

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-521355

(P2006-521355A)

(43) 公表日 平成18年9月21日(2006.9.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/167 (2006.01)	A61K 31/167	4C054
A61P 31/04 (2006.01)	A61P 31/04	4C086
A61P 31/10 (2006.01)	A61P 31/10	4C204
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	4C206
A61P 39/02 (2006.01)	A61P 39/02	4H006
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 131 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-507278 (P2006-507278)	(71) 出願人	505352655
(86) (22) 出願日	平成16年3月17日 (2004.3.17)		ザ・トラステイズ・オブ・ザ・ユニバー
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月14日 (2005.11.14)		シテイ・オブ・ペンシルベニア・センター
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/008155		・フォー・テクノロジー・トランスファー
(87) 国際公開番号	W02004/082634		アメリカ合衆国ペンシルベニア州1910
(87) 国際公開日	平成16年9月30日 (2004.9.30)		4フィラデルフィア・スイート200・チ
(31) 優先権主張番号	60/455, 479		エスナツトストリート3160
(32) 優先日	平成15年3月17日 (2003.3.17)	(74) 代理人	100060782
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	60/530, 630	(72) 発明者	デグラド, ウィリアム・エフ
(32) 優先日	平成15年12月19日 (2003.12.19)		アメリカ合衆国ペンシルベニア州1906
(33) 優先権主張国	米国 (US)		5モイラン・バンククロフトロード502
(31) 優先権主張番号	60/536, 980		
(32) 優先日	平成16年1月20日 (2004.1.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーならびにそれらの使用

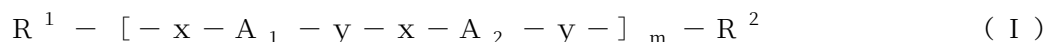
(57) 【要約】

本発明は、抗微生物剤及びヘパリン治療と関連する出血性合併症のための解毒薬としてのポリマー及びオリゴマーの製薬学的使用を含む、表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーの使用方法を開示する。本発明は新規な表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーならびに製薬学的組成物を含むそれらの組成物も開示する。本発明はさらに、表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーの設計及び合成を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



〔式中：

x は NR^8 、 $-N(R^8)N(R^8)-$ 、O 又は S であり；y は $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S$ 、 O 又は $-C(=O)C(=O)-$ であり； R^8 は水素又はアルキルであり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで：

(i) A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(ii) A_1 は場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、 A_2 は C_3-C_8 シクロアルキル又は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1～7 であり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(iii) A_2 は場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、 A_1 は C_3-C_8 シクロアルキル又は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1～7 であり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) 水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であり、 R^2 は $-x - A_1 - y - R^{11}$ であり、ここで R^{11} は水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であるか；あるいは

(ii) R^1 及び R^2 は独立して水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であるか；あるいは

(iii) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合であり；

NPL は $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1NPL} - U^{NPL} - (CH_2)_{pNPL} - (NR^{3''})_{q2NPL} - R^{4'}$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれる；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれる、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれる、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_{pNPL}$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

pNPL は 0～8 であり；

q1NPL 及び q2NPL は独立して 0、1 又は 2 であり；

PLはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $(NR^5)'_{q_1} PL - U^{PL} - (CH_2)_p PL - (NR^5)'_{q_2} PL - V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 R^5' 及び R^5'' は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又はO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

Vはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる；

$-(CH_2)_p PL$ は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p PLは0～8であり；

$q_1 PL$ 及び $q_2 PL$ は独立して0、1又は2であり；

mは1～約20である；

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法。

【請求項2】

xが NR^8 であり、yが $C=O$ である請求項1の方法。

【請求項3】

A_1 が置換されたアリーレンであり、 A_2 が $-(CH_2)_q-$ であり、qが1又は2であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が1個もしくはそれより多い極性(PL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基で置換されている請求項1の方法。

【請求項4】

A_1 が置換されたm-フェニレンであり、qが1であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が1個の極性(PL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が1個の非一極性(NPL)基で置換されている請求項3の方法。

【請求項5】

A_2 が置換されたアリーレンであり、 A_1 が $-(CH_2)_q-$ であり、qが1又は2であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が1個もしくはそれより多い極性(PL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基で置換されている請求項1の方法。

【請求項6】

A_2 が置換されたm-フェニレンであり、qが1であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が1個の極性(PL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が1個の非一極性(NPL)基で置換されている請求項5の方法。

【請求項7】

xが NR^8 であり、yが $C=O$ であり、 R^8 が水素であり；

A_1 が場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり

、 A_2 が $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1 であり、且つここで A_1 及び A_2 の一方は 1 個もしくは 2 個の極性 (PL) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は 1 個もしくは 2 個の非極性 (NPL) 基で置換されているか；あるいは

A_2 が場合により置換されていることができる $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレンであり、 A_1 が $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1 であり、且つここで A_1 及び A_2 の一方は 1 個もしくは 2 個の極性 (PL) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は 1 個もしくは 2 個の非極性 (NPL) 基で置換されており；

R^1 及び R^2 が独立して水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であり；

NPL が $-(NR^{3'})_{q_1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q_2}NPL-R^{4'}$ であり、ここで：

$R^{4'}$ は C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル及び C_6-C_{10} アリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は NH 、 $-C(=O)-$ 、 O 及び S より成る群から選ばれ；

$-(CH_2)_{pNPL}$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

$pNPL$ は 0～8 であり；

q_1NPL 及び q_2NPL は 0 であり；

PL が $-(NR^{5'})_{q_1}PL-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q_2}PL-V$ であり、ここで：

U^{PL} は不在であるか、又は O 、 S 、 NH 及び $-C(=O)$ より成る群から選ばれ；

V はアミノ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ及びグアニジノより成る群から選ばれ；

$-(CH_2)_{pPL}$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

pPL は 0～8 であり；

q_1PL 及び q_2PL は 0 であり；

m が 4 又は 5 である

請求項 1 の方法。

【請求項 8】

A_1 が場合により置換されていることができる $m-$ フェニレンであり、 A_2 が $-(CH_2)_q-$ であり、 q が 1 であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が 1 個の極性 (PL) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個の非極性 (NPL) 基で置換されている請求項 7 の方法。

【請求項 9】

A_2 が場合により置換されていることができる $m-$ フェニレンであり、 A_1 が $-(CH_2)_q-$ であり、 q が 1 であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が 1 個の極性 (PL) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個の非極性 (NPL) 基で置換されている請求項 7 の方法。

【請求項 10】

A_1 が 1 個の非極性 (NPL) 基で置換されており、 A_2 が 1 個の極性 (NPL) 基で置換されている請求項 9 の方法。

【請求項 11】

オリゴマーが

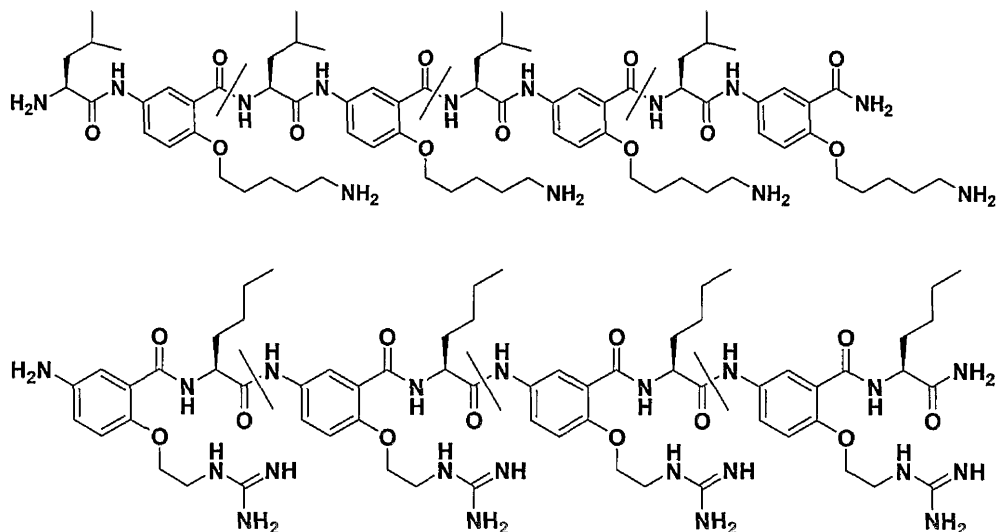
10

20

30

40

【化 1】



10

の 1 つである請求項 1 の方法。

【請求項 1 2】

微生物感染がバクテリア感染、菌・カビ感染又はウルイス感染である請求項 1 の方法。

【請求項 1 3】

20

微生物を請求項 1 のオリゴマーの有効量と接触させることを含んでなる、微生物を殺害するかもしくはその発育を阻害する方法。

【請求項 1 4】

微生物がバクテリア細胞、菌・カビ又はウルイスである請求項 1 3 の方法。

【請求項 1 5】

動物に請求項 1 のオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなる、動物における低分子量ヘパリン過剰投薬への解毒薬を与える方法。

【請求項 1 6】

式 I I :

$$R^1 - [-x - A_1 - x - y - A_2 - y -]_m - R^2 \quad (I I) \quad 30$$

【式中：

x は NR^8 、O、S、 $-N(R^8)N(R^8)-$ 、 $-N(R^8)-(N=N)-$ 、 $-(N=N)-N(R^8)-$ 、 $-C(R^7R^{7'})NR^8-$ 、 $-C(R^7R^{7'})O-$ 又は $C(R^7R^{7'})S-$ であり；y は $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S=O$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $C(R^6R^{6'})C=O$ 又は $C(R^6R^{6'})C=S$ であるか；あるいは

x 及び y は一緒になってピロメリト酸ジイミドであり；

ここで R^8 は水素又はアルキルであり； R^7 及び $R^{7'}$ は独立して水素又はアルキルであるか、あるいは R^7 及び $R^{7'}$ は一緒になって $-(CH_2)_p-$ であり、ここで p は 4～8 であり； R^6 及び $R^{6'}$ は独立して水素又はアルキルであるか、あるいは R^6 及び $R^{6'}$ は一緒になって $(CH_2)_2NR^{12}(CH_2)_2$ であり、ここで R^{12} は水素、 $-C(=N)CH_3$ 又は $C(=NH)-NH_2$ であり；

40

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) 水素、極性基 (PL) 又は非一極性基 (NPL) であり、 R^2 は $-x - A_1 - x - R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義した通りであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個も

50

しくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(i i) 水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、 R^2 は $-x-A'-x-R^1$ であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；

(i i i) $-y-A_2-y-R^2$ であり、 R^2 は水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であるか；あるいは

(i v) $-y-A'$ であり、 R^2 は $-x-A'$ であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(v) R^1 及び R^2 は独立して極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であるか；あるいは

(v i) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合を形成し；

NPL は $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_pNPL-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^4'$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_pNPL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

$pNPL$ は 0～8 であり；

$q1NPL$ 及び $q2NPL$ は独立して 0、1 又は 2 であり；

PL はハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^{5'})_{q1}PL-U^{PL}-(CH_2)_pPL-(NR^{5''})_{q2}PL-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個

10

20

30

40

50

もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 p が1～4である— $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、— $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

— $(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}$ —アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

$p\text{PL}$ は0～8であり；

$q_1\text{PL}$ 及び $q_2\text{PL}$ は独立して0、1又は2であり；

m は1～約20である]

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法。

10

【請求項17】

x が NR^8 であり、 y が $\text{C}=\text{O}$ であり、 R^8 が水素又はアルキルであり；

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができる—、 m —もしくは p —フェニレン又はピリミジニレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非—極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非—極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 が水素、極性基(PL)又は非—極性基(NPL)であり、 R^2 が— $x-\text{A}_1-x-\text{R}^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義した通りであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非—極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非—極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

20

NPL が— $(\text{NR}^{3'})_{q_1\text{NPL}}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-(\text{NR}^{3''})_{q_2\text{NPL}}-\text{R}^{4'}$ であり、ここで：

$\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 及び $\text{R}^{3''}$ は独立して水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシより成る群から選ばれ；

$\text{R}^{4'}$ は水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多い C_1-C_6 アルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

30

U^{NPL} は不在であるか、又は O 、 S 、 NH 、— $\text{C}(=\text{O})-$ 、— $\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、— $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ 、— $\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、— $\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^{3'})_2)-$ 、— $\text{C}(=\text{NR}^{3'})-$ 、— $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、— $\text{R}^{3'}\text{S}-$ 及び— $\text{R}^{3'}\text{O}-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

— $(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}$ —アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができ；

$p\text{NPL}$ は0～6であり；

40

$q_1\text{NPL}$ 及び $q_2\text{NPL}$ は0であり；

PL が— $(\text{NR}^{5'})_{q_1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5''})_{q_2\text{PL}}-\text{V}$ であり、ここで：

R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 及び $\text{R}^{5''}$ は独立して水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O 、 S 、 NH 、— $\text{C}(=\text{O})-$ 、— $\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、— $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ 、— $\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、— $\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^{5'})_2)-$ 、— $\text{C}(=\text{NR}^{5'})-$ 、— $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、— $\text{R}^{5'}\text{O}-$ 及び— $\text{R}^{5'}\text{S}-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

50

Vはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、 $C_6 - C_{10}$ アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ；

$-(CH_2)_pP_L$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができ；

p P Lは0～6であり；

q 1 P L及びq 2 P Lは0であり；

mが1～10である

10

請求項16の方法。

【請求項18】

xがOであり、yがC=Oである請求項16の方法。

【請求項19】

xが $-N(R^8)N(R^8)-$ であり、yがC=Oであり、 R^8 が水素である請求項16の方法。

【請求項20】

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンである請求項16の方法。

【請求項21】

20

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるm-フェニレンである請求項20の方法。

【請求項22】

A_1 及び A_2 の一方がo-、m-もしくはp-フェニレンであり、 A_1 及び A_2 の他方がヘテロアリーレンである請求項16の方法。

【請求項23】

A_1 及び A_2 の一方がm-フェニレンであり、 A_1 及び A_2 の他方がピリミジニレンである請求項22の方法。

【請求項24】

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、 A_1 及び A_2 の一方が1個もしくはそれより多い極性(P L)基及び1個もしくはそれより非極性(N P L)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が非置換である請求項16の方法。

30

【請求項25】

A_1 及び A_2 が場合により置換されていることができるm-フェニレンであり、 A_1 及び A_2 の一方が1個の極性(P L)基及び1個の非極性(N P L)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が非置換である請求項24の方法。

【請求項26】

R^1 が水素、極性基(P L)又は非極性基(N P L)であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は請求項16で定義した通りであり、且つ1個もしくはそれより多い極性(P L)基、1個もしくはそれより多い非極性(N P L)基又は1個もしくはそれより多い極性(P L)基と1個もしくはそれより多い非極性(N P L)基の組み合わせで置換されている請求項16の方法。

40

【請求項27】

R^1 が極性(P L)基であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は1個もしくは2個の極性(P L)基及び1個の非極性(N P L)基で置換されている請求項26の方法。

【請求項28】

N P Lが $-(NR^{3'})_{q1}N_{P L}-U^{N P L}-(CH_2)_{p N P L}-(NR^{3''})_{q2}N_{P L}-R^{4'}$ であり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、 $R^{4'}$ 、 $U^{N P L}$ 、p N P L、q 1 N

50

P L及びq 2 N P Lが請求項 1 6で定義した通りである
請求項 1 6の方法。

【請求項 2 9】

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ が独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ アルコキシである請求項 2 8の方法。

【請求項 3 0】

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ が水素である請求項 2 9の方法。

【請求項 3 1】

$R^{4'}$ が $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{18}$ 分枝鎖状アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル又は $C_6 - C_{10}$ アリールである請求項 2 8の方法。

10

【請求項 3 2】

$R^{4'}$ がフェニル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル又はn-ペンチルである請求項 3 1の方法。

【請求項 3 3】

$U^{N P L}$ がO、S、NH、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-R^3S-$ 又は $-R^3O-$ である請求項 2 8の方法。

【請求項 3 4】

$U^{N P L}$ が $-C(=O)-$ である請求項 3 3の方法。

【請求項 3 5】

$U^{N P L}$ が不在である請求項 3 3の方法。

20

【請求項 3 6】

N P Lがn-プロピル、イソプロピル、n-ブチル又はtert-ブチルである請求項 1 6の方法。

【請求項 3 7】

p N P Lが0～2であり；q 1 N P L及びq 2 N P Lが独立して0又は1である請求項 2 8の方法。

【請求項 3 8】

N P L中の $-(CH_2)_{p N P L}-$ アルキレン鎖が1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されている請求項 2 8の方法。

30

【請求項 3 9】

P Lが $-(NR^{5'})_{q 1 P L}-U^{P L}-(CH_2)_{p P L}-(NR^{5''})_{q 2 P L}-V$ であり、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 、V、 $U^{P L}$ 、p P L、q 1 P L及びq 2 P Lが請求項 1 6で定義した通りである請求項 1 6の方法。

【請求項 4 0】

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ が独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_1 - C_6$ アルコキシである請求項 3 9の方法。

【請求項 4 1】

$U^{P L}$ がO、S、NH、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-R^5S-$ 又は $-R^5O-$ である請求項 3 9の方法。

40

【請求項 4 2】

$U^{P L}$ がO、S、 $-C(=O)-$ であるか、又は不在である請求項 4 1の方法。

【請求項 4 3】

Vがアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ又はグアニジノである請求項 3 9の方法。

【請求項 4 4】

p P Lが2～4であり、q 1 P L及びq 2 P Lが0である請求項 3 9の方法。

50

【請求項 45】

PL中の $-(CH_2)_p PL$ -アルキレン鎖が1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されている請求項39の方法。

【請求項 46】

mが1～約5である請求項16の方法。

【請求項 47】

mが1、2又は3である請求項16の方法。

【請求項 48】

xが NR^8 であり、yが $C=O$ であり、 R^8 が水素であり；

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるm-フェニレンであり、ここで

(i) A_1 及び A_2 の一方は1個の極性(PL)基及び1個の非極性(NPL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は非置換であるか；あるいは

(ii) A_1 及び A_2 の一方は1個の極性(PL)基及び1個の非極性(NPL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は1個もしくは2個の極性(PL)基で置換されており；

R^1 が水素又は極性基(PL)であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義した通りであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

NPLが $-(NR^{3'})_{q1} NPL-U^{NPL}-(CH_2)_p NPL-(NR^{3''})_{q2} NPL-R^{4'}$ であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシより成る群から選ばれ；

$R^{4'}$ は水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多い C_1-C_6 アルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又はO、S、NH、 $-C(=O)-$ 、 $-R^3S-$ 及び $-R^3O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができ；

$-(CH_2)_p NPL$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

pNPLは0～6であり；

$q1NPL$ 及び $q2NPL$ は0であり；

PLが $-(NR^{5'})_{q1} PL-U^{PL}-(CH_2)_p PL-(NR^{5''})_{q2} PL-V$ であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又はO、S、NH、 $-C(=O)-$ 、 $-R^5O-$ 及び $-R^5S-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができ；

Vはアミノ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、pが1～4である $-NH(CH_2)_p NH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ及びグアニジノより成る群から選ばれ；

$-(CH_2)_p PL$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

pPLは0～6であり；

$q1PL$ 及び $q2PL$ は0であり；

10

20

30

40

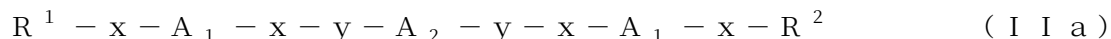
50

mが1, 2又は3である

請求項16の方法。

【請求項49】

式 I I a :



[式中:

xはNR⁸、O、S又は-N(R⁸)N(R⁸)-であり; yはC=O、C=S又はO=S=Oであり; ここでR⁸は水素又はアルキルであり;

A₁及びA₂は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここでA₁及びA₂は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ;

R¹は極性基(PL)又は非極性基(NPL)であり; R²はR¹であり;

NPLは-B(OR⁴)₂及び-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH₂)_pNPL-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^{4'}より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで:

R³、R^{3'}及びR^{3''}は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ;

R⁴及びR^{4'}は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ;

U^{NPL}は不在であるか、又は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-及び-C(=O)-NR³-O-より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができ;

-(CH₂)_pNPL-アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり;

pNPLは0~8であり;

q1NPL及びq2NPLは独立して0, 1又は2であり;

PLはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び-(NR^{5'})_{q1}PL-U^{PL}-(CH₂)_pPL-(NR^{5'})_{q2}PL-Vより成る群から選ばれる極性基であり、ここで:

R⁵、R^{5'}及びR^{5''}は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ;

U^{PL}は不在であるか、又は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-及び-C(=O)-NR⁵-O-より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができ;

Vはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、pが1~4である-NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1~4である-NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又

10

20

30

40

50

はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

－(CH₂)_pPL－アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p PLは0～8であり；

q 1 PL及びq 2 PLは独立して0，1又は2である]

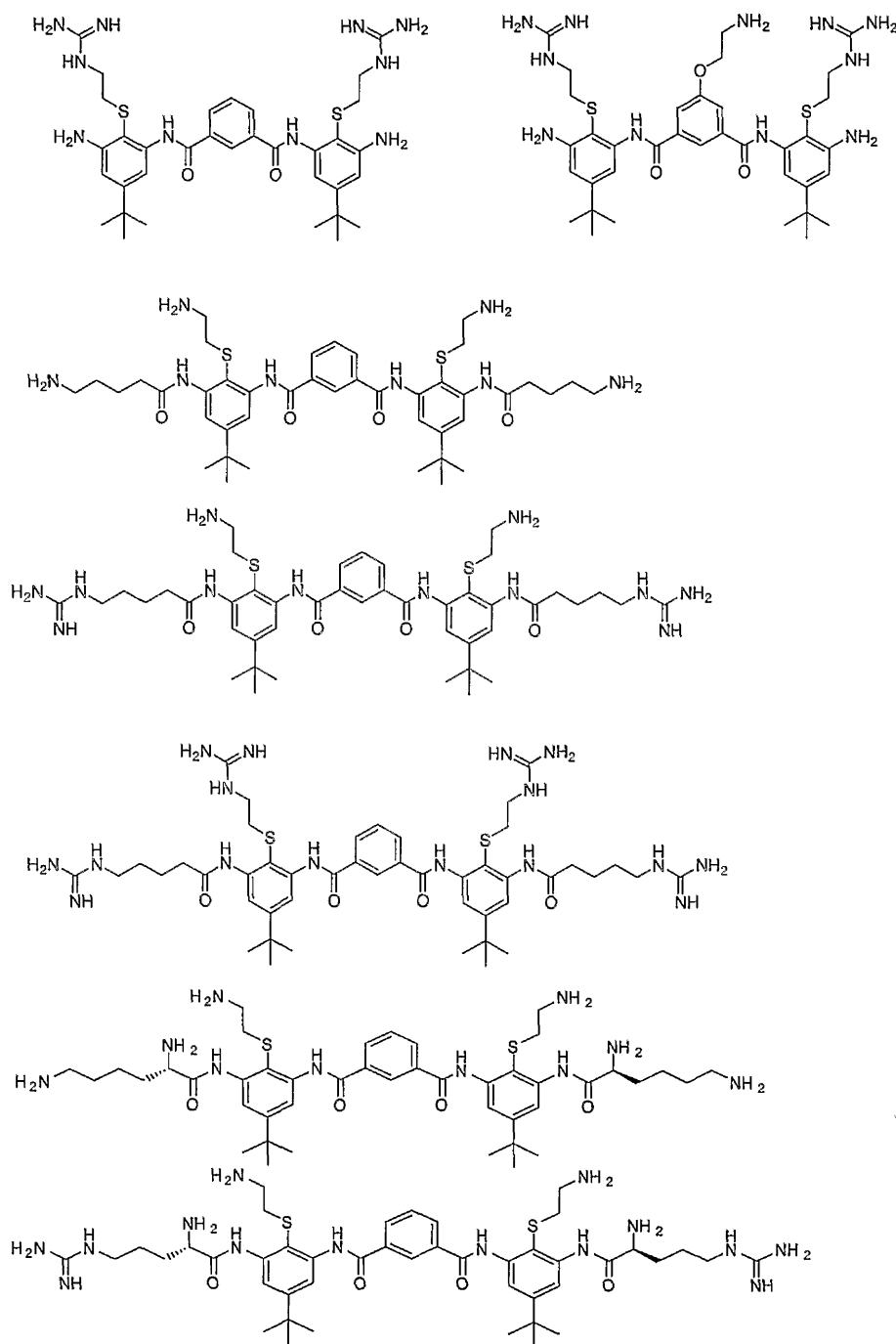
のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法。

【請求項50】

オリゴマーが：

10

【化2】

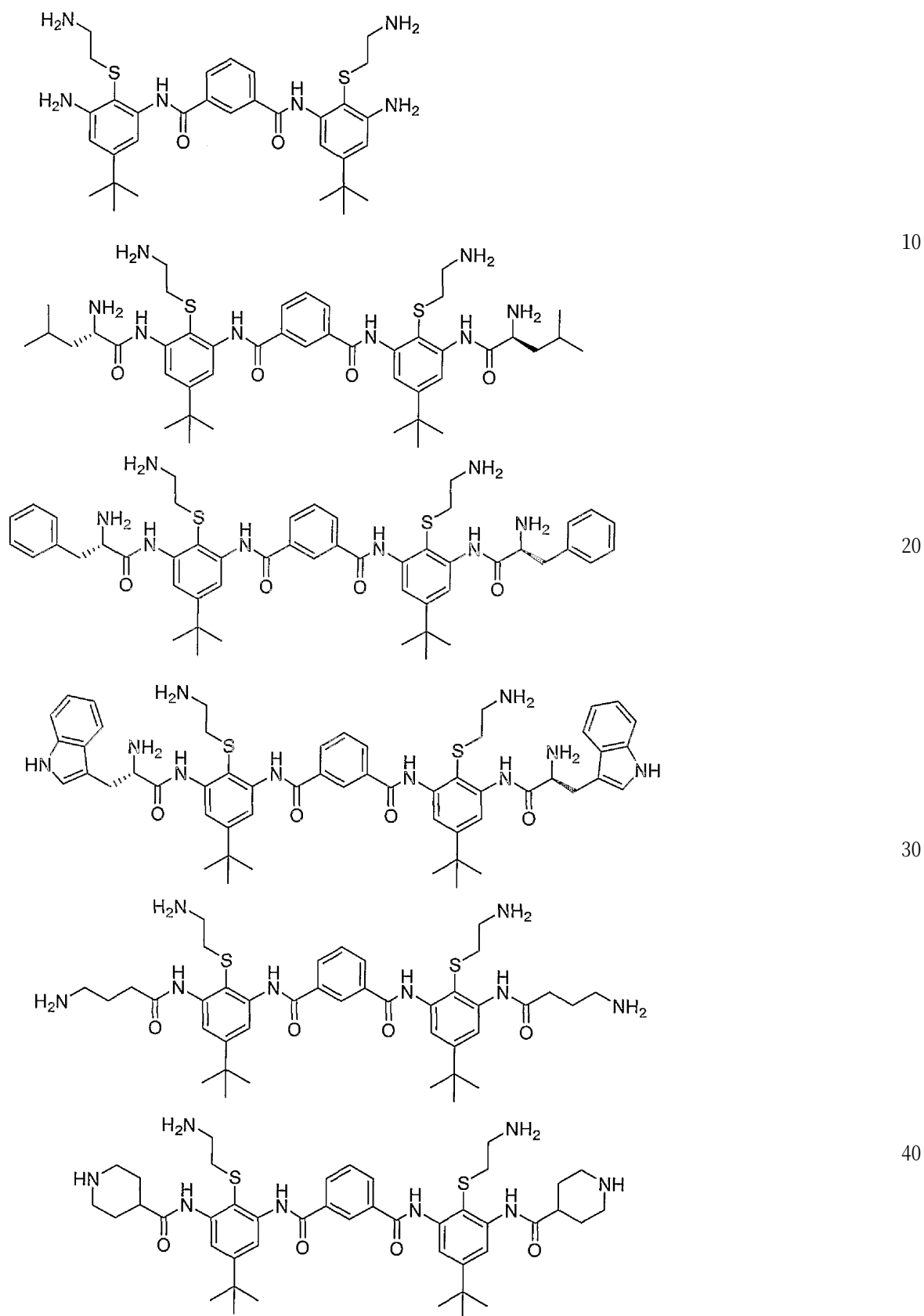


20

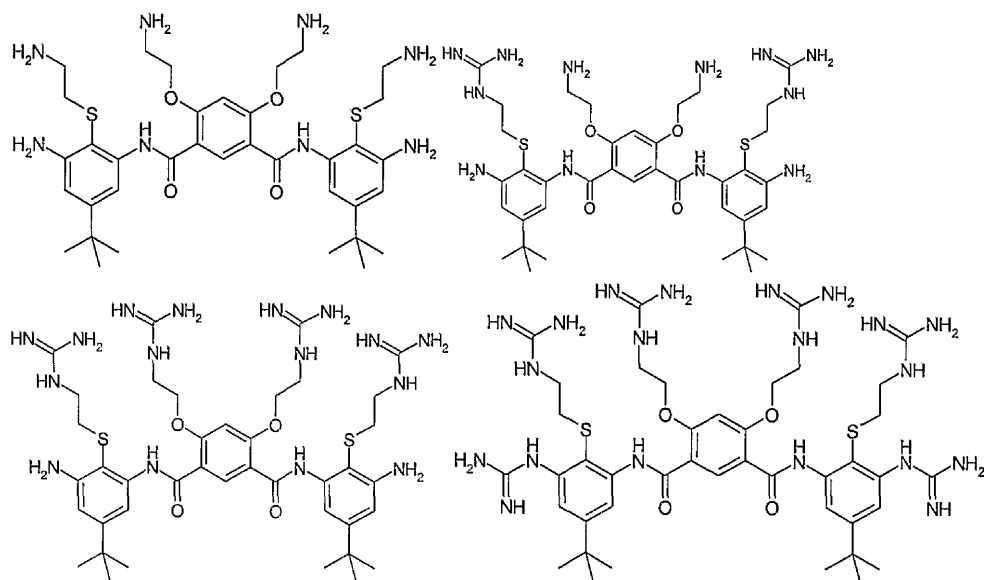
30

40

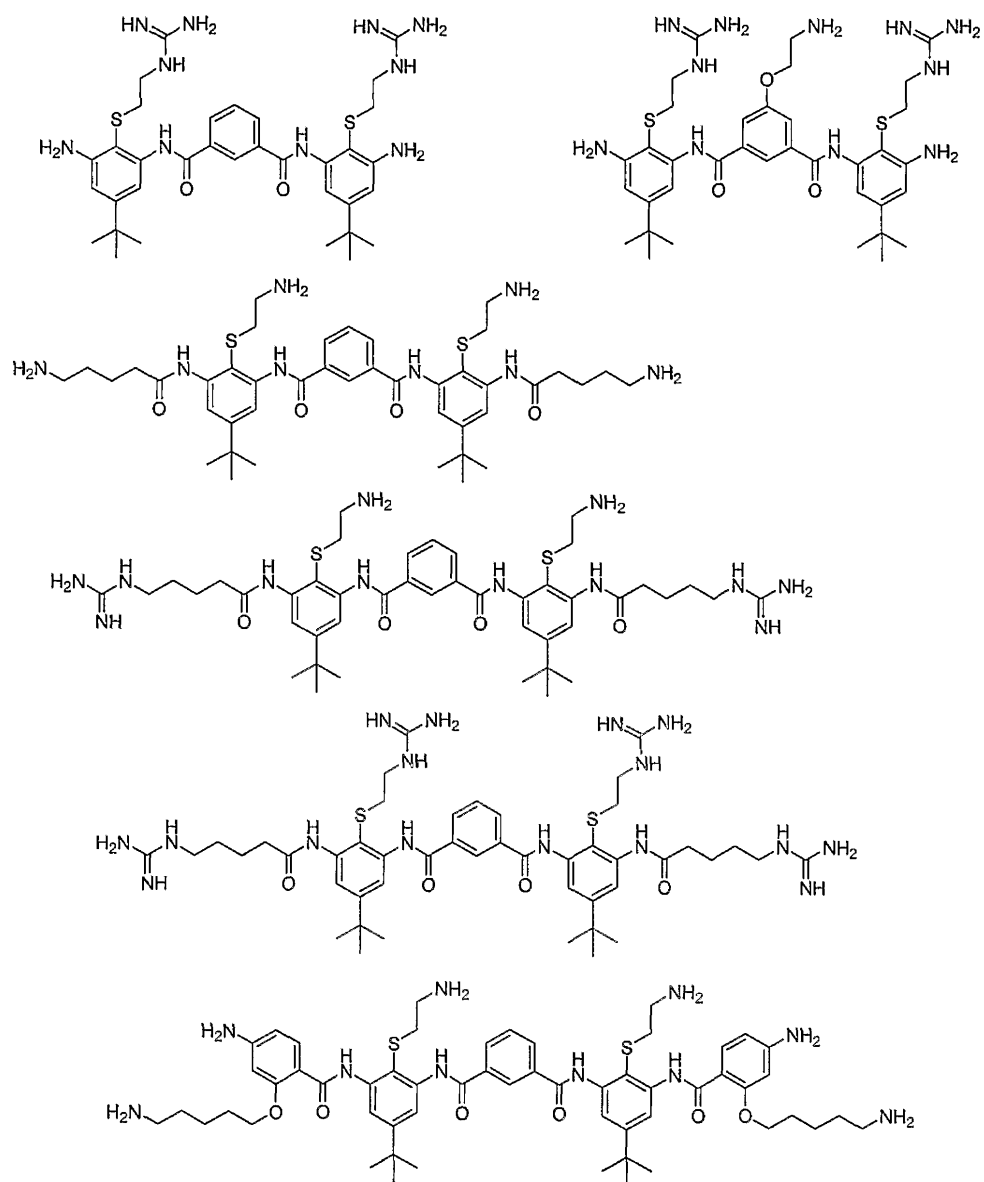
【化 3】



【化 4】



【化 5】

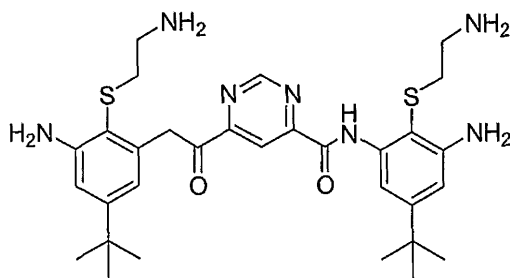


10

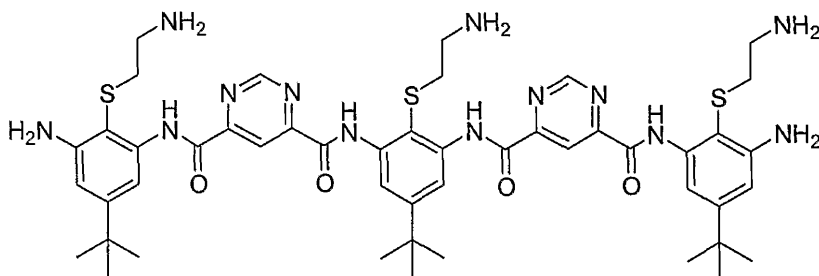
20

30

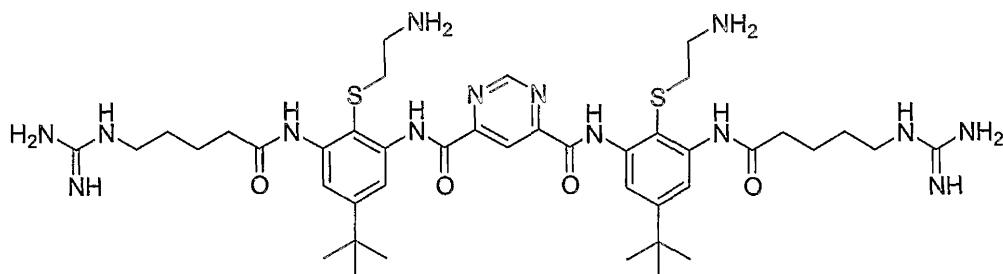
【化 6】



10



20



より成る群から選ばれる請求項 49 の方法。

30

【請求項 51】

微生物感染がバクテリア感染、菌・カビ感染又はウイルス感染である請求項 16 又は請求項 49 の方法。

【請求項 52】

微生物を請求項 16 又は請求項 49 のオリゴマーの有効量と接触させることを含んでなる、微生物を殺害するもしくはその発育を阻止する方法。

【請求項 53】

微生物がバクテリア細胞、菌・カビ又はウイルスである請求項 52 の方法。

【請求項 54】

動物に請求項 16 又は請求項 49 のオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなる、動物における低分子量ヘパリン過剰投薬への解毒薬を与える方法。

40

【請求項 55】

式 I V :

$$R^1 - [-x - A_1 - x - z - y - A_2 - y - z]_m - R^2 \quad (I V)$$

【式中：

x は NR^8 、 $-NR^8NR^8-$ 、 $C=O$ 又は O であり； y は NR^8 、 $-NR^8NR^8-$ 、 $C=O$ 、 S 又は O であり； R^8 は水素又はアルキルであり；
z は $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S=O$ 、 $-NR^8NR^8-$ 又は $-C(=O)C(=O)-$ であり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合に

50

より置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) 水素、極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であり、 R^2 は $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義した通りであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

10

(ii) 水素、極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であり、 R^2 は $-x-A_1-x-z-y-A_2-y-R^1$ であり、ここで A_1 及び A_2 は上記で定義した通りであり、且つそれらのそれぞれは場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(iii) 水素、極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であり、 R^2 は $-x-A'-x-R^1$ であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

20

(iv) 水素、極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であり、 R^2 は $-x-A_1-x-z-y-A'-y-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義した通りであり、 A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ A_1 及び A' のそれぞれは場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(v) $-z-y-A'$ であり、 R^2 は水素、極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

30

(vi) $-z-y-A'$ であり、 R^2 は $-x-A''$ であり、ここで A' 及び A'' は独立してアリール又はヘテロアリールであり、且つ A' 及び A'' のそれぞれは場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(vii) R^1 及び R^2 は独立して極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であるか；あるいは

(viii) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合を形成し；

40

NPLは $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_pNPL-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^{4'}$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又はO、S、S(=O)、S(=O)₂、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N$

50

—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—及び—C(=O)—NR³—O—より成る群から選ばれ、ここで2個の
化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

—(CH₂)_pN_pL—アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノも
しくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p N P Lは0～8であり；

q 1 N P L及びq 2 N P Lは独立して0, 1又は2であり；

P Lはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン
及び—(NR⁵)_{q 1}P L—U^{P L}—(CH₂)_pP L—(NR⁵)_{q 2}P L—Vより 10
より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R⁵、R⁵′及びR⁵″は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ば
れ；

U^{P L}は不在であるか、又は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—及び—C(=O)—NR⁵—O—より成る群から選ばれ、ここで2個の化
学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

Vはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミ
ノ、ジアルキルアミノ、pが1～4である—NH(CH₂)_pNH₂、—N(CH₂CH
2NH₂)₂、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリー
ル、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個
もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である—
NH(CH₂)_pNH₂、—N(CH₂CH₂NH₂)₂、アミジノ、グアニジノ、グア
ニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又
はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる；

—(CH₂)_pP L—アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもし
くはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p P Lは0～8であり；

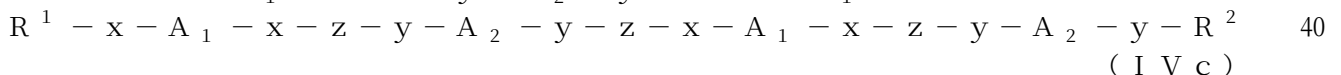
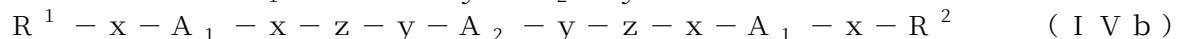
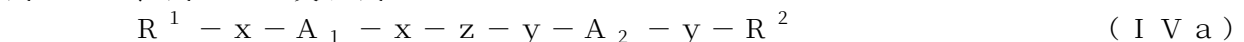
q 1 P L及びq 2 P Lは独立して0, 1又は2であり；

mは1～約20である]

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る
担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んで
なる、必要な動物において微生物感染を処置する方法。

【請求項56】

式I V a、式I V b又は式I V c：



[式中：

xはNR⁸、—NR⁸NR⁸—、C=O又はOであり；yはNR⁸、—NR⁸NR⁸—、
C=O、S又はOであり；R⁸は水素又はアルキルであり；

zはC=O、C=S、O=S=O、—NR⁸NR⁸—又は—C(=O)C(=O)—であ
り；

A₁及びA₂は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合
により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここでA₁及びA₂は独立
して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P L)基、1個もしくはそれより多い非
一極性(N P L)基又は1個もしくはそれより多い極性(P L)基と1個もしくはそれよ 50

り多い非一極性 (N P L) 基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は水素、極性基 (P L) 又は非一極性基 (N P L) であり、 R^2 は R^1 であり；

N P L は $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_pNPL-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^4'$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで；

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれる；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O、S、S(=O)、S(=O)₂、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_pNPL$ - アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p N P L は 0 ~ 8 であり；

q 1 N P L 及び q 2 N P L は独立して 0, 1 又は 2 であり；

P L はハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^5')_{q1}PL-U^{PL}-(CH_2)_pPL-(NR^5'')_{q2}PL-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで；

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれる；

U^{PL} は不在であるか、又は O、S、S(=O)、S(=O)₂、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、p が 1 ~ 4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、p が 1 ~ 4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

$-(CH_2)_pPL$ - アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p P L は 0 ~ 8 であり；

q 1 P L 及び q 2 P L は独立して 0, 1 又は 2 である]

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法。

【請求項 57】

製薬学的組成物が；

x が NR^8 であり、y が NR^8 であり、z が C=O であり、 R^8 が水素であり；

A_1 及び A_2 が独立して場合により置換されていることができる o-、m-もしくは p- 50

フェニレンであり；

NPL が $-(\text{NR}^{3'})_{q1}\text{NPL}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_p\text{NPL}-(\text{NR}^{3''})_{q2}\text{NPL}-\text{R}^{4'}$ であり、ここで：

$\text{R}^{4'}$ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのそれぞれは場合により1個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} はO、S、 NR^3 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{R}^3\text{O}-$ 及び $-\text{R}^3\text{S}-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(\text{CH}_2)_p\text{NPL}$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

$p\text{NPL}$ は0～8であり；

$q1\text{NPL}$ 及び $q2\text{NPL}$ は0であり；

PL が $-(\text{NR}^{5'})_{q1}\text{PL}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_p\text{PL}-(\text{NR}^{5''})_{q2}\text{PL}-\text{V}$ であり、ここで：

