



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년08월18일
 (11) 등록번호 10-1057609
 (24) 등록일자 2011년08월11일

(51) Int. Cl.

C07C 309/14 (2006.01) *A61K 31/13* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7003300

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년08월17일

심사청구일자 2008년11월10일

(85) 번역문제출일자 2006년02월17일

(65) 공개번호 10-2006-0065701

(43) 공개일자 2006년06월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/026603

(87) 국제공개번호 WO 2005/020896

국제공개일자 2005년03월10일

(30) 우선권주장

60/496,207 2003년08월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US04386103 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자

노바베이 파마슈티칼즈, 인코포레이티드

미국 94608 캘리포니아주 에메리빌 홀튼 스트리트
5980 스위트 550

(72) 발명자

바시리 만소르

미국 95616 캘리포니아주 데이비스 부에노 드라이
브 2128 넘버23

나자피 라민

미국 94949 캘리포니아주 노바토 마린 오크스 드
라이브 310

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 38 항

심사관 : 이지민

(54) N,N-디할로겐화 아미노산 및 유도체

(57) 요 약

본 발명은 활성 살박테리아, 항박테리아, 항감염, 항미생물, 살포자, 소독, 항진균 및 항바이러스성 화합물 및 조성물, 및 조성물 및 상기 조성물의 요법에서의 신규한 용도에 관한 것이다. 본 명세서는 또한 상기 신규한 화합물 및 조성물의 사용 방법을 기술한다. 본 명세서는 추가로 상기 화합물들의 제조 방법을 기재한다.

(72) 발명자

왕 륙

미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 호튼 스트리트
5980 스위트550

양 제인

미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 호튼 스트리트
5980 스위트550

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I 의 화합물 또는 그의 유도체를 함유하는, 박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스 활성에 의해 야기되는 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물:

[화학식 I]



[식 중,

A 는 수소 또는 Hal_2N^- 이며;

Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며;

R 은 탄소 탄소 단일 결합 또는 탄소수 3 내지 6 의 2 가 시클로알킬렌 라디칼이며;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

R° 은 C_1-C_6 알킬이거나; 또는

R^1 및 R° 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6) 시클로알킬 고리를 형성하며;

n 은 0 이거나 또는 1 내지 13 의 정수이며;

Y 는 수소, C_1-C_6 알킬, $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{N}\text{Hal}_2$ 이며;

Z 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

X' 는 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 또는 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 이며;

R 이 2 가 시클로알킬렌 라디칼인 경우, n 은 0 이거나 또는 11 을 포함하여 그 이하의 정수이며, 상기 2 가 라디칼 R 또는 2 가 라디칼 $-(\text{CH}_2)_n-$ 기는 $-\text{N}\text{Hal}_2$ 로 임의 치환된다];

여기서, 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염, C_1-C_6 알카놀파의 에스테르이거나, 또는 치환기 X' 가 결합된 탄소 원자에 결합된 $-\text{NH}_2$ 기의 C_1-C_6 알카노일 유도체임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R° 이 C_1-C_6 알킬인 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R 이 탄소 탄소 단일 결합이며, n 이 0 이거나 또는 1 내지 7 의 정수인 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 화학식 I 의 화합물이 1 또는 2 개의 $-\text{N}\text{Hal}_2$ 기를 포함하는 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 화학식 I 의 화합물이 1 개의 $-\text{N}\text{Hal}_2$ 기를 포함하는 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, $-NHa_2$ 기가 기 X'에 대해 알파, 베타 또는 감마 위치에 존재하는 조성물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, A 이 $-NHa_2$ 인 조성물.

청구항 8

제 5 항에 있어서, 2 가 라디칼 R 또는 $-(CH_2)_n-$ 기가 $-NHa_2$ 기로 치환된 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, Hal 이 클로로인 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 유도체가 약제학적으로 허용되는 염인 조성물.

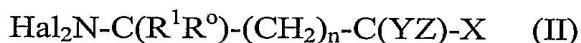
청구항 11

제 1 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 유도체의 농도가 0.1 내지 100 mM이며, pH 범위는 3 내지 4.8인 조성물.

청구항 12

화학식 II의 화합물 또는 그의 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하고, 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 및 바이러스 활성을 가지며, 박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스 활성에 의해 야기되는 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물:

[화학식 II]



[식 중, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며;

R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

R° 은 C_1-C_6 알킬이거나; 또는

R^1 및 R° 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6) 시클로알킬 고리를 형성하며;

n은 0 이거나 또는 1 내지 3의 정수이며;

Y 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 $-NH_2$ 이며;

Z 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

X 는 $-SO_3H$ 또는 $-SO_2NH_2$ 이다];

여기서, 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염, C_1-C_6 알카놀과의 에스테르 및 치환기 X가 결합된 탄소 원자에 결합된 $-NH_2$ 기의 C_1-C_6 알카노일 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 조성물에서의 화학식 II의 화합물 또는 그의 유도체의 농도는 0.1 내지 100 mM이며, pH 범위는 3 내지 4.8 임.

청구항 13

화학식 II의 화합물 또는 그의 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는, 박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스 활성에 의해 야기되는 감염의 예방 또는 치료를 위한 안정화된 조성물:

[화학식 II]



[식 중, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며;

R^1 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^0 은 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

R^1 및 R^0 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C_{3-6}) 시클로알킬 고리를 형성하며;

n 은 0 이거나 또는 1 내지 3 의 정수이며;

Y 는 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $-\text{NH}_2$ 이며;

Z 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

X 는 $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 이다];

여기서, 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염, C_{1-6} 알카놀파의 에스테르 및 치환기 X 가 결합된 탄소 원자에 결합된 $-\text{NH}_2$ 기의 C_{1-6} 알카노일 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 조성물에서의 화학식 II 의 화합물 또는 그의 유도체의 농도는 0.1 내지 50 mM이며, pH 범위는 2 내지 7 입.

청구항 14

제 12 항에 있어서, 그의 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 또는 항바이러스 용도에 필요한 그의 장기간 안정성을 보장하는 용기 내에 존재하는 조성물.

청구항 15

화학식 II 의 화합물 또는 그의 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는, 박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스 활성에 의해 야기되는 감염의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물:

[화학식 II]



[식 중, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며;

R^1 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^0 은 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

R^1 및 R^0 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C_{3-6}) 시클로알킬 고리를 형성하며;

n 은 0 이거나 또는 1 내지 3 의 정수이며;

Y 는 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $-\text{NH}_2$ 이며;

Z 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

X 는 $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 이다];

여기서, 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염, C_{1-6} 알카놀파의 에스테르 및 치환기 X 가 결합된 탄소 원자

에 결합된 $-\text{NH}_2$ 기의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알카노일 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되며;

상기 조성물에서의 pH 범위는 2 내지 7 이며;

상기 조성물은 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 또는 항바이러스 활성을 가짐.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 화학식 II 의 화합물 또는 그의 유도체의 농도가 0.1 내지 100 mM 인 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 안정화된 형태인 조성물.

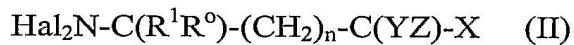
청구항 18

제 17 항에 있어서, 그의 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 또는 항바이러스 용도에 필요한 그의 장기간 안정성을 보장하는 용기 중에 존재하는 조성물.

청구항 19

화학식 II 의 화합물 또는 그의 유도체의, 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 및 항바이러스의 양 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스 활성으로 인해 야기되는 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제 :

[화학식 II]



[식 중, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며;

R^1 은 수소 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬이며;

R^0 은 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬이거나; 또는

R^1 및 R^0 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$) 시클로알킬 고리를 형성하며;

n 은 0 이거나 또는 1 내지 3 의 정수이며;

Y 는 수소, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬 또는 $-\text{NH}_2$ 이며;

Z 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬이며;

X 는 $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 이다];

여기서, 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알카놀과의 에스테르 및 치환기 X 가 결합된 탄소 원자에 결합된 $-\text{NH}_2$ 기의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알카노일 유도체로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 20

제 19 항에 있어서, pH 범위가 2 내지 7 인 약제.

청구항 21

제 19 항에 있어서, 화학식 II 의 화합물 또는 그의 유도체의 농도가 0.1 내지 100 mM 인 약제.

청구항 22

제 19 항에 있어서, 안정화된 형태로 존재하는 약제.

청구항 23

제 19 항에 있어서, 등장성의 생리학적으로 균형잡힌 약제.

청구항 24

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, L929 마우스 폐 상피 세포 및 1 차 인간 섬유아세포 두가지 모두에 대항하는 1 시간 째의 그의 IC₅₀ 대 1 시간째에 에세리키아 콜라이 (*Escherichia coli*) 에 대항하는 그의 최소 살박테리아 농도의 비율로 정의되는 치료 지수가 1,000 내지 5,000 인 조성물.

청구항 25

N,N-디클로로-2,2-디메틸타우린, N,N-디클로로-1,1,2,2-테트라메틸타우린, N,N-디브로모-2,2-디메틸타우린, N,N-디브로모-1,1,2,2-테트라메틸타우린, N,N-디클로로-2,2,3,3-테트라메틸-β-알라닌, N,N-디클로로-3,3-디메틸호모타우린 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 유도체가 약제학적으로 허용되는 염 및 C₁-C₆ 알카놀과의 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 26

박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스의 성장 또는 감염 및 감염원의 확산을 제어 또는 방지하는 방법으로서, 상기 방법이 제 1 항의 조성물의 유효량을 성장 또는 확산의 상기 제어 또는 예방에 필요한 인간을 제외한 영역, 공간 또는 용구에 적용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 화학식 I 의 화합물 또는 그의 유도체가 제자리 (*in situ*)에서 제조되는 방법.

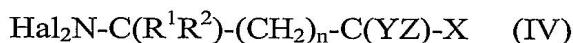
청구항 28

제 26 항에 있어서, 처리될 용구가 식품, 동물 사료, 외과용 기구, 외과용 설비, 상기 목적으로 이용되는 의료 장치 및 설비로 이루어진 계열로부터 선택되는 방법.

청구항 29

화학식 IV 의 화합물 또는 그의 유도체:

[화학식 IV]



[식 중, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로젠이며;

R¹ 은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

R² 은 C₁-C₆ 알킬이거나; 또는

R¹ 및 R² 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₆) 시클로알킬 고리를 형성하며;

n 은 0 이거나 또는 1 내지 3 의 정수이며;

Y 는 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 -NH₂ 이며;

Z 는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며;

X 는 -SO₃H 또는 -SO₂NH₂ 이다];

여기에서, 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염, C₁-C₆ 알카놀과의 에스테르, 및 치환기 X 가 결합된 탄소

원자에 결합된 $-NH_2$ 기의 C_1-C_6 알카노일 유도체로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 30

제 29 항에 있어서, 하기인 화학식 IV 의 화합물 또는 그의 유도체:

R^1 이 C_1-C_6 알킬이며;

n 이 0, 1 또는 2이며;

Y 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

Z 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;

X 가 $-SO_3H$ 또는 $-SO_2NH_2$ 임;

여기서, 상기 유도체가 약제학적으로 허용되는 염 또는 C_1-C_6 알카놀파의 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 31

제 29 항에 있어서,

Y 및 Z 가 수소이며;

X 가 $-SO_3H$ 이며;

상기 유도체가 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 IV 의 화합물 또는 그의 유도체.

청구항 32

제 29 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 IV 의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 :

N,N -디클로로-2,2-디메틸타우린;

N,N -디클로로-1,1,2,2-테트라메틸타우린;

N,N -디브로모-2,2-디메틸타우린;

N,N -디브로모-1,1,2,2-테트라메틸타우린;

N,N -디클로로-2,2,3,3-테트라메틸- β -알라닌; 및

N,N -디클로로-3,3-디메틸호모타우린.

청구항 33

제 29 항에 있어서, Hal 이 클로로인 화학식 IV 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 34

박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스 활성으로 인해 야기되는 감염의 예방 또는 치료를 위한, 제 29 항의 화학식 IV 의 화합물 또는 그의 유도체를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 35

포유류에서의 박테리아, 미생물, 진균 또는 바이러스 활성에 의해 야기되는 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제로서, 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 및 항바이러스의 양의 제 29 항의 화학식 IV 의 화합물을 포함하는 약제.

청구항 36

박테리아, 미생물, 포자, 진균 또는 바이러스의 성장 또는 감염 및 감염원의 확산을 제어 또는 예방하는 방법으로서, 유효량의 제 29 항의 화학식 IV 의 화합물을 성장 또는 확산의 제어 또는 예방에 필요한 인간을 제외한 영역, 공간 또는 용구에 적용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 37

N,N-디클로로-2,2-디메틸타우린.

