



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0101347
(43) 공개일자 2007년10월16일

(51) Int. Cl.

C08B 37/16 (2006.01) *A61K 31/724* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7019399

(22) 출원일자 2007년08월24일

심사청구일자 **없음**

번역문제출일자 2007년08월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/002801

국제출원일자 2006년01월27일

(87) 국제공개번호 WO 2006/083678

국제공개일자 2006년08월10일

(30) 우선권주장

60/647,841 2005년01월28일 미국(US)

(71) 출원인

핀나클 파마슈티컬스, 인코포레이티드

미국 버지니아 샤롯테스빌 슈트 211 디스커버리
드라이브 1670 (우:22911) 에머깅 테크놀로지 센
터 원

(72) 발명자

파미, 노우레딘

미국 22901 버지니아 샤롯테스빌 포 시즌즈 드라
이브 195

쉬미트만, 프랑크, 베르너

미국 22901 버지니아 샤롯테스빌 커몬웰쓰 코트
310 아파트먼트비.

헥트, 시드니

미국 22911 버지니아 샤롯테스빌 딕커슨 로드
4710

(74) 대리인

남상선

전체 청구항 수 : 총 22 항

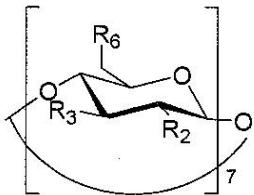
(54) 항균제로서의 β -시클로덱스트린 유도체**(57) 요 약**

본 발명은 병원성 세균에 노출되지 않아서 내성이 발생되지 않은 신규한 부류의 항생제를 제공한다. 이러한 신규한 부류의 항생제는 β -시클로덱스트린 (β -CD)의 유도체이며, 이는 7개의 D-글루코스 유닛을 포함하는 시클릭 분자이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, O-저급 알킬, OMe, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, O-저급 알킬, OMe, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서, n이 약 1 내지 약 10임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

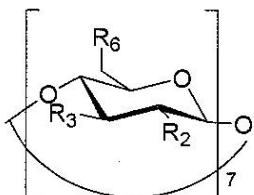
제 1항에 있어서, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 5

세균을 하기 화학식의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하여, 세균 성장을 억제하는 방법:



상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 H, NH_2 , $S(CH_2)_mNH_2$, I, N_3 , SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO_3Na , 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있다.

청구항 6

제 5항에 있어서, n이 약 1 내지 약 10이고, m이 약 1 내지 약 10임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 5항에 있어서, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대

체되지 않을 수 있음을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

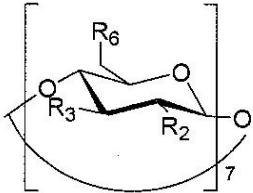
제 5항에 있어서, 세균이 포유동물에 존재함을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 7항에 있어서, 포유동물이 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

하기 화학식의 화합물을 세균에 감염된 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여, 세균 감염을 치료하는 방법:



상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 H, NH_2 , $S(CH_2)_mNH_2$, I, N_3 , SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO_3Na , 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있다.

청구항 11

제 10항에 있어서, n 이 약 1 내지 약 10이고, m 이 약 1 내지 약 10임을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

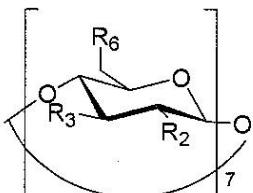
제 10항에 있어서, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있음을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 10항에 있어서, 포유동물이 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

하기 화학식의 화합물을 세균에 감염되기 쉬운 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여, 세균 감염을 예방하는 방법:



상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 H, NH_2 , $S(CH_2)_mNH_2$, I, N_3 , SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO_3Na , 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있다.

임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있다.

청구항 15

제 14항에 있어서, n이 약 1 내지 약 10이고, m이 약 1 내지 약 10임을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

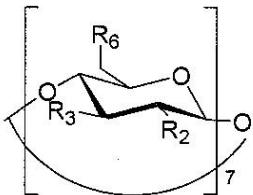
제 14항에 있어서, R₂, R₃ 및 R₆의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있음을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 14항에 있어서, 포유동물이 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

항생제의 활성을 증강시켜 상기 항생제에 내성인 세균의 성장을 억제하는 방법으로서, 세균을 상기 항생제 및 하기 화학식의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법:



상기 식에서, R₂는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 O(CH₂CH₂O)_n이고; R₃은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO₃Na, 또는 NH₂이고; R₆은 H, NH₂, S(CH₂)_mNH₂, I, N₃, SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO₃Na, 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤�테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있다.