U^{PL} はO、S、 NR^5 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{R}^5\text{O}-$ 及び $-\text{R}^5\text{S}-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 p が1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ；

$-(\text{CH}_2)_p\text{PL}$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

$p\text{PL}$ は0～8であり；

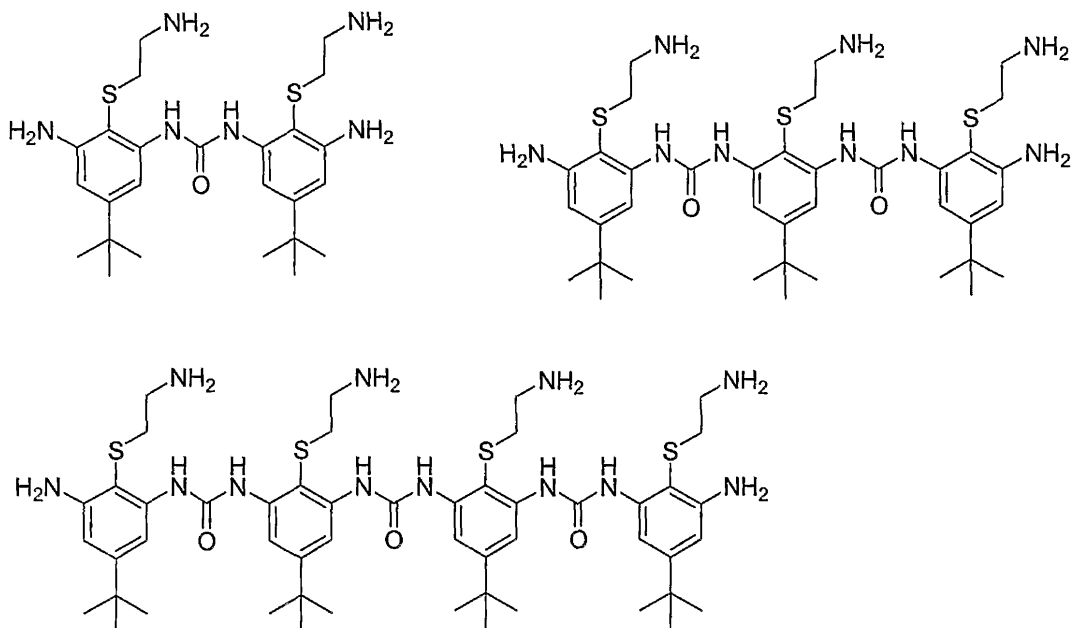
$q1\text{PL}$ 及び $q2\text{PL}$ は0である

式IV' bのオリゴマーを含んでなる請求項56の方法。

【請求項58】

オリゴマーが

【化7】



の1つである請求項56の方法。

【請求項59】

微生物感染がバクテリア感染、菌・カビ感染又はウイルス感染である請求項55又は5

6の方法。

【請求項60】

微生物を請求項55又は請求項56のオリゴマーの有効量と接触させることを含んでなる、微生物を殺害するかもしくはその発育を阻止する方法。

【請求項61】

微生物がバクテリア細胞、菌・カビ又はウイルスである請求項60の方法。

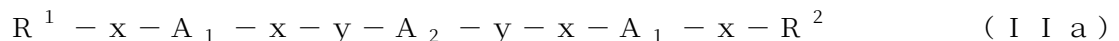
【請求項62】

動物に請求項55又は請求項56のオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなる、動物における低分子量ヘパリン過剰投薬への解毒薬を与える方法。

10

【請求項63】

式 I I a :



【式中：

xは NR^8 、O、S又は $-N(R^8)N(R^8)-$ であり；yは $C=O$ 、 $C=S$ 又は $O=S=O$ であり；ここで R^8 は水素又はアルキルであり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

20

R^1 は極性基(PL)又は非極性基(NPL)であり； R^2 は R^1 であり；

NPLは $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^{4'}$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

30

U^{NPL} は不在であるか、又はO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_{pNPL}$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

pNPLは0～8であり；

q1NPL及びq2NPLは独立して0、1又は2であり；

40

PLはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^{5'})_{q1}PL-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2}PL-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又はO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化

50

学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

Vはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

$-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{アルキレン鎖}$ は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

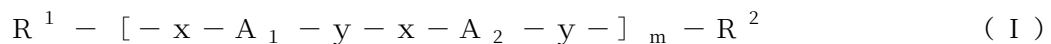
pPLは0～8であり；

q1PL及びq2PLは独立して0，1又は2である]

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物。

【請求項64】

式I：



[式中：

xは NR^8 であり、yは $\text{C}=\text{O}$ であり、 R^8 は水素であり；

A_1 は場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり、 A_2 は $-(\text{CH}_2)_q-$ であり、ここでqは1であり、ここで A_1 及び A_2 の一方は1個もしくは2個の極性(PL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は1個もしくは2個の非-極性(NPL)基で置換されているか；あるいは

A_2 は場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり、 A_1 は $-(\text{CH}_2)_q-$ であり、ここでqは1であり、ここで A_1 及び A_2 の一方は1個もしくは2個の極性(PL)基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は1個もしくは2個の非-極性(NPL)基で置換されており；

R^1 及び R^2 は独立して水素、極性(PL)基又は非-極性(NPL)基であり；

NPLは $-(\text{NR}^{3'})_{q1\text{NPL}} - \text{U}^{\text{NPL}} - (\text{CH}_2)_{p\text{NPL}} - (\text{NR}^{3''})_{q2\text{NPL}} - \text{R}^{4'}$ であり、ここで；

$\text{R}^{4'}$ は $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{18}$ 分枝鎖状アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル及び $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又はNH、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、O及びSより成る群から選ばれ；

$-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-\text{アルキレン鎖}$ は場合により1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

pNPLは0～8であり；

q1NPL及びq2NPLは0であり；

PLは $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}} - \text{U}^{\text{PL}} - (\text{CH}_2)_{p\text{PL}} - (\text{NR}^{5''})_{q2\text{PL}} - \text{V}$ であり、ここで；

U^{PL} は不在であるか、又はO、S、NH及び $-\text{C}(=\text{O})$ より成る群から選ばれ；

Vはアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミノ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ及びグアニジノより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、アミジノ、グアニル、グアニジノ又はアミノアルコキシで置換されていることができ；

$-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{アルキレン鎖}$ は場合により1個もしくはそれより多いアミノ基で

置換されていることができ；

p P Lは0～8であり；

q 1 P L及びq 2 P Lは0であり；

mは4又は5である]

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物。

【請求項65】

請求項63又は請求項64のオリゴマー及び製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願へのクロスリファレンス

本出願は35 U. S. C. § 119 (e)の下に、先の申請日の2003年3月17日に申請された米国仮出願第60/455, 479号明細書、2003年12月19日に申請された米国仮出願第60/530, 630号明細書及び2004年1月20日に申請された米国仮出願第60/536, 980号明細書の利益を請求する。これらの出願のそれぞれの内容は、引用することによりその全体が本明細書の内容となる。

発明の背景

発明の分野

本発明は、抗微生物剤として、ならびにヘパリン療法と関連する出血性合併症のための解毒薬としてのポリマー及びオリゴマーの製薬学的な使用を含む、表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーの使用方法に関する。本発明は新規な表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーならびに製薬学的組成物を含むそれらの組成物にも関する。本発明はさらに、表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーの設計及び合成に関する。

20

【背景技術】

【0002】

関連技術

両親媒性分子は別個の極性及び非極性の領域を示す。これらの領域は、コンホメーション的に限定される分子の特定且つ別個の領域中への疎水性及び親水性置換基の置換から生じ得る。あるいはまた、コンホメーション的に柔軟な分子又は巨大分子は、分子上の疎水性及び親水性置換基が分子の異なる領域又は表面に分離する秩序のある構造をとることができる。通常存在する両親媒性分子には界面活性剤、セッケン、洗剤、ペプチド、タンパク質及びコポリマーが含まれる。これらの分子は適した溶媒中で、又は界面に自己一集合して多用な両親媒性構造を形成する能力を有する。これらの構造の寸法及び形は両親媒性分子の特定の組成及びpH、イオン濃度及び温度のような溶媒条件とともに変る。

30

【0003】

独特の広範囲抗微生物性を有する両親媒性ペプチドは、植物、カエル、蛾、カイコ、ブタ及びヒトを含む多様な天然源から単離された（非特許文献1；非特許文献2）。これらの化合物には、カエルの皮膚から単離されたマガイニン1及びデルマセプチンS1ならびに天蚕蛾から単離されたセクロピンAが含まれる。これらの天然に存在する化合物は広範囲抗バクテリア活性を有し、それらはバクテリア耐性への傾向がないようにみえる。これらの化合物は比較的分子量のものであり、疎水性媒体中又は疎水性表面の近くでα-らせんコンホメーションをとる性質を有し、結果として表面的に両親媒性であり、らせんペプチドにより形成される円筒の3分の1～3分の2は疎水性側鎖を有し、残りは親水性側鎖を有する。親水性側鎖は中性のpHにおいて主に正に帯電する。

40

【0004】

疎水性アミノ酸は、ほとんどの抗微生物性ペプチドにおいて残基の合計数の40～60%を構成する。両親媒性ペプチドの選択性（例えばバクテリア対ヒト赤血球に関する）は、全体的疎水性に依存する。化合物の生物学的活性は、帯電した（c）残基対疎水性（h）残基の比率に依存する。比率が1：1（c：h）から1：2（c：h）に変わる場合

50

、より多くの疎水性の残基を有するペプチドは赤血球膜に対してより活性である傾向がある。関連ペプチドが哺乳類から単離され、これらの抗微生物性ペプチドは先天性免疫応答の重要な成分であることが示唆された（非特許文献3）。

【0005】

ヘリックス以外の二次構造も両親媒性化合物について生じ得る。プロテグリンは抗微生物性ペプチドの関連シリーズである。（非特許文献4）。Cys⁶ - Cys¹⁵の間及びCys⁸ - Cys¹³の間の1対のジスルフィド結合の存在は、鎖末端により形成され、β-ターンにより連結するモノマー性両親媒性逆平行β-シートを生ずる。両親媒性β-シートコンホメーションは、グラム陽性及びグラム陰性バクテリアの両方に対する抗微生物活性のために必須である。

10

【0006】

セクロピン及びマガイニンの初期の発見に続き、抗微生物性ペプチドは生物学的に興味深い化合物の大きく且つ成長する種類になってきた（非特許文献5；非特許文献6）。これらの化合物は、植物、昆虫、蠕虫類及び哺乳類を含む多くの種のための微生物に対する最初の防御線に相当する（非特許文献1；非特許文献2）。哺乳類において、ペプチドは皮膚、粘膜表面及び好中球により生産され且つ分泌される。多くの異なる種類の天然の宿主防御ペプチドがある（非特許文献5；非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8；非特許文献9；非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13；非特許文献14）が、一般にほとんどが20～40個のアミノ酸残基を含有し、図2に示すような両親媒性二次構造をとる。

20

【0007】

カチオン性且つ両親媒性宿主防御ペプチドの細胞毒性活性は、哺乳類細胞よりバクテリアに関して特異的でもある。この特異性は、2つの膜型の間の基本的な相違に関連するということが最もあり得る。例えばバクテリアはそれらの表面上に大きな割合の負に帯電したリン脂質頭部（phospholipid head group）を有するが、対照的に、動物細胞の外部リーフレットは主に中性の脂質から成る（非特許文献15）。動物細胞膜におけるコレステロールの存在も、抗微生物性ペプチドの活性を低下させるようである。

【0008】

宿主防御ペプチドの殺バクテリア活動は非常に迅速であり、致死用量のペプチドへのバクテリアの暴露から数分後以内に起こる。細胞殺害のプロセスに関するいくつかの機構が提案された。カーペット機構に従うと、宿主防御ペプチドは膜表面に平行に凝集し（非特許文献16；非特許文献17）、膜を薄くし、究極的に裂開させる。いわゆるバレル-スタブ機構（barrel-stave mechanism）の場合、細胞表面上の結合ペプチドは貫膜ヘリカルバンドル（helical bundle）に自己一会合し、それが膜中に安定な水性の細孔を形成する（非特許文献18）。第3の可能な機構に従うと（非特許文献19）、ペプチドは最初に二重層の外部リーフレットのみに結合し、二重層の内部リーフレットに対して外部リーフレットの横表面圧を増加させる。この圧力不均衡は二重層の内部中へのペプチドの移動を生じ、同時に膜において一時的に開口部を形成し、それがペプチドの極性側鎖水和及び細胞内容物の漏れを許す。ほとんどの抗微生物性ペプチドは、おそらくこれらの機構の1つより多くにより作用する。さらに、いくつかの種類はペリプラズマの又は細胞内の標的と相互作用することができる（非特許文献6）。

30

40

【0009】

抗バクテリア活性の他に、いくつかの宿主防御ペプチドは抗菌・カビ活性を有する。抗菌・カビ活性が示された哺乳類、昆虫及び両性類ペプチドの例にはデフェンジン、プロテグリン、ラクトフェリン-B、セクロピン及びデルマセプチンが含まれる（非特許文献20）。細胞毒性作用の機構はバクテリアの場合のそれに類似しているようであり、菌・カビ膜の急速なライシスに導く。

【0010】

いくつかの宿主防御ペプチドは抗ウイルス活性も有し、DNA及びRNAウイルスの両

50

方の複製を阻害する。例えば非特許文献 2 1 ; 非特許文献 2 2 ; 非特許文献 2 3 ; 非特許文献 2 4 ; 及び非特許文献 2 5 を参照されたい。

【0011】

ヒトアルファデフェンシンは、試験管内で HIV-1 単離物の複製を阻害することも示された（非特許文献 2 6）。抗微生物性ペプチド、メリチン及びセクロピンも HIV-1 複製を阻害することが報告されており、それらは HIV 遺伝子発現を抑制することによりそれらの活性を発揮すると示唆されている（非特許文献 2 7）。

【0012】

宿主防御ペプチドは多様な種で見出され、多くの異なる配列から成るが、それらの生理化学的性質は顕著に類似している。それらは両親媒性構成を採用し、正に帯電した基が二次構造の 1 つの側に分離し、疎水性基が反対の表面上に分離している。例えばマガイニン及び他の天然に存在する抗バクテリア性ペプチドのいくつかは、正に帯電したアミノ酸及び大きな疎水性モーメント（hydrophobic moment）を含有する。これらのペプチドはそれらの鎖長、疎水性及び電荷の分布において有意な変動を示すが、それらは疎水性環境、例えば細胞表面又は天然もしくは合成膜において α -ヘリックスコンホメーションをとる高い傾向を有する（非特許文献 2 8）。それらのアミノ酸配列中の疎水性及び親水性側鎖の周期的分布は、疎水性及び親水性側鎖がらせんにより形成される円筒の反対の面に分離するのを可能にする。これらの構造を、二次構造がらせんであるか又はシート型折りたたみであるかにかかわらず、表面的に両親媒性と記述することができる。事実、これらのペプチドの生物学的活性を担うのは全体的な生理化学的性質であり、正確な配列ではない（非特許文献 5 ; 非特許文献 6 ; 非特許文献 2 ; 非特許文献 2 9 ; 非特許文献 3 0 ; 非特許文献 3 1 ; 非特許文献 3 2 ; 非特許文献 3 3）。かくしてアミノ酸配列又はいずれかの特定の二次／三次構造、キラリティー又はレセプター特異性ではなく、表面的両親媒性、すなわちペプチド主鎖により形成される二次構造要素の反対の面における極性（親水性）及び非極性（疎水性）側鎖の整列がこれらのペプチドの生物学的活性を担う。

【0013】

十分に定義された二次及び三次構造を有する非生物学的ポリマーの設計は、過去数年間、有意な注目を受けてきた（非特許文献 3 4 ; 非特許文献 3 5 ; 非特許文献 3 6）。これらの原理を用い、研究者等は、天然の宿主防御ペプチドにおいて観察される側鎖の両親媒性 α -らせん配置を理想化することにより、合成抗微生物性ペプチドを設計し、多数の有力且つ選択的な抗微生物性化合物に導いてきた（非特許文献 3 1 ; 非特許文献 3 0 ; 非特許文献 3 7 ; 非特許文献 5 ; 非特許文献 3 8 ; 非特許文献 2 8）。

【0014】

β -ペプチドも殺バクテリア剤の構築に必要な特徴を調べ、さらに明らかにする他の手段を与えてきた。 β -ペプチドは L + 2 らせんを採用し、それは約 3 個の残基の幾何学的繰り返しを有する。かくして極性及び非極性側鎖が β -ペプチドの配列において正確な 3 個の残基の周期性で配置されると、それらはらせんの反対側に分離するはずである。この方法を用い、Degradó 及び共同研究者は（非特許文献 3 9 ; 非特許文献 4 0）、抗微生物活性において多くの天然に存在するペプチド抗生物質と大体等力価である合成 β -ペプチドオリゴマーを設計した。これらの β -ペプチドの抗微生物活性及び哺乳類細胞を超えるバクテリア細胞に関するそれらの特異性を、それらの疎水性及び鎖長を微調整することにより制御することができる。Gel lman 及び共同研究者も、有力な抗微生物活性及び哺乳類細胞に対する最小の活性を有する、環により束縛された β -ペプチドを合成した（非特許文献 4 1）。

【0015】

非ペプチド抗微生物性ポリマーも開発された。例えばポリアミド結合のない適切に置換されたポリマーであって、両親媒性コンホメーションをとることができるものが設計され、且つ合成された。固相化学法を用いてある種類のメタ置換フェニルアセチレンが合成され、それは適した溶媒中でらせん構造に折りたたまれる（非特許文献 4 2 ; 非特許文献

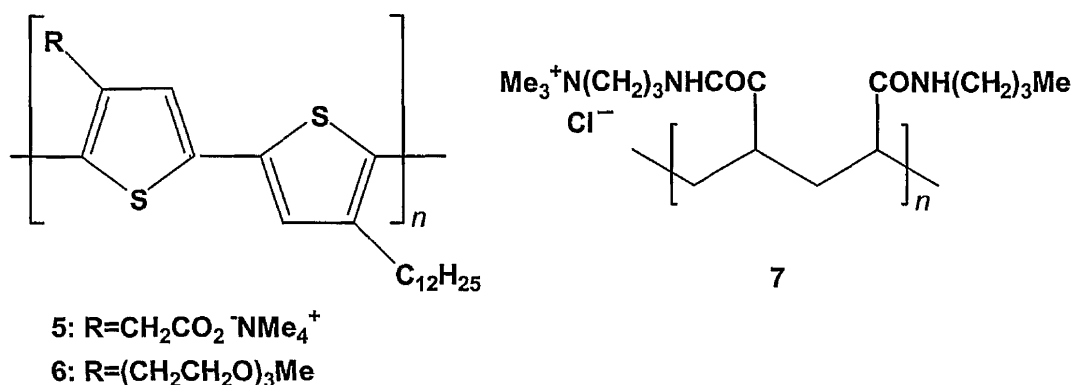
43)。これらの分子はエチレンオキシド側鎖を有するすべてが炭化水素の主鎖を含有し、極性溶媒（アセトニトリル）に暴露されると、主鎖はこの極性溶媒とのその接触を最小にするために折りたたまれる。メタ置換の結果として、折りたたまれた好ましいコンホメーションはらせん状である。このらせん状の折りたたみは、「疎溶媒性（solvophobic）」エネルギー項に帰せられるが；折りたたまれた状態における好ましい π - π 芳香族性相互作用の重要性も重要であるらしい。さらに、極性の低い溶媒（ CHCl_3 ）の添加はらせん構造の折りたたみを開き、この折りたたみが可逆的であることを示している。

【0016】

位置規則性ポリチオフェン（5及び6）は、疎水性側鎖をアレーの一方の側に及び親水性側鎖を他の側に有する高度に秩序のある π -積み重ねアレーにおいて両親媒性コンホメーションをとることが示された。これらのポリマーは、ナノ回路の構築において有用な薄フィルムを形成する（非特許文献44）。これらの材料は本明細書で定義されるように表面的に両親媒性であろう；しかしながら、これらの化合物に関して生物学的性質は報告されていない。

【0017】

【化1】



【0018】

抗微生物性ペプチドは、抗微生物性をいくらか保持して表面上又はばら材料（bulk materials）に導入された。DuPontにおけるHaynie及び共同研究者は、固体表面に共有結合した抗バクテリア性ペプチドの活性を研究した（非特許文献45；非特許文献46）。多様な天然の及び初めから設計されたペプチドを合成し、固体支持体にまだ結合している間の活性に関して調べた。ペプチドはそれらの広範囲の活性を保持したが、ペプチドの活性は固体支持体に結合すると低下した。例えばE14LKKと呼ばれる初めから設計されたペプチドは、固相ビーズに結合している場合の 1.5 mg/ml と対照的に、溶液中において $31 \mu\text{g/ml}$ のMBC（最小殺バクテリア活性）を有することが報告された。2～6-炭素アルキルリンカーを用いてペプチドを樹脂に結合させた。合成において用いられる樹脂であるPepsyn Kの多孔度は、バクテリアに比較して小さく（ $0.1 \sim 0.2 \mu\text{m}$ ）、従って微生物は樹脂の内部に浸透できなかったかもしれない。かくして大多数のペプチドは細胞への結合に利用できなかったであろう。抗微生物活性は可溶性の成分から生じなかった；滲出した（leached）又は加水分解されたペプチドは観察されず、可溶性抽出物は不活性であった。これらの研究は、抗微生物性ペプチドが固体支持体に結合してもそれらの活性を保持することを、全く信服させずにはおかまいように示している。しかしながら、ペプチドの存在様式（presentation）を最適化してそれらの力価を向上させる必要がある。

【0019】

抗微生物性であることが既知の化学官能基を含有する他の抗微生物性ポリマー材料が報告されている（非特許文献47）。この研究の大きな割合がアルキル化ピリジニウム誘導体のような化学官能基を使用しており、それは哺乳類細胞に毒性であることが既知である

。抗生物質であるシプロフロキサシン (c i p r o f l o x a c i n) は分解性ポリマー主鎖中にグラフトされた (非特許文献 48)。この材料の活性は、ポリマー主鎖からの活性成分の切断に頼っている。

【0020】

さらに、M a n d e v i l l e e t a l. , 特許文献 1 は抗感染性ビニルコポリマーを開示しており、ここでは疎水性及び親水性側鎖を有するモノマーが無作為に重合して両親媒性を有するポリマーを生む。これらの材料は、疎水性及び親水性アクリレートモノマーの重合により製造される。あるいはまた、疎水性側鎖をスチレン誘導体から誘導し、それをイオン性基がカルボン酸に結合している親水性アクリレートモノマーと重合させる。

10

【0021】

T e w e t a l. (非特許文献 49) は、抗微生物活性を有する 1 系列のバイオミメチック、表面的に両親媒性のアリアルアミドポリマーの設計及び合成を開示している。アリアルアミドポリマーは、初めからの計算的設計法を用いて設計された。

【0022】

特許文献 2 は、抗感染活性を有する表面的に両親媒性のポリアミド、ポリエステル、ポリウレア、ポリカーボネート及びポリウレタンポリマーならびにそれらから作られる殺生物性表面を有する製品を開示している。特許文献 2 は、引用することによりその記載事項全体が完全に本明細書の内容となる。

【0023】

特許文献 3 は、抗感染活性を有するポリフェニルアルキニルポリマーを含む複数の表面的に両親媒性のポリフェニレン及びヘテロアリーレンポリマーならびにそれらから作られる殺微生物性表面を有する製品を開示している。特許文献 3 は、引用することによりその記載事項全体が完全に本明細書の内容となる。

20

【0024】

両親媒性ポリマーを製造する別の方法は、通常はそれぞれポリプロピレンオキシセグメント及びポリエチレンオキシセグメントである疎水性ブロック (A) 及び親水性ブロック (B) から成るブロックコポリマーを製造して A-B、A-B-A 又は類似のコポリマーとすることである。これらのコポリマーも本明細書で定義されるような表面的に両親媒性ではない。

30

【特許文献 1】米国特許第 6, 034, 129 号明細書

【特許文献 2】W I P O 公開番号、国際公開第 02/100295 号パンフレット

【特許文献 3】W I P O 公開番号、国際公開第 02/072007 号パンフレット

【非特許文献 1】H. G. B o m a n 著, I m m u n o l R e v. , 173:2000 年, 5-16

【非特許文献 2】R. E. H a n c o c k a n d R. L e h r e r 著, T r e n d s B i o t e c h n o l. 16:1998 年, 82-88

【非特許文献 3】G e n n a r o, R. e t a l. 著, B i o p o l y m e r s (P e p t i d e S c i e n c e), 55, 2000 年, 31

【非特許文献 4】J. C h e n e t a l. 著, B i o p o l y m e r s (P e p t i d e S c i e n c e), 55, 2000 年, 88 40

【非特許文献 5】Z a s l o f f, M. 著, C u r r. O p i n. I m m u n o l. 4:1992 年, 3-7

【非特許文献 6】Z a s l o f f, M. 著, T r e n d s P h a r m a c o l. S c i. 21:2000 年, 236-238

【非特許文献 7】S t e i n e r, H. , e t a l. 著, N a t u r e, 292:1981 年, 246-248

【非特許文献 8】G a n z, T. , e t a l. 著, E u r. J. H a e m a t o l. 44:1990 年, 1-8

【非特許文献 9】T a n g, Y. Q. , e t a l. 著, S c i e n c e 286:19 50

99年, 498-502

【非特許文献10】Ganz, T., et al. 著, J. Clin. Invest. 76:1985年, 1427-1435

【非特許文献11】Landon, C., et al. 著, Portein Sci. 6:1997年, 1878-1884

【非特許文献12】Zhao, C., et al. 著, FEBS Lett. 346:1994年, 285-288

【非特許文献13】Peggion, E., et al. 著, Biopolymers (Peptide Science) 43:1998年, 419-431

【非特許文献14】Dempsey, C. E. 著, Biochim. Biophys. Acta 1031:1990年, 143-161

【非特許文献15】Zaslloff, M. 著, Nature 415:2002年, 389-395

【非特許文献16】Gazit, E., et al. 著, Biochemistry 34:1995年, 11479-11488

【非特許文献17】Pouny, Y., et al. 著, Biochemistry 31:1992年, 12416-12423

【非特許文献18】Merrifield, R. B., et al. 著, Ciba Found. Symp. 186:1994年, 5-20

【非特許文献19】DeGrado, W. F., et al. 著, Biophys. J. 37:1982年, 329-338

【非特許文献20】DeLucca, A. J., and Walsh, T. J. 著, Antimicrob. Agents Chemother. 43:1999年, 1-11

【非特許文献21】Sinha, S., et al. 著, Antimicrob. Agents Chemother. 47:2003年, 494-500

【非特許文献22】Belaid, A., et al. 著, J. Med. Virol. 66:2002年, 229-234

【非特許文献23】Egal, M., et al. 著, Int. J. Antimicrob. Agents 13:1999年, 57-60

【非特許文献24】Andersen, J. H., et al. 著, Antiviral Res. 51:2001年, 141-149

【非特許文献25】Bastian, A., and Schaffer, H. 著, Regul. Pept. 15:2001年, 157-161

【非特許文献26】Zhang, L., et al. 著, Science 298:2002年, 995-1000

【非特許文献27】Wachinger, M., et al. 著, J. Gen. Virol. 79:1998年, 731-740

【非特許文献28】Oren, Z., and Shai, Y. 著, Biopolymers (Peptide Science) 47:1998年, 451-463

【非特許文献29】DeGrado, W. F., et al. 著, J. Amer. Chem. Soc. 103:1981年, 679-681

【非特許文献30】DeGrado, W. F. 著, Adv. Prot. Chem. 39:1988年, 51-124

【非特許文献31】Tossi, A., et al. 著, Biopolymers 55:2000年, 4-30

【非特許文献32】Merrifield, E. L., et al. 著, Int. J. Pept. Protein Res. 46:1995年, 214-220

【非特許文献33】Merrifield, R. B., et al. 著, Proc Natl Acad Sci (USA) 92:1995年, 3449-3453

【非特許文献34】Gellman, S. H. 著, Acc. Chem. Res. 31:1998年, 17-24

998年, 173-180

【非特許文献35】Barron, A. E., and Zuckermann, R. N. 著, Curr. Opin. Chem. Biol. 3:1999年, 681-687

【非特許文献36】Stigers, K. D., et al. 著, Curr. Opin. Chem. Biol. 3:1999年, 714-723

【非特許文献37】Malloy, W. L., and Kari, U. P. 著, Biopolymers 37:1995年, 105-112

【非特許文献38】Boman, H. G., et al. 著, Eur. J. Biochem. 201:1991年, 23-31

【非特許文献39】Hamuro, Y., et al. 著, J. Amer. Chem. Soc. 121:1999年, 12200-12201 10

【非特許文献40】Liu, D., and DeGrado, W. F. 著, J. Amer. Chem. Soc. 123:2001年, 7553-7559

【非特許文献41】Porter, E. A., et al. 著, Nature 404:2000年, 565

【非特許文献42】Nelson, J. C., et al. 著, Science 277:1997年, 1793-1796

【非特許文献43】Prince, R. B., et al. 著, Angew. Chem. Int. Ed. 39:2000年, 228-231

【非特許文献44】Bjornholm et al. 著, J. Am. Chem. Soc. 20, 120, 1998年, 7643

【非特許文献45】S. L. Haynie et al. 著, Antimicrobial Agents Chemother., 39:1995年, 301-7

【非特許文献46】S. Margel et al. 著, J. Biomed. Mater. Res., 27:1993年, 1463-76

【非特許文献47】J. C. Tiller et al. 著, Proc Natl Acad Sci USA, 98:2001年, 5981-85

【非特許文献48】G. L. Y. Woo, et al. 著, Biomaterials 21:2000年, 1235-1246

【非特許文献49】Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 99:2002年, 5110-5114 30

【発明の開示】

【0025】

図面の簡単な記述

例示及び説明の目的で本発明の特定の態様を選んだが、本発明の範囲を制限することは全く意図されていない。これらの態様を添付の図面において示し、図面中：

図1は、ポリマー主鎖の反対の面上への疎水性及び親水性側鎖の分離を描く絵 (cartoon) を示す。

【0026】

40

図2は、カチオン性且つ両親媒性 α -らせん宿主防御ペプチド、マガイニン 1に関する構造の略図を示す。

【0027】

図3は、ポリアミドのための代表的なモノマー単位が芳香族成分を有する (Ia及びIIa) ならびにポリアミドのための代表的なモノマー単位が芳香族及び脂肪族成分の両方を有する (Ib及びIIb) 式I及びIIの表面的に両親媒性のポリアミド又はポリエステルコポリマーの一般的構造を示す。

【0028】

図4は、芳香族モノマー成分の間に長い連結基を有するポリアミドの一般的構造を示す。

50

【0029】

図5は、対応する代表的なモノマー単位を有する式IVの表面的に両親媒性のポリウレア、ポリカーボネート及びポリウレタンコポリマー（それぞれIVa、IVb及びIVc）の一般的構造を示す。2つの典型的なポリウレアモノマー単位をIVd及びIVeに例示する。

【0030】

図6は、表面的に両親媒性のポリアミド（IId）及びポリウレタン（IVf）の完全な構造を示す。

【0031】

図7は、メター及びオルトフェニレン表面的両親媒性ポリアミドポリマー（それぞれIIE及びIIf）の2つの例を示す。 10

【0032】

図8は、ポリアミドポリマー（XIa）及びオリゴマー（XIb及びXIc）の製造のための合成スキームを示す。

【0033】

図9は、式I及びI'のポリアミドオリゴマーに関する抗微生物データを示す。

【0034】

図10は、式II及びII'のポリアミドオリゴマーに関する抗微生物データを示す。式IV及びIV'（構造は示されていない）のポリウレアオリゴマーに関する抗微生物データも示されている。 20

【0035】

図11は、式IV及びIV'のポリウレアオリゴマーの抗バクテリア活性に関する時間経過を示す。

【0036】

図12は、U87/CD4/CCR5及びU87/CD4/CXCR4細胞のHLHX又はYU2ウイルスによるパーセント感染を監視することにより、化合物1（DL-II-1）の抗ウイルス活性を調べた実験の結果を示す。

【0037】

図13は、U87/CD4/CCR5及びU87/CD4/CXCR4細胞のHLHX又はYU2ウイルスによるパーセント感染を監視することにより、化合物2（DL-IV-1）の抗ウイルス活性を調べた実験の結果を示す。 30

【0038】

図14は、U87/CD4/CCR5及びU87/CD4/CXCR4細胞のHLHX、YU2又はVSV-2ウイルスによるパーセント感染を監視することにより、化合物3（化合物E）の抗ウイルス活性を調べた実験の結果を示す。

【0039】

図15は、実施例11に記載される抗凝固アッセイにおいて用いられるオリゴマーの構造を示す。四角で囲まれているオリゴマーは、低分子量ヘパリンにより引き起こされる血漿凝固の遅れを有意にアンタゴナイズした。

【0040】

図16は、実施例11に記載されるアッセイにおいて調べられたオリゴマーであるPmx10073の構造を示す。 40

【0041】

図17は、実施例11において記載される通り、オリゴマーPmx10073に関して測定される全血における血漿凝固時間への低分子量ヘパリン効果のアンタゴニズムを示す。

【0042】

図18は、実施例12に記載されるアリアルアミドオリゴマーに関する抗バクテリア活性及び選択性を示す。

【0043】

図 19 は、実施例 12 に記載される追加のアリールアミドオリゴマーに関する抗バクテリア活性及び選択性を示す。

【0044】

図 20 は、実施例 12 において化合物 8 を用いて行なわれる小胞漏れアッセイの結果を示す。

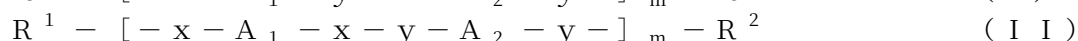
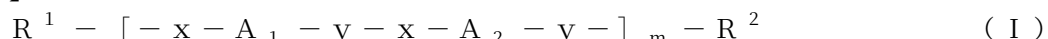
【0045】

発明の簡単なまとめ

本発明は、抗微生物剤として、ならびにヘパリン治療と関連する出血性合併症のための解毒薬としてのポリマー及びオリゴマーの製薬学的な使用を含む、表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーの使用を提供する。本発明は新規な表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーならびに製薬学的組成物を含むそれらの組成物も提供する。本発明はさらに、表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーの設計及び合成のための方法を提供する。

10

【0046】



本発明の表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーには、x が O、NR³ 又は S であり、y が C=O、C=S 又は SO₂ であり、A₁ 及び A₂ が極性及び非極性基で適切に置換された芳香族、ヘテロ芳香族又は脂肪族部分である式 I 及び II のポリアミド及びポリエステル化合物；ならびに x 及び y が O、NR³ 又は S であり、z が C=O、C=S 又は SO₂ であり、A₁ 及び A₂ が極性及び非極性基で適切に置換された芳香族、ヘテロ芳香族又は脂肪族部分である式 IV のポリウレア、ポリカルバメート及びポリカーボネート化合物が含まれる。R¹ 及び R² は特定のポリマー鎖に適した末端基であり、それらの設計はポリマー及びオリゴマーの設計及び合成の技術分野において周知である。

20

【0047】

これらの表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーは、繰り返し二次構造モチーフをとることができ、それは分子の極性及び非極性領域が異なる空間領域に分離するのを可能にする。ポリマー及びオリゴマーは、微生物の細胞壁と接触して置かれると両親媒性コンホメーションをとり、両親媒性分子は必須の細胞壁機能を崩壊させて微生物を死亡させることができる。

30

【0048】

かくして本発明は、必要のある動物において微生物感染を処置する方法を目的とし、その方法は、動物に本発明のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくはは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなる。

【0049】

本発明は、必要のある動物においてウルイス感染を処置する方法も目的とし、その方法は、動物に本発明のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくはは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなる。

40

【0050】

本発明はさらに、必要のある動物において菌・カビ感染を処置する方法を目的とし、その方法は、動物に本発明のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくはは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなる。

【0051】

本発明は、必要のある動物において低分子量ヘパリン過剰投薬への解毒薬を与える方法も目的とし、その方法は、動物に本発明のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくはは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでな

50

る製薬学的組成物の有効量を投与することを含んでなる。

【0052】

本発明はさらに、本発明のポリマー及びオリゴマーを目的とする。

【0053】

本発明は、微生物を殺害するかもしれないもしくはその発育を阻害する方法も目的とし、その方法は、微生物を本発明のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物の有効量と接触させることを含んでなる。

【0054】

本発明はさらに、ポリマーコンホーメーションのエネルギーを評価して両親媒性挙動を示すことができるポリマーを同定し、両親媒性を与える極性及び非極性置換基の置換のための最適部位を同定する助けになる計算的方法 (computational technique) を提供する。

10

【0055】

発明の詳細な説明

バクテリアの薬剤耐性は、全世界を通じて重大な現在の健康上の問題である。多剤耐性が複数のヒト病原体において普通に見られるようになっており (Hiramatsu, K., et al. 著, J. Antimicrob. Chemother. 40:1998年, 311-313; Montecalvo, M. A., et al. 著, Antimicro. Agents Chemother. 38:1994年, 1363-1367; Butler, J. C., et al. 著, J. Infect. Dis. 174:1996年, 986-993; Lyytikainen, O., et al. 著, J. Hosp. Infect. 31:1995年, 41-54)、薬剤-耐性院内感染の発生率は急速な速度で増加しつつある。例えばいくつかの米国の病院で、院内病原体、例えばE. ファエシウム (E. faecium) 及びアシネトバクテル (Acinetobacter) 種は多剤耐性決定因子を取得し、実際に現在の抗微生物剤を用いて処置不可能である (Threlfall, E. J., et al. 著, Lancet 347:1996年, 1053-1054; Bradley, J. S., and Scheld, W. M., 著, Clin. Infect. Dis. 24 (Suppl. 2):1997年, S213-221)。さらにバイオテロリズム (bio-terrorism) の恐れは、新規な種類の抗生物質、特にそれに対して耐性バクテリア株が発現するのが困難であろうものの開発のためのさらなる刺激である。

20

30

【0056】

製薬学社会は、新規な抗生剤の開発に焦点を当てることにより、この挑戦に反応している。しかしながらこの研究の多くは、セハハロスポリン及びキノロンのような既知の薬剤の類似物の合成に向けられ、それらは短期間有用であるかもしれないが、やはり必然的にバクテリア薬剤耐性に遭遇し、無効になるであろう。かくして新規な機構により作用する治療的に有効な抗微生物剤は、経済的な利益ならびに人間の健康上の利益を与えるであろう。

【0057】

防御宿主ペプチドは、それらの広範囲の活性、迅速な殺バクテリア活性及びバクテリア耐性の出現の非常に低い発生率の故に、おそらく興奮すべき治療薬である。しかしながら、全身毒性ならびに製造の困難さ及び費用を含む有意な製薬学的問題が臨床的な進歩を重度に妨げてきた。

40

【0058】

本発明の非ペプチド性ポリマー及びオリゴマーはこれらの問題に直接向き合う。これらの非ペプチド性模倣物は、天然に存在するそれらの相手より有意に小さく、且つ製造が容易である。それらはマガイニン (天然に存在する宿主防御ペプチド) と同じ作用機構を有し、大体等力価であり、作用の範囲がマガイニンのように広い。しかしながら、非ペプチド性模倣物はヒト赤血球に対して有意により毒性が低く、製造するのにずっと安価であり、且つ生体内でずっと安定であると予測される。重要なことに、これらの化合物は

50

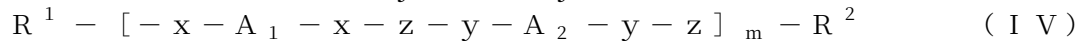
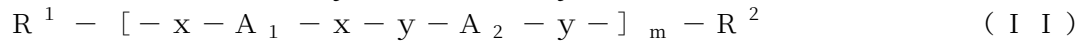
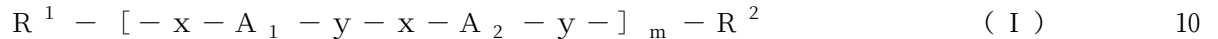
宿主防御ペプチドの構造及び生物学的活性を模しているので、バクテリア耐性株の出現は非常に起こり難い。

【0059】

かくして本発明は非ペプチド性の表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーならびに抗微生物剤として、及びヘパリン治療と関連する出血性合併症のための解毒薬としての製薬学的な用途におけるそれらの使用を含む、複数の用途におけるポリマー及びオリゴマーの使用方法を提供する。

【0060】

本発明のポリマー及びオリゴマーは、式 I、II 及び IV：



の化合物又は許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物であり、式中、 R^1 、 R^2 、 A_1 、 A_2 、 x 、 y 、 z 及び m は下記に定義される通りである。

【0061】

本発明のポリマー及びオリゴマーは両親媒性コンホメーションをとることができ、それは分子の極性及び非極性領域が異なる空間領域に分離するのを可能にし、複数の用途のための基礎を与える。例えば本発明のポリマー及びオリゴマーは、微生物の細胞膜の一体性を崩壊させることができ、微生物の発育の阻害又は死を生ずる両親媒性コンホメーションをとる。結果として、ポリマー及びオリゴマーは広範囲の抗微生物活性を有し、グラム陽性及びグラム陰性バクテリア、菌・カビ、酵母、マイコプラズマ、マイコバクテリア、原虫類などを含む多様な微生物に対して有効である。

【0062】

本発明のポリマー及びオリゴマーは複数の用途において抗微生物剤として有用である。例えば本発明のポリマー及びオリゴマー、特にオリゴマーをヒト及びヒト以下の脊椎動物、例えば野生動物、家畜及び農場動物を含む動物における微生物感染の処置のために治療的に用いることができる。動物における微生物感染は、動物に本発明のポリマー又はオリゴマーの製薬学的組成物の有効量を投与することにより処置される。ポリマー又はオリゴマー組成物を全身的又は局所的に投与することができ、いずれの体の部位もしくは組織に投与することもできる。ポリマー及びオリゴマーは広範囲の抗微生物活性を有するので、それらは動物における多様な感染の処置において有用である。

【0063】

本発明のポリマー及びオリゴマーがとる表面的に両親媒性のコンホメーションは他の治療的使用、ヘパリン治療と関連する出血性合併症のための解毒薬としてのポリマー及びオリゴマーの使用のための基礎を形成する。かくしてポリマー及びオリゴマー、特にオリゴマーを、ポリマー又はオリゴマーの製薬学的組成物の有効量を動物に投与することによる、動物におけるヘパリン過剰投薬への解毒薬を与える方法において用いることができる。

