(1992); Zasloff, M., Trends Pharmacol. Sci. 21:236-238(2000))。這些化合物代表對抗許多種類(包括植物、昆蟲、蠶及哺乳類)的微生物的第一防禦線 (Boman, H. G., Immunol. Rev. 173:5-16(2000); Hancock, R. E.和 Lehrer, R., Trends Biotechnol. 16:82-88(1998))。在哺乳類中，肽係由皮膚、黏性表面及嗜中性細胞所產生及分泌。有許多不同的天然主體防禦性肽類別 (Zasloff, M., Curr. Opin.

(3)

Immunol. 4:3-7(1992); Zasloff, M., Trends Pharmacol. Sci. 21:236-238(2000); Steiner, H. 等人之 Nature, 292:246-248(1981); Ganz, T. 等人之 Eur. J. Haematol. 44:1-8(1990); Tang, Y. Q. 等人之 Science 286:498-502(1999); Ganz, T. 等人之 J. Clin. Invest. 76:1427-1435(1985); Landon. C. 等人之 Protein Sci. 6:1878-1884(1997); Zhao, C. 等人之 FEBS Lett. 346:285-288(1994); Peggion, E. 等人之 Biopolymers (Peptide Science) 43:419-431(1998); Dempsey, C. E., Biochim. Biophys. Acta 1031:143-161(1990)), 但是, 通常大部份包括 20-40 個胺基酸殘基及採取如圖 1 所示之兩性二級結構。

雖然在各種不同的物種中發現主體防禦性肽, 並由許多不同的順序所組成, 但是彼等的生理化學特性具有顯著的相似性。彼等採取以正電荷基分離在二級結構的一邊及疏水基在相反表面上的兩性構造。例如, 美甘寧及一些其它天然生成之抗細菌肽包括正電荷胺基酸及大的疏水性力矩。雖然這些肽展現相當高的鏈長度變化、疏水性變化及電荷分布變化, 但是彼等在疏水性環境中具有採取 α -螺旋構型的高傾向, 例如, 細胞表面或天然或合成薄膜 (Oren, Z. 和 Shai, Y., Biopolymers (Peptide Science) 47:451-463(1998))。在彼等的胺基酸順序中的疏水性和親水性側鏈的週期性分布允許疏水性和親水性側鏈分離至以螺旋所形成的圓柱的對立。可將這些結構以面上兩性說明, 無關乎二級結構是否為螺旋或薄片型折疊。事實上,

(4)

其係負有這些肽的生物活性的整體生理化學特性及其不具精確的順序 (Zasloff, M., *Curr. Opin. Immunol.* 4:3-7(1992); Zasloff, M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21:236-238(2000); Hancock, R. E. 和 Lehrer, R., *Trends Biotechnol.* 16:82-88(1998); DeGrado, W. F. 等人之 *J. Amer. Chem. Soc.* 103:679-681(1981); DeGrado, W. F., *Adv. Prot. Chem.* 39:51-124(1988); Tossi, A. 等人之 *Biopolymers* 55:4-30(2000); Merrifield, E. L. 等人之 *Int. J. Pept. Protein Res.* 46:214-220(1995); Merrifield, R. B. 等人之 *Proc Natl Acad Sci (USA)* 92:3449-3453(1995))。因為整體兩親性(非特殊順序、二級結構或對掌性)最好與這些肽的抗微生物活性互有關連，所以看來任何適合的兩性物質(沒必要為 α -螺旋或 β -薄片)可以具有抗微生物特性。

這些陽離子及兩性抗微生物肽的胞毒活性對細菌的特異性也超過哺乳類細胞。該特異性最可能與兩種薄膜型式之間的基本差異有關係。例如，細菌在其表面上具有高比例的負電荷磷脂油脂基，但是，相對之下，動物細胞的細胞膜外層主要係由中性脂類所組成 (Zasloff, M., *Nature* 415:389-395(2002))。在動物細胞薄膜中存在的膽固醇也顯現會減低抗微生物肽的活性。

主體防禦性肽的殺細菌活性在使細菌曝露於致命的肽劑量之後的數分鐘之內非常快速出現。已提出許多細胞殺死過程的機制。根據地毯式機制，主體防禦性肽聚集平行

(5)

於薄膜表面 (Gazit, E. 等人之 *Biochemistry* 34:11479-11488(1995); Pouny, Y. 等人之 *Biochemistry* 31:12416-12423(1992))，造成薄膜變薄及最終使薄膜破裂。在又稱為阻擋板機制中，將束縛在細胞表面上的肽自行締結於轉薄膜螺旋束內，在薄膜中形成穩定的水性孔洞 (Merrifield, R. B. 等人之 *Ciba Found. Symp.* 186:5-20(1994))。根據第三個可能的機制 (DeGrado, W. F. 等人之 *Biophys. J.* 37:329-338(1982))，肽初期只與雙層的外層結合，與雙層的內層比較，造成外層的橫向表面壓力增加。該不平衡壓力引起肽位移至雙層的內部，同時在薄膜中形成暫時性開口。這些暫時的孔允許肽的極性側鏈水合化及細胞內容物洩漏。大部份的抗微生物肽有可能以超過一種以上的這些機制起作用。此外，一些肽類別可與細胞間質或細胞內標的交互作用 (Zaslloff, M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21:236-238(2000))。

除了完全特徵化的抗細菌活性之外，數種主體防禦性肽具有抗黴菌活性。具有經證明之抗黴菌活性的哺乳類、昆蟲及雙棲動物肽的實例包括防禦素、抗菌蛋白素、乳鐵質 (lactoferrin)-B、天蠶抗菌肽及皮膚賽普汀 (dermaseptin) (DeLucca, A. J. 和 Walsh, T. J., *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:1-11(1999))。胞毒作用機制顯現具有與細菌相似的機制，造成黴菌薄膜快速的溶胞作用。

數種主體防禦性肽也具有抗病毒活性。例如，數種主體防禦性肽也抑制 DNA 和 RNA 病毒兩者的複製作用。

(6)

NP-1，原型 α -防禦素保護在培養物中的細胞免於單純疱疹性病毒-2 的感染。封阻顯然出現在非常早期的感染週期，因為肽避免病毒進入，但是會干擾在病毒糖蛋白質與細胞肝素硫酸鹽受體之間的結合 (Sinha, S. 等人之 *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:494-500(2003))。已證明數種其它的主體防禦性肽具有對抗單純疱疹性病毒-1 (Belaid, A. 等人之 *J. Med. Virol.* 66:229-234(2002); Egal, M. 等人之 *Int. J. Antimicrob. Agents* 13:57-60(1999)) 與人類巨細胞病毒 (Andersen, J. H. 等人之 *Antiviral Rs.* 51:141-149(2001)) 的抗病毒活性。NP-1 也抑制在培養物中的腺病毒感染 (Bastian, A. 和 Schafer, H., *Regul. Pept.* 15:157-161 (2001))。

也曾證明人類 α -防禦素會抑制 HIV-1 分離物在活體外的複製作用 (Zhang, L. 等人之 *Science* 298:995-1000(2002)) 及具有可溶性部份的活性組份，以抑制 HIV-1 複製作用，其係分泌自長期未進展之 AIDS 病患分離的 CD8 T 淋巴細胞 (Zhang, L. 等人之 *Science* 298:995-1000(2002))。未知防禦素抑制 HIV 複製的機制，但是封阻發生在早期感染週期的病毒進入處或附近。也曾報導抗微生物肽蜂毒溶血肽 (melittin) 及天蠶抗菌肽會抑制 HIV-A 複製作用，並提出彼等以抑制 HIV 基因表現來致力於彼等的活性 (Wachinger, M. 等人之 *J. Gen. Virol.* 79:731-740(1998))。

主體防禦性肽的抗病毒作用機制顯然與直接的殺病毒

(7)

活性無關，該機制使病毒體完整性毀壞，但是寧可在病毒進入主體細胞期間的感染週期的早期階段。

具有明確限定的二級及三級結構的非生物學聚合物的設計在過去幾年受到相當高的注意(Gellman, S. H., *Acc. Chem. Res.* 31:173-180(1998); Barron, A. E.和 Zuckermann, R. N., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 3:681-687(1999); Stigers, K. D.等人之 *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3:714-723(1999))。研究員使用這些原理設計合成的抗微生物肽，其係藉由使天然的主體防禦性肽中所觀察的側鏈的兩性 α -螺旋排列達到理想化，得到許多有效及選擇性抗微生物化合物(Tossi, A.等人之 *Biopolymers* 55:4-30(2000); DeGrado, W. F., *Adv. Protein. Chem.* 39:51-124(1988); Maloy, W. L.和 Kari, U. P., *Biopolymers* 37:105-122(1995); Zasloff, M., *Curr. Opin. Immunol.* 4:3-7(1992); Boman, H. G.等人之 *Eur. J. Biochem.* 201:23-31(1991); Oren, Z.和 Shai, Y., *Biopolymers* 47:451-463(1998))。

β -肽也提供另一個試驗及進一步闡明建構殺細菌劑所必要的特點的通路。 β -肽採取 $L+2$ 螺旋，其具有約 3 個殘基幾何重複體。因此，如果將極性及非極性側鏈以精確的 3 個殘基週期性排列在 β -肽的順序中，則彼等應該分離至螺旋的對立邊。DeGrado 及共同的研究者(Hamuro, Y.等人之 *J. Amer. Chem. Soc.* 121:12200-12201(1999); Liu, D.和 DeGrado, W. F., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:7553-7559(2001))使用該途徑設計合成的 β -肽寡聚物，其對許

(8)

多天然生成之肽抗生素具有大致同等有效的抗微生物活性。以細微調整彼等的疏水性及鏈長度可以控制這些 β -肽的抗微生物活性及彼等對細菌細胞超越哺乳類細胞的特異性。Gellman 及共同的研究者也合成以環化束縛的 β -肽，具有有效的抗微生物活性及最小的抗哺乳類細胞活性 (Porter, E. A. 等人之 Nature 404:565(2000))。

也已經發展出非肽抗微生物聚合物。例如，已設計及合成能夠採取兩性構型的欠缺聚醯胺鍵合的經適當取代之聚合物。已使用固相化學技術合成經間位取代之苯基乙炔類別，其在適當的溶劑中折疊成螺旋結構 (Nelson, J. C. 等人之 Science 277:1793-1796(1997); Prince, R. B. 等人之 Angew. Chem. Int. Ed. 39:228-231(2000))。這些分子包括具有環氧乙烷側鏈的全烴主鏈，使得在曝露於極性溶劑 (乙腈) 時，使主鏈摺疊，使其與該極性溶劑的接觸減至最小。間位取代作用的結果，較佳的折疊構型係螺旋狀。將該螺旋折疊歸因於“疏溶劑”能量關係，雖然在折疊態中有利的 π - π 芳族交互作用的重要性可能也具有價值性。而且，加入低極性溶劑 (CHCl_3) 引起螺旋結構解開，證明該折疊為可逆式。

此外，Mandeville 等人之美國專利第 6,034,129 號揭示抗感染性乙烯基共聚物，其中將具有疏水性和親水性側鏈的單體無規聚合，產生具有兩性特性的聚合物。以疏水性和親水性丙烯酸酯單體的聚合作用產生這些物質。另一選擇係使疏水性側鏈衍生自苯乙烯衍生物，使其與親水性

(9)

丙烯酸酯單體共聚合，其中將離子基與羧酸連接。

Tew 等人 (Tew, G. N. 等人之 Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 99:5110-5114(2002)) 揭示一生物模擬劑系列 (具有抗微生物活性的面上兩性芳基醯胺聚合物) 的設計及合成。使用重新計算的設計技術設計芳基醯胺聚合物。

WIPO 發表案第 WO 02/100295 號揭示具有抗感染活性的面上兩性聚醯胺、聚酯、聚尿素、聚碳酸酯及聚胺基甲酸甲酯聚合物，以及以具有殺生物表面的這些聚合物製成的物件。將 WIPO 發表案第 02/100295 號以其全文完全併入本文以供參考。

WIPO 發表案第 WO 02/072007 號揭示許多具有抗感染活性的面上兩性聚伸苯基及雜伸芳基聚合物，包括聚苯基炔基聚合物，以及以具有殺生物表面的這些聚合物製成的物件。將 WIPO 發表案第 02/072007 號以其全文完全併入本文以供參考。

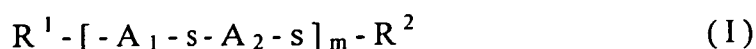
【發明內容】

本發明係提供面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物的使用方法，包括 (但不限於此) 作為抗微生物劑及與肝素醫療法有關聯的出血性併發症之解毒劑的聚合物與寡聚物的醫藥用途。本發明也提供新穎面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物；與組成物，包括醫藥組成物；以及使用新穎聚合物與寡聚物的方法。

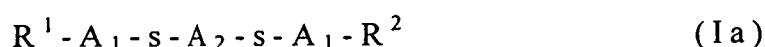
本發明的面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物

(10)

係式 I 化合物：



或其可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^1 、 R^2 、 A_1 、 A_2 、 s 及 m 係如下述之定義。本發明的面上兩性聚芳基和聚芳炔基寡聚物也包括式 Ia 化合物：



或其可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^1 、 R^2 、 A_1 、 A_2 及 s 係如下述之定義。

本發明關於治療在需要其之動物中的微生物感染的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含式 I 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。在本發明的某些方面中，微生物感染係細菌感染、黴菌感染或病毒感染。

本發明也關於殺死微生物或抑制其生長的方法，該方法包含以有效量之式 I 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物與微生物接觸。在本發明的某些方面中，微生物係細菌細胞、黴菌或病毒。

本發明進一步關於提供在動物中的低分子量肝素過量服用之解毒劑的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含式 I 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

本發明也關於式 Ia 寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物。

本發明進一步關於含有 Ia 寡聚物，或其可接受之鹽

(11)

公 告 本

100年4月29日修(更)正替換頁

或溶劑化物之醫藥組成物。

本發明關於治療在需要其之動物中的微生物感染的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含式 Ia 寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。在本發明的某些方面中，微生物感染係細菌感染、黴菌感染或病毒感染。

本發明也關於殺死微生物或抑制其生長的方法，該方法包含以有效量之式 Ia 寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物與微生物接觸。在本發明的某些方面中，微生物係細菌細胞、黴菌或病毒。

本發明關於提供在動物中的低分子量肝素過量服用之解毒劑的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含式 Ia 寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

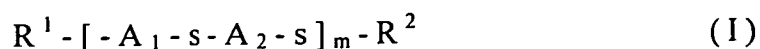
【實施方式】

本發明係提供非肽的面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物及在許多應用中使用聚合物與寡聚物的方法，包括彼等在醫藥應用中作為抗微生物劑及作為與肝素醫療法有關聯的出血性併發症之解毒劑的用途。本發明也提供新穎面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物；與含有新穎聚合物與寡聚物之組成物。本發明進一步提供設計及合成面上兩性聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物的方法。

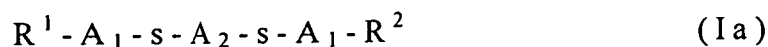
本發明的聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物係式 I 化

(12)

合物：



或式 Ia 化合物：



或其可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^1 、 R^2 、 A_1 、 A_2 、 s 及 m 係如下述之定義。

式 I 及式 Ia 之面上兩性聚合物與寡聚物能夠採取允許分子的極性及非極性區域分離成不同的空間區域的兩性構型。

以本發明的聚合物與寡聚物採取的兩性構型提供許多用途基礎。例如，式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物能夠毀壞微生物細胞薄膜的完整性，造成微生物的生長抑制作用或死亡。因此，聚合物與寡聚物具有抗微生物活性，包括抗細菌、抗黴菌及抗病毒活性，並用作抗微生物劑。式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物具有寬廣的抗微生物活性範圍及有效對抗各種微生物，包括革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌、黴菌、酵母、霉漿菌、分支桿菌、原生動物及類似物。

本發明的聚合物與寡聚物用作在許多應用中的抗微生物劑。例如，可在醫療上使用式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物(尤其係式 I 及式 Ia 寡聚物)治療在動物中的微生物感染，包括在人類及非人類脊椎動物，如野生、馴良和農場動物。以有效量之式 I 或式 Ia 聚合物或寡聚物(尤其係式 I 或式 Ia 寡聚物)的醫藥組成物投予動物來治療在動物中的微生物感染。可將聚合物或寡聚物組成物以全身或局部投

(13)

藥，並可以投予任何身體位置或組織。因為聚合物與寡聚物具有寬廣的抗微生物活性範圍，所以彼等有用於治療在動物中的各種感染。

以本發明的聚合物與寡聚物所採取的面上兩性構型構成另一種醫療用途的基礎，以聚合物與寡聚物用作與肝素醫療法有關聯的出血性併發症之解毒劑。因此，可在提供在動物中的肝素過量服用之解毒劑的方法中使用式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物(尤其係式 I 或式 Ia 寡聚物)，該方法係以有效量之聚合物或寡聚物的醫藥組成物投予動物。

也可以使用本發明的聚合物與寡聚物作為抗感染劑或作為保存劑。因此，可在殺死微生物或抑制其生長的方法中使用式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物，該方法係以微生物與有效量之聚合物或寡聚物接觸。例如，可以使用式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物作為在例如肥皂、手乳液、漆料、清潔劑及拋光劑和類似物，或在例如食物、食品容器和食品處理器具中的抗感染劑或保存劑。將聚合物與寡聚物就這些目的以溶液、分散液或懸浮液投藥。也可將式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物併入可以模塑或定型成物件的塑料中，或附著或固定在表面上，提供以表面調解之殺微生物劑，殺死與表面接觸之微生物或抑制其生長。

原始以模擬主體防禦性肽的抗微生物活性設計本發明的聚合物與寡聚物，其有可能激起醫療劑，因為彼等的廣效活性、快速的殺細菌活性及發展細菌抗藥性的發生率非常低。但是，重大的醫藥爭論嚴重地阻礙使用主體防禦性

(14)

肽作為醫療劑的臨床進展，包括全面的毒性及製造困難度和費用。

本發明直接著手於那些醫藥爭論。許多式 I 及式 Ia 寡聚物明顯比彼等天然生成之相對物更小及更容易製備。彼等具有與美甘寧(天然生成之主體防禦性肽)相同的作用機制，並與美甘寧具有大致同等效力及一樣的廣效性作用。然而，本發明的非肽聚合物與寡聚物對人類紅細胞具有明顯較低的毒性、更低的製備費用及期待在活體內具有更高的穩定性。重要的是因為這些聚合物與寡聚物模擬主體防禦性肽的結構及生物活性，所以非常不可能發生細菌抗藥株的出現。本發明的面上兩性聚合物與寡聚物提供許多及新穎優點。

本發明揭示面上兩性聚合物與寡聚物。通常將聚合物定義成以多粒徑分佈於分子量的單體副單元組合的合成化合物，並最常以一罐合成步驟製備。如本文所使用的“聚合物”術語係指包含許多重複單元或單體之巨分子。該術語包括以單型式單體所形成的均聚物及以二或多種不同的單體所形成的共聚物。可將單體以無規方式(無規共聚物)、交替方式(交替共聚物)或以嵌段(嵌段共聚物)分布於共聚物中。本發明的聚合物係或均聚物或具有約 2 個單體單元至約 500 個單體單元的交替共聚物，其具有在從約 300 道爾頓至約 1,000,000 道爾頓，或從約 400 道爾頓至約 120,000 道爾頓為範圍之平均分子量。較佳的聚合物係那些具有約 5 至約 100 個單體單元的聚合物，其具有在從