청구항 19

제 18항에 있어서, n이 약 1 내지 약 10이고, m이 약 1 내지 약 10임을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제 18항에 있어서, R₂, R₃ 및 R₆의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있음을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제 18항에 있어서, 세균이 포유동물에 존재함을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제 18항에 있어서, 포유동물이 사람임을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

<1> 본 발명은 병원성 세균에 대한 신규한 항생제의 개발에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 수많은 세균이 사람에서 질병을 야기하는 것으로 공지되어 있다. 이러한 세균에는 엔테로코커스 파에시움

(*Enterococcus faecium*), 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 바실러스 아트로파에우스(*Bacillus atrophaeus*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 살모넬라 콜레라에수이스(*Salmonella choleraesuis*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthrasis*), 및 다수의 다른 것들이 있다. 최근 추세의 혼란은 존재하는 항생제에 대한 수많은 병원성 세균에서의 내성의 발생에 있다. 따라서, 내성이 아직 나타나지 않은 신규한 항생제가 요구된다. 바람직하게는, 이러한 항생제가 신규한 부류의 항생제를 구성하여 이러한 항생제에 대한 진화적 내성이 생기기가 더 어려워야 한다.

발명의 상세한 설명

<3>

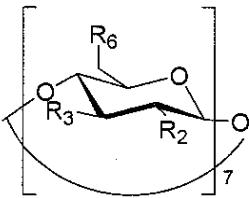
발명의 개요

<4>

본 발명은 병원성 세균에 노출되지 않아서 내성이 발생되지 않은 신규한 부류의 항생제를 제공한다. 이러한 신규한 부류의 항생제는 β -시클로덱스트린 (β -CD)의 유도체이며, 이는 7개의 D-글루코스 유닛을 포함하는 시클릭 분자이다.

<5>

제 1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 제공한다:



<6>

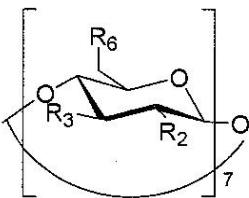
상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, O-저급 알킬, OMe, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, O-저급 알킬, OMe, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있으며, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고, n은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이다.

<8>

제 2 측면에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 본 발명에 개시된 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

<9>

제 3 측면에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물 또는 화합물들을 항균제로서 이용하는 방법을 제공한다:



<10>

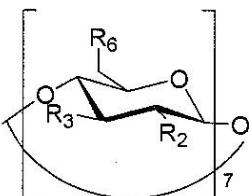
상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 H, NH_2 , $S(CH_2)_mNH_2$, I, N_3 , SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO_3Na , 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있으며, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고, n은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이고, m은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이다. 상기 측면의 일 구체예에서, 본 발명은 세균 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 측면의 추가의 구체예에서, 본 발명은 세균 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 측면의 추가의 구체예에서, 본 발명은 세균 감염을 억제하는 방법을 제공한다.

<12> 제 4 측면에서, 본 발명은 임상적으로 사용된 항생제에 내성인 세균의 성장을 억제하거나, 이러한 세균에 의한 감염을 치료 또는 예방하기 위해 항생제의 활성을 증강시키는 방법을 제공한다.

<13> 발명의 상세한 설명

<14> 본 발명은 병원성 세균에 대한 신규한 항생제의 개발에 관한 것이다. 본 발명은 병원성 세균에 노출되지 않아서 내성이 발생되지 않은 신규한 부류의 항생제를 제공한다. 이러한 신규한 부류의 항생제는 β -시클로덱스트린 (β -CD)의 유도체이며, 이는 7개의 D-글루코스 유닛을 포함하는 시클릭 분자이다.

<15> 제 1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 제공한다:



<16>

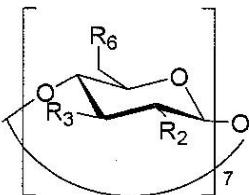
<17> 상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, O-저급 알킬, OMe, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, O-저급 알킬, OMe, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있으며, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고, n은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이다.

<18> 제 2 측면에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 본 발명에 개시된 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

<19> 본원에서 사용된 "생리학적으로 허용되는"이라는 용어는 본 발명의 제 1 또는 제 3 측면의 화합물을 유효성을 방해하지 않고 세포, 세포 배양액, 조직 또는 유기체와 같은 생물학적 시스템에 적합한 재료를 언급한다. 특정 구체예에서, 생물학적 시스템은 포유동물과 같은 살아있는 유기체이다. 특정 구체예에서, 포유동물은 사람이다.

<20> 본원에서 사용된 "담체"라는 용어는 임의의 부형제, 희석제, 충전제, 염, 완충액, 안정화제, 용해제, 지질, 또는 약제학적 제형에 사용되는 당 분야에 널리 공지된 다른 재료를 포함한다. 담체, 부형제, 또는 희석제의 특징이 특정 적용을 위한 특수 경로에 의존적임을 이해할 것이다. 이러한 재료를 함유하는 약제학적으로 허용되는 제형의 제조방법이 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, ISBN: 0-912734-04-3]에 개시되어 있다.

<21> 제 3 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제 1 및 제 2 측면의 화합물 또는 화합물들을 항균제로서 이용하는 방법을 제공한다. 상기 측면의 일 구체예에서, 본 발명은 세균 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 구체예에 따른 방법은 세균을 하기 화학식의 하나 이상의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다:



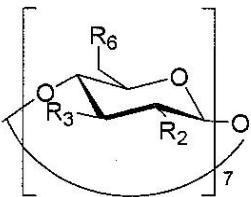
<22>

<23> 상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 H, NH_2 , $S(CH_2)_mNH_2$, I, N_3 , SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO_3Na , 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있으

며, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고, n은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이고, m은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이다.