【0064】

本発明のポリマー及びオリゴマーを消毒薬又は防腐剤として用いることもできる。かくして微生物をポリマー又はオリゴマーの有効量と接触させることにより微生物を殺害するかもしれないその発育を阻害する方法において、ポリマー及びオリゴマーを用いることができる。例えば本発明のポリマー及びオリゴマーを、例えばセッケン、ハンドローション、塗料、クレンザー及び磨き剤 (polishers) などにおいて、あるいは例えば食品、食品容器及び食品取り扱い器具において消毒薬又は防腐剤として用いることができ、多くの場合にこれらの目的のために溶液、分散液又は懸濁液として施される。ポリマー及びオリゴマーをプラスチック中に導入し、それを製品に成型又は成形することができるか、あるいは表面上に付着させるか又は固定し、表面と接触する微生物を殺害するかもしれないその発育を阻害する表面媒介殺微生物剤を与えることもできる。

【0065】

本発明の表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーは、1つのモノマーが非極性及び

10

20

30

40

50

極性置換基の両方で置換されているホモポリマーであることができるか、あるいは1つのモノマーが極性置換基で置換されており、他のモノマーが非極性置換基で置換されているコポリマーであることができる。抗微生物活性は側鎖の正確な空間配置ではなくて側鎖の周期的パターンにより与えられる両親媒性から生ずるので、他の置換パターンも表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーを生ずることが予測され、それらはすべて本発明により包含される（図1を参照されたい）。

【0066】

本発明のポリアミド及びポリエステルポリマー及びオリゴマー（図3）は、芳香族又はヘテロ芳香族モノマーのみから構成されることができるか、あるいは芳香族及び脂肪族モノマーの両方を含むことができる。本発明の1つの態様は、芳香族モノマー及び α -アミノ酸モノマーを有するコポリマーである。アミノ（もしくはヒドロキシ）酸モノマーを繰り返して連結することにより（図3，I）あるいはジアミン（もしくはジヒドロキシ）及びジカルボン酸モノマーを交互にすることにより（図3，II）、ポリアミド及びポリエステルを構築することができる。図3及び4に描かれている例における芳香環の大部分はメタ置換パターンを有するが、当該技術分野における熟練者はすぐに、オルトもしくはパラ配向を有する同等のポリマーを設計することができ、これらの修正が得られるポリマーのコンホメーション及び物理的性質を変え得ることを認識するであろう。さらに、図3におけるコポリマー（Ia，IIa及びIIb）は1個の極性及び1個の非極性置換基を持って描かれているが、他の置換パターンは同様にあり得る（plausible）。最適置換パターンはポリマー又はオリゴマー主鎖のコンホメーション的性質により決定される。

10

20

【0067】

ポリアミド及びポリエステルは本発明の最も普通に存在する例であるが、他の官能基を類似の結果を以ってポリマーもしくはオリゴマー主鎖中に導入することができる。特にチオアミド及びチオエステルは非常に類似の性質を有すると予想される。芳香環の間の距離はポリマーの幾何学的パターンに有意に影響し得、場合により置換されていることができるか又はアミノ酸、ジカルボン酸もしくはジアミンを構成していることができる種々の長さの脂肪族鎖を導入することにより、この距離を変更することができる。モノマーの間の距離及びそれらの相対的配置方向も、追加の原子を有する代用物でアミド結合を置き換えることにより変更することができる（例えば図4を参照されたい）。かくしてカルボニル基をジカルボニルで置き換えることは、モノマー間の距離及びジカルボニル単位が2個のカルボニル部分のアンチ配置をとる傾向を変更し、ポリマーの周期性を変更する。ピロメリト酸無水物（図4，IVg）は、単純なアミド結合へのさらに別の代わるもの（alternative）を与え、それはコポリマーのコンホメーション及び物理的性質を有意に変更し得る。

30

【0068】

本発明のポリマーのために、分子量において種々の範囲を生ずるように合成法を修正することができる。本発明の抗微生物性ポリマーは、意図されている特定の用途のために最適化された物理的及び化学的性質を与えるように選択される分子量を有するであろう。通常のコポリマー合成はある範囲の分子量を有する生成物を製造する。ポリマー化学者は、これらのポリマーの鎖長をポリマー技術分野において既知の方法により変えることができることを容易に認識するであろう。本発明のポリマーは分子量において約300ダルトン～約1,000キロダルトンの範囲であることができる。アミノ酸オリゴマーの固相及び溶液相合成における進歩は、限定された配列及びサイズを有する均一なポリマー又はオリゴマーを製造する方法を利用できるようにし、これらの方法を本発明に応用することができる。固相有機化学の近代的な方法（E. Atherton and R. C. Sheppard 著，Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989年）は現在、5,000ダルトンに近い分子量を有する単分散、配列-特異的オリゴマーの合成を可能にする。

40

50

【0069】

ポリウレア（図5，IVa）、ポリカーボネート（図5，IVb）又はポリウレタン（図5，IVc）は炭酸誘導体であり、ポリアミドに類似の性質を示す（N. Samson et al. 著，J. Appl. Polym. Sci. 65，1997年，2265）。図5，IVd及びIVeは、用いることができる2つの異なる置換パターンを描いている。他の置換パターンは同様に有効である。

【0070】

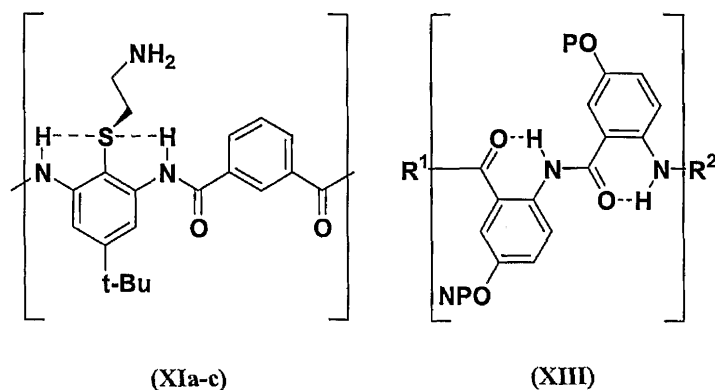
本発明のポリマー及びオリゴマーの設計方法は単純に、モノマーの繰り返し配列が、主鎖がとる二次構造と一致する構造を必要とする。周期性が観察されたら、極性及び非極性基で置換されたモノマーを製造して導入し、カチオン性、両親媒性二次構造を製造しなければならない。芳香族ポリアミド及びウレアは多くの場合、繰り返し当たりになずかな振れ自由度（*tortional degrees of freedom*）（典型的には2～4）しか有していない。この場合、これらのポリマー及びオリゴマーがとる二次構造はおそらく平面状で、極性及び非極性基が主鎖の反対側から伸びている。いくつかの場合には、簡単な設計原理を介して所望の表面的両親媒性を達成することができる。

【0071】

追加の分子的な特徴を巨大分子主鎖に加えて所望の二次構造を助長し、且つ他の構造を排除し（*disfavor*）、それにより正及び負の設計の両方の要素を組み合わせることができる。バイオフィョルダマー（*biofoldamers*）（タンパク質及びRNA）についてのコンホメーション的研究及び多様な配列—特異的ポリマーを用いた初期の研究は、ポリマーが所望の折りたたみコンホメーションをとるためにいくつかの要素が非常に重大であることを示した。重要要素には、隣接するかもしくはもっと離れたモノマー間の強い静電相互作用（すなわち分子間水素結合）ならびに主鎖の振れにより又は嵩高い官能基により起こる剛性化が含まれる。例えば巨大分子主鎖に沿った多数の水素結合供与体及び受容体の存在は、広範囲の分子内主鎖相互作用に導く。十分に設計された分子内相互作用の正確な配置は、所望の二次構造を安定化しながら同時に主鎖水素結合供与体を遮断することができ、それは分子間凝集の問題を制限する。例えばポリアミド及びポリウレアポリマーにおいて、2個のアミド窒素の間にチオエーテルを配置し、硫黄とアミド窒素の間に内部水素結合を形成した。これは、NH基がヘテロ原子と同じ側上にあることを強いることにより芳香族炭素—アミドNH結合の振れ角を制限し、それにより全体的なシート様二次構造を限定することを助ける。この主鎖の場合の二次構造は平面状に近いと予測される。同様にポリアントラニレートポリマー（XIII）は、Hamuro及びHamilton（Y. Hamuro et al. 著，J. Am. Chem. Soc. 119：1996年，10587—93）の発見に基づいて、分子内水素結合がこの種のポリアリールアミドの二次構造を限定するように設計される。

【0072】

【化2】



【0073】

初めからの設計は、生物学的力価及び選択性に関する重要な原理の研究のための系統的

な方法を与えることができる（24，25）。多様な天然に存在する抗微生物性ペプチドから、表面的両親媒性がこの種のペプチドの生物学的活性を担う重要な生理化学的性質であることが明らかである。さらに電荷密度、疎水性及び両親媒性の程度は、哺乳類細胞に対する活性を最小にしながら微生物に対する致死活性を最大にするために決定的に重要なパラメーターである。

【0074】

本発明は表面的に両親媒性のポリマー及びオリゴマーを開示する。ポリマーは一般にモノマーサブユニットから組み立てられる合成化合物として定義され、それは分子量において多分散であり、最も普通には1-容器合成法により製造される。本明細書で用いられる場合、「ポリマー」という用語は、複数の繰り返しモノマーもしくはモノマー単位を含んでなる巨大分子を指す。その用語は1つの型のモノマーから形成されるホモポリマー及び2種もしくはそれより多いモノマーから形成されるコポリマーを含む。コポリマーにおいて、モノマーは無作為に（ランダムコポリマー）、交互のやりかたで（交互コポリマー）又はかたまりにおいて（ブロックコポリマー）分布していることができる。本発明のポリマーは、約2個のモノマー単位～約500個のモノマー単位を有し、約300ダルトン～約1,000,000ダルトン又は約400ダルトン～約120,000ダルトンの範囲の平均分子量を有するホモポリマー又は交互コポリマーである。好ましいポリマーは、約5～約100個のモノマー単位を有し、約1,000ダルトン～約25,000ダルトンの範囲の平均分子量を有するものである。

10

【0075】

本明細書で用いられる場合、「オリゴマー」という用語は、限定された配列及び分子量を有する均一なポリマーとして言及される。固相有機化学の近代的な方法は、5,000ダルトンに近い分子量を有する単分散、配列-特異的オリゴマーの合成を可能にした。ポリマーと対照的にオリゴマーは限定された配列及び分子量を有し、通常は固相法により、又は段階的溶液化学により合成され、精製されて均一にされる。本発明のオリゴマーは約1個のモノマー単位～約25個のモノマー単位を有し、約300ダルトン～約6,000ダルトンの範囲の分子量を有するものである。好ましいオリゴマーは、約1個のモノマー単位（2個のモノマー）～約10個のモノマー単位を有し、約300ダルトン～約2,500ダルトンの範囲の分子量を有するものである。

20

【0076】

本明細書で用いられる場合、「ポリマー主鎖」、「オリゴマー主鎖」又は「主鎖」という用語は、重合するとモノマー間で形成される結合を含んでなる連続的な鎖であるポリマーもしくはオリゴマーの部分指す。ポリマーもしくはオリゴマー主鎖の組成は、ポリマーもしくはオリゴマー主鎖の枝もしくは側鎖の組成にかかわらず、それを形成するモノマーの同定により記述され得る。

30

【0077】

「ポリマー側鎖」、「オリゴマー側鎖」又は「側鎖」という用語は、重合に続き、ポリマーもしくはオリゴマー主鎖の拡張（extension）を形成するモノマーの部分指す。ホモポリマー及びホモオリゴマーにおいて、すべての側鎖は同じモノマーから誘導される。

40

【0078】

本明細書で用いられる場合、「微生物」という用語は、バクテリア、藻類、菌・カビ、酵母、マイコプラズマ、マイコバクテリア、寄生虫及び原虫類を含む。

【0079】

本明細書で用いられる場合、「抗微生物性」、「殺微生物性」又は「殺生物性」という用語は、材料が微生物の発育又は増殖を阻害するか、予防するかもしれない破壊することを意味する。この活性は殺バクテリア性又は静バクテリア性であることができる。本明細書で用いられる場合、「殺バクテリア性」という用語は、微生物の殺害を意味する。本明細書で用いられる場合、「静バクテリア性」という用語は、微生物の発育の阻害を意味し、それはある条件下で可逆的であり得る。

50

【0080】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「アルキル」という用語は、1～12個の炭素の直鎖状及び分枝鎖状の両方の基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルを指す。

【0081】

本明細書で用いられる場合、「アルケニル」という用語は、それに鎖長が制限されていなければ、2～20個の炭素原子の直鎖状又は分枝鎖状基を指し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含むがこれらに限られない。好ましくは、アルケニル鎖は長さが2～10個の炭素原子であり、より好ましくは長さが2～8個の炭素原子であり、最も好ましくは長さが2～4個の炭素原子である。

10

【0082】

本明細書で用いられる場合、「アルキニル」という用語は、それに鎖長が制限されていなければ、2～20個の炭素原子の直鎖状又は分枝鎖状基を指し、ここで鎖中の2個の炭素原子の間に少なくとも1個の三重結合があり、アセチレン、1-プロピレン、2-プロピレンなどを含むがこれらに限られない。好ましくは、アルキニル鎖は長さが2～10個の炭素原子であり、より好ましくは長さが2～8個の炭素原子であり、最も好ましくは長さが2～4個の炭素原子である。

20

【0083】

本明細書で用いられる場合、「アルキレン」という用語はアルキル連結基、すなわち分子中の1つの基を他の基に連結するアルキル基を指す。

【0084】

本明細書で用いられる場合、「アルコキシ」という用語は、酸素原子に結合した、それに鎖長が制限されていなければ、1～20個の炭素原子の直鎖状又は分枝鎖状基を意味し、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどを含むがこれらに限られない。好ましくは、アルコキシ鎖は長さが1～10個の炭素原子であり、より好ましくは長さが1～8個の炭素原子であり、さらにもっと好ましくは長さが1～6個の炭素原子である。

30

【0085】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「アリアル」という用語は、環部分中に6～12個の炭素、好ましくは環部分中に6～10個の炭素を含有する単環式もしくは二環式芳香族基、例えば炭素環式基フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチルを指す。

【0086】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「アリーレン」という用語はアリール連結基、すなわち分子中の1つの基を他の基に連結するアリール基を指す。

【0087】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「シクロアルキル」という用語は、3～9個の炭素原子、より好ましくは3～8個の炭素原子を含有するシクロアルキル基を指す。典型的な例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びシクロノニルである。

40

【0088】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素を指す。

【0089】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」という用語は-OH基を指す。

50

【0090】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリアル」という用語は、5～14個の環原子を有し；環の列において共有される6、10又は14個の7π電子（7π-electron）を有し；且つ炭素原子及び1、2もしくは3個の酸素、窒素もしくは硫黄ヘテロ原子を含有する基を指す。ヘテロアリアル基の例にはチエニル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、ピラニル、チアントレニル、ピラゾリル、ピラジニル、インドリジニル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、キサンテニル、2H-ピロリル、ピロリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、イソオキサゾリル、フラザニル及びフェノキサジニル基が含まれる。特に好ましいヘテロアリアル基には1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ1, 2, 4-トリアゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、3-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピリジン及び2-アミノピリジンが含まれる。

10

【0091】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「ヘテロアリーレン」という用語はヘテロアリアル連結基、すなわち分子中の1つの基を他の基に連結するヘテロアリアル基を指す。

20

【0092】

本明細書で用いられる場合、「複素環」又は「複素環式環」という用語は、注意されている場合を除いて、安定な5～7員単一もしくは二環式又は安定な7～10員二環式複素環式環系を示し、そのいずれの環も飽和もしくは不飽和であることができ、それは炭素原子ならびにN、O及びSより成る群から選ばれる1～3個のヘテロ原子から成り、且つここで窒素及び硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていることができ、窒素ヘテロ原子は場合により第4級化されていることができ、上記で定義した複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合した二環式基を含む。特に有用なのは、1個の酸素もしくは硫黄、1～3個の窒素原子又は1もしくは2個の窒素原子と一緒にあった1個の酸素もしくは硫黄を含有する環である。複素環式環は、安定な構造の形成を生ずるいずれのヘテロ原子又は炭素原子において結合していることもできる。そのような複素環式基の例にはピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン及びオキサジアゾリルが含まれる。モルホリノはモルホリニルと同じである。

30

40

【0093】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「アルキルアミノ」という用語は、1～6個の炭素原子を有する1個のアルキル基で置換されたアミノ基を指す。本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「ジアルキルアミノ」という用語は、それぞれ1～6個の炭素原子を有する2個のアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0094】

50

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「アルキルチオ」という用語は、1～6個の炭素原子を有する1個のアルキル基で置換されたチオ基を指す。

【0095】

本明細書で単独もしくは他の基の一部として用いられる場合、「低級アシルアミノ」という用語は、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基を指す。

【0096】

「化学的に同等でない末端を有する基」という句は、置換基の配置方向の逆転、例えば $R^1 C(=O)OR^2$ 対 $R^1 O(O=C)R^2$ が独自の化学的実在物 (entities) を生ずるエステルアミド、スルホンアミド及びN-ヒドロキシオキシムのような官能基を指す。

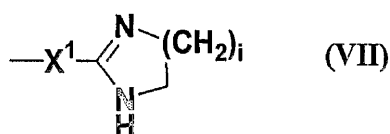
10

【0097】

本明細書で用いられる場合、「塩基性複素環」という用語は、約5より大きい pK_a を有し、且つ生理学的条件下でプロトン化される窒素原子を含む環状原子配列を示す。代表的な塩基性複素環はピリジン、キノリン、イミダゾール、イミダゾリン、環状グアニジン、ピラゾール、ピラゾリン、ジヒドロピラゾリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、4-アルキルピペラジン及びそれらの誘導体、例えば2-アミノピリジン、4-アミノピリジン、2-アミノイミダゾリン、4-アミノイミダゾリン又はVII

【0098】

【化3】



20

【0099】

[式中、 X^1 はO、N、S又は不在であり、 i は2～4である]
である。

【0100】

本明細書で用いられる場合、「両親媒性」という用語は、分離された疎水性及び親水性領域を有する三次元構造を記述する。両親媒性ポリマーもしくはオリゴマーは、ポリマー主鎖に沿った疎水性及び親水性の両要素の存在を必要とする。疎水性及び親水性基の存在は、両親媒性オリゴマーもしくはポリマーの製造のために必要であるが十分ではない条件である。ポリマーは多くの場合が無作為なあるいは秩序のないコンホメーションをとり、そこで側鎖は空間において無作為に位置し、明確な疎水性及び親水性領域はない。

30

【0101】

本明細書で用いられる場合、「表面的に両親媒性の」又は「表面的両親媒性」という用語は、極性及び非極性側鎖を構造の反対の面又は別の領域に分離させるコンホメーションをとる極性（親水性）及び非極性（疎水性）側鎖を有するポリマー及びオリゴマーを記述する。この構造は、与えられるポリマーもしくはオリゴマー主鎖に関してエネルギー的に受け入れられ得る低エネルギーコンホメーションのいずれを含んでなることもできる。さらに、ランダムもしくはブロックコポリマーは無作為な主鎖コンホメーションをとり得、それは明確な親水性及び疎水性領域を生じないか、あるいはポリマーの異なる面に沿って分離しない。これらのコポリマーは本明細書で定義されるように表面的に両親媒性ではない。

40

【0102】

「天然に存在するアミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸のL-異性体を指す。天然に存在するアミノ酸はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、メチオニン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、プロリン、ヒスチジン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、カルボキシグルタミン酸、アルギニン、オルニチン及びリシンである。特にことわらなければ、本出願において言及されるすべてのアミノ酸はL-型にある。

50

【0103】

本明細書で用いられる場合、「天然に存在するアミノ酸の側鎖」という用語は、アミノ酸の α -炭素上の置換基を指す。「天然に存在するアミノ酸の極性側鎖」という用語は、正に帯電した、負に帯電したあるいは親水性のアミノ酸の側鎖を指す。「天然に存在するアミノ酸の非極性側鎖」という用語は、疎水性のアミノ酸の側鎖を指す。

【0104】

本明細書で用いられる場合、「正に帯電したアミノ酸」又は「カチオン性アミノ酸」という用語は、通常の生理学的条件下で正に帯電した側鎖を有するいずれの天然に存在する又は非天然のアミノ酸も含む。正に帯電した天然に存在するアミノ酸の例は、アルギニン、リシン及びヒスチジンである。

10

【0105】

「親水性アミノ酸」という用語は、水中で比較的可溶性の非帯電極性側鎖を有するいずれのアミノ酸も意味する。天然に存在する親水性アミノ酸の例はセリン、トレオニン、チロシン、アスパラギン、グルタミン及びシステインである。

【0106】

「疎水性アミノ酸」という用語は、水中で比較的不溶性の非帯電非極性側鎖を有するいずれのアミノ酸も意味する。天然に存在する疎水性アミノ酸の例はアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン及びメチオニンである。

【0107】

本明細書で用いられる場合、「処置する」、「処置された」又は「処置」という用語は、治療的処置及び予防的 (prophylactic) もしくは予防的 (preventative) 手段の両方を指し、ここで目的は望ましくない生理学的状態、障害又は疾患を予防するかもしくは遅くする (少なくする) か、あるいは有益なもしくは所望の臨床的結果を得ることである。本発明の目的の場合、有益なもしくは所望の臨床的結果には症状の軽減；状態、障害もしくは疾患の程度の低下；状態、障害もしくは疾患の安定した (すなわち悪化しない) 状態；状態、障害もしくは疾患の開始における遅延もしくはそれらの進行の遅れ；検出可能でも検出不可能でも、状態、障害もしくは疾患状態の改善、軽快 (部分的でも又は全体的でも) ；あるいは状態、障害もしくは疾患の増進又は改善が含まれるが、これらに限られない。処置は、過剰な程度の副作用なく臨床的に有意な反応を引き出すことを含む。処置は、処置を受けない場合に予測される生存と比較して生存を延長することを含む。

20

【0108】

本明細書で用いられる場合、「動物」という用語は、ヒト及びヒト以下の脊椎動物、例えば野生動物、家畜及び農場動物を含むが、これらに限られない。

【0109】

本発明のポリマー及びオリゴマーは、抗微生物活性を有することが示された。かくして本発明のポリマー及びオリゴマーを抗微生物剤として用いることができ、例えば動物における微生物感染の処置方法において用いることができる。

【0110】

かくして本発明は、動物に本発明のポリマー又はオリゴマーを投与することにより、必要のある動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

40

【0111】

例えばいくつかの側面において、本発明は必要のある動物において微生物感染を処置する方法を目的とし、該方法は式 I :

$$R^1 - [-x - A_1 - y - x - A_2 - y -]_m - R^2 \quad (I)$$

[式中:

x は NR^8 、 $-N(R^8)N(R^8)-$ 、O 又は S であり；y は $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S=O$ 又は $-C(=O)C(=O)-$ であり； R^8 は水素又はアルキルであり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合に

50

より置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで：

(i) A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(ii) A_1 は場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、 A_2 は $C_3 - C_8$ シクロアルキル又は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1~7 であり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは 10

(iii) A_2 は場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、 A_1 は $C_3 - C_8$ シクロアルキル又は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1~7 であり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) 水素、極性 (PL) 基又は非一極性 (NPL) 基であり、 R^2 は $-x-A_1-y-R^{1'}$ であり、ここで $R^{1'}$ は水素、極性 (PL) 基又は非一極性 (NPL) 基である 20
か；あるいは

(ii) R^1 及び R^2 は独立して水素、極性 (PL) 基又は非一極性 (NPL) 基であるか；あるいは

(iii) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合であり；

NPL は $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_pNPL-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^{4'}$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

$R^{3'}$ 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ； 30

U^{NPL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_pNPL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり； 40

$pNPL$ は 0~8 であり；

$q1NPL$ 及び $q2NPL$ は独立して 0、1 又は 2 であり；

PL はハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^{5'})_{q1}PL-U^{PL}-(CH_2)_pPL-(NR^{5''})_{q2}PL-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-$ 50

$C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ、ここで p は 1～4 であり；

$-(CH_2)_pP_L$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p P L は 0～8 であり；

q 1 P L 及び q 2 P L は独立して 0, 1 又は 2 であり；

m は 1～約 500 である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる。

【0112】

開示される方法における使用のために好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、x が NR^8 、O 又は $-N(R^8)N(R^8)-$ であり、 R^8 が水素又は C_1-C_6 アルキルであるものである。y が $C=O$ 、 $C=S$ 又は $O=S=O$ であるポリマー及びオリゴマーも好ましい。特に好ましいのは、x が NR^8 であり、y が $C=O$ であるポリマー及びオリゴマーである。例えば x が NH であり、y が $C=O$ である式 I のオリゴマーは特に好ましい。x が O であり、y が $C=O$ であるか、又は x が $-N(R^8)N(R^8)-$ であり、 R^8 が水素であり、y が $C=O$ である式 I のオリゴマーも好ましい。

【0113】

A_1 又は A_2 が独立して、場合により置換されていることができる o-、m-もしくは p-フェニレンである式 I のポリマー及びオリゴマーは好ましい。 A_1 又は A_2 が場合により置換されていることができる m-フェニレンであるオリゴマーは特に好ましい。

【0114】

好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、 A_1 が場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、 A_2 が C_3-C_8 シクロアルキル又は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1～7 であり、且つ A_1 及び A_2 が独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基の組み合わせで置換されていることができるものでもある。特に好ましいのは、 A_1 が置換されたアリーレンであり、 A_2 が $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1 又は 2 であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基で置換されている式 I のオリゴマーである。

【0115】

A_2 が場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、 A_1 が C_3-C_8 シクロアルキル又は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1～7 であり、且つ A_1 及び A_2 が独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基の組み合わせで置換されていることができる式 I のポリマー及びオリゴマーも好ましい。特に好ましいのは、 A_2 が置換されたアリーレンであり、 A_1 が $-(CH_2)_q-$

q であり、ここで q は 1 又は 2 であり、且つ A_1 及び A_2 の一方が 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基で置換されている式 I のオリゴマーである。

【0116】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、(i) R^1 が水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であり、 R^2 が $-x-A_1-y-R^{1'}$ であり、ここで $R^{1'}$ は水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であるものである。特に好ましいのは、 R^1 が水素であり、 R^2 が $-x-A_1-y-R^{1'}$ であり、ここで $R^{1'}$ は極性 (PL) 基、例えばヒドロキシである式 I のオリゴマーである。

【0117】

他の側面において、好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、 R^1 及び R^2 が独立して水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であるものである。特に好ましいのは、 R^1 が水素であり、 R^2 が極性基、例えばアミノ又はヒドロキシである式 I のオリゴマーである。

【0118】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、NPL が $-B(OR^4)_2$ であるものである。 R^4 の好ましい意味は水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール及びヘテロアリールであり、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多い C_1-C_6 アルキル又はハロ基で置換されていることができる。

【0119】

他の側面において、好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、NPL が $-(NR^{3'})_{q_1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_pNPL-(NR^{3''})_{q_2}NPL-R^{4'}$ であり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、 $R^{4'}$ 、 U^{NPL} 、 $pNPL$ 、 q_1NPL 及び q_2NPL が上記で定義された通りであるものである。

【0120】

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ のそれぞれに関する好ましい意味は、水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシである。水素は R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ に関する特に好ましい意味である。

【0121】

$R^{4'}$ の好ましい意味は、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール及びヘテロアリールであり、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多い C_1-C_6 アルキル又はハロ基で置換されていることができる。より好ましい $R^{4'}$ の意味は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル及び C_6-C_{10} アリール、特にフェニルである。特に好ましい $R^{4'}$ の意味は、 C_1-C_{10} アルキル及び C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキルである。適した C_1-C_{10} アルキル及び C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル基はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル及びイソペンチルである。

【0122】

U^{NPL} の好ましい意味は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ であり、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる。

【0123】

より好ましい U^{NPL} の意味は、 O 、 S 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=$

10

20

30

40

50

$\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)_2)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{R}^3\text{S}-$ 及び $-\text{R}^3\text{O}-$ である。特に好ましい U^{NPL} の意味は、 NH 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 O 及び S である。特に好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、 U^{NPL} が不在であるものでもある。

【0124】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、 U^{NPL} が $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$ であるものである。

【0125】

$p\text{NPL}$ の好ましい意味は0～6であり；0～4の $p\text{NPL}$ の意味が特に好ましく、0～2の $p\text{NPL}$ の意味が最も好ましい。

10

【0126】

$q1\text{NPL}$ 及び $q2\text{NPL}$ の好ましい意味は0又は1である。0又は1の $q1\text{NPL}$ 及び $q2\text{NPL}$ の意味が特に好ましく、 $q1\text{NPL}$ 及び $q2\text{NPL}$ のそれぞれに関して0の意味が最も好ましい。

【0127】

好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーにおいて、 NPL 中の $-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-$ アルキレン鎖は非置換であるか、又は1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されている。より好ましいのは、 NPL 中の $-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-$ アルキレン鎖が非置換であるか、又は1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されている式 I のオリゴマーである。

20

【0128】

式 I のポリマー及びオリゴマーのための特に好ましい NPL の意味は、 C_1-C_6 アルキル又はアリール C_1-C_6 アルキルである。 NPL のための好ましい意味の例は n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t ert-ブチル及びベンジルである。

【0129】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、 PL が $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5''})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ であり、 R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^{5''}$ 、 V 、 U^{PL} 、 $p\text{PL}$ 、 $q1\text{PL}$ 及び $q2\text{PL}$ が上記で定義された通りであるものである。

【0130】

R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 及び $\text{R}^{5''}$ に関する好ましい意味は、水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシである。水素は R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 及び $\text{R}^{5''}$ のそれぞれに関する特に好ましい意味である。

30

【0131】

U^{PL} の好ましい意味は、 O 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、 NH 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^5)_2)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{R}^5\text{O}-$ 、 $-\text{R}^5\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}=\text{N}-$ 及び $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^5-\text{O}-$ であり、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる。より好ましい U^{PL} の意味は、 O 、 S 、 NH 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^5)_2)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{R}^5\text{S}-$ 及び $-\text{R}^5\text{O}-$ である。特に好ましい U^{PL} の意味は、 O 、 S 、 NH 及び $-\text{C}(=\text{O})$ である。好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、 U^{PL} が不在であるものでもある。

40

【0132】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーは、 U^{PL} が $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$ であるものである。

【0133】

V の好ましい意味は、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、

50

$C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、 p が 1 ～ 4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、 $C_6 - C_{10}$ アリール、複素環及びヘテロアリールであり、好ましくはそれらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる。

【0134】

適したヘテロアリール基にはインドリル、3H-インドリル、1H-イソインドリル、インダゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリジル及び2-アミノピリジルが含まれる。適した複素環基にはピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル及びモルホリニルが含まれる。

10

【0135】

より好ましいVの意味は、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、 p が 1 ～ 4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル及びセミカルバゾンであり、好ましくはそれらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、低級アシルアミノ又はベンジ

20

【0136】

特に好ましいVの意味は、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 p が 1 ～ 4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ及びグアニジノであり、好ましくはそれらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 p が 1 ～ 4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニル、グアニジノ又はアミノアルコキシで置換されていることができる。最も好ましいVの意味は、アミノ及びグアニジノである。

【0137】

p PLの好ましい意味は 0 ～ 6 であり、2 ～ 5 の p PLの意味が特に好ましい。

30

【0138】

q 1 PL及び q 2 PLの好ましい意味は 0 又は 1 である。0 又は 1 の q 1 PL及び q 2 PLの意味が特に好ましく、 q 1 PL及び q 2 PLのそれぞれに関して 0 の意味が特に好ましい。

【0139】

好ましい式 I のポリマー及びオリゴマーにおいて、PL中の $-(CH_2)_pPL-$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができる。

【0140】

好ましい式 I のポリマーは、 m が 1 ～ 約 500 であるものである。特に好ましいのは、 m が 1 ～ 約 100 であるか、又は m が 1 ～ 約 50 である式 I のポリマーである。

40

【0141】

好ましい式 I のオリゴマーは、 m が 1 ～ 約 30 であるか、又は m が 1 ～ 約 25 であるものであり；より好ましいのは m が 1 ～ 約 20 であるものあるいは m が 1 ～ 約 10 であるか、又は m が 1 ～ 約 5 であるものである。

【0142】

かくして本発明は：

x が NR^8 であり、 y が $C=O$ であり、 R^8 が水素であり；

A_1 が場合により置換されていることができる $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレンであり、 A_2 が $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1 であり、且つここで A_1 及び A_2 は独立

50

して、場合により1個もしくはそれより多いの極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多いの極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

A_2 が場合により置換されていることができる $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレンであり、 A_1 が $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は1であり、且つここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多いの極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多いの極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 及び R^2 が独立して水素、極性(PL)基又は非極性(NPL)基であり；

NPL が $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ であり、ここで：

$R^{3'}$ 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシより成る群から選ばれ；

$R^{4'}$ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_{pNPL}$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり；

$pNPL$ は0～8であり；

$q1NPL$ 及び $q2NPL$ は独立して0、1又は2であり；

PL がハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 p が1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 p が1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

$-(CH_2)_{pPL}$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり；

10

20

30

40

50

p P Lは0～8であり；

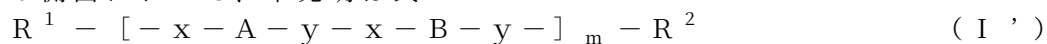
q 1 P L及びq 2 P Lは独立して0，1又は2であり；

mが4又は5である

式 I のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0143】

いくつかの側面において、本発明は式 I '，



[式中：

10

xはNR³、O又はSであり；yはC=O、C=S、O=S=O又は-C(=O)C(=O)-であり；R³は水素又はアルキルであり；

A及びBは独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで：

(i) A及びBは独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基、1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基又は1個もしくはそれより多い極性(P)基と1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(ii) Aは場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、BはC₃-C₈シクロアルキル又は(CH₂)_q-であり、ここでqは1～7であり、ここでA及びBは独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基、1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基又は1個もしくはそれより多い極性(P)基と1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

20

(iii) Bは場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、AはC₃-C₈シクロアルキル又は-(CH₂)_q-であり、ここでqは1～7であり、ここでA及びBは独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基、1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基又は1個もしくはそれより多い極性(P)基と1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基の組み合わせで置換されていることができ；

30

R¹は

(i) -y-Cであり、R²はOH又はNH₂であり、ここでCはC₁-C₆アルキル、ビニル、2-プロペニル、H-x-(CH₂)_p-、(C₁-C₆アルコキシ)C(=O)(CH₂)_p-、C₁-C₆アルコキシ、ベンジルオキシ、t-ブトキシ、ピリジン及びフェニルより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合によりハロ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルコキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニルより成る群から独立して選ばれる1個もしくはそれより多い置換基で置換されていることができ、pは下記で定義される通りであるか；あるいは

(ii) Hであり、R²は-x-(CH₂)_p-Wであり、ここでxは上記で定義された通りであり、pは下記で定義される通りであり、WはH、N-マレイミド又は下記で定義されるVであり、-(CH₂)_p-は場合により1個もしくはそれより多いヒドロキシル基で置換されていることができるか；あるいは

40

(iii) -y-Cであり、R²は-x-(CH₂)_p-Wであり、ここでxは上記で定義された通りであり、pは下記で定義される通りであり、WはH、N-マレイミド又は下記で定義されるVであり、-(CH₂)_p-は場合により1個もしくはそれより多いヒドロキシル基で置換されていることができるか；あるいは

(iv) R¹及びR²は一緒になって単結合であり；

NPは-B(OR⁴)₂(ここでBはこの場合ホウ素原子を示す)、R⁴又は-(NR³)_{q1}U-(CH₂)_p-(NR³)_{q2}-R⁴から独立して選ばれる非極性基であり、ここで

50

R^3 は水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキル、アルコキシ又はハロ基で置換されていることができ；

Uは不在であるか、又はO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ （ここでPはこの場合リン原子を示す）、 $-R^3-O-$ 、 $-R^3-S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができ；

$-(CH_2)_p-$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり；

pは独立して0～8であり；

q1及びq2は独立して0～2であり；

Pはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで；

U及び R^3 は上記で定義した通りであり；

Vはニトロ、シアノ、チオ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アルコキシカルボニル、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

$-(CH_2)_p-$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり；

p、q1及びq2は上記で定義された通りであり；

mは1～約500である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0144】

いくつかの側面において、本発明は；

xが NR^3 であり、yが $C=O$ であり； R^3 が水素又はアルキルであり；

A及びBが独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり、ここでBは場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり、Aは $-(CH_2)_q-$ であり、ここでqは1であり、且つここでAは場合により1個もしくはそれより多い非極性(NP)基で置換されていることができ、Bは場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基で置換されていることができ；

R^1 がHであり、 R^2 がアミノ基であり；

NPが R^4 であり、ここで

R^4 はアルキル、アルケニル又はアルキニルであり、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキル、アルコキシ又はハロ基で置換されていることができ；

Pが $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ であり、ここで：

q1及びq2はそれぞれ0であり；

pは0～6であり；

Uは不在、O又はC=Oであり；

Vは、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ及びグアニルより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、 $-NH(CH_2)_pNH_2-$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2-$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジノ又はグアニル又はアミノアルコキシで置換されていることができ；

$-(CH_2)_p$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；

mが1～5である

式I'のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0145】

他の側面において、本発明は：

xが NR^3 であり；yがC=Oであり； R^3 が水素又はアルキルであり；

A及びBが独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり、ここでAは場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり、Bは $-(CH_2)_q-$ であり、ここでqは1であり、ここでAは場合により1個の極性(P)基もしくは1個の非極性(NP)基で置換されていることができ、Bは場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基又は1個もしくはそれより多い非極性(NP)基で置換されていることができ；

R^1 がHであり、 R^2 がアミノ基であり；

NPが $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$ であり、ここで

R^4 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル及びアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキル、アルコキシ又はハロ基で置換されていることができ；

Uは不在であり；

$-(CH_2)_p$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；

pは独立して0～6であり；

q1及びq2はそれぞれ0であり；

Pが $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ であり、ここで：

q1及びq2はそれぞれ0であり；

pは0～6であり；

Uは不在、O又はC=Oであり；

Vは、アミノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CH_2)_pNH_2-$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ及びグアニルより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、 $-NH(CH_2)_pNH_2-$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジノ又はグアニル又はアミノアルコキシで置換されていることができ；

$-(CH_2)_p$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；

mが1～5である

式I'のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに

10

20

30

40

50

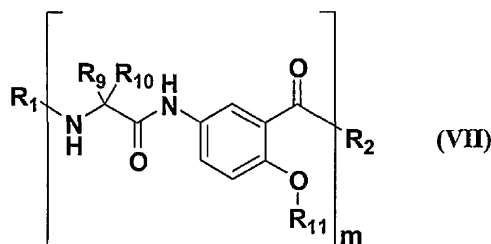
製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0146】

他の側面において、本発明は式VII：

【0147】

【化4】



10

【0148】

[式中、

R^9 又は R^{10} 及び R^{11} の1つは極性 (P) 基であり、 R^9 又は R^{10} 及び R^{11} の他は非極性 (NP) 基であり；

PはIIIb、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル及びポリオキシエチレンより成る群から選ばれる極性基であり

20



ここで：

Vはアミノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジン、グアニジン、セミカルバゾン、イミダゾール、ペペリジン、ペペラジン、4-アルキルペペラジンならびに場合によりアミノ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ又は場合により1個もしくはそれより多いアミノ、低級アルキルアミノもしくは低級ジアルキルアミノで置換されていることができる低級アシルアミノで置換されていることができるフェニルより成る群から選られ；アルキレン鎖は場合によりアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；

30

pは独立して0～8であり；

NP、 R^1 及び R^2 は上記で式Iにおいて定義された通りであり；

mは1～約30であるか、あるいは1～約50である]

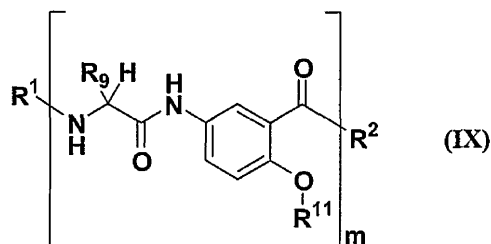
のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0149】

さらに別の側面において、本発明は式IX：

【0150】

【化5】



40

【0151】

[式中、

50

R^9 又は R^{11} の 1 つは極性 (P) 基又は非極性 (NP) 基のいずれか一方であり、 R^9 又は R^{11} の他は極性 (P) 基又は非極性 (NP) 基の他方であり；

NP は $-(CH_2)_p-R^4$ であり、ここで R^4 は水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_{12} 分枝鎖状アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、場合により 1 個もしくはそれより多い C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシもしくはハロ基で置換されていることができるフェニル及び場合により 1 個もしくはそれより多い C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシもしくはハロ基で置換されていることができるヘテロアリアルより成る群から選ばれ、 p は下記に定義される通りであり；

P は I I I b、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル及びポリオキシエチレンより成る群から選ばれる極性基であり、



10

ここで：

V はアミノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジン、グアニジン、セミカルバゾン、イミダゾール、ピペリジン、ピペラジン、4-アルキルピペラジンならびに場合によりアミノ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ又は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、低級アルキルアミノもしくは低級ジアルキルアミノで置換されていることができる低級アシルアミノで置換されていることができるフェニルより成る群から選ばれ；

アルキレン鎖は場合によりアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；

20

p は独立して 0～8 であり；

R^1 及び R^2 は上記で式 I' において定義された通りであり；

m は 1～約 500 である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0152】

本発明のいくつかの側面の場合、式 I X のポリマーもしくはオリゴマーにおいて、 R^9 は天然のアミノ酸の極性側鎖であり、 R^{11} はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 sec -ペンチル及びベンジルより成る群から選ばれる。

30

【0153】

さらに別の側面において本発明は、 R^9 が天然のアミノ酸の非極性側鎖であり、 R^{11} が I I I b、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル及びポリオキシエチレンより成る群から選ばれる極性基であり、



ここで：

V はアミノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジン、グアニジン、セミカルバゾン、イミダゾール、ピペリジン、ピペラジン、4-アルキルピペラジンならびに場合によりアミノ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ又は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、低級アルキルアミノもしくは低級ジアルキルアミノで置換されていることができる低級アシルアミノで置換されていることができるフェニルより成る群から選ばれ；