청구항 38

N,N-디클로로-2,2-디메틸타우린의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

명세서

1. 기술 분야

[0001] 본 발명은 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 및 항바이러스 화합물 및, 할로겐을 방출하는 능력을 가진 아미노산 및 그의 유도체 기재의 조성물, 및 요법에서의 상기 조성물들의 신규한 용도에 관한 것이다. 또다른 변형예로서, 본 발명은 활성 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 및 항바이러스 화합물 및 조성물 및 요법에서의 상기 조성물의 신규한 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 명세서는 또한 신규한 화합물 및 조성물의 사용 방법을 기술한다. 본 명세서는 추가로 상기 화합물의 제조 방법을 기술한다. 더 구체적으로는, 상기 할로겐화 아미노산 및 그의 유도체는 또한 본원에서 아미노산으로 명명한다. 천연 아미노산의 예시는 타우린, 호모타우린, 알라닌, β -알라닌, 오르니틴 및 γ -글루탐산, 또는 γ -아미노부티르산 (GABA) 이다. 할로겐화 아미노산 제조를 위한 비천연 아미노산 출발 재료의 비제한적 예시에는 1-아미노-1-메틸에탄술폰산, 2-아미노-2-메틸프로판술폰산, 1,1-디메틸-2-아미노-2-카르복시에탄술폰산, 아미노트리메틸렌 포스폰산, 2-아미노-5-포스포노펜탄산, 아미노에틸포스폰산 디에스테르, 예컨대 디에틸에스테르, 1-아미노-1-메틸에탄 포스폰산, 1-아미노-2-메틸에탄 포스폰산, 1-아미노-2-메틸프로판 포스폰산, 류신 포스폰산, 4-아미노-4-포스포노부티르산, (\pm) 2-아미노-5-포스포노발레르산, (+) 2-아미노-5-포스포노발레르산, d, l-2-아미노-3-포스포노프로파온산, 2-아미노-8-포스포노옥탄산, 알라닌 봉소산, β -알라닌 봉소산 또는 류신 봉소산 및 그의 염이 포함된다.

[0003] 상기 출발 재료는 그의 에스테르 또는 염의 형태로 이용될 수 있다. 포스폰산의 저급 알킬 에스테르가 본 발명의 디할로 아미노포스폰산 및 그의 유도체의 제조에 바람직한 에스테르이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 할로겐에는 클로로, 브로모 및 요오도가 포함된다.

[0004] [0005] N-할로 또는 N,N-디할로 아미노산에 대한 출발 재료는 일반적으로 공지되어 있거나, 또는 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 상기 재료는 문헌 [Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8 (13), FEMS Microbiol. Lett., 70, 23-28 (1990), Synth. Commun. 2725-2731 (1994), FEMS Microbiol. Lett. 108, 225-230 (1993), Neurosci. Lett. 21: 77-92 (1981), Br. J. Pharmacol. 75, 65] 및 예를 들어, [Prof. R. Noyori Nobel Lecture' Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities'dated December 8, 2001] 에 기재되어 있다.

[0006] 다수의 N,N-디할로겐화 아미노산이 공지되어 있다. 상기 아미노산 및 그의 유도체와 관련하여, 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 항진균 및 항바이러스 특성을 가진 신규한 조성물을 제공한다.

[0007] 본 발명은 또한 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 포자박멸성, 항미생물, 항진균 및 항바이러스 특성을 가진 다수의 신규한 N,N-디할로겐화 아미노산 및 그의 유도체에 관한 것이다.

2. 배경기술

[0008] [0009] 감염을 일으키는 그들의 능력으로 공지된 신체의 면역 세포, 중성백혈구 및 마크로파지는 미생물 및 정상 또는 신생물성 (암) 세포를 파괴하고 면역 반응을 조절하는 반응성 산소 대사물을 생성할 수 있다.

[0010] 중성백혈구는 면역적 자극, 박테리아 감염 및/또는 기타 막 변화에 대한 반응으로서 활성화될 수 있다. 그 결과, 이들은 수퍼 산화물 라디칼, 예컨대: HOO^\cdot , O_2^\cdot 및 OH^\cdot 을 제공한다. 100 내지 150 mM 의 생리학적 농도에서의 클로라이드 이온 (Cl^-) 은 H_2O_2 에 의해 산화되는데, 이는 미엘로페옥시다아제 (중성백혈구 내의 효소)에 의해 촉매되어 하이포염산 (HOCl) 및 HCl 을 형성한다.

[0011]

HOC1 의 생리학적 생성은 생화학적 신호의 복잡한 네트워크에 의한 피드백 저해를 통해 염증히 조절된다. HOC1 은 10^6 개의 활성화 중성백혈구 당 2×10^{-7} M 의 농도로 생성된다. 상기 양의 HOC1 은 약 150×10^6 에 세리키아 콜라이 (*E. coli*) 박테리아를 살상하는 것으로 추산된다. 일단 HOC1 가 생성되면, 이는 복잡한 세포계 내의 다중적인 산화가능한 기질과의 반응에 의해 신속하게 분해된다. 이에 따라, 반응성 산소-대사물의 농도는 수 시간 내에 탐지불가한 수준까지 떨어질 것으로 예측된다. 그러나, 중성백혈구가 그의 HOC1 를 이용하여 대량의 훨씬 더 오래 존재하는 산화물, 예컨대 N-클로라민을 생성한다는 것이 증명되었다. 상기 오래 존재하는 산화물은 세포 환경의 pH 에 따라 타우린의 모노클로라민 (NCT, 또는 N-클로로타우린) 및 타우린의 디클로라민 (NNDCT, 또는 N,N-디클로로타우린) 으로서 생성된다. 상기 산화물들은 강력한 항미생물성이며, 방어 시스템에서 뿐만 아니라 숙주체 내에서의 싸이토카인 및 성장 인자의 조절에서 중요한 역할을 한다.

[0012]

3. 관련 분야의 설명

[0013]

독일 특허 출원 4041703 에서 W. Gottardi 는 N-클로로타우린의 알칼리 금속염을 기재한다. 상기 출원은 N-클로로타우린을 순수한 물질로서 분리하는 것은 가능하지 않으며, 제자리에서 (*in situ*) 제조되는 경우 희석물 용액의 형태로만 존재하는 것이 가능하다는 것을 언급한다. 이후의 업적은 N-클로로타우린이 하기에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음을 확립했다. 상기 독일 특허 출원은 또한 결정 형태의 N-클로로타우린의 순수한 알칼리 금속염의 제조를 기재한다. 이는 또한 인간에 대한 의약 적용에서의 소독제 및 살박테리아제로서의 상기 염의 용도를 개시한다. 상기 독일 특허 출원은 타우린을 알칼리 금속 클로르아미드, 예컨대 N-클로로 벤젠 슬론아미드 나트륨(클로라민-B) 또는 N-클로로-4-메틸-벤젠 슬론아미드 나트륨(클로라민-T)과 반응시킴에 의한 알칼리 금속염의 제조법을 기재한다. 클로라민-B 및 클로라민-T 은 문헌 [Merck Index, Thirteenth Edition, 2001, Entries 2084 및 2085, page 356] 에 수록되어 있다.

[0014]

W00222118 에서 W. Gottardi 등은 특히 나트륨염 형태인 N-클로로타우린을, 진균성 감염, 예컨대 급성 또는 만성 비부비동염 또는 기타 진균성 감염, 예컨대 이염, 피부염, 기관지염, 다양한 형태의 결핵, 예컨대 폐포자증, 성기의 진균성 감염, 예컨대 질염, 자궁내막염, 귀두염, 위장관의 진균성 감염, 예컨대 구내염, 위식도염, 위창자염, 또는 비뇨기의 진균성 감염, 예컨대 신우신장염, 요관염, 방광염, 또는 요도염의 치료에 유용한 것으로 기재한다.

[0015]

최근, Gelder 등은 N,N-디클로로타우린을 분말로서 합성 및 분리했다 (Gelder, N. M.; Bowers, R. Synthesis and characterization of N,N-dichlorinated amino acid: Taurine, Homotaurine, GABA and L-leucine J. Neurochemical Research. 2001; 26: 575-578). N-클로로타우린 (NCT) 및 N,N-디클로로타우린 (NNDCT) 은 그의 UV 스펙트럼으로 식별될 수 있다. NNDCT 는 $332.9 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ 의 몰 흡광도로 302 mM 에서 최대 흡광을 갖는다. 상기 값들은 문헌 [Gottardi, W.; Nagl, M. Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 9, 411-421] 유래이다. NCT 는 $415 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ 의 몰 흡광도로 252 nm 에서 최대 흡광을 갖는다.

[0016]

문헌 [Juan M. Antelo 등, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2000, 2109-2114] 은 N-클로로타우린의 가역적 불균등반응에서 일반적인 산-염기 촉매를 기재한다. 상기 저자는 또한 pH 2 내지 2.5 에서의 N-클로로타우린의 불균등반응에 의한 N,N-디클로로타우린 용액의 제조 및 pH = 1.88 에서의 N,N-디클로로타우린의 안정성을 기재한다. N,N-디클로로타우린의 손실은 100 시간 후 5% 미만이었다.

[0017]

발명의 개요

[0018]

바람직한 것으로 특징화되던 또는 바람직한 것으로 특징화되지 않은 본 발명의 임의의 국면 또는 특색은, 바람직한 것으로 특징화되던 또는 바람직한 것으로 특징화되지 않은 기타 특색과 조합될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 바람직한 것으로 기재된 특색, 예를 들어 pH 범위, 또는 특별한 조성에 대한 특이적인 pH (예를 들어, 특별한 화학식의 특정 N,N-디알로 아미노산) 가 본 발명을 벗어나지 않고도 또 다른 조성물 (또 다른 특별한 화학식의 N,N-디알로 아미노산) 과 조합될 수 있다. 상기 사항은 또한 치환기들의 임의의 조합에 대해서도 적용된다. 예를 들어, 바람직한 것으로 특징화된 치환기는 바람직한 것으로 특징화되지 않은 임의의 기타 치환기와 조합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 가장 광범위한 국면에서는, 하기 화학식 I 의 N,N-디알로아미노산 또는 그의 유도체를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다:

화학식 I



[0019]

A 는 수소 또는 Hal_2N 이며 - 여기서 Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며; R 은 탄소 탄소 단일 결합 또는 탄소수 3 내지 6 의 2 가 시클로알킬렌 라디칼이며, R^1 은 수소, 저급 알킬 및 기 $-COOH$ 이며; R^o 은 수소 또는 저급 알킬이며; n 은 0 이거나, 또는 1 내지 13 의 정수이거나, 또는 R^1 및 R^o 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6) 시클로알킬 고리를 형성하며; Y 는 수소, 저급 알킬 또는 $-NH_2$ 또는 $-N\text{Hal}_2$ 이며; Z 는 수소 및 저급 알킬이며; X' 는 수소, $-COOH$, $-CONH_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-P(=O)(OH)_2$ 또는 $-B(OH)_2$ 이다. R 이 2 가 시클로알킬렌 라디칼이면, n 은 정수 11 을 초과하지 않는다.

즉, n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11 일 수 있다. 환언하면, 산성 기 X' 를 포함하는 아미노산은 16 개 까지의 사슬 원자를 가질 것이다. 2 가 시클로알킬렌 라디칼 또는 2 가 라디칼 $-(CH_2)_n-$ 에서, 1 개의 수소는 $-N\text{Hal}_2$ 로 치환될 수 있다. 본 발명의 N,N-디할로아미노산이 3 개까지의 $-N\text{Hal}_2$ 기를 가질 수 있는 경우, 1 또는 2 개의 $-N\text{Hal}_2$ 기를 가진 N,N-디할로아미노산이 바람직하다. 1 개의 $-N\text{Hal}_2$ 기를 가진 N,N-디할로아미노산이 가장 바람직하다. 상기 기는 산성 기 R^1 (R^1 이 $-COOH$ 인 경우) 또는 X' 의 오메가 위치에 대하여 알파-, 베타-, 감마-, 텔타-, 엡실론- 등에 존재할 수 있다.

[0021]

화학식 I 의 화합물의 유도체에는 약제학적으로 허용되는 염, 저급 알카놀파의 에스테르, 치환기 X' 이 결합된 탄소 원자에 결합된 $-NH_2$ 기의 저급 알카노일 유도체가 포함된다. 용어 "저급" 은 본 국면에서 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 가진 잔기를 포함한다.

[0022]

바람직한 구현예에서, R 은 탄소 탄소 단일 결합이며, n 은 0 이거나, 또는 1 내지 7 의 정수이며, 더욱 바람직하게는 0 이거나, 또는 1 내지 5 의 정수, 가장 바람직하게는 0 이거나 또는 1 내지 3 의 정수, 즉, 1, 2 또는 3 이다. 관심대상은 또한 n=4 또는 n=5 또는 n=6 또는 n=7 또는 n=8 또는 n=9 인 N,N-디할로아미노산이다.

[0023]

본 발명의 바람직한 조성물은, N,N-디할로아미노산 또는 그의 유도체의 농도가 0.1 내지 100 mM 이며, pH 범위가 약 3 내지 약 4.8, 3.0 내지 4.5, 또는 3.5 내지 4.5, 또는 약 3.5 인 조성물을 포함한다.

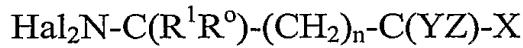
[0024]

또다른 조성물은 N,N-디할로아미노산 또는 그의 유도체의 농도가 0.1 내지 50 mM 이며, pH 범위가 약 2 내지 약 7, 약 3 내지 약 6, 3 내지 약 4.8, 약 3 내지 4.5, 또는 3.5 내지 4.5, 또는 약 3.5 이다.

[0025]

본 발명은 또한, 화학식 II 의 N,N-디할로-아미노산 또는 그의 유도체를 포함하는 신규한 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항바이러스 및 항진균 조성물을 제공한다:

화학식 II



[0026]

상기 화학식에서, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며; R^1 은 수소, 저급 알킬 및 기 $-COOH$ 이며; R^o 은 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 R^1 및 R^o 은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6) 시클로알킬 고리를 형성하며; n 은 0 이거나, 또는 1 내지 3 의 정수이며; Y 는 수소, 저급 알킬, $-NH_2$ 또는 $-N\text{Hal}_2$ 이며; Z 는 수소 및 저급 알킬이며; X 는 $-COOH$, $-CONH_2$, $-SO_3H$ 또는 $-SO_2NH_2$ 이다.