(15)

約 1,000 道爾頓至約 25,000 道爾頓為範圍之平均分子量。

如本文所使用的“寡聚物”術語係指具有有限定順序及分子量的均勻聚合物。新型的固相有機化學法允許合成均勻分散的順序特異性寡聚物(具有接近 5,000 道爾頓之分子量)。相對於聚合物之寡聚物具有有限定的順序及分子量，並經常以或固相技術，或逐步溶液化學法合成及純化成均勻性。本發明的寡聚物係那些具有約 2 個單體單元至約 25 個單體單元，具有分子量在從約 300 道爾頓至約 6,000 道爾頓為範圍之寡聚物。較佳的寡聚物係那些具有約 2 個單體單元至約 10 個單體單元，具有分子量在從約 300 道爾頓至約 2,500 道爾頓為範圍之寡聚物。

寡聚物係醫藥應用而言較佳的種類，因為彼等限定的尺寸及結構。就物質應用而言，以具有明確限定的重複長度分布的聚合物形式較佳，因為彼等更合乎經濟性的合成作用。

如本文所使用的“聚合物主鏈”、“寡聚物主鏈”或“主鏈”術語係指聚合物或寡聚物的連續鏈部位，該連續鏈包含在一經聚合時在單體之間所形成的鍵。以構成聚合物或寡聚物主鏈的單體確認為角度可以說明聚合物或寡聚物主鏈的組成物，與聚合物或寡聚物主鏈的支鏈或側鏈之組成物無關。

“聚合物側鏈”、“寡聚物側鏈”或“側鏈”術語係指在聚合之後形成聚合物或寡聚物主鏈延伸的單體部位。在均聚物及均寡聚物中，所有的側鏈係衍生自相同的單體。

(16)

如本文所使用的“治療(treat)”、“治療(treated)”或“治療(treating)”術語係指醫療治療及預防或預防策略兩種，其中目標係預防或減低(減輕)不希望的生理症狀、異常或疾病，或獲得有利或希望的臨床結果。就本發明的目的而言，有利或希望的臨床結果包括(但不限於此)緩和症候；減低症狀、異常或疾病程度；穩定(即不會惡化)症狀、異常或疾病狀態；延緩發作或減緩症狀、異常或疾病進展；改善症狀、異常或疾病狀態；緩解(不論是否為部份或全部)，不論是否為可偵測或不可偵測；或增進或改進症狀、異常或疾病。治療包括引出在臨床上重要的反應，沒有過度的副作用。治療也包括延長存活率，與如果未接受治療時期待的存活率比較。

如本文所使用的“動物”術語包括(但不限於此)人類及非人類脊椎動物，如野生、馴良和農場動物。

如本文所使用的“微生物”術語包括細菌、海藻、黴菌、酵母、霉漿菌、分支桿菌、寄生蟲及原生動物。

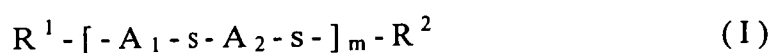
如本文所使用的“抗微生物劑”、“殺微生物劑”或“殺生物劑”術語代表如此說明的聚合物、寡聚物或物質產生與正常的微生物生物機能相反的效應，包括在與聚合物、寡聚物或物質接觸時的微生物死亡、毀壞或預防微生物生長或增殖。該活性可以具有或殺菌性或制菌性。如本文所使用的“殺菌性”術語代表殺死微生物。如本文所使用的“制菌性”術語代表抑制微生物生長，並在特定的條件下可以具有可逆性。

(17)

如本文所使用的“兩性”術語說明具有分開的疏水性和親水性區域的立體結構。兩性聚合物必需在沿著聚合物主鏈有疏水性和親水性要素兩者的存在。疏水性和親水性基的存在係產生兩性分子、聚合物或寡聚物的必要條件，但不是充份的條件。

如本文所使用的“面上兩性(facially amphiphilic)”或“面上兩性(facial amphiphilicity)”術語說明具有極性(親水性)及非極性(疏水性)側鏈的聚合物或寡聚物，彼等採取引導極性及非極性側鏈分離至結構或分子的對立面或分開區域的構型(類)。

本發明的聚芳基和聚芳炔基聚合物與寡聚物係那些式 I 化合物：



或其可接受之鹽或溶劑化物，

其中：

A_1 及 A_2 係獨立隨意取代之伸芳基或隨意取代之雜伸芳基，其中：

- (i) A_1 及 A_2 獨立隨意地經一或多個極性(PL)基、一或多個非極性(NPL)基或一或多個極性(PL)基與一或多個非極性(NPL)基之組合所取代；或
- (ii) A_1 或 A_2 的其中之一係經如上述之定義且係隨意經一或多個極性(PL)基、一或多個非極性(NPL)基或一或多個極性(PL)基與一或多個非極性(NPL)基之組合所取代；而 A_1 或 A_2 的另一個係基 $-C \equiv$

(18)

$C(CH_2)_pC \equiv C-$ ，其中 p 係 0 至 8，並將 $-(CH_2)_p-$ 伸烷基鏈係隨意地經一或多個胺基或羥基取代；

s 不存在或代表 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ ；

R^1 係

(i) 氫、極性 (PL) 基或非極性 (NPL) 基及 R^2 係 $-A_1-$ R^1 ，其中 A_1 係如上述之定義且係隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或

(ii) 氫、極性 (PL) 基或非極性 (NPL) 基及 R^2 係 $-A_1-s-A_2-R^1$ ，其中每一個 A_1 及 A_2 係如上述之定義且係隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或

(iii) $A'-s-$ 及 R^2 係 $-A_1-s-A'$ ，其中 A' 係芳基或雜芳基，且二者任一隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或

(iv) $A'-s-$ 及 R^2 係 $-A'$ ，其中 A' 係芳基或雜芳基，且二者任一隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或

(v) R^1 及 R^2 一起形成單鍵；

(19)

NPL 係獨立選自 $-B(OR^4)_2$ 或 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ 之非極性基，其中：

R^3 、 $R^{3'}$ 及 $R^{3''}$ 係獨立選自氫、烷基及烷氧基；

R^4 係選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個烷基或鹵基取代；

U^{NPL} 不存在或選自 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^3-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向；

$-(CH_2)_{pNPL}$ -伸烷基鏈係隨意地經一或多個胺基或羥基取代，或該伸烷基鏈為不飽和者；

$pNPL$ 係 0 至 8；

$q1NPL$ 及 $q2NPL$ 獨立為 0 至 2；

PL 係選自鹵基、羥基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯及 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 之極性基，其中

R^5 、 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ 係獨立選自氫、烷基及烷氧基；

U^{PL} 不存在或選自 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^5-O-$ ，其中

(20)

具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向；

V 係選自硝基、氰基、胺基、羥基、烷氧基、烷硫基、烷胺基、二烷胺基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、重氮胺基、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、半卡巴脲、芳基、雜環及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、胺基磺醯基、胺基烷氧基、胺基烷硫基、低碳醯基胺基或苯甲氧基羰基取代；

$-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}$ -伸烷基鏈係隨意地經一或多個胺基或羥基取代，或該伸烷基鏈為不飽和者；

$p\text{PL}$ 係 0 至 8；

$q1\text{PL}$ 及 $q2\text{PL}$ 獨立為 0 至 2；及

m 係 1 至至少約 500；

其先決條件係如果 A_1 及 A_2 係噻吩時，則極性基不可為 3-(丙酸)或甲氧基(二乙氧基)乙基及非極性基不可為正十二烷基；

及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

最好在所揭示之方法中使用其中 A_1 及 A_2 係獨立隨意取代之鄰-、間-或對-伸苯基的那些式 I 聚合物與寡聚物。以其中 A_1 及 A_2 係隨意取代之間-伸苯基的那些寡聚物尤其較佳。以其中 A_1 或 A_2 的其中之一係鄰-、間-或對-伸苯

(21)

基，而 A_1 或 A_2 的另一個係雜伸芳基的式 I 聚合物與寡聚物也較佳。較佳的雜伸芳基包括(但不限於此)吡啶基、噻啶基及吡咩基。

以其中 A_1 及 A_2 係獨立隨意取代之伸芳基或隨意取代之雜伸芳基，以及(i) A_1 或 A_2 的其中之一係經一或多個極性(PL)基及一或多個非極性(NPL)基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代；或(ii) A_1 或 A_2 的其中之一係經一或多個極性(PL)基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代；或(iii) A_1 或 A_2 的其中之一係經一或多個極性(PL)基取代，而將 A_1 或 A_2 的另一個以一或多個非極性(NPL)基取代的式 I 聚合物與寡聚物也較佳。以其中或(i) A_1 或 A_2 的其中之一經一或多個極性(PL)基及一或多個非極性(NPL)基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代；或(ii) A_1 或 A_2 的其中之一經一或多個極性(PL)基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代的聚合物與寡聚物尤其較佳。

以其中 A_1 及 A_2 係隨意取代之間-伸苯基，其中 A_1 或 A_2 的其中之一經一或多個極性(PL)基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代的式 I 聚合物與寡聚物較佳。以其中 A_1 或 A_2 的其中之一經一或兩個極性基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代的那些聚合物與寡聚物尤其較佳。

在本發明的某些方面中，以其中 s 不存在的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。

在其它的方面中，最好在所揭示之方法中使用其中 s 係 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 的那些式 I 聚合物與寡聚物。以其中

(22)

s 係 $-C \equiv C-$ 的式 I 寡聚物尤其較佳。

以其中 (i) R^1 係氫、極性 (PL) 基或非極性 (NPL) 基及 R^2 係 $-A_1-R^1$ ，其中 A_1 係如上述之定義且係隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基 (類) 或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或 (ii) $A'-s-$ 及 R^2 係 $-A_1-s-A'$ ，其中 A' 係芳基或雜芳基，且二者任一隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。以其中 R^1 係氫或極性 (PL) 基及 R^2 係 $-A_1-R^1$ ，其中 A_1 隨意經一或多個極性 (PL) 基取代的那些式 I 寡聚物更佳。以其中 R^1 係極性 (PL) 基 (如鹵基) 及 R^2 係 $-A_1-R^1$ ，其中 A_1 隨意經一或多個極性 (PL) 基取代的那些寡聚物尤其較佳。

在本發明的某些方面中，以其中 NPL 係 $-B(OR^4)_2$ ，其中 R^4 係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個烷基或鹵基取代的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。

在其它的方面中，以其中 NPL 係 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ ，以及 R^3 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、 R^4 、 U^{NPL} 、 $pNPL$ 、 $q1NPL$ 及 $q2NPL$ 係如上述定義的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。

較佳的各個 R^3 、 $R^{3'}$ 及 $R^{3''}$ 意義係氫、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基。尤其較佳的 R^3 、 $R^{3'}$ 及 $R^{3''}$ 意義係氫。

較佳的 R^4 意義係氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{18} 支鏈烷

(23)

基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個 C_1-C_6 烷基或鹵基取代。尤其較佳的 R^4 意義係 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{18} 支鏈烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基及 C_6-C_{10} 芳基(尤其係苯基)。

較佳的 U^{NPL} 意義係 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^3-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向。尤其較佳的 U^{NPL} 意義係 O 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 及 $-R^3O-$ 。較佳的式 I 聚合物與寡聚物也包括那些其中 U^{NPL} 不存在的化合物。

在本發明的某些方面中，以其中 U^{NPL} 係 $-O-P(=O)_2O-$ 的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。

較佳的 $pNPL$ 意義係 0 至 6；以 0 至 4 之 $pNPL$ 意義尤其較佳，以 0 至 2 之 $pNPL$ 意義最佳。

較佳的 $q1NPL$ 及 $q2NPL$ 意義係 0 或 1。以 0 至 1 之 $q1NPL$ 及 $q2NPL$ 意義尤其較佳，每一個 $q1NPL$ 及 $q2NPL$ 意義係以 0 最佳。

在較佳的式 I 聚合物與寡聚物中，在 NPL 中的伸烷基鏈未經取代或不飽和。

式 I 聚合物與寡聚物之尤其較佳的 NPL 意義包括 C_1-

(24)

C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 烷硫基及 C_1 - C_{10} 烷基。

在本發明的某些方面中，最好在所揭示之方法中使用其中 PL 係鹵基的那些式 I 聚合物與寡聚物。尤其較佳的 PL 意義係溴基及碘基。

在本發明其它的方面中，以其中 PL 係 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ ，以及 R^5 、 $R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 、 V 、 U^{PL} 、 pPL 、 $q1PL$ 及 $q2PL$ 係如上述定義的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。

較佳的 R^5 、 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ 意義係氫、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷氧基。每一個 R^5 、 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ 意義係以氫尤其較佳。

較佳的 U^{PL} 意義係 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^5-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向。尤其較佳的 U^{PL} 意義係 O 、 S 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 及 $-R^5O-$ 。以其中 U^{PL} 不存在的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。

在本發明的某些方面中，以其中 U^{PL} 係 $-O-P(=O)_2O-$ 的那些式 I 聚合物與寡聚物較佳。

較佳的 V 意義係硝基、氰基、胺基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 二烷基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、重氮胺基、脒基

(25)

(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、半卡巴脲、 C_6-C_{10} 芳基、雜環及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、胺基磺醯基、胺基烷氧基、低碳醯基胺基或苯甲氧基羰基取代。

適合的雜芳基包括 1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、5-胺基-1,2,4-三唑、咪唑、噁唑、異噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、3-胺基-1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、吡啶及 2-胺基吡啶。

尤其較佳的 V 意義係胺基、 C_1-C_6 烷胺基、 C_1-C_6 二烷胺基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、重氮胺基、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)及半卡巴脲，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、胺基磺醯基、胺基烷氧基、低碳醯基胺基或苯甲氧基羰基取代。

甚至更佳的 V 意義係胺基、 C_1-C_6 烷胺基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、重氮胺基、脒基及胍基，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、脒基(amidino)、脒基(guanyl)、胍基或胺基烷氧基取代。

較佳的 pPL 意義係 0 至 6，以 0 至 4 之 pPL 意義尤其較佳，以 0 至 2 之 pPL 意義尤其較佳。

(26)

較佳的 $q1PL$ 及 $q2PL$ 意義係 0 或 1。以 0 或 1 之 $q1PL$ 及 $q2PL$ 意義尤其較佳，每一個 $q1PL$ 及 $q2PL$ 意義係以 0 尤其較佳。

在較佳的式 I 聚合物與寡聚物中，在 PL 中的伸烷基鏈係隨意地經一或多個胺基或羥基取代。

以其中 m 係 1 至約 500 的那些式 I 聚合物較佳。以其中 m 係 1 至約 100 或其中 m 係 1 至約 50 的那些式 I 聚合物尤其較佳。

以其中 m 係 1 至約 25 的那些式 I 寡聚物較佳；以其中 m 係 1 至約 20，或其中 m 係 1 至約 10 或其中 m 係 1 至約 5 的那些寡聚物更佳。以其中 m 係 1、2 或 3 的那些式 I 寡聚物尤其較佳。

在本發明的某些方面中，較佳的式 I 聚合物與寡聚物係那些其中：

A_1 及 A_2 係獨立隨意取代之鄰-、間-或對-伸苯基，其中：

- (i) A_1 及 A_2 的其中之一係經一或多個極性(PL)基及一或多個非極性(NPL)基取代，而 A_1 及 A_2 的另一個未經取代；或
- (ii) A_1 及 A_2 的其中之一係經一或多個極性(PL)基取代，而 A_1 及 A_2 的另一個未經取代；或
- (iii) A_1 及 A_2 的其中之一係經一或多個極性(PL)基取代，而 A_1 及 A_2 的另一個係經一或多個非極性(NPL)基取代；或

s 係 $-C \equiv C-$ ；

(27)

R^1 係

(i) 氫、極性 (PL) 基或非極性 (NPL) 基及 R^2 係 $-A_1-R^1$ ，其中 A_1 係如上述之定義且係隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或

(ii) $A'-s-$ 及 R^2 係 $-A_1-s-A'$ ，其中 A' 係芳基或雜芳基，且二者任一隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；

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

其中：

R^3 、 $R^{3'}$ 及 $R^{3''}$ 係獨立選自氫、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基；

R^4 係選自氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{18} 支鏈烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個 C_1-C_6 烷基或鹵基取代；

U^{NPL} 不存在或選自 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^3-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能

(28)

的位向；

伸烷基鏈 $-(CH_2)_{pNPL}$ 係隨意地經一或多個胺基或羥基取代；

$pNPL$ 係 0 至 6；

$q1NPL$ 及 $q2NPL$ 獨立為 0 或 1；

PL 係鹵基或 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ ，其中 R^5 、 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ 係獨立選自氫、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基；

U^{PL} 不存在或選自 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^5-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向；

V 係選自硝基、氰基、胺基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷胺基、 C_1-C_6 二烷胺基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、重氮胺基、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、半卡巴脲、 C_6-C_{10} 芳基、雜環及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、胺基磺醯基、胺基烷氧基、胺基烷硫基、低碳醯基胺基

(29)

或苯甲氧基羰基取代；

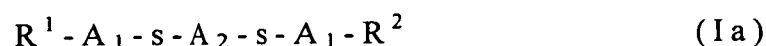
伸烷基鏈 $-(CH_2)_p$ PL-係隨意地經一或多個胺基或羥基取代；

pPL 係 0 至 6；

q1PL 及 q2PL 獨立為 0 或 1；及

m 係 1 至約 5。

本發明的聚芳基和聚芳炔基寡聚物也包括式 I 寡聚物：



或其可接受之鹽或溶劑化物，

其中：

A_1 及 A_2 係獨立隨意取代之伸芳基或隨意取代之雜伸芳基，其中：

(i) A_1 及 A_2 獨立隨意地經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或

(ii) A_1 或 A_2 的其中之一係如上述之定義且係隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基 (類) 與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代，而 A_1 及 A_2 的另一個係基 $-C \equiv C(CH_2)_pC \equiv C-$ ，其中 p 係 0 至 8，並 $-(CH_2)_p$ -伸烷基鏈係隨意地經一或多個胺基或羥基取代；

s 不存在或係 $-CH=CH-$ 或 $-C \equiv C-$ ；

(30)

R^1 係氫、極性 (PL) 基、非極性 (NPL) 基或 $-s-A'$ ，其中 A' 係芳基或雜芳基，且二者任一隨意經一或多個極性 (PL) 基、一或多個非極性 (NPL) 基或一或多個極性 (PL) 基與一或多個非極性 (NPL) 基之組合所取代；或

R^2 係 R^1 ；

NPL 係獨立選自 $-B(OR^4)_2$ 或 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ 之非極性基，其中：

R^3 、 $R^{3'}$ 及 $R^{3''}$ 係獨立選自氫、烷基及烷氧基；

R^4 係選自氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個烷基或鹵基取代；

U^{NPL} 不存在或選自 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^3-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向；

伸烷基鏈 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 係隨意地經一或多個胺基或羥基取代，或該伸烷基鏈為不飽和者；

$pNPL$ 係 0 至 8；

$q1NPL$ 及 $q2NPL$ 獨立為 0 至 2；

PL 係選自鹵基、羥基乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、聚氧乙烯及 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 之

(31)

極性基，其中

R^5 、 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ 係獨立選自氫、烷基及烷氧基；

U^{PL} 不存在或選自 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- 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^5-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向；