40

p が独立して 0～8 であり；

R^1 及び R^2 が上記で式 I' において定義された通りであり；

m が 1～約 500 である

式 I X のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的と

50

する。

【0154】

さらに別の側面において本発明は：

xがNHであり、yがC=O又はC=Sであり；

A及びBが独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレン、2, 5-チオフェニレン又は2, 5-ピロレンであり；

NPがR⁴又はU-(CH₂)_p-R⁴から独立して選ばれる非極性基であり、ここでR⁴は水素、C₁-C₄アルキル、C₃-C₁₂分枝鎖状アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、場合により1個もしくはそれより多いC₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシもしくはハロ基で置換されていることができるフェニル及び場合により1個もしくはそれより多いC₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシもしくはハロ基で置換されていることができるヘテロアリアルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

PがII Ia、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル及びポリオキシエチレンより成る群から選ばれる極性基であり、



ここで：

Uは不在、O、S、SO、SO₂又はNHであり；

Vはアミノ、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、NH(CH₂)_pNH₂、N(CH₂CH₂NH₂)₂、アミジン、グアニジン、セミカルバゾン、イミダゾール、ピペリジン、ピペラジン、4-アルキルピペラジンならびに場合によりアミノ、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ又は場合により1個もしくはそれより多いアミノ、低級アルキルアミノもしくは低級ジアルキルアミノで置換されていることができる低級アシルアミノで置換されていることができるフェニルより成る群から選ばれ；

アルキレン鎖は場合によりアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができる；

pが独立して0～8であり；

mが1～約500である

式I'のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0155】

いくつかの側面の場合、式I'のポリマーもしくはオリゴマーにおいて、

xはNR³であり、R³は水素であり、yはC=O又はC=Sであり；

A及びBは独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり；

NPはR⁴又は-U-(CH₂)_p-R⁴から独立して選ばれる非極性基であり、ここでR⁴は水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル及びsec-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

Pは極性基U-(CH₂)_p-Vであり、ここでUは不在であるか又はO及びSより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、NH(CH₂)_pNH₂、N(CH₂CH₂NH₂)₂、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは独立して0～8であり、

mは1～約500である。

【0156】

他の側面の場合、式I'のポリマーもしくはオリゴマーにおいて、

10

20

30

40

50

xは NR^3 であり、yはCOであり、 R^3 は水素であり；

A及びBはm-もしくはp-フェニレンであり、ここで(i) Aは2-位において極性(P)基で置換されており、Bは5-位において非極性(NP)基で置換されているか、(ii) Aは2-位において極性(P)基及び5-位において非極性(NP)基で置換されており、Bは2-位において非極性(NP)基及び5-位において極性(P)基で置換されているか、あるいは(iii) Aは2-位において極性(P)もしくは非極性(NP)基の一方で置換されており、Bは2-位において非極性(NP)もしくは極性(P)基の他方で置換されており；

NPは R^4 又は $-\text{U}-\text{R}^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル及びsec-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

pは独立して0～8であり、

mは1～約500である。

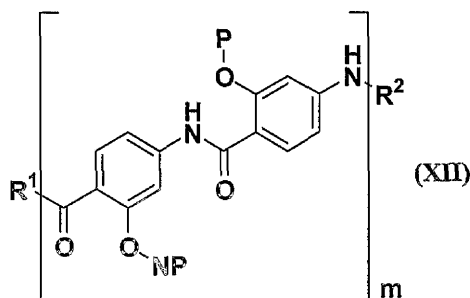
10

【0157】

いくつかの側面において、本発明は式XII：

【0158】

【化6】



20

【0159】

[式中、

NPはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル及びsec-ペンチルより成る群から独立して選ばれる非極性基であり、U及びpは下記で定義される通りであり；

30

Pは極性基 $\text{U}-(\text{CH}_2)_p-\text{V}$ であり、ここでUはO、S又は原子なしより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 及び $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、ピペリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは独立して0～8であり；

mは1～約30であるか、又は1～約50である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

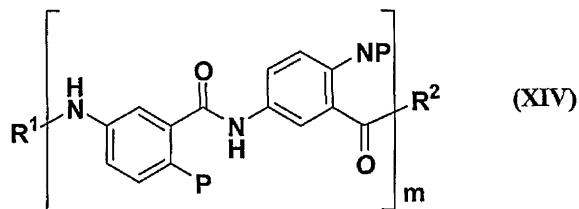
40

【0160】

他の側面において、本発明は式XIV：

【0161】

【化 7】



【0162】

〔式中、

10

NPは R^4 又は $-U-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル及び*sec*-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

Pは極性基 $U-(CH_2)_p-V$ であり、ここでUはO、S又は原子なしより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ピペリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは独立して0～8であり；

mは1～約30であるか、又は1～約50である〕

20

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0163】

いくつかの側面において、本発明は：

xが NR^3 であり、yがCOであり、 R^3 が水素であり；

A及びBがo-フェニレンであり、ここでAは5-位において極性(P)基で置換されており、Bは5-位において非極性(NP)基で置換されており；

NPが R^4 又は $-U-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル及び*sec*-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

30

Pが極性基 $U-(CH_2)_p-V$ であり、ここでUはO、S又は原子なしより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pが独立して0～8であり；

mが1～約500である

式I'のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

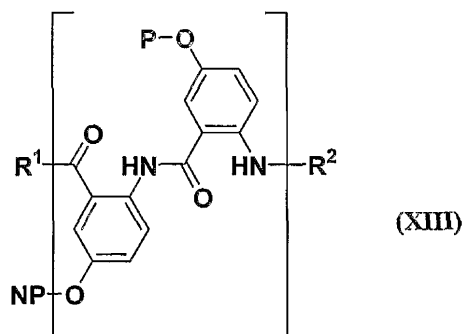
40

【0164】

さらに別の側面において、本発明は式XIII：

【0165】

【化 8】



(XIII)

10

【0166】

〔式中：〕

NPはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル及び*sec*-ペンチルより成る群から独立して選ばれる非極性基であり、U及びpは下記で定義される通りであり；

Pは極性基 $(CH_2)_p - V$ であり、ここでVはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、グアニジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

20

pは独立して0～8であり；

mは1～約30であるか、又は1～約50である〕

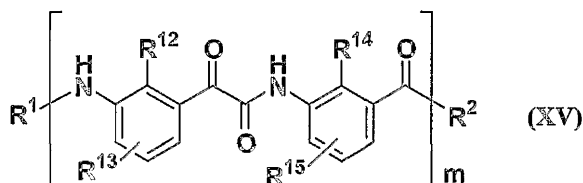
のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0167】

いくつかの側面において、本発明は式XV：

【0168】

【化 9】



(XV)

30

【0169】

〔式中、〕

R^{12} 及び R^{14} は独立して極性 (P) 基であり、 R^{13} 及び R^{15} は独立して、残る非置換炭素原子の1個において置換された非極性 (NP) 基であるか、あるいは R^{12} 及び R^{14} は独立して非極性 (NP) 基であり、 R^{13} 及び R^{15} は独立して極性 (P) 基であり；

40

NPは R^4 又は $-U-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル及び*sec*-ペンチルより成る群から選ばれ、Uは下記で定義される通りであり；

Pは極性基 $U - (CH_2)_p - V$ であり、ここでUはO又はSより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、グアニジン、ピリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは独立して0～8であり；

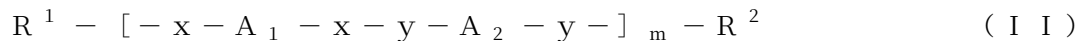
mは1～約30であるか、又は1～約50である〕

50

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0170】

いくつかの側面において、本発明は式 I I :



[式中:]

x は NR^8 、O、S、 $-N(R^8)N(R^8)-$ 、 $-N(R^8)-(N=N)-$ 、 $-(N=N)-N(R^8)-$ 、 $-C(R^7R^{7'})NR^8-$ 、 $-C(R^7R^{7'})O-$ 又は $-C(R^7R^{7'})S-$ であり；y は $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S=O$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $C(R^6R^{6'})C=O$ 又は $C(R^6R^{6'})C=S$ であるか；あるいは x 及び y は一緒になってピロメリト酸ジイミドであり；

ここで R^8 は水素又はアルキルであり； R^7 及び $R^{7'}$ は独立して水素又はアルキルであるか、あるいは R^7 及び $R^{7'}$ は一緒になって $-(CH_2)_p-$ であり、ここで p は 4 ~ 8 であり； R^6 及び $R^{6'}$ は独立して水素又はアルキルであるか、あるいは R^6 及び $R^{6'}$ は一緒になって $(CH_2)_2NR^{12}(CH_2)_2$ であり、ここで R^{12} は水素、 $-C(=N)CH_3$ 又は $C(=NH)-NH_2$ であり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) 水素、極性基 (PL) 又は非一極性基 (NPL) であり、 R^2 は $-x - A_1 - x - R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(ii) 水素、極性基 (PL) 又は非一極性基 (NPL) であり、 R^2 は $-x - A' - x - R^1$ であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；

(iii) $-y - A_2 - y - R^2$ であり、 R^2 は水素、極性基 (PL) 又は非一極性基 (NPL) であるか；あるいは

(iv) $-y - A'$ であり、 R^2 は $-x - A'$ であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非一極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(v) R^1 及び R^2 は独立して極性基 (PL) 又は非一極性基 (NPL) であるか；あるいは

(vi) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合を形成し；

NPL は $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_pNPL-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^4'$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個

もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_pNPL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

$pNPL$ は 0～8 であり；

$q1NPL$ 及び $q2NPL$ は独立して 0、1 又は 2 であり；

PL はハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_pPL-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる；

$-(CH_2)_pPL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

pPL は 0～8 であり；

$q1PL$ 及び $q2PL$ は独立して 0、1 又は 2 であり；

m は 1～約 500 である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0171】

開示される方法における使用のために好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、 x が NR^8 、O、S 又は $-N(R^8)N(R^8)-$ であり、 R^8 が水素又は C_1-C_6 アルキルであるものである。 y が $C=O$ 、 $C=S$ 又は $O=S=O$ であるポリマー及びオリゴマーも好ましい。特に好ましいのは、 x が NR^8 であり、 y が $C=O$ であるポリマー及びオリゴマーである。例えば x が NH であり、 y が $C=O$ である式 I I のオリゴマーは特に好ましい。 x が O であり、 y が $C=O$ であるか、又は x が $-N(R^8)N(R^8)-$ であり、 R^8 が水素であり、 y が $C=O$ である式 I I のオリゴマーも好ましい。

【0172】

A_1 又は A_2 が独立して、場合により置換されていることができる $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレンである式 I I のポリマー及びオリゴマーは好ましい。 A_1 又は A_2 が場合により置換されていることができる $m-$ フェニレンであるオリゴマーは特に好ましい。A

10

20

30

40

50

A_1 及び A_2 の一方が o -、 m - もしくは p - フェニレンであり、 A_1 及び A_2 の他方がヘテロアリーレンである式 I I のポリマー及びオリゴマーも好ましい。好ましいヘテロアリーレン基にはピリジニレン、ピリミジニレン及びピラジニレンが含まれるが、これらに限られない。

【0173】

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、(i) A_1 及び A_2 の一方が1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基及び1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が非置換であるか；あるいは (ii) A_1 及び A_2 の一方が1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基及び1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基で置換されている式 I I のポリマー及びオリゴマーも好ましい。(i) A_1 及び A_2 の一方が1個の極性 (PL) 基及び1個の非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が非置換であるか；あるいは (ii) A_1 及び A_2 の一方が1個の極性 (PL) 基及び1個の非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が1個もしくは2個の極性 (PL) 基で置換されているポリマー及びオリゴマーは特に好ましい。

【0174】

かくして A_1 及び A_2 が場合により置換されていることができる m - フェニレンであり、ここで A_1 及び A_2 の一方が1個の極性 (PL) 基及び1個の非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が非置換である式 I I のポリマー及びオリゴマーは好ましい。

【0175】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、(i) R^1 が水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、且つ1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されているか、あるいは (ii) R^1 が水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、 R^2 が $-x-A'-x-R^1$ であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるものである。

【0176】

より好ましいのは、 R^1 が水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、且つ1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されている式 I I のオリゴマーである。さらにもっと好ましいのは、 R^1 が水素又は極性基 (PL) であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基又は1個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と1個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されているオリゴマーである。特に好ましいのは、 R^1 が極性 (PL) 基であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は1個もしくは2個の極性 (PL) 基及び1個の非極性 (NPL) 基で置換されているオリゴマーである。

【0177】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、NPL が $-B(OR^4)_2$ であるものである。 R^4 の好ましい意味は水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール及びヘテロアリールであり、それ

らのいずれも場合により1個もしくはそれより多い $C_1 - C_6$ アルキル又はハロ基で置換されていることができる。

【0178】

他の側面において、好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、 NPL が $-(NR^3)$ $q_1 NPL - U^{NPL} - (CH_2)_p NPL - (NR^3)$ $q_2 NPL - R^4$ であり、 R^3 、 R^3 、 R^3 、 R^4 、 U^{NPL} 、 $p NPL$ 、 $q_1 NPL$ 及び $q_2 NPL$ が上記で定義された通りであるものである。

【0179】

R^3 、 R^3 及び R^3 のそれぞれに関する好ましい意味は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ アルコキシである。水素は R^3 、 R^3 及び R^3 に関する特に好ましい意味である。

10

【0180】

R^4 の好ましい意味は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{18}$ 分枝鎖状アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール及びヘテロアリールであり、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多い $C_1 - C_6$ アルキル又はハロ基で置換されていることができる。より好ましい R^4 の意味は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{18}$ 分枝鎖状アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル及び $C_6 - C_{10}$ アリール、特にフェニルである。特に好ましい R^4 の意味は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び $C_3 - C_{18}$ 分枝鎖状アルキルである。適した $C_1 - C_{10}$ アルキル及び $C_3 - C_{18}$ 分枝鎖状アルキル基はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル及び n -ペンチルである。

20

【0181】

U^{NPL} の好ましい意味は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ であり、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる。

【0182】

より好ましい U^{NPL} の意味は、 O 、 S 、 NH 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-R^3S-$ 及び $-R^3O-$ である。特に好ましい U^{NPL} の意味は $-C(=O)-$ である。好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーには、 U^{NPL} が不在であるものも含まれる。

30

【0183】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、 U^{NPL} が $-O-P(=O)_2O-$ であるものである。

【0184】

$p NPL$ の好ましい意味は0~6であり；0~4の $p NPL$ の意味が特に好ましく、0、1又は2の $p NPL$ の意味が最も好ましい。

40

【0185】

$q_1 NPL$ 及び $q_2 NPL$ の好ましい意味は0又は1である。0又は1の $q_1 NPL$ 及び $q_2 NPL$ の意味が特に好ましく、 $q_1 NPL$ 及び $q_2 NPL$ のそれぞれに関して0の意味が最も好ましい。

【0186】

好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーにおいて、 NPL 中の $-(CH_2)_p NPL$ -アルキレン鎖は非置換であるか、又は1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されている。より好ましいのは、 NPL 中の $-(CH_2)_p NPL$ -アルキレン鎖が非置換であるか、又は1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されている式 I

50

I のオリゴマーである。

【0187】

式 I I のポリマー及びオリゴマーのための特に好ましい N P L の意味は、C₁ - C₆ アルキルである。N P L のための好ましい意味の例は n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル及び t e r t - ブチルである。

【0188】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、P L が $-(NR^{5'})_{q1}P^L-U^{PL}-(CH_2)_{p}P^L-(NR^{5''})_{q2}P^L-V$ であり、R⁵、R^{5'}、R^{5''}、V、U^{P L}、p P L、q 1 P L 及び q 2 P L が上記で定義された通りであるものである。

10

【0189】

R⁵、R^{5'} 及び R^{5''} に関する好ましい意味は、水素、C₁ - C₆ アルキル及び C₁ - C₆ アルコキシである。水素は R⁵、R^{5'} 及び R^{5''} のそれぞれに関する特に好ましい意味である。

【0190】

U^{P L} の好ましい意味は、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- 及び -C (=O)-NR⁵-O- であり、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる。より好ましい U^{P L} の意味は、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- 及び -R⁵O- である。特に好ましい U^{P L} の意味は、O、S 及び -C (=O) である。好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、U^{P L} が不在であるものでもある。

20

【0191】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I I のポリマー及びオリゴマーは、U^{P L} が -O-P (=O)₂O- であるものである。

【0192】

V の好ましい意味は、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルキルチオ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、C₁ - C₆ ジアルキルアミノ、p が 1 ~ 4 である -NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、C₆ - C₁₀ アリール、複素環及びヘテロアリールであり、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、p が 1 ~ 4 である -NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる。

30

【0193】

適したヘテロアリール基にはインドリル、3H-インドリル、1H-イソインドリル、インダゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリジル及び 2-アミノピリジルが含まれる。適した複素環基にはピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル及びモルホリニルが含まれる。

40

【0194】

より好ましい V の意味は、アミノ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、C₁ - C₆ ジアルキルアミノ、p が 1 ~ 4 である -NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル及びセミカルバゾンであり、好ましくはそれらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、p が 1 ~ 4 である -NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂

50

、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる。

【0195】

特に好ましいVの意味は、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ及びグアニジノであり、好ましくはそれらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニル、グアニジノ又はアミノアルコキシで置換されていることができる。最も好ましいVの意味は、アミノ及びグアニジノである。

【0196】

p P Lの好ましい意味は0～6であり、0～4のp P Lの意味が特に好ましく、2～4のp P Lの意味が特に好ましい。

【0197】

q 1 P L及びq 2 P Lの好ましい意味は0又は1である。0又は1のq 1 P L及びq 2 P Lの意味が特に好ましく、q 1 P L及びq 2 P Lのそれぞれに関して0の意味が特に好ましい。

【0198】

好ましい式I Iのポリマー及びオリゴマーにおいて、P L中の $-(CH_2)_pP L-$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができる。

【0199】

好ましい式I Iのポリマーは、mが1～約500であるものである。特に好ましいのは、mが1～約100であるか、又はmが1～約50である式I Iのポリマーである。

【0200】

好ましい式I Iのオリゴマーは、mが1～約30であるか、又はmが1～約25であるものであり；より好ましいのはmが1～約20であるものあるいはmが1～約10であるか、又はmが1～約5であるものである。特に好ましいのは、mが1、2又は3である式I Iのオリゴマーである。

【0201】

かくしていくつかの側面において、本発明は：

xが NR^8 であり、yが $C=O$ であり、 R^8 が水素又はアルキルであり；

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレン又はピリミジニレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P L)基、1個もしくはそれより多い非-極性(N P L)基又は1個もしくはそれより多い極性(P L)基と1個もしくはそれより多い非-極性(N P L)基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 が水素、極性基(P L)又は非-極性基(N P L)であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性(P L)基、1個もしくはそれより多い非-極性(N P L)基又は1個もしくはそれより多い極性(P L)基と1個もしくはそれより多い非-極性(N P L)基の組み合わせで置換されていることができ；

$N P L$ が $-(NR^{3'})_{q1}N P L-U^{N P L}-(CH_2)_pN P L-(NR^{3''})_{q2}N P L-R^{4'}$ であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ アルコキシより成る群から選ばれ；

$R^{4'}$ は水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{18}$ 分枝鎖状アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多い $C_1 - C_6$ アルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

$U^{N P L}$ は不在であるか、又はO、S、NH、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N$

10

20

30

40

50

—NH—、—C(=O)—NH—N=N—、—N=N—NH—、—C(=N—N(R³)₂)—、—C(=NR³)—、—C(=O)O—、—R³S—及び—R³O—より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

—(CH₂)_pN_pPL—アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができ；

p N P Lは0～6であり；

q 1 N P L及びq 2 N P Lは独立して0であり；

PLが—(NR⁵)_{q 1}PL—U^{PL}—(CH₂)_pPL—(NR⁵)_{q 2}PL—Vであり、ここで：

R⁵、R⁵′及びR⁵″は独立して水素、C₁—C₆アルキル及びC₁—C₆アルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL}は不在であるか、又は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—、—R⁵O—及び—R⁵S—より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

Vはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆アルキルチオ、C₁—C₆アルキルアミノ、C₁—C₆ジアルキルアミノ、pが1～4である—NH(CH₂)_pNH₂、—N(CH₂CH₂NH₂)₂、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、C₆—C₁₀アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、好ましくはそれらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である—NH(CH₂)_pNH₂、—N(CH₂CH₂NH₂)₂、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

—(CH₂)_pPL—アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができ；

p P Lは0～6であり；

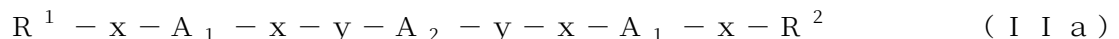
q 1 P L及びq 2 P Lは0であり；

mが1～10である

式I Iのポリマーもしくはオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0202】

本発明は式I I a：



[式中：

xはNR⁸、O、S又は—N(R⁸)N(R⁸)—であり；yはC=O、C=S又はO=S=Oであり；ここでR⁸は水素又はアルキルであり；

A₁及びA₂は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここでA₁及びA₂は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

R¹は極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であり；R²はR¹であり；

NPLは—B(OR⁴)₂及び—(NR³)_{q 1}NPL—U^{NPL}—(CH₂)_pNPL—(NR³)_{q 2}NPL—R⁴より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R³、R³′及びR³″は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

10

20

30

40

50

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_pNPL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり； 10

$pNPL$ は 0～8 であり；

$q1NPL$ 及び $q2NPL$ は独立して 0, 1 又は 2 であり；

PL はハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_pPL-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる； 20

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、好ましくはそれらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる； 30

$-(CH_2)_pPL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

pPL は 0～8 であり；

$q1PL$ 及び $q2PL$ は独立して 0, 1 又は 2 である]

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0203】

A_1 又は A_2 が独立して、場合により置換されていることができる $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレン、特に $m-$ フェニレンである式 I I a のオリゴマーは好ましい。 A_1 及び A_2 の一方が $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレンであり、 A_1 及び A_2 の他方がヘテロアリーレンである式 I I a のオリゴマーも好ましい。好ましいヘテロアリーレン基にはピリジニレン、ピリミジニレン及びピラジニレンが含まれるが、これらに限られない。

【0204】

式 I I のポリマー及びオリゴマーの場合と同様に、好ましい式 I I a のオリゴマーは、 A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、(i) A_1 及び A_2 の一方が 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基及び 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 30

) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が非置換であるか；あるいは (i i) A_1 及び A_2 の一方が 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基及び 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基で置換されているものである。特に好ましいのは、(i) A_1 及び A_2 の一方が 1 個の極性 (PL) 基及び 1 個の非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が非置換であるか；あるいは (i i) A_1 及び A_2 の一方が 1 個の極性 (PL) 基及び 1 個の非極性 (NPL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個もしくは 2 個の極性 (PL) 基で置換されているオリゴマーである。

【0205】

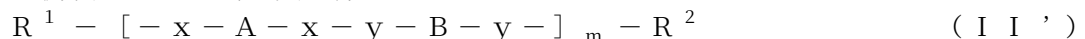
好ましい式 I I a のオリゴマーは、 R^1 及び R^2 が水素又は極性 (PL) 基であるもの 10

【0206】

式 I I a のオリゴマーのための 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 、 $q1PL$ 及び $q2PL$ の好ましい意味も、上記の式 I I のポリマー及びオリゴマーに関して挙げたものと同じである。

【0207】

いくつかの側面において、本発明は式 I I '、



[式中、

x は NR^3 、O、S、 $-C(R^7R^8)NR^3$ 、 $-C(R^7R^8)O$ 、 $-C(R^7R^8)S$ 又は $-N(R^3)(N=N)-$ であり；

y は $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S=O$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $C(R^5R^6)C=O$ 又は $C(R^5R^6)C=S$ であり；

ここで R^3 は水素又はアルキルであり、 R^7 及び R^8 は一緒になって $(CH_2)_p-$ であり、ここで p は下記に定義される通りであるか；あるいは

x 及び y は一緒になってピロメリト酸ジイミドであり；ここで R^5 及び R^6 は一緒になって $(CH_2)_2NR^{12}CH_2)_2$ であり、 R^{12} は水素、 $-C(=N)CH_3$ 又は $C(=NH)-NH_2$ であり；

A 及び B は独立して、場合により置換されていることができる o-、m- もしくは p- フェニレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで： 30

A 及び B は独立して、場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (P) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NP) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (P) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NP) 基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) $-B-y-R^2$ であり、 R^2 は $-x-(CH_2)_p-W$ であり、ここで：x は上記で定義された通りであり；W は水素、場合によりハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、アシル及びカルボニルより成る群から選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができるフェニル、N-マレイミド又は下記で定義される V であり；p は下記で定義される通りであり； $-(CH_2)_p-$ 鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であるか；あるいは 40

(i i) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合であるか；あるいは

(i i i) $-y-(CH_2)_p-W$ 又は $-U-(CH_2)_p-W$ であり、ここで：W は上記で定義され；U は下記で定義され； $-(CH_2)_p-$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であり；P は下記で定義される通りであり； R^2 は $-x-A-x-R^1$ であるか；あるいは

(i v) $-y-B-y-R^2$ であり、 R^2 は $-x-(CH_2)_p-W$ 又は $-U-(CH_2)_p-W$ であり、ここで：W は上記で定義され；U は下記で定義され； $-(CH_2)_p-$ 50

－アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であり；pは下記で定義される通りであるか；あるいは

(v) Hであり、 R^2 は $-x-A-x-R^1$ であり；

NPは $-B(OR^4)_2$ (ここでBはこの場合ホウ素原子を示す)、 R^4 又は $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで

R^3 は水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキル、アルコキシ又はハロ基で置換されていることができ； 10

Uは不在であるか、又はO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ (ここでPはこの場合リン原子を示す)、 $-R^3-O-$ 、 $-R^3-S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができ；

$-(CH_2)_p$ －アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり； 20

pは独立して0～8であり；

q1及びq2は独立して0～2であり；

Pはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

U及び R^3 は上記で定義した通りであり；

Vはニトロ、シアノ；チオ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アルコキシカルボニル、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ； 30

$-(CH_2)_p$ －アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり；

p、q1及びq2は上記で定義された通りであり；

mは1～約500である] 40

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0208】

いくつかの側面において、本発明は：

xが NR^3 であり、yが $C=O$ であり； R^3 が水素又はアルキルであり；

A及びBが独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレン又は場合により置換されていることができるピリミジニルであり、ここで：

A及びBは独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基、1個もしくはそれより多い非極性(NP)基又は1個もしくはそれより多い極性(P)基と1個も 50

しくはそれより多い非一極性 (NP) 基の組み合わせで置換されていることができ；
 R^1 が

(i) $-y-(CH_2)_p-W$ 又は $-U-(CH_2)_p-W$ であり、ここで：Wは水素、場合によりハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、アシル及びカルボニルより成る群から選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができるフェニル、N-マレイミド又は下記で定義されるVであり；Uは下記で定義され； $-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ； R^2 は $-x-A-x-R^1$ であるか；あるいは

(ii) Hであり、 R^2 は $-x-A-x-R^1$ であり；

NPが $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$ であり、ここで 10

R^4 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル及びアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキル、アルコキシ又はハロ基で置換されていることができ；

Uは不在、O、S又は $-(C=O)-$ であり；

$-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；

pは独立して0～6であり；

$q1$ 及び $q2$ はそれぞれ0であり；

Pが $(NR^3)_{q1}U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ であり、ここで；

U及び R^3 は上記で定義された通りであり； 20

Vはニトロ、シアノ、チオ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アルコキシカルボニル、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ；

$-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ； 30

pは独立して0～6であり；

$q1$ 及び $q2$ はそれぞれ0であり；

mが1～5である

式 I I' のオリゴマーならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0209】

いくつかの側面の場合、式 I I' のポリマーもしくはオリゴマーにおいて、

XはNHであり、yはC=Oであり； 40

A及びBはm-もしくはp-フェニレンであり、ここで(i) Aは2-位において極性(P)基で置換されており、Bは5-位において非極性(NP)基で置換されているか、あるいは(ii) Aは2-位において極性(P)基及び5-位において非極性(NP)基で置換されており、Bは2-位において非極性(NP)基及び5-位において極性(P)基で置換されているか、又はBは非置換であり；

NPは R^4 又は $-U-(CH_2)_p-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソ-ペンチル及びsec-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

Pは極性基 $U-(CH_2)_p-V$ であり、ここでUは不在であるか、又はO及びSより成 50

る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ；ピペリジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは独立して0～8であり；

mは1～約500である。

【0210】

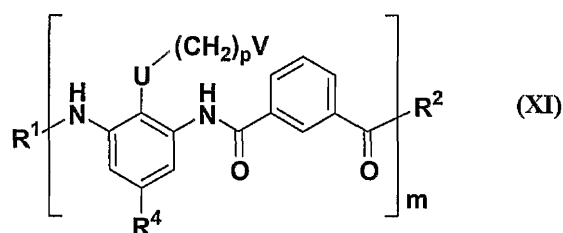
さらに別の側面の場合、式I I'のポリマーもしくはオリゴマーにおいて、Aは場合により置換されていることができる1,3-ジアミノベンゼンであり、Bは場合により置換されていることができるイソフタル酸である。

【0211】

いくつかの側面において、本発明は式XI：

【0212】

【化10】



【0213】

[式中、

R^4 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル及びsec-ペンチルより成る群から選ばれ；

UはO又はSであり；

Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ又はグアニジンであり；

pは独立して0～8であり；

mは1～約30又は1～約50である]

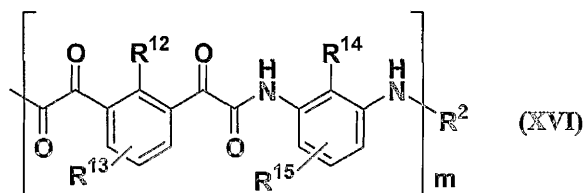
のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0214】

さらに別の側面において、本発明は式XVI：

【0215】

【化11】



【0216】

[式中：

各 R^{12} 及び R^{14} は独立して極性(P)基であり、 R^{13} 及び R^{15} は独立して、残る非置換炭素原子の1つにおいて置換されている非極性(NP)基であるか、あるいは R^{12} 及び R^{14} は独立して非極性(NP)基であり、 R^{13} 及び R^{15} は独立して極性(P)基であり；

NPは R^4 又は-U- R^4 から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 はメチル、

10

20

30

40

50

エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル及び*sec*-ペンチルより成る群から選ばれ、Uは下記で定義される通りであり；

Pは極性基 $U - (CH_2)_p - V$ であり、ここでUは不在であるか、又はO及びSより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、 $-NH(CH_2)_pNH_2-$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2-$ 、ピペリジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

UはO又はSであり；

Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ及びグアニジンであり；

pは独立して0～8であり；

mは1～約30又は1～約50である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0217】

いくつの側面において、本発明は式XX：

【0218】

【化12】



【0219】

[式中、jは独立して0又は1であり、 R^5 及び R^6 は一緒になって $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$ であり、

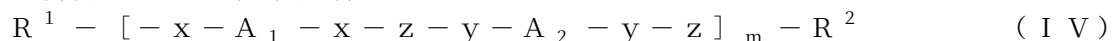
R^7 及び R^8 は一緒になって $(CH_2)_p$ であり、ここでpは4～6であり；

mは1～約30又は1～約50である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0220】

いくつかの側面において、本発明は式IV：



[式中：

xは NR^8 、 $-NR^8NR^8-$ 、 $C=O$ 又はOであり；yは NR^8 、 $-NR^8NR^8-$ 、 $C=O$ 、S又はOであり； R^8 は水素又はアルキルであり；

zは $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S=O$ 、 $-NR^8NR^8-$ 又は $-C(=O)C(=O)-$ であり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) 水素、極性基(PL)又は非一極性基(NPL)であり、 R^2 は $-x - A_1 - x - R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、且つ場合により1個もしくはそれより多い極性(PL)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基又は1個もしくはそれより多い極性(PL)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NPL)基

10

20

30

40

50

の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(i i) 水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、 R^2 は $-x-A_1-x-z-y-A_2-y-R^1$ であり、ここで A_1 及び A_2 は上記で定義された通りであり、且つそれらのそれぞれは場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(i i i) 水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、 R^2 は $-x-A'-x-R^1$ であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは 10

(i v) 水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、 R^2 は $-x-A_1-x-z-y-A'-y-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、 A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ A_1 及び A' のそれぞれは場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(v) $-z-y-A'$ であり、 R^2 は水素、極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であり、ここで A' はアリール又はヘテロアリールであり、且つ場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは 20

(v i) $-z-y-A'$ であり、 R^2 は $-x-A''$ であり、ここで A' 及び A'' は独立してアリール又はヘテロアリールであり、且つ A' 及び A'' のそれぞれは場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基の組み合わせで置換されていることができるか；あるいは

(v i i) R^1 及び R^2 は独立して極性基 (PL) 又は非極性基 (NPL) であるか；あるいは 30

(v i i i) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合を形成し；
 NPL は $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_pNPL-(NR^{3''})_{q2}NPL-R^{4'}$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O、S、S(=O)、S(=O)₂、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる； 40

$-(CH_2)_pNPL$ - アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

$pNPL$ は 0～8 であり；

$q1NPL$ 及び $q2NPL$ は独立して 0、1 又は 2 であり；

PL はハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン 50

及び $-(NR^5)'_{q1PL} - U^{PL} - (CH_2)_{pPL} - (NR^5)'_{q2PL} - V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 R^5' 及び R^5'' は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

10

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる；

$-(CH_2)_{pPL}$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

20

pPL は 0～8 であり；

$q1PL$ 及び $q2PL$ は独立して 0、1 又は 2 であり；

m は 1～約 500 である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0221】

開示される方法における使用のために好ましい式 I V のポリマー及びオリゴマーは、 x 及び y が独立して NR^8 、 $C=O$ 又は O であり； z が $C=O$ 又は $-NR^8NR^8$ であり； R^8 が水素又は C_1-C_6 アルキルであるものである。特に好ましいのは、 x 及び y がそれぞれ NR^8 であり、 z が $C=O$ であり、 R^8 が水素であるポリマー及びオリゴマーである。 x が NR^8 又は O であり、 y が O であり、 z が $C=O$ であるか、あるいは x 及び y がそれぞれ $C=O$ であり、 z が $-N(R^8)N(R^8)-$ であり、特に R^8 が水素である式 I V のオリゴマーも好ましい。

30

【0222】

A_1 又は A_2 が独立して、場合により置換されていることができる $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレンである式 I V のポリマー及びオリゴマーは好ましい。 A_1 又は A_2 が場合により置換されていることができる $m-$ フェニレンであるオリゴマーは特に好ましい。 A_1 及び A_2 の一方が $o-$ 、 $m-$ もしくは $p-$ フェニレンであり、 A_1 及び A_2 の他方がヘテロアリーレンである式 I V のポリマー及びオリゴマーも好ましい。好ましいヘテロアリーレン基にはピリジニレン、ピリミジニレン及びピラジニレンが含まれるが、これらに限られない。

40

【0223】

A_1 及び A_2 が独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、(i) A_1 及び A_2 のそれぞれが 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基及び 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基で置換されているか；あるいは (ii) A_1 及び A_2 の一方が 1 個もしくはそれより多い極性 (PL) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個もしくはそれより多い非極性 (NPL) 基で置換されている式 I V のポリマー及びオリゴマーも好ましい。(i) A_1 及び A_2 のそれぞれが 1 個の極性 (PL) 基及び 1 個の非極性 (NPL) 基で置換

50

されているか、あるいは (i i) A_1 及び A_2 の一方が 1 個もしくは 2 個の極性 (P L) 基で置換され、 A_1 及び A_2 の他方が 1 個もしくは 2 個の非極性 (N P L) 基で置換されているポリマー及びオリゴマーは特に好ましい。

【0224】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式 I V のポリマー及びオリゴマーは、(i) R^1 が水素、極性基 (P L) 又は非極性基 (N P L) であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、且つ 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基の組み合わせで置換されているか；あるいは (i i i) R^1 が水素、極性基 (P L) 又は非極性基 (N P L) であり、 R^2 が $-x-A_1-x-z-y-A_2-y-R^1$ であり、ここで A_1 及び A_2 は上記で定義された通りであり、且つそれらのそれぞれは場合により 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基、1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基又は 1 個もしくはそれより多い極性 (P L) 基と 1 個もしくはそれより多い非極性 (N P L) 基の組み合わせで置換されていることができるものである。

10

【0225】

より好ましいのは、 R^1 が水素、極性基 (P L) 又は非極性基 (N P L) であり、 R^2 が $-x-A_1-x-R^1$ であり、ここで A_1 は上記で定義された通りであり、且つ 1 個の極性 (P L) 基及び 1 個の非極性 (N P L) 基で置換されている式 I V のオリゴマー；あるいは R^1 が水素、極性基 (P L) 又は非極性基 (N P L) であり、 R^2 が $-x-A_1-x-z-y-A_2-y-R^1$ であり、ここで A_1 及び A_2 は上記で定義された通りであり、且つそれらのそれぞれは 1 個の極性 (P L) 基及び 1 個の非極性 (N P L) 基で置換されているオリゴマーである。

20

【0226】

いくつかの側面において、好ましい式 I V のポリマー及びオリゴマーは、N P L が $-(NR^{3'})_{q1}N^{P L}-U^{N P L}-(CH_2)_pN^{P L}-(NR^{3''})_{q2}N^{P L}-R^4$ であり、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、 R^4 、 $U^{N P L}$ 、 p N P L、 $q1$ N P L 及び $q2$ N P L が上記で定義された通りであるものである。

【0227】

R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ のそれぞれに関する好ましい意味は、水素、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシである。水素は R^3 、 $R^{3'}$ 及び $R^{3''}$ に関する特に好ましい意味である。

30

【0228】

R^4 の好ましい意味は、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール及びヘテロアリールであり、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多い C_1-C_6 アルキル又はハロ基で置換されていることができる。より好ましい R^4 の意味は、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル及び C_6-C_{10} アリール、特にフェニルである。特に好ましい R^4 の意味は、 C_1-C_{10} アルキル及び C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキルである。適した C_1-C_{10} アルキル及び C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル基はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t e r t-ブチル及び n -ペンチルである。

40

【0229】

$U^{N P L}$ の好ましい意味は、O、S、NH、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-R^3S-$ 及び $-R^3O-$ である。

【0230】

特に好ましい式 I V のポリマー及びオリゴマーは、 $U^{N P L}$ が不在であるものである。

【0231】

50

p N P Lの好ましい意味は0～6であり；0～4のp N P Lの意味が特に好ましく、0、1又は2のp N P Lの意味が最も好ましい。

【0232】

q 1 N P L及びq 2 N P Lの好ましい意味は0又は1である。0又は1のq 1 N P L及びq 2 N P Lの意味が特に好ましく、q 1 N P L及びq 2 N P Lのそれぞれに関して0の意味が最も好ましい。

【0233】

好ましい式I Vのポリマー及びオリゴマーにおいて、N P L中の $-(CH_2)_p N P L$ －アルキレン鎖は非置換であるか、又は1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されている。より好ましいのは、N P L中の $-(CH_2)_p N P L$ －アルキレン鎖が非置換であるか、又は1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されている式I Vのオリゴマーである。

10

【0234】

式I Vのポリマー及びオリゴマーのための特に好ましいN P Lの意味は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。N P Lのための好ましい意味の例はn－プロピル、イソプロピル、n－ブチル及びtert－ブチルである。

【0235】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式I Vのポリマー及びオリゴマーは、P Lが $-(NR^5)'_{q_1 P L} - U^{P L} - (CH_2)_p P L - (NR^5)''_{q_2 P L} - V$ であり、 R^5 、 R^5' 、 R^5'' 、V、 $U^{P L}$ 、p P L、q 1 P L及びq 2 P Lが上記で定義された通りであるものである。

20

【0236】

R^5 、 R^5' 及び R^5'' に関する好ましい意味は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ アルコキシである。水素は R^5 、 R^5' 及び R^5'' のそれぞれに関する特に好ましい意味である。

【0237】

$U^{P L}$ の好ましい意味は、O、S、NH、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-R^5S-$ 及び $-R^5O-$ である。 $U^{P L}$ の特に好ましい意味は、O、S及び $-C(=O)-$ である。

30

【0238】

本発明のいくつかの側面において、好ましい式I Vのポリマー及びオリゴマーは、 $U^{P L}$ が $-O-P(=O)_2O-$ であるものである。

【0239】

Vの好ましい意味は、ニトロ、シアノ、アミノ、1、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、pが1～4である $-NH(CH_2)_p NH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、 $C_6 - C_{10}$ アリール、複素環及びヘテロアリールであり、好ましくはそれらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-NH(CH_2)_p NH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる。

40

【0240】

適したヘテロアリール基にはインドリル、3H－インドリル、1H－イソインドリル、インダゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリジル及び2－アミノピリジルが含まれる。適した複素環基にはピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル及びモルホリニルが含まれる。

【0241】

より好ましいVの意味は、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキル

50

アミノ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル及びセミカルバゾンであり、好ましくはそれらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる。

【0242】

特に好ましいVの意味は、アミノ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ及びグアニジノであり、好ましくはそれらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、アミジノ、グアニル、グアニジノ又はアミノアルコキシで置換されていることができる。最も好ましいVの意味は、アミノ及びグアニジノである。

【0243】

p P Lの好ましい意味は0～6であり；0～4のp P Lの意味が特に好ましく、2～4のp P Lの意味が特に好ましい。

【0244】

q 1 P L及びq 2 P Lの好ましい意味は0又は1である。0又は1のq 1 P L及びq 2 P Lの意味が特に好ましく、q 1 P L及びq 2 P Lのそれぞれに関して0の意味が特に好ましい。

【0245】

好ましい式I Vのポリマー及びオリゴマーにおいて、P L中の $-(\text{CH}_2)_p\text{P L}-$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができる。

【0246】

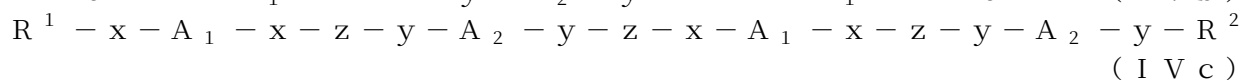
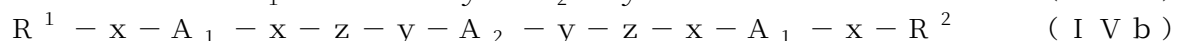
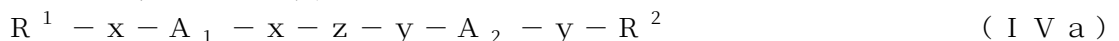
好ましい式I Vのポリマーは、mが1～約500であるものである。特に好ましいのは、mが1～約100であるか、又はmが1～約50である式I Vのポリマーである。

