(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C08G 71/02
C07C 369/42
C08G 63/688
C08G 64/08

(45) 공고일자 2000년05월01일
(11) 등록번호 10-0255282
(24) 등록일자 2000년02월11일

| | | | |
|---|---|---|---|
| (21) 출원번호 | 10-1994-0702360 | (65) 공개번호 | 특1994-0703880 |
| (22) 출원일자 | 1994년07월08일 | (43) 공개일자 | 1994년12월12일 |
| 번역문제출일자 | 1994년07월08일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US 93/00094 | (87) 국제공개번호 | WO 93/14146 |
| (86) 국제출원일자 | 1993년01월07일 | (87) 국제공개일자 | 1993년07월22일 |
| (81) 지정국 | EA EURASIAN특허 : 러시아<br>EP 유럽특허 : 핀란드<br>OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고<br>국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 뉴질랜드 슬로바크 우크라이나 | | |
| (30) 우선권주장 | 7/818.753 1992년01월09일 미국(US) | | |
| (73) 특허권자 | 더 다우 케미칼 컴퍼니 그레이스 스티븐 에스.<br>미국 미시간 48674 미들랜드 다우센터 2030메렐 다우 파마슈티칼스 인크. 슈테펜 엘. 네스비트<br>미국 오하이오주 45215-6300 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110 | | |
| (72) 발명자 | 카르딘 알렌 디.<br>미합중국 45242 오하이오주 신시내티 런 레인 헌터스 9903<br>포르디스 윌리암 에이.<br>미합중국 48640 미시건주 미드랜드 워싱톤 4103<br>물린스 마이클 제이.<br>미합중국 48640 미시건주 미드랜드 차탐 드라이브 710<br>챔버린 토마스 에이.<br>미합중국 48640 미시건주 미드랜드 노에스케 스트리트 3108<br>파지오 마이클 제이.<br>미합중국 48640 미시건주 미드랜드 포레스티뷰 스트리트 4617 | | |
| (74) 대리인 | 주성민 | | |

*심사관 : 김홍균*

# (54) 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머류 및 그들의 용도, 제형 및 제조 방법

## 요약

본 발명의 협소하게 다분산-또는 단순분산된 올리고머는 3 내지 50개의 반복 단위를 가지는 폴리우레아, 폴리카르보네이트, 폴리에스테르 또는 폴리아미드이다. 이들 올리고머는 수용성이고, 바람직하게는 견고한 골격을 가지며, 음이온기를 갖는 카르보닐 연결 부위에 의해 연결된 반복 단위를 가지며, 수용성 매질에서 음이온기 사이에 일정한 거리가 존재하도록 주로 선형 기하 형태를 나타내고, 그리고 약학적으로 허용 가능하다. 협소하게 다분산 또는 단순분산된 올리고머는 AIDS 및/또는 ARC 또는 HSV의 치료 및/또는 진단에 유용하다.

## 대표도

도1

## 명세서

[발명의 명칭]

협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머류 및 그들의 용도, 제형 및 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머류, 그들의 제조 방법, 제형 및 항-인체 면역결핍 바이러스 활성제로서의 용도에 관한 것이다. 따라서, 이들 단분산된 음이온 올리고머류는 후천성 면역 결핍증(AIDS)의 치료 및, 단순 포진 바이러스(HSV) 타입 1 및 타입 2 및 시토메갈로바이러스에 의해

유발된 질병의 치료에 유용하다.

인체나 동물의 바이러스 감염, 특히 단순 포진 바이러스(HSV) 타입 1 및 2 및 AIDS 및 AIDS 관련된 복합 질병(ARC)의 치료 및 치유방법을 개발시키기 위하여 수많은 연구가 현재 진행중에 있다. 주목할만하게도 인체의 AIDS 및 ARC의 발생이 놀라운 속도로 증가하고 있다. AIDS에 걸린 사람의 5년간 생존률은 감소하고 있으며 면역체계가 감염에 의해 심각하게 손상된 AIDS 환자는 카포시 육종(Kaposi′ s Sarcoma) 및 뉴모시스티스 카니니 폐렴(Pneumocystis Carninii Pneumonia)을 포함하여 수 많은 기회 감염으로 고통받고 있다. AIDS의 치유방법은 알려지지 않았고, 현재 치료 방법들은 대개 적절한 효능이 입증되지 않았으며 수많은 좋지 않은 부작용을 나타낸다. 이 질병의 공포는 이 질병을 갖거나 가진 것으로 의심되는 자들의 사회적 추방 및 차별화를 초래하였다.