V 係選自硝基、氰基、胺基、羥基、烷氧基、烷硫基、烷胺基、二烷胺基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、重氮胺基、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、半卡巴脲、芳基、雜環及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、脒基(amidino)、胍基、脒基(guanyl)、胺基磺醯基、胺基烷氧基、胺基烷硫基、低碳醯基胺基或苯甲氧基羰基取代；

伸烷基鏈 $-(CH_2)_{pPL}-$ 係隨意地經一或多個胺基或羥基取代，或該伸烷基鏈為不飽和者；

pPL 係 0 至 8；

$q1PL$ 及 $q2PL$ 獨立為 0 至 2；

其先決條件係如果 A_1 及 A_2 係噻吩時，則極性基不可為 3-(丙酸)或甲氧基(二乙氧基)乙基及非極性基不可為正十二

(32)

烷基。

落在本發明範圍內較佳的寡聚物組群包括其中 A_1 及 A_2 係獨立隨意取代之鄰-、間-或對-伸苯基的式 Ia 寡聚物。以其中 A_1 及 A_2 係隨意取代之間-伸苯基的式 Ia 寡聚物尤其較佳。以其中 A_1 或 A_2 的其中之一係鄰-、間-或對-伸苯基，而 A_1 或 A_2 的另一個係雜伸芳基的式 Ia 寡聚物也較佳。較佳的雜伸芳基包括(但不限於此)吡啶基、噻啶基及吡咩基。

以其中 A_1 及 A_2 係隨意取代之間-伸苯基的那些式 Ia 寡聚物尤其較佳。

較佳的式 Ia 寡聚物包括其中 A_1 或 A_2 的其中之一經一或多個極性(PL)基及以一或多個非極性(NPL)基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代的那些寡聚物。較佳的寡聚物也包括其中 A_1 或 A_2 的其中之一經一或多個極性(PL)基取代，而 A_1 或 A_2 的另一個未經取代的那些寡聚物。

較佳的寡聚物包括其中 s 係 $-C \equiv C-$ 的那些寡聚物。

具有式 Ia 之寡聚物的較佳群組包括其中 R^1 係氫、極性(PL)基或非極性(NPL)基及 R^2 係 R^1 的寡聚物。

以其中 R^1 係選自氫、鹵基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基及苯甲氧基羰基的式 Ia 寡聚物尤其較佳。以其中 R^1 及 R^2 係鹵基的式 Ia 寡聚物尤其較佳。

落在式 Ia 範圍內較佳的寡聚物包括其中 NPL 係 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ ，以及 R^3 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、 R^4 、 U^{NPL} 、 $pNPL$ 、 $q1NPL$ 及 $q2NPL$ 係如上述定

(33)

義的那些寡聚物。以其中 $q1NPL$ 及 $q2NPL$ 獨立為 0 或 1 的那些寡聚物較佳。

較佳的 R^3 、 $R^{3'}$ 及 $R^{3''}$ 基包括氫及 C_1-C_4 烷基。以其中 R^3 、 $R^{3'}$ 及 $R^{3''}$ 各自為氫的那些式 Ia 寡聚物尤其較佳。

較佳的 R^4 基包括氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{18} 支鏈烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_6-C_{10} 芳基及雜芳基，其中任何一基隨意經一或多個 C_1-C_6 烷基或鹵基取代。以其中 R^4 係 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{18} 支鏈烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 C_6-C_{10} 芳基的寡聚物尤其較佳。以其中 $R^{4'}$ 係氫、 C_1-C_{10} 烷基及 C_3-C_{18} 支鏈烷基，其中任何一基隨意經一或多個 C_1-C_4 烷基或鹵基取代的寡聚物尤其較佳。

以其中 U^{NPL} 係 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 或 $-C(=O)-NR^3-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向的那些式 Ia 寡聚物較佳。以其中 U^{NPL} 係 O 、 S 或 $-(C=O)-$ 的式 Ia 寡聚物尤其較佳。以其中 U^{NPL} 不存在的式 Ia 寡聚物也較佳。

以其中 NPL 係正戊氧基、正丁氧基、第二丁氧基、特丁氧基、丙氧基、乙氧基、甲氧基或苯氧基的那些寡聚物較佳。

以其中一或多個 PL 係鹵基(尤其係溴基或碘基)的那

(34)

些式 Ia 寡聚物較佳。

落在式 Ia 範圍內較佳的寡聚物也包括其中 PL 係 $(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ ，以及 R^5 、 $R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 、 V 、 U^{PL} 、 pPL 、 $q1PL$ 及 $q2PL$ 係如上述定義的那些寡聚物較佳。

較佳的 R^5 、 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ 意義係氫、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基。每一個 R^5 、 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ 意義係以氫尤其較佳。

較佳的 U^{PL} 意義係 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及 $-C(=O)-NR^5-O-$ ，其中具有兩個化學性不相等的末端之基可採取兩種可能的位向。以其中 U^{PL} 不存在的式 Ia 寡聚物也較佳。以其中 U^{PL} 係 O 、 S 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-S-$ 或不存在的式 Ia 寡聚物較佳。以其中 U^{PL} 係 $-(C=O)-$ 或不存在的那些寡聚物尤其較佳。

在本發明的某些方面中，以其中 U^{PL} 係 $-O-P(=O)_2O-$ 的那些式 Ia 聚合物與寡聚物較佳。

以其中 $q1PL$ 及 $q2PL$ 獨立為 0 或 1 的那些式 Ia 寡聚物較佳。

以其中 V 係硝基、氰基、胺基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷胺基、 C_1-C_6 二烷胺基、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、重氮胺基、脒基 (amidino)、胍基、脒基 (guanyl)、半卡巴脲、雜環或雜芳

(35)

基，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、脞基(amidino)、脞基(guanyl)、胍或胺基烷氧基取代的那些式 Ia 寡聚物較佳。尤其較佳的 V 意義包括胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 二烷胺基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、重氮胺基、脞基(amidino)、胍基或脞基(guanyl)，其中任何一基隨意經一或多個胺基、鹵基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、脞基(amidino)、脞基(guanyl)、胍或胺基烷氧基取代。

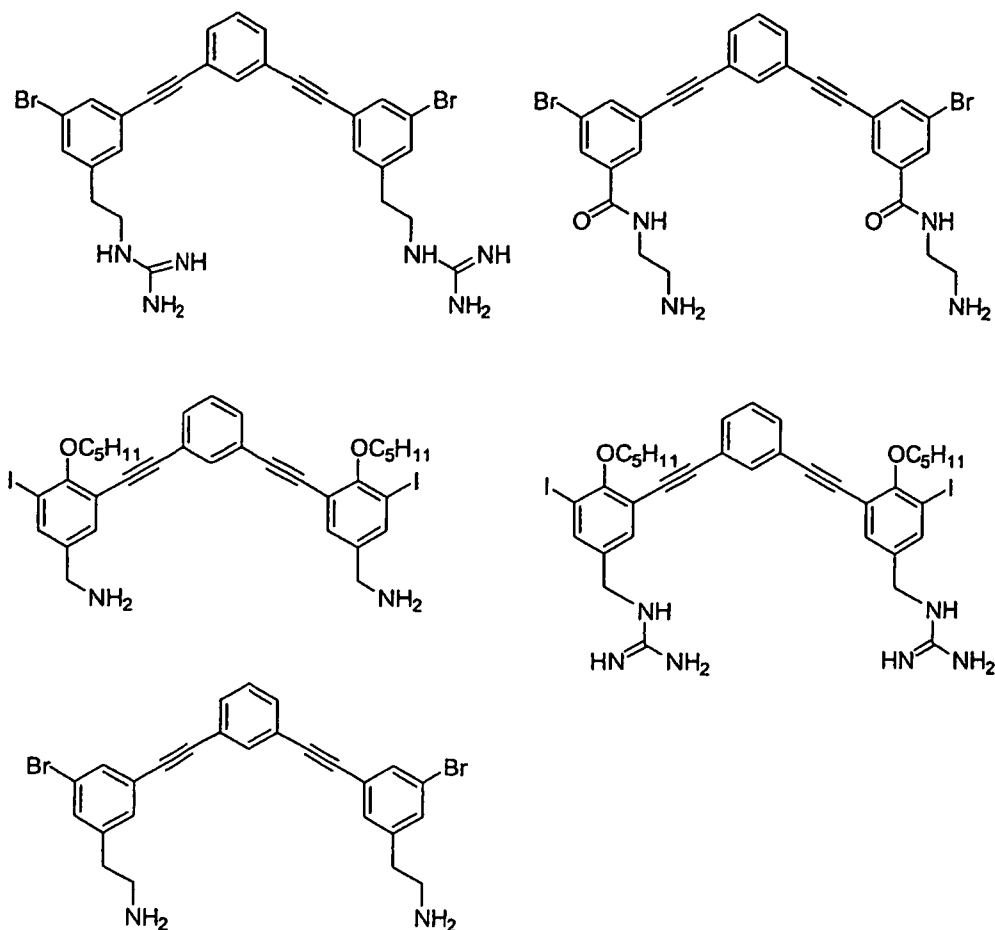
適合的雜芳基包括 1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、5-胺基-1,2,4-三唑、咪唑、噁唑、異噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、3-胺基-1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、吡啶或 2-胺基吡啶。

尤其較佳的寡聚物包括其中 PL 係鹵基、胍甲基、胍乙基、胍丙基、胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基乙基胺羰基或胺基甲基胺羰基的那些寡聚物。

以其中 pPL 係 0 至 4 的那些式 Ia 寡聚物較佳。以其中 pPL 係 0 至 2 的那些寡聚物尤其較佳。

在本發明範圍內的式 Ia 寡聚物的結構實例包括以下：

(36)



或其在生理上可接受之鹽類。

在某些方面中，本發明關於式 Ia 寡聚物及含有式 Ia 寡聚物之組成物。式 Ia 寡聚物之組成物包括(但不限於此)含有 Ia 寡聚物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑的醫藥組成物。

在本發明的某些方面中，式 I 或式 Ia 聚合物與寡聚物係稱為前體藥物之衍生物。“前體藥物”用辭表示已知直接起作用的藥物之衍生物，該衍生物具有比藥物更增強的輸送特徵及醫療價值，並以酵素或化學法轉變成活性藥物。

當任何變異基在任何構成物中或式 I 或式 Ia 中出現一次以上時，則其在每一種情況的定義係憑其在每一次其它

(37)

情況的定義而定。也容許取代基及/或變異基的組合物，只在如果這些組合物會得到安定的化合物時。

當然本發明包含具有式 I 或式 Ia 之立體異構物、非對映異構物及旋光異構物與其混合物用於在動物中治療微生物感染、殺死微生物或抑制其生長及提供低分子量肝素過量服用之解毒劑的用途。此外，當然具有式 I 或式 Ia 之立體異構物、非對映異構物及旋光異構物與其混合物係在本發明的範圍內。以非限制性實例說明的混合物可以係外消旋物或混合物可以包含不等比例的一種比其它更特殊的立體異構物。因此，在本發明的某些方面中，提供成為外消旋混合物的本發明聚合物與寡聚物。此外，可以提供成為實質上純的立體異構物、非對映異構物及旋光異構物的式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物。因此，在本發明的某些方面中，提供成為實質上純的立體異構物、非對映異構物或旋光異構物的聚合物與寡聚物。

在本發明的另一個方面中，可以提供可接受之鹽形式（即在醫藥上可接受之鹽）的式 I 及式 Ia 聚合物與寡聚物用於在動物中治療微生物感染、殺死微生物或抑制其生長及提供低分子量肝素過量服用之解毒劑。可以聚合物或寡聚物鹽類提供醫藥用途，或作為製備在醫學上希望的聚合物或寡聚物形式的中間物。被認為可接受的一種聚合物或寡聚物鹽係氫氯酸鹽酸性加成鹽。當醫藥活性劑具有可以質子化之胺基時，則氫氯酸鹽酸性加成鹽類常為可接受之鹽類。因為本發明的聚合物或寡聚物可為聚離子，如聚胺，

(38)

故可以提供聚(胺氫氨酸鹽)形式的可接受之聚合物或寡聚物鹽。

下述的術語具有以下的意義，除非有其它的定義。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“烷基”術語係指從 1 至 12 個碳之直鏈及支鏈基兩者，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基。

如本文所使用的“烯基”術語係指 2-20 個碳原子之直鏈或支鏈基，排除受到該限制的鏈長，其包括(但不限於此)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及類似物。烯基鏈係以 2 至 10 個碳原子長度較佳，以 2 至 8 個碳原子長度更佳，以從 2 至 4 個碳原子長度最佳。

如本文所使用的“炔基”術語係指 2-20 個碳原子之直鏈或支鏈基，排除受到該限制的鏈長，其中有至少一個參鍵在鏈中的兩個碳原子之間，其包括(但不限於此)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基及類似物。炔基鏈係以 2 至 10 個碳原子長度較佳，以 2 至 8 個碳原子長度更佳，以從 2 至 4 個碳原子長度最佳。

如本文所使用的“伸烷基”術語係指使分子中的一個基與另一個基連接的烷基連接基，即烷基。

如本文所使用的“烷氧基”術語代表與氧原子鍵結的 1 至 20 個碳原子之直鏈或支鏈基，排除受到該限制的鏈

(39)

長，其包括(但不限於此)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及類似物。烷氧基鏈係以 1 至 10 個碳原子長度較佳，以 1 至 8 個碳原子長度更佳，以 1 至 6 個碳原子長度甚至更佳。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“芳基”術語係指在環部位中包括從 6 至 12 個碳原子之單環或雙環系芳族基，如碳環系基苯基、萘基或四氫萘基。“芳基”術語可以代表碳環系基，如苯基、萘基或四氫萘基；與雜環系芳基(“雜芳基”)，如吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基及吡喃基。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“伸芳基”術語係指使分子中的一個基與另一個基連接的芳基連接基，即芳基。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“環烷基”術語係指包括 3 至 9 個碳原子之環烷基，以 3 至 8 個碳原子更佳。典型的實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“鹵素”或“鹵基”術語係指氯、溴、氟或碘。

如本文所使用的“雜芳基”術語係指具有 5 至 14 個環原子、在環系陣列中共有 6, 10 或 14 個 7π -電子及包括碳原子和 1、2 或 3 個氧、氮或硫雜原子之基。雜芳基的實例包括噻吩基、咪唑基、噁二唑基、異噁唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、噻吩基。

(40)

基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶滿基、異吡啶基、異苯並呋喃基、苯並噁唑基、咕啞基、2H-吡咯基、吡咯基、3H-吡啶基、吡啶基、吡嗪基、噁嗪基、4H-喹啶基、異喹啶基、喹啶基、酞嗪基、蔡啶基、喹啶基、菲啶基、吡啶基、泊啶基、菲繞啶基、吩嗪基、異噻唑基、吩噻嗪基、異噻唑基、呋喃基及吩噻嗪基。尤其較佳的雜芳基包括 1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、5-胺基-1,2,4-三唑、咪唑、噁唑、異噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、3-胺基-1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、吡啶及 2-胺基吡啶。

如本文以其本身或成爲另一個基的一部份所使用的“雜伸芳基”術語係指使分子中的一個基與另一個基連接的雜芳基連接基，即雜芳基。

除了有註明之外，如本文所使用的“雜環”或“雜環系環”術語代表安定的 5-至 7-員單-或雙環或安定的 7-至 10-員雙環雜環系環系統，任何環可以係飽和或不飽和環，並由碳原子及從 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子所組成，其中可將氮及硫雜原子隨意氧化，以及其中可將氮雜原子隨意四級化，並包括其中將任何上述定義之雜環系環稠合成苯環的任何雙環系基。以包括 1 個氧或硫，1 至 3 個氮原子或與 1 或 2 個氮原子組合的 1 個氧或硫的環尤其有用。可將雜環系環附著於任何雜原子或碳原子上，引起產生安定的結構。這些雜環系基的實例包括六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-氧基六氫吡嗪基、2-氧基六氫吡啶基、2-氧基吡咯啶基、2-氧基氮呋基、氮呋基、吡咯基、4-六氫吡

(41)

啉酮基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶啉基、咪唑、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、嗎啉基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、奎寧環基、異噻唑啉基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、噻二唑基、苯並吡喃基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻吩基、苯並噻吩基、硫雜嗎啉基、硫雜嗎啉基肼、硫雜嗎啉基磺及噁二唑基。嗎啉基(morpholino)與嗎啉基(morpholinyl)相同。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“烷胺基”術語係指以具有從 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基。如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“二烷胺基”術語係指以兩個各自具有從 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“烷硫基”術語係指以具有從 1 至 6 個碳原子之烷基取代之硫代基。

如本文以其本身或成為另一個基的一部份所使用的“低碳醯基胺基”術語係指以 C_1-C_6 烷羰基取代之胺基。

以“具有化學性不相等的末端基”用辭係指如酯、醯胺、磺醯胺及 N-羥肟之類的官能基，在以逆轉取代基定向（例如， $-C(=O)O-$ ）時產生不同的化學實體（例如， $-R^1C(=O)OR^2$ -對 $-R^1OC(O=)R^2$ ）。

本發明的面上兩性具有抗微生物活性，並因此例如可

(42)

在治療動物中的微生物感染的方法中使用。

因此，在某些方面中，本發明關於治療在需要其之動物中的微生物感染的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含如上述定義之式 I 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

本發明也關於治療在需要其之動物中的微生物感染的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含如上述定義之式 Ia 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

使用本發明的聚合物與寡聚物治療以任何型式的微生物所造成的微生物感染，包括(但不限於此)細菌、海藻、黴菌、酵母、霉漿菌、分支桿菌、寄生蟲及原生動物。本發明的聚合物與寡聚物因此有效治療細菌感染、黴菌感染、病毒感染、酵母感染、霉漿菌感染、分支桿菌感染或原生動物感染。在本發明的某些方面中，欲治療之微生物感染係細菌感染、黴菌感染或病毒感染。

因此，在某些方面中，本發明關於治療在需要其之動物中的細菌感染、黴菌感染或病毒感染的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含如上述定義之式 I 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物，及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

在另一個方面中，本發明關於治療在需要其之動物中的細菌感染、黴菌感染或病毒感染的方法，該方法包含以

(43)

有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含如上述定義之式 Ia 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物，及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

可以使用本發明的聚合物與寡聚物殺死任何以下的微生物或以下的微生物混合物或抑制彼等的生長，或者另一選擇可以投予治療由以下的微生物或以下的微生物混合物造成的局部及/或全身的微生物感染或疾病：革蘭氏陽性球菌，例如，葡萄球菌(金黃葡萄球菌、表皮葡萄球菌)及鏈球菌(無乳鏈球菌、鏈狀腸球菌、肺炎鏈球菌、化膿性鏈球菌)；革蘭氏陰性球菌(例如，淋病雙球菌和鼠疫耶爾森桿菌)及革蘭氏陰性桿菌，如腸內桿菌屬(例如，大腸桿菌、嗜血桿菌)、檸檬酸桿菌屬(弗氏檸檬酸桿菌、多變產檸檬酸菌)、沙門氏桿菌屬和痢疾桿菌屬及弗蘭西絲菌屬(多拉倫氏菌)；革蘭氏陰性桿菌，如桿菌屬(炭疽桿菌、蘇力菌)；更多的克雷白菌屬(克雷白氏肺炎桿菌、催婉克氏桿菌)、腸桿菌屬(產氣腸桿菌、成團腸桿菌)、哈夫尼亞菌屬、沙雷氏桿菌屬(黏質沙雷氏桿菌)、變形桿菌屬(奇異變形菌、雷特洛變形桿菌、普通變形桿菌)、普羅維登西亞桿菌屬、耶氏桿菌屬及不動桿菌屬。而且，本發明的聚合物與寡聚物的抗微生物範圍涵蓋假單胞菌屬(綠膿桿菌、嗜麥芽假單胞菌)及全然的厭氧性細菌，如例如鬆脆桿菌屬，消化球菌屬、消化鏈球菌和梭狀芽孢桿菌屬的代表；更多的黴漿菌(肺炎黴漿菌、人型支原體、尿素分解支原體)與分枝桿菌屬，例如，結核菌。微生物的該名單只做