<24> 본 발명의 목적을 위해, "저급 알킬"이라는 용어는 탄소 원자가 1 내지 7개인 알킬기를 의미한다. "알킬" 및 "아릴"이라는 용어는 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬 또는 아릴기를 포함한다. 바람직한 치환으로는, 바람직하게는 알킬 또는 아릴기로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 아미노기를 포함하는 질소 함유 잔기를 이용한 치환이 있으나, 이로 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 목적을 위해, "알킬"이라는 용어는 질소 원자를 하나 이상 지니고 나머지가 탄소 원자인 1 내지 7개 원자의 사슬을 포함한다.

<25> 상기 측면의 추가의 구체예에서, 본 발명은 세균 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 구체예에 따른 방법은 세균에 감염된 포유동물에게 하기 화학식의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함한다:



<26>

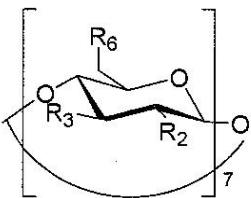
<27> 상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 H, NH_2 , $S(CH_2)_mNH_2$, I, N_3 , SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO_3Na , 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤�테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있으며, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고, n은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이고, m은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이다.

<28>

본 발명의 목적을 위해, "저급 알킬"이라는 용어는 탄소 원자가 1 내지 7개인 알킬기를 의미한다. "알킬" 및 "아릴"이라는 용어는 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬 또는 아릴기를 포함한다. 바람직한 치환으로는, 바람직하게는 알킬 또는 아릴기로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 아미노기를 포함하는 질소 함유 잔기를 이용한 치환이 있으나, 이로 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 목적을 위해, "알킬"이라는 용어는 질소 원자를 하나 이상 지니고 나머지가 탄소 원자인 1 내지 7개 원자의 사슬을 포함한다.

<29>

<29> 상기 측면의 추가의 구체예에서, 본 발명은 세균 감염을 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 구체예에 따른 방법은 세균에 감염되기 쉬운 포유동물에게 하기 화학식의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함한다:



<30>

<31> 상기 식에서, R_2 는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 $O(CH_2CH_2O)_n$ 이고; R_3 은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO_3Na , 또는 NH_2 이고; R_6 은 H, NH_2 , $S(CH_2)_mNH_2$, I, N_3 , SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤�테로시클릭 고리(들), OSO_3Na , 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤�테로시클릭 고리 또는 헤�테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있으며, R_2 , R_3 및 R_6 의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수

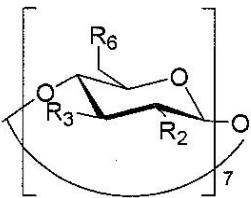
있고, n은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이고, m은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이다.

<32> 본 발명의 목적을 위해, "저급 알킬"이라는 용어는 탄소 원자가 1 내지 7개인 알킬기를 의미한다. "알킬" 및 "아릴"이라는 용어는 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬 또는 아릴기를 포함한다. 바람직한 치환으로는, 바람직하게는 알킬 또는 아릴기로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 아미노기를 포함하는 질소 함유 잔기를 이용한 치환이 있으나, 이로 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 목적을 위해, "알킬"이라는 용어는 질소 원자를 하나 이상 지니고 나머지가 탄소 원자인 1 내지 7개 원자의 사슬을 포함한다.

<33> 본 발명의 상기 측면에 따른 방법에서, 세균은 포유동물에 존재한다. 바람직하게는 포유동물이 사람이다.

<34> 본 발명의 상기 측면에 따른 방법에서, 화합물은 비제한적으로 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비강내, 에어로솔, 안구내, 기관내, 직장내 또는 질을 포함하는 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 치료적 조성물의 투여는 정후들 또는 감염의 대용 마커를 감소시키기에 효과적인 용량 및 시간 동안 공지된 절차를 이용하여 수행될 수 있다. 의사는 투여하기에 적합한 요양 또는 세균 감염을 예방하는데 유용한 치료적 프로토콜을 결정할 수 있다. 치료적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 치료적 조성물을 단일 치료 에피소드로서 개체에게 동시에, 또는 연속하여 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

<35> 제 4 측면에서, 본 발명은 임상적으로 사용된 항생제에 내성인 세균의 성장을 억제하거나, 상기 세균에 의한 감염을 치료 또는 예방하기 위해 항생제의 활성을 증강시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 상기 측면에 따른 방법은 세균을 상기 항생제 및 하기 화학식의 하나 이상의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다:



<36>

<37> 상기 식에서, R₂는 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, 또는 O(CH₂CH₂O)_n이고; R₃은 H, OH, OAc, OMe, O-저급 알킬, OSO₃Na, 또는 NH₂이고; R₆은 H, NH₂, S(CH₂)_mNH₂, I, N₃, SH, 저급 알킬, S-알킬구아니딜, O-알킬구아니딜, S-아미노알킬, O-아미노알킬, 아미노알킬, O-저급 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리(들), OSO₃Na, 또는 알킬, 아르알킬, 아릴, 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 N이고, 상기 임의의 치환기는 H, 알킬, 아르알킬 또는 아릴로 추가로 치환될 수 있는 N, O 또는 S로 추가로 치환될 수 있으며, R₂, R₃ 및 R₆의 각각에 대해, 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 S, N 또는 O로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고, n은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이고, m은 약 1 내지 약 15, 바람직하게는 약 1 내지 약 10이다.