레트로 바이러스는 리보핵산(RNA) 바이러스로 역전사 효소를 사용하여 복제를 하여 상보적 DNA(cDNA)의 한가닥을 형성하고 이로부터 이중 사슬을 갖는 프로 바이러스 DNA를 형성한다. 그런다음, 이 프로바이러스 DNA가 숙주세포의 염색체 DNA로 불규칙적으로 혼입되고, 일체화된 바이러스 게놈의 바이러스 정보가 후에 번역되어 바이러스의 복제를 가능하게 한다.

공지된 레트로 바이러스 중 많은 것이 발암성이거나 또는 종양을 유발시킨다. 사실상, 인체 T-세포 백혈병 바이러스 I 및 II 또는 HTLV-I 및 II로 표시된, 최초로 발견된 2개의 인체 레트로 바이러스는 T-림파구를 감염시킨 후 인체에 백혈병을 거의 일으키지 않는다. 세번째로 발견된 이러한 인체 바이러스는 현재 HIV로 언급되는 HTLV-III로서 T-림파구 감염후 세포를 사멸시키며 AIDS 및 RS의 원인체로 알려졌다.

HIV의 피막 단백질은 160 KDa의 글리코단백질이다. 이 단백질은 단백질 분해효소로 절단되어 120 KDa의 외측 단백질(gp120)과 막을 관통하는 글리코 단백질 (gp41)을 형성한다. gp120 단백질은 사람 T-헬퍼(74) 세포상의 CD4 항원을 인지하는 아미노산 서열을 가지고 있다.

연구될 한가지 접근방식은 HIV가 그 표적세포인 사람의 74 세포에 결합하는 것을 방지하는 것이다. 이들 T4 세포는 gp120과 상호작용을 하는 특정부위인 CD4 항원을 가지고 있다. 만일 이 상호작용이 파괴될 수 있다면, 숙주세포 감염은 저해될 수 있다.

바이러스 피막 글리코 단백질의 형성의 방해는 바이러스 막의 완성에 필요한 적절한 글리코 단백질의 구성을 방해하므로써 초기의 바이러스-숙주세포 상호작용 또는 이후의 융합을 방지할 수 있거나 바이러스 복제를 방지할 수 있다. 비특이적 글리코실화 억제제인 2-데옥시-D-글루코스 및 β-히드록시노르발린이 HIV 글리코단백질의 발현을 억제하고 합포체(Syncytia)의 형성을 차단시키는 것으로 보고되어 왔다 [참조: H.A. Blough 등, Biochem. Biophys. Res. Comm. 141(1), 33-38(1986)]. 이들 물질로 처리된 HIV-감염세포에서 바이러스의 증식이 멈춰지는데, 이는 추측컨데 바이러스 막 형성에 필요한 글리코단백질을 이용할수 없기 때문이다. 또 다른 보고 [W. McDowell 등, Biochemistry 24(27), 8145-52(1985)]에서는, 글리코실화 억제제인 2-데옥시-2-플루오로-D-만노스가 바이러스 막 단백질의 글리코실화를 방해함으로써 인플루엔자에 감염된 세포에 대하여 바이어스 활성을 저해하는 것을 알려졌다. 이 보고에서 또한 2-데옥시글루코스 및 2-데옥시-2-플루오로글루코스의 항바이러스 활성이 연구되어 각각 상이한 메카니즘에 의하여 바이러스 단백질의 글리코실화가 억제된다는 것이 밝혀졌다. 그러나, 기타 공지된 글리코실화 억제제는 항바이러스활성을 갖지 않는 것으로 나타났다. 따라서, 일반적으로 바이러스에 대한 항 바이러스 활성 그리고 구체적으로 글리코실화 억제제의 바이러스 활성은 거의 예측할 수 없다.

HSV 타입 1 및 타입 2에 대한 치료 및 치유 방법을 개발하기 위한 연구가 현재 전세계적으로 진행중이다. HSV 타입 1 및 타입 2는 모두 외피조직을 주로 감염시키며 이러한 바이러스 감염은 피부, 구강, 질, 결막 및 신경계에 장해를 일으킨다. 일반적으로, HSV 타입 1(HSV 1)에 의한 감염은 구강, 안면 및 눈의 장해를 가져온다. HSV 타입 2(HSV 2)에 의한 감염은 일반적으로 생식기 및 항문에 장해를 초래한다. HSV 감염이 치료되지 않은 경우 종종, 실명, 신생아사망, 및 뇌염을 가져온다. 미국에서 HSV 타입 2 감염은 성교로 인한 것으로 유행병 수준에 있다. 미국에서는 약 2천만명 이상이 현재 이 질병에 새롭게 감염되어 있고 해마다 50만명 이상이 재발하고 있다. 매년 HSV 감염의 진단 및 치료 비용은 실질적인 경제적 손실을 초래한다. 유행하는 HSV의 통제는 인구의 대다수, 최고 90%까지 이 바이러스에 노출되어 있기 때문에 불충분하다.