(44)

爲例證而已，並不以任何方式解釋成限制實例。

可以投予本發明的聚合物與寡聚物治療的微生物感染或疾病的實例包括(但不限於此)人類的微生物感染或疾病，如例如耳炎、咽頭炎、肺炎、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、心內膜炎、全面性感染、枝氣管炎(急性和慢性)、敗血性感染、上呼吸道疾病、彌漫性阻塞性肺部疾病、肺氣腫、痢疾、腸炎、肝膿瘍、尿道炎、攝護腺炎、副睪丸炎、胃腸道感染、骨和關節感染、纖維囊腫、皮膚感染、脊柱手術後傷口感染、膿瘍、蜂窩性組織炎、傷口感染、感染的燒傷、燒傷、嘴巴內感染、牙齒手術之後的感染、骨髓炎、敗血性關節炎、膽囊炎、具有盲腸炎的腹膜炎、膽道炎、腹內膿瘍、胰臟炎、鼻竇炎、乳突炎、乳房炎、扁桃體炎、傷寒、腦膜炎、神經系統的感染、輸卵管炎、子宮內膜炎、生殖器感染、盆腔腹膜炎及眼睛感染。

可以投予本發明的聚合物與寡聚物治療的病毒感染的實例包括(但不限於此)以人類免疫不全病毒(HIV-1、HIV-2)、肝炎病毒(例如，肝炎 A、肝炎 B、肝炎 C、肝炎 D 和肝炎 E 病毒)、疱疹病毒(例如，第 1 型和第 2 型單純疱疹病毒、水痘-帶狀疱疹病毒、巨細胞病毒、艾伯斯坦-巴爾(Epstein Barr)病毒和第 6、7 和 8 型人類疱疹病毒)；流行性感冒病毒、呼吸道融合瘤病毒(RSV)、牛痘病毒及腺病毒所造成的病毒感染。該名單只做爲例證而已，並不以任何方式解釋成限制實例。

可以投予本發明的聚合物與寡聚物治療的黴菌感染的

(45)

實例包括(但不限於此)以瓶菌綱、生絲壺菌綱、根腫菌綱、卵菌綱、接合菌綱、子囊菌綱及擔子菌綱所造成的黴菌感染。可以本文所提供的聚合物與寡聚物之組成物抑制或治療的黴菌感染包括(但不限於此)：以例如任何念珠菌種，包括(但不限於此)白念珠菌、熱帶念珠菌、粉紅色念珠菌、近平滑念珠菌、魯西坦念珠菌、皺落念珠菌和假熱帶念珠菌所造成的念珠菌病，包括(但不限於此)灰指甲、慢性黏膜皮膚念珠菌病、口腔念珠菌病、會厭炎、食道炎、胃腸道感染、泌尿生殖器感染；以例如麴菌屬，包括(但不限於此)煙色麴菌、黃麴菌、黑麴菌和土麴黴菌所造成的麴菌病，包括(但不限於此)顆粒性白血球減少；以例如接合菌綱，如白黴菌、酒麴菌屬、棘鬚黴菌、多變根白黴菌、小克銀漢霉屬(*cunninghamella*)、瓶黴菌、貝希多波路斯(*basidobolus*)和可尼多波路斯(*conidobolus*)所造成的接合黴菌病，包括(但不限於此)肺、鼻竇和鼻腦部感染；以例如隱球菌所造成的隱球菌病，包括(但不限於此)中樞神經系統的感染(例如，腦膜炎)和呼吸道的感染；以例如白吉得毛孢子菌(*trichosporon beigelii*)所造成的毛孢子菌病；以例如波氏假霉樣真菌(*pseudallescheria boydii*)所造成的假霉樣真菌病；以例如鐮刀菌，如茄病鐮刀菌、串珠鐮刀菌和百合苗枯菌所造成的鐮刀菌感染；及如那些以例如青黴菌屬(總括的皮下膿瘍)、髮癬菌屬(例如，鬚髮癬菌和紅色髮癬菌)、穗黴菌屬(例如，黑葡萄菌)、內臍蠕孢屬、離蠕孢屬、突臍蠕孢屬、淡紫擬青黴、外瓶柄霉(皮

(46)

膚結節)、皮屑芽胞菌(毛囊炎)、鏈格菌(皮膚結節損傷)、出芽短梗黴(脾和散播性感染)、紅酵母屬(散播性感染)、毛殼菌屬(膿胸)、白球擬酵母(黴菌血症)、薑彎胞霉屬(鼻咽感染)、小克銀漢霉屬(肺炎)、莢膜組織胞漿菌、皮炎芽生菌、粗球孢子菌、孢子絲菌屬和巴西副球黴菌、珠白地絲菌(散播性感染)所造成的其它感染。也可以使用本發明的聚合物與寡聚物殺死任何上述所列之黴菌或抑制其生長。該名單只做為例證而已，並不以任何方式解釋成限制實例。

可將任何上述方法的其中之一的聚合物或寡聚物投予人類病患。因此，在本發明的某些方面中，可將聚合物或寡聚物投予人類。

上述揭示的方法也具有獸醫應用，並可用於治療各種廣泛的非人類脊椎動物。因此，在本發明其它的方面中，將聚合物或寡聚物以任何上述方法的其中之一投予非人類脊椎動物，如野生、馴良和農場動物，包括(但不限於此)牛、羊、山羊、豬、狗、貓及家禽，如雞、火雞、鵪鶉、鴿子、觀賞鳥及類似物。

以下係在非人類脊椎動物中以投予本發明的聚合物或寡聚物可以治療的微生物感染的實例：豬：腸腹瀉、腸病毒、敗血症、痢疾、沙門氏桿菌、產褥期無乳徵候群、乳房炎；反芻類(牛、羊、山羊)：腹瀉、敗血症、支氣管肺炎、沙門氏桿菌、巴斯德桿菌病、黴漿菌、生殖器感染；馬：支氣管肺炎、關節病、產期和產後感染、沙門氏桿

(47)

菌；狗和貓：支氣管肺炎、腹瀉、皮膚炎、中耳炎、尿道感染、攝護腺炎；家禽(雞、火雞、鵪鶉、鴿子、觀賞鳥及其它)：黴漿菌、大腸桿菌感染、慢性呼吸道疾病、沙門氏桿菌、巴斯德桿菌病、鸚鵡病。該名單只做為例證而已，並不以任何方式解釋成限制實例。

本發明的聚合物與寡聚物也抑制肝素的抗凝結效應，特別係低分子量肝素，並用作與低分子量肝素醫療法有關聯的出血性併發症之解毒劑。

通常使用肝素作為在醫院設置內的抗凝結及抗血栓劑。但是，有許多使醫療法複雜化的標準肝素(SH)藥物動力學參數。SH的高血清蛋白質結合活性妨礙皮下投藥，其快速且不可預期的血漿清除率不得不固定監控活化部份的成栓質時間，以評價其有效性(Turpie, A. G. G., *Am. Heart J.* 135:S329-S335(1998))。在沿著肝素鏈隨意分布的獨特五糖類序列處與特異性共凝結因子(ATIII)結合，致力於SH的生物活性。接著以凝血酶與因子Xa產生穩定的三元複合物，引起彼等的失活作用(Kandrotas, R. J. *Clin. Pharmacokinet.* 22:359-374(1992))。以肝素與ATIII經由其高親和性五糖類序列結合及與凝血酶經由毗連的13糖類序列結合會引起ATIII/凝血酶的失活作用。在高親和性五糖類序列與ATIII結合只引起ATIII/因子Xa複合物的失活作用。低分子量肝素衍生物(LMWH)已於最近成為處理主要的血管血栓條件的護理標準(Hirsh, J.和Levine, M. N., *Blood.* 79:1-17(1992))。以肝素的酵素或化學裂解法形

(48)

成 LMWH，其係有效的因子 Xa 抑制劑，因為彼等包括高親和性五糖類序列。但是，彼等不包括使凝血酶抑制劑有效的充份額外的糖類單元數量(Hhirsh, J.和 Levine, M. N., Blood 79:1-17(1992))。因此，LMWH 比標準肝素成為更受歡迎的抗血栓劑，因為彼等改進對以重量調整之劑量的藥物動力學及更可預期的抗凝結反應。

SH 及 LMWH 兩者帶有高的淨負(陰離子)電荷。出血性併發症與以兩種試劑的抗血栓治療有關聯及過量服用可以引起嚴重的出血。以魚精蛋白(protamine)可以中和肝素效應，由於其正電荷，但是魚精蛋白醫療法也有嚴重相反的副作用，包括低血壓、肺高壓及特定的血液細胞損傷，包括血小板及淋巴細胞(Wakefield, T. W.等人之 J. Surg. Res. 63:280-286(1996))。重要的是魚精蛋白不是 LMWH 有效的解毒劑(Diness, V. O.和 Ostergaard, P. B., Thromb. Haemost. 56:318-322(1986))，所以只可以支援性策略處理遭遇來自 LMWH 的出血性併發症的病患，直到清除血液的抗凝結劑為止。而且，LMWH 的效應典型會在皮下投藥之後延續 12-24 小時，所以缺乏有效的解毒劑係其臨床應用嚴重的缺陷。咸信以魚精蛋白硫酸鹽中和 SH 及 LMWH 的負臨床效應的能力差異係由魚精蛋白硫酸鹽與 SH、LMWH 及血清蛋白的結合親和性的差異所造成的(Diness, V. O.和 Ostergaard, P. B., Thromb. Haemost. 56:318-322(1986))。因此，對發展與 SH 及 LMWH 抗血栓醫療法有關聯的出血性併發症而言安全且有效的解毒劑有強力的

(49)

需求。

因此，在某些方面中，本發明關於提供在動物中的低分子量肝素過量服用之解毒劑的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含如上述定義之式 I 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

在某些方面中，本發明也關於提供在動物中的低分子量肝素過量服用之解毒劑的方法，該方法包含以有效量之醫藥組成物投予動物，該組成物包含如上述定義之式 Ia 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

在本發明的某些方面中，以本發明的聚合物與寡聚物用作抗感染劑。例如，將塗料、漆料及黏著劑全部曝露於微生物污染，並用在不希望微生物生長的位置。因此，可將本發明的聚合物與寡聚物併入供塗覆於抑制細菌種類在其表面上生長的表面所調配的拋光劑、漆料、噴劑或洗滌劑中。這些表面包括(但不限於此)如面板、書桌、椅子、實驗檯、桌子、地板、床頭櫃、工具或設備、門把及窗戶之類的表面。也可將本發明的聚合物與寡聚物併入肥皂及手乳液中。本發明的清潔劑、拋光劑、漆料、噴劑、肥皂、手乳液或洗滌劑包括本發明的聚合物與寡聚物，其提供彼等制菌特性。彼等可隨意包括適合的溶劑(類)、載體(類)、增稠劑、顏料、香料、除臭劑、乳化劑、界面活性劑、濕潤劑、蠟或油。例如，在本發明的某些方面中，將

(50)

聚合物或寡聚物併入作為在醫藥上可接受之皮膚清潔劑之外用調配物中，特別係用於人類手部表面。包括本發明的抗微生物聚合物與寡聚物的清潔劑、拋光劑、漆料、噴劑、肥皂、手乳液和洗滌劑及類似物有用於家庭及機構，特別(但並非唯獨)有用於預防院內感染的醫院設置。

在本發明的其它方面中，以本發明的聚合物與寡聚物用作保存劑，並可在殺死在食物中的微生物種類或抑制其生長的方法中使用。在本發明的某些方面中，將聚合物與寡聚物作為保存劑加入食物中。可以本發明的聚合物或寡聚物處理的食物包括(但不限於此)非酸性食品，如蛋黃醬或其它的蛋製品、馬鈴薯製品及其它的蔬菜或肉類製品。在某些方面中，加入食物中的聚合物或寡聚物係可食性調配物的一部份，可隨意包括適合於方便混合或溶解成特殊食物的介質或載體。以不妨礙喜好食品的熟悉味道的介質或載體較佳，如熟諳食品加工技術的人已知的物質。

在本發明還有的其它方面中，本發明的聚合物與寡聚物提供只殺死與表面接觸的表面調解之殺微生物劑，並用作表面調解之抗感染劑或保存劑。

可將任何曝露於細菌或微生物污染或易受其感染的物體以本發明的聚合物與寡聚物處理，提供微生物表面。為了提供微生物表面，故將本發明的聚合物或寡聚物以適當的方法(包括以共價鍵結、離子交互作用、庫侖(coulombic)交互作用、氫鍵結或交聯)附著或塗覆在幾乎任何基板上或併入其中，包括(但不限於此)木頭、紙、合成聚合物(塑

(51)

料)、天然和合成纖維、天然和合成橡膠、布、玻璃及陶瓷。合成聚合物的實例包括具有熱固性或熱塑性的彈力變形聚合物，並包括(但不限於此)聚丙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚對苯二甲酸乙二醇酯、聚胺基甲酸甲酯、聚酯(如聚乳酸交酯、聚乙醇酸交酯)、橡膠(如聚異戊二烯、聚丁二烯或乳膠)、聚四氟乙烯、聚砵及聚乙烯砵聚合物或共聚物。天然橡膠的實例包括棉、羊毛及亞麻。

以食品引起的病原菌感染發生率受到持續的關注，並使抗微生物包裝物質、器具及表面可以具有價值性。在衛生護理及醫學設備領域中，抗微生物儀器、包裝及表面的應用顯而易見。內用或外用的人類或動物衛生產品全部可以隱藏及傳遞病原菌，包括(但不限於此)手術用手套、植入式設備、縫合線、導管、透析薄膜、濾水器及植入器。

可將本發明的聚合物與寡聚物併入任何這些設備及植入器中，提供殺死與表面接觸的有機體或抑制其生長的表面調解之抗微生物表面。例如，在本發明的某些方面中，將本發明的聚合物與寡聚物併入在易受細菌污染的物質中使用的可紡織纖維中，包括(但不限於此)織物、手術衣及地毯。眼科溶液及隱形眼鏡也容易受污染及引起眼部感染。併入本發明的聚合物與寡聚物的隱形眼鏡及清潔溶液用的抗微生物貯存容器因此可以非常有價值。

因此，在某些方面中，本發明關於殺死微生物或抑制其生長的方法，該方法包含以有效量之如上述定義之式 I 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物與微生物接

(52)

觸。

在某些方面中，本發明關於殺死微生物或抑制其生長的方法，該方法包含以有效量之如上述定義之式 Ia 聚合物或寡聚物，或其可接受之鹽或溶劑化物與微生物接觸。

將本發明的聚合物與寡聚物設計成能夠採取兩性構型，其允許分子的極性及非極性區域分離成不同的空間區域。這些構型包括(但不限於此)重複二級結構，如 α -螺旋及 β -摺頁結構。

例如，在本發明的某些方面中，式 I 及 Ia 聚合物與寡聚物係均聚物，其中例如將一個單體以非極性及極性取代基兩者取代；或共聚物，其中例如將一個單體以極性取代基取代及將其它單體以非極性取代基取代或未經取代。因為聚合物或寡聚物的兩性特性係以週期性側鏈圖案所授與，而非以精確的側鏈空間排列，所以也期待以其它的取代圖案產生面上兩性聚合物與寡聚物，並全部為本發明所涵蓋(參考圖 1)。

使用以電腦輔助的計算技術設計本發明的聚合物與寡聚物，如重新設計技術。用於設計聚合物與寡聚物的該途徑的目標係捕獲在以不貴的濃縮反應可以製備的傳統聚合物框架內的抗微生物肽結構及生物特性。因此，面上兩性係引入聚合物與寡聚物內的關鍵特性。電荷密度、疏水性及兩性程度也係使對抗微生物的致命活性達到最大及同時使對抗哺乳類細胞的活性減至最低的重要參數。

通用途徑如下：

(53)

1) 使用分子動力學及量子力場計算法限定應該折疊成既定的明確限定之立體結構的聚合物主鏈。自單體的重複單元組合聚合物主鏈。接著完成用於證明聚合物能夠採取希望的二級構型的廣泛性理論研究。

2) 製備用於以 X-射線晶體學的結構折疊分析的模型化合物(短鏈寡聚物)。

3) 接著將官能基以計算方式接枝在聚合物主鏈上，成為側鏈，賦與寡聚物或聚合物希望的面上兩性特性，並使多樣性達到最大及維持聚合物的似藥物特性。以計算方式選擇最好的官能機組合，以產生陽離子，兩性結構。

4) 合成用於證實彼等結構的代表性寡聚物與聚合物，並測量彼等的生物活性。

5) 完成用於確認聚合物以希望的構型與薄膜結合及作用機制係如設計所預期的生物物理研究。

6) 以所發現為基準再設計結構，使化合物的效力及選擇性達到最佳化，並再重複步驟 2-4。

在主鏈中的單體重複順序必須符合以主鏈採取的二級結構。參考例如 Arnt, L. 等人之 *Polymer Reprints* 44:1266-1267(2003)。在主鏈中的單體副單元不限於單環系芳基化合物。彼等可以係修改在基之間的距離及變更副單元週期性的聚環系芳族。

可以分子動力學及粗粒建模程式用於上述的設計途徑。參考例如於 2003 年 5 月 28 日提出申請的美國專利申請案第 10/446,171 號及於 2003 年 6 月 12 日提出申請的美

(54)

國專利申請案第 10/459,698 號。將美國專利申請案第 10/446,171 號及美國專利申請案第 10/459,698 號的內容全部併入本文以供參考。

用於設計聚合物與寡聚物的電腦輔助之計算技術確定可能的低能量構型，其具有幾何重複體，符合小於 7 個單體單元之合宜的順序重複體。一旦確定這些重複的腳手架及計算重複體次數時，則可將極性及非極性取代基併入單體中，授與分子兩性特性。

高階基本原理計算係一種確定可進入各種寡聚體的低能量構型的技術。雖然非常有力，但是不幸這些技術具有那些熟諳本技藝者已知的特定限制(MW 限制)。以分子動力模擬法提供可以有效適用於本發明假想的分子之替換技術。測定構型能量的關鍵要素係在鄰近或更遠的單體之間的強靜電交互作用(即分子間氫鍵結)及以主鏈扭轉或以大的官能基造成的剛性。為了模擬這些在分子力學計算時的交互作用，故必須測定代表性聚合物主鏈的實驗參數，即力場。可以使用密度泛函理論(DFT)在小模型化合物上完成基本原理計算，該化合物共用聚合物主鏈的基本結構連結性及產生必要的扭轉位能。完成這些計算法的步驟係：