<38> 본 발명의 목적을 위해, "저급 알킬"이라는 용어는 탄소 원자가 1 내지 7개인 알킬기를 의미한다. "알킬" 및 "아릴"이라는 용어는 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬 또는 아릴기를 포함한다. 바람직한 치환으로는, 바람직하게는 알킬 또는 아릴기로 일치환 또는 이치환될 수 있는, 아미노기를 포함하는 질소 함유 잔기를 이용한 치환이 있으나, 이로 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 목적을 위해, "알킬"이라는 용어는 질소 원자를 하나 이상 지니고 나머지가 탄소 원자인 1 내지 7개 원자의 사슬을 포함한다.

<39> 본 발명의 목적을 위해, 세균 또는 세균 감염이 항생제에 대해 "내성이 있는" 또는 "내성"이라는 것은 대상이 되는 유기체에 대하여 항생제의 MIC가 증가되는 것으로서 본원에 규정된 대로 항생제에 대해 완전히 내성이거나 부분적으로 내성을 지니는 것을 포함한다.

<40> 본 발명의 목적을 위해, 증강이라는 것은 화합물이 하나 이상의 유기체에 대하여 항균제의 MIC를 실질적으로 낮추는 것으로서 정의될 수 있다. 이것은 유용성이 세균 내성에 의해 손상된 항균제의 치료적 유용성을 효과적으로 회복하는 경우를 포함한다.

<41> 본 발명의 따른 임의의 방법에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 화합물의 항균 효과를 감소시키지 않는 질병 또는 질환을 치료하기에 유용한 임의의 다른 항생제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 측면을 위해, "함께"라는 용어는 동일한 환자의 동일한 질병을 치료하는 동안을 의미하고, 화합물 및 항생제를 동시에 투여할 뿐만

아니라 임의의 시간적으로 떨어진 순서를 포함하는 임의의 순서로 투여하며, 예를 들어 하나를 다른 하나에 이어서 바로 투여하거나 7일 이하의 간격으로 투여할 수 있다. 화합물 및 항생제의 투여는 동일하거나 상이한 경로에 의해 수행될 수 있다.

<42> 본 발명의 상기 측면에 따른 방법에서, 세균은 포유동물에 존재한다. 바람직하게는 포유동물이 사람이다.

<43> 본 발명의 상기 측면에 따른 방법에서, 화합물은 비경구, 경구, 설하, 경피, 국소, 비강내, 에어로솔, 안구내, 기관내, 직장내 또는 질을 포함하는 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 치료적 조성물의 투여는 징후들 또는 감염의 대용 마커를 감소시키기에 효과적인 용량 및 시간 동안 공지된 절차를 이용하여 수행될 수 있다. 의사는 투여하기에 적합한 용량 또는 세균 감염을 예방하는데 유용한 치료적 프로토콜을 결정할 수 있다. 치료적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 치료적 조성물을 단일 치료 애피소드로서 개체에게 동시에, 또는 연속하여 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

<44> 본 발명에 따른 방법의 특정 측면에서, 비교적 넓은 스펙트럼의 항생제를 획득하여, 다양한 상이한 세균 감염을 치료할 수 있는 것이 바람직하다. 다른 측면에서, 바이오테리리즘에 대한 보호과 같이, 가능한 바이오테리리즘에 특이적인, 좁은 스펙트럼을 지닌 항생제를 획득하여, 신체의 정상적인 식물상을 보존하면서 세균으로부터의 보호를 획득할 수 있는 것이 바람직하다. 본 발명은 이러한 각각의 목적을 달성하는 방법을 제공한다.

<45> 하기 실시예는 본 발명의 특히 바람직한 구체예를 추가로 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

실 시 예

<46> 실시예 1

세균 성장 표준화

<48> 세균의 1 내지 3개 콜로니를 물러-힌톤(Mueller-Hinton) 또는 브래인 허트(Brain Heart) 주입 아가 플레이트(세균 균주에 따름)로부터 골라내고 3 ml의 물러-힌톤 브로쓰 또는 브래인 허트 주입 배지(세균 균주에 따름)로 옮겼다. 세균을 37°C의 인큐베이터에서 2-4시간 동안 성장시켰다. 세균-접종된 배지를 0.9% 염수에 분산시켜 맥파랜드(McFarland) 표준 밀도를 갖추었다. 100 μl의 표준화된 접종물을 20 ml의 배지에 첨가하였다(희석물 1). 10 μl의 새로운 희석액을 990 μl의 배지에 첨가하고 혼합시켰다(희석물 2). 10 μl의 희석물 2를 아가 플레이트상에 스프레딩하여 밤새 성장시켰다. 이후 콜로니가 플레이팅되었다.