[0028]

화학식 II 의 화합물의 유도체에는 약제학적으로 허용되는 염, 저급 알카놀파의 에스테르, 치환기 X 가 결합된 탄소 원자에 결합된 $-NH_2$ 기의 저급 알카노일 유도체가 포함된다. 용어 "저급" 은 본 국면에서 탄소 원자가 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4 개인 잔기를 포함한다.

[0029]

화학식 I, II, III 또는 IV 의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 양이온파의 염이 포함된다. 화학식 III 및 IV 의 화합물을 하기에 기재되어 있다. N,N-디할로아미노산의 염에는 $-COOH$,

$-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 기를 가진 염기의 염이 포함된다. 약제학적으로 허용되는 염에는 또한 암모늄, 알칼리 금속, 마그네슘 또는 칼슘 염, 및 임의의 유기 아민염이 포함된다. 알칼리 금속염, Mg, Ca 및 Al 염이 관심대상이다. 알칼리 금속염이 특히 관심대상이며, 특히 리튬, 나트륨 또는 칼륨염이 관심대상이다.

[0030] 산 부가염의 예시에는, 이에 한정되지 않으나, 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기산염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기염 등이 포함된다. 약제학적으로 허용되는 염에는, 이에 한정되지 않으나, 히드로할라이드, 설페이트, 메토설페이트, 메탄설페이트, 톨루엔술포네이트, 니트레이트, 포스페이트, 말레이트, 아세테이트, 락테이트 등이 포함된다.

[0031] 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418] 또는 [The Merck Index, Thirteenth Edition, 2001, Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. on pages MISC-22 and MISC-23]에서 찾을 수 있으며, 이들은 모두 전부 참고문헌으로 본원에 포함된다.

[0032] 치환기 X 가 결합된 탄소 원자에 결합된 $-\text{NH}_2$ 기의 약제학적으로 허용되는 산 부가염에는, 다른 것들 중에서도 특히 염산, 술풀산, 포스폰산, 질산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 캄포르술폰산 및 기타 산과의 염이 포함된다.

[0033] 화학식 I, II, III 또는 IV 의 화합물의 추가적인 유도체에는, 저급 알카놀과 기 $-\text{COOH}$ 또는 $-\text{SO}_3\text{H}$ 의 에스테르 및 치환기 X 가 결합된 탄소 원자에 결합된 아미노기의 저급 알카노일 유도체가 포함된다.

[0034] 화학식 I, II, III 또는 IV 의 화합물의 추가적인 유도체에는, 아미노산 분자의 특정 기가 보호기에 의해 보호된 N,N-디할로-아미노산이 포함된다. "보호기"는 (a) 바람직하지 않은 화학 반응에 반응성 기가 참여하지 않도록 보존하고; (b) 반응성 기의 보호가 더 이상 필요하지 않게 된 후에는 용이하게 제거될 수 있는 화학기를 의미한다.

[0035] "아미노-보호기"는 그것이 없을 경우에 특정 화학 반응에 의해 변형되는 반응성 아미노기를 보존하는 보호기를 의미한다. 아미노 보호기의 비제한적 예시에는, 포르밀기 또는 탄소수 2 내지 4 의 저급 알카노일기, 특히 아세틸 또는 프로피오닐기, 트리틸 또는 치환 트리틸기, 예컨대 모노메톡시트리틸기, 디메톡시트리틸기, 예컨대 4,4'-디메톡시트리틸 또는 4,4'-디메톡시트리페닐메틸기, 트리플루오로아세틸, 및 N-(9-플루오레닐-메톡시카르보닐) 또는 "FMOC" 기, 알릴옥시카르보닐기 또는 할로카르보네이트로부터 유도된 기타 보호기, 예컨대 ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$) 아릴 저급 알킬 카르보네이트 (예컨대, 벤질클로로카르보네이트로부터 유도된 N-벤질옥시카르보닐기), 예컨대 벤질옥시카르보닐 (CBZ 기), 또는 비페닐알킬 할로 카르보네이트로부터 유도된 것, 또는 3 차 알킬 할로 카르보네이트, 예컨대 3 차-부틸할로카르보네이트, 특히 3 차 부틸클로로-카르보네이트, 또는 디(저급)알킬디카르보네이트, 특히 디(t-부틸)-디카르보네이트, 및 프탈릴기가 포함된다.

[0036] 본원에 이용된 바와 같은 용어 "조성물"은 고체, 예컨대 분말, 분말 등의 혼합물, 애멸전, 서스펜션 뿐만 아니라 용액을 포함하는, 각종 형태의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 지칭한다.

[0037] 한 국면에서, 조성물 및 그의 용도에는, 공지된 N,N-디할로-아미노산 또는 그의 유도체가 포함된다. 또 다른 국면에서, 조성물 및 그의 용도에는 신규한 N,N-디할로아미노산 또는 그의 유도체가 포함된다. 어느 경우라도, 조성물은 산성 형태로 유지될 수 있으며, 즉 pH 7 미만, 예를 들어 6.8, 즉 약 2 내지 약 7 의 pH, 즉, 2.0 내지 6.8, 2.5 내지 6.5, 2.5 내지 6.0, 또는 2.5 내지 5.0, 또는 3.0 내지 5.0 의 pH 범위, 또는 약 3.5 의 pH 이다. 상이한 환경에서, pH 는 5 미만으로 유지될 수 있으며, 즉 pH 범위가 약 3 내지 4.5, 또는 3.5 내지 4.5 이거나, 또는 pH 가 약 3.5 이다. 중요한 점은, 조성물의 pH 가 산성이라는 점이다. pH 의 선택은, N,N-디할로아미노산의 특이적 용도 (시험관내 또는 생체내), 치료될 감염의 유형 (예를 들어, 감염이 박테리아, 효모, 진균 또는 바이러스에 의해 초래된 것인지 여부), 감염 부위 (예를 들어, 눈, 후두 또는 요도 또는 임의의 표적 조직 또는 장기의 감염인지 여부), 감염의 심한 정도, 환자의 감수성 등을 포함하는 다수의 인자에 좌우될 것이다.

[0038] 또 다른 국면에서, 본 발명의 조성물, 용액에서 N,N-디할로아미노산의 농도는 0.1 내지 100 밀리몰 농도 (mM) 이다.

[0039] 추가 국면에서, 상기 조성물은 등장성이며, 생리학적으로 균형잡힌 것이다.

[0040] N,N-디할로아미노산은 HOCl 와는 상당히 상이한데, 이는 이들이 상당한 살박테리아 활성을 가진 산화 잠재력을 유지하지만, HOCl 보다는 덜한 독성이기 때문이다. N,N-디할로아미노산은 또한 영향반기 쉬운 표적 분자 산화 전에 소정의 거리를 확산할 만큼 충분히 안정적이다. n=0 또는 5 이하의 정수인 경우 본 발명의 저분자량 N,N-디할로아미노산은 더욱 친수성인 분자이다.

[0041] 놀랍게도, 본 발명의 N,N-디할로-아미노산이 강한 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 및 항바이러스 특성을 가지면서도, 낮은 세포독성을 갖는다는 것을 발견했다.

[0042] 추가 국면에서, 본 발명의 조성물은 박테리아, 미생물, 포자, 진균 및 바이러스 감염 또는 오염의 치료 또는 예방을 위한 조성물로서 이용가능하게 하기 위한 조건을 만족하도록 안정화된다.

[0043] 또다른 국면에서, 조성물의 안정화는 조성물을 박테리아, 미생물, 포자, 진균 및 바이러스 감염 또는 오염을 제어할 충분한 안정성을 보장하는 용기 내에 저장함으로써 제공된다.

[0044] 본 발명은 화학식 III 의 N,N-디할로아미노산 또는 그의 유도체를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다:

화학식 III



[0045] A 는 수소 또는 Hal₂N 이며 - 여기서, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며; R 은 탄소 탄소 단일 결합 또는 탄소 원자수 3 내지 6 의 2 가 (C₃-C₆) 시클로알킬렌 라디칼이며; R¹ 은 수소, 저급 알킬 및 기 -COOH 이며; R² 은 저급 알킬이거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들의 결합된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₆) 시클로알킬 고리를 형성하며; n 은 0 이거나, 또는 1 내지 13 의 정수이며; Y 는 수소, 저급 알킬 또는 -NH₂ 또는 -NHal₂ 이며; Z 는 수소 및 저급 알킬이며; X' 는 수소, -COOH, -CONH₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, -P(=O)(OH)₂ 또는 -B(OH)₂ 이다. R 이 2 가 (C₃-C₆) 시클로알킬렌 라디칼인 경우, n 은 정수 11 을 초과하지 않는다. 환연하면, 산성기 X' 를 포함하는 아미노산은 16 개 이하의 사슬 원자를 가질 것이다. 임의로는 2 가 (C₃-C₆) 시클로알킬렌 라디칼 또는 2 가 라디칼 -(CH₂)_n- 에서, 1 개의 수소는 -NHal₂ 로 치환될 수 있다.

본 발명의 N,N-디할로아미노산이 3 개 까지의 -NHal₂ 기를 가질 수 있는 한편, 1 또는 2 개의 -NHal₂ 기를 가진 N,N-디할로아미노산이 바람직하다. 1 개의 -NHal₂ 기를 가진 N,N-디할로아미노산이 가장 바람직하다.

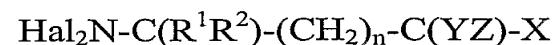
상기 기는 산성 기 R¹ (R¹ 이 -COOH 인 경우) 또는 X' 의 오메가-위치에 대하여 알파-, 베타-, 감마-, 델타-, 엡실론 등에 존재할 수 있다.

[0047] 화학식 III 또는 IV (하기에 기재됨) 의 화합물의 유도체에는, 약제학적으로 허용되는 염, 저급 알카놀과의 에스테르, 치환기 X 또는 X' 가 결합된 탄소 원자에 결합된 -NH₂ 기의 저급 알카노일 유도체가 포함된다. 용어 "저급" 은 본 국면에서 탄소수가 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4 인 잔기를 포함한다.

[0048] 바람직한 구현예에서, R 은 탄소 탄소 단일 결합이며, n 은 0 이거나, 또는 1 내지 7 의 정수, 더욱 바람직하게는 0 이거나 또는 1 내지 5 의 정수, 가장 바람직하게는 0 이거나 또는 1 내지 3 의 정수이다.

[0049] 또다른 국면에서, 살박테리아, 항박테리아, 항-감염, 항미생물, 포자박멸성, 소독, 항진균 및 항바이러스 활성을 가진 조성물은 화학식 IV 의 N,N-디할로아미노산 또는 그의 유도체를 함유하여 제공된다:

화학식 IV



[0051] [식 중, Hal 은 클로로, 브로모 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이며; R¹ 은 수소, 저급 알킬 및 기 -COOH 이며; R² 는 저급 알킬이거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₆) 시클로알킬 고리를 형성하며; n 은 0 이거나 또는 1 내지 3 의 정수이며; Y 는 수소, 저급 알킬 또는 -NH₂ 이며; Z 는 수소 및 저급 알킬이며; X 는 -COOH, -CONH₂, -SO₃H 또는 -SO₂NH₂ 이며; 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는

염, 저급 알카놀파의 에스테르, 및 치환기 X 가 결합된 탄소 원자에 결합된 -NH₂ 기의 저급 알카노일 유도체이다].

[0052] 또 다른 국면에서, 화학식 IV 의 신규한 N,N-디할로아미노산 또는 그의 유도체를 함유하는 상기 기재된 조성물에서, R¹ 은 수소, 또는 저급 알킬이며; n 은 0, 1 또는 2 이며; Y 는 수소 또는 저급 알킬이며; Z 는 수소 및 저급 알킬이며; X 는 -SO₃H 또는 -SO₂NH₂ 인 것이며 ; 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염 또는 저급 알카놀파의 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0053] 추가 국면에서, 화학식 IV 의 신규한 N,N-디할로아미노산을 함유하는 상기 기재된 조성물에서, Y 및 Z 는 수소이며; X 는 -SO₃H 이며; 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0054] 또 다른 국면에서, Hal 은 클로로이다.