1. 選擇與標的聚合物主鏈共用相似的扭轉圖案的簡單式模型化合物。

2. 以 BLYP/6-31G(d)理論值進行每一種化合物完整的幾何最佳化(多種初期構型確保獲得總體最小值)。

3. 使用 B3LYP/6-311G++(dp)或平面波 CPMD 計算

(55)

在上述步驟 2 所獲得的最穩定的幾何形式的單點能量。

4. 將相對扭轉強迫成設定角度，並重複步驟 2 及 3；

5. 以數種角度重複步驟 4；減去未鍵結之交互作用獲得扭轉能量。

6. 以能量相對於扭轉角擬合餘弦級數，該係數係力場參數。

在以結構及熱動力特性的電腦化斷定與具有相似的扭轉圖案及具有效的實驗數據的分子比較來證明力場的適用性之後，接著將配合的扭轉與模倣於 CHARMM(Brooks, B. R. 等人之 *J. Comp. Chem.* 4:187-217(1983)) 及 TraPPE(Martin, M. G.和 Siepmann, J. I., *J. Phys. Chem. B* 103:4508-4517(1999); Wick, C. D.等人之 *J. Phys. Chem. B* 104:3093-3104(2000))的分子動力場的鍵拉伸、彎曲、一-四、凡德瓦爾(van der Waals)及靜電位組合。爲了確定可以採取以極性基及非極性基排列在對立邊的週期性圖案構型，故可以 Gaussian 套裝獲得初期構型(賓州匹茲堡(Pittsburgh)的 Gaussian 公司於 1998 年的 Frisch, M.等人之 Gaussian 98(A.7 版))。接著使用並行化平面波 Car-Parrinello CP-MD(Car, R.和 Parrinello, M., *Phys. Rev. Lett.* 55:2471-2474(1985))程式(比較 Rothlisberger, U.等人之 *J. Chem. Phys.* 3692-3700(1996))獲得最小能量及強迫的幾何形式。可以氣相研究無側鏈之聚合物構型。使用 MD 及 MC 兩種方法使構型樣品化。前者有用於聚合物的

(56)

總體運動。以後者的偏置技術(Siepmann, J. I.和 Frenkel, D., Mol. Phys. 75:59-70(1992); Martin, M. G.和 Siepmann, J.I., J. Phys. Chem. B 103:4508-4517(1999); Vlugt, T. J. 等人之 Mol. Phys. 94:727-733(1998))允許有效取得具有許多以相對大的能障分開的局部低點組態的聚合物樣品。

檢查用於附接會給與二級結構兩性特性的側鏈基位置的可能構型。以所選擇的界面系統模式(正己烷/水，因為其計算簡單且便宜，同時完全模擬液體/水之雙層環境)進一步評估自氣相研究所選擇的聚合物，其具有適合的主鏈構型及在引入兩性的最佳位置處的側鏈。使用具有或不具有溶劑的週期性重複各種對稱的單元晶胞系列來重複上述的計算(又稱為變異的細胞分子動力學或 Monte Carlo 技術)，可以確定需要聚合物間交互作用的聚合物二級結構。以這些計算結果引導選擇合成用的候選物。

本發明的具體實施例係確定可以產生面上兩性聚合物的聚合物主鏈的計算技術，其係藉由：

(1) 選擇適合於以區域特異性引入極性(PL)基及非極性(NPL)的聚合物主鏈或腳手架；

(2) 利用基本原理量子力學計算法測定分子力學力場的參數；

(3) 使用分子動力學或分子力學計算法計算以能量進入的主鏈構型；

(4) 確定以能量進入的主鏈構型，其中幾何/構型重複體的週期性符合順許序重複性；

(57)

(5) 合成具有極性及非極性取代基之單體；及

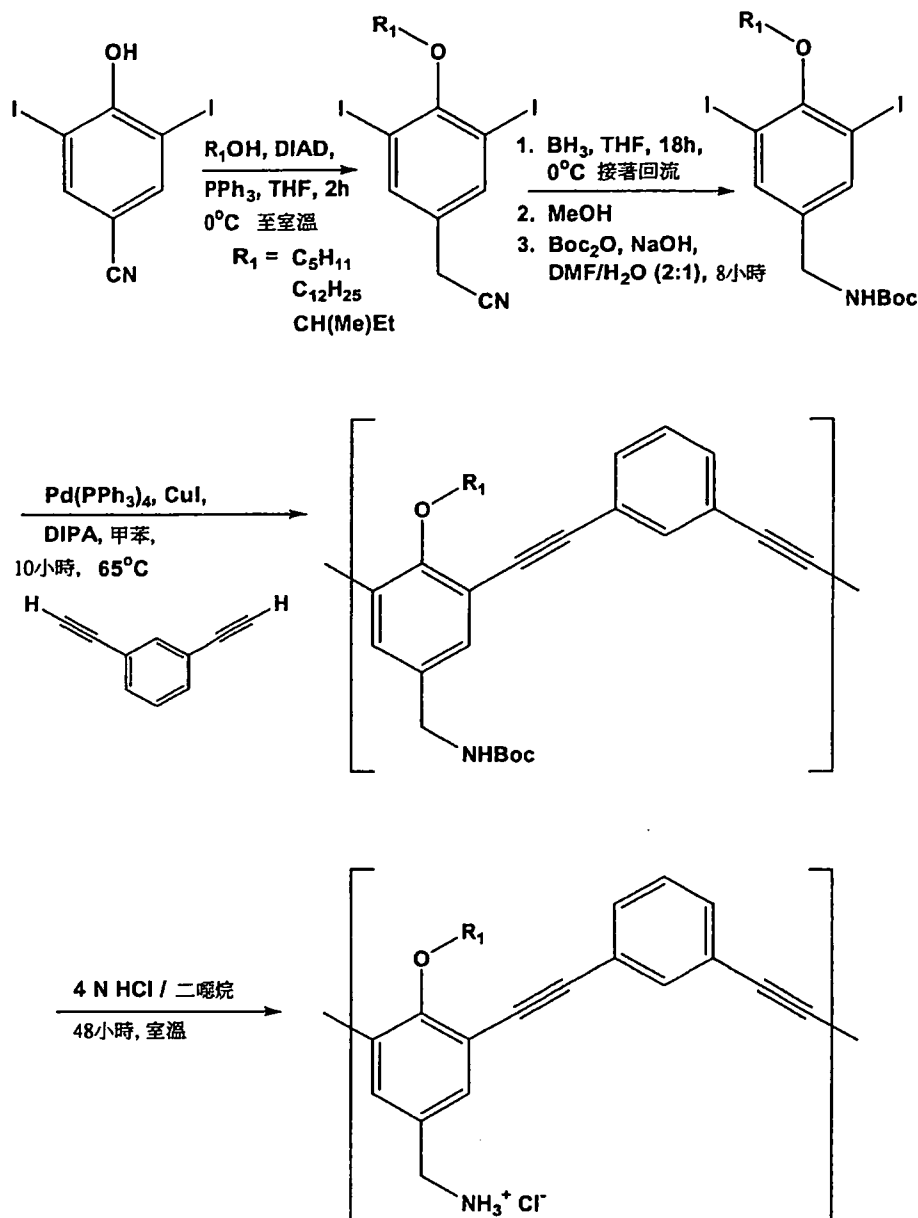
(6) 以溶液或固相合成法合成包含單體的抗微生物聚合物或寡聚物。

根據 WIPO Publ.第 02/072007 所陳述之步驟合成本發明的聚芳基和聚芳炔基聚合物，將其整個內容完全併入本文以供參考。

以流程 1 所陳述之通用方法可以合成苯炔基聚合物。在該方法中，將在甲苯/二異丙基乙胺(4:1 之比)中的等比例的二乙炔苯和適當的二碘基單體、3 莫耳 %之 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 及 6 莫耳 %之 CuI 裝入乾燥燒瓶中。將所得溶液在約 70°C 下加熱約 12 小時。將聚合物產物使用適當的溶劑沉澱及在減壓下乾燥。以 4M HCl /二噁烷完成 Boc 基的去保護作用。參考 Arnt, L.和 Tew, G. L., J. Am. Chem. Soc. 124:7664-7665 (2002)，包括實驗步驟及化合物特徵的支援資料(參考第 7665 頁)(可取自網際網路 <http://pubs.acs.org>)。將該文件的內含完全併入本文以供參考。也參考 Breitenkamp, R. B.和 Tew, G. N., Polymer Reprints 44:673-674 (2003)及 Arnt, L.等人之 Polymer Reprints 44:1266-1267 (2003)。將每一個這些文件的內容完全併入本文以供參考。

(58)

流程 1



在本發明的某些方面中，以那些熟諳本技藝者熟知的固相合成步驟合成本發明的寡聚物。參考例如 Tew 等人 (Tew G. N. 等人之 Proc. Natl. Sci. USA 99:5110-5114(2002))。例如，以下述的實例 1 為實例的方法，使用固相合成步驟可以合成式 Ia 之苯炔基寡聚物。參考例如 Barany, G. 等人之 Int. J. Pept. Prot. Res. 30:705-

(59)

739(1987); Solid-phase Synthesis: A Practical Guide, Kates, S. A.和 Albericio, F., eds., Marcel Dekker, New York (2000); 及 Dörwald, F. Z., Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions, 2nd Eed., Wiley-VCH, Weinheim (2002)。

熟諳本技藝者將理解可以些修改用於產生本發明的聚合物與寡聚物的合成法，以便於產生不同的分子量範圍。聚合物化學家可輕易認知以聚合物技藝已知的技術可以改變聚合物的鏈長度。胺基酸寡聚物的固相及溶液相合成法進階成為有效製備具有限定順序及尺寸之均勻的寡聚物技術，並且這些技術可以適用於本發明。

因此，可以合成具有分子量範圍的本發明聚合物與寡聚物。聚合物與寡聚物的分子量係以從約 300 道爾頓至約 1,000,000 道爾頓為範圍。本發明較佳的聚合物具有從約 400 道爾頓至約 120,000 道爾頓(約 2 至約 500 單體單元)為範圍之平均分子量。尤其佳的聚合物具有從約 1,000 道爾頓至約 25,000 道爾頓(約 5 至約 100 單體單元)為範圍之平均分子量。本發明的寡合物具有從約 300 道爾頓至約 6,000 道爾頓(約 2 至約 25 單體單元)為範圍之分子量，較佳的寡聚物具有從約 300 道爾頓至約 2,500 道爾頓(約 2 至約 10 單體單元)為範圍之分子量。

經適當取代之胺基的合成法係非常直接的作用。以上述的流程 1 例證用於間-伸苯基衍生物的單體之製備實例。此外，鄰-及對-二鹵化物或酞酸係適合於各種偶合反

(60)

應的前驅體，並有許多適合併入極性及非極性側鏈的路徑。可將單體上的酚系基烷基化，產生極性及非極性取代基。以非極性側鏈與作為烷基化試劑的乙基溴的標準的 Williamson 醚合成法完成以市售取得的酚之烷基化作用。可以雙官能烷基化試劑引入極性側鏈，如 $\text{BOC-NH}(\text{CH}_2)_2\text{-Br}$ 。另一選擇係可將酚基烷基化，引入希望的極性側鏈，其係藉由使用與 $\text{BOC-NH}(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ 、三苯膦及乙炔二羧酸二乙酯的 Mitsunobu 反應。本技藝熟知用於合成適當的單體的必要方法。

在本發明的某些方面中，在本文所揭示的面上兩性聚合物與寡聚物提供以表面調解之殺微生物劑，殺死與表面接觸的微生物。就這些應用而言，可將聚合物與寡聚物以適當方法（包括共價鍵結、離子交互作用、庫侖交互作用、氫鍵結或交聯）附著、塗覆在幾乎任何基質上或併入其中，包括（但不限於此）木頭、紙、合成聚合物（塑料）、天然和合成纖維、天然或合成橡膠、布、玻璃及陶瓷。在 WIPO Publ.第 WO 02/072007 號中揭示以本發明的聚合物與寡聚物附著、塗覆及併入適當的物質或基質中的步驟。也在 WO 02/072007 中揭示適當的基質及物質。

以那些熟諳本技藝者熟知的方法可以測試本發明的聚合物與寡聚物的抗微生物活性。參考例如 Tew G. N.等人之 Proc. Natl. Sci. USA 99:5110-5114(2002)。

根據那些熟諳本技藝者熟知的步驟進行抗微生物測試。例如，使用以大腸桿菌或必要時另一種菌株（如例如

(61)

枯草菌、綠膿桿菌、克雷白氏肺炎桿菌、傷寒沙門氏菌、淋病雙球菌、巨大芽孢桿菌、金黃色葡萄球菌、鏈狀腸球菌、黃色微球菌或化膿性鏈球菌)的微培養基稀釋技術完成抗微生物測試。可以篩選的其它特異性細菌株包括抗氯苯甲青霉素及鏈霉素之大腸桿菌 D31、抗萬古霉素之鏈狀腸球菌 A436 及抗青黴素之金黃葡萄球菌 5332。可將經發現具有活性的任何聚合物或寡聚物純化成均勻性及再測試，獲得準確的 IC_{50} 。二級篩選包括克雷白氏肺炎菌 Kp1、傷寒沙門氏菌 S5 及綠膿桿菌 10。傳統的微培養基稀釋技術只評估介於 18-24 小時之間的單數據點，但是可將測量延伸至 24 小時，以監控經由整個生長期的細胞生長。在 LB 培養液中(其係使蛋白質表現的細胞生長典型所使用的豐富培養液)進行這些實驗，並代表決定性的活性初期篩選。因為鹽濃度、蛋白質及其它溶質可以影響抗生素活性，所以可將在豐富培養液中未展示任何活性的物質在基本培養液中(M9)再測試，以測定豐富培養液是否具有限制的活性。已觀察到在培養液與活性之間的沒有任何關係，與經由全面的薄膜毀壞所相信的作用模式一致。

可以進行標準的檢定法來測定本發明的聚合物或寡聚物是否具有制菌性或殺菌性。那些熟諳本技藝者熟知這些檢定法，並根據那些熟諳本技藝者所熟知的步驟進行，例如，以欲測試之聚合物或寡聚物經隔夜培育大腸桿菌細胞及接著使混合物覆蓋在瓊脂平盤上。參考例如 Tew G. N. 等人之 Proc. Natl. Sci. USA 99:5110-5114(2002))及 Liu,

(62)

D.和 DeGrado, W. F.(Liu, D.和 DeGrado, W. F., J. Amer. Chem. Soc. 123:7553-7559(2001))。

那些熟諳本技藝者也熟知測定本發明的聚合物與寡聚物的抗病毒及抗黴菌活性的檢定法。例如，抗病毒檢定法，參考 Belaid 等人(Belaid, A.等人之 J. Med. Virol. 66:229-234(2002)), Egal 等人(Egal, M.等人之 Int. J. Antimicrob. Agents 13:57-60(1999)), Andersen 等人(Andersen, J. H.等人之 Antiviral Rs 51:141-149(2001))及 Bastian, A.和 Schafer, H.(Bastian, A.和 Schafer, H., Regul. Pept. 15:157-161(2001))。也參考 Cole, A. M.等人之 Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:1813-1818(2002)。例如，抗黴菌檢定法，參考 Edwards, J. R.等人之 Antimicrobial Agents Chemotherapy 33:215-222(1989)及 Broekaert, W. F.等人之 FEMS Microbiol. Lett. 69:55-60(1990)。將每一個這些文件的整個內容完全併入本文以供參考。

那些熟諳本技藝者熟知測量本發明聚合物與寡聚物對細菌及真核生物細胞的胞毒選擇性的檢定法。例如，以測定聚合物或寡聚物的溶血活性來評定胞毒選擇性。以測量在聚合物或寡聚物的存在下培育之後的人類紅細胞溶血程度及測定 HC_{50} 值來進行溶血活性檢定法。 HC_{50} 值代表引起 50%血紅蛋白釋放的聚合物濃度。參考例如 Liu, D.和 DeGrado, W. F.(Liu, D.和 DeGrado, W. F., J. Amer. Chem. Soc. 123:7553-7559(2001))及本文引證的參考文。也參考 Javadpour, M. M. 等人之 J. Med. Chem. 39:3107-

(63)

3113(1996)。

可以使用囊泡洩漏檢定法確認本發明的聚合物或寡聚物與磷脂雙層(一種細胞薄膜模式)交互作用及毀壞該雙層。那些熟諳本技藝者熟知囊泡洩漏檢定法。參考例如 Tew G. N.等人(Tew G. N.等人之 Proc. Natl. Sci. USA 99:5110-5114(2002))及本文引證的參考文。

那些熟諳本技藝者熟知測定本發明的聚合物或寡聚物的肝素中和活性的檢定法，並常使用或活化之部份促凝血酶原激酶時間檢定法(其中有或沒有試驗化合物的存在下測量在固定的肝素濃度存在下延緩活化之血漿的凝血時間)，或因子 X 檢定法進行。參考例如 Kandrotas (Kandrotas, R. J., Clin. Pharmacokinet. 22:359-374(1992)), Wakefield 等人(Wakefield, T. W.等人之 J. Surg. Res. 63:280-286(1996)) 及 Diness, V. 和 Østergaard, P. B.(Diness, V. O.和 Østergaard, P. B., Thromb. Haemost. 56:318-322(1986))及本文引證的參考文。也參考 Wong P. C.等人之 J. Pharm. Exp. Therap. 292:351-357(2000)及 Ryn-McKenna, J. V.等人之 Thromb. Haemost. 63:271-274(1990)。

以任何數種投藥路徑提供醫療應用的本發明聚合物與寡聚物，包括(但不限於此)經口、含片、經眼、經耳、經鼻、局部、非經腸(即肌肉內、腹膜內、腹腔內、皮下、脊髓內、胸腔內、靜脈內和主動脈內)、吸入、經皮膚、陰道內、經黏膜、經尿道、直腸及經肺投藥。

(64)

將本發明的聚合物與寡聚物以任何使彼等具有活性的路徑以慣用方式投藥。投藥可經全身、局部或口服。例如，投藥可以非經腸、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、經皮膚、口服、含片或經眼路徑，或經陰道內、以吸入、以長效型注射液或植入劑投藥，但不限於此。因此，聚合物與寡聚物的投藥模式(或單獨或與其它藥劑併用)可經舌下、可注射(包括經皮下或肌肉內注射的短效型、長效型、植入及小藥丸型)或使用陰道乳膏、栓劑、子宮托、陰道環、直腸栓劑、子宮內裝置及經皮膚型式，如貼片及乳膏，但不限於此。

特殊的投藥模式將依據指示而定(例如，是否以聚合物或寡聚物投藥治療微生物感染或提供與肝炎醫療法有關聯的出血性症狀之解毒劑)。投藥模式可依據標的的病原菌或微生物而定。特殊的投藥路徑及劑量攝取的選擇係由臨床人員根據臨床人員已知的方法調整或滴定，以便於獲得最佳的臨床反應。欲投藥之聚合物或寡聚物量係具有醫療有效的量。欲投予之劑量將依據欲治療之病患特徵而定，例如，欲治療之特殊動物、年齡、重量、健康、如果有任何同時治療的型式及治療頻率，並可為熟諳本技藝者輕易測定(例如，以臨床人員)。

提供任何數種形式的含有式 I 及式 Ia 寡聚物之醫藥組成物，包括(但不限於此)膠囊、藥片、錠劑、液體溶液、液體乳液、液體懸浮液、液體滴劑、液體噴劑、凝膠、乳膏、軟膏、皮膚貼片、粉劑調配物及本技藝已知的其它調