<49> 실시예 2

세균 패널 시험

<51> 시험 화합물을 디메틸설폐사이드에 10 μg/ml로 희석시켰다. 4 μl의 희석된 시험 화합물을 하기 표 1에 제시된 대로 96 웰 NUNC 마이크로플레이트의 컬럼 2에 부하시켰다. 4 μl의 리팜피신 항생제를 열 H, 컬럼 2로 부하시켰다.

<52> 표 1: 96 웰 NUNC 마이크로플레이트 구성, 농도(μg/ml)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
B	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
C	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
D	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
E	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
F	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
G	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
H 리팜피신	0	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20

<53>

<54> 이후 모든 웰을 100 μl의 접종된 배지(실시예 1의 희석물 1)로 채웠다. 추가로 100 μl의 접종된 배지를 컬럼 2에 첨가하고, 내용물이 완전히 혼합되도록 퍼펫팅하였다. 총 100 μl를 컬럼 2로부터 이동시켜 컬럼 3으로 혼

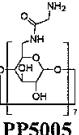
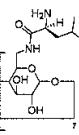
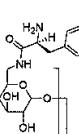
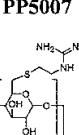
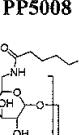
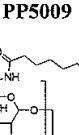
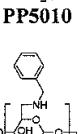
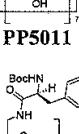
합시켰다. 이 공정을 컬럼 2 내지 12가 연속하여 흐석될 때까지 왼쪽에서 오른쪽으로 계속하였고, 컬럼 12로부터 최종적으로 뽑아낸 것을 폐기하였다. 플레이트를 3M 밀봉 테입(엔테로코커스 파에시움(*Enterococcus faecium*)을 함유하는 플레이트를 에어 포어(Air Pore) 밀봉 테입으로 밀봉함)으로 덮고, 20~24시간 동안 성장시켰다. 세포독성 웰 (투명 웰)의 점수를 매겨서 화합물의 효능을 결정하였다. 결과를 하기 표 2에 제시한다. 이러한 결과는 몇몇 화합물은 불활성이었으나, 다른 화합물들은 넓거나 좁은 스펙트럼 활성이 입증되었음을 나타낸다.

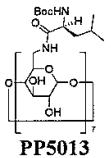
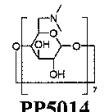
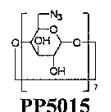
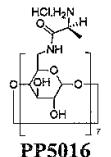
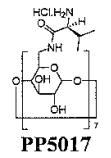
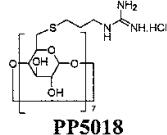
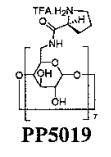
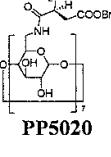
<55>

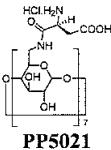
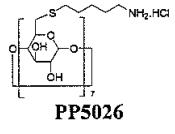
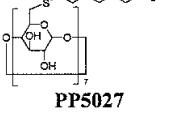
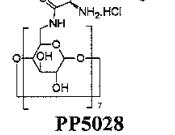
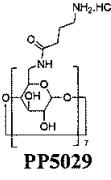
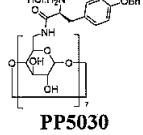
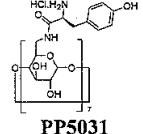
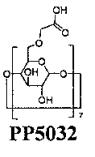
표 2. 시험 화합물의 활성 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)

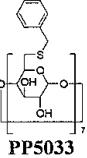
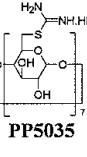
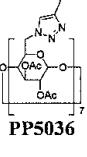
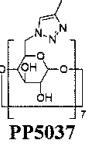
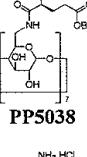
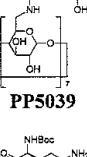
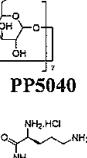
화합물	PA	SA	SC	EC	BA	EF	포유동물 세포독성 * IC50 ($\mu\text{g/mL}$)
 PP5000	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
 PP5001	6.25-3.12	>200	>200	200-100	100-50	>200	720
 PP5002	>200	>200	>200	>200	12.5-6.25	>200	829
 PP5003	>200	>200	>200	100-50	3.12-1.56	>200	191
 PP5004	>200	>200	>200	>200	1.56-0.78	>200	198

<56>

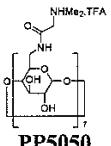
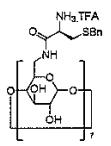
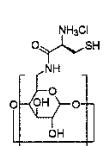
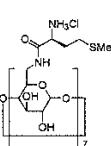
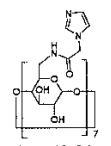
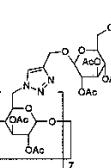
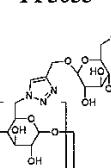
	PP5005	>200	>200	>200	>200	200-100	>200	690
	PP5006	>200	>200	>200	>200	50-25	>200	215
	PP5007	>200	>200	>200	>200	25-12.5	>200	>2000
	PP5008	>200	>200	>200	>200	25-12.5	>200	510
	PP5009	>200	>200	>200	>200	200-100	>200	755
	PP5010	>200	100-50	>200	>200	200-100	>200	780
	PP5011	>200	3.12-1.56	50-25	25-12.5	1.56-0.78	50-25	840
	PP5012	>200	>200	>200	>200	>200	>200	193