사람은 HSV 타입 1 및 타입 2에 감염되는 천연숙주로 작용하여 긴밀하게 접촉하는 동안에 바이러스가 전달된다. HSV 타입 1 및 타입 2에 의한 초기 또는 1차 감염은 점막에 있는 틈을 통하여 이루어진다. 건강한 감염자에 있어서, 이 바이러스는 명백히 나타나는 증상이 없는 경우에도 눈물, 침, 질 및 기타 분비액에서 분리될 수 있다. 점막으로부터 이들은 복제할 수 있으며 국부적인 림프 결절로 퍼져 나간다. 때로는 이들 바이러스는 적혈구 형성계의 세포를 감염시켜 바이러스 혈증을 유발시킨다.

HSV 감염을 치료하는데 일부 어려운 점은 이들 바이러스가 잠복기, 또는 무활동 형태로 존속하는 능력을 가지고 있기 때문이다. 1차 감염이 감퇴되거나 약해질 때, 일반적으로 바이러스는 1차 감염 부위를 자극하는 지각신경절에서 잠복기형태로 존재한다. HSV 타입 1에 의한 눈 또는 구강 감염에서는, 일반적으로 바이러스는 삼차 신경절에 존재한다. HSV 타입 2에서는 바이러스는 일반적으로 생식기 및 하복부를 담당하는 천골 신경절에 존재한다. HSV 바이러스의 잠복기의 결정시기는 알려지지 않았으나, 이 시기는 가열, 냉각, 햇빛, 호르몬 및 감정의 교란 또는 면역억제제에 의해서 파괴될 수 있으며 일반적으로 재발 감염을 초래한다.

HSV 감염의 치료는 대개 비효과적이다. 바이러스의 증식을 멈추게하는 수많은 물질이 개발되었다. 이들 물질은 일반적으로 (1) 흡착, (2) 탈코팅, (3) 전사, (4) 단백질 합성, (5) 핵산 복제, (6) 성숙, 및 (7) 방출과 같은 수많은 구체적인 바이러스 기능 중 어느 하나를 저해한다.

HSV 감염을 치료하기 위하여 지금까지 사용된 대부분의 항바이러스제는 바이러스 DNA를 저해하는 화합물이었다. 이들 화합물들에는 이독수리딘, 시토신 아라비노시드, 아데닌 아라비노시드, 및 트리플루오로티미딘이 있다. 이러한 물질은 또한 숙주의 유사한 기능을 저해하여 사람에 사용시 세포독성 및 조직 독성을 일으킨다. 현재, 아시클로비르가 강한 항 바이러스 효과를 가지며 독성이 거의 없기 때문에 HSV 1 및 HSV 2의 감염을 치료하는 바람직한 약제이다. 그러나 투여량이 높은 경우 용해도가 낮고 약물-내성 바이

러스가 출현되므로 상기 약물의 사용이 제한된다.

수많은 RNA 및 DNA 함유 바이러스가 피막을 가지고 있으며 피막안으로 바이러스가 코딩하는 글리코펩티드가 혼입된다. HSV 및 시토메글로 바이러스(CMV)는 모두 피막을 가지고 있는 바이러스이다. 피막을 갖는 바이러스에 의한 숙주세포의 감염은 초기에는 숙주세포 표면에 있는 다양한 수용체와 바이러스 막에 있는 피막 글리코 단백질과의 상호작용에 좌우된다. 이후, 바이러스와 세포막이 융합되고 바이러스 내용물이 숙주세포 세포질로 방출된다. 글리코 단백질을 함유하는 바이러스 피막은 바이러스와 숙주세포와의 초기 상호작용과 후에 바이러스와 숙주세포막과의 융합에 있어서 중요한 역할을 한다. 바이러스 피막은 세포막으로부터 유래되는 것으로 보이나, 특이성은 바이러스가 코딩하는 글리코펩티드에 기인한다. 그러므로, 바이러스-특이성 막의 형성을 저해할 수 있는 억제제는 감염성을 갖는 자손 바이러스의 생성을 방지할 수 있다.