(65)

配物。

因此，包含聚合物與寡聚物及適合的載體之醫藥調配物可為固體劑型，其包括(但不限於此)藥片、膠囊、藥袋、小藥丸、藥丸、藥粉和藥粒；局部劑型，其包括(但不限於此)溶液、藥粉、流體乳液、流體懸浮液、半固體、軟膏、糊狀物、乳膏、凝膠和膠凍及泡沫；以及非經腸劑型，其包括(但不限於此)溶液、懸浮液、乳液和乾藥粉；其包含如本發明熟習的有效量之聚合物或寡聚物。本技藝也已知可這些調配物中包括活性成份與在醫藥上可接受之稀釋劑、填充劑、崩散劑、結合劑、潤滑劑、界面活性劑、疏水性媒劑、水溶性媒劑、乳化劑、緩衝劑、含水劑、保濕劑、溶解劑、保存劑及類似物。在本技藝已知投藥裝置及方法，以及技藝人員可以參照各種用於引導的藥理文獻。例如，可以諮詢 Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc.(1979)；及 Goodman & Gilman 的第六版 The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, MacMilan Publishing Co., New York (1980)。

可將聚合物與寡聚物調配成以注射投藥的非經腸投藥，例如，以快速注射或連續灌注。可將聚合物與寡聚物經約 15 分鐘至約 24 小時期間經皮下連續灌注方式投藥。可以提供單位劑型的注射用調配物，例如，在加入保存劑的安瓶或多次服用之容器中。組成物可以採取如在油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液之類的型式，並可以包

(66)

括調配劑，如懸浮劑、安定劑及/或分散劑。

以組合這些化合物與本技藝熟知的在醫藥上可接受之載體可輕易調配用於口服投藥的聚合物與寡聚物。這些載體能夠使本發明的化合物調配成欲治療之病患以口服攝入之藥片、藥丸、糖衣藥丸、膠囊、凝膠、糖漿、泥漿、懸浮液及類似物。口服使用的醫藥製劑的獲得可藉由加入固體賦形劑、隨意研磨所得混合物及處理成顆粒混合物，在若必要時加入適合的輔助劑之後，獲得藥片或糖衣藥丸核心。適合的賦形劑包括(但不限於此)填充劑，如糖(包括(但不限於此)乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇)；纖維素製劑，如(但不限於此)玉米澱粉、麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、白明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)和聚乙炔環吡啶酮(PVP)。若必要時，可以加入崩散劑，如交聯聚乙炔環吡啶酮、瓊脂或藻酸或其鹽，如藻酸鈉。

糖衣藥丸核心可以具備適合的塗層。可就該目的使用濃縮糖溶液，其可隨意包括阿拉伯膠、滑石粉、聚乙炔環吡啶酮、卡伯波(carbopol)樹脂、聚乙二醇、及/或二氧化鈦、天然漆溶液及適合的有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料加入藥片或糖衣藥丸塗層中，以確定不同的活性化合物劑量的組合物或使其特徵化。

可以口服使用的醫藥製劑包括(但不限於此)以白明膠所製成的推進裝配式膠囊與以白明膠及增塑劑(如甘油或山梨醇)所製成的軟式密封型膠囊。推進裝配式膠囊可以

(67)

包括與填充劑(如例如乳糖)、結合劑(如例如澱粉)及/或潤滑劑(如例如滑石粉或硬脂酸鎂)及可隨意選用的安定劑摻合之活性成份。在軟膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮在適合的液體中，如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外，可以加入安定劑。所有口服投藥用之調配物應該具有適合於這種投藥的劑量。

用於含片投藥的聚合物與寡聚物組成物可以採取以慣用方式調配的例如藥片或錠劑型式。

可將根據本發明以吸入投藥用的聚合物與寡聚物方便以氣霧呈現型式輸送，其係使用適合的推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它適合的氣體)自加壓包裝或噴霧器呈現的型式。在加壓型氣霧的例子中，以提供輸送計量值之閥可以測定單位劑量。可以調配包括化合物與適合的藥粉基底(如乳糖或澱粉)之藥粉混合物供在吸入器或灌入器中使用的例如白明膠膠囊及匣。

可將本發明的聚合物與寡聚物調配成直腸組成物，如栓劑或留置性灌腸液，例如，包括慣用的栓劑基底，如可可油或其它的甘油酯。

除了先前所述的調配物之外，也可將聚合物與寡聚物調配成長效型製劑。可將這些長期作用的調配物以植入(例如，皮下或肌肉內)或肌肉內注射方式投藥。可將長效型注射液以約 1 至約 6 個月或更長的間隔投藥。因此，例如，可將聚合物與寡聚物以適合的聚合物或疏水性物質

(68)

(例如，成為在可接受之油中的乳液)或離子交換樹脂調配，或調配成微溶性衍生物，例如，成為微溶性鹽。

可將以皮膚投藥的本發明聚合物與寡聚物例如塗抹於藥布上，或以接著供予有機體的皮膚醫療系統塗抹。

本發明的聚合物與寡聚物的醫藥組成物也可以包含適合的固體或凝膠相載體或賦形劑。這些載體或賦形劑的實例包括(但不限於此)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、白明膠及聚合物，如例如聚乙二醇。

也可將聚合物與寡聚物與其它的活性成份組合投藥，如例如佐劑、蛋白酶抑制劑或其它可相容藥物或化合物，其中組合物務必具有達到本文所述之方法的期望效應的希望或優點(例如，控制以有害的微生物引起的感染或治療與肝素醫療法有關聯的出血性併發症)。例如，可將本發明的聚合物及寡聚物與其它的抗生素投藥，包括(但不限於此)萬古霉素、賽普洛、米瑞派尼(merapenem)、歐西辛林(oxicillin)及阿米卡辛(amikacin)。

關於其中使用本發明的聚合物與寡聚物作為抗感染劑及/或保存劑的那些應用，例如，在清潔劑、拋光劑、漆料、噴劑、肥皂、手乳液或洗滌劑中，可將聚合物與寡聚物併入清潔劑、拋光劑、漆料、噴劑、肥皂、手乳液或洗滌劑調配物中，視需要與適合的溶劑(類)、載體(類)、增稠劑、顏料、香料、除臭劑、乳化劑、界面活性劑、濕潤劑、蠟或油組合。如果聚合物或寡聚物係用作食物中的保存劑時，則可將聚合物或寡聚物加入食物中，成為也可以

(69)

包括方便混合或溶解在食物中的適合介質或載體的任何可食用調配物的一部份。加入或併入清潔劑、拋光劑、肥皂等調配物或食物中的聚合物或寡聚物量係充份殺死預期的微生物種類或抑制其生長的量，並可為熟諳本技藝者輕易測定。

關於其中使用本發明的聚合物與寡聚物作為以表面調解之殺微生物劑的那些應用，例如，在一些作為抗感染劑及作為保存劑的應用中（例如，包括（但不限於此）醫學裝置，如導管、繃帶和植入裝置，或食品容器及食品處理設備），可將聚合物與寡聚物以適當方法（包括共價鍵結、離子交互作用、庫侖交互作用、氫鍵結或交聯）附著、塗覆在幾乎任何基質上或併入其中，包括（但不限於此）木頭、紙、合成聚合物（塑料）、天然和合成纖維、天然或合成橡膠、布、玻璃及陶瓷。

在 WIPO Publ.第 WO 02/072007 號中揭示以本發明的聚合物與寡聚物附著、塗覆及併入適當的物質或基質中的步驟，將其內容完全併入本文以供參考。也在 WO 02/072007 中揭示適當的基質及物質。

以下的實例係本發明的方法及組成物的例證（但不限於此）。以那些熟諳本技藝者一般遭遇及明白的各種條件及參數的其它適合的修改及修造係在本發明的精神及範圍內。

實例 1

(70)

苯炔基寡聚物的合成法

可以使用以下的通用方法合成苯炔基寡合物。

以二溴基苯甲酸開始，將適當的二溴化物羧酸酯單體轉變成對應的氰化物及接著還原成胺。將二溴化物與二乙炔基苯經由 Sonogashira 偶合反應，得到最終的三聚物。以 N,N'-雙(特丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒處理胺及接著以 Boc 去保護作用，獲得胍基衍生物。參考例如 Arnt, L. 和 Tew, G. L., J. Am. Chem. Soc. 124:7664-7665 (2002)，包括實驗步驟及化合物特徵的支援資料(參考第 7665 頁)(可取自網際網路 <http://pubs.acs.org>)。

根據如圖 2 所例證的該步驟合成苯炔基三聚物 3。以二溴基苯甲酸開始，將二溴基苯甲酸單體轉變成對應的氰化物及接著還原成胺(50%總產率)。接著將二溴化物與二乙炔基苯經由 Sonogashira 偶合反應，得到最終的三聚物，具有 30%產率。以 N,N'-雙(特丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒處理胺及接著以 Boc 去保護作用，獲得胍基衍生物。

實例 2

苯炔基寡聚物的抗微生物活性

測試苯炔基三聚物寡聚物系列在活體外的抗微生物活性及對細菌或哺乳類細胞的選擇性。

使用以美國臨床實驗室標準化委員會(NCCLS)建議的標準微培養基稀釋檢定法的修改法進行抗細菌檢定法，已

(71)

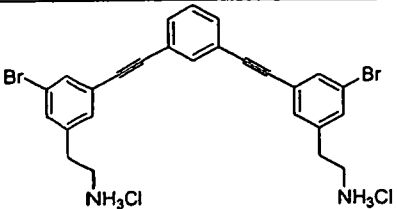
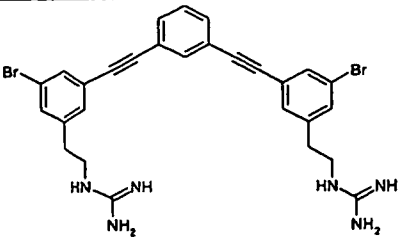
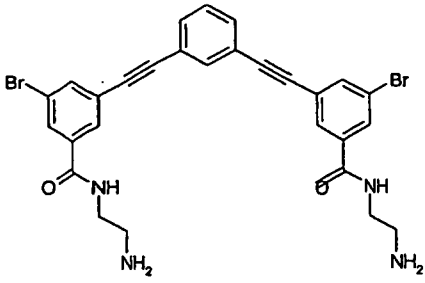
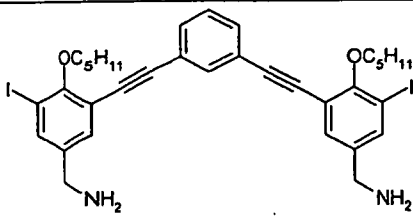
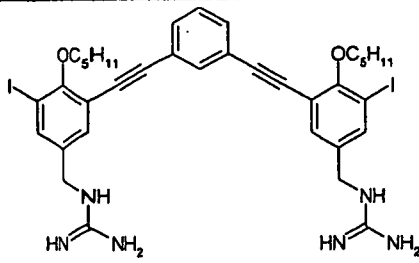
發展以其測定陽離子劑在活體外的抗微生物活性(Liu, D. 和 DeGrado, W. F., J. Amer. Chem. Soc. 123:7553-7559(2001); Steinberg, D. A.等人之 Antimicrob. Agents Chhemother. 41:1738-1742(1997); Yan, H.和 Hancock, R. E. W., Antimicrob. Agents Chemother. 45:1558-1560(2001); Amsterdam, D., "Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media", in Antibiotics in Laboratory Medicine, 4th edition, Loman, V., ed., Williams and Wilkens, Baltimore, MD(1996), pp.52-111)。進行使抗微生物試劑的損失降至最低的修改法，由於在玻璃或塑料表面上的吸附作用及在高濃度下的沉澱作用。該步驟係抗細菌活性最嚴謹的試驗，因為生長培養液的高離子強度，其可以抑制陽離子劑的作用，但是更好反映人類主體的活性。在微盤讀取機上測量在 600 奈米下的培養物光學密度，以評定以每一種化合物在培育 18 至 20 小時之後的細菌細胞生長。測定每一種化合物的 MIC(最小的抑制濃度)。

使用如上述的步驟設計、合成及測試芳基醯胺寡聚物的抗微生物活性。測量在欲測試之寡聚物存在下培育 1 小時之後的人類紅細胞的溶血作用，以檢定細菌相對於哺乳類細胞的胞毒選擇性(Liu, D.和 DeGrado, W. F., J. Amer. Chem. Soc. 123:7553-7559(2001))，並測定寡聚物的 IC₅₀。HC₅₀ 值代表引起 50%血色素釋放的寡聚物濃度。

將結果呈現在表 1 中。

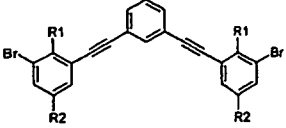
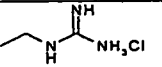
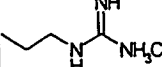
(72)

表 1. 苯炔基寡聚物的抗細菌活性

苯炔基 三聚物 化合物 編號	結構	大腸 桿菌	枯草芽 胞桿菌	肺炎鏈球菌	溶血作用
		MIC(微克/毫升)			HC ₅₀ (微克/毫升)
3		0.8	1.6	1.7	75
2		3.2	1.6		8
4		50	25		12.5
5		25	100		<12.5
6		6.4	3.2		5

(73)

表 2. 苯炔基結構-活性關係

主鏈	R1	R2	化合物	MIC ₉₀ (微克/毫升)		HC ₅₀ (微克/毫升)	選擇率 HC ₅₀ /MIC _{大腸桿菌}
				大腸桿菌	枯草芽胞桿菌		
	OC ₅ H ₁₁		1	6.4	3.2	4.6	0.7
	H		2	1.6	1.6	8.5	5.3
	H		3	0.8	1.6	75	88.2

在表 1 及 2 中的數據顯示化合物 1 抑制革蘭氏陰性大腸桿菌及革蘭氏陽性枯草芽胞桿菌的生長。減低在 R1 的疏水性改進效力及使紅細胞毒性減低至較低的程度(化合物 2 及化合物 4)。進一步修改在 R2 的正電荷會明顯減低紅細胞毒性，同時也改進效力，得到高效力及選擇性化合物(只具有分子量 595，化合物 3)。化合物 3 對抗大腸桿菌 D31 的 MBC(定義成以細菌滴定法減少>3 對數)的實測值係 0.8 微克/毫升，確定殺細菌活性。

接著篩選化合物 3 對抗革蘭氏陰性細菌套組的生長抑制(MIC)活性。在篩選法中包括的革蘭氏陽性有機體係桿菌、李斯特菌(Listeria)及葡萄球菌種類。在表 3 中呈現的結果顯示化合物 3 具有對抗許多(如果不是全部)在套組中的細菌之廣效性及有效活性。化合物 3 有效抑制許多重要的人類病原菌的生長(包括李斯特菌、假單胞銅綠菌及金黃色葡萄球菌)，並也抑制一般具有抗微生物肽作用的細菌(乳酸球菌及沙門氏桿菌)的生長。對抗枯草芽胞桿菌及蠟樣芽孢桿菌(ATCC 21929)的有效活性認為化合物 3 也可

(74)

以抑制與這三種菌株的親緣關係為主的炭疽芽胞桿菌的生
長。

表 3.

有機體	MIC ₅₀₀	有機體	MIC ₅₀₀
蠟樣芽胞桿菌	1.7	乾燥奈瑟菌	3.4
枯草芽胞桿菌	1.7	奇異變形桿菌	>6.6
枯草桿菌	3.4	斯氏普魯菲登菌	>6.6
大腸桿菌 6C4468	1.7	變形桿菌	3.4
大腸桿菌 CIS	1.7	假單胞銅綠菌	3.4
大腸桿菌 D31	0.84	沙門氏桿菌	3.4
陰溝腸桿菌	1.7	黏質沙雷氏桿菌	3.4
乳酸球菌	0.84	金黃色葡萄球菌	1.7
克雷白氏腸產氣桿菌	3.4	表皮葡萄球菌	0.8
克雷白氏肺炎菌	1.7	腐生葡萄球菌	0.8
李斯特菌	1.7	無乳鏈球菌	0.4
和卡它菌	0.84	格氏鏈球菌	1.7

實例 3

苯炔基寡聚物對抗 A 組生物病原菌炭疽桿菌、圖萊裡
(tularensis)桿菌及鼠疫桿菌的抗細菌活性

爲了測量對抗有效的生物武器病原菌的效力，故測定
上述實例 2 的苯炔基寡聚物化合物 3 對抗炭疽桿菌及鼠疫
桿菌的 MIC₅₀₀ 值。

如以下方式建立炭疽桿菌及鼠疫桿菌培養物：關於鼠



(75)

疫桿菌培養物，將血瓊脂平盤以冷凍的鼠疫桿菌管 (YP.NM 4 儲備液) 劃線培養及在 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ 下培育 48 小時。在第二天結束時，以來自先前製備之血瓊脂平盤的菌落加入 10 毫升 Mueller Hinton II 培養液中 (BBL, Becton Dickinson, #3338743 批號) 及在 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ 下培育隔夜，建立小型培養物。將小型培養物以 1:10 稀釋及在 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ 下培育 3 小時，直到 OD_{600} 達到 0.115 (約 $4 \times 10^7 \text{cfu/毫升}$) 為止，建立大型培養物。接著將整份培養物稀釋成約 $5 \times 10^5 \text{cfu/毫升}$ ，供檢定法使用。關於炭疽桿菌培養物，將血瓊脂平盤以冷凍的炭疽桿菌管 (BA-NS-2 菌種儲備液) 劃線培養及在 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ 下培育隔夜。在隔天的早上，以來自先前製備之血瓊脂平盤的菌落分離在 10 毫升 Mueller Hinton II 培養液中 (BBL, Becton Dickinson, #0327000 批號) 及在 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ 下培育，建立小型培養物。在當日結束時，將先前的培養物在培養基中以 1:1000 稀釋及在 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ 下培育隔夜，建立新的小型培養物。將小型培養物以 1:1000 稀釋及在 37°C ， $5\%\text{CO}_2$ 下培育 6 小時，直到 OD_{600} 達到 0.3 (約 $2 \times 10^6 \text{cfu/毫升}$) 為止，建立大型培養物。

在 96 井平盤中使用化合物 3 及正控制劑 (賽普洛) 的二倍稀釋液系列 (重複進行) 進行 MIC (最小的抑制濃度)。在檢定井中的鼠疫桿菌接種源係 $4.1 \times 10^5 \text{cfu/毫升}$ 及炭疽桿菌接種源係 $8 \times 10^4 \text{cfu/毫升}$ (總計 200 微升體積)。將檢定盤插入生物篩選讀取機中 (Thermo Labsystems, Franklin, MA,

(76)

USA)及在 37℃，5%CO₂ 下培育。分別在 30 小時及 24 小時記錄鼠疫桿菌及炭疽桿菌的最終 MIC 值(表 4)。MIC 值代表顯示在只包括有機體的控制井中觀察到 ≤ 10% 之 OD₆₀₀ 的每一種化合物的最低濃度。