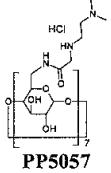
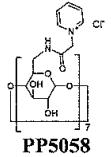
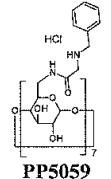
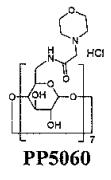
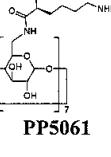
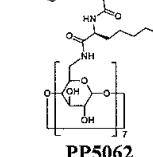
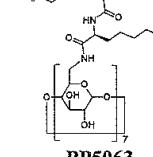
	>200	>200	>200	>200	>200	>200	144
	>200	>200	>200	>200	<0.2	>200	
	>200	50-25	>200	>200	100-50	>200	2116
	>200	>200	>200	>200	200-100	>200	
	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	>200	>200	>200	>200	100-50	>200	
	>200	>200	>200	>200	25-12.5	>200	524
	>200	>200	>200	>200	200-100	>200	

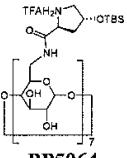
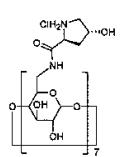
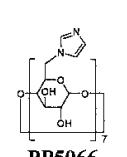
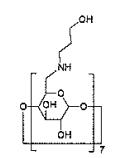
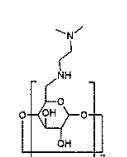
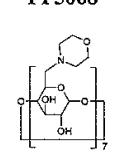
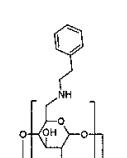
	PP5021	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5026	>200	>200	>200	>200	50-25	>200
	PP5027	>200	>200	25-12.5	50-25	1.56-0.78	>200
	PP5028	>200	>200	>200	>200	25-12.5	>200
	PP5029	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	PP5030	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	PP5031	>200	>200	>200	>200	12.5-6.25	>200
	PP5032	>200	>200	>200	>200	>200	>200

	PP5033	>200	>200	>200	>200	>200
	PP5035	>200	>200	>200	>200	25-12.5
	PP5036	>200	>200	>200	>200	>200
	PP5037	>200	>200	>200	>200	>200
	PP5038	>200	>200	>200	>200	200-100
	PP5039	>200	>200	>200	>200	>200
	PP5040	>200	>200	100-50	50-25	25-12.5
		100-50	>200	>200	>200	50-25
						860

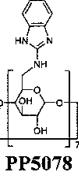
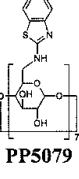
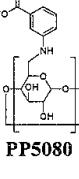
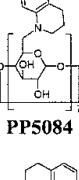
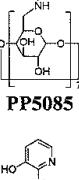
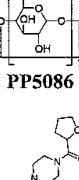
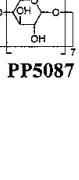
	>200	>200	>200	>200	>200
PP5042					
	>200	>200	>200	>200	>200
PP5043					
	>200	>200	>200	>200	>200
PP5044					
	>200	200-100	100-50	200-100	12.5-6.25
PP5046					-
	>200	>200	>200	>200	50-25
PP5047					-
	>200	50-25	100-50	>200	6.25-3.12
PP5048					-
	>200	>200	>200	>200	100-50
PP5049					-

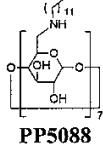
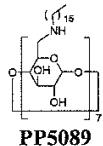
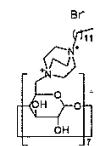
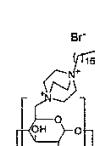
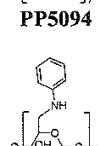
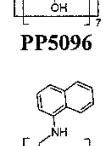
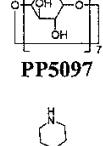
	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	12.5-6.25	>200
	>200	>200	>200	>200	25-12.5	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200

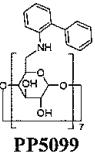
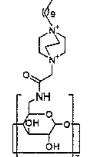
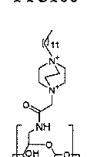
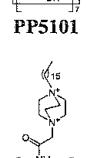
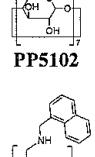
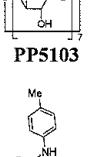
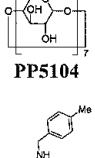
	200-100	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	200-100	>200
	>200	>200	>200	>200	100-50	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	200-100	>200
	>200	>200	>200	>200	>200	>200

	PP5064	>200	200-100	100-50	200-100	100-50	>200	
	PP5065	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5066	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5067	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5068	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5069	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5070	>200	3.12-1.56	25-12.5	12.5-6.25	1.56-0.78	6.25-3.12	43