1991. 1. 9일자 공고된 유럽출원 제0406512호에는 술폰화된 다당인 정제된 헤파린이 상호작용을 통하여 세포인지에 관여하는 바이러스 단백질에 결합하여 제한된 정도로 숙주세포 감염을 저해시킨다는 사실이 개시되어 있다. 그러나, 헤파린은 몇가지 부작용, 주목할만한 것으로는 출혈 및 응혈 형성시간을 지연시킬 뿐만 아니라 혈소판 기능 저하를 일으킨다. 헤파린의 사용은 출혈이 있거나 혈우병, 자반병, 혈소판 기능 저하, 두개골내 출혈, 박테리아성 심장내막염, 활성 결핵, 증가된 모세관 투수성, 위장관 궤양, 심각한 고혈압, 낙태의 위험이 있거나 또는 내장암이 있는 환자에게는 금기시된다. 혈우병 환자에의 사용 금지는 많은 이런 환자들이 현재 HIV 양성이기 때문에 특히 중요하다.

특정 합성, 수용성 폴리머가 광범위의 생물학적 활성을 나타내는 것으로 오랫동안 알려져 왔다[R. M. Ottenbrite in “Biological Activities of Polymers”, Amer. Chem. Soc. Symp. Ser. No. 182, pp. 205-220, eds, C. E. Carraher and C. G. Gebelein (1982)]. 디비닐에테르와 말레산무수물의 공중합체가 수많은 바이러스에 대하여 활성을 나타내어 암 화학치료 요법에 이의 사용이 수년동안 연구되어 왔다[Breslow, D. S. Pure and Applied Chem. 46, 103(1976)]. 폴리아크릴, 폴리메타크릴 및 다양한 기타 지방족 골격을 갖는 수용성 폴리머 또한 광범위한 생물학적 활성 스펙트럼을 갖는 것으로 알려졌다[W. Regelson 등, Nature 186, 778 (1960)]. 유럽 특허 출원 제0043974호는 목적하는 항 바이러스 활성을 갖지 않는 술폰화된 폴리우레탄을 개시하고 있다. 영국 특허 제781,479호는 술폰화된 폴리우레아를 원심분리에 의하여 분리하는 방법을 개시하고 있으나, 생성물의 수평균 분자량은 10,000 이상이었다. 불행하게도, 이들 폴리머는 극도의 독성을 가지고 있어서 임상적으로 사용될 수는 없다. 또한, 이들 폴리머는 고분자량을 가지고 있어서 신장막을 통과할 수 없다.

저분자량(1,000 내지 10,000)의 지방족 폴리머를 합성하여 독성 및 배설문제를 우회하고자 하는 시도들이 있어왔다[R. M. Ottenbrite in “Biological Activities of Polymers”, Amer. Chem. Soc. Symp. Ser. No. 182, pp. 205-220, eds, C. E. Carraher an C. G. Gebelein(1982)]. 이와 같은 플리머는 독성은 낮으나 항바이러스 활성이 상당히 감소되어 있었다. 이들 저분자량의 지방족 폴리머는 “불규칙 코일(random coil)” 폴리머로 분류될 수 있다. 이러한 폴리머는 골격 결합기의 유연성 때문에 예측할 수 없는 배열을 갖는다. 용액내에서 불규칙 코일 폴리머의 배열은 일반적으로 구형으로 기술된다. 이러한 수용성 폴리머의 작용 메카니즘이 알려지지 않았다 할지라도, 한가지 가정은 폴리머가 이온간의 인력에 의해, 바이러스 막, 예를 들면, 뇌심근염을 일으키는 바이러스 막에 결합하여, 바이러스가 숙주세포를 감염시킬 수 없도록 한다는 것이다.

그밖에 합성 폴리머 연구는 좀더 한정된 기하상태를 갖는 폴리머 골격 상에 이온기를 형성시키는 것이다. 비수용성 용액에서 상술한 지방족 폴리머보다 더 선형 기하형태를 나타내는 비이온성, 합성 폴리머의 상당한 예가 알려져 있다. [J. Macromol. Sci-Reviews in Macromol. Chem. Phys. C26(4), 551(1986)]. 이 비불규칙 코일 구조 형태를 일으키는데 관여하는 인자들은 복잡하여 상세히 이해되고 있지 않다. 일반적으로, 이러한 폴리머는 폴리머 축에 평행하지 않은 극히 제한될 수의 회전가능한 결합을 가지거나 선형구조에 유리한 수소결합 또는 쌍극 작용을 갖는다. 이들 폴리머는 “견고한 골격”를 갖는 것으로 언급된다. 테레프탈산 및 p-디아미노벤젠(Dupont이 공급하는 상업상 Kevlar™으로 알려진)으로부터 유도된 폴리아미드가 이와 같은 폴리머의 잘 알려진 예이다.