[0055] 바람직한 유도체는 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0056] 또 다른 국면에서, 상기 기재된 조성물은 하기의 화합물 또는 그의 유도체를 함유하며; 상기 유도체는 약제학적으로 허용되는 염 및 저급 알카놀파의 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0057] N,N-디클로로-2,2-디메틸타우린;

[0058] N,N-디클로로-1,1,2,2-테트라메틸타우린;

[0059] N,N-디브로모-2,2-디메틸타우린;

[0060] N,N-디브로모-1,1,2,2-테트라메틸타우린;

[0061] N,N-디요오도타우린;

[0062] N,N-디클로로-2-메틸타우린;

[0063] N,N-디클로로-2,2,3,3-테트라메틸-β-알라닌;

[0064] N,N-디클로로-3,3-디메틸호모타우린;

[0065] N,N-디클로로-2-메틸-2-아미노-에탄술폰산; 및

[0066] N,N-디클로로-1-메틸-에탄술폰산;

[0067] N,N-디클로로아미노-트리메틸렌 포스폰산;

[0068] N,N-디브로모-2-아미노-5-포스포노펜탄산;

[0069] N,N-디클로로아미노-에틸포스폰산 디에스테르, 예컨대 디에틸에스테르;

[0070] N,N-디클로로-1-아미노-1-메틸에탄 포스폰산;

[0071] N,N-디클로로-1-아미노-2-메틸에탄 포스폰산;

[0072] N,N-디클로로-1-아미노-2-메틸프로판 포스폰산;

[0073] N,N-디클로로-류신포스폰산;

[0074] N,N-디클로로-4-아미노-4-포스포노부티르산;

[0075] (±) N,N-디클로로-2-아미노-5-포스포노발레르산;

[0076] N,N-디클로로-(+) 2-아미노-5-포스포노발레르산;

[0077] N,N-디클로로 d, l-2-아미노-3-포스포노프로파온산;

[0078] N,N-디클로로-2-아미노-8-포스포노옥탄산;

[0079] N,N-디클로로-류신붕소산 또는

[0080] N,N-디클로로-β-알라닌 붕소산 또는

[0081] 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

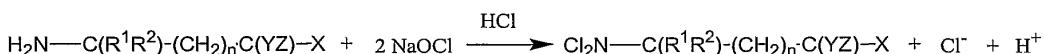
- [0082] 또 다른 국면에서, 화학식 I, II, III 또는 IV 의 N,N-디할로아미노산 및 그의 유도체를 함유하는 본원에 기재된 조성물은 Hal 이 클로로인 것이다.
- [0083] 또 다른 국면에서, 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유한다
- [0084] 본 발명의 포스폰산 또는 봉소산은 2 개의 상이한 탄소 원자에 결합된 2 개 이상의 히드록실기를 가진 비환식 또는 환식일 수 있는, 10 개 이하의 탄소 원자를 가진 디히드록시 화합물, 예컨대 에틸렌 글리콜, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판 디올, 만니톨, 디에틸렌 글리콜, 1,2-헥산 디올, 글리세롤, 디에탄올아민, 피나콜 또는 기타 유사한 디히드록시 화합물과 조합될 수 있다. 일부의 경우, 상기 조합은 본 발명의 봉소산 또는 포스폰산의 안정성을 증강시킨다.
- [0085] 또한, 임의의 국면에서의 본 발명에 대해 기재된 모든 특징, 특성 및 범위는, 관심대상이거나 또는 특별하거나 또는 그렇지 않은 것으로 기재되었는지 여부와 무관하게, 서로 조합될 수 있다. 예를 들어, 본원에 제시된 화학식에서 관심대상의 치환기는, 본원에 기재된, 또 다른 더욱 광범위하게 정의된 강조되지 않은 치환기와 조합될 수 있다. 예를 들어, 치환기 X 가 $-SO_3H$ 인 것은 치환기 Y 또는 Z 가 수소 이외의 것인 것과 조합될 수 있다.
- [0086] N,N-디할로-아미노산 및 유도체의 제조 방법
- [0087] N,N-디할로아미노산 및 유도체는 아미노산의 아미노기에서의 2 개의 수소 원자가 2 개의 할로겐 원자, 즉 클로로, 브로모 또는 요오도 원자와 치환되는 것을 유도하는 반응 조건 하에, 할로겐화 아미노산이 할로겐 공급원을 이용하여 제조되는, 아미노산 또는 그의 유도체의 반응에 의해 제조된다. 상기 방법들은 당업계의 숙련된 화학자에게 공지되어 있다.
- [0088] 본 발명의 한 국면에서, 출발 재료로서 이용되는 아미노산에는, 타우린, 호모타우린, β -알라닌, 오르니틴 및 γ -글루탐산, 및 γ -아미노부티르산 (GABA), 1-아미노-1-메틸에탄술폰산, 2-아미노-2-메틸프로판술폰산 또는 1,1-디메틸-2-아미노-2-카르복시-에탄술폰산 등이 포함된다. 예를 들어, 아미노트리메틸렌 포스폰산 또는 그의 염, 2-아미노-5-포스포노펜탄산 또는 그의 염, 아민화 (1R,2S)-(1,2-에폭시프로필)포스폰산 (또는 아민화 포스포마이신), 2-아미노에틸포스폰산 디에스테르, 예컨대 디에틸에스테르, 1-아미노-1-메틸에탄 포스폰산, 1-아미노-2-메틸에탄 포스폰산, 1-아미노-2-메틸프로판 포스폰산, 류신 포스폰산, 4-아미노-4-포스포노부티르산, (\pm) 2-아미노-5-포스포노발레르산, (+)2-아미노-5-포스포노발레르산, d,l-2-아미노-3-포스포노프로파온산 또는 2-아미노-8-포스포노옥탄산이 이용될 수 있다. 또 다른 국면에서, 상기 출발 재료는 그의 에스테르 또는 염의 형태로 이용될 수 있다. 또 다른 국면에서, 포스폰산의 저급 알킬 에스테르는 본 발명의 디할로 포스폰산 및 그의 유도체의 제조에 바람직한 에스테르이다. 모든 상기 출발 재료는 널리 공지되어 있거나, 시판되어 입수 가능하거나, 또는 널리 공지된 제조 방법으로 제조될 수 있다. 다수의 출발 재료가 시판되어 입수 가능하며, 예를 들어 Sigma-Aldrich로부터 입수 가능하다.
- [0089] 하기의 비제한성 할로겐 공급원은 N,N-디할로아미노산 및 그의 유도체 제조에 이용될 수 있다: HOCl 또는 그의 염 (예를 들어, NaOCl 또는 KOCl), N-할로아릴술폰아미드 염 [여기서, 아릴기는 1 또는 2 개의 방향족 고리를 가지면서 탄소수 6 내지 15 이거나, 또는 N-할로벤젠-술폰아미드 또는 N-할로-4-알킬벤젠술폰아미드 (여기서, 알킬기는 탄소수 1 내지 4 의 저급 알킬, 메틸 또는 에틸이다) 와 같이 1 개의 방향족 고리를 가지면서 탄소수 6 내지 10, 또는 6 내지 8 이다]. N-할로벤젠-술폰아미드 또는 N-할로-4-알킬벤젠술폰아미드는 종종 그의 염 형태, 예를 들어 알칼리 염, 예를 들어 그의 나트륨 또는 칼륨염의 형태로 이용된다. 가장 빈번하게 이용되는 시약은 그의 나트륨 염 형태인 N-클로로벤젠술폰아미드 및 N-클로로-4-메틸-벤젠술폰아미드이며, 이는 이들이 시판되어 용이하게 입수 가능하기 때문이다. 기타 비제한적 할로겐 방출 시약 또는 공급원은 HC10₂, N-클로로-숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드, N-요오도숙신이미드, Cl₂, Br₂, I₂, 티오닐클로라이드, 포스텐, PCl₃, PCl₅, 및 염화 시약, 예컨대 수영장에 이용되는 것, 또는 이를 시약의 조합일 수 있다.
- [0090] 기타 아미노산 출발 재료에는, 2,2-디메틸하이포타우린, 1,1,2,2-테트라메틸-하이포타우린, 2,2-디메틸타우린, 1,1,2,2-테트라메틸타우린, 2,2,3,3-테트라메틸- β -알라닌, 및 3, 3-디메틸호모타우린이 포함된다.
- [0091] 할로겐 공급원의 한 분자가 1 개의 할로겐을 방출하는 경우, 아미노산 또는 유도체 분자의 각 출발 아민에 대해서 명확하게 할로겐 공급원의 2 개 이상의 분자가 이용된다. N,N-디할로아미노산 및 그의 유도체의 제조의 더욱 상세한 사항은 실시예에 제시했다.

[0092] 시판되어 입수가능한 것이 아닌 경우, 본 발명의 화합물 제조를 위한 포스폰산 출발 재료가 당업자에게 공지된 과정에 따라 제조될 수 있다. 참고 문헌으로는, 예를 들어 [Yuan, C 등, New Strategy for the Synthesis of Functionalized Phosphonic acids, Heteroatom Chem. 1997, 8 (2) 102-122; Yuan, C., 등, New strategy for the Synthesis of Functionalized Phosphonic acids, Pure Appl. Chem. 1996, 68 (4), 907-12; A Versatile Route to Substituted Organophosphonic acids, J. Am. Chem. Soc., 1990, 31, 2933; G. M. Kosolapoff, The Synthesis of Phosphonic and Phosphinic Acids, Organic Reactions, Vol. 6 (1951)] 및 이들에 인용된 참고문헌을 참고한다.

[0093] 봉소산 출발 재료 및 그의 에스테르는, 예를 들어, 다른 회사들 중에서도 특히 Acros Organics (Fischer Scientific) 또는 Ryscor Science, Inc. (Raleigh, North Carolina)로부터 시판되어 입수가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 과정에 따라 제조될 수 있다. 참고 문헌으로는, 예를 들어 [Webb, K. S. and Levy D. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 5117; Suzuki, A. Pure Appl. Chem. 1994, 66, 213; Miyaura, N. and Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; Suzuki, A. J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147-168 ; Kamatani, A. and Overman, L. E. J. Org. Chem. 1999, 64, 8743-8744, Yang, W.; Gao, S.; Wang, B. "Boronic Acid Compounds as Potential Pharmaceutical Agents "Med. Res. Rev. 2003, 23, 346-368, and references cited therein and Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B.; Kramer, G. W., "Organic Synthesis via Boranes" Wiley-Interscience : New York, 1975].

[0094] 본 발명에 따른 화합물에는 또한 그의 개별적인 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 뿐만 아니라, 상기 화합물의 라세미 혼합물이 포함된다. 개별적인 이성질체, 예컨대 순수한 R, S, RR, SS, RS, SR 등은 부분입체이성질체 화합물의 쌍을 구성하는 광학활성 분할체를 이용한 이성질체 혼합물의 처리로 제조될 수 있다. 부분입체이성질체 화합물은 분리될 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 당업계에 공지된 과정을 이용하여 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성 (예컨대, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 가지므로, 이들은 그의 상이한 점의 장점을 취해 쉽게 분리될 수 있다. 상기 부분입체이성질체는 크로마토그래피로, 바람직하게는 용해도 차를 근거로 하는 분리 또는 분할 기법에 의해 분리될 수 있다. 화합물의 입체이성질체의 그의 라세미 혼합물로부터의 분할에 적용가능한 기법의 더욱 상세한 사항은 문헌 [Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)] 및 그의 인용 참고문헌에서 찾을 수 있다.

[0095] N,N-디할로아미노산 제조를 위한 전형적인 반응식은 하기에 도시할 수 있다:



[0096]

[식 중, R¹, R², n, X, Y 및 Z 는 상기 기재된 의미를 갖는다].

[0097] 아미노산 출발 재료는 저급 알카놀 (예를 들어, 메탄올 또는 에탄올)에 용해시키며, 산성으로 만든다. 상기 용액에, NaOCl 수용액을 첨가한다. 반응은, 아미노기의 염소화 및 나트륨 클로라이드의 침전을 초래한다. 용매는 낮은 온도, 예를 들어 30°C 미만에서 증발시키며, 잔사를 수득한다. 잔사는 용매 중에 취하며, N,N-디할로아미노산은 저급 알카놀 수성상과 혼화성이 아닌 용매로 추출하여 분리한다. 유사하게, N,N-디할로-아미노산은 아미노산 출발 재료와 HOCl 을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0098] 따라서, 브로모 유사체는 할로겐화제로서의 NaOBr 를 이용하여 제조할 수 있다.

[0099] 문헌 [J. Marcinkiewicz et al 2000 (J of Inflammatory Research 49, 280-289)]에 따르면, NNDCT (N,N-디클로로타우린)은 HOCl 과 타우린을 pH 5에서 반응시켜 용액 중에서 합성할 수 있다. NNDCT는 또한 Bunte 염 ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$)의 산화로 생성될 수 있으며 (Chinake 등 Oxyhalogen-sulfur chemistry: kinetics and mechanism of the oxidation of a Bunte salt 2-asminoethanethio sulfur acid by chlorite. Phys. Chem. Chem. Phys. 2001; 3: 4957-4964), 하이포타우린 ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$)은 클로라이트 (ClO_2^-)의 산화로 생성될 수 있다 (Martincigh, B. S.; Mundoma, C.; Simoyi, R. H.; Antioxidant chemistry: Hypotaurine-taurine oxidation by chlorite. J. Phys. Chem. A. 1998 ; 102: 9838-9846).