	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	6.25-3.12	200-100	100-50	1.56-0.78	6.25-3.12
	>200	3.12-1.56	50-25	50-25	1.56-0.78	6.35-3.12
	>200	6.25-3.12	50-25	100-50	6.25-3.12	6.25-3.12
	>200	100-50	>200	>200	50-25	200-100
	>200	12.5-6.25	>200	>200	6.25-3.12	12.5-6.25
	>200	>200	>200	>200	>200	>200

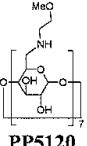
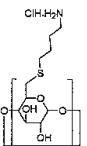
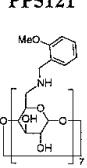
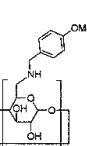
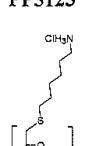
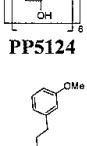
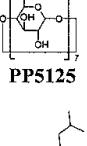
	PP5078	>200	>200	>200	>200	100-50	>200
	PP5079	>200	25-12.5	>200	>200	12.5-6.25	25-12.5
	PP5080	>200	>200	>200	>200	12.5-6.25	50-25
	PP5084	>200	200-100	>200	>200	50-25	>200
	PP5085	>200	12.5-6.25	200-100	>200	6.25-3.12	>200
	PP5086	>200	50-25	>200	>200	50-25	100-50
	PP5087	>200	>200	>200	>200	>200	>200

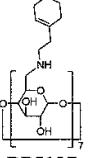
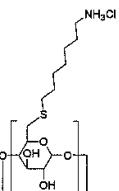
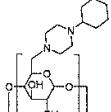
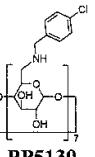
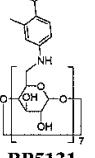
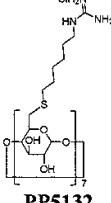
	PP5088	>200	200-100	>200	>200	>200	
	PP5089	>200	200-100	>200	>200	>200	
	PP5093	>200	6.25-3.12	>200	>200	3.12-1.56	12.5-6.25
	PP5094	>200	3.12-1.56	100-50	100-50	3.12-1.56	1.56-0.78
	PP5096	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5097	>200	12.5-6.25	>200	>200	6.25-3.12	100-50
	PP5098	>200	3.12-1.56	>200	100-50	1.56-0.78	25-12.5
							378

	PP5099	>200	25-12.5	>200	>200	12.5-6.25	50-25	
	PP5100	100-50	50-25	100-50	100-50	50-25	>200	
	PP5101	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5102	>200	200-100	>200	>200	100-50	>200	
	PP5103	>200	12.5-6.25	>200	>200	12.5-6.25	50-25	
	PP5104	>200	25-12.5	>200	>200	25-12.5	>200	
	PP5104	>200	3.12-1.56	>200	50-25	1.56-0.78	12.5-6.25	376

PP5105						
	>200	>200	>200	>200	200-100	>200
	>200	12.5-6.25	25-12.5	25-12.5	6.25-3.12	25-12.5
	>200	12.5-6.25	>200	100-50	6.25-3.12	25-12.5
	>200	12.5-6.25	>200	>200	12.5-6.25	25-12.5
	>200	12.5-6.25	>200	>200	6.25-3.12	25-12.5
	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>200	>200	>200	>200	12.5-6.25	>200

	100-50	>200	>200	>200	>200	>200	109.3
	100-50	>200	200-100	50-25	6.25-3.12	>200	56.2
	200-100	200-100	>200	50-25	6.25-3.12	>200	54.3
	>200	>200	>200	>200	>200	>200	
	>200	6.25-3.12	>200	200-100	3.12-1.56	100-50	373
	>200	6.25-3.12	200-100	100-50	3.12-1.56	100-50	282
	>200	>200	>200	>200	200-100	>200	

	PP5120	>200	>200	>200	>200	>200	
	PP5121	>200	>200	>200	>200	50-25	>200
	PP5122	>200	6.25-3.12	25-12.5	25-12.5	3.12-1.56	50-25
	PP5123	>200	6.25-3.12	>200	200-100	3.12-1.56	200-100
	PP5124	200-100	>200	>200	>200	50-25	>200
	PP5125	>200	3.12-1.56	100-50	50-25	3.12-1.56	12.5-6.25
		>200	12.5-6.25	100-50	200-100	25-12.5	12.5-6.25

PP5126					
	>200	6.25-3.12	100-50	200-100	12.5-6.25
PP5127					
	>200	>200	>200	100-50	50-25
PP5128					
	>200	200-100	>200	>200	12.5-6.25
PP5129					
	>200	6.25-3.12	>200	100-50	6.25-3.12
PP5130					
	>200	12.5-6.25	>200	>200	12.5-6.25
PP5131					
	>200	100-50	>200	>200	50-25
PP5132					
	>200	>200	>200	>200	>200