【0247】

好ましい式I Vのオリゴマーは、mが1～約30であるか、又はmが1～約25であるものであり；より好ましいのはmが1～約20であるか、あるいはmが1～約10であるか、又はmが1～約5であるものである。特に好ましいのは、mが1、2又は3である式I Vのオリゴマーである。

【0248】

本発明は式I V a、式I V b又は式I V c：



[式中：

xは NR^8 、 $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 又は O であり；yは NR^8 、 $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 S 又は O であり； R^8 は水素又はアルキルであり；

zは $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ 、 $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ 又は $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$ であり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P L)基、1個もしくはそれより多い非一極性(N P L)基又は1個もしくはそれより多い極性(P L)基と1個もしくはそれより多い非一極性(N P L)基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は水素、極性基(P L)又は非一極性基(N P L)であり、 R^2 は R^1 であり；

N P Lは $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$ 及び $-(\text{NR}^3)_q$ 1 N P L $-\text{U}^{\text{N P L}}-(\text{CH}_2)_p$ N P 50

$L - (NR^3)_{q2} NPL - R^4$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

R^3 、 R^3' 及び R^3'' は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び R^4' は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

10

$-(CH_2)_p NPL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

$p NPL$ は 0～8 であり；

$q1 NPL$ 及び $q2 NPL$ は独立して 0、1 又は 2 であり；

PL はハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^5)_{q1} PL - U^{PL} - (CH_2)_p PL - (NR^5)_{q2} PL - V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

20

R^5 、 R^5' 及び R^5'' は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

U^{PL} は不在であるか、又は O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_p NH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、好ましくはそれらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 p が 1～4 である $-NH(CH_2)_p NH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる；

30

$-(CH_2)_p PL$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

$p PL$ は 0～8 であり；

$q1 PL$ 及び $q2 PL$ は独立して 0、1 又は 2 である]

40

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0249】

式 I Va、式 I Vb 及び式 I Vc のオリゴマーのための A_1 、 A_2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^3' 、 R^3'' 、 R^4 、 R^4' 、 NPL 、 U^{NPL} 、 $p NPL$ 、 $q1 NPL$ 、 $q2 NPL$ 、 PL 、 R^5 、 R^5' 、 R^5'' 、 V 、 U^{PL} 、 $p PL$ 、 $q1 PL$ 及び $q2 PL$ の好ましい意味も、上記の式 I V のポリマー及びオリゴマーに関して挙げたものと同じである。

【0250】

いくつかの側面において、本発明は式 I V'

50

$$R^1 - [-x - A - x - z - y - B - y - z -]_m - R^2 \quad (IV')$$

[式中:]

xは NR^3 、 $-NR^3NR^3-$ 又は $C=O$ であり；yは NR^3 、 $-NR^3NR^3-$ 、 $C=O$ ；S又はOであり； R^3 は水素又はアルキルであり；

zは $C=O$ 、 $C=S$ 、 $O=S=O$ 、 $-NR^3NR^3-$ 又は $-C(=O)C(=O)-$ であり；

A及びBは独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで：

A及びBは独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基、1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基又は1個もしくはそれより多い極性(P)基と1個もしくはそれより多い非-極性(NP)基の組み合わせで置換されていることができ；

R^1 は

(i) $-B-y-R^2$ であり、 R^2 は $-x-(CH_2)_p-W$ であり、ここで：xは上記で定義された通りであり；Wは水素、場合によりハロ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニル(benzoyloxycarbonyl)より成る群から独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができるピリジン、フェニル、カルボキシル、N-マレイミド又は下記で定義されるVであり； $-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であり、pは下記で定義される通りであるか；あるいは

(ii) R^1 はHであり、 R^2 は $-x-(CH_2)_p-W$ であり；ここで：xは上記で定義された通りであり；Wは上記で定義された通りであり； $-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であり、pは下記で定義される通りであるか；あるいは

(iii) R^1 及び R^2 は一緒になって単結合であるか；あるいは

(iv) $-(CH_2)_p-W$ 又は $-(CH_2)_p-U$ であり、ここでWは上記で定義された通りであり、Uは下記で定義される通りであり、 $-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であり；pは下記で定義される通りであり； R^2 は $x-A-x-R^1$ であるか；あるいは

(v) $-(CH_2)_p-W$ 又は $-(CH_2)_p-U$ であり、ここでWは上記で定義された通りであり、Uは下記で定義される通りであり、 $-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であり；pは下記で定義される通りであり； R^2 は $-x-A-x-z-y-B-y-R^1$ であるか；あるいは

(vi) $-z-y-B-y-R^2$ であり、 R^2 は $-(CH_2)_p-W$ 又は $-(CH_2)_p-U$ であり、ここでWは上記で定義された通りであり、Uは下記で定義される通りであり、 $-(CH_2)_p$ -アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、又はアルキレン鎖は非置換であり；pは下記で定義される通りであり；

NPは $-B(OR^4)_2$ （ここでBはこの場合ホウ素原子を示す）、 R^4 又は $-(NR^3)_{q_1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q_2}-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで

R^3 は水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキル、アルコキシ又はハロ基で置換されていることができ；

Uは不在であるか、又はO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR$

10

20

30

40

50

³ -、-C(=N-N(R³)₂)-、-C(=NR³)-、-C(=O)O-、-C(=O)S-、-C(=S)-、-O-P(=O)₂O-（ここでPはこの場合リン原子を示す）、-R³-O-、-R³-S-、-S-C=N-及び-C(=O)-NR³-O-より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

- (CH₂)_p - アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり；

pは独立して0～8であり；

q₁及びq₂は独立して0～2であり；

Pはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び-(NR³)_{q₁}-U-(CH₂)_p-(NR³)_{q₂}-Vより成る群から選ばれる極性基であり、ここで；

U及びR³は上記で定義された通りであり；

Vはニトロ、シアノ、チオ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アルコキシカルボニル、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、-NH(CH₂)_pNH₂、-N(CH₂CH₂NH₂)₂、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができる；

- (CH₂)_p - アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができるか、あるいはアルキレン鎖は非置換であり；

p、q₁及びq₂は上記で定義された通りであり；

mは1～約500である；

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。

【0251】

いくつかの側面において、本発明は：

xがNR³であり；yがNR³であり；zがC=Oであり；R³が水素又はアルキルであり；

A及びBが独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり、ここで；

A及びBは独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P)基、1個もしくはそれより多い非一極性(NP)基又は1個もしくはそれより多い極性(P)基と1個もしくはそれより多い非一極性(NP)基の組み合わせで置換されていることができる；

R¹が

(i) -(CH₂)_p-W又は-(CH₂)_p-Uであり、ここで：Wは水素、場合によりハロ、ニトロ、シアノ、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルコキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニルより成る群から独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができるピリジン、フェニル、カルボキシル、N-マレイミド又は下記で定義されるVであり；Uは下記で定義される通りであり；-(CH₂)_p-アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができる；pは下記で定義される通りであり；R²はx-A-x-R¹であるか；あるいは

(ii) -(CH₂)_p-W又は-(CH₂)_p-Uであり、ここで：Wは上記で定義

10

20

30

40

50

された通りであり；Uは下記で定義される通りであり； $-(CH_2)_p$ －アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；pは下記で定義される通りであり； R^2 は $-x-A-x-z-y-B-y-R^1$ であり；

NPが $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$ であり、ここで

R^4 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル及びアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキル、アルコキシ又はハロ基で置換されていることができ；

Uは不在、O、S又は $-C(=O)-$ であり；

$-(CH_2)_p$ －アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ； 10

pは独立して0～6であり；

$q1$ 及び $q2$ はそれぞれ0であり；

Pが $(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ であり、ここで；

U及び R^3 は上記で定義された通りであり；

Vはニトロ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アルコキシカルボニル、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、 $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ； 20

$-(CH_2)_p$ －アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができ；

pは独立して0～6であり；

$q1$ 及び $q2$ はそれぞれ0であり；

mが1～5である

式IV'のポリマーもしくはオリゴマーならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法も目的とする。 30

【0252】

他の側面の場合、式IV'のポリマーもしくはオリゴマーにおいて、

x及びyは NR^3 であり、zは $C=O$ 又は $C=S$ であり、 R^3 は水素であり；

A及びBは独立して、場合により置換されていることができるo-、m-もしくはp-フェニレンであり；

3NPは R^4 又は $-U-(CH_2)_p-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 は水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_{12} 分枝鎖状アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、場合により1個もしくはそれより多い C_1-C_4 アルキル基で置換されていることができるフェニル及び場合により1個もしくはそれより多い C_1-C_4 アルキル基で置換されていることができるヘテロアリールより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり； 40

PはII Ia、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル又はポリオキシエチレンより成る群から選ばれる極性基であり



ここで：

UはO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NH又は不在であり；

Vはアミノ、ヒドロキシル、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 ジアルキルアミノ、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジン、グアニジン、セミカルバゾン及びイミダゾール、ピペリジン、ピペラジン、4-アルキルピペラジンならび 50

に場合によりアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ又は場合により1個もしくはそれより多いアミノ、低級アルキルアミノもしくは低級ジアルキルアミノで置換されていることができる低級アシルアミノで置換されていることができるフェニルより成る群から選ばれ；

アルキレン鎖は場合によりアミノもしくはヒドロキシル基で置換されていることができる；

pは独立して0～8であり；

mは1～約500である。

【0253】

さらに別の側面の場合、式IV'のポリマーもしくはオリゴマーにおいて、

10

x及びyはNHであり、zはC=Oであり；

A及びBはmもしくはp-フェニレンであり、且つ(i) Aは2-位において極性(P)基で置換され、Bは5-位において非極性(NP)基で置換されているか、あるいは(ii) Aは5-位において極性(P)基で置換され、Bは2-位において非極性(NP)基で置換されているか、あるいは(iii) A及びBの両方は2-位において極性(P)基及び5-位において非極性(NP)基で置換されているか、あるいは(iv) Aは2-位において極性(P)基及び5-位において非極性(NP)基で置換され、Bは非置換であり；

NPは R^4 又は $-U-(CH_2)_p-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 は水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル及びsec-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

20

Pは極性基 $U-(CH_2)_p-V$ であり、ここでUは不在であるか、又はO及びSより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ピペリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは独立して0～8であり；

mは1～約500であるか

あるいは許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤。

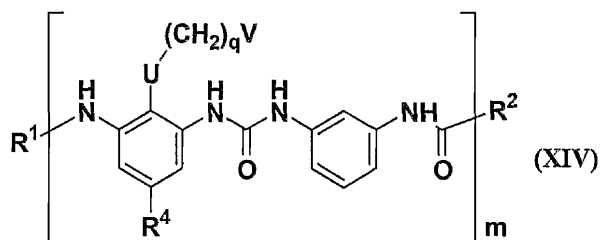
30

【0254】

いくつかの側面において、本発明は式XIV：

【0255】

【化13】



40

【0256】

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とし、

R^4 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル及びsec-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

Uは不在、O又はSであり、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、

50

イミダゾール、グアニジン、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ 、ピペリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは0～8であり；

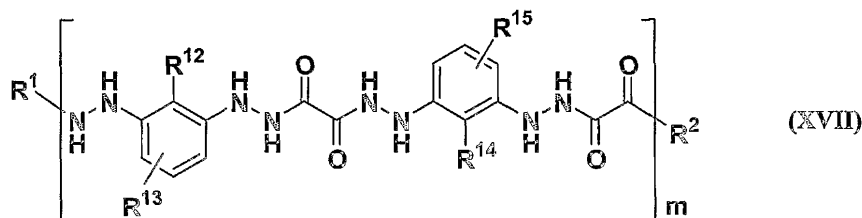
mは1～約30であるか又は1～約50である。

【0257】

さらに別の側面において、本発明は式XVII：

【0258】

【化14】



10

【0259】

[式中：

R^{12} 及び R^{14} は独立して極性 (P) 基であり、 R^{13} 及び R^{15} は独立して、残る非置換炭素原子の1個において置換された非極性 (NP) 基であるか、あるいは R^{12} 及び R^{14} は独立して非極性 (NP) 基であり、 R^{13} 及び R^{15} は独立して極性 (P) 基であり；

20

NPは R^4 又は $-\text{U}-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル及び*sec*-ペンチルより成る群から選ばれ、U及びpは下記で定義される通りであり；

Pは極性基 $\text{U}-(\text{CH}_2)_p-\text{V}$ であり、ここでUはO又はSより成る群から選ばれ、Vはアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、グアニジン、ピリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

pは独立して0～8であり；

mは1～約30であるか、又は1～約50である]

30

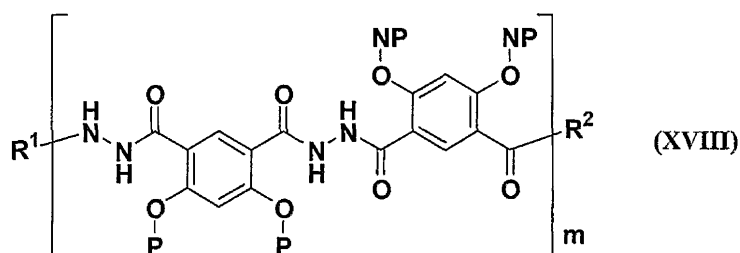
のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

【0260】

さらに別の側面において、本発明は式XVIII：

【0261】

【化15】



40

【0262】

[式中：

NPは R^4 又は $-(\text{CH}_2)_p-R^4$ から独立して選ばれる非極性基であり、ここで R^4 は水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル及び*sec*-ペンチルより成る群から選ばれ；

50

ルより成る群から選ばれ、 p は下記で定義される通りであり；

P は極性基 $(CH_2)_p - V$ であり、ここで V はアミノ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、イミダゾール、グアニジン、 $NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ピペリジン、ピペラジン及び4-アルキルピペラジンより成る群から選ばれ；

p は独立して0～8であり；

m は1～約30又は1～約50である]

のポリマーもしくはオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物；ならびに製薬学的に許容され得る担体もしくは希釈剤を含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において微生物感染を処置する方法を目的とする。

10

【0263】

バクテリア、藻類、菌・カビ、酵母、マイコプラズマ、マイコバクテリア、寄生虫及び原虫類を含むがこれらに限られないいずれの型の微生物により引き起こされる微生物感染の処置にも、本発明のポリマー及びオリゴマーを用いることができる。従って本発明のポリマー及びオリゴマーは、バクテリア感染、菌・カビ感染、ウルイス感染、酵母感染、マイコプラスミド感染、マイコバクテリア感染又は原虫類感染の処置において有効である。

【0264】

本発明のポリマー及びオリゴマーは、抗ウイルス活性を有することが見出され、抗ウイルス剤として用いることができる。

【0265】

20

かくしていくつかの側面において、本発明は上記のポリマーもしくはオリゴマー、例えば上記で定義された式I、式I'、式II、式IIa、式II'、式IV、式IVa、式IVb、式IVc、式IV'、式VII、式IX、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII又は式XXのポリマーもしくはオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物におけるウイルス感染の処置方法を目的とする。

【0266】

本発明のポリマー及びオリゴマーを菌・カビ感染の処置方法において用いることもできる。

【0267】

30

免疫無防備状態の患者は、全身的菌・カビ感染を発病する重大な危険にあり、ガン及びAIDSの高い発生率は、有効且つ安全な抗菌・カビ治療の開発の必要を強調する。現存する抗菌・カビ薬の多くは細胞壁合成に含まれる分子標的に作用する(Debono, M., and Gordее, R. S. 著, Ann. Rev. Microbiol. 48: 1994年, 471-479)。しかしながら、これらの標的の多くは哺乳類細胞中にも見出され、それは望ましくない副作用に導き得、現在の治療は肝臓及び腎臓毒性を含む重大な臨床的合併症を伴う。さらに、バクテリア感染の場合と同様に、薬剤-耐性菌・カビが驚くべき速度で出現しつつある(DeLucca, A. J., and Walsh, T. J. 著, Antimicrob. Agents Chemother. 43: 1999年, 1-11)。従って迅速、有効且つ安全に菌・カビ感染を抑制しながらそれらの作用の機構への耐性の発現に関する可能性を最小にすることができる全身的及び局所的薬剤を求める新規な方法の開発に対する強い要求がある。

40

【0268】

本発明のポリマー及びオリゴマーは、抗菌・カビ活性を有することも示され、かくして例えば動物における菌・カビ感染の処置方法において、抗菌・カビ剤として用いることができる。

【0269】

かくしていくつかの側面において、本発明は上記のポリマーもしくはオリゴマー、例えば上記で定義された式I、式I'、式II、式IIa、式II'、式IV、式IVa、式IVb、式IVc、式IV'、式VII、式IX、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII又は式XXのポリマーもしくはオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物におけるウイルス感染の処置方法を目的とする。

50

I V、式X V、式X V I、式X V I I、式X V I I I又は式X Xのポリマーもしくはオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物における菌・カビ感染の処置方法を目的とする。

【0270】

本発明のポリマー及びオリゴマーを低分子量ヘパリン治療と関連する出血性合併症のための解毒薬として用いることもできる。

【0271】

ヘパリンは通常、病院の環境における抗凝固薬及び抗血栓薬として用いられてきた。しかしながら、治療を複雑にする標準的ヘパリン（SH）のいくつかの薬物動態学的パラメーターがある。例えばSHの高い血清タンパク質-結合活性は皮下投与を排除し、その迅速且つ予測され得ない血漿クリアランスは、有効性を評価するために活性化部分トロンボプラスチン時間を絶えず監視することを必要とする（Turpie, A. G. G. 著, Am. Heart J. 135:1998年, S329-S335）。もっと最近、低分子量ヘパリン誘導体（LMWH）が大きな血栓状態の処置のための標準的な医療になってきた（Hirsh, J., and Levine, M. N. 著, Blood. 79:1992年, 1-17）。それにもかかわらず、LMWHsは、それらの向上した薬物動態学及び重量-調整用量（weight-adjusted doses）へのより予測可能な抗凝固反応の故に、抗血栓薬として標準的ヘパリン（SH）を超える人気を得た。LMWHsは、ヘパリンの酵素的又は化学的切断により形成され、それらが高親和性五糖配列を含有する故に有効なXa因子阻害剤である。しかしながらそれらは有効なトロンビン阻害剤ではない（Hirsh, J., and Levine, M. N. 著, Blood. 79:1992年, 1-17）。

10

20

【0272】

SH及びLMWHの両方は高い正味の負の（アニオン性）電荷を有する。出血性合併症は両薬剤を用いる抗血栓処置と関連し、過剰投薬は重大な出血を生じ得る。プロタミン（protamine）は、その正の電荷のおかげでヘパリンの効果を中和することができるが、プロタミン治療も低血圧、肺高血圧ならびに血小板及びリンパ球を含むある種の血液細胞の損傷を含む重大な不利な副作用を有する（wakefield, T. W., et al. 著, J. Surg. Res. 63:1996年, 280-286）。従ってSH及びLMWH抗血栓治療と関連する出血性合併症のための安全且つ有効な解毒薬の開発を

30

【0273】

本発明のポリマー及びオリゴマーはヘパリン、特に低分子量ヘパリンの抗凝固効果を妨げることが示され、低分子量ヘパリン治療と関連する出血性合併症のための解毒薬として用いることができる。

【0274】

かくしていくつかの側面において、本発明は上記のポリマーもしくはオリゴマー、例えば上記で定義された式I、式I'、式II、式IIa、式II'、式IV、式IVa、式IVb、式IVc、式IV'、式VII、式IX、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII又は式XXのポリマーもしくはオリゴマーを含んでなる製薬学的組成物の有効量を動物に投与することを含んでなる、必要な動物において低分子量ヘパリン過剰投薬に対する解毒薬を与える方法を目的とする。

40

【0275】

本発明のいくつかの側面において、本発明のポリマー及びオリゴマーは消毒薬として有用である。例えばコーティング及び塗料接着剤はすべて微生物汚染にさらされ、微生物発育が望ましくない場所で用いられる。かくして本発明のポリマー及びオリゴマーは、上のバクテリア種の発育を阻害するために、表面に適用するために調製される磨き剤（polishes）、塗料、スプレー又は洗剤中に導入される。これらの表面にはカウンター甲板、机、いす、実験室ベンチ、テーブル、床、ベッドスタンド、工具又は装置（tools or equipment）、ドアノブ及び窓のような表面が含まれるが、これらに

50

限られない。本発明のポリマー及びオリゴマーはセッケン及びハンドローション中にも導入される。本クレンザー、磨き剤、塗料、スプレー、セッケン又は洗剤は、それらに静バクテリア性を与える本発明のポリマーもしくはオリゴマーを含有する。それらは場合により適した溶媒、担体、増粘剤、顔料、芳香剤、脱臭剤、乳化剤、界面活性剤、湿潤剤、ワックス又は油を含有することができる。例えば本発明のいくつかの側面において、ポリマーもしくはオリゴマーは、特にヒトの手の表面のための製薬学的に許容され得る皮膚クレンザーとしての外部的な使用のための調製物中に導入される。本発明の抗微生物性ポリマー及びオリゴマーを含有するクレンザー、磨き剤、塗料、スプレー、セッケン、ハンドローション及び洗剤などは、家庭及び施設において、特に、しかし排他的にではなく、病院の環境において院内感染の予防のために有用である。

10

【0276】

本発明の他の側面において、本発明のポリマー及びオリゴマーは防腐剤として有用であり、食品中の微生物種を殺害するか又はその発育を阻害するための方法において用いることができ、防腐剤として食品に加えることができる。本発明のポリマーもしくはオリゴマーを用いて処理することができる食品には非-酸性食品、例えばマヨネーズ又は他の卵製品、ポテト製品及び他の野菜もしくは肉製品が含まれるが、これらに限られない。食品に加えるためのポリマーもしくはオリゴマーは、いずれかの食用調製物の一部であることができ、それは簡単な混合又は特定の食品中への溶解のために適した媒体もしくは担体も含むことができる。媒体もしくは担体は、好ましくは食品加工法における熟練者が既知のもののような、問題の食品の慣れた風味を妨げないものである。

20

【0277】

本発明のさらに別の側面において、本発明のポリマー及びオリゴマーは、表面と接触している生物のみを殺害する表面-媒介殺微生物剤を与え、表面-媒介消毒薬又は防腐剤として有用である。

【0278】

本発明のポリマー及びオリゴマーを用い、バクテリアもしくは微生物汚染にさらされるかもしくはそれを受け易いいずれの物体をも処理して微生物性表面 (microbial surface) を与えることができる。微生物性表面を与えるために、共有結合、イオンの相互作用、クーロンの相互作用、水素結合又は架橋を含む適した方法により、木材、紙、合成ポリマー (プラスチック)、天然及び合成繊維、天然及び合成ゴム、布、ガラス及びセラミックスを含むがこれらに限られないほとんどいずれの基材にも本発明のポリマーもしくはオリゴマーを結合させるか、それらの上に適用するか、又はそれら中に導入することができる。合成ポリマーの例には、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート、ポリウレタン、ポリエステル、例えばポリラクチド、ポリグリコリド、ゴム、例えばポリイソプレン、ポリブタジエン又はラテックス、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスルホン及びポリエチレンスルホンポリマー又はコポリマーを含むがこれらに限られない、熱硬化性又は熱可塑性であることができる弾性変形可能なポリマーが含まれる。天然繊維の例には綿、羊毛及びリネンが含まれる。

30

【0279】

食品-由来病原体からの感染の発生率は継続する関心事であり、抗微生物性包装材料、用具及び表面は価値があるであろう。健康管理及び医療器具の分野で、抗微生物性器具、包装及び表面の効用は明らかである。手術用手袋、移植器具、縫合糸、カテーテル、透析膜、水フィルター及び用具を含むがこれらに限られないヒト又は動物の健康において内部的もしくは外部的に用いられる製品はすべて、病原体を保有して伝達し得る。

40

【0280】

本発明のポリマー及びオリゴマーはこれらの器具又は用具のいずれ中にも導入されて、表面と接触している生物を殺害するか、又はその発育を阻害するであろう表面-媒介抗微生物性表面を与える。例えば本発明のポリマー及びオリゴマーを、編織布、手術衣及びカーペットを含むがこれらに限られないバクテリア汚染を受け易い材料における使用のための可紡繊維中に導入することができる。また、点眼剤及びコンタクトレンズは容易に汚染

50

され、眼の感染を引き起こす。かくして本発明のポリマー及びオリゴマーが導入されたコンタクトレンズ用の抗微生物性保存容器及びクリーニング液は非常に価値がある。

【0281】

かくしていくつかの側面において本発明は、微生物を上記のポリマーもしくはオリゴマー、例えば上記で定義された式 I、式 I'、式 II、式 IIa、式 II'、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IV'、式 VII、式 IX、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI、式 XVII、式 XVIII 又は式 XX のポリマーもしくはオリゴマーの有効量と接触させることを含んでなる、微生物を殺害するもしくはその発育を阻害する方法を目的とする。

【0282】

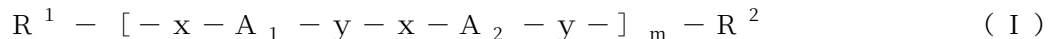
いくつかの側面において、本発明は上記で定義された式 I、式 I'、式 II、式 II'、式 IV、式 IV'、式 VII、式 IX、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI、式 XVII、式 XVIII 又は式 XX のポリマーを目的とし、ここで m は 1～約 500 であるか；又は m は 1～約 100 であるか；又は m は 1～約 50 である。

【0283】

他の側面において、本発明は上記で定義された式 I、式 I'、式 II、式 IIa、式 II'、式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IV'、式 VII、式 IX、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI、式 XVII、式 XVIII 又は式 XX のオリゴマーを目的とし、ここで m は 1～約 30、又は 1～約 25、又は 1～約 20 である。他の側面において、m は 1～約 10、又は 1～約 5 又は 1～約 3、2 もしくは 1 である。

【0284】

かくして、例えば本発明は式 I：



[式中：

x は NR^8 であり、y は $C=O$ であり、 R^8 は水素であり；

A_1 は場合により置換されていることができる o-、m-もしくは p-フェニレンであり、 A_2 は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1 であり、ここで A_1 及び A_2 の一方は 1 個もしくは 2 個の極性 (PL) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は 1 個もしくは 2 個の非極性 (NPL) 基で置換されているか；あるいは

A_2 は場合により置換されていることができる o-、m-もしくは p-フェニレンであり、 A_1 は $-(CH_2)_q-$ であり、ここで q は 1 であり、ここで A_1 及び A_2 の一方は 1 個もしくは 2 個の極性 (PL) 基で置換されており、 A_1 及び A_2 の他方は 1 個もしくは 2 個の非極性 (NPL) 基で置換されており；

R^1 及び R^2 は独立して水素、極性 (PL) 基又は非極性 (NPL) 基であり；

NPL は $-(NR^{3'})_{q_1}NPL-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q_2}NPL-R^{4'}$ であり、ここで：

$R^{4'}$ は C_1-C_{10} アルキル、 C_3-C_{18} 分枝鎖状アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル及び C_6-C_{10} アリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

U^{NPL} は不在であるか、又は NH、 $-C(=O)-$ 、O 及び S より成る群から選ばれ；

$-(CH_2)_{pNPL}$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

pNPL は 0～8 であり；

q_1NPL 及び q_2NPL は 0 であり；

PL は $-(NR^{5'})_{q_1}PL-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q_2}PL-V$ であり、ここで：

U^{PL} は不在であるか、又は O、S、NH 及び $-C(=O)$ より成る群から選ばれ；

10

20

30

40

50

Vはアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ及びグアニジノより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、pが1～4である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニル、グアニジノ又はアミノアルコキシで置換されていることができ；

$-(CH_2)_pP_L$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノ基で置換されていることができ；

p P Lは0～8であり；

q 1 P L及びq 2 P Lは0であり；

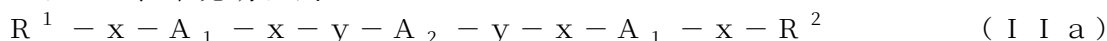
mは4又は5である]

のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物を目的とする。

10

【0285】

他の側面において、本発明は式 I I a：



[式中：

xは NR^8 、O、S又は $-N(R^8)N(R^8)-$ であり；yはC=O、C=S又はO=S=Oであり；ここで R^8 は水素又はアルキルであり；

A_1 及び A_2 は独立して、場合により置換されていることができるアリーレン又は場合により置換されていることができるヘテロアリーレンであり、ここで A_1 及び A_2 は独立して、場合により1個もしくはそれより多い極性(P L)基、1個もしくはそれより多い非極性(N P L)基又は1個もしくはそれより多い極性(P L)基と1個もしくはそれより多い非極性(N P L)基の組み合わせで置換されていることができ；

20

R^1 は極性基(P L)又は非極性基(N P L)であり； R^2 は R^1 であり；

N P Lは $-B(OR^4)_2$ 及び $-(NR^{3'})_{q1}N P L-U^{N P L}-(CH_2)_pN P L-(NR^{3''})_{q2}N P L-R^{4'}$ より成る群から独立して選ばれる非極性基であり、ここで：

$R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 及び $R^{3''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

R^4 及び $R^{4'}$ は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により1個もしくはそれより多いアルキルもしくはハロ基で置換されていることができ；

30

$U^{N P L}$ は不在であるか、又はO、S、S(=O)、S(=O)₂、 NR^3 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=O)-NR^3-N=N-$ 、 $-N=N-NR^3-$ 、 $-C(=N-N(R^3)_2)-$ 、 $-C(=NR^3)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^3O-$ 、 $-R^3S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^3-O-$ より成る群から選ばれ、ここで2個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

$-(CH_2)_pN P L$ アルキレン鎖は場合により1個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

40

p N P Lは0～8であり；

q 1 N P L及びq 2 N P Lは独立して0、1又は2であり；

P Lはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン及び $-(NR^{5'})_{q1}P L-U^{P L}-(CH_2)_pP L-(NR^{5''})_{q2}P L-V$ より成る群から選ばれる極性基であり、ここで：

R^5 、 $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ は独立して水素、アルキル及びアルコキシより成る群から選ばれ；

$U^{P L}$ は不在であるか、又はO、S、S(=O)、S(=O)₂、 NR^5 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^5-N=N-$ 、 $-N=N-NR^5-$ 、 $-C(=N-N(R^5)_2)-$ 、 $-C(=NR^5)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-$

50

$C(=O)S-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-P(=O)_2O-$ 、 $-R^5O-$ 、 $-R^5S-$ 、 $-S-C=N-$ 及び $-C(=O)-NR^5-O-$ より成る群から選ばれ、ここで 2 個の化学的に同等でない末端を有する基は可能な配置方向の両方をとることができる；

V はニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、複素環及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それらのいずれも場合により 1 個もしくはそれより多いアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、p が 1～4 である $-NH(CH_2)_pNH_2$ 、 $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$ 、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ又はベンジルオキシカルボニルで置換されていることができ； 10

$-(CH_2)_{p+PL}-$ アルキレン鎖は場合により 1 個もしくはそれより多いアミノもしくはヒドロキシ基で置換されていることができるか、あるいは非置換であり；

p+PL は 0～8 であり；

q₁ PL 及び q₂ PL は独立して 0, 1 又は 2 である]

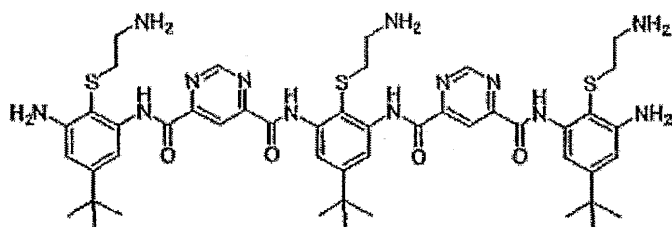
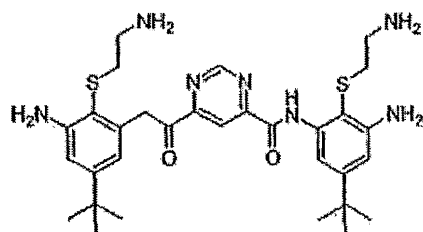
のオリゴマー又は許容され得るその塩もしくは溶媒和物を目的とする。

【0286】

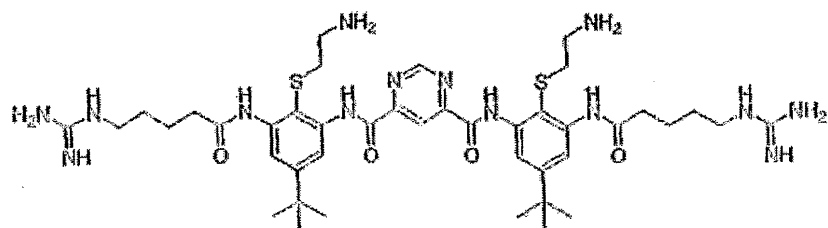
開示される本発明の方法における使用のためのオリゴマーを含む本発明のオリゴマーの例には以下の化合物が含まれるが、これらに限られない：

【0287】

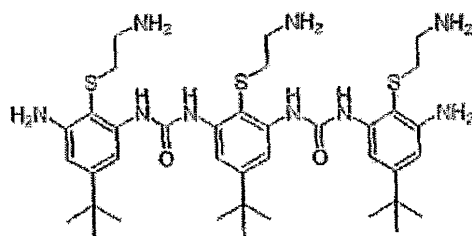
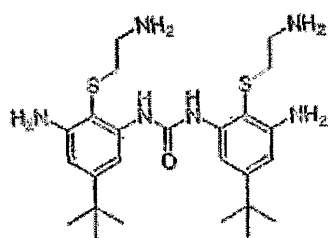
【化 1 6】



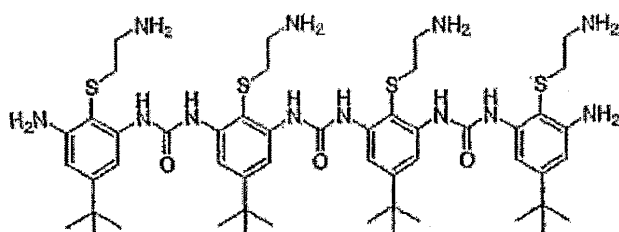
10



20



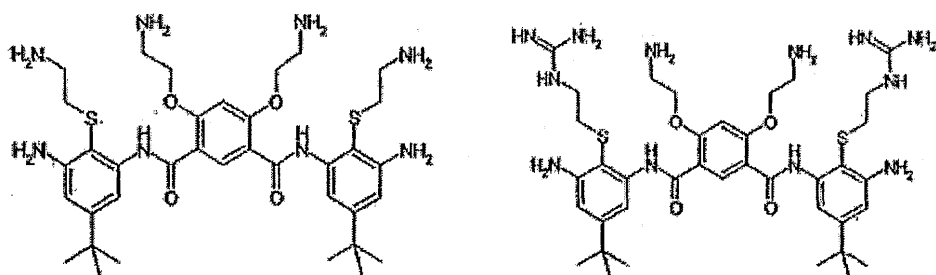
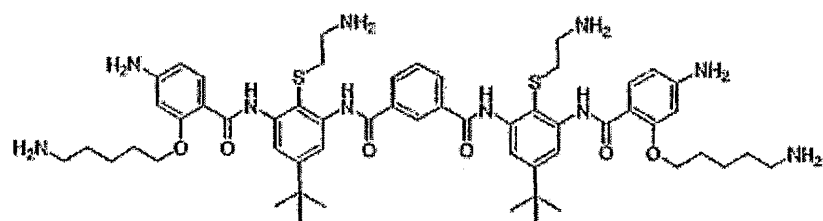
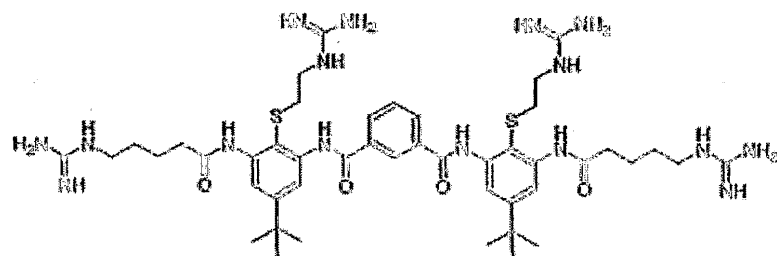
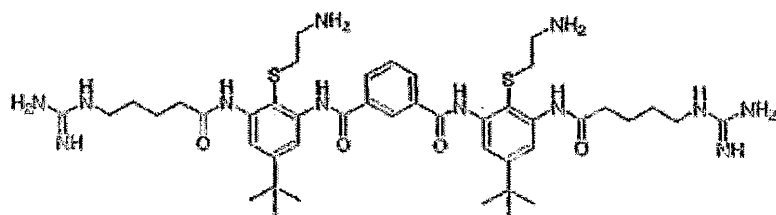
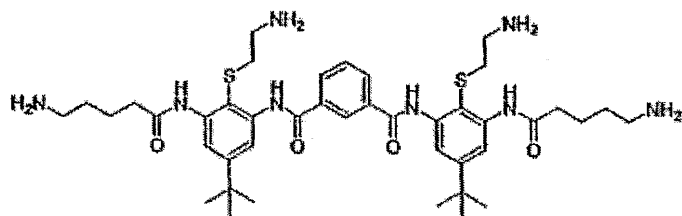
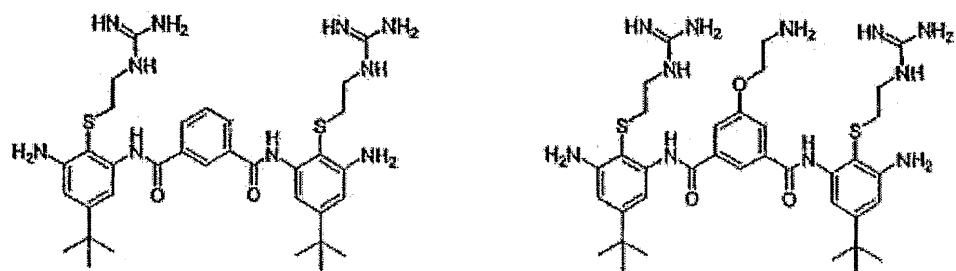
30



【 0 2 8 8 】

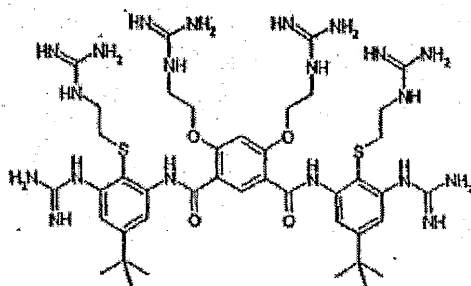
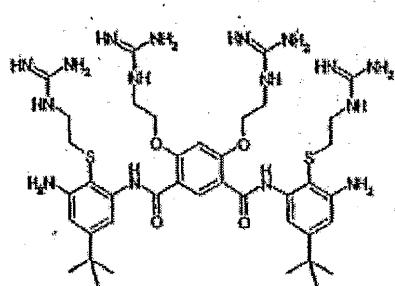
40