表 4. 24 小時及 30 小時的鼠疫桿菌及炭疽桿菌的 MIC₁₀₀ 值。

	MIC ₁₀₀ (微克/毫升)	
化合物	炭疽桿菌(24 小時)	鼠疫桿菌(30 小時)
賽普洛	0.125-0.25	0.0312
化合物 3	1	4

在二次篩選中，篩選對抗炭疽桿菌及鼠疫桿菌的多種臨床/野外分離物的化合物 3。根據 NCCLS 指南在與上述的那些相似的條件下進行 MIC 測定。在以 2%IsoVitalex 補充的以 Ca²⁺-調節的 Mueller Hinton 培養液中測試圖萊裡桿菌，並在 24 及 48 小時下讀取吸收值。使用賽普洛作為抗生素劑正控制品及使用金黃色葡萄球菌作為殺微生物劑控制品。MIC₁₀₀ 值代表以濁度判斷未引起在外觀上有任何生長的化合物最低濃度。

(77)

表 5. 炭疽桿菌及圖萊裡桿菌的臨床/野外分離物之 MIC₁₀₀ 值

菌 株	MIC ₁₀₀ (微克/毫升)	
	賽 普 洛	化 合 物 3
炭 疽 桿 菌 1099	0.03	1
炭 疽 桿 菌 A3	0.06	1
炭 疽 桿 菌 A58	0.03	1
炭 疽 桿 菌 A74	0.06	2
炭 疽 桿 菌 A60	0.015	1
炭 疽 桿 菌 A19	0.06	1
炭 疽 桿 菌 A73	0.03	1
炭 疽 桿 菌 AC1	0.03	1
炭 疽 桿 菌 RA3R	0.03	1
炭 疽 桿 菌 7611R	0.03	2
炭 疽 桿 菌 Vollum	0.06	2
炭 疽 桿 菌 127	0.03	1
圖 萊 裡 桿 菌 17137	0.03	1
圖 萊 裡 桿 菌 17135	0.03	1
金 黃 色 葡 萄 球 菌 AATCC29213	0.25	2

在兩組篩選中(表 4 及 5)，發現以化合物 3 對所有測試的生物武器病原菌株有效且可比較的生長抑制活性。以在並行的檢定法中測量以化合物 3 相對於金黃色葡萄球菌及以賽普洛(Cipro)相對於生物病原菌之期待的 MIC₁₀₀ 值

(78)

支持檢定法的完整性。

以自動篩選方式進行以表 4 結論的炭疽桿菌之 MIC 研究，以 2 小時間隔記錄總計 24 小時的有機體生長。化合物 3 展示在初及晚時間點的生長完全抑制作用，與快速的殺細菌活性一致(圖 3A)。以抗生素 Cipro 正控制品觀察到完全不同的生長抑制時序，其中在 MIC 及 2xMMIC 濃度下在初時間點觀察到暫時性細胞生長(圖 3B)。Cipro 係以涉及 DNA 合成作用的細胞內酵素的殺細菌抗生素，其係護理炭疽熱病毒感染的標準。這些結果顯示化合物 3 展示非常明顯超越 Cipro 的優點。對炭疽桿菌及其它的生物病原菌感染的有效治療法的一項重要的要求係在曝露之後及在感染達到抗生素醫療法成為無效階段之前(常在徵候出現前)立即處理。因此，以快速殺細菌化合物最好。

實例 4

苯炔基寡聚物對抗與院內感染有關聯的人類病原菌的抗細菌活性

篩選化合物 3 對抗大腸桿菌、金黃色葡萄球菌及抗氯苯甲青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)的抗細菌活性。將結果呈現在表 6 中。

(79)

表 6. 以革蘭氏陰性細菌(包括 MRSA)的 MIC 研究

	MIC ₁₀₀ (微克/毫升)			
化合物	大腸桿菌 OC2530	大腸桿菌 ATCC 25922	金黃色葡萄球菌 ATCC 29213	MRSA OC2878
化合物 3	0.5	2	0.5	0.5
阿米卡辛	2	1	2	64

根據以美國臨床實驗室標準化委員會(NCCLS)建議的標準微培養基稀釋檢定法的修改法進行生長抑制檢定法，已發展以其測定陽離子劑在活體外的抗微生物活性(Steinberg 等人之 Antimicrob. Agents Chemother. 41:1738(1997); Yan 和 Hancock, R. E. W., Antimicrob. Agents Chemother. 45:1558-1560(2001))。進行使抗微生物試劑的損失降至最低的修改法，由於在玻璃或塑料表面上的吸附作用及在高濃度下的沉澱作用。將來自瓊脂盤的細菌株接種在 5 毫升 DIFCO Mueller-Hinton 培養液中及在搖動器平臺上(180 轉/分鐘)以 37°C 培育 2 至 3 小時。將懸浮液稀釋成約 4×10^5 cfu/毫升及接種在平底的聚丙稀(Costar)96 井平盤中(96 微升體積)。製備在 DMSO 中的化合物儲備溶液，並在聚丙稀艾本多夫(eppendorf)管中以 0.01% 醋酸，0.2% 胎牛血清白蛋白進行化合物的兩倍稀釋液系列及加入平盤中(10 微升體積)，得到從 200 至 3.125 微克/毫升為範圍之最終濃度。在檢定法中的 DMSO 濃度不超過 1%。所有樣品重複進行三次。一組控制井只包括

(80)

具有稀釋緩衝液的培養基，供測試無菌性及提供空白的吸收讀取值。也包括含具有 DMSO 之細菌懸浮液的媒劑控制井(沒有任何化合物)。在培育隔夜(20 小時)之後，在微盤讀取機上測量在 600 奈米下的培養物光學密度(OD₆₀₀)，以評定細胞生長。MIC₁₀₀ 值代表未引起在外觀上有任何生長的化合物最低濃度。

在表 6 所呈現的結果顯示觀察到化合物 3 比阿米卡辛(廣效性氨基糖苷)具有更有效的抗藥物敏感性大腸桿菌及金黃色葡萄球菌株活性，同時觀察到比阿米卡辛更卓越的抗藥物敏感性金黃色葡萄球菌活性。MRSA 係目前成為大部份的院內感染的主要人類病原菌。

在二級篩選中(表 7)，測試化合物 3 對抗常與院內感染有關聯的革蘭氏陽性及革蘭氏陰性病原菌的臨床分離物(包括藥物敏感性細菌株)的生物抑制活性。此外，也測試非絲狀黴菌(酵母)白念珠菌的臨床分離物。在篩選時包括三種正控制性抗生素(左氧氟沙星(levofloxacin)、利奈唑胺(linezolid)和萬古霉素)及一種抗黴菌劑(兩性霉素)B，以證實檢定法的完整性。在具有以下改變的生長培養液的如上述修改的 NCCLS 條件完成生長條件：1)肺炎鏈球菌及化膿性鏈球菌：Mueller Hinton+2-5%溶胞之馬血液；2)嗜血桿菌：Mueller Hinton+NAD+酵母萃取物+羥高鐵血紅素；及 3)白念珠菌：RPMI 合成培養液(GIBCO)。

(81)

表 7. 化合物 3 對抗與院內感染有關聯的病源菌的活性

		左氧氟沙星	利奈唑胺	萬古霉素	化合物 3	AMP B
有機體	顯型	mic	mic	mic	mic	mic
白念珠菌		>8	>8	>32	1	2
白念珠菌		>8	>8	>32	0.5	2
白念珠菌		>8	>8	>32	1	2
白念珠菌		>8	>8	>32	0.5	2
白念珠菌		>8	>8	>32	0.5	2
金黃色葡萄球菌	OX-R	>8	2	1	0.5	
金黃色葡萄球菌	OX-R	4	2	1	0.5	
金黃色葡萄球菌	OX-R	0.25	2	1	0.5	
乳酸球菌		2	2	0.5	8	
乳酸球菌		4	2	1	8	
乳酸球菌		0.5	2	1	0.5	
乳酸球菌	VAN-R	>8	4	32	0.5	
乳酸球菌	VAN-R	>8	8	>32	0.5	
乳酸球菌	VAN-R	>8	2	>32	0.5	
糞腸球菌		1	2	1	1	
糞腸球菌		1	2	1	1	
糞腸球菌	VAN-R	>8	1	>32	1	
糞腸球菌	VAN-R	>8	2	>32	1	

(82)

		左氧氟沙星	利奈唑胺	萬古霉素	化合物 3	AMP B
有機體	顯型	mic	mic	mic	mic	mic
糞腸球菌	VAN-R	>8	1	>32	1	
假單胞銅綠菌	MDR	8	>8	>32	32	
假單胞銅綠菌	MDR	8	>8	>32	4	
假單胞銅綠菌	MDR	>8	>8	>32	16	
(嗜麥芽寡食單胞菌)		0.12	>8	>32	1	
(嗜麥芽黃單胞菌)						
(嗜麥芽寡食單胞菌)		0.25	>8	>32	1	
(嗜麥芽黃單胞菌)						
(嗜麥芽寡食單胞菌)		0.12	>8	>32	1	
(嗜麥芽黃單胞菌)						
表皮葡萄球菌		0.12	1	2	0.5	
表皮葡萄球菌		>8	1	2	0.5	
表皮葡萄球菌		8	1	2	0.5	
溶血性葡萄球菌		2	1	1	0.5	
溶血性葡萄球菌		>8	0.5	4	1	
溶血性葡萄球菌		0.12	1	2	0.5	
人性葡萄球菌		0.12	1	1	0.5	
人性葡萄球菌		>8	1	2	1	

(83)

		左氧氟沙星	利奈唑胺	萬古霉素	化合物 3	AMP B
有機體	顯型	mic	mic	mic	mic	mic
人性葡萄球菌		0.12	1	1	0.5	
腐生葡萄球菌		0.5	2	1	0.5	
腐生葡萄球菌		0.12	1	1	0.5	
腐生葡萄球菌		0.12	1	1	0.25	
嗜血性流感桿菌		≤ 0.03	>8	>32	4	
嗜血性流感桿菌		≤ 0.03	>8	>32	4	
嗜血性流感桿菌		≤ 0.03	8	>32	4	
化膿性鏈球菌		0.25	1	0.5	2	
化膿性鏈球菌		0.5	1	0.5	4	
化膿性鏈球菌		0.5	1	0.5	4	
肺炎鏈球菌		1	1	0.5	2	
肺炎鏈球菌		0.5	1	0.5	2	
肺炎鏈球菌	PEN-R	0.5	0.5	0.5	2	
肺炎鏈球菌	PEN-R	0.5	0.5	1	2	
肺炎鏈球菌	PEN-R	0.5	1	1	1	
糞腸球菌 ATCC 29212		0.5	2	4	1	
肺炎鏈球菌 ATCC 49619		0.5	1	0.5	2	

(mic = MIC₁₀₀)

(84)

在表 7 所呈現的結果顯示化合物 3 證明有效且廣效性對抗幾乎所有測試的菌株之抗微生物活性，包括所有的凝血陰性-葡萄球菌、抗歐西辛林(OX-R)金黃色葡萄球菌、抗萬股霉素(VAN-R)糞腸球菌、抗青霉素(PEN-R)肺炎鏈球菌及非絲狀黴菌(酵母)白念珠菌。觀察到以有效且中度抗微生物活性對抗各種多重抗藥物(MDR)之假單胞銅綠菌分離物。以所有控制性抗生素根據 NCCLS 指南得到預期的感受結果的發現支持檢定法的完整性。而且，化合物 3 對兩種常在先前的檢定法測試的控制性 ATCC 細菌株(糞腸球菌 ATCC 29212 和肺炎鏈球菌 ATCC 49619)得到預期的 MIC₁₀₀ 值。化合物 3 對抗革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌、抗藥物菌株及酵母的廣效活性顯示本發明的苯炔基化合物可為供全面或局部應用的醫療用途最好的抗微生物劑。

抗細菌性。為了以實驗測量以細菌對苯炔基寡聚物的抗微生物活性發生的抗藥性(或抗藥性不足)，故在化合物 3 的副-MIC(0.5x)濃度的存在下連續通過金黃色葡萄球菌。在每 24 小時的時間點測量 17 次連續通路的 MIC₁₀₀ 值，並將每一次通路的化合物濃度在 0.5x 先前通路所測量的 MIC₁₀₀。在檢定法中包括也設定在 0.5x 濃度下的兩種氟喹酮類(賽普洛及諾氟沙星(norfloxacin))兩者作為正控制品。包括金黃色葡萄球菌的細菌在該實驗範例中可輕易發展出對這兩種抗生素的抗藥性。

在早達通路 3 或 4 可輕易觀察到對賽普洛及諾氟沙星

(85)

兩者的抗藥性，並在通路 16 使增加的 MIC 分別達到 125 倍及 160 倍。在整個實驗過程期間未發現任何以化合物 3 一致增加的 MIC，其顯示細菌不可有效地躲避苯炔基的抗微生物作用。

實例 5

埋入聚胺基甲酸甲酯膜的苯炔基寡聚物的抗細菌活性

調查在併入聚胺基甲酸甲酯膜之後的苯炔基寡聚物的抗細菌活性保留性。爲了控制製造成本，故就物質應用而言，較佳的抗細菌聚合物與寡聚物的形式係聚合物。但是，在該初期研究使用寡聚物產生用於測定苯炔基聚合物的結構/活性關係的最可信賴的數據。

在將寡聚物併入聚胺基甲酸甲酯膜薄片之後，測試苯炔基三聚物化合物 3 的抗細菌活性保留性。以圖 4 例證結果。

將未處理的玻璃片、未處理的聚胺基甲酸甲酯膜及包括抗微生物寡聚物的聚胺基甲酸甲酯膜插入在 37°C 下生長的細菌(大腸桿菌 D31)培養物中 72 小時。將膜以包括抗微生物化合物的溶劑膨脹及允許其乾燥，得到以化合物 3 衍生的聚胺基甲酸甲酯。在該過程期間，以化合物 3 滲入膜中。在 62 小時培育期結束時，在未處理的玻璃及聚胺基甲酸甲酯表面上可輕易觀察到明顯的細菌生長。但是，在化合物 3-聚胺基甲酸甲酯膜上觀察到些許出現的生長，其顯示在併入塑料膜表面時的寡聚物保留其抗細菌活性。

(86)

使用李斯特菌代替大腸桿菌進行實驗，並觀察到相同的結果。

實例 6

寡聚物的抗病毒活性

如以上所述合成本發明的一或多種寡聚物(例如，苯炔基寡聚物化合物 3)，並測試彼等抑制在細胞培養時的 HIV 複製能力。在感染檢定法中使用兩種病毒：NLHX 或 YU2，分別使用 CXCR4 或 CCR5 作為共同受體。在開始感染之前一天，將 U87/CD4/CCR5 或 U87/CD4/CXCR4 細胞以 3×10^4 細胞/井接種在 48 井平盤中。移除細胞的培養物上層清液，並以單獨的假型螢光酶報告基病毒或假型螢光酶報告基病毒及寡聚物以指示的最終濃度置換。在感染後約 16 小時，自細胞移除病毒及化合物，將細胞清洗及接著充滿培養液。在感染後 3 天，使細胞溶胞及檢定螢光酶活性。將結果以在沒有化合物的存在下所觀察到的螢光酶活性百分比呈現。

實例 7

寡聚物的抗黴菌活性

以許多不同的黴菌屬群測試彼等對一組本發明的寡聚物(例如，一或多種本發明的寡聚物，如苯炔基三聚物化合物 3)之敏感度。測試非絲狀黴菌(酵母)及絲狀黴菌兩種，並選擇篩選與各種人類感染型式有關聯的特異性黴菌

(87)

(表 8)。測試一或多種寡聚物的抗黴菌活性。進行抗黴菌檢定法，測定引起完全抑制生長(MIC_{100})的最小抑制濃度。以總計 1 毫升體積進行所有的生長檢定法，並以濁度測定法評定生長。在表 9 中說明其它的抗黴菌檢定法條件。

表 8.

有機體	臨床特點
酵母	
白念珠菌 ATCC 10231	黏膜性感染(皮膚、GI、尿道、生殖器官)
絲狀黴菌	
煙曲霉 ATCC 1028	過敏性疾病、鼻竇炎、支氣管性肺炎感染和在免疫功能受損之個體中的全面性感染
新形隱球菌 ATCC 24067	在免疫功能受損之個體中引起全面性感染的機會致病菌
髮癬菌 ATCC 9533	皮膚感染(皮癬菌症)
紅色毛癬菌 ATCC 10218	大部份以皮癬菌廣泛地分布於皮膚和指甲的慢性感染
控制品	
大腸桿菌 ATCC 25922	證實化合物的整體性及活性，證實檢定法條件

(88)

表 9. 另外的抗黴菌檢定法條件

方法條件	白念珠菌	煙曲霉	新形隱球菌	髮癬菌	紅色毛 癬菌	大腸桿菌 (ATCC 25922)
培養液	流體沙氏 (Sabouraud) 培養液	馬鈴薯葡萄 糖培養基	流體沙氏 培養液	馬鈴薯葡萄 糖培養基	流體沙氏 培養液	營養物 培養基
培育時間	20 小時	2 天	2 天	3 天	3 天	20 小時
培育溫度	37°C	28°C	37°C	28°C	28°C	37°C

實例 8

苯炔基寡聚物的抗黴菌活性

測定在上述實例 2 中的化合物 3 對每一個 4 種黴菌 (煙曲霉、青黴菌、球毛殼菌和木黴菌) 的 MIC (最小的抑制濃度) 及 MFC (最小的殺黴菌濃度) 值。也測定化合物 3 對黴菌白念珠菌的 MIC 值。將結果呈現在下述的表 10 及 11 中。

根據目前限定用於測試煙曲霉的 NCCLS 指南 (NCCLS M38-A, 2002) 測定煙曲霉、青黴菌、球毛殼菌和木黴菌的 MIC 終點。根據目前限定用於測試白念珠菌的 NCCLS 指南 (NCCLS M27-A2, 2002) 測定酵母種類的 MIC 終點。在以白念珠菌的篩選法中包括作為正控制品的兩性黴菌 B。

在使用 RPMI 1640 培養基 (具有谷胺醯胺及不具有碳酸氫鹽) 作為生長培養液的 96 井微滴盤中進行所有的 MIC 測試。在 35°C 下培育及在 48、72 小時 (及就一些慢生長黴

(89)

菌種類以 96 小時)讀取生長值。以 11 個重複稀釋液為範圍(例如, 128-0.12 微克/毫升)測試每一個調查的化合物。

使用以限定用於測試最小的殺細菌濃度(MFC)的 NCCLS 方法為主的修改法計算 MFC(最小的殺細菌濃度)終點。只以那些滿足計算 MIC 終點的有機體進行計算 MFC 的實驗。將 MFC 定義成減少至少 90%可看見的有機體數量所必要的濃度。

表 10.

藥物	MIC/MFC			
	煙曲霉	球毛殼菌	木黴菌	青黴菌
化合物 3	32/32	0.5/8	32/32	1/2
氟康唑 (fluconazole)	>32/>32	0.25/0.25	>128/>128	4/>32

表 11.