	6.25-3.12	25-12.5	3.12-1.56	3.12-1.56	1.56-0.78	100-50
	25-12.5	12.5-6.25	6.25-3.12	6.25-3.12	6.25-3.12	12.5-6.25
	100-50	25-12.5	25-12.5	25-12.5	12.5-6.25	50-25
	>200	12.5-6.25	200-100	200-100	3.12-1.56	>200
	12.5-6.25	12.5-6.25	200-100	>200	12.5-6.25	12.5-6.25
	>100	>100	>100	>100	100-50	>100

<73>

	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	>100	25-12.5	50-25	50-25	3.12-1.56	>100
	>200	>200	>200	100-50	12.5-6.25	>200

* 폐암 세포 A549

<75> 실시예 3

<76> 화합물 대 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)의 임상적 단리률에 의한 임상적으로 사용된 항생제의 증강<77> 수많은 병원성 세균이 임상적으로 사용된 다수의 항생제에 대해 내성을 발생시켰다. 본원에 개시된 프로토콜에 따라서, 다양한 화합물을 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)를 치료하기 위해 임상적으로 사용된 항생제와 혼합시켰다. 결과를 하기 표 3 및 4에 제시한다. 이러한 결과는 본 발명의 화합물이 공지된 항생제의 활성을 증강시킬 수 있음을 입증한다.

<78> 표 3. 공지된 항생제 단독 또는 본 발명의 화합물과 조합된 공지된 항생제의 활성

시험 화합물	<i>P. aeruginosa</i> (가능성 있는 임상 단리률)
메티실린	>100
메티실린 + PP5027	25-12.5
메티실린 + PP5114	25-12.5
메티실린 + PP5135	6.25-3.12
메티실린 + PP5140	100-50
페니실린 V	>100
페니실린 V + PP5027	50-25
페니실린 V + PP5114	50-25
페니실린 V + PP5135	25-12.5
페니실린 V + PP5140	50-25
반코마이신	>100
반코마이신 + PP5027	12.5-6.25
반코마이신 + PP5114	25-12.5
반코마이신 + PP5135	3.12-1.56
반코마이신 + PP5140	100-50

<80>

<81>

표 4. 공지된 항생제 단독 또는 본 발명의 화합물과 조합된 공지된 항생제의 활성 (AG = 아미노글리코시드)

MIC $\mu\text{g/mL}$

	가능성	AG 내성	다중-약물 내성
클로르암페니콜	50-25	50-25	100-50
클로르암페니콜 + PP5027	01.56-0.78	0.2-0.1	100-50
클로르암페니콜 + PP5113	3.12-1.56	12.5-6.25	12.5-6.25
클로르암페니콜 + PP5114	6.25-3.12	6.25-3.12	12.5-6.25
클로르암페니콜 + PP5115	50-25	3.12-1.56	12.5-6.25
클로르암페니콜 + PP5121	50-25	50-25	100-50
노르플록사신	6.25-3.12	1.56-0.78	>100
노르플록사신 + PP5027	3.12-1.56	<0.1	>100
노르플록사신 + PP5113	0.78-0.39	0.78-0.39	>100
노르플록사신 + PP5114	0.78-0.39	0.2-0.1	>100
노르플록사신 + PP5115	6.25-3.12	3.12-1.56	>100
노르플록사신 + PP5121	6.25-3.12	1.56-0.78	>100
토브리마이신	0.39-0.2	12.5-6.25	>100
토브리마이신 + PP5027	0.78-0.39	0.2-0.1	>100

<82>

토브리마이신 + PP5113	<0.1	25-12.5	100-50
토브리마이신 + PP5114	<0.1	3.12-1.56	>100
토브리마이신 + PP5115	<0.1	3.12-1.56	>100
토브리마이신 + PP5121	0.39-0.2	12.5-6.25	>100

<83>

<84> 실시예 4

<85> 화합물은 메티실린 내성에 대한 활성을 보유한다.<86> 메티실린-내성 스타필로코커스 아우레우스는 항생제인 메티실린에 내성인 세균 감염이며, 이 항생제로는 더 이상 사멸시킬 수 없다. 본원에 개시된 프로토콜에 따라서, 다양한 화합물을 스타필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) (메티실린 내성)를 치료하기 위한 항생제로서 이용하였다. 이 결과를 하기 표 5에 제시한다. 이러한 결과는 본 발명의 화합물이 메티실린 내성에 대한 활성을 보유할 수 있음을 입증한다.

<87>

표 5. 메티실린 내성에 대한 화합물의 활성

<i>Staphylococcus aureus*</i> (가능성)		<i>Staphylococcus aureus</i> (메티실린 내성)	
화합물	MIC $\mu\text{g/mL}$	화합물	MIC $\mu\text{g/mL}$
PP5073	3.12-1.56	PP5073	3.12-1.56
PP5094	3.12-1.56	PP5094	3.12-1.56
PP5098	3.12-1.56	PP5098	6.25-3.12
PP5105	3.12-1.56	PP5105	3.12-1.56
PP5125	3.12-1.56	PP5125	6.25-3.12

<88> * ATCC 700698