【化 1 7】



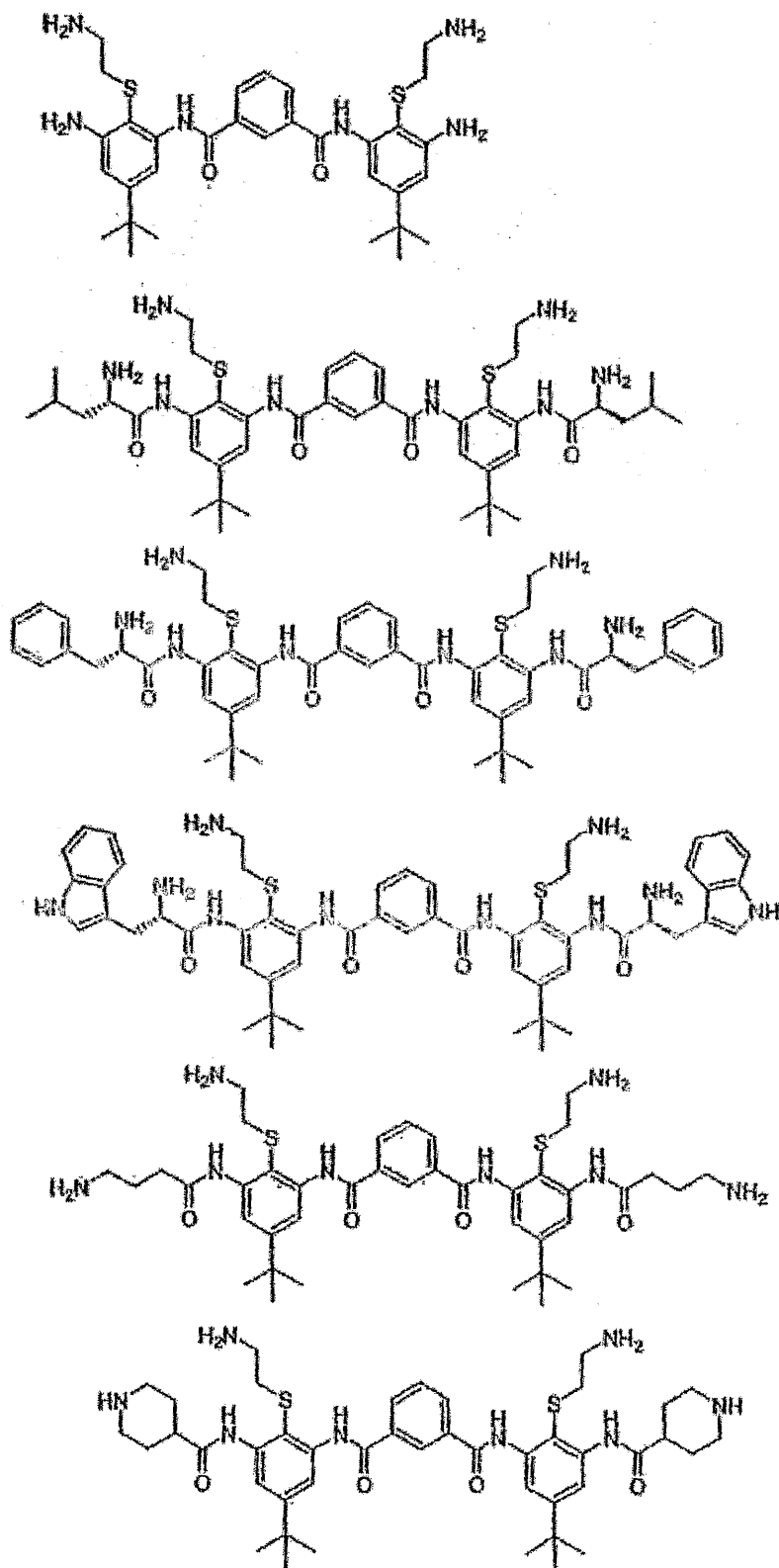
【0 2 8 9】

【化 1 8】



【 0 2 9 0 】

【化 1 9】



10

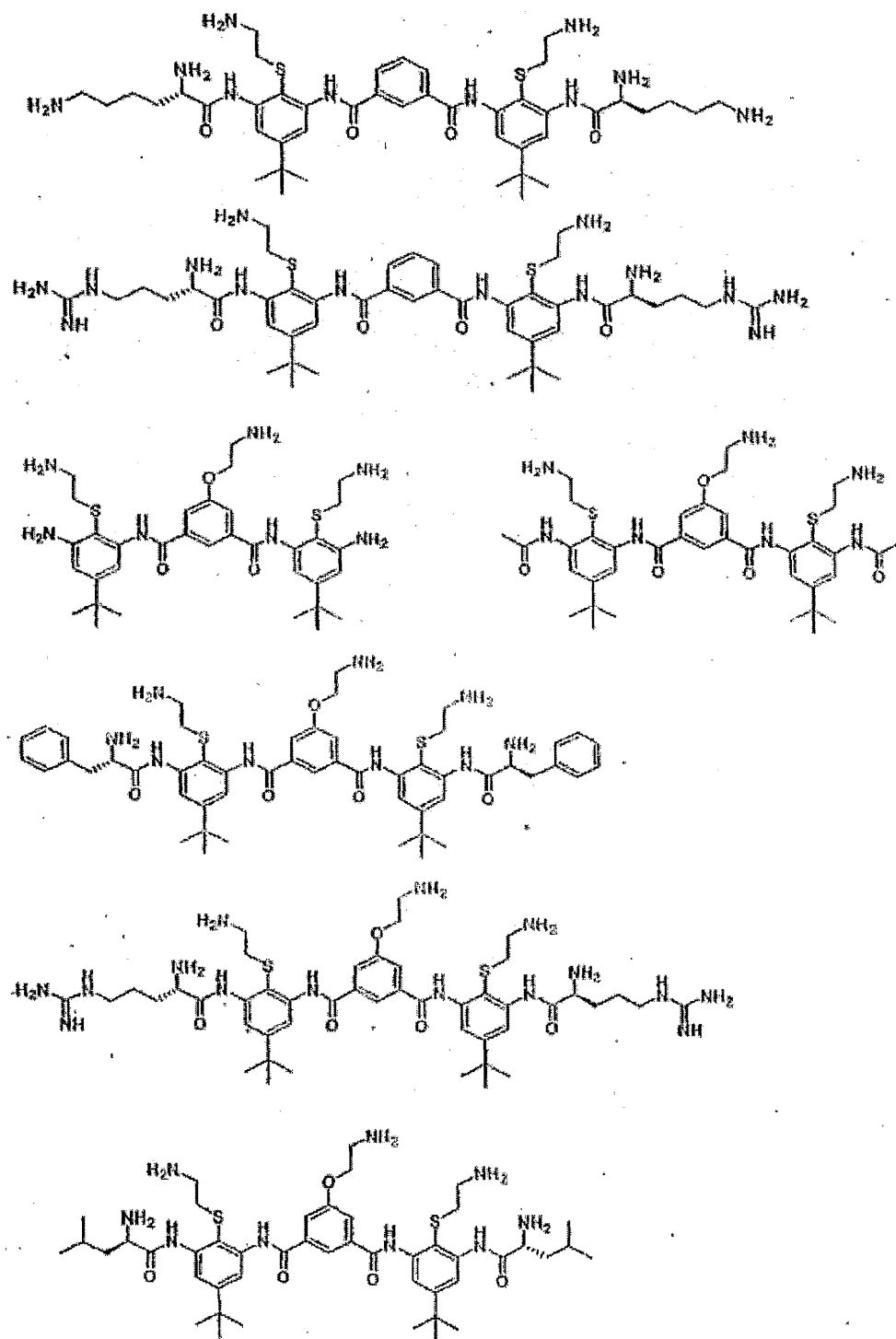
20

30

40

【 0 2 9 1】

【化 2 0】



10

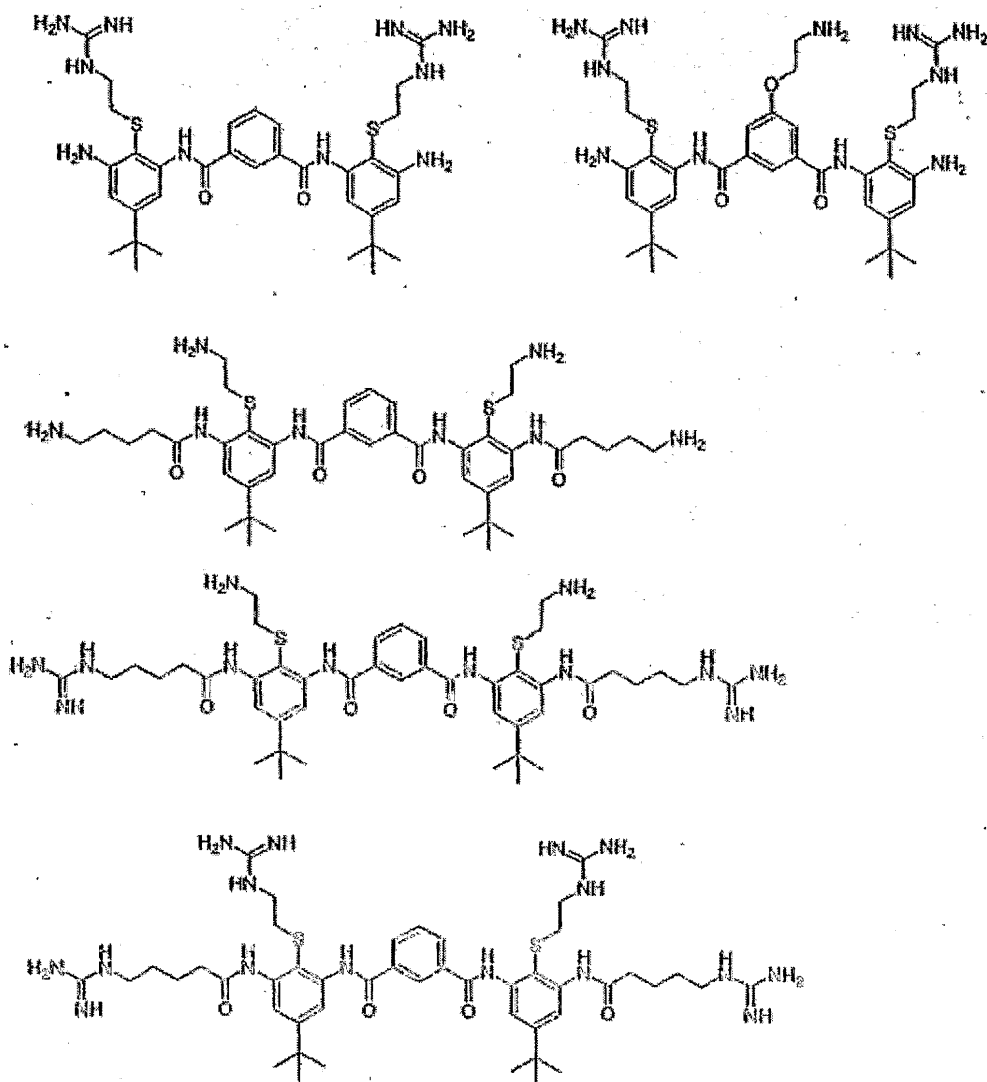
20

30

40

【0 2 9 2】

【化 2 1】



10

20

30

【0293】

本発明のいくつかの側面において、本発明のポリマー及びオリゴマーはプロドラッグと呼ばれる誘導体である。「プロドラッグ」という表現は、既知の直接作用する薬剤の誘導体を示し、その誘導体は、薬剤と比較して強化された送達特性及び治療的価値を有し、酵素的又は化学的プロセスにより活性な薬剤に変換される。

【0294】

いずれかの成分あるいは上記の一般式（例えば式 I、II 又は IV）のいずれかに関して挙げられたポリマーもしくはオリゴマーのいずれかにおいて、いずれかの可変項が 1 回より多く現れる場合、各出現についてのその定義は他の出現毎におけるその定義と無関係である。また、置換基及び／又は可変項の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生ずる場合のみに許され得る。

40

【0295】

本発明は、動物における微生物感染の処置、微生物の殺害もしくはその発育の阻害ならびに低分子量ヘパリン過剰投薬に対する解毒薬の提供のための本発明のポリマー及びオリゴマーの立体異性体、ジアステレオマー及び光学異性体ならびにそれらの混合物の使用を包含することが理解される。さらに、本発明のポリマー及びオリゴマーの立体異性体、ジアステレオマー及び光学異性体ならびにそれらの混合物は本発明の範囲内であることが理解される。制限ではない例として、混合物はラセミ体であることができるか、あるいは混合物は、他方を越える等しくない割合の一方の特定の立体異性体を含んでなることが

50

できる。さらに、実質的に純粋な立体異性体、ジアステレオマー及び光学的異性体として本発明のポリマー及びオリゴマーを与えることができる。

【0296】

本発明の他の側面において、本発明のポリマー及びオリゴマーを、動物における微生物感染の処置、微生物の殺害もしくはその発育の阻害ならびに低分子量ヘパリン過剰投薬に対する解毒薬の提供のために許容され得る塩（すなわち製薬学的に許容され得る塩）の形態で与えることができる。ポリマーもしくはオリゴマー塩を製薬学的使用のために、あるいはポリマーもしくはオリゴマーの製薬学的に望ましい形態の製造における中間体として与えることができる。許容され得ると考えられ得る1つのポリマーもしくはオリゴマー塩は、塩酸付加塩である。塩酸付加塩は、製薬学的に活性な薬剤がプロトン化され得るアミン基を有する場合にしばしば許容され得る塩である。本発明のポリマーもしくはオリゴマーは、ポリアミンのようにポリイオン性であり得るので、許容され得るポリマーもしくはオリゴマー塩をポリ（アミンヒドロクロリド）の形態で与えることができる。

10

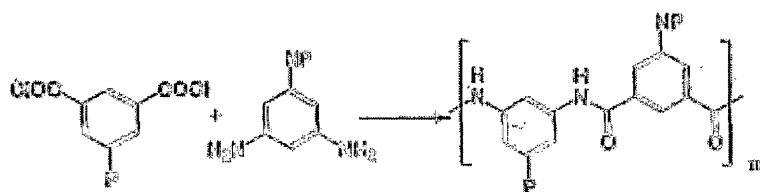
【0297】

本発明のために有用なポリアミド及びポリエステルは、典型的な縮合重合及び付加重合法により製造することができる。例えばG. Odian著, Principles of Polymerization, John Wiley & Sons, 第3版, 1991年、M. Steven著, Polymer Chemistry, Oxford University Press, 1999年を参照されたい。最も普通には、ポリアミドは（a）カルボン酸のアミン塩の熱的脱水、（b）酸塩化物のアミンとの反応及び（c）

20

【0298】

【化22】



30

【0299】

置換アミノ安息香酸誘導体から誘導されるホモポリマーも段階的な様式で製造することができる。段階的方法は、N-保護アミノ酸をアミン（もしくはヒドロキシ基）にカップリングさせ、続いてアミン-保護基を除去し、方法を繰り返すことを含んでなる。これらの方法は特定のペプチドの合成のために高度に洗練され、特定の配列の合成を可能にし、

40

【0300】

ポリウレアの製造のための最も普通の方法は、ジアミンのジイソシアナートとの反応である。（Yamaguchi, I. et al. 著, Polym. Bull. 44:2000年, 247）. 溶液法又は界面法により、この発熱反応を行なうことができる。有機及びポリマー化学における熟練者は、ジイソシアナートを多様な他のビス-アシル化剤、例えばホスゲン又はN, N'-（ジイミダゾリル）カルボニルで置き換えて類似の結果が得られ得ることを認識するであろう。ポリウレタンはジイソシアナート及びジアルコール

50

を用いて同等の方法により、又はジアミンのビスクロロホルレートとの反応により製造される。

【0301】

適切に置換されたモノマーの合成は直接的である。極性及び非極性側鎖の導入のために多数の経路を利用できる。モノマー上のフェノール性基をアルキル化することができる。商業的に入手可能なフェノールのアルキル化は、非一極性側鎖のためにアルキル化剤として臭化エチルを用い、標準的なWilliamsonエーテル合成を用いて行なわれるであろう。二官能基性アルキル化剤、例えば $\text{BOC-NH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ を用い、極性側鎖を導入することができる。あるいはまた、 $\text{BOC-NH}(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ 、トリフェニルホスフィン及びアセチレンジカルボン酸ジエチルを用いるMitsunobu反応の使用により、フェノール基をアルキル化して所望の極性側鎖官能基を備えることができる。ニトロ基の還元及びエステルの加水分解のための標準的な条件はアミノ酸を与える。アニリン及び安息香酸を用い、多様な条件下でカップリングを行なうことができる。あるいはまた、(ジ)ニトロフェノールのヒドロキシ基を離脱基に転換し、求核的芳香族置換条件下で官能基を導入することができる(例えば図8を参照されたい)。類似の順番を用いて製造することができる他の可能な骨格(potential scaffolds)は、2-ニトロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル及び2-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸メチルである。

【0302】

本発明のポリマー及びオリゴマーは、活性のために重要であると思われる両親媒性の具体化のために、コンピューター補助による計算的方法、例えば初めからの設計法を用いて設計される。一般にオリゴマーの初めからの設計は、分子動力学及び量子力場計算を用い、モノマーの繰り返し配列から組み立てられる主鎖の3次元骨格を限定することにより行なわれる。次に多様性を最大にし、且つ薬剤一様性質を保持するように、計算により側鎖基を主鎖上にグラフトさせる。次いでカチオン性両親媒性構造を生むために最良の官能基の組み合わせを計算により選択する。この選択されるライブラリから代表的な化合物を合成し、構造を立証し、それらの生物学的活性を調べる。重要なことに、ペプチドのような生物分子のために開発された現存する力場はこれらのオリゴマー用途において信頼できなかったもので、この方法のために新規な分子動力学及び粗粒(coarse grain)モデリングプログラムが開発された(Car, R., and Parrinello, M. 著, Phys. Rev. Lett., 55:1985年, 2471-2474; Siepmann, J. I., and Frenkel, D. 著, Mol. Phys. 75:1992年, 59-70; Martin, M. G., and Siepmann, J. I. 著, J. Phys. Chem. B 103:1999年, 4508-4517; Brooks, B. R., et al. 著, J. Comp. Chem. 4:1983年, 187-217)。オリゴマー及びポリマーのいくつかの化学構造シリーズが製造された。例えば引用することによりその記載事項全体が本明細書の内容となる国際公開第02/100295 A2号パンフレットを参照されたい。本発明のポリマー及びオリゴマーは、類似の方法で製造される(下記を参照されたい)。

【0303】

一般的な方法は以下の通りである：

1) 与えられる十分に定義された3次元構造に折りたたまれるべきポリマー主鎖を限定する。ポリマーが所望の二次コンホメーションをとることができることを示すために、広範囲の理論的研究が行なわれる。X線結晶学による折りたたみの構造分析のために、モデル化合物(短いオリゴマー)を製造する。

【0304】

2) 次いでポリマーの主鎖を、オリゴマー又はポリマーに所望の表面的両親媒性を与えるために適した官能基を用いて修飾する。

【0305】

3) 所望のオリゴマー及びポリマーを合成し、それらの生物学的活性を測定する。

【0306】

4) ポリマーが所望のコンホメーションで膜に結合すること及び作用の機構が設計から予測される通りであることを確認するために、生物物理学的研究を行なう。

【0307】

5) 発見に基づき、化合物の力価及び選択性を最適化するために構造を再設計し、段階2～4を再度繰り返す。

【0308】

この方法の目的は、安価な縮合反応により製造することができる通常のポリマーの骨格内に、抗微生物性ペプチドの構造的及び生物学的性質を捕らえることである。

【0309】

多様なポリマー主鎖の合成は十分に理解されているが、コンピューター補助による計算的方法は、抗微生物性の可能性のあるポリマーの選択において価値のある洞察及び指針を与えることができる。これらの計算の目的は、簡便な6個未満のモノマー単位の配列繰り返しと一致する幾何学的繰り返しを有する低エネルギーの可能性のあるコンホメーションを同定することである。例えば α -アミノ酸オリゴマーにおいて、 β -シートの幾何学的繰り返しは2.0個の残基である。これらの繰り返し骨格が同定され、繰り返しの頻度が計算されたら；極性及び非極性置換基をモノマー中に導入し、分子内に両親媒性を与えることができる。

10

【0310】

高レベルの最初からの計算 (a b i n i t i o c a l c u l a t i o n s) は、得ることができる低エネルギーコンホメーションを同定するであろう1つの方法である。不運なことに、これらの方法は非常に強力であるが、本発明の分子のサイズの場合は実用的ではない。分子動力学シミュレーションは、本発明で意図されている分子に有効に応用することができる代案を与える。コンホメーションエネルギーの決定における重要要素は、隣接するかもしれないもっと離れたモノマーの間の強い静電相互作用 (すなわち分子間水素結合) ならびに主鎖の振れにより又は嵩高い官能基により起こる剛性化である。分子力学計算におけるこれらの相互作用をシミュレーションするために、代表的なポリマー主鎖に関して実験的パラメーター、すなわち力場を決定しなければならない。ポリマー主鎖の基本的構造的連結性 (c o n n e c t i v i t y) を共有し、必要な振れポテンシャルを生ずるであろう小さいモデル化合物について最初からの計算を行なうために、密度関数論 (d e n s i t y f u n c t i o n a l t h e o r y) (D F T) を用いることができる。これらの計算を行なうための方法は以下である：

20

30

1. 標的ポリマー主鎖と類似の振れパターンを共有する簡単なモデル化合物を選ぶ。

【0311】

2. 各化合物に関し、理論のBLYP/6-31G(d)レベルで完全幾何学的最適化を行なう (多数の初期立体配置は、全体的最小値 (g l o b a l m i n i m u m) が得られることを保証する)。

【0312】

3. 上記の段階2で得られる最も安定な幾何学において、B3LYP/6-311G++(dp)又は平坦波CPMD (p l a n e w a v e C P M D) を用いて一点エネルギー (s i n g l e - p o i n t e n e r g y) を計算する。

40

【0313】

4. 関連する振れを設定角度に束縛し、段階2及び3を繰り返す。

【0314】

5. いくつかの角度に関して段階4を繰り返し；非一結合相互作用を引き去ることにより、振れエネルギーを得る。

【0315】

6. エネルギー対振れ角度をコサインシリーズに当てはめ、その計数が力場パラメーターである。

【0316】

50

上記の設計法のために分子動力学及び粗粒モデリングプログラムを用いることができる。例えば2003年5月28日に申請された米国特許出願公開第10/446, 171号明細書及び2003年6月12日に申請された米国特許出願第10/459, 698号明細書を参照されたい。米国特許出願公開第10/446, 171号明細書及び米国特許出願第10/459, 698号明細書の記載事項は、引用することにより全体が本明細書の内容となる。

【0317】

構造及び熱力学的性質の計算された予測を、類似の振れパターンを有し、且つ実験データが利用できる分子と比較することにより、力場の適切性を立証した後、次いで当てはめられた振れを、CHARMM (Brooks, B. R., et al. 著, J. Comp. Chem. 4:1983年, 187-217) 及びTraPPE (Martin, M. G., and Siepmann, J. I. 著, J. Phys. Chem. B 103:1999年, 4508-4517; Wick, C. D., et al. 著, J. Phys. Chem. B 104:2000年, 3093-3104) 分子動力学力場から借用した結合伸縮、変角、1-4 (one-four)、ファンデルワールス及び静電ポテンシャルと組み合わせる。反対側に整列した極性基及び非極性基を有する周期的折りたたみパターンをとることができるコンホメーションを同定するために、ガウスパッケージ (Gaussian package) (Frisch, M., et al. 著, Gaussian 98 (改訂 A. 7) Gaussian Inc., Pittsburgh, PA 1998年) を用いて初期構造を得ることができる。次いで平行化平坦波Car-Parrinello CP-MD (parallelized plane-wave Car-Parrinello CP-MD) (Car, R., and Parrinello, M. 著, Phys. Rev. Lett. 55:1985年, 2471-2474) プログラム (Roethlisberger, U., et al. 著, J. Chem. Phys., 1996年, 3692-3700を参照されたい) を用い、最小且つ束縛された幾何学におけるエネルギーを得る。側鎖のないポリマーのコンホメーションを気相で調べることができる。コンホメーションのサンプリングのためにMD及びMC法の両方が用いられるであろう。前者はポリマーの全体的な動きに有用である。後者は、偏り法 (biasing techniques) (Siepmann, J. I., and Frenkel, D. 著, Mol. Phys. 75:1992年, 59-70; Martin, M. G., and Siepmann, J. I. 著, J. Phys. Chem. B 103:1999年, 4508-4517; Vlucht, T. J. H., et al. 著, Mol. Phys. 94:1998年, 727-733) を用い、比較的大きな障壁により隔てられた多数の局所的な最小立体配置を有するポリマーに関する有効なサンプリングを可能にする。

【0318】

二次構造に両親媒性を与えるであろう側鎖基の結合の位置に関し、可能なコンホメーションを調べる。気相研究から選択される、適した主鎖コンホメーション及び両親媒性の導入に最適な位置における側鎖を有するポリマーを、モデル界面系、n-ヘキサン/水においてさらに評価し、モデル界面系はそれが脂質/水二重層環境を十分に模しているながらそれが計算のために簡単且つ安価である理由で選ばれる。溶媒ありもしくはなしの種々の対称の単位セル (unit cells) の周期的繰り返し系列 (periodically repeated series) を用いて (いわゆる可変セル分子動力学 (variable cell molecular dynamics) 又はモンテカルロ法 (Monte Carlo technique)) 上記の計算を繰り返すことにより、ポリマー-間相互作用を必要とするポリマーの二次構造を同定することができる。これらの計算の結果は、合成のための候補の選択を導くであろう。

【0319】

本発明の1つの態様は：

(1) 極性 (P) 及び非極性 (NP) 基の位置選択的導入に適したポリマー主鎖もしくは

は骨格を選択し；

(2) 最初からの量子力学計算を用いて分子力学力場に関するパラメーターを決定し；

(3) 分子動力学又は分子力学計算を用いてエネルギー的に受け入れられる主鎖のコンホメーションを計算し；

(4) 幾何学的／コンホメーション的繰り返しの周期性が配列の繰り返しと一致するエネルギー的に受け入れられる主鎖のコンホメーションを同定し；

(5) 極性及び非極性置換基を有するモノマーを合成し；

(6) 溶液もしくは固-相合成により、モノマーを含有する抗微生物性ポリマーを合成する

ことにより、表面的に両親媒性のポリマーを生ずることができるポリマー主鎖を同定するための計算的方法である。 10

【0320】

本発明で開示されるポリマー及びオリゴマーのサブグループであるアリールアミドポリマー及びオリゴマーの設計、合成及び試験の例は、Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2002年, 5110-5114に示されており、その記載事項は引用することにより全体が本明細書の内容となる(Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2002年, 5110-5114)。下記の実施例12も参照されたい。

【0321】

本発明のオリゴマーは、当該技術分野における熟練者に周知の固-相合成法により合成される。例えばTew et al. (Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2002年, 5110-5114)を参照されたい。Barany, G., et al. 著, Int. J. Pept. Prot. Res. 30:1987年, 705-739; Solid-phase Synthesis: A Practical Guide, Kates, S. A., and Albericio, F. 編集, Marcel Dekker, New York (2000年); 及びDoerwald, F. Z. 著, Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions, 第2版, Wiley-VCH, Weinheim (2002年)も参照されたい。 20

【0322】

本発明のポリマー及びオリゴマーは、ある分子量の範囲内で合成される。ポリマー及びオリゴマーに関する分子量は、約300ダルトン～約1,000,000ダルトンの範囲である。本発明の好ましいポリマーは、約400ダルトン～約120,000ダルトン(約2～約500個のモノマー単位)の範囲の平均分子量を有する。特に好ましいポリマーは、約1,000ダルトン～約25,000ダルトン(約5～約100個のモノマー単位)の範囲の平均分子量を有する。本発明のオリゴマーは、約300ダルトン～約6,000ダルトン(約2～約25個のモノマー単位)の範囲の分子量を有し、好ましいオリゴマーは約300ダルトン～約2,500ダルトン(約2～約10個のモノマー単位)の範囲の分子量を有する。 30

【0323】

当該技術分野における熟練者は、本発明のポリマー及びオリゴマーを製造するための合成法を、分子量において種々の範囲を生ずるように修正できることを認識するであろう。ポリマー化学者は、ポリマー技術分野において既知の方法により、ポリマーの鎖長を変えることができることを容易に認めるであろう。アミノ酸オリゴマーの固-相及び溶液相合成における進歩は、限定された配列及びサイズを有する均一なオリゴマーを製造するための方法を利用できるようにし、これらの方法を本発明に応用することができる。 40

【0324】

本発明のポリマー及びオリゴマーは、当該技術分野における熟練者に周知の方法により抗微生物活性に関して調べられる。例えばTew, D. N., et al. (Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:20 50

02年, 5110-5114)を参照されたい。E. コリ (E. coli) 又は必要なら他のバクテリア株、例えばB. スブチリス (B. subtilis)、P. アエルギノサ (P. aeruginosa)、K. ニューモニアエ (K. pneumoniae)、S. チフィムリウム (S. typhimurium)、N. ゴノロエアエ (N. gonorrhoeae)、B. メガテリウム (B. megaterium)、S. アウレウス (S. aureus)、E. フェアカリス (E. faecalis)、M. ルテウス (M. luteus) もしくはS. ピオゲネス (S. pyogenes) を用いるマイクロブロス希釈法 (micro-broth dilution technique) を用いて、抗微生物性試験を行なうことができる。スクリーニングすることができる他の特定のバクテリア株には、アンピシリン及びストレプトマイシン耐性E. コリ D31、バンコマイシン耐性エンテロコックス・ファエシウム (Enterococcus faecium) A436及びメチシリン耐性S. アウレウス 5332が含まれる。活性であることが見出されるポリマーもしくはオリゴマーを精製して均一にし、再試験して正確なIC₅₀を得ることができる。二次スクリーニングはクレブシエラ・ニューモニアエ (Klebsiella pneumoniae) Kp1及びサルモネラ・チフィムリウム (Salmonella typhimurium) S5及びシュドモナス・アエルギノサ (Pseudomonas aeruginosa) 10を含む。通常、マイクロブロス希釈法は18~24時間の間の1個のデータ点のみを評価する；しかしながら、発育相全体を通じて細胞発育を監視するために、測定を24時間に延長することができる。これらの実験はLB培地 (それは、典型的にタンパク質発現のための細胞の発育に用いられる濃厚な培地である) 中で行なわれ、活性に関する決定的な初期スクリーニングを与える。塩濃度、タンパク質及び他の溶質が抗生物質の活性に影響し得るので、濃厚な培地中で活性を示さない材料を最少培地 (M9) 中で再試験し、濃厚な培地が活性を制限しているかどうかを決定することができる。培地と活性の間に関連性は観察されず、それは一般的な膜崩壊を介すると思われる作用の様式と一致する。

【0325】

ポリマーもしくはオリゴマーが静バクテリア性又は殺バクテリア性であるかどうかを決定するために標準的なアッセイを行なうことができる。そのようなアッセイは当該技術分野における熟練者に周知であり、例えば調べられているポリマーもしくはオリゴマーと一緒にE. コリ細胞を終夜インキュベーションし、次いで当該技術分野における熟練者に周知の方法に従って寒天平板上で混合物を平板培養することにより行なわれる。例えばTew, G. N. et al. (Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2002年, 5110-5114) 及びLiu, D., and DeGrado, W. F. (Liu, D., and DeGrado, W. F. 著, J. Amer. Chem. Soc. 123:2001年, 7553-7559) を参照されたい。

【0326】

ポリマー及びオリゴマーの抗ウイルス及び抗菌・カビ活性の決定のためのアッセイも当該技術分野における熟練者に周知である。抗ウイルスアッセイの例に関し、Belaid et al., (Belaid, A., et al. 著, J. Med. Virol. 66:2002年, 229-234)、Egal et al., (Egal, M., et al. 著, Int. J. Antimicrob. Agents 13:1999年, 57-60)、Andersen et al., (Andersen, J. H., et al. 著, Antiviral Rs. 51:2001年, 141-149) 及びBastian, A., and Schaffer, H. (Bastian, A., and Schaffer, H. 著, Regul. Pept. 15:2001年, 157-161) を参照されたい。Cole, A. M., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2002年, 1813-1818も参照されたい。抗菌・カビアッセイの例に関し、Edwards, J. R., et al. 著, Antimicrobial Agents Chemotherapy 33:1989年, 215-222及

びBroekaert, W. F., et al. 著, FEMS Microbiol. Lett. 69:1990年, 55-60を参照されたい。これらの文書のそれぞれの記載事項全体は、引用することにより完全に本明細書の内容となる。

【0327】

ポリマー及びオリゴマーに関する、バクテリア及び真核細胞に対する細胞毒性選択性の測定のためのアッセイは、当該技術分野における熟練者に周知である。例えばポリマーもしくはオリゴマーの溶血活性の決定により、細胞毒性選択性を評価することができる。溶血活性アッセイは、ポリマーもしくはオリゴマーの存在下におけるインキュベーションに続いてヒト赤血球の溶血の程度を測定し、HC50値を決定することにより行なわれる。HC50値は、50%ヘモグロビン放出を生ずる化合物の濃度を示す。例えばLiu, D. 10, and DeGrado, W. F. (Liu, D., and DeGrado, W. F. 著, J. Amer. Chem. Soc. 123:2001年, 7553-7559)及びそこで引用されている参照文献を参照されたい。Javadpour, M. M., et al. 著, J. Med. Chem. 39:1996年, 3107-3113も参照されたい。

【0328】

ポリマーもしくはオリゴマーが細胞膜に関するモデルであるリン脂質二重層と相互作用し、且つそれを崩壊させることを確認するために、小胞漏れアッセイを用いることもできる。小胞漏れアッセイは当該技術分野における熟練者に周知である。例えばTew, G. N., et al. (Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2002年, 5110-5114)及びそこで引用されている参照文献を参照されたい。 20

【0329】

ポリマーもしくはオリゴマーのヘパリン中和活性を決定するためのアッセイは当該技術分野における熟練者に周知であり、通常、活性化部分トロンボプラスチン時間アッセイ（例えば試験化合物の不在下及び存在下に、固定された濃度のヘパリンの存在下で活性化血漿に関する血餅形成時間における遅れを測定することによる）又はX因子アッセイを用いて行なわれる。例えばKandrotas (Kandrotas, R. J. 著, Clin. Pharmacokinet. 22:1992年, 359-374)、Wakefield et al. (Wakefield, T. W., et al. 著, J. Surg. Res. 63:1996年, 280-286)及びDiness, V., and Ostergaard, P. B. (Diness, V. O., and Ostergaard, P. B. 著, Thromb. Haemost. 56:1986年, 318-322)ならびにそれらにおいて引用されている参照文献を参照されたい。Wong, P. C., et al. 著, J. Pharm. Exp. Therap. 292, 2000年, 351-357及びRyn-McKenna, J. V., et al. 著, Thromb. Haemost. 63:1990年, 271-274も参照されたい。 30

【0330】

本発明のポリマー及びオリゴマーを、以下の微生物又は以下の微生物の混合物を殺害するもしくはそれらの発育を阻害するために用いることができるか、あるいはまた以下の微生物又は以下の微生物の混合物により引き起こされる局所的及び／又は全身的微生物感染もしくは疾患の処置のために投与することができる：グラム陽性球菌、例えばブドウ球菌 (Staph. aureus)、Staph. エピデルミジス (Staph. epidermidis) 及び連鎖球菌 (strept. アガラクタエ (Strept. agalactiae)、Strept. ファエカリス (Strept. faecalis)、Strept. ニューモニアエ (Strept. pneumoniae)、Strept. ピオゲネス (Strept. pyogenes))；グラム陰性球菌 (ネイセリア・ゴノロエアエ (Neisseria gonorrhoeae) 及びエルシニア・ペスチス (Yersinia pestis)) ならびにグラム陰性桿菌、例えば腸内細菌、例えばエシェリキア・コリ (Escherichia c 40 50

oli)、ハモフィルス・インフルエンザエ(Hamophilus influenzae)、シトロバクテル(Citrobacter)(Citrob.フレウンジイ(Citrob. freundii)、Citrob.ジベルニス(Citrob. divernisi))、サルモネラ(Salmonella)及びシゲラ(Shigella)ならびにフランシセラ(Francisella)(フランシセラ・ツラレンシス(Francisella tularensis))；グラム陽性桿菌、例えばバシルス(Bacillus)(バシルス・アントラシス(Bacillus anthracis)、バシルス・ツリングネシス(Bacillus thuringiensis))；さらに肺炎桿菌(Klebs・ニューモニアエ(Klebs. pneumoniae)、Klebs. オキシトカ(Klebs. oxytoca))、エンテロバクテル(Enterobacter)(Ent. アエロゲネス(Ent. aerogenes)、Ent. アグロメランス(Ent. agglomerans))、ハフニア(Hafnia)、霊菌(Serratia)(Serr. マルセセンス(Serr. marcescens))、プロテウス(Proteus)(Pr. ミラビリス(Pr. mirabilis)、Pr. レトゲリ(Pr. rettgeri)、Pr. ブルガリス(Pr. vulgaris))、プロビデンシア(providencia)、エルシニア(Yersinia)ならびにアシネトバクテル(Acinetobacter)属。さらに、本発明のポリマー及びオリゴマーの抗微生物範囲は、シュードモナス(Pseudomonas)属(Ps. アエルギノサ(Ps. aeruginosa)、Ps. マルトフィリア(Ps. maltophilia))及び強く嫌気性のバクテリア、例えばバクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、ペプトコックス(Peptococcus)属、ペプトストレプトコックス(Peptostreptococcus)及びクロストリジウム(Clostridium)属の代表的なもの；さらにマイコプラズマ(Mycoplasmas)(M. ニューモニアエ(M. pneumoniae)、M. ホミニス(M. hominis)、ウレアプラズマ・ウレアリチウム(Ureaplasma urealyticum))ならびにマイコバクテリア(Mycobacteria)、例えばマイコバクテリウム・チューベルクロシス(Mycobacterium tuberculosis)を包含する。この微生物のリストは純粋に例であり、全く制限と解釈されるべきではない。

【0331】

本発明のポリマー及びオリゴマーの投与により処置することができる微生物感染又は疾患の例には、ヒトにおける微生物感染又は疾患、例えば耳炎、咽頭炎、肺炎、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、心内膜炎、全身性感染、気管支炎(急性及び慢性)、敗血症性感染、上気道の疾患、広汎性細気管支炎、肺気腫、赤痢、腸炎、肝臓膿瘍、尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、胃腸感染、骨及び関節感染、のう胞性線維症、皮膚感染、術後創傷感染、膿瘍、フレグモーン、創傷感染、感染熱傷、熱傷、口内感染、歯科手術後の感染、骨髄炎、敗血症性関節炎、胆嚢炎、虫垂炎を伴う腹膜炎、胆管炎、腹内膿瘍、脾臓炎、静脈洞炎、乳様突起炎、乳腺炎、扁桃炎、チフス、髄膜炎及び神経系の感染、卵管炎、子宮内膜炎、生殖器感染、骨盤腹膜炎及び眼の感染が含まれるが、これらに限られない。

【0332】

本発明のポリマー及びオリゴマーの投与により処置することができるウイルス感染の例にはヒト免疫不全ウイルス(HIV-1、HIV-2)、肝炎ウイルス(例えばA型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎及びE型肝炎ウイルス)、ヘルペスウイルス(例えば1及び2型単純疱疹ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス及びヒト6、7及び8型ヘルペスウイルス)、インフルエンザウイルス、RSウイルス(respiratory syncytial virus)(RSV)、ワクシニアウイルス及びアデノウイルスにより引き起こされるウイルス感染が含まれるが、これらに限られない。このリストは純粋に例であり、全く制限として解釈されるべきではない。

【0333】

10

20

30

40

50

本発明のポリマー及びオリゴマーの投与により処置することができる菌・カビ感染又は疾患の例には、ツボカビ類 (*Chytridiomycetes*)、サカゲツボカビ類 (*Hyphochytridiomycetes*)、ネコブカビ類 (*Plasmodiophoromycetes*)、卵菌類 (*Oomycetes*)、接合菌類 (*Zygomycetes*)、子のう菌類 (*Ascomycetes*) 及び担子菌類 (*Basidiomycetes*) により引き起こされる菌・カビ感染が含まれるが、これらに限られない。本明細書で与えられるポリマー及びオリゴマーの組成物を用いて阻害もしくは処置することができる菌・カビ感染には：例えばカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、カンジダ (トルロプシス)・グラブラタ (*Candida (Torulopsis) glabrata*)、カンジダ・パラプシロシス (*Candida parapsilosis*)、カンジダ・ルシタネアエ (*Candida lusitaneae*)、カンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*) 及びカンジダ・シュードトロピカリス (*Candida pseudotropicalis*) を含むがこれらに限られないカンジダ種により引き起こされる腫瘍真菌症 (*onchomycosis*)、慢性粘膜皮膚カンジダ症、口腔カンジダ症、喉頭蓋炎、食道炎、胃腸感染、尿生殖器感染を含むがこれらに限られないカンジダ症；例えばアスペルギルス・フミガツス (*Aspergillus fumigatus*)、アスペルギルス・ファブス (*Aspergillus favus*)、アスペルギルス・ニゲル (*Aspergillus niger*) 及びアスペルギルス・テレウス (*Aspergillus terreus*) を含むがこれらに限られないアスペルギルス種 (*Aspergillus spp.*) により引き起こされる顆粒球減少症を含むがこれらに限られないアスペルギルス症；例えばケカビ (*Mucor*)、リゾプス種 (*Rhizopus spp.*)、アブシジア (*Absidia*)、リゾムコル (*Rhizomucor*)、クスダマカビ (*Cunninghamella*)、サクセナエア (*Saksenaea*)、バシドボルス (*Basidobolus*) 及びコニドボルス (*Conidobolus*) のような接合菌類により引き起こされる肺、洞及び鼻大脳感染を含むがこれらに限られない接合真菌症；例えばクリプトコックス・ネオホルマンズ (*Cryptococcus neoformans*) により引き起こされる中枢神経系の感染、例えば髄膜炎及び気道の感染を含むがこれらに限られないクリプトコックス症；例えばトリコスポロン・ベイゲリイ (*Trichosporon beigelii*) により引き起こされる砂毛症；例えばシュードアレシェリア・boydii (*Pseudallescheria boydii*) により引き起こされるシュードアレシェリア症；例えばフサリウム・ソラニ (*Fusarium solani*)、フサリウム・モニリフォルメ (*Fusarium moniliforme*) 及びフサリウム・プロリフェラルツム (*Fusarium proliferatum*) のようなフサリウムにより引き起こされるフサリウム感染；ならびに例えばペニシリウム種 (*Penicillium spp.*) (広汎性皮下膿瘍)、ハクセンキン (*Trichophyton spp.*)、例えばトリコフィトン・メンタグロフィテス (*Trichophyton mentagrophytes*) 及びトリコフィトン・ルブルム (*Trichophyton rubrum*)、スタチボツリス種 (*Stachybotrys spp.*)、例えば *S. chartarum*、ドレチュレラ (*Drechslera*)、ビポラリス (*Bipolaris*)、エクスセロイルム種 (*Exserohilum spp.*)、パエシロミセス・リラシヌム (*Paecilomyces lilacinum*)、エクソフィラ・ジェアンセルメイ (*Exophila jeanselmei*) (皮膚小節 (*cutaneous nodules*))、マラセジア・フルフル (*Malassezia furfur*) (毛包炎)、アルテルナリア (*Alternaria*) (皮膚小節損傷)、アウレオバシジウム・プルランス (*Aureobasidium pullulans*) (脾性及び散在性感染)、ロドトルラ種 (*Rhodotorula spp.*) (散在性感染)、カエトミウム種 (*Chaetomium spp.*) (蓄膿症)、トルロプシス・カンジダ (*Torulopsis candida*) (真菌血症)、クルブラリア種

(*Curvularia* spp.) (鼻咽頭 (*nasopharyngeal*) 感染)、クスダマカビ種 (*Cunninghamella* spp.) (肺炎)、*H. capsulatum*、*B. dermatitidis*、*Coccidioides immitis*、*Sporothrix schenckii* 及び *Paracoccidioides brasiliensis*、*Geotrichum candidum* (散在性感染) により引き起こされるもののような他の感染が含まれるが、これらに限られない。本発明のポリマー及びオリゴマーを、上記で挙げた菌・カビを殺害するか、もしくはそれらの発育を阻害するために用いることもできる。このリストは純粋に例であり、
10 全く制限と解釈されるべきではない。

【0334】

ポリマーもしくはオリゴマーをヒトの患者に投与することができる。かくして本発明のいくつかの側面において、ポリマーもしくはオリゴマーはヒトに投与される。

【0335】

上記で開示された方法は獣医学的用途も有しており、多様なヒト以下の脊椎動物の処置に用いることができる。かくして本発明の他の側面において、ポリマーもしくはオリゴマーは上記の方法においてヒト以下の脊椎動物、例えばウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、イヌ、ネコ及び家禽、例えばニワトリ、七面鳥、ウズラ、ハト、観賞用鳥類などを含むがこれらに限られない野生動物、家畜又は農場動物に投与される。
20

【0336】

以下は、本発明のポリマーもしくはオリゴマーの投与により処置することができるヒト以下の脊椎動物における微生物感染の例である：ブタ：大腸菌性下痢、腸性毒血症、敗血症、赤痢、サルモネラ症、子宮炎－乳腺炎－アガラクシア症候群、乳腺炎；反芻動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ）：下痢、敗血症、気管支肺炎、サルモネラ症、パスツレラ症、マイコプラズマ症、生殖器感染；ウマ：気管支肺炎、関節炎、産褥及び産褥－後感染、サルモネラ症；イヌ及びネコ：気管支肺炎、下痢、皮膚炎、耳炎、尿路感染、前立腺炎；家禽（ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ハト、観賞用鳥類及び他）：マイコプラズマ症、*E. coli* 感染、慢性気道疾患、サルモネラ症、パスツレラ症、オウム病。このリストは純粋に例であり、
30 全く制限と解釈されるべきではない。