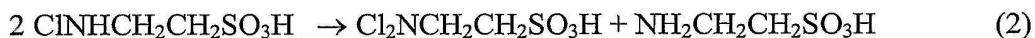
[0101] 반응은 반응식 1 내지 6에 나타냈다:



Bunte 염

N-클로로로타우린

[0102] [0103] N-클로로로타우린은 불균화반응하여 산성 용액 중에서 N,N-디클로로로타우린 및 타우린을 형성한다:



N,N-디클로로로타우린

타우린



하이포타우린

타우린

[0104] [0105] HOCl은 남아있는 하이포타우린으로 타우린으로 신속하게 산화시키거나:



[0106] [0108] 또는 하이포타우린을 N-클로로하이포타우린으로 신속하게 산화시킬 수 있다:

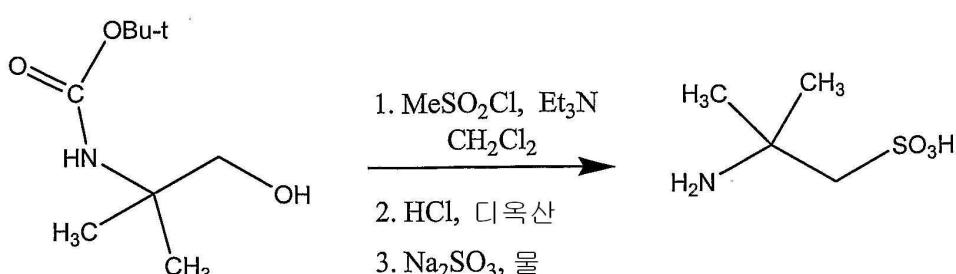


[0109] [0110] 매우 산성인 조건에서는, HOCl은 N-클로로하이포타우린을 N,N-디클로로로타우린으로 산화시킨다:

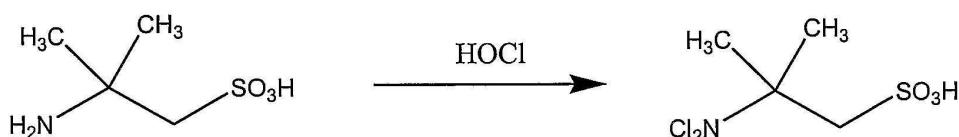


[0111] [0112] 아미노기가 결합된 탄소에 결합된 하나 이상의 저급 알킬기를 가진 화합물은 더욱 안정한 디 할로겐화 아미노산이다.

[0113] 상기 화합물들은 하기와 같이 제조될 수 있다:



Tet. Lett. 1996, 37(40), 7319-7322



원하는 분자

[0114] [0115] N,N-디할로-아미노산의 유도체는 본원에서 개시된 아미노-기 보호제를 이용한 아미노기의 보호, 예를 들어, 벤질옥시카르보닐 (CBZ) 유도체 형성에 이어, 예를 들어 메틸 아민과 같은 저급 알킬 아민을 가진 술폰아미드로 전환될 수 있는 술포닐 클로라이드의 형성에 의해 제조될 수 있다. 유사하게, 술포닐 클로라이드는 벤질아민과 반응시킬 수 있으며, 수득되는 벤질술폰아미드는 기 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 로 변환될 수 있다. 이후, 보호기는 당업

계의 숙련된 화학자에게 자체로 공지된 방법으로 제거될 수 있다. 이용될 수 있는 적합한 보호기의 포괄적인 목록은 문헌 [T. W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999]에서 찾을 수 있다.

[0116] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 화합물의 유리된 산 또는 염기를 화학량론적 또는 더 많은 양의 적당한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매 중에서; 일반적으로, 예를 들어, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올과 같은 비수성 매질 중에서, 또는 이들 두 가지의 혼합물 중에서 반응시켜 제조될 수 있다. 본 발명의 염은 또한 예를 들어 이온 교환으로 제조할 수 있다.

[0117] 염은 또한 독일 특허 출원 4041703 (W. Gottardi)에 기재된 방법과 유사한 방법을 포함하는 자체 공지된 기타 방법으로 N,N-디할로아미노산을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0118] N,N-디할로아미노산의 나트륨염은 나트륨 염과 저급 디알킬 셀레이트, 예컨대 디메틸 또는 디에틸 셀레이트를 나트륨 비카르보네이트의 존재 하에 반응시켜 저급 알킬 에스테르로 전환될 수 있다.

[0119] 치환기 X 또는 X' 가 -CO₂-NH₂ 인 아미드가 당업계의 숙련된 화학자에게 널리 공지된 방법으로 제조된다.

N,N-디할로아미노산 및 유도체의 사용 방법

[0120] N,N-디할로아미노산 및 그의 유도체는 비교적 낮은 농도에서 미생물을 살상하며 상당히 높은 농도로도 진핵 세포에서는 용인될 수 있는 항미생물제이다. 상기 범위의 치료 활성 및 선호되는 치료 지수는 생체내 병원의 파괴에서 클로라민의 생리학적 역할을 고려하면 절대적으로 중요하다. 눈, 피부 또는 임의의 기타 민감한 부위와 같은 조직에 적용되는 항미생물 제품에 대해서, 그의 안전성과 효능이 타협될 수 없다. 이에 따라, 감염 치료를 위한 인간에서의 상기 제품(들)의 사용은 본 출원인의 긍정적인 결과에 의해 지지된다.

[0121] 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 하기의 잠재적인 적용 분야를 갖는다: 콘택트 렌즈 세척제, 박테리아 불활성화, 눈, 일반 외과 제제, 외과용 기구 소독, 의료 장치 및 설비 소독, 치과 기구 소독 및 표면 영역의 소독을 포함하는 식품 위생에서의 적용. 이들은 또한 HIV, A 형 간염, 호흡기 세포융합 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 (West Nile virus), HSV-1, HSV-2, SARS, 인플루엔자 및 파라-인플루엔자 바이러스, 피코르나바이러스 및 백시니아 바이러스 (폭스바이러스에 대한 모델로서)를 포함하는, DNA 및 RNA 클래스의 바이러스 모두의 바이러스 불활성화를 위해, 바이러스 박멸 유효성을 가진 화합물로서 백신 제형물 (보존성의 잠재적 아쥬반트로서)에 유용하다. 추가로, 상기 화합물들은 또한 진균 감염, 예컨대 급성 또는 만성 비부비동염 또는 기타 진균 감염, 예컨대 이염, 피부염, 기관지염, 폐렴균 (Pneumonia's), 예컨대 폐포자충, 성기의 진균 감염, 예컨대 질염, 자궁내막염, 귀두염, 위장관의 진균 감염, 예컨대 구내염, 위식도염, 위창자염, 또는 요도의 진균 감염, 예컨대 신우신장염, 요관염, 방광염, 또는 요도염의 치료에 유용하다. 추가로, 본원에 기재된 조성물은 에세리키아 콜라이 (Escherichia coli), 리스테리아 모프조싸이토겐스 (Listeria mofzocytogenes), 스타필로코코스 아우레우스 (Staphylococcus aureus), 메티실린 저항성 스타필로코코스 아우레우스 (MRSA), 슈도모나스 아에루기노사 (Pseudomonas aeruginosa), 락토바실러스 (Lactobacillus), 효모, 반코마이신 저항성 엔테로코코스 (enterococcus), 사상균, 및 탄저병의 포자를 포함하는 포자를 포함하는 다수의 기타 미생물에 대항하는 항미생물 활성을 갖는다. 특히, 본 발명의 용액은 바실러스 안트라시스 (Bacillus anthracis)의 각종 상이한 균주의 치료에 유용할 수 있다. 반코마이신 저항성 박테리아, MRSA 및 기타의 것은 본 발명의 조성물로써 쉽게 파괴된다.

[0122] 본 발명의 추가 국면에서, 상처 치유 촉진, 개방된 상처에서의 병원 감소, 상처 오염제거, 눈 소독 또는 오염제거, 구강 소독, 항진균 요법, 안과학, 구강 외과수술 치의학, 귀에 대한 적용, 폐 감염에서의 병원 감소, 화상에서의 병원 감소, 세척, 이식용 장기에서의 감염 하중 감소, 자가 또는 인공 조직 이식에서의 박테리아 하중 감소, 구강 소독 항진균 요법, 균막을 형성하는 낭성 섬유증 또는 기타 질환의 치료, 바이러스 감염의 치료, 피부병의 치료 및 조직 복구 및 재생으로 이루어진 균으로부터 선택되는 각종 의학적 상태의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료가 필요한 부위에 용액을 적용함으로써 본 발명의 용액을 이용하는 것을 포함한다.

[0123] 대략 25 입방 cm 크기의 만성 상처에 대한 이용을 위한 투여량은, 1 일 1 내지 10 회 적용되는, NNDCT 인 활성 성분을 2 내지 200 mg 함유하는 용액 30 ml 의 범위일 수 있다. 특정한 경우, 조성물은 0.1 내지 100 mM의 활성 성분을 함유할 수 있다. 기타 적용에서의 투여량은 항미생물 활성이 필요한 위치 및 감염 정도에 따라 표면적에 적용될 것이다.

본 발명의 조성물

- [0126] 한 국면에서, 용액 형태의 조성물은 삼투압적으로 균형잡혀 있고, 최소한의 세포독성을 갖는다.
- [0127] 또 다른 국면에서, 본원에 기재된 조성물은, L929 마우스 폐 상피 세포 및 1 차 인간 섬유아세포 모두에 대항하는, 1 시간 째 그의 50% 저해 농도 세포독성 지수 (IC_{50}) 대 37°C 에서 1 시간 동안 에세리키아 콜라이 (*Escherichia coli*) ATCC 11229에 대항하는 그의 최소 살박테리아 농도의 비율로서 정의되는 치료 지수가 약 1,000 내지 약 5,000 이다.
- [0128] 본 발명의 조성물이 무독성이며 항박테리아 특성을 가지므로, 이들은 항미생물 특성이 요망되는 임의의 적용에서 유용하다. 상기 적용에는, 이에 한정되지 않지만, 상처, 화상 및 아구창의 치료; 세척; 조직 부위 (예를 들어, 수술 전후)의 세정; 눈 적용 (예를 들어, 콘택트 렌즈 세정 용액 또는 안과적 외과수술 이전, 도중 또는 이후 눈 세척); 피부과적 적용, 건선; 및 당업자에게 자명한 다수의 적용이 포함된다. 의료 설비, 기구, 장치 또는 식품 (육류, 과실, 채소에 한정되지 않음)을 포함하는 표면, 및 박테리아 균막 제거 또는 감소를 포함하는 식품 접촉 표면에 대한 표면 상의 병원 제거 또는 감소가 포함된다. 유사한 적용시 이용되는 다수의 항-감염 조성물과는 달리, 본 발명의 조성물은 최소 내지 전무한 부작용을 갖는다.
- [0129] 화학식 I, II, III 또는 IV의 N,N-디할로아미노산 및 그의 유도체를 함유하는 본 발명의 조성물은, 붕대 또는 상처 드레싱을 포함하는 다수의 적용에 포함될 수 있다. 생리학적으로 균형잡힌, 산성 용액 형태의 조성물은 상처 치료 프로토콜에서 특별히 고안된 붕대와 조합되어 이용될 수 있다. 특별 붕대에는, 본 발명의 용액과 같은 국소 치료 재료가 그것을 통해 적용될 수 있도록 하는 개구 또는 "창문"을 포함할 수 있다.
- [0130] 본원에서는 또한 용기 내에 포장된 본 발명의 조성물을 포함하는 제조품의 성형품이 개시된다. 본 발명의 조성물과 접하는 용기의 표면은 산화제와 반응하지 않는 재료로 제조된다.
- [0131] N,N-디할로아미노산 및 그의 유도체 용액의 안정성은 환자에 의한 이용에 실용적인 상이한 형태의 패키지 이용을 가능하게 한다. 상기 용액은 테플론으로 라이닝된 나사마개가 있고 기체 막음을 보장하도록 테이프로 밀봉한 여러 개의 1 회용 (single-use) 30 ml 갈색 유리병에 포장될 수 있다. 한 국면에서, 동일한 용액을 250 ml 갈색 유리병 또는 250 ml 비반응성 플라스틱병에 포장할 수 있다. 그러나, 5 리터까지의 병도 이용할 수 있는데, 이는 그렇게 더 큰 부피는 화상 치료에 실용적이기 때문이다. 상기 용기들에서의 저장은 본원에 상세하게 기재된 조성물의 이용에 필요한 장기간 안정성을 보장한다. 예를 들어, 냉장고에 저장된 바이알에 본원에 기재된 농도 범위의 N,N-디클로로타우린 용액은, 3 개월의 기간 후 $t = 0$ 일 때의 N,N-디클로로타우린의 13% 이하의 손실이 있다. 추가적으로, 패키지는, 성분 A가 성분 B와 혼합되어 최종 생성물, N,N-디할로아미노산 또는 그의 유도체를 형성하는 이중 챔버 시스템 (dual chamber system)을 포함할 수 있다.
- [0132] 한 국면에서, 본 발명의 용액은 1 회용 용기에 저장될 수 있다. 또 다른 국면에서, 본 발명의 용액은 각종 상이한 크기 및 구조의, 본원에 개시된 원하는 적용에 적합한 상이한 체적을 가진 1 회용 용기에 저장될 수 있다. 일부 적용에서, 예를 들어, 본 발명의 용액은, 임의로는 쓰고버리는 1 회용 30 ml 용기에 저장될 수 있다. 한 국면에서, 본 발명의 조성물은 실온에서 불활성 기체 하에 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 분말로서 저장될 수 있다.
- [0133] 본 발명의 조성물은 하기의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다: 등장성을 수득하기 위한 염화나트륨, 베퍼, 안정화제, 용매, 풍미제 (경구 또는 비강인두 투여 및 식품 산업의 경우), 보존제, 희석제, 증량제 및 기타 보조 물질 또는 부형제. 이용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제의 구체적인 예시는, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995)]에 기재되어 있으며, 이를 개시는 본원에 전부 참고문헌으로 포함된다. 일반적으로, 물, 적합한 오일, 식염수, 저급 알콜 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 용액에 적합한 담체일 수 있다. 한 국면에서 용액은 수가용성 또는 수성 매질 가용성 형태인 활성 성분, 예를 들어 염을, 적합한 안정화제 및 필요한 경우 베퍼 물질과 함께 포함한다. 추가로, 용액은 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 담체는 상기 기재한 당 분야의 표준 참고문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy]에 기재되어 있다.
- [0134] 상기 조성물은 추가로 기타 활성 성분, 예컨대 HCl 또는 기타 항박테리아제를 본 발명의 N,N-디할로아미노산의

안정성 또는 관능을 방해하지 않는 한 함유할 수 있다.