有機體	化合物 3	AMP B
	mic	Mic
白念珠菌	1	2
白念珠菌	0.5	2
白念珠菌	1	2
白念珠菌	0.5	2
白念珠菌	0.5	2

實例 9

聚合物與寡聚物抑制低分子量肝素的抗凝結效應的能力

(90)

合成許多本發明的兩性聚合物與寡聚物及測試彼等抑制肝素的抗凝結效應的能力。假定肝素中和活性與聚合物與寡聚物的電荷及電荷分布特徵大有關係，更甚於與疏水量的關係。

在增加濃度的每一種聚合物或寡聚物的存在下測試以固定的肝素濃度所造成的活化血漿的凝血時間延緩。在有及沒有四種聚合物或寡聚物濃度的存在下(44.4 微克/毫升，4.4 微克/毫升，1.5 微克/毫升及 0.4 微克/毫升)測量活化血漿在 1 單位(0.2 微克/毫升)肝素存在下的凝血時間。每一種聚合物或寡聚物進行四次檢定，並測定平均凝血時間。收集服用反應數據。

使用活化之部份促凝血酶原激酶時間檢定法(凝血檢定法)測定凝血時間。如以下方式進行檢定法：將欲測試之包括肝素或肝素及聚合物或寡聚物的血漿樣品(0.1 毫升)以吸管吸入試驗管中及在 37°C 下培育約 2 分鐘。將重組的色風林克(cephalinox)(可自 Bio/Data 公司獲得的磷脂血小板取代物)加入血漿樣品中。將混合物在 37°C 下培育約 5 分鐘。將預熱至 37°C 的 25mM 氯化鈣溶液加入混合物中，並使用纖維計(fibrometer)記錄凝血時間。

也調查以低分子量肝素(LMWH)所造成的凝血時間延緩的拮抗作用。在有或沒有三種聚合物或寡聚物濃度的存在下(14.8 微克/毫升，1.5 微克/毫升及 0.4 微克/毫升)測量在 4.6 微克/毫升之 LMWH 存在下的活化血漿之凝血時間。收集服用反應數據。

(91)

在有或沒有一或多種聚合物或寡聚物濃度的存在下，測試在全血中以 3 種不同的 LMWH 濃度 (LeoPharm, 1 微克/毫升) 誘發之 LMWH 的凝血時間來測試聚合物與寡聚物的 LMWH-拮抗活性。以考慮醫藥應用完成在全血中的檢定法性能，因為這些檢定法顯示以聚合物或寡聚物可能的血清蛋白結合是否是可能衝擊活體內生物活性的爭論。以類似於使用活化血漿的檢定法進行檢定法，並收集服用反應數據。

實例 10

苯炔基寡聚物抑制低分子量肝素之抗凝結效應的能力

為了評定苯炔基寡聚物當作低分子量肝素 (LMWH) 拮抗劑的可能性，故檢定化合物 3 拮抗 LMWH 洛維諾斯 (lovenox) 抑制因子 Xa (FXa) 活性的能力，以測定化合物 3。簡言之，在使用購自 DiaPPharma 的試劑之色原檢定法測量在洛維諾斯及抑制劑存在下的 FXa 活性。將試劑在 pH=8.4 的 0.02M Tris 緩衝液中重組，以及最終的檢定條件係：0.004IU/毫升 AT，0.14nkat/井 FXa，0.01M Tris，0.15M NaCl，112 微升的最終體積。在以 Schild-plot 分析建立的檢定法中 (測定 K_b)，將不同的洛維諾斯濃度與 AT 培育 5 分鐘。將不同的抑制劑濃度加入每一行井中，以建構固定的抑制濃度曲線，並輕微搖動及培育 20 分鐘。接著加入 FXa，並將反應搖動及培育 10 分鐘。接著加入基質 (S-2765)，引起凝血梯瀑，並接著將 96 井平盤搖動及在

(92)

ThermoLabSystems Multiskan Spectrum 上在 405 奈米下每 30 秒讀取一次，經 7 分鐘。單曲線洛維諾斯滴定實驗(測定 IC_{50})係由相同的步驟組成，但是以固定的洛維諾斯濃度(在沒有抑制劑的存在下所測定的)。使用 Windows 的 GraphPad Prism 4.0 版進行每一個曲線分析。

以化合物 3 對洛維諾斯抑制因子 Xa 活性的有效的拮抗作用($IC_{50}=5.07\mu M$)支持本發明的苯炔基作為 LMWH 拮抗劑的醫療用途。

現已完整說明本發明，那些一般熟諳本技藝者當然可在廣泛及相等的條件、調配物及其它參數範圍內進行本發明，不影響本發明的範圍或其任何具體實施例。

將本文所引證的所有文件以其全文至與如果特別或個別指出欲以全文併入以供參考的各個文件相同的程度併入本文以供參考，例如，科學發表案、專利、專利申請案及專利發表案。所引證的文件只提供文件的第一頁時，其意圖引證整個文件，包括文件的其餘頁數。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示陽離子及兩性 α -螺旋狀主體防禦性肽(美甘寧 1)結構的示意圖。疏水性殘基是深色，鹼性殘基是淺色。

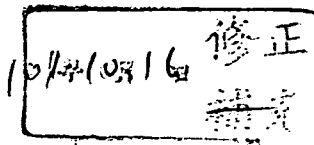
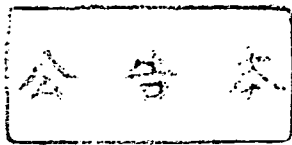
圖 2 例證用於合成苯炔基三聚物化合物 3 的合成圖示。

圖 3 展示以實例 3 所述之生長抑制時序程實驗的結

(93)

果，其中測試化合物 3 經實驗時間抑制炭疽桿菌的能力。圖 3A 代表以化合物 3 所獲得的數據。圖 3B 代表以抗生素賽普洛 (ciprofloxacin) 正控制品所獲得的數據。

圖 4 展示其中將苯炔基三聚物化合物 3 併入聚胺基甲酸甲酯膜中的檢定法結果。該圖代表未處理之玻璃(上圖)、未處理的聚胺基甲酸甲酯膜(中圖)及含化合物 3 的聚胺基甲酸甲酯膜(下圖)，其係在大腸桿菌的存在下各自培育 62 小時之後的圖形。

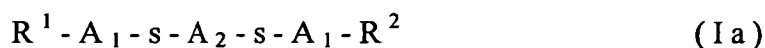


附件3A：第094101908號申請專利範圍修正本

民國 101 年 10 月 16 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種式 Ia 寡聚物或其醫藥上可接受之鹽，



其中：

A_1 及 A_2 係獨立為間-伸苯基，其中 A_1 係經一個極性 (PL) 基所取代，而 A_2 係未經取代；

s 係 $-C \equiv C-$ ；

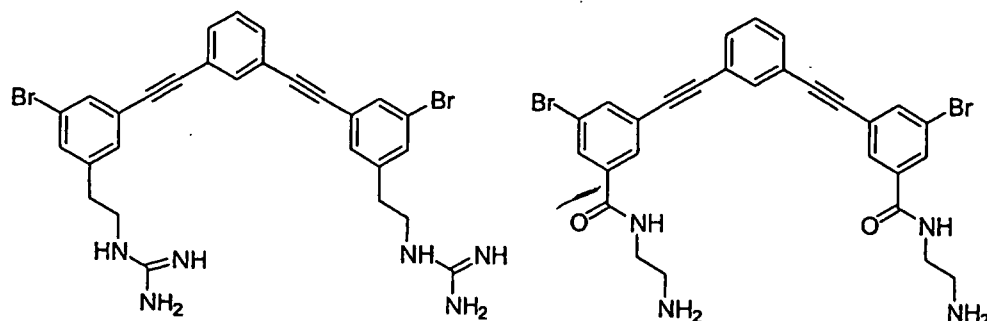
R^1 係溴或碘；

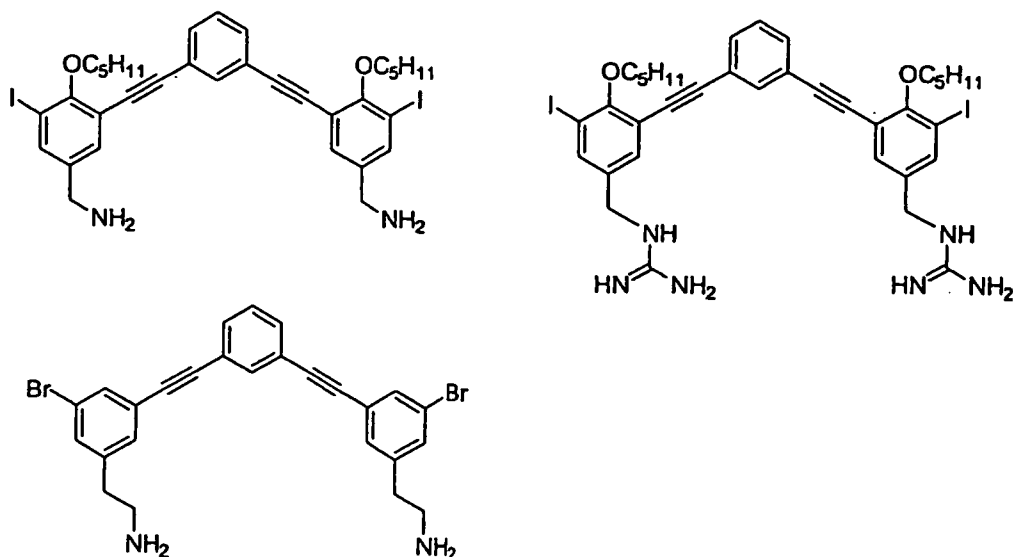
R^2 係 R^1 ；

PL 係選自由下列所組成之群組的極性基：胍甲基、胍乙基、胺基甲基、胺基乙基及胺基乙基胺羰基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之寡聚物或其醫藥上可接受之鹽，其中 A_1 進一步經非極性 (NPL) 基所取代，其中該 NPL 係正戊氧基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之寡聚物或其醫藥上可接受之鹽，其係為下列其中之一





4. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至3項中任一項之寡聚物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

5. 一種治療微生物感染的醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至3項中任一項之寡聚物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其中該微生物感染係細菌感染、黴菌感染或病毒感染。

7. 一種用於殺死微生物或抑制其生長的醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至3項中任一項之寡聚物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組成物，其中該微生物係細菌細胞、黴菌或病毒。

9. 一種用於對低分子量肝素服用過量提供解毒劑的醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至3項中任一項之寡聚物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

公告本

846572

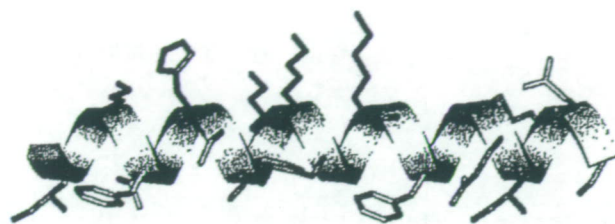


圖 1

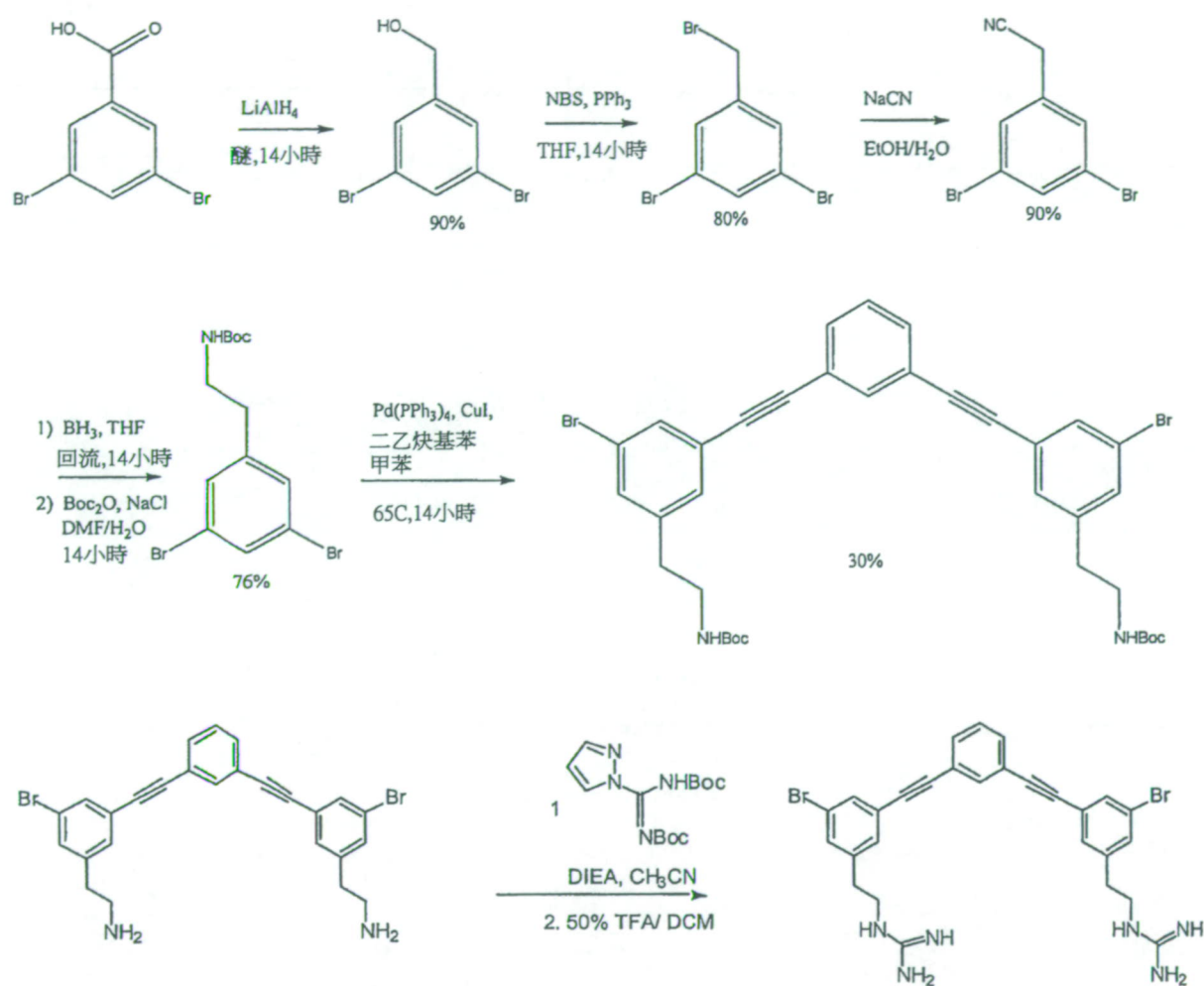


圖 2

圖 3

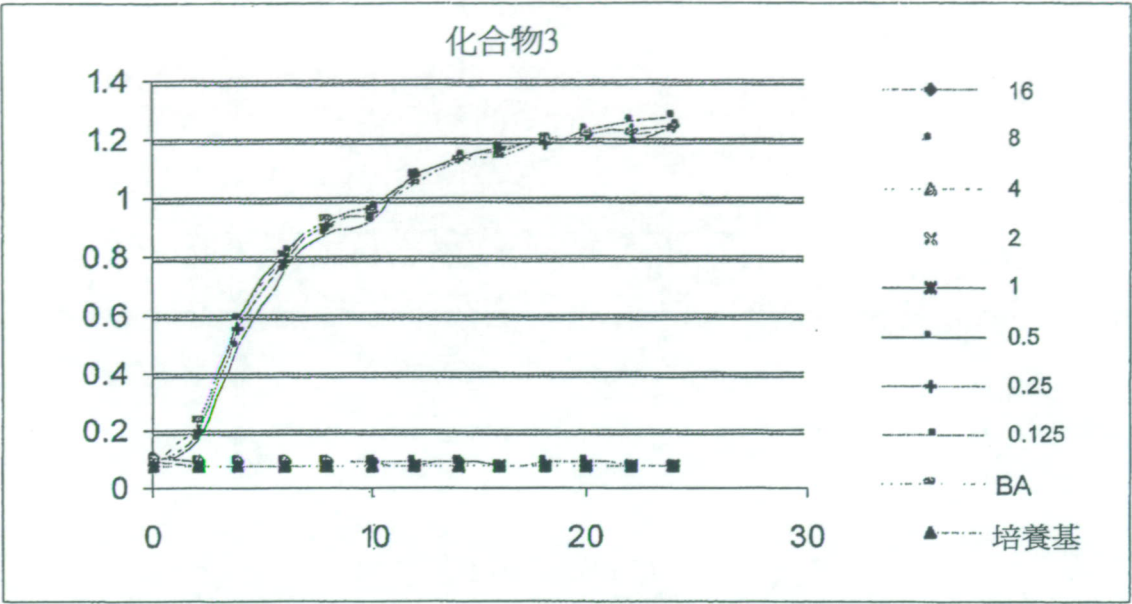


圖 3A

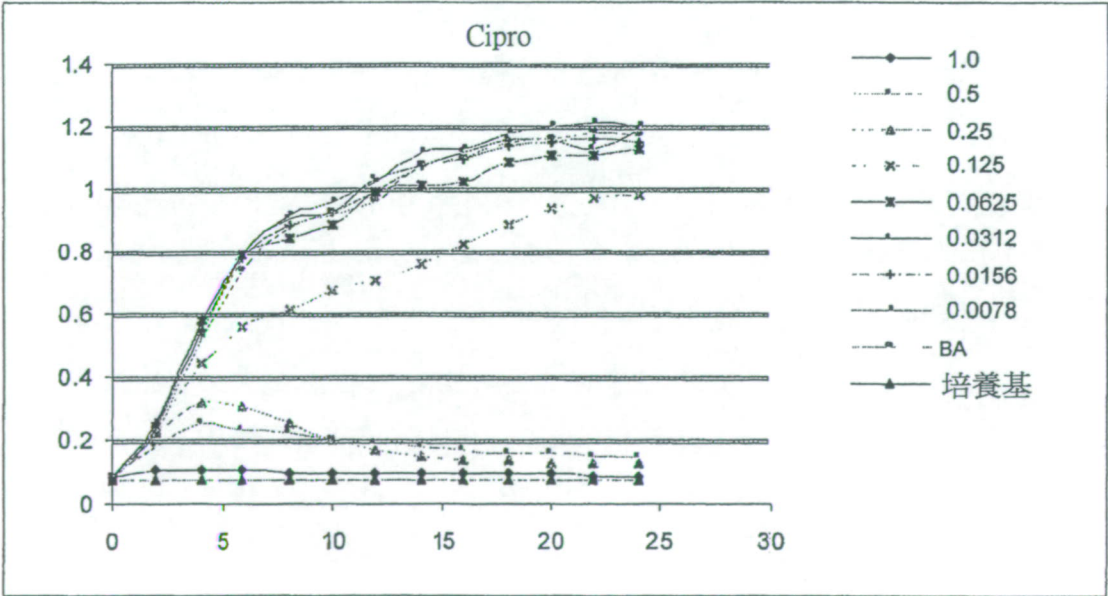
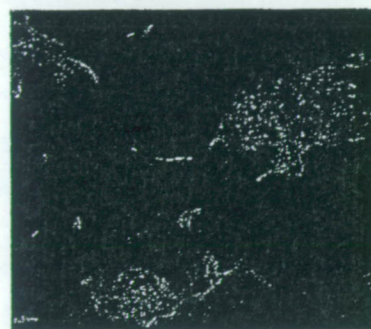


圖 3B

玻璃片



聚胺基甲酸甲酯(-)寡聚物



聚胺基甲酸甲酯(+)寡聚物

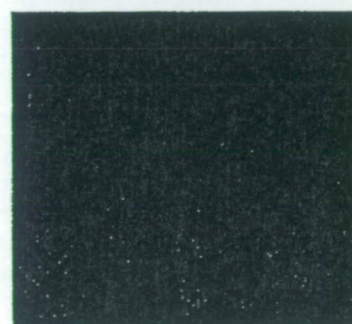


圖4