【0337】

本発明のポリマー及びオリゴマーが消毒薬及び／又は防腐剤として用いられる用途のために、例えばクレンザー、磨き剤、塗料、スプレー、セッケン又は洗剤においてポリマー及びオリゴマーは、場合により適した溶媒、担体、増粘剤、顔料、芳香剤、脱臭剤、乳化剤、界面活性剤、湿潤剤、ワックス又は油と組み合わされて、クレンザー、磨き剤、塗料、スプレー、セッケン又は洗剤調製物中に導入される。ポリマーもしくはオリゴマーが食品中で防腐剤として用いられるべき場合、ポリマーもしくはオリゴマーをいずれかの食用調製物の一部として食品に加えることができ、食用調製物は簡単な混合又は食品中への溶解のために適した媒体もしくは担体も含むことができる。クレンザー、磨き剤、セッケンなどの調製物又は食品に加えられるかもしくはそれらの中に導入されるポリマーもしくは
40 オリゴマーの量は、所望の微生物種を殺害するかもしくはその発育を阻害するのに十分な量であり、当該技術分野における熟練者が容易に決定することができる。

【0338】

本発明のポリマー及びオリゴマーが表面－媒介殺微生物剤として用いられる用途のために、例えば消毒薬として及び防腐剤としてのいくつかの用途において（例えばカテーテル、包帯及び移植器具のような医療用器具又は食品容器及び食品取り扱い器具を含むがこれらに限られない）、木材、紙、合成ポリマー（プラスチック）、天然及び合成繊維、天然及び合成ゴム、布、ガラス及びセラミックスを含むがこれらに限られないほとんどいずれの基質にも、共有結合、イオンの相互作用、クーロンの相互作用、水素結合又は架橋を含む適した方法により、ポリマー及びオリゴマーを結合させるか、適用するか、又はその中
50

に導入することができる。

【0339】

本発明のポリマー及びオリゴマーを適した材料及び基質に結合させる、適用する及びその中に導入するための方法は、国際公開第02/100295号パンフレットに開示されており、その記載事項は引用することにより全体が本明細書の内容となる。適した基質及び材料も国際公開第02/100295号パンフレットに開示されている。

【0340】

以下の例は、本発明の方法及び組成物の例であるが、制限ではない。当該技術分野における熟練者が通常遭遇し、それらに明らかである多様な条件及びパラメーターの他の適した修正及び応用は、本発明の精神及び範囲内である。

10

【0341】

本発明のポリマー及びオリゴマーは通常の方法で、それらが活性であるいずれかの経路により投与される。投与は全身的、局所的又は経口的であることができる。例えば投与は非経口的、皮下、静脈内、筋肉内、腹膜内、経皮的、経口的、頰的又は眼的経路であるかあるいは腔内にか、吸入によるか、デポ剤注入によるか又は移植によることができるが、これらに限られない。かくしてポリマー及びオリゴマー（単独のもしくは他の薬剤と組み合わせられた）のための投与の様式は、舌下、注入（*injectable*）（皮下もしくは筋肉内に注入される短時間作用型、デポ剤、移植及びペレット形態を含む）あるいは腔クリーム、座薬、ベッサリー、腔リング、肛門剤、子宮内器具ならびにパッチ及びクリームのような経皮形態の使用による投与様式であることができるが、これらに限られない。

20

【0342】

特定の投与様式は適応症（例えばポリマーもしくはオリゴマーが微生物感染の処置のために投与されるか、あるいはヘパリン治療に関連する出血状態のための解毒剤を与えるために投与されるか）に依存するであろう。投与様式は、標的とされるべき病原体又は微生物に依存し得る。特定の投与経路及び投薬量管理の選択は、最適の臨床的反応を得るために、臨床医に既知の方法に従って臨床医が調節もしくは滴定（*titrated*）するべきである。投与されるべきポリマーもしくはオリゴマーの量は、治療的に有効な量である。投与されるべき投薬量は、処置されている患者の特性、例えば処置される特定の動物、年令、体重、健康、もしあるなら同時の処置の型及び処置の頻度に依存し、当該技術分野における熟練者が容易に決定できる（例えば臨床医が）。

30

【0343】

ポリマー及びオリゴマーならびに適した担体を含有する製薬学的調製物は、本発明において記載されるポリマーもしくはオリゴマーの有効量を含んでなる錠剤、カプセル、カシエ、ペレット、丸薬、粉剤及び顆粒剤を含むがこれらに限られない固体投薬形態物；溶液、粉剤、流体乳剤、流体懸濁剤、半一固体、軟膏、ペースト、クリーム、ゲル及びジェリーならびに泡剤を含むがこれらに限られない局所的投薬形態物；ならびに溶液、懸濁剤、乳剤及び乾燥粉剤を含むがこれらに限られない非経口的投薬形態物であることができる。そのような調製物中で、製薬学的に許容され得る希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝剤、保湿剤、加湿剤、溶解剤、防腐剤などと一緒に活性成分を含有することも、当該技術分野において既知である。投与のための手段及び方法は当該技術分野において既知であり、熟練者は種々の薬理学的参照文献を指針のために参照することができる。例えば *Modern Pharmaceutics*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1979年；及び *Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 第6版, MacMillan Publishing Co., New York, 1980年を参考にすることができる。

40

【0344】

ポリマー及びオリゴマーを注入による、例えばボーラス注入又は連続的輸液による非経

50

口的投与用に調製することができる。ポリマー及びオリゴマーを、約15分～約24時間に及ぶ連続的輸液により、皮下に投与することができる。注入用の調製物は、単位投薬形態物において、例えばアンプル中で又は防腐剤が加えられた複数－投薬量容器中で与えられることができる。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁剤、溶液又は乳剤のような形態をとることができ、懸濁化剤、安定剤及び／又は分散剤のような調製剤を含有することができる。

【0345】

経口的投与のために、ポリマー及びオリゴマーを当該技術分野において周知の製薬学的に許容され得る担体と合わせることににより、これらの化合物を容易に調製することができる。そのような担体は本発明の化合物を、処置されるべき患者による経口的摂取のために、錠剤、丸薬、糖衣丸、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁剤などとして調製され得るようにする。経口的使用のための製薬学的調製物は、固体賦形剤を加え、得られる混合物を場合により粉碎し、必要なら適した助剤を加えた後に錠剤又は糖衣丸コアを得るために顆粒の混合物を加工することにより得ることができる。適した賦形剤にはラクトース、スクロース、マンニトール及びソルビトールを含むがこれらに限られない糖類；セルロース調製物、例えばこれらに限られないがトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ポテトデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及びポリビニルピロリドン（PVP）のような充填剤が含まれるが、これらに限られない。必要なら崩壊剤、例えばこれらに限られないが架橋されたポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸もしくははその塩、例えばアルギン酸ナトリウムを加えることができる。

【0346】

糖衣丸コアに適したコーティングを与えることができる。この目的のために、濃厚糖溶液を用いることができ、それは場合によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液及び適した有機溶媒もしくは溶媒混合物を含有することができる。活性化合物投薬量の種々の組み合わせを同定するか、もしくは特性化するために、錠剤もしくは糖衣丸コーティングに染料又は顔料を加えることができる。

【0347】

経口的に用いることができる製薬学的調製物には、ゼラチンから作られるプッシュフィットカプセル（push-fit capsules）ならびにゼラチン及び可塑剤、例えばグリセロール又はソルビトールから作られる軟質密封カプセルが含まれるが、これらに限られない。プッシュフィットカプセルは、充填剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン及び／又は滑沢剤、例えばタルクもしくはステアリン酸マグネシウム及び場合により安定剤と混合された活性成分を含有することができる。軟質カプセルの場合、活性化合物を適した液体、例えば脂肪油、液体パラフィン又は液体ポリエチレングリコール中に溶解するか、もしくは懸濁させることができる。さらに、安定剤を加えることができる。経口的投与のためのすべての調製物は、そのような投与に適した投薬量で存在しなければならない。

【0348】

経口的投与のために、ポリマー及びオリゴマー組成物は例えば通常の方法で調製される錠剤又はロゼンジの形態をとることができる。

【0349】

吸入による投与のために、本発明に従う使用のためのポリマー及びオリゴマーは適したプロペラント、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適したガスを使用した加圧パック（pressurized packs）からのエアゾールスプレー品（aerosol spray presentation）又はネブライザーの形態で簡便に送達される。加圧エアゾールの場合、計量された量を送達するためのバルブを備えることににより、投薬量単位を決定することができる。吸入器又はインサフレーターにおいて用いるための、化合物及び

ラクトースもしくはデンプンのような適した粉末基剤の粉末混合物を含有する例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジを調製することができる。

【0350】

ポリマー及びオリゴマーを、例えばココアバター又は他のグリセリドのような通常の座薬基剤を含有する直腸用組成物、例えば座薬又は保持浣腸 (retention enemas) において調製することもできる。

【0351】

前記の調製物の他に、ポリマー及びオリゴマーをデポ剤として調製することもできる。そのような長時間作用性調製物を移植 (例えば皮下にもしくは筋肉内に) により、又は筋肉内注入により投与することができる。

10

【0352】

デポ剤注入は、約1～約6ヶ月もしくはそれより長い間隔で施すことができる。かくして例えば化合物を、適したポリマー性もしくは疎水性材料 (例えば許容され得る油中のエマルジョンとして) 又はイオン交換樹脂を用いて、あるいはわざわざにしか可溶性でない誘導体、例えばわざわざにしか可溶性でない塩として調製することができる。

【0353】

経皮的投与の場合、例えばポリマー及びオリゴマーを石膏に適用することができるか、あるいは経皮治療システムにより適用することができ、結局該システムが生物に供給される。

【0354】

20

ポリマー及びオリゴマーの製薬学的組成物は適した固体もしくはゲル相担体もしくは賦形剤を含んでなることもできる。そのような担体もしくは賦形剤の例には炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類、デンプン類、セルロース誘導体、ゼラチン及びポリマー、例えばポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限られない。

【0355】

組み合わせが本明細書に記載される方法の所望の効果の達成 (例えば有害な微生物により引き起こされる感染の抑制又はヘパリン治療と関連する出血性合併症の処置) において望ましいかもしくは有利であると思われる場合、ポリマー及びオリゴマーを他の活性成分、例えばアジュバント、プロテアーゼ阻害剤又は他の適合性の薬剤もしくは化合物と組み合わせ投与することもできる。例えば本発明のポリマー及びオリゴマーを、バンコマイシン (vancomycin)、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)、メラペネム (merapenem)、オキシシリン (oxycillin) 及びアミカシン (amikacin) を含むがこれらに限られない他の抗生物質と一緒に投与することができる。

30

【0356】

以下の実施例は、本発明の性質をさらに表すのに役立つであろうが、本発明の範囲における制限とみなされるべきではなく、その範囲は添付の請求項のみにより定義される。

【実施例1】

【0357】

ポリアミドポリマーの合成

40

図8に示される以下の案を用い、ポリアミドポリマーXIa (図8) を合成した。

2, 6-ジニトロ-4-tert-ブチルフェニル (4-メチル) -ベンゼンスルホネート (11)

2, 6-ジニトロ-4-tert-ブチルフェノール (80ミリモル; 10) 及びトシルクロリド (80ミリモル) を300mlのCH₂Cl₂中に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (DIEA, 80ミリモル) を溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を10%クエン酸、飽和NaCl水溶液 (sat. NaCl) で洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を明黄色の固体として定量的収率で得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (s, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

50

ESI-MS: m/z : 417.2 ($M+Na^+$)。

2, 6-ジニトロ-4-*t*-ブチル-1-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノエチル)スルファニルベンゼン (12)

化合物11 (13ミリモル)、2-Boc-アミノエタンチオール (16ミリモル) 及びDIEA (13ミリモル) を50mlのクロロホルム中に溶解した。溶液を窒素下で12時間攪拌した。溶液を0.5M NaOH、10%クエン酸、飽和 Na_2CO_3 及び飽和NaClで洗浄し、 $MgSO_4$ を用いて乾燥した。回転蒸発により、溶液の体積を15mlに減少させた。80mlのヘキサンの添加後、生成物は明黄色の固体として94%の収率で結晶化した。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): 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 ($M+Na^+$) 2, 6-ジアミノ-4-*t*-ブチル-1-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノエチル)スルファニルベンゼン (13)

ジニトロ化合物12 (20ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (200ミリモル) を50mlのEtOHに加えた。混合物を78°Cに加熱し、固体を完全に溶解させた。塩化第一スズ二水和物 (200ミリモル) を溶液に加え、反応混合物を7°Cで35分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物を800mlのEtOAc中に溶解し、40% KCO_3 で洗浄した。有機相を乾燥し、蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけて、 CH_2Cl_2 / MeOHの100:1から95:5への勾配を用いて溶離させ、13を93%の収率で得た。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): 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^+)

重合の一般的方法

ジアミン13 (0.1ミリモル) を3mlのDMF中に溶解した。イソフタルロイルジクロリド (0.1ミリモル)、トリエチルアミン (0.2ミリモル) 及びN, N-ジメチルエチレンジアミン (0.2/n ミリモル) を攪拌しながら加えた。混合物を窒素下で18時間攪拌した。溶媒の体積を1mlに減少させた後、水を加えてポリマーを沈殿させた。ポリマーを集め、真空下で乾燥した。トリフルオロ酢酸 (TFA, 3ml) を用いて1時間処理することにより、Boc基を除去した。脱保護されたポリマーを真空下で終夜乾燥した。

【実施例2】

【0358】

ポリアミドオリゴマーの固相合成

図8に示される以下の案を用い、ポリアミドオリゴマーXIb及びXIc (図8) を合成した。

【0359】

Fmoc-PAL-PEG-樹脂 (0.1ミリモル) をDMF中で膨潤させた; 次いでDMF中の20%ピペリジンを用いてFmocを20分間除去した。次いで10当量のイソフタル酸又はジアミン13を交互にカップリングさせることにより、オリゴマーを組み立てた。それぞれの場合にDMF中でそれぞれ10当量の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 及びN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) 及び20当量のDIEAを用い、室温で24時間カップリングを行なった。TFA/アニソール (95:5) を用いる1時間の処理により、オリゴマーを樹脂から切断した。50分内で30%から80%への溶媒Bの直線状勾配を用いる逆相C4カラム上のHPLCにより、純粋なオリゴマーを得た (溶媒A, 水中の0.1%TFA; 溶媒B, アセトニトリル/水/TFA 900:99:1)。MALDI-TOF MS: 化合物2: 756.5 ($M+H^+$), 化合物3: 1125.6 ($M+H^+$)。

【実施例3】

【0360】

アミド重合のための一般的方法

オープン乾燥されたフラスコに、ジメチルスルホキシド（DMSO）中に溶解されたジアミンを装填する。この溶液に等モル量の二酸クロリドを加え、二酸クロリドはジアミン溶液に加える前にジカルボン酸を過剰の塩化チオニルと一緒に2時間攪拌することにより新しく製造される。触媒量の4-ジメチルアミノピリジン及び4-倍モル過剰のトリエチルアミンを攪拌混合物に加える。反応物を正の N_2 圧下に、室温で終夜攪拌する。DMSO溶液を水中に注ぎ、固体ポリマーを濾過により回収する。種々のモル量の一官能基性アミンの添加により、重合度を制御する。一官能基性アミンのモル量は、Flory式により決定される（G. Odian, Principles of Polymerization, John Wiley & Sons, 第3版, 1991年, 78-82）。 10

【実施例4】

【0361】

ポリウレア重合のための一般的方法

乾燥されたフラスコに、等モル比のDMSO中のジアミン及びジイソシアナートを装填する。反応物を正の N_2 圧下に、室温で終夜攪拌する。反応物を水中又は他の中に注ぎ、固体ポリマーを濾過により回収する。種々のモル量の一官能基性アミンの添加により、重合度を制御する。一官能基性アミンのモル量は、Flory式により決定される。

【実施例5】

【0362】

抗微生物性アッセイ

抗微生物性アッセイは、96-ウェルフォーマットにおいてバクテリア（ 10^6 CFU/ml）が接種されたBHI培地を用いて懸濁液中で行なわれる。ポリマーの倍液をDMSO/水中で調製し、10倍希釈系列の調製に用いる。化合物をバクテリアと一緒に37℃で18時間インキュベーションし、590nmにおける監視により細胞発育を測定することにより、最小発育阻害濃度（MIC）を得た。種々のポリアミド及びポリウレアオリゴマー及びポリマーに関する抗バクテリアデータを図8及び図9に示す。

【実施例6】

【0363】

溶血活性

本発明のポリマー及びオリゴマーの哺乳類細胞に対する毒性を、0.1体積のクエン酸ナトリウムを用いて抗凝固された健康なボランティアから得たヒト血液を用いて評価した。一般的な方法は以下の通りである：洗浄された赤血球を、1mM Mg^{2+} 及び1mM Ca^{2+} を含有するHEPES緩衝液、pH7.4中又は凝固した血液から得た加熱された及び非加熱の自己血清中のいずれかに懸濁させる。赤血球凝集を顕微鏡により評価し、放出されるヘモグロビンの量を分光分析によって測定することにより、赤血球ライシスを評価する。増加する濃度のポリマーをクエン酸塩-抗凝固された血小板の豊富な血漿に加えることにより、血小板機能へのポリマーの効果を調べる。次いで血小板凝集及び分泌を光-血小板凝集計（lum-aggregometer）（Chrono-Log）において評価する。 40

【実施例7】

【0364】

1系列のアリールアミドポリアミドオリゴマーに関する構造-活性関連性

1系列のアリールアミドオリゴマーを設計し、合成し、バクテリア細胞を選択的にライシスするそれらの能力に関して検定した。次いでその系列のオリゴマーに関し、抗微生物有効性及び選択性に関する構造-活性関連性を決定した。

【0365】

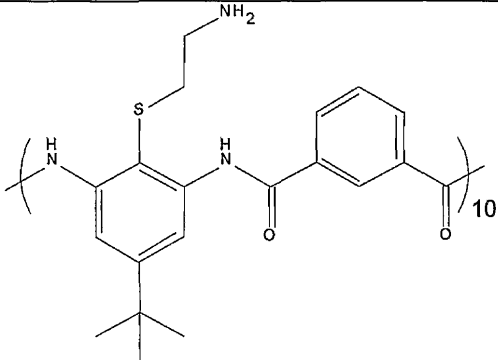
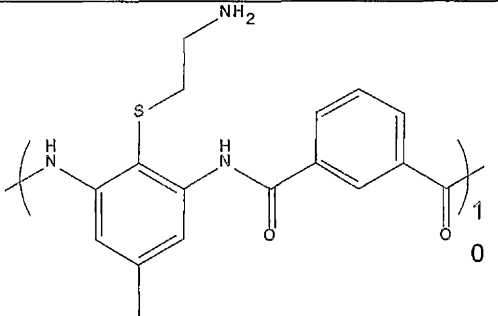
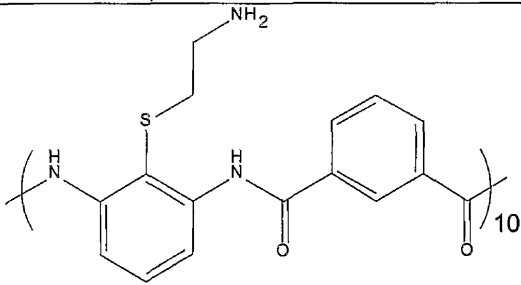
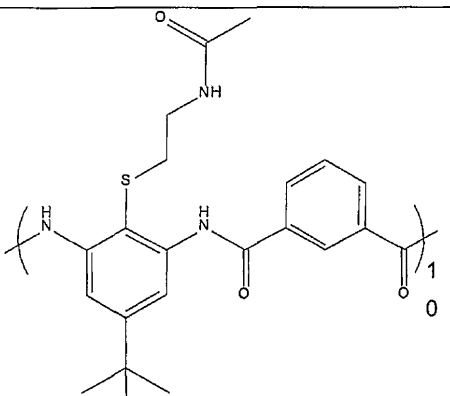
上記の方法を用いてアリールアミドオリゴマーを設計し、合成し、抗微生物活性に関して調べた。化合物の存在下における1時間のインキュベーションの後にヒト赤血球の溶血を測定することにより、哺乳類細胞をライシスするそれらの能力に関してもオリゴマーを 50

検定した (Liu, D., and DeGrado, W. F. 著, J. Amer. Chem. Soc., 123:2001年, 7553-7559)。HC₅₀ 値は、50%ヘモグロビン放出を生ずる化合物の濃度を示す。アッセイ結果を表1に示す。

【0366】

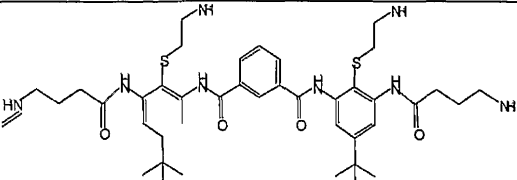
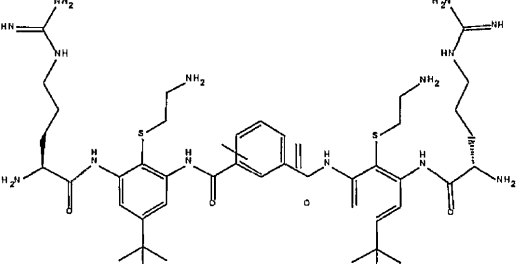
【表1】

表1. アリールアミド構造－活性関連性

オリゴマー	化合物番号	MW	MIC <i>E. coli</i> ($\mu\text{g/ml}$)	HC ₅₀ RBC ($\mu\text{g/ml}$)
	1	~6000	7.5 – 15	50
	2	~6000	125	>200
	3	~6000	>200	
	4	~6000	>500	>500

【0367】

【表 2】

	5	779	25	>200
	6	921	6	715

10

【0368】

最初に合成された化合物の多くはバクテリアに対して高度に有効であったが、高い溶血活性も有した。しかしながら、繰り返し長を減少させること及び末端－基置換を介して正の電荷を調節することにより、有力な抗微生物活性を保持しながら選択性を向上させ得ることが見出された（表1）。 $n=10$ の繰り返し長を有するアリールアミドオリゴマー（分子量（MW） 約6000ダルトン）で開始して、tert-ブチル類似体（化合物1）はE-コリに対して比較的有效な活性を有したが、有意な溶血活性を有した。R基の疎水性の減少（化合物2及び3）又は正の電荷の中和（化合物4）はE-コリ及び赤血球の両方に対する活性を有意に低下させた。鎖長を $n=2$ （MW 779ダルトン）に減少させ、且つ末端基における正の電荷を増加させることにより（化合物5）、有意な溶血活性なくして適度な抗微生物活性が復活した。末端基における正の電荷のさらなる修正（ $n=2$ ，MW 921ダルトン）は、高度に有力且つ選択的なオリゴマーを生じた（化合物6）。

20

【実施例8】

【0369】

30

1系列のサリチルアミドポリアミドオリゴマーに関する構造－活性関連性

1系列のサリチルアミドオリゴマーを設計し、合成し、バクテリア細胞を選択的にライシスするそれらの能力に関して検定した。次いでその系列のオリゴマーに関し、抗微生物有効性及び選択性に関する構造－活性関連性を決定した。

【0370】

上記の通りにサリチルアミドオリゴマーを設計し、合成し、抗微生物活性に関して調べた。化合物の存在下における1時間のインキュベーションの後にヒト赤血球の溶血を測定することにより、哺乳類細胞をライシスするそれらの能力に関してもオリゴマーを検定した（Liu, D., and DeGrado, W. F. 著, J. Amer. Chem. Soc., 123: 2001年, 7553-7559）。 HC_{50} 値は、50%ヘモグロビン放出を生ずる化合物の濃度を示す。アッセイ結果を表2に示す。

40

【0371】

このサリチルアミド系列の化合物に関する構造－活性関連性は、抗微生物活性への鎖長の強い効果及び溶血活性への末端基の疎水性の強い効果を示した（表2）。ロイシン非極性基をサリチル酸上に有するサリチルアミド化合物（化合物1～3）の場合、抗微生物活性のために4の最小鎖長が必要であった。この鎖長依存性は、バクテリア細胞膜に近づいて崩壊させるのに必要な限界サイズ要求を反映しているかも知れない。ロイシン非極性基を有する類似のサリチルアミド（化合物4～9）の場合、極性末端基上の電荷の修正は抗微生物活性に有意に影響しなかったが、溶血活性に強い影響を有した。構造－活性関連性を用い、認められる溶血活性を有していない2種の高度に有力なサリチルアミド化合物を

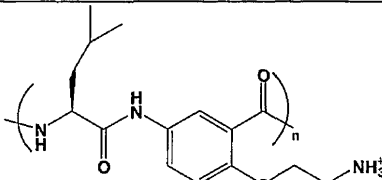
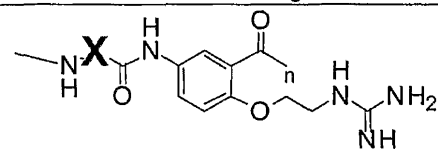
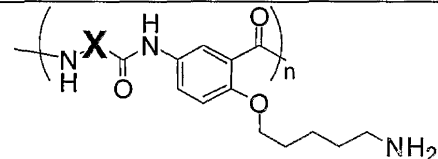
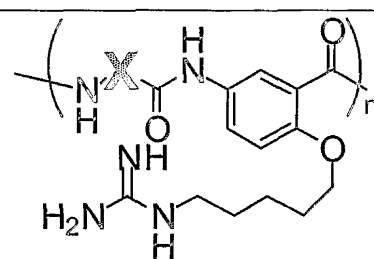
50

設計し、且つ合成した（化合物 6 及び 7，表 2）。

【0372】

【表 3】

表2. サリチルアミド構造－活性関連性

オリゴマー	n	X	化合物	MW	MIC: E- コリ 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

10

20

30

40

50

【実施例 9】

【0373】

オリゴマーの抗ウイルス活性

3種のオリゴマーを上記の通りに合成し、細胞培養におけるHIV複製を阻害するそれらの能力に関して調べた（表3，図12及び図13）。感染アッセイにおいて2種のウイルスを用いた；共受容体（coreceptors）としてそれぞれCXCR4又はCCR5を用いるNLHX又はYU2。U87/CD4/CXCR4又はU87/CD4/CCR5細胞を48ウェルプレート中に3x10⁴細胞/ウェルにおいて、感染の前日に播種した。培養上澄み液を細胞から除去し、示される最終的濃度における単独のプソイド型（pseudotyped）ルシフェラーゼリポーターウイルス又はプソイド型ルシフェラーゼリポーターウイルスとデフェンシン様化合物で置き換えた。感染から約16時間後にウイルス及び化合物を細胞から除去し、細胞を洗浄し、次いで培地を補充した。感染から3日後に細胞をライシスし、ルシフェラーゼ活性に関して検定した。化合物の不在下で観察されるルシフェラーゼ活性のパーセントとして結果を示す。

【0374】

図12における結果は、化合物1（DL-II-71）がCCR5栄養性（tropic）ウイルスの感染を阻害するが、CXCR4栄養性ウイルス感染にほとんど効果を有していないことを示す。200μg/mlにおいて両ウイルスで観察される阻害は、化合物の見掛けの細胞毒性の故の非特異的効果のようである。化合物2（DL-IV-1）は、CXCR4栄養性ウイルスの感染にほとんど阻害効果を有していないが、調べられた最高の用量でCCR5栄養性ウイルスの感染を50%阻害する（図13）。いずれの用量

でも細胞毒性は観察されなかった。

【0375】

化合物3（化合物E，図14）を3種のウイルスに対して調べた；NLHX、YU2及びVSV-2、HIVに基づかないウイルスプソイド型（図14）。3種のEnv型のすべての場合に類似の程度の障害が観察され、化合物3がHIV感染を遮断し、且つHIVに特異的ではないことを示した。調べられたいずれの濃度においても細胞毒性は明らかでなかった。

【0376】

これらの結果は、両親媒性オリゴマーがHIV感染を有効に遮断し、ウイルス感染に関するそれらの阻害性はHIV又はHIVサブタイプに限られないことを示す。

10

【0377】

【表4】

表3.

化合物番号	構造
1 (DL-III-71)	R1 = R2 = n = 4
2 (DL-IV-1)	R1 = R2 = H
3 (化合物E)	R1 = R2 = H

20

30

【実施例10】

【0378】

オリゴマーの抗菌・カビ活性

数種の異なる属の菌・カビを1組のサリチルアミド及びアリールアミドオリゴマーに対するそれらの感受性に関して調べた。非繊維状（酵母）及び繊維状菌・カビの両方を調べ、種々の型のヒト感染に関連する特定の菌・カビをスクリーニングのために選択した（表4）。バクテリアの発育を阻害する5種のオリゴマー（3種のアリールアミド及び2種のサリチルアミド）を、それらの抗菌・カビ活性に関して調べた（表5）。抗菌・カビアッセイを行なって、発育の完全な阻害を生ずる最小発育阻害濃度を決定した（MIC₁₀₀）。すべての発育アッセイは合計1mlの体積で行なわれ、濁度測定により発育を評価した。他のアッセイ条件を表6に記載する。調べられたすべての化合物に関して、カンジダ・アルビカンズ及びトリコフィトン・メンタグロフィテスに対する適度の阻害活性が観察され（MIC = 100 µg/ml）、アスペルギルス・フミガツスの発育はオリゴマー2、4及び5により適度に阻害された（表7）。しかしながら、調べられたオリゴマーのすべてはクリプトコックス・ネオホルマンズに対して非常に活性であり、5種の化合物中

40

50

の4種は高度に有力な発育阻害活性を示した ($< 1 \mu\text{g}/\text{ml}$)。驚くべきことに、C. ネオホルマンズに関するMIC値は、調べられた5種の化合物の4種の場合に、E. コリに関するMICより有意に有力であった。これらのデータは、抗バクテリア性のために合成された両親媒性オリゴマーが有意な抗菌・カビ活性も有し、それらを製薬学的及び材料的用途の両方のために開発することができることを示す。

【0379】

【表5】

表4.

生物	臨床的特徴
酵母	
カンジダ・アルビカンス ATCC 10231	粘膜感染（皮膚、GI、尿路、生殖器）
繊維状 菌・カビ	
アスペルギルス・ フミガツス ATCC 1028	アレルギー性疾患、副鼻腔炎、気管支肺感染及び免疫無防備状態の患者における全身性感染
クリプトコックス・ ネオホルマンズ ATCC 24067	免疫無防備状態の患者における全身性感染を引き起こす日和見性病原体
トリコフィトン・ メンタクロフィテス ATCC 9533	皮膚感染（皮膚糸状菌症）
トリコフィトン・ ルブルム ATCC 10218	皮膚及び爪の慢性感染、最も広くは皮膚糸状菌分布
標準	
E. コリ ATCC 25922	化合物の一体性及び活性の立証、アッセイ条件の立証

10

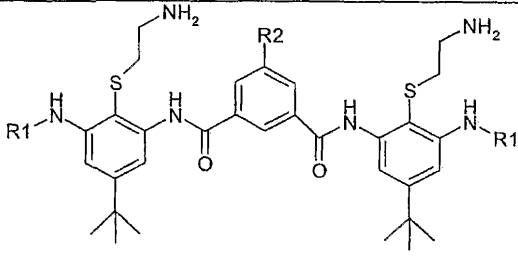
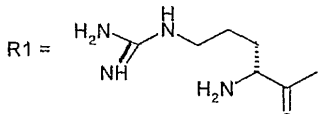
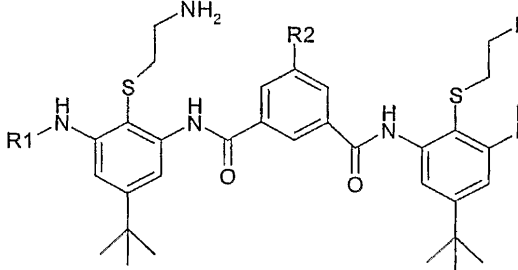
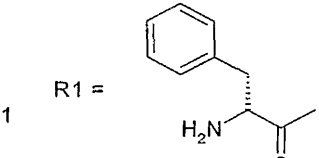
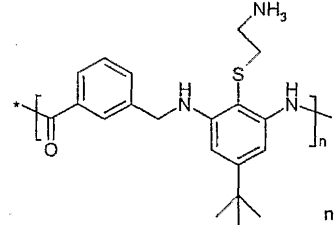
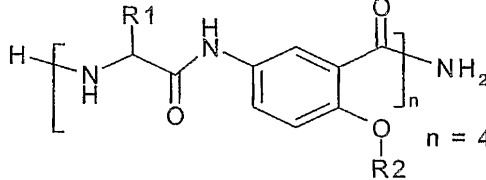
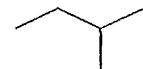
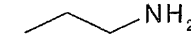
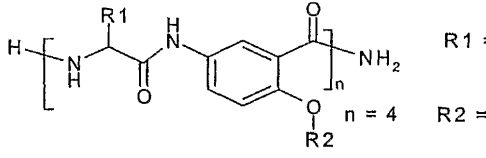
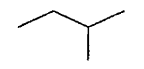
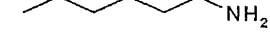
20

30

【0380】

【表 6】

表5.

オリゴマー	構造
1	 $R1 =$  $R2 = H$
2	 $R1 =$  $R2 = H$
3	 $n = 8$
4	 $n = 4$ $R1 =$  $R2 =$ 
5	 $n = 4$ $R1 =$  $R2 =$ 

【表 7】

表6.

方法 条件	カンジダ・ アルビカンス	アスペルギルス・ フミガツス	クリプトコックス・ ネオホルマンス	トリコフィトン・ メンタグロフィテス	トリコフィトン・ ルブルム	E.コリ (ATCC25922)
培地	流動 サブロー 培地	ホテ デキストロース ブロス	流動 サブロー 培地	ホテ デキストロース ブロス	流動 サブロー 培地	栄養 ブロス
インキュベーション 時間	20 時間	2 日間	2 日間	3 日間	3 日間	20 時間
インキュベーション 温度	37°C	28°C	37°C	28°C	28°C	37°C

10

【 0 3 8 2 】

【表 8】

表7.

20

	MIC ₁₀₀ (ug/ml)					
オリゴマー	カンジダ・ アルビカンス	アスペルギルス・ フミガツス	クリプトコックス・ ネオホルマンス	トリコフィトン・ メンタグロフィテス	トリコフィトン・ ルブルム	E.コリ (ATCC25922)
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
標準						
アンジオテリシン ゲンタマイシン	0.1	1	0.1	0.3	1	3

30

【実施例 1 1】

【 0 3 8 3 】

低分子量ヘパリンの抗凝固効果を阻害するオリゴマーの能力

抗微生物的用途のために合成された両親媒性ポリマー及びオリゴマーのいくつかを、ヘパリンの抗凝固効果を阻害するそれらの能力に関して調べた。共研究 (collaboration) において調べられた化合物に関する構造は図 15 にある。ヘパリンー中和活性は、化合物の疎水性ではなくてそれらの電荷及び電荷分布特性に大きく依存すると仮定された。

40

【 0 3 8 4 】

表 8 は、固定された濃度のヘパリンにより引き起こされる活性化血漿の凝固時間の遅れへの、増加する濃度のオリゴマーの効果をまとめている。多くのオリゴマーは、4.4 µg/ml の濃度で調べられると、1 単位 (0.2 µg/ml) のヘパリンにより誘導される凝固時間の遅れに有意にアンタゴナイズした (化合物 2, 3, 11~19)。

【 0 3 8 5 】

いくつかの化合物に関して用量-反応データを集め、ヘパリン活性はオリゴマーの 1.5 µg/ml のような低い濃度でアンタゴナイズされたが、0.4 µg/ml ではアンタゴナイズされなかった。アンタゴニズムの化学量論に近いレベルは、オリゴマーとヘパリン分子の間の高い親和性の結合を示す。

50

【0386】

低分子量ヘパリン (LMWH) により引き起こされる凝固時間の遅れのアンタゴニズムも調べられた (表9)。化合物 2, 4, 11, 18 及び 19 (図16における四角内) は、 $4.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ において調べられると、LMWH により引き起こされる血漿凝固の遅れを有意にアンタゴナイズした (Innohep, $4.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ の最終的濃度)。ヘパリンの場合と同様に、アンタゴニズムの化学量論に近いレベルは、有効なオリゴマーと LMWH の間の高い親和性の会合を示す。オリゴマーの濃度の $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ への減少はヘパリン-アンタゴナイズ活性を喪失させた。 $0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ の化合物 19 で活性が示されることは、一貫した用量-反応効果の欠如の故であると思われる。この最初の調査は、ヘパリン及び最も重要なことに LMWH の抗凝固活性を有力に阻害する多様な構造の複数のオリゴマー化合物 (サリチルアミド、ヒドラジド及びカリキサレン (calixarenes)) の同定を生じた。 10

【0387】

全血における凝固時間の測定により、アリールアミドオリゴマーをその LMWH-アンタゴナイズ活性に関して調べた。この化合物、Pmx10073 (図17) は抗微生物性アリールアミドに類似であり、LMWH にアンタゴナイズするように設計された。Pmx10073 は高い正の電荷密度を有するが、抗微生物活性のために重要であることが示されたアリールアミド系列の化合物上に存在する疎水性側鎖がない。3つの異なる濃度の LMWH (LeoPharm, $1 \mu\text{g}/\text{ml}$) により誘導される凝固時間の遅れのアンタゴニズムに関する用量-反応を図18に示す。LMWH の3つの濃度すべてにおいて、LMWH 活性の有力なアンタゴニズムが観察される。さらに、LMWH 活性の 50% 阻害を引き起こす Pmx10073 の濃度は、1もしくは $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ の LMWH の存在下で約 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ の LMWH の存在下で $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ に移動する。この化学量論的反応は、Pmx10073 と LMWH の間の高い親和性の会合を明白に示す。 20

【0388】

前記の研究の結果に関し、Pmx10073 を用いる結果はさらに別の構造的種類のオリゴマーアリールアミドの LMWH-アンタゴナイズ活性をさらに示し、且つ他の製造者により製造される LMWH に対する活性を確認している。1つの特徴は、Pmx10073 を用いる研究が全血において行なわれたことである。これは製薬学的用途を考慮すると重要であり、それは化合物による血清蛋白質結合の可能性が生体内における生物学的活性に影響を与え得る論点ではないことをそれが示すからである。製薬学的用途のための有用性は、選択性実験によりさらに支持される。哺乳類細胞に関して細胞毒性である化合物の濃度を決定し、有効濃度と比較した。ヒト赤血球を用いる溶血研究において、50% RBC ライシスは約 $3100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の Pmx10073 濃度において起こり、1000倍を超える選択性限界 (selectivity margin) であった ([凝固時間への LMWH 効果の 50% アンタゴニズム] / [50% RBC ライシス])。この優れた安全性指数は、細胞毒性レベルよりずっと低い濃度において生体内有効性を達成できることを論証する。これらのデータは、LMWH 処置に関連する出血性合併症のための解毒薬としての両親媒性オリゴマー及びそれらの誘導体の開発を強く支持する。 30 40

【0389】

【表 9】

表8：ヘパリンの存在下における活性化血漿の凝固時間へのオリゴマーの効果

オリゴマー (44.4 ug/ml)	ヘパリン (1 単位, 0.2ug/ml)						
	試験 #1	試験 #2	試験 #3	試験 #4	平均	SD	SE
None	180.0	205.1	263.2	266.2	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	35.6	36.8	2.3	1.1
#4	31.6	29.6	29.6	26.1	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
オリゴマー (4.4 ug/ml)							
#1	170.0	184.6	221.6		192.1	26.6	15.4
#2	67.6	70.2	67.2	83.6	72.2	7.7	3.9
#3	72.2	75.1	81.2	92.6	80.3	9.0	4.5
#4	175.5	153.8	157.1	192.6	169.3	18.0	9.0
#5	145.1	142.6	149.7	202.6	169.0	20.6	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	113.8	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	55.6			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
オリゴマー (1.5 ug/ml)							
#14	42.7	39.1			40.9	2.5	1.8
#15	39.7	42.7			41.2	2.1	1.5
#17	43.1				43.1		
#19	43.2	37.1			40.2	4.3	3.1
オリゴマー (0.4 ug/ml)							
#14	306.6	>400			>400		
#15	>400				>400		
#17	>400				>400		
#19	>400				>400		

【表 10】

表9 : LMWHの存在下における活性化血漿の凝固時間へのオリゴマーの効果

オリゴマー (14.8 ug/ml)	LMWH (4.6 ug/ml)
None	178.9
#1	261.7
#2	48.4
#3	109.2
#4	44.9
#5	86.2
#6	140.1
#7	167.2
#8	159.7
#9	62.7
#10	97.6
#11	54.1
#12	167
#13	189.2
#14	182.2
#15	74.2
#16	116.7
#17	112.7
#18	48.6
#19	34
オリゴマー (1.5 ug/ml)	
#19	232.8
オリゴマー (0.4 ug/ml)	
#2	117.6
#4	137.7
#11	161.2
#16	140.1
#19	64.2
LMWH なし, オリゴマーなし	
血漿-1	28.6
血漿-2	26

10

20

【実施例 12】

【0391】

第2の系列のアリールアミドオリゴマーの合成及び抗バクテリア性

30

1つの系列のアリールアミドオリゴマーを設計し、合成し、それらの抗バクテリア活性及び選択性を決定した。抗バクテリアアッセイ、溶血アッセイ及び小胞漏れ実験は上記の通りに、ならびに Tew, G. N., et al. 著, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:2002年, 5110及び Liu, D. et al. 著, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 43:2004年, 1158-1162における通りに行なわれた。

【0392】

第2のアリールアミド系列の抗微生物性オリゴマーの選択性を最適化するための鋳型として、トリアリールアミド1 (図18, 1, 及び実施例6における化合物1)を選んだ。種々のアミノ酸側鎖をトリアリールアミド1中に導入し、化合物2~12を製造した。アミノ酸側鎖は、それらのアミノ基が追加の正に帯電した中心を導入し、しかもそれらの側鎖が便利な多様性の源を与える故に選ばれた。下記に概述する方法に従うことにより化合物2~12を合成し、抗バクテリア及び溶血アッセイを用いて調べた。結果を図18及び図19に示す。

40

【0393】

次々に疎水性が増す置換基を有する化合物2~4は、グラム陰性及びグラム陽性バクテリアの両方に対して優れた活性を示す (E. コリ及び S. アウレウスの両方に対して MIC = 6~12 µg/ml; 図18)。しかしながら、これらの化合物はヒト赤血球に対する毒性も示し、それは側鎖の疎水性の関数として増加する。対照的に、化合物5~8におけるより極性の置換基の導入は、赤血球に対する有意により低い毒性を有するオリゴ