[0135] 본 발명의 조성물 중의 N,N-디할로아미노산의 양 또는 농도는 넓은 범위에 걸쳐 가변적일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 N,N-디할로아미노산의 조성물을 0.001 내지 100 중량%으로 함유할 수 있다. 100% 인 경우, 상기 조성물은 임의의 담체 물질없이 분말의 형태로 적용될 수 있다. 조성물의 전형적인 범위는 N,N-디할로아미노산의 조성물의 0.1 내지 95 중량%, 예를 들어, 0.1 내지 50 중량%, 또는 0.1 내지 10 중량%, 예를 들어, 0.5 내지 5 중량% 일 수 있다. 용액에서, 일반적으로 더 낮은 농도의 N,N-디할로아미노산이 적용된다. 예를 들어, 행굼제 또는 스프레이의 경우 1 내지 2% 농도가 적당할 수 있다.

[0136] 비강인두 적용의 경우, pH 가 3.5 내지 5 인, N,N-디할로아미노산 또는 그의 염의 1% 용액을 함유하는 비강 투여용 카테터 적용이 각 처리시 약 10 내지 15 ml 의 용액을 이용하여 수주간 이용될 수 있다. 각 처리 후, 행굼 용액은 흡입제거될 것이다.

본 발명의 조성물을 이용하는 구체적인 방법

[0138] 한국면에서, 본 발명의 조성물은 국소적으로 투여 또는 이용된다.

[0139] 본 발명의 산성 용액은 일반적인 의약 및 국지적으로 적용되는 치료에 반응하지 않는 깊은 상처를 가진 다수의 환자 치료에 이용될 수 있다. 한국면에서, 본 발명은 상처 치유, 개방된 상처에서의 병원 감소, 상처의 오염제거, 눈 소독 또는 오염제거, 구강 오염제거, 항진균 요법, 눈 적용, 폐 감염에서의 병원 감소, 화상에서의 병원 감소, 세척, 이식용 장기에서의 감염 하중 감소, 자가 또는 인공 조직 이식에서의 박테리아 하중 감소, 구강 소독 항진균 요법, 낭성 섬유증 또는 관련 질환의 균막의 치료, 바이러스 감염의 치료, 피부병의 치료 및 조직 복구 및 재생으로 이루어진 군으로부터 선택되는 각종 의학적 상태의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료가 필요한 부위에 대한 용액의 적용으로써 본 발명의 용액을 이용하는 것을 포함한다. 본 발명의 용액을 이용하여 치료될 수 있는 균막의 비제한적 예시에는, S. Kjelleberg 및 S. Molin 에 의해 "Is there a role for quorum signals in bacterial biofilms?" 로 제목이 붙여진 개론 문헌 (PMID : 12057677 (MEDLINE 을 위한 PubMed 지수)) 에 인용된 것이 포함된다.

[0140] 본 발명의 용액은 박테리아 하중을 감소시켜 상처 치유를 개선함에 있어서 유효할 수 있다. 상기 용액은 잘 용인될 수 있고, 상처 조직을 개선하며, 그의 치료 도중 환자는 더 적은 통증을 보고하여 선행기술의 용액과 비교시 괴사조직제거에 대한 필요성이 감소한다.

구강 케어

[0142] 본 발명의 산성 용액은 병에 걸린 영역을 행굼으로써 아구창 (구강 궤양) 또는 단순 포진 (cold sore) 치료에 이용될 수 있다. 예를 들어, 상기 용액은 단순 포진을 1 일 3 내지 4 회 적용하고, 매 회 2 내지 3 회 적용하며, 용액을 상처에 20 내지 30 초 동안 접촉시킴으로써 이용될 수 있다. 상기 용액은 또한 치과 및 구강 위생을 위한 구강 행굼제로서 또는 감염 제어를 위해 이용될 수 있다. 상기의 경우, 용액은 인후 감염과 대적하기 위한 가글 용액 (gargling solution) 으로서 이용될 수 있다. 상기 용액은 더욱 특이적인 영역에 대해서는 면봉의 보조로 적용될 수 있다. 상기 용액은 환자의 요구 및 조건에 따라서 1 일 1 회 또는 수 회 이용될 수 있다.

눈 케어

[0144] 생리학적으로 균형잡힌, 본 발명의 산성 용액은 외래체의 제거, 행굼 또는 눈의 세척을 위해 식염수 용액 대신에 이용될 수 있다. 이는 또한 외과 수술 이전 또는 이후 눈 및 주변 조직의 소독을 위해 국소적으로 적용될 수 있다. 또한, 용액은 환자의 요청 및 조건에 따라 1 일 1 회 또는 수회 이용될 수 있다. 용액은 필요하다면 눈에 직접 접촉하여 적용될 수 있다. 또한, 거즈를 적시고, 포화된 거즈를 눈에 1 분 또는 수 분 동안 적용함으로써 적용될 수 있다. 또한, 포화된 거즈로 눈을 가볍게 닦아냄으로써 눈을 세정하기 위해 이용될 수 있다. 용액은 또한 소형 눈 세척기에 부어, 상기 세척기를 눈에서 전복시켜, 눈꺼풀을 깜빡이도록 한다.

[0145] 생리학적으로 균형잡힌, 본 발명의 산성 용액은 눈의 감염방지 또는 오염방지 처리를 위해 이용될 수 있다. 추가로, 이는 신생아 눈의 감염제거에서 질산은의 대체물로서 이용될 수 있다.

[0146] 본 발명의 용액은 성인 및 소아에서 눈 세정용으로 이용될 수 있다. 예를 들어, 각종 바이러스 감염, 박테리아 또는 진균 감염용으로 이용될 수 있거나, 또는 병원성 작용물이 본 발명의 용액을 이용하여 유효하게 처리될 수 있다. 본 발명의 용액으로 성공적으로 치료될 수 있는 병원성 작용물의 비제한적 예시에는, 클라미디

아 트라코마티스 (*chlamydia trachomatis*), 임질균 뿐만 아니라, 기타 박테리아, 진균 및 바이러스 감염이 포함된다.

[0147] 독자는 본 발명의 용액이 이에 제한되지 않으나, 당뇨성 궤양, 괴저, 정맥 궤양, 육창, 압력 궤양, 물린 상처, 급성 외상 상처, 외과적 상처 및 화상을 포함하는 다수의 상이한 유형의 상처 치료에서의 적용성을 갖는다는 것을 이해할 것이다. 본 발명의 조성물은 또한 예를 들어, 치아, 치주 및 눈 처치 도중에 세척 용액으로서 유용하다. 본 발명의 조성물은 또한 조직 부위의 수술 전후 세정 및 아구창 치료용 가글 용액으로서 이용될 수 있다.

피부 소독을 위한 용액의 이용 방법:

[0149] 본 발명의 용액은 또한 감염된 피부 치료에 이용될 수 있다. 감염의 의학적 징후를 보이는 환자의 피부에서, 본 발명의 용액은 감염된 피부의 영역에 직접 적용될 수 있다. 당업계에 공지된 표준 적용 방법을 이용한 감염된 피부로의 용액의 1회 이상 적용 후, 용액의 소독 특징을 알 수 있을 것이다.

폐 감염에서의 병원 감소:

[0151] 본 발명의 용액은 폐 감염에서의 병원 감소를 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 각종 바이러스 또는 박테리아 및 진균 감염은 본 발명의 용액으로 유효하게 치료될 수 있다. 본 발명의 용액 이용으로 유효하게 치료될 수 있는 감염의 비제한적 예시에는, 폐에 존재하는 탄저병 포자 및 스트렙 박테리아 등을 포함하는 폐에서의 폐렴 유발 박테리아의 감소가 포함된다.

부인과학에서의 본 발명의 용액의 이용 방법:

[0153] 본 발명의 조성물은 부인과 감염, 예컨대 요로 감염 등의 치료에 이용될 수 있다. 예를 들어, 각종 미생물, 효모 (예를 들어, 미오야일리아 (*Moyailia*), 캔디다 알비坎스 (*Candida albicans*) 등), 박테리아 감염, HSV-2, HIV 또는 기타 병원이 본 발명의 용액을 이용하여 유효하게 치료될 수 있다. 임의로는, 본 발명의 용액 적용은 부인과 감염 치료용의 기타 의약과 함께, 예를 들어, 성병이 있는 것으로 추정되는 임산부 환자의 산도 세척용, 및 잠재적으로는 병원 산실에서 출생 직후 신생아의 목욕 및 세척 용액으로서 또는 투석실에서의 카테터 및 단락 (shunt)에 대한 소독제로서 이용될 수 있다.

국소 감염 치료로서의 이용 방법:

[0155] 본 발명의 화합물은 상기 상태에서 이용하기 위한 크림, 연고 또는 로션에 이들을 혼입시킴으로써 국소 감염 치료에 이용될 수 있다. 상기 크림, 연고 또는 로션은 광범위한 피부 상태에 이용될 수 있으며, 피부의 외피 (표피) 층 아래에 존재하는 미생물에 대한 화합물의 항미생물 활성 전달을 위한 침투 증강제를 혼입할 수 있다.

외과적 부위 감염 방지를 위한 이용 방법:

[0157] 본 발명의 등장성 용액은, 빈번히 입원 기간 연장 및 때때로 사망으로 유도하는 외과 부위 감염 발생 방지를 위해 수술 도중 관류세정용으로 이용될 수 있다. 식염수를 대신한 본 발명의 용액의 이용은 특히, 감염 확률이 10%로 높을 수 있는 위 수술 및 지연 수술의 경우 상기 감염 위험을 실질적으로 감소시킬 수 있다.

의료 장치 및 외과적 처리의 소독을 위한 이용 방법:

[0159] 본 발명의 용액은, 임플란트 및 장치가 이용되거나 또는 임플란트가 설치될 환자에 대한 감염을 방지하기 위해 의료 장치 및 외과적 임플란트의 표면 상에서의 병원 감소용으로 이용될 수 있다.

[0160] 상기 용액은 또한 상기 감염에 특히 노출되기 쉬운 카테터 및 단락 (shunt)의 입구 포트에 발생하는 감염을 감소 또는 제거하기 위해 이용될 수 있다.

표면 소독을 위한 이용 방법:

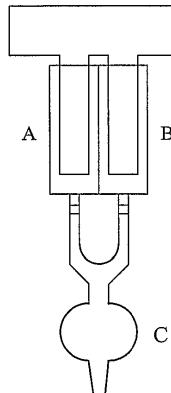
[0162] 본 발명의 용액은, 존재할 것으로 의심될 수 있는 감염성 병원의 감소 또는 제거를 위해 빈 공간, 운반 기구 내부 또는 기타 상기 넓은 한정된 공간의 표면에, 미스트를 발생시키는 장치 (에어로졸화)를 통해 또는 직접 적용될 수 있다. 상기 적용에서, 감염 병원이 검출된 수술실 또는 세균전 시약이 분산된 공간, 운반 기구 및 기타 표면에서의 오염제거에 이용될 수 있다.