50

マーに導く。二塩基性 A r g 置換基を特徴とする化合物 8 は、系列中で最も活性なものである。この化合物は、有力なマガイニン類似体 M S 1-78 に類似の抗バクテリア活性及び有意により高い選択性を示した。これらの結果を与えられ、追加の極性の、正に帯電したアミノアルキル置換基を中心イソフタロイル基から導入した。この置換は、アミノ酸成分に無関係に、それらの力価を大きく変えることなく化合物の選択性を強化した（図 19）。事実、A r g-含有類似体、化合物 12 は、800 μ M のような高い濃度で赤血球をライシスしなかった。

【0394】

この系列の化合物の作用機構を確認するために、90% ステアロイルオレオイル-ホスファチジルコリン (SOPC) 及び 10% ステアロイルオレオイル-ホスファチジルセリン (SOPS) から成る大単ラメラ小胞 (LUV) からの蛍光染料、カルセイン (Calcein) の漏れを化合物 8 が誘導するのを決定した。ライシスは、0.625 μ g/ml のような低い濃度で始まり、濃度-依存的やり方で起こった。バクテリア発育の阻害に関する MIC 近くのオリゴマーの濃度の場合、小胞漏れは 300 秒で 90% 近かった。

10

【0395】

アミノ酸側鎖は化合物の選択性に影響するようなので、各化合物に関して選択率 (selectivity ratio) (与えられるバクテリアに関する MIC 対ヒト赤血球のライシスに関する IC₅₀ の比率) と疎水性の間の関連性を決定した。疎水性は、分子の疎水性の通常尺度である n-オクタノール/水分配係数、K_{ow} を評価することにより決定された。(例えば J. Sangster 著, Octanol-Water Partitioning Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry, John Wiley & Sons, Chichester, 1997 年; 及び C. Hansch, A. Leo 著, Exploring QSAR. Vol. 1: Fundamentals and Applications In Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, 1995 年を参照されたい)。K_{ow} の評価のために、原子/フラグメント法を用いた (W. M. Meylan, P. H. Howard, Perspectives in Drug Discovery and Design 2000 年, 19, 67)。選択率の対数が log K_{ow} と比例して変化することが見出された。

20

30

【0396】

アリールアミドの広範囲の分子動力学シミュレーションから、いくつかの選ばれた化合物に関する疎水性モーメント分布が得られた。(Liu, D. et al. 著, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 43: 2004 年, 1158-1162 を参照されたい)。3 種の化合物 (示されていない) に関する疎水性モーメント分布のプロットを調べると、A r g の場合 (化合物 8) に関するコンホメーション的調和が最大の疎水性モーメントを有し、従って最も両親媒性のコンホメーションであることが明らかになった。化合物 2 及び 8 に関する分子動力学シミュレーションから得られる立体配置を視覚により調べると、化合物 8 の A r g 基が結合している 2 つの側上のベンゼン環が界面に大体垂直であり、t-ブチル基が n-オクタン相中に滑り込み、極性側鎖が水相中に露出され、極性及び非-極性相互作用を最大にするコンホメーションが明らかになった。

40

【0397】

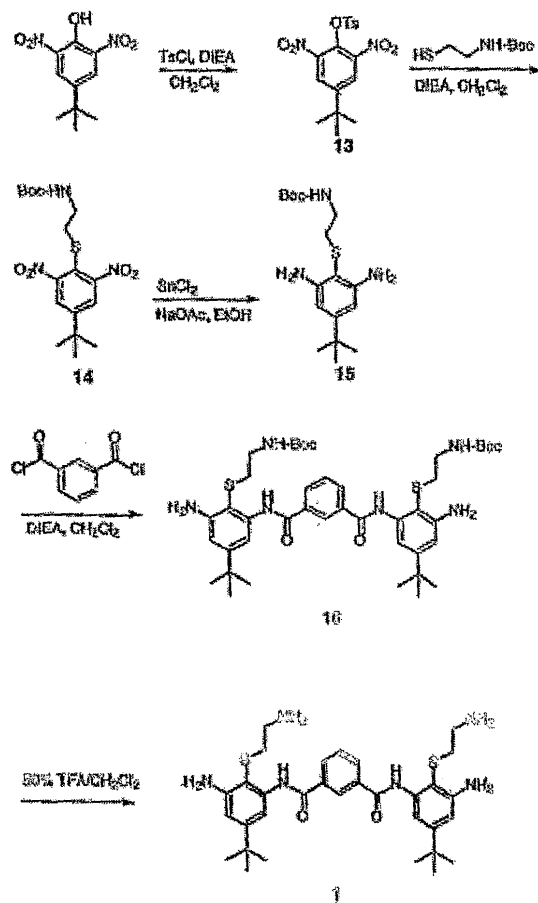
全体的電荷、疎水性及び疎水性モーメントを調節するように側鎖基を変えることにより、優れた活性及び選択性の両方を有するアリールアミドオリゴマーが得られた。

【0398】

この実施例中のオリゴマーは、以下の合成スキーム及び案に従って合成された。

【0399】

【化 2 3】



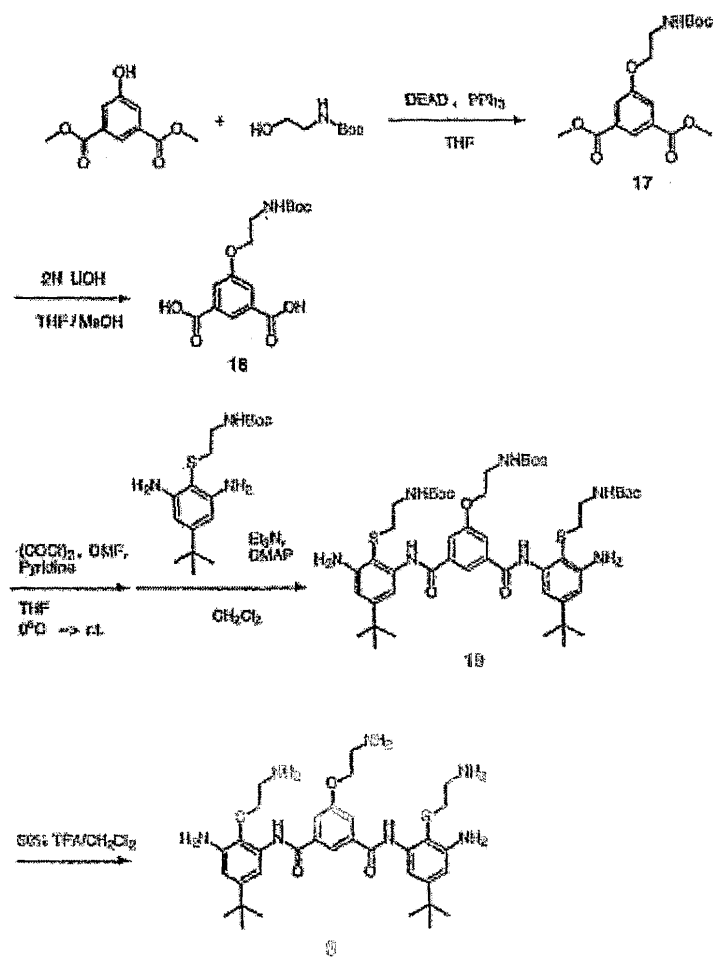
スキーム 1

10

20

【 0 4 0 0 】

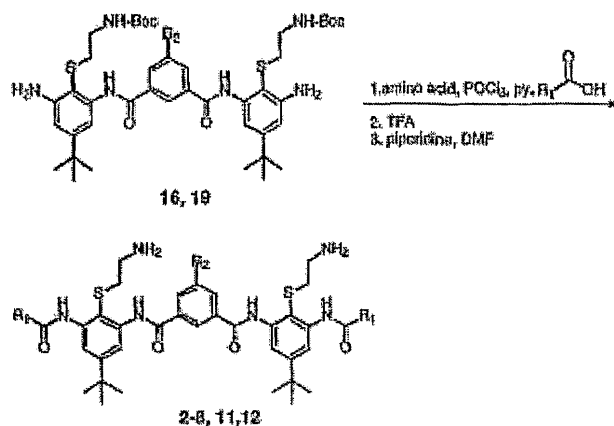
【化 2 4】



スキーム2

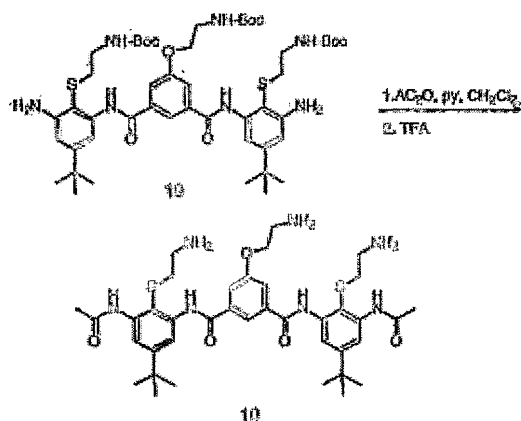
【 0 4 0 1 】

【化 2 5】



10

スキーム3



20

スキーム4

【0402】

2, 6-ジニトロ-4-tert-ブチルフェニル (4-メチル) -ベンゼンスルホネート (13). 2, 6-ジニトロ-4-tert-ブチルフェノール (80ミリモル) 及びトシルクロリド (80ミリモル) を 300 ml の CH_2Cl_2 中に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (DIEA, 80ミリモル) を溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を10%クエン酸、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 を用いて乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を明黄色の固体として定量的収率で得た。 ^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 (計算値), 417.2 (測定値)。

30

【0403】

2, 6-ジニトロ-4-tert-ブチル-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)スルファニルベンゼン (14) 化合物1 (13ミリモル)、2-Boc-アミノエタンチオール (16ミリモル) 及びDIEA (13ミリモル) を 50 ml のクロロホルム中に溶解した。溶液を窒素下で12時間攪拌した。溶液を0.5M NaOH 、10%クエン酸、飽和 Na_2CO_3 及び飽和 NaCl で洗浄し、 MgSO_4 を用いて乾燥した。回転蒸発により、溶液の体積を15 ml に減少させた。80 ml のヘキサンの添加後、生成物は明黄色の固体として結晶化した。収率: 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, 9ff), 1.39 (s, 9H)。ESI-MS: m/z ($\text{M} + \text{Na}^+$): 422.45 (計算値), 422.4 (測定値)。

40

2, 6-ジアミノ-4-tert-ブチル-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル

50

スルファニルベンゼン (15) ジニトロ化合物 2 (20 ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (200 ミリモル) を 50 ml の EtOH に加えた。混合物を 78 °C に加熱し、固体を完全に溶解させた。SnCl₂ · 2H₂O (200 ミリモル) を溶液に加え、反応混合物を 78 °C で 35 分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物を 800 ml の EtOAc 中に溶解し、40 % KCO₃ で洗浄した。回転蒸発により溶媒を減少させ、生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した (シリカゲル, CH₂Cl₂ / MeOH 100 : 1 から 95 : 5)。収率 : 93 %。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 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 (MH⁺) : 340.51 (計算値), 340.5 (測定値)。 10

ジアミン 16 及び 1 の合成

ジアミン 15 (5 ミリモル) を DIEA (10 ミリモル) と一緒に 50 mL の CH₂Cl₂ 中に溶解した。イソフタロイルジクロリド (2.3 ミリモル) を 10 mL の CH₂Cl₂ / DMF (4 : 1) 中に溶解し、アルゴン下でジアミン溶液に滴下した。滴下は 1 時間内に終了した。混合物を終夜攪拌した。回転蒸発を用いて溶媒を除去した。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した (シリカゲル, ヘキサン / EtOAc 2 : 1 から 1 : 1)。収率 60 %。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 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 (MNa⁺) : 832.08 (計算値), 831.26 (測定値)。50 % TFA / CH₂Cl₂ を用いる処理により 16 の Boc 基を除去し、化合物 1 を得た。MALDI-MS : m/z (MW) 608.86 (計算値), 609.26 (測定値)。 20

【0404】

5-((2-((t-ブチルオキシ)カルボニル)アミノ)エトキシ)ベンゼン-1,3-ジカルボン酸ジメチル (17)。(D. L. Boger, et al. 著, Bioorg. Med. Chem. 1998 年, 6, 1347-1378 を参照されたい)。

乾燥 THF (60 ml) 中の 5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル (5 g, 23.33 ミリモル)、PPh₃ (6.73 g, 25.66 ミリモル) 及び N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 t-ブチル (4.05 ml, 25.66 ミリモル) の溶液に、0 °C においてアゾジカルボン酸ジエチル (11.64 ml, 25.66 ミリモル; トルエン中の 40 %) を滴下した。得られる混合物を室温に温め、24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、EtOAc を用いて残留物を溶解した。有機層を H₂O、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて乾燥した。溶液を濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル / Et₂O 5 : 3)、化合物 17 を得た (5.41 g, 71 %)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 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)。エレクトロスプレーイオン化-MS : m/z (MNa⁺) : 376.1372 (計算値), 376.1363 (測定値)。 30 40

【0405】

5-((2-((t-ブチルオキシ)カルボニル)アミノ)エトキシ)ベンゼン-1,3-ジカルボン酸 (18)。

MeOH / THF (10 ml : 10 ml) 中の化合物 17 (1.66 g, 4.70 ミリモル) の溶液に、2 N LiOH (9.28 ml, 18.80 ml) を加えた。得られる混合物を 24 時間攪拌した。減圧下で MeOH 及び THF を除去した。水溶液を H₂O (20 ml) で希釈し、0 °C に冷却し、3 N HCl を用いて pH 3 に酸性化した。白色の沈殿を濾過し、H₂O で洗浄した。さらなる精製なしで化合物 18 (1.46 g, 96 %) が得られた (TLC はそれが純粋な化合物であることを示した)。¹H NMR (50 50

0 MHz, DMSO- d_6) : 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). エレクトロスプレーイオン化-MS : m/z (MNa⁺) : 348.1059 (計算値), 348.1062 (測定値)。

ジアミン19及び9の合成

乾燥THF (10 ml) 中の二酸化合物18 (200 mg, 0.615ミリモル) の溶液に、ピリジン (149 μ l, 1.845ミリモル) 及びDMF (触媒量) を加えた。得られる混合物を0℃に冷却し、次いで塩化オキサリル (164 μ l, 1.845ミリモル) を滴下した。室温で45分間攪拌した後、溶媒、過剰の塩化オキサリル及びピリジンを真空下で除去し、粗塩化アシルを得、それをさらなる精製なしで下記において直接用いた。乾燥CH₂Cl₂ (10 ml) 中のジアミン化合物 (630 mg, 1.845ミリモル)、Et₃N (514.111, 3.69ミリモル) 及びDMAP (7.5 mg, 0.062ミリモル) の溶液に、CH₂Cl₂ (20 ml) 中の粗塩化アシルを2時間で滴下した。合計で7時間の後、溶媒を除去し、次いで残留物をEtOAc中に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液及び飽和NaCl水溶液で洗浄した。Na₂SO₄上における乾燥の後、有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン/EtOAc 2:1)、ジアミン19を得た (369 mg, 62%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 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). エレクトロスプレーイオン化-MS : m/z (MNa⁺) 990.4809 (計算値), 990.4828 (測定値)。50% TFA/CH₂Cl₂ を用いる処理により19のBoc基を除去し、化合物9を得た。エレクトロスプレーイオン化-MS : m/z (MH⁺) 667.3417 (計算値), 668.3447 (測定値)。

アミノ酸付加アリアルアミドの合成のための一般的方法 (2~8, 11, 12) (D. T. S. Rijkers, et al. 著, Tetrahedron 1995, 51, 11235-11250を参照されたい)

アルギニン以外の合成のために、Bocアミノ酸 (α -アミノ及び側鎖アミノ基の両方のためのBoc保護基) を用いた。8及び12の合成のために、Fmoc-D-Arg (pbf) を用いた。ジアミン16又は19 (2ミリモル) 及び保護アミノ酸 (8ミリモル) を30 mLの無水ピリジン中に溶解し、ドライアイス/アセトンを用いて-30℃に冷却した。POCL³ (8ミリモル) を0.5時間内に溶液に滴下した。混合物をさらに0.5時間攪拌してから50 mLの水水を用いて反応をクエンチングした。EtOAcを用いて生成物を抽出し (50 ml x 1, 30 ml x 3)、10%クエン酸 (50 mL x 1)、飽和NaHCO₃ (50 mL x 3) 及び飽和NaCl (50 mL x 1) で洗浄した。保護された生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, CH₂Cl₂/MeOH 100:1から98:2) により精製した。20 mLのTFA/TIS (95:5) の1時間の処理によりBoc及びpbf基を除去した。1時間に及んで30 mLの20%ピペリジンによりFmoc基を除去した。生成物を油に濃縮した。水 (0.1% HCl, 100 mL) を油に加えた。水溶液をエーテル (50 mL x 4) で洗浄し、凍結乾燥装置上で乾燥した。HPLC上でさらに精製した。収率60%。MALDI-MS : m/z (MW) : 2:835.18 (計算値), 835.33 (測定値); 3:903.21 (計算値), 903.38 (測定値); 4:981.28 (計算値), 981.44 (測定値); 5:779.07 (計算値), 779.26 (測定値); 6:831.15 (計算値), 831.35 (測定値); 7:865.21 (計算値), 865.44 (測定値); 8:921.23 (計算値), 921.91 (測定値); 11:962.48 (計算値), 962.48 (測定値); 12:980.54 (計算値), 980.54 (測定値)。

10の合成

乾燥 CH_2Cl_2 (3 ml) 中のアリアルアミド化合物 19 (37 mg, 0.038 ミリモル) 及び DMA P (触媒量) の溶液にピリジン (31 μl , 0.38 ミリモル) を加えた。得られる混合物を 0°C に冷却し、無水酢酸 (36 μl , 0.38 ミリモル) で処理し、次いで室温に温めた。12 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。EtOAc を用いて残留物を溶解し、10% クエン酸 (水溶液)、飽和 NaHCO_3 (水溶液) 及び飽和 NaCl (水溶液) で洗浄した。 Na_2SO_4 上で乾燥した後、有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 1:1.5 から 1:2) により精製し、ジアセチル化化合物を得た (31 mg, 78%)。

【0406】

50% TFA/ CH_2Cl_2 を用いる処理によりジアセチル化化合物の Boc 基を除去し、化合物 10 を得た。エレクトロスプレーイオン化-MS: m/z (MH^+): 752.3628 (計算値), 752.3661 (測定値)。

10

【0407】

さて、本発明を十分に記載したが、本発明の範囲又はその態様に影響することなく、条件、配合及び他のパラメーターの広く且つ同等の範囲内で本発明を実施できることは、当該技術分野における通常の熟練者に理解されるであろう。本明細書で引用されるすべての文書、例えば科学的公開文献、特許、特許出願及び公開特許は、各個別の文書が、引用することによりその記載事項全体が本明細書の内容となるように特定の且つ個別に示されている場合と同じ程度に、引用することによりそれらの記載事項全体が本明細書の内容となる。引用されている文書が文書の最初の頁のみを規定している場合、文書の残りの頁を含む文書全体が意図されている。

20

【図面の簡単な説明】

【0408】

【図1】ポリマー主鎖の反対の面上への疎水性及び親水性側鎖の分離を描く絵。

【図2】カチオン性且つ両親媒性 α -らせん宿主防御ペプチド、マガイニン 1 に関する構造の略図。

【図3】ポリアミドのための代表的なモノマー単位が芳香族成分を有する (I a 及び I I a) ならびにポリアミドのための代表的なモノマー単位が芳香族及び脂肪族成分の両方を有する (I b 及び I I b) 式 I 及び I I の表面的に両親媒性のポリアミド又はポリエステルコポリマーの一般的構造。

30

【図4】芳香族モノマー成分の間に長い連結基を有するポリアミドの一般的構造。

【図5】対応する代表的なモノマー単位を有する式 I V の表面的に両親媒性のポリウレア、ポリカーボネート及びポリウレタンコポリマー (それぞれ I V a、I V b 及び I V c) の一般的構造。

【図6】表面的に両親媒性のポリアミド (I I d) 及びポリウレタン (I V f) の完全な構造。

【図7】メター及びオルト-フェニレン表面的両親媒性ポリアミドポリマー (それぞれ I I e 及び I I f) の2つの例。

【図8】ポリアミドポリマー (X I a) 及びオリゴマー (X I b 及び X I c) の製造のための合成スキーム。

40

【図9】式 I 及び I ' のポリアミドオリゴマーに関する抗微生物データ。

【図10】式 I I 及び I I ' のポリアミドオリゴマーに関する抗微生物データ。

【図11】式 I V 及び I V ' のポリウレアオリゴマーの抗バクテリア活性に関する時間経過を示す図。

【図12】U87/CD4/CCR5 及び U87/CD4/CXCR4 細胞の HLHX 又は YU2 ウルイスによるパーセント感染を監視することにより、化合物 1 (DL-I I I-71) の抗ウルイス活性を調べた実験の結果を示すグラフ。

【図13】U87/CD4/CCR5 及び U87/CD4/CXCR4 細胞の HLHX 又は YU2 ウルイスによるパーセント感染を監視することにより、化合物 2 (DL-I V-1) の抗ウルイス活性を調べた実験の結果を示すグラフ。

50

【図 1 4】U 8 7 / C D 4 / C C R 5 及び U 8 7 / C D 4 / C X C R 4 細胞の H L H X、Y U 2 又は V S V - 2 ウルイスによるパーセント感染を監視することにより、化合物 3 (化合物 E) の抗ウイルス活性を調べた実験の結果を示すグラフ。

【図 1 5】実施例 1 1 に記載される抗凝固アッセイにおいて用いられるオリゴマーの構造。

【図 1 6】実施例 1 1 に記載されるアッセイにおいて調べられたオリゴマーである P m x 1 0 0 7 3 の構造。

【図 1 7】オリゴマー P m x 1 0 0 7 3 に関して測定される全血における血漿凝固時間への低分子量ヘパリン効果のアンタゴニズムを示すグラフ。

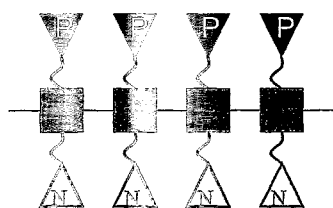
【図 1 8】実施例 1 2 に記載されるアリールアミドオリゴマーに関する抗バクテリア活性及び選択性を示す表。 10

【図 1 9】実施例 1 2 に記載される追加のアリールアミドオリゴマーに関する抗バクテリア活性及び選択性を示す表。

【図 2 0】実施例 1 2 において化合物 8 を用いて行なわれる小胞漏れアッセイの結果を示すグラフ。

【図 1】

FIG. 1



P = 極性基 N = 非極性基

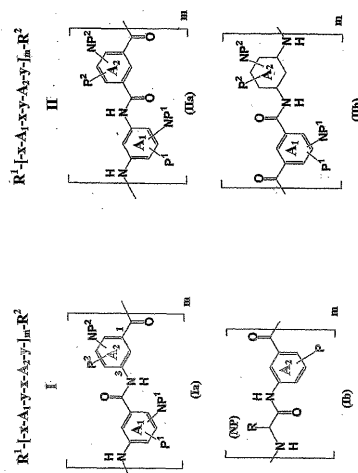
【図 2】



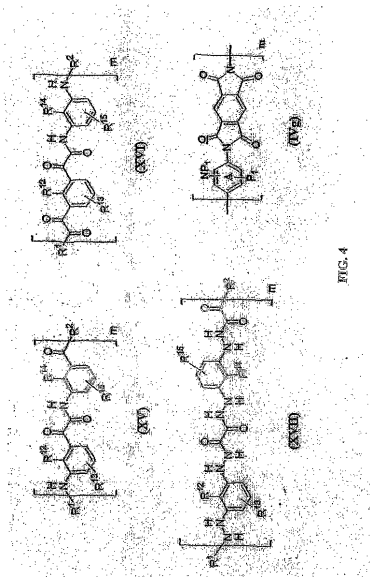
FIG. 2

【図 3】

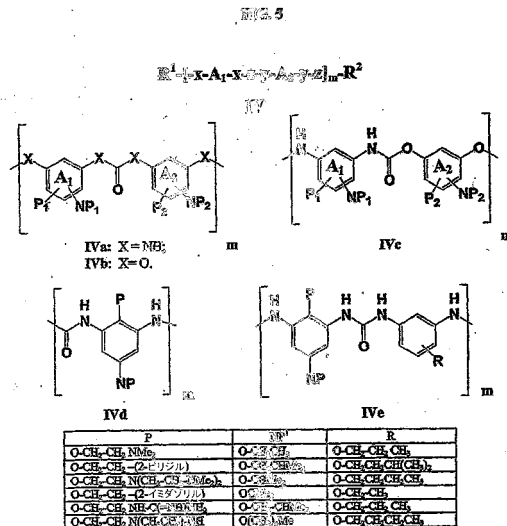
FIG. 3



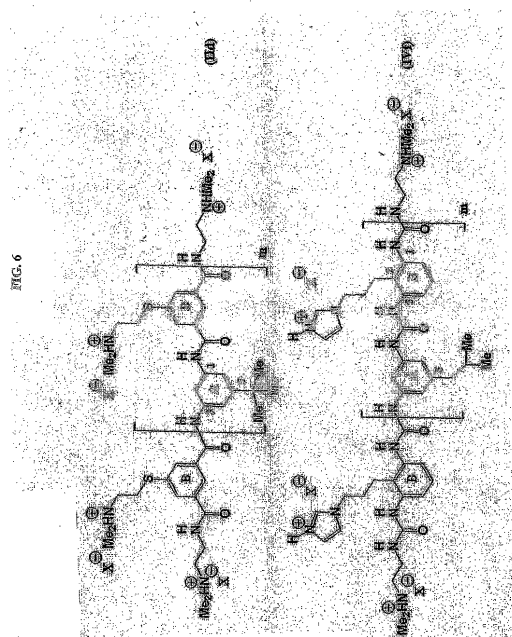
【図 4】



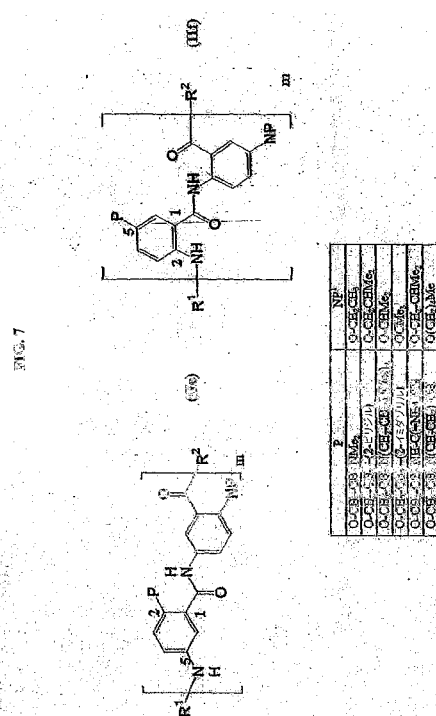
【図 5】



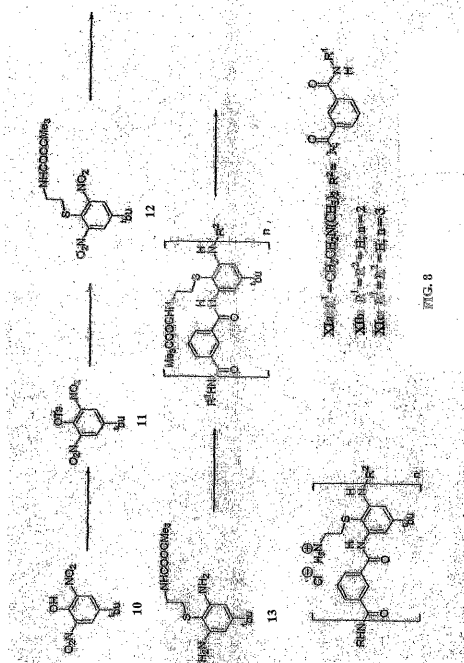
【図 6】



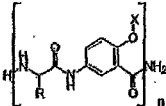
【図 7】



【図 8】



【図 9】

		抗微生物活性 MIC (μg/mL) ¹		溶血活性 HC ₅₀ (μg/mL)		
R	X	n	E. c.	K. p.	B. s.	
CH ₂ CH(CH ₃)	(CH ₂) ₄ NHCO(NH)NH ₂	4	20	50	6	200
	(CH ₂) ₄ NH ₂	5	20	25	6	200
	(CH ₂) ₄ NH ₂	4	12	50	6	200
	(CH ₂) ₄ NHCO(NH)NH ₂	5	12	50	6	200
	(CH ₂) ₄ NH ₂	4	12	50	12	35
	(CH ₂) ₄ NH ₂	5	12	50	12	8
	(CH ₂) ₄ NH ₂	2	>500	500	8	>200
	(CH ₂) ₄ NH ₂	2	>500	>500	27	>200
	(CH ₂) ₄ NH ₂	2	>500	>500	2	>200
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₄ NH ₂	4	100	500	100	
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₄ NH ₂	4	500	500	20	
CH ₃	(CH ₂) ₄ NH ₂	5	100	500	20	
CH ₃	(CH ₂) ₄ NH ₂	4	500	500	100	
CH ₃	(CH ₂) ₄ NH ₂	2	500	>200	500	
CH ₃	(CH ₂) ₄ NH ₂	4	500	500	500	
(CH ₂) ₄ NHCO(NH)NH ₂	Me	5	100	500	100	
(CH ₂) ₄ NHCO(NH)NH ₂	Me	4	>500	500	500	
(CH ₂) ₄ NHCO(NH)NH ₂	iso-pentyl	5	500	500	500	
(CH ₂) ₄ NH ₂	iso-pentyl	4	100	100	6	4
(CH ₂) ₄ NH ₂	iso-pentyl	5	100	100	12	4
(CH ₂) ₄ NH ₂	iso-pentyl	2	>500	>500	25	
(CH ₂) ₄ NH ₂	iso-pentyl	4	63	63	25	

¹E. エンテロキネアD31; K. n. ルブシエラニューモンII10; B. s. バルリス・スチリス

¹E.c. エンテロコッカス D31; E.p. クラプトシエラニューモン/10; B.s. ハンズル・ス・ナリス

FIG. 9

【図 10】

FIG. 10

抗バクテリア活性 MIC (μg/mL)		R ² = CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	
X-Y	R	n	M
-CONH-	H	2	752
	H	3	1125
	H	10	6000
	H	>30	>20000
-NHCONH-	H	2	752
	H	10	6000
	H	>30	>20000

¹ E. coli K91 (LB 培地)
² E. coli K91 (LB 培地)
³ E. coli D31 (ME 培地)
⁴ クラプトシエラニューモン/10 (MH 培地)
⁵ ハンズル・ス・ナリス (LB 培地)
⁶ 溶血活性 - 赤血球 HC₅₀ (μg/mL)
⁷ 平均鎖長は Flory 式により決定され、ポリマーサイズは Waters スピリル・カルラムを用いるゲルパーカグラフィーにより確認され、それらを (系列において結びつけて) 1,000,000 ~ 300 の HW 範囲を得る。THF を用いてピークを溶離させ、サイズ排除カラムを用いて最大の長さにおけるピークを溶離させた。これらの縮合ポリマーに関する平均分子量は ~ 25 である。
⁸ 固相合成により製造される均一な化合物
⁹ シートモナス・アエリキ/910 IC₅₀ 31-62; サルモネラ・チフィリウム 33 IC₅₀ 3-73; インテロコッカス・フリシグム IC₅₀ 15-25 (μg/mL)

【図 11】

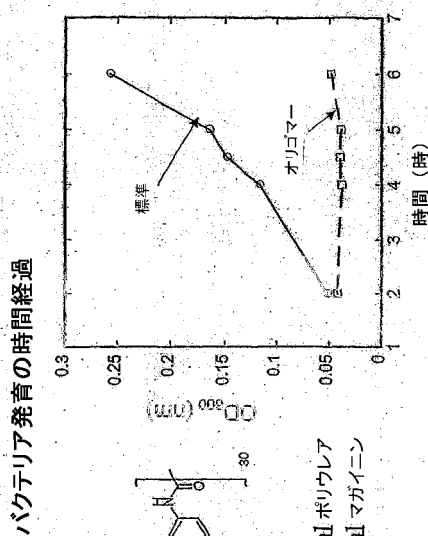
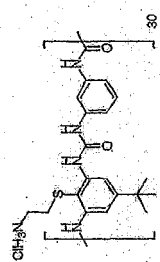


FIG. 11



MIC = 25 μg/ml ポリウレア
MIC = 5 μg/ml マグネシン

【図 1 2】

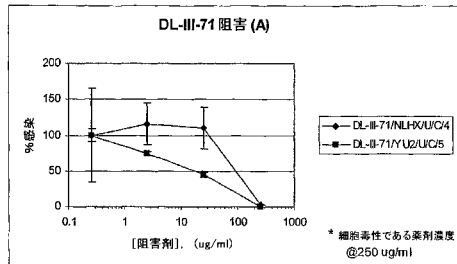


FIG. 12

【図 1 4】

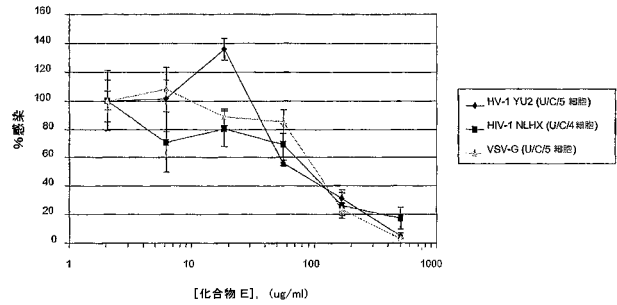


FIG. 14

【図 1 3】

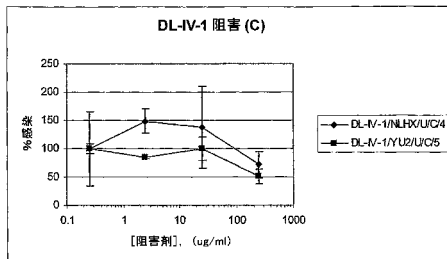
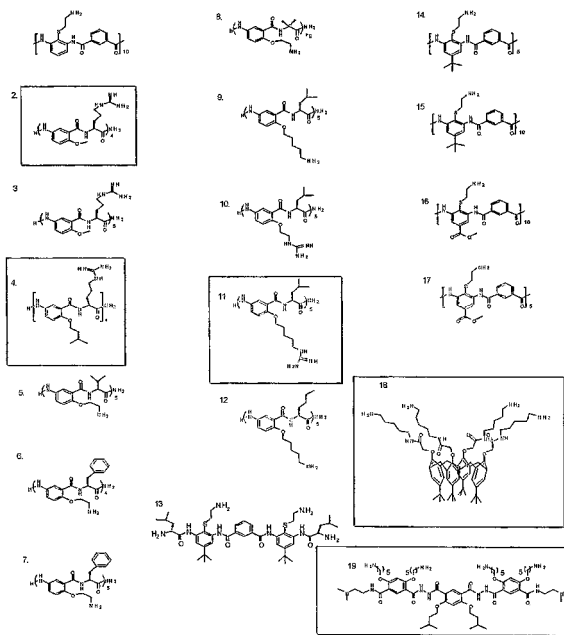


FIG. 13

【図 1 5】

FIG. 15 化合物の構造



【図 1 6】

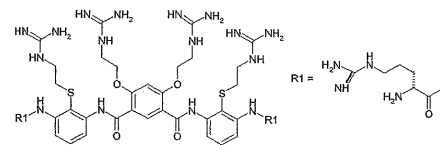
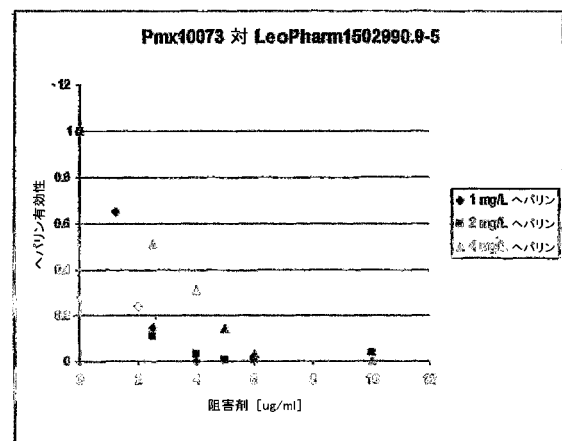


FIG. 16 Pmx10073

【図 1 7】

FIG. 17 全血における凝固時間へのLMWH効果のPmx10073によるアンタゴニズム



【図 18】

表 1. 抗バクテリア活性及び選択性

化合物	R ₁	MIC (μg/mL)		HC50 (μg/mL)		選択性 (HC50/MIC)		相対的毒性 Log K _{ow}
		BC-1	BC-2	BC-3	BC-4	BC-5	BC-6	
1	H	12.5	30	12	0.36	0.24	0.24	3.31
2		6.25	12	40	6.4	3.3	3.12	
3		6.25	6.25	9	1.4	1.4	1.4	3.74
4		6.25	6.25	7	1.1	1.1	1.1	3.86
5		25	50	790	32	16	1.45	
6		25	100	1230 ^a	49	12	2.99	
7		50		370	7.4		0.33	
8		6.25	12.5	715	110	57	-1.71	
HC50 ^b		87.5		109	7.5			

^a HC50 はフィティングされた曲線を 50% ライスに外挿することにより得た。

FIG. 18

【図 19】

表 2. 抗バクテリア活性及び選択性 (続き)

化合物	R ₁	R ₂	MIC (μg/mL)		HC50 (μg/mL)		選択性 (HC50/MIC)		相対的毒性 Log K _{ow}
			BC-1	BC-2	BC-3	BC-4	BC-5	BC-6	
9	H		25	25	110 ^a	4.4	4.4	2.61	
10			50	200	400	8.0	2.0	1.53	
11	H		6.25	6.25	9	1.4	1.4	3.74	
12			12.5	12.5	61	4.9	4.9	2.84	
13	H		6.25	12.5	715	110	57	-1.71	
14			12.5	12.5	>890	>64	>64	-2.61	
HC50 ^b			12.5		110	9.0			

^a HC50 はフィティングされた曲線を 50% ライスに外挿することにより得た。

FIG. 19

【図 20】

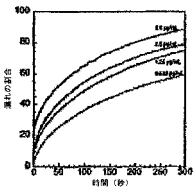
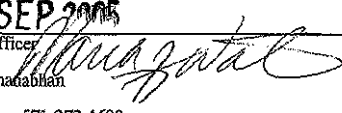


Figure 2. 両親水性オリゴマーは小胞漏れを引き起こす

FIG. 20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/08155															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/17, 38/00, 38/16 US CL : 514/588, 2, 7, 706 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/588, 2, 7, 706 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,290,973 B1 (HAWKINS et al.) 18 September 2001 (18.09.2001), abstract, all claims therein.</td> <td>1-65</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,399,629 B1 (CHAMBERLAND et al.) 4 June 2002 (04.06.2002), abstract, claims 1-59.</td> <td>1-65</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,994,340 A (MAITI et al.) 30 November 1999 (30.11.1999), abstract and claims 1-24.</td> <td>1-65</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 98/17625 A1 (OHTA et al.) 30 April 1998 (30.04.1998), English abstract.</td> <td>1-65</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 6,290,973 B1 (HAWKINS et al.) 18 September 2001 (18.09.2001), abstract, all claims therein.	1-65	Y	US 6,399,629 B1 (CHAMBERLAND et al.) 4 June 2002 (04.06.2002), abstract, claims 1-59.	1-65	Y	US 5,994,340 A (MAITI et al.) 30 November 1999 (30.11.1999), abstract and claims 1-24.	1-65	Y	WO 98/17625 A1 (OHTA et al.) 30 April 1998 (30.04.1998), English abstract.	1-65
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	US 6,290,973 B1 (HAWKINS et al.) 18 September 2001 (18.09.2001), abstract, all claims therein.	1-65															
Y	US 6,399,629 B1 (CHAMBERLAND et al.) 4 June 2002 (04.06.2002), abstract, claims 1-59.	1-65															
Y	US 5,994,340 A (MAITI et al.) 30 November 1999 (30.11.1999), abstract and claims 1-24.	1-65															
Y	WO 98/17625 A1 (OHTA et al.) 30 April 1998 (30.04.1998), English abstract.	1-65															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 21 July 2005 (21.07.2005)		Date of mailing of the international search report 01 SEP 2005															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer:  Sreeni Padmadabhan Telephone No. 571.272.1600															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/08155

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
REGISTRY, CAPLUS, EPFULL, FRFULL, GBFULL, PATDPAFULL, PCTFULL, RDISCLOSURE, USPATFULL, USPAT2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 K 31/17	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	1 7 1
C 0 7 C 323/44 (2006.01)	C 0 7 C 323/44	
C 0 7 C 323/42 (2006.01)	C 0 7 C 323/42	
C 0 7 C 237/36 (2006.01)	C 0 7 C 237/36	
C 0 7 C 279/08 (2006.01)	C 0 7 C 279/08	
C 0 7 C 237/08 (2006.01)	C 0 7 C 237/08	
A 6 1 K 31/745 (2006.01)	A 6 1 K 31/745	
C 0 7 D 211/62 (2006.01)	C 0 7 D 211/62	
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 209/14	
C 0 7 D 239/28 (2006.01)	C 0 7 D 239/28	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リュー, ダファイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19103フィラデルフィア・アパートメント26・チエスナツトストリート2041

(72)発明者 テウ, グレゴリー・エヌ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01002アムハースト・デニスドライブ34

(72)発明者 クライン, マイケル・エル

アメリカ合衆国ニュージャージー州08226オーシャンシティ・ウエストアトランティックブルバード133

(72)発明者 ユアン, ジング

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19044ホーシャム・アパートメント219イー・ブライアーミルロード3855

(72)発明者 チヨイ, サンウク

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104フィラデルフィア・サウスサードイフオーストリート231・デパートメントオブケミストリー・ユニバーシティオブペンシルベニア

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC01 DD01 EE01 FF38

4C086 AA01 AA02 BC13 BC21 BC42 GA07 GA16 NA10 ZB32 ZB33
ZB35 ZC37 ZC61

4C204 BB01 CB03 DB13 EB02 FB01 GB01

4C206 AA01 AA02 GA08 GA31 HA30 NA10 ZB32 ZB33 ZB35 ZC37
ZC61

4H006 AA03 AB29 BP30 BV20 TA04