식품 안전성 개선을 위한 이용 방법:

- [0164] 본 발명의 용액은 식품 (이에 제한되지 않으나, 육류, 과실 및 야채)에 대한 병원 감소를 위해 이용될 수 있다. 상기 용액은 식품에 대한 세척제 또는 미스트로서 적용될 수 있거나, 또는 상기 식품을 상기 용액에 침잠시킬 수 있다. 타우린은 상기 적용의 주된 잔류 생성물이며, 타우린은 인간 식품에서 안전한 것으로 여겨지는 핵심 영양소이다.
- [0165] 본 발명의 용액은 또한 식품 제조시 이용되는 표면들 및 조리 기구로부터의 병원의 이동을 방지하기 위해 상기 표면들 및 조리 기구에 적용될 수 있다.
- [0166] 항미생물 보존제로서의 이용 방법:
- [0167] 본 발명의 화합물은, 주사, 주입용 또는 제조시 용액으로 적당량의 상기 화합물을 혼입시켜 눈에 대한 용도로 의도한 용액에 미생물이 생존하지 못하도록 보장하는 수단으로서 이용될 수 있다.
- [0168] 항미생물제로서의 이용 방법:
- [0169] 수술용 카테터에 감염성 작용물의 이동 위험을 감소시키기 위해 외과의 및 간호사의 손을 안전하고 신속하게 소독하는 수단으로서 본 발명의 용액이 이용될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 용액은 외과적 절개 영역에서 환자의 피부로부터 (수술 전 및 이후) 감염성 작용물을 제거하기 위해 이용될 수 있다.
- [0170] 상처 케어 방법:
- [0171] 장기적으로 지속되는 불치 상처를 가진 환자는 매일을 기본으로, 전형적으로는 1 일 약 1 또는 2 회 본 발명의 산성 조성물로 처리되어야 한다.
- [0172] 본 발명의 용액은 하기와 같이 이용될 수 있다: 거즈 재료 또는 거즈 패드를 충분한 양의 용액으로 미리 적혀 포화시킨 후, 비틀어 짜서 과량의 용액을 제거한다. 이는 본 발명의 용액과 반응하여 유효성을 감소시키는 거즈에 존재하는 종들을 제거한다. 상기 과정 후 상기 거즈는 축축해지지만, 적셔지지는 않는다. 이어서, 추가적인 용액을 적용해 거즈를 완전히 축축하게 하여, 상처에 즉시 적용한다. 대안적으로는, 거즈를 상처에 적용한 후, 추가적인 용액을 적용할 수 있다. 전형적으로는, 상처 부위는 용액으로 적신 거즈로 포장하고, 임의로는 바세린 거즈를 상기 포장된 상처 위에 적용시켜 축축하게 유지하여 오염 균류로부터 유리되어 있도록 할 수 있다. 이어서, 상처 부위를 당업계의 표준대로 상처 드레싱으로 감쌌다. 상기 용액은 또한 기계적인 과정으로써, 임의의 의사 조직을 제거할 상처 부위에 직접 그것을 부어 상처를 청결하게 하기 위해 이용될 수 있고, 또한 세정제 또는 관류세정용으로 이용할 수 있다.
- [0173] 환자들은 또한 환자로 하여금 드레싱을 제거할 필요없이 본 발명의 용액을 상처 부위에 주기적으로 공급할 수 있도록 하는, NovaCal에 의해 공급되는 "상처 케어 키트"를 이용할 수 있다. 상기 키트는 사용 용이성, 이동성 및 재감염에 대한 상처 노출의 극적인 감소를 제공한다. 상기 상처 케어 키트는 본 발명의 용액 및 붕대 재료를 포함하는 패키지를 포함한다. 종종 상기 키트는 본 발명의 용액 및 용액과 조합하여 이용하기 위한 특화된 붕대를 포함하는 패키지를 포함한다. 상기 특화된 붕대는 상처가 치유되는 동안 상처 주변의 피부를 건조하게 유지해 준다. 추가로, 상기 붕대는 가정에서 케어를 지속하는 환자가 있는 주치의의 사무실 또는 병원에서 적용될 수 있고; 내과의의 지시 하에 가정에서 적용 및 이용할 수 있거나; 또는 미약한 부상에 대해서는, 상처 케어 키트가 환자 혼자서 "의사 처방 없이 (over the counter)" 치료로서 이용될 수 있다.
- [0174] 특정 용도를 위한 포장
- [0175] 본 발명의 또 다른 국면에서, 본 발명의 용액은 개별적인 1 회용 용기에 용액을 포함하도록 포장될 수 있다. 1 회용 용기는 드레싱 또는 그와 동등한 것의 1 회 변경 적용을 위해 이용될 수 있다. 본 발명의 1 회용 용기는 일반적으로 이용되는 붕대와 동시에 이용될 수 있다. 본 발명의 또 다른 국면에서, 상처 케어 키트는 각종 적용에 대해 특화된 붕대와 함께 본 발명의 용액의 1 회용 용기를 포함할 수 있다.
- [0176] 본 발명의 또 다른 국면에서, 본 발명의 용액은 제 3의 혼합 챔버의 존재 또는 부재 하에 도면에 나타낸 바와 같은 이중 챔버 도구 또는 포장의 이용으로 제자리 (*in situ*)에서 제조될 수 있다.

[0177]

부위에서의 NNDCT 제조를 위한 이중 챔버



[0178]

[0179] 이중-챔버는 2 개의 주사기 또는 파우치로 이루어질 수 있다. pH 3.5에서 농도가 3.2 mM인 NNDCT 용액을 제조하기 위해서, 예를 들어, 챔버 A는 12.8 mM NaOCl 용액으로 채우고, 챔버 B는 산성화된 1.8% 식염수 용액에 용해된 3.3 mM 타우린으로 채운다. 챔버 B에서의 용액의 산성화도는 1 M HCl로 조정하여, 두 챔버 중의 용액을 일반적인 전달 투브 또는 혼합 챔버 C에서 혼합하는 경우, 반응은 원하는 NNDCT 농도 및 pH 값을 제공하게 된다. 타우린은 산성 용액에서 안정하고, NaOCl은 실온에서 안정하므로, 상기 기재된 부위에서의 (on-site) 제조 방법의 이용이 NNDCT 용액의 안정성 문제를 회피할 수 있도록 해 준다.

[0180]

실시예 1

[0181]

제조 방법

[0182]

시약: 모든 용액은 탈이온수 또는 Millipore 물로 제조했다. NaOCl (6%) 용액은 VWR에서 구입했다. 타우린은 Sigma에서 구입했다. NaCl 및 HCl은 시약 등급이다.

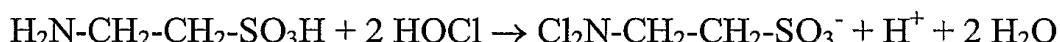
[0183]

N,N-디클로로타우린 (NNDCT)의 합성 및 특징화

[0184]

본 연구에서, NNDCT는 타우린 분말을 HOCl 용액 (pH 3.5)에, HOCl/타우린 비율을 2로 하여 용해시켜 제조했다.

[0185]



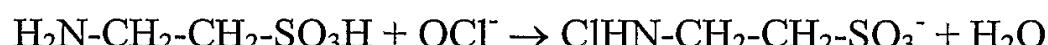
[0186]

pH 3.5인 0.9% NaCl 용액 중 1.6 mM의 NNDCT를 1 리터 제조하기 위해, 8.6 g의 NaCl을 1000-ml 부피의 플라스크에 넣은 후, 500 ml의 Millipore 물을 플라스크에 넣어 염을 용해시켰다. 2 ml의 1 M HCl을 NaCl 용액에 넣은 후, 22 ml의 0.158 M NaOCl을 첨가했다. 용액을 혼합했다. 이후, 0.267 g의 타우린을 플라스크에 첨가하고, 표시선까지 Millipore 물을 부피 플라스크에 채웠다. 용액을 5 분 동안 교반했다.

[0187]

NNDCT는 300 nm에서 최대 흡광 및 $370 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ 의 몰 흡수를 갖는다. OCl^- 용액 (pH 9.5)을 타우린 용액에 첨가할 때, N-클로로타우린 (NCT) ($\text{C}_1\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3^-$)은 생성되는 유일한 생성물이다.

[0188]



[0189]

NNDCT 및 NCT는 분광계로 구분 가능하다. NCT는 252 nm에서 최대 흡광을 갖는다. NNDCT의 수율은 300 nm에서 그의 흡광도로부터 계산되었다. 본 제조 방법은 NNDCT의 수율 91%를 제공했다. 요오드 측정 적정은 I_2/NNDCT 비율 2를 제공했다. 이는 NNDCT가 HOCl 2 산화 당량을 보유한다는 것을 시사한다. NNDCT 내의 두 염소 부분은 I^- 를 I_2 로 산화시킬 수 있다. NNDCT는 용액 중에 분해되나, 저온에서는 더욱 안정하다. NNDCT 용액 (pH 3.5)에 대한 안정성 연구는 3 가지 온도인 4°C, 실온 및 40°C에서 수행했다. 용액을 앰플에 밀봉했다. 세 가지 온도에서의 NNDCT의 안정성은 하기의 순서대로이다: 4°C > 실온 > 40°C. 냉장고 (4°C) 저장시 4 주 이내에, 5.4%의 NNDCT가 손실되었다 ($[\text{NNDCT}]_{\text{초기}} = 1.47 \text{ mM}$).

[0190] N,N-디클로로로타우린은 1 내지 10 의 pH 범위에서 물에 매우 가용성이다. N,N-디클로로로타우린은 UV 분광법으로 식별 및 정량적 측정이 가능하다. N,N-디클로로로타우린은 300 nm 에서의 최대 UV 흡광 및 $370 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 의 물 흡수를 갖는다.

[0191] NNDCT 는 휘발성이 아니다. pH 3.5 에서의 0.9% 식염수 중의 1.47 mM 용액을 두 개의 유리병에 채웠다. 한 병은 단단히 막았고, 나머지는 느슨하게 막았다. 실온에서 4 주 후 두 병에서의 NNDCT 의 농도는 차이가 없었다.

[0192] NNDCT 의 순수한 분말 형태 분리 및 불활성 분위기 하에서의 저장은 NNDCT 에 대한 더욱 안정한 공급원을 제공한다. 추가적으로, 필 포맷으로의 NNDCT 의 고체 매트릭스의 재제형화는 NNDCT 의 안정화를 보조한다. 상기 필 제형물은, 의도하는 약제학적 적용 (콘택트 렌즈 소독, 기타 적용) 에서의 이용 용이성을 제공하면서 분해를 방지하기 위해 선택된다.

[0193] 실시예 2

[0194] 항미생물 활성

[0195] **살박테리아 활성:**

[0196] 살박테리아 활성을 결정하기 위해, 에세리키아 콜라이 (*Escherichia coli*) (ATCC 11229) 를 이용했다. 박테리아 배양물을 멸균 식염수로 희석시켜, 접종재료를 제조했다. 각종 시험 품목들을 1.0×10^5 내지 2.0×10^5 콜로니 형성 단위 (CFU)/mL 박테리아를 이미 포함하는 각각의 판에 이동시키고, 가벼운 와류로 혼합시킨 후, 37°C 에서 1 또는 24 시간 동안 인큐베이션시켰다. 시험 품목이 소독제로서 이용되는 경우 생체내에서 제공될 수 있는 조건을 가능한 한 따라가려는 시도에서, 페트리 디쉬 중에 플레이팅된 박테리아는 중화제 첨가와는 독립적으로 (대조군), 중화제 첨가없이 정해진 노출 시간 후 즉시 수행되었다. 이에 따라, 0.1 mL 을 1 또는 24 시간의 노출 시간 후 제거하여 플레이팅했다. 플레이트를 37°C 에서 인큐베이션한 후, 박테리아의 개체수는 생존한 박테리아를 CFU/mL 로서 계수하기 위해 직접 콜로니 계수로써 계수했다. 양성 성장 대조군은 멸균 0.9% 식염수로 제조했다. 모든 시험 품목은 3 회 시험했다. 결과를 표로 만들어 각종 HC1 수준에서의 HOCl, OC1⁻, NNDCT 및 0.9% 식염수의 항미생물 유효성 비교를 보여준다. pH 3.5 에서, NNDCT 는 0.0149 내지 1.49 mM 에서 60 분째에 유효한 항미생물 농도를 나타냈으며, 0.000149 내지 1.49 mM 에서 24 시간째에 유효한 항미생물 농도 범위를 나타냈고, HOCl 에 대한 유효 항미생물 농도 범위는 60 분째에 0.016 및 24 시간째에 0.0016 mM 로 나타났다. pH 3.5 에서 NNDCT 는 에세리키아 콜라이에 대해 HOCl 일 때보다 더 낫거나 또는 동등하게 유효했다.

[0197] 본 연구에서 최초로, 각종 시험 품목들과 비교한 N-클로로라민의 살박테리아 및 독성 프로파일을 (병렬하여) 증명했다. N-클로로로타우린 (NCT) 및 N,N-디클로로로타우린 (NNDCT) 은 모두 상기 기재된 과정에 따라 제어되는 pH 와 함께 NaCl 의 0.9% 생리적 식염수 중에서 합성했다. 상기 용액들은 그의 생물학적 활성을 분석하기 전에 그의 물리화학적 특성에 대해 시험했다. NCT 및 NNDCT 의 희석된 용액들은 무색이며 등장성이고, 예외적으로 신속한 항미생물 활성을 나타낸다. 상기 산화제의 제조는 pH 의존성인 것으로 나타났다. NCT 는 알칼리성 pH 에서 두드러지게 형성되는 반면, NNDCT 는 산성 pH 에서 형성된다.

[0198] pH 5.0 및 3.5 에서의 본 발명의 용액 중에서의 NNDCT 및 pH 9.5 에서의 NCT 를 이용한 비교 항미생물 검정은, NNDCT 에 대해 pH 5.0 일 때에 비해 pH 3.5 일 때 박테리아 (에세리키아 콜라이) 살상 효능이 약 300 배 더 크며, 37°C 에서 60 분의 노출 시간 이내에 pH 9.5 일 때의 NCT 와 비교하면 pH 3.5 일 때 NNDCT 가 1000 배 더 큰 살상 효능이 있음을 보여줬다 (표-1).

[0199] 표-1: 생성물 개요:

생성물	색상	pH	강건성	물리적 상태	MBC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
NCT	맑음	9.5	등장성	용액	142.5
NNDCT	맑음	5.0	등장성	용액	38.0
NNDCT	맑음	3.5	등장성	용액	0.136

MBC 는 최소 살박테리아 농도이다.

[0201] 항미생물 활성 및 살상 시간은 농도 의존성일 뿐만 아니라 pH 를 낮추면 현격하게 증가한다. 동등한 농도

상에서 NCT 는 NNDCT 보다 1000 배 덜하게 항미생물성이다.

[0202] 실시예 3

[0203] 세포독성 검정:

[0204] 세포독성은 Scudiero 등에 의해 상기 기재된, 3-(페닐아미노-카르보닐)-3, 4-테트라졸륨-비스(4-메톡시-6-니트로)벤젠 술폰산 히드레이트 (XTT) 를 이용한 비색 검정 시스템, 문헌 ([Scudiero DA, Shoemaker RAH, Paul KD, Monks A, Tierney S, Nofziger TH, Currens MJ, Seniff D, Boyd MR. Cancer Res. 1988 Sep 1; 48 (17): 4827-33] 에 기재된 바와 같이 ProCheck™ 세포 생존 검정 (인간 및 기타 암세포주를 이용한 배양에서의 세포 성장 및 약물 감수성에 대한 가용성 테트라졸륨/포르마잔 검정의 평가) 으로 평가했다. 세포 생존성 결정을 위한 유사한 접근법이 기타 연구진들에 의해 이용되었다. 3 개의 세포 유형이 이용되었다: 둘째코 변형 이글 배지 (Dulbecco Modified Eagle's Medium) 및 상응하는 성장 인자 및 항생제가 있는 각화세포 한정 배지 중에 배양된 마우스 폐 상피 세포 (L929), 1 차 인간 피부 섬유아세포 및 1 차 인간 각화세포. 세포에 트립신 처리를 하고, 혈미경 아래에서 계수하여, 평판 96-웰 플레이트의 웰 당 1000 내지 2000 개의 세포로 시팅했다. 세포를 37°C 에서 밤새 성장하도록 했다. 이튿날, 조직 배양 배지를 제거하고, 세포를 새로 만든 배지 1X 로 행구어낸 후, 50 μl 의 배양 배지를 남겨두었다. 시험 품목들을 2 배 희석물로 준비하여 4-웰의 각 세트에 200 μl 을 첨가했다 (웰 당 전체 부피 = 250 μl). 세포를 시험 품목에 60 분 동안 실온에서 노출시켰다. 노출 시간 직후, 각 웰로부터의 시험 품목을 제거하고, 세포에 250 μl 의 새로 만든 배지를 공급했다. 플레이트를 37°C 에서 18 내지 20 시간 동안 인큐베이션했다. 이튿날, 배지를 다시 제거하고 10/100 μl XTT-시약을 함유한 새로 만든 배지를 웰에 대체했다. 발색될 때까지 차광하여 세포를 성장 조건 (5% CO_2 , 37°C 의 가습 인큐베이터) 하에 인큐베이션했다. Molecular Device ThennoMax 플레이트 검독기를 이용하여, 배지 만을 검정하는 텅빈 웰 상의 플레이트를 공(blank)으로 하고, 750 nm 를 참조 파장으로 하여 450 nm 에서의 흡광도를 읽었다. XTT 시약만을 수용한 비처리 세포는 양성 세포 증식 대조군으로서 제공되었다.

[0205] 세포 저해 농도 독성 지수 (CCl_{50}) (여전히 살아있는 세포의 50% 로서 측정) 결정시, NNDCT 의 CCl_{50} 은 7 mM 였고, HOCl ($\text{IC}_{50} = 0.8 \text{ mM}$), 베타딘 ($\text{IC}_{50} = 0.01 \text{ mM}$) 또는 OCl^- ($\text{IC}_{50} = 0.66 \text{ mM}$) 의 CCl_{50} 보다 XTT 검정에서의 1 차 인간 피부 섬유아세포의 세포 생존성이 실질적으로 더 높음을 보여줬다. 0.6 mM 의 농도에서의 OCl^- 및 0.02 mM 의 농도에서의 베타딘에 대해 생존성이 실질적으로 50% 미만인 것에 비해, NNDCT 에 대해서는 7 mM 의 농도에서 90% 초파의 생존성이 관찰된, 마우스 폐 상피 세포 (L929) 상에서 수행된 XTT 검정에서도 유사한 결과가 도출되었다.

[0206] 세포독성 및 치료 지수

[0207] NNDCT 는 United States Pharmacopoeia 의 표준 세포 검정 (마우스 폐 상피 세포, L929) 뿐만 아니라 1 차 인간 피부 세포를 이용한 엄격한 시험관내 안전성 시험에 적용했다. 기타 소독 시험 품목인 HOCl 및 포비돈-요오드와 비교시, NNDCT 는 하기 두 세포 유형 모두에서 매우 낮은 세포 독성을 가짐을 발견했다: 1 차 인간 섬유아세포 및 L929 세포 (하기 참조). 세포 독성이 주된 결림돌인 포비돈 요오드와는 달리, NNDCT 는 훨씬 더 안전한 세포독성 프로파일을 가지며 세포에 혼화성임이 증명되었다. 사실상, 치료 지수 (TI) 는, 최소 살박테리아 농도 (MBC) 에 대한 검정하는 세포에 의해 용인되는 농도 (시험관내 세포독성 또는 IC_{50}) 과 NNDCT 의 비율로 정의되는데, HOCl 및 포비돈-요오드 대해서 각각 약 300 및 7 인 것에 비해 NNDCT 에 대해서도 약 5000 이다 (표 2).

표-2 최소 살박테리아 농도 (MBC) 및 치료 지수 데이터의 개요

생성물	pH	MBC ^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	HF ^b 상의 T.I. ^b
NNDCt	3.5	0.29	1442	4972
HOCl	3.5	0.16	47	297
포비돈-요오드	4.2	0.38	2.5	7
^a 최소 살박테리아 농도 (MBC)				
^b 치료 지수				
^c 1 차 인간 피부 섬유아세포				

- [0210] 특히 눈, 만성 불치 상처 및 화상 환자에서의 더욱 안전한 국소 소독제로서의 NNDCT 의 적용은 매우 유리한데, 이는 주된 독성 부작용이 있는 기타 소독제의 이용은 헬스케어 전문가가 포기하게 되기 때문이다. 식품 안전성이 또한 주된 건강 관심사이므로, 광범위한 소독제로서의 NNDCT 의 적용은 식품 산업에까지 연장될 수 있다.
- [0211] 실시예 4
- [0212] 예시로서, 2-(디클로로아미노)-2-메틸프로판술폰산 (*N,N*-디클로로-2,2-디메틸타우린) 의 제조 과정은 하기에 기재되어 있다:
- [0213] 단계 1
- [0214] 2-아미노-2-메틸프로판술폰산의 합성 (Braghioli, D.; Bella, M. D. Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7319-7322).
- [0215] 2-아미노-2-메틸프로판술폰산은 2-히드록시이소부티로니트릴 (아세톤 시아노히드린) 을 1-아미노-2-메틸-2-프로판올로 환원시킨 후, $(\text{Boc})_2\text{O}$ 로 보호하여 제조한다. 메실화 및 보호기의 제거 후, 수득한 히드로클로라이드를 황산나트륨과 반응시켜 2-아미노-2-메틸프로판술폰산을 수득한다.
- [0216] 단계 2
- [0217] 2-아미노-2-메틸프로판술폰산의 염소화.
- [0218] pH 3.5 인 0.9% NaCl 용액 중 1.6 mM 의 2-(디클로로아미노)-2-메틸프로판술폰산을 1 리터 제조하기 위해, 8.6 g 의 NaCl 을 1000 ml 부피 플라스크에 넣은 후, 500 ml Millipore 물을 플라스크에 넣어 염을 용해시킨다. 2 ml 의 1 M HCl 을 NaCl 용액에 첨가한 후, 22 ml 의 0.158 M NaOCl 을 첨가했다. 용액을 혼합한다. 이어서, 0.355 g 의 2-아미노-2-메틸프로판술폰산을 플라스크에 넣고, 표시된 곳까지 Millipore 물로 부피 플라스크를 채운다. 예를 들어, UV 또는 NMR 로 표시되는 바와 같이 반응이 완결될 때까지 용액을 교반한다.
- [0219] *N,N*-염소화 오르니틴, *N,N*-디클로로 호모타우린 및 *N,N*- 디클로로 알라닌을 제조했다. 상기 모든 디클로로화합물은 매우 유사한 UV 스펙트럼 ($\lambda_{\text{max}} = \sim 300 \text{ nm}$) 및 몰 흡수활성을 갖는다.
- [0220] **디클로로-아미노산 학학물의 제조 과정**
- [0221] 산성 HOCl 용액에, 화학량론적 양의 아미노산 또는 그의 염 (분말) 을 첨가한다 (몰비 HOCl:아미노산 = 2:1). 이어서, 혼합물 용액을 약 15 분 동안 교반한다. 수득한 용액의 pH 는 출발 HOCl 용액의 pH 보다 더 낮다. UV-가시광선 분광계로써 생성물을 식별하고, 반응을 완결한다. 용액의 pH 는 염산 또는 수산화나트륨 용액을 원하는 pH 값으로 조정한다. 용액의 농도는, λ_{max} 에서의 상응하는 몰 흡수활성을 이용하여 UV 분광계 상에서 결정한다. 더욱 상세한 과정은 하기 예시에 기재한다.
- [0222] 예시: 0.05 M 의 디클로로 호모타우린 용액 1 리터의 제조.
- [0223] 단계 1. pH 가 5 미만인 1 리터의 0.1 M HOCl 용액을 제조함 .
- [0224] 단계 2. 8.06 g 의 나트륨 호모타우린 (나트륨 3-아미노-1-프로판술폰, MW = 161.13) 을 단계 1 에서의 HOCl 용액에 첨가함. 용액을 약 15 분 동안 교반함.
- [0225] 단계 3. 단계 2 에서의 용액의 분취물을 취하여 100 배 희석물을 제조함. 희석된 용액의 UV 스펙트럼을 구해, 303 nm 에서 λ_{max} 를 갖는 생성물을 식별함 (첨부 표 참조).
- [0226] 단계 4. 단계 2 에서 수득한 용액의 pH 를 NaOH 또는 HCl 을 이용하여 원하는 pH 로 조정함.
- [0227] 단계 5. 디클로로 호모타우린의 농도 측정을 위해 단계 3 의 과정을 반복함 (몰 흡수활성이 $329.0 \text{ M}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ 임, 첨부되는 표 참조).
- [0228] **표**

[0229] N,N-디클로로- 및 N,N-디브로모-아미노산 화합물의 물 흡수활성

화합물	λ_{\max} (nm)	ϵ ($M^{-1} cm^{-1}$)
N,N-디클로로 타우린	302	332.9 ^a
N,N-디클로로 호모타우린	303	329.0 ^c
N,N-디클로로 β -알라닌	301	327.6 ^c
N,N,N',N'-테트라클로로오르니틴	300 ^{c,d}	241 ^{c,d}
N,N-디브로모 타우린	241	2713 ^b , 2708 ^c

^a Gottardi, W.; Nagl, M. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2002, 9, 411-421.
^b Thomas, E.; Bozeman, P.; Jefferson, M.; King, C. J. Bio. Chem. 1995, 7, 2906-2913.
^c 는 본 연구에서 결정되었다.
^d 염소화 시약 대 오르니틴의 몰비 4:1 을 기준으로 함.

[0231] 실시예 5

[0232] 본 발명자들의 발견의 결과는 pH 3.5 인 0.9% 식염수 중에서의 NNDCT 의 항미생물 활성에 대한 근거를 제공한다. 상기 항미생물 활성은 μM 범위에서 상당하며, 농도 또는 노출 시간의 증가에 의해 현저히 증가하는 것으로 결정되었다. 대조적으로, 세포 독성은 mM 범위인 1000 배 더 높은 범위로 나타났다. NNDCT 처리 세포는 처리에 대해 용인 가능하며, 본원의 XTT 검정에서는 비처리 대조군 세포와 비교하여 정상적인 세포 증식 싸이클을 통해 진행될 수 있음을 보였다.

[0233] 실시예 6

[0234] pH 3.0, 3.5, 4.0, 및 5.0 에서 1.49 mM 의 농도를 가진 NNDCT 용액을 제조했다. 용액의 스펙트럼 및 농도는 UV-가시광선 분광계에서 측정했다. 결과는 NNDCT 용액의 스펙트럼 및 농도가 3.0 내지 5.0 의 pH 범위에서 변화하지 않음을 보여줬다.

[0235] 제조

[0236] 8.8 g NaCl, 2 ml 의 1.0 M HCl 및 0.278 g 의 타우린을 1000-ml 부피 플라스크에 넣은 후, 약 800 ml 의 탈이온수를 플라스크에 첨가했다. 플라스크를 교반하여 NaCl 및 타우린 분말을 용해시켰다. 이어서, 22 ml 의 0.15M 의 NaOCl 용액을 플라스크에 첨가했다. 플라스크를 표시된 곳까지 탈이온수로 채웠다. 용액을 자석 교반 막대로 5 분 동안 교반했다. 수득된 용액의 농도 및 pH 를 UV-가시광선 분광계 및 새롭게 보정된 Beckman pH 미터로 측정했다. 상기 용액은 농도가 1.49 mM 이고, pH 값은 3.85 이다.

[0237] 상기 100 ml 의 NNDCT 용액 (pH = 3.85) 을 250-ml 비이커로 피펫팅하고, 0.09 ml 의 1.0 M HCl 용액을 상기 용액에 첨가하여 교반했다. 상기 용액의 최종 pH 는 3.0 이었다.

[0238] pH 3.85 인 100 ml 의 NNDCT 용액은 250-ml 비이커로 피펫팅하고, 0.003 ml 의 5.0 M NaOH 용액을 상기 용액에 첨가하고 교반했다. 상기 용액의 최종 pH 는 4.85 였다.

[0239] 각종 pH 값을 가진 용액을 3 내지 5 의 pH 범위 이내에서 유사한 방법으로 제조했다. 모든 용액은 그의 UV 스펙트럼으로 나타낸 바와 같이 적절히 저장된다면 안정성을 나타냈다.