합성된 견고한 수용성 폴리머는 매우 드물지만 소수 고분자량을 갖는 예들이 공지되어 있다(참조, U. S. Patents 4,824,916 및 4,895,660). 이러한 부류의 비-불규칙 코일구조를 갖는 폴리머는 주어진 분자량 및 농도에 대하여 높은 용액 점도를 초래한다.

어떤 음이온 올리고머는 헤파린 및 공지된 폴리머가 나타내는 부작용 없이 바이러스 복제를 저해하는 것으로 현재 밝혀졌다. 이 올리고머는 일정한 간격으로 떨어진 음이온을 가지고, 견고한 골격을 가지며 수용성이다. 다분산된 혼합물과 같이, 올리고머는 1992. 1. 22.일에 공고된 유럽출원 제0467185호에 기재되어 있다. 비록 다양한 음이온 올리고머가 이들 출원에 개시되어 있다 해도, 모든 음이온 올리고머는 분자량이 다른 물질들의 혼합물이다.

약제로서 전에 사용된 폴리머보다 부작용이 적거떠나 없으며 분명히 개선된 AIDS, ARC 및 HSV의 치료 및 치유 물질을 찾는 것이 분명히 바람직하다. 또한, 이러한 올리고머는 바람직하게는 좁은 분자량 범위, 낮은 독성을 가져야 하며 용이하게 특정화 되어야 한다.

첨부된 제1도 내지 제4도에서, 종축은 UV 흡광도이며 횡축은 시간(분)이다.

제1도는 출발물질로서 광범위한 다분산도를 갖는 조악한 다분산된 식 I의 술폰화된 폴리우레아를 나타낸다.

제2도는 제11페이지에서 정의된 것처럼, 제1도의 조악한 다분산도를 갖는 술폰화된 폴리우레아로부터 여러분획물중 하나인 좁은 범위의 다분산도를 갖는 술폰화된 폴리우레아를 얻는 단계 1 이후에 있어서 분산도의 감소를 나타낸다.

제3도는 제2도의 분획물들의 재조합으로서, 제1도의 조악한 다분산된 올리고머의 겔여과 크로마토그래피에서 얻은, 분획물 7에서 분획물 17의 조합을 나타낸 것이다.

제4도는 역상 액체 크로마토그래피를 사용하여 제1도의 조악한 다분산된 올리고머로부터 분별된 단분산된 술폰화된 폴리우레아 올리고머를 나타낸다.

제5도 내지 제9도에 있어서, 종축은 상대적 흡광도이고 횡축은 시간(분)이다.

제5도는 식 I의 폴리우레아의 다양한 HPLC프로파일이다.

제6도는 용리제로서 트리에틸아민 아세테이트 수용액($Et_3NHOAc$)을 사용하여 얻어진 식 I의 협소하게 다분산된 폴리우레아의 HPLC 프로파일이다.

제7도는 용리제로서 테트라부틸 암모늄 포스페이트 수용액($(n\text{-}Bu_4N)PO_4$]을 사용하여 얻어진 식 I의 협소하게 다분산된 폴리우레아의 HPLC 프로파일이다.

제8도는 용리제로서 테트라부틸 암모늄 포스페이트 수용액($(n\text{-}Bu_4N)PO_4$]을 사용하여 얻어진 제6도의 식 I의 단분산된 폴리우레아 분획물의 HPLC 프로파일이다.

제9도는 식 I의 다분산된 및 단분산된 폴리우레아의 다양한 올리고머 분획물의 $IC_{50}$ 항 바이러스 농도에 관한 히스토그램이다.

본 발명은 카르보닐 결합 잔기에 의해 연결된 3 내지 50개의 반복 단위를 함유하는 협소하게 다분산된 및 단분산된 수용성 올리고머에 관한 것으로, 상기 올리고머는 음이온기를 가지며 주로 선형 기하형태를 가져서 수용성 매질에서 음이온 기들이 규칙적으로 떨어져 있도록 하게 한다. 본 발명의 바람직한 올리고머는 하기식 I 내지 IV중 어느 하나로 표시된다.

본 발명의 하기 식 I 내지 IV로 표시되는 협소하게 다분산된 및 단분산된 음이온 올리고머를 제조하는 방법은 다음 단계로 이루어진다:

즉, 1) 조악한 다분산된 음이온 올리고머 혼합물을 협소하게 다분산된 음이온 올리고머 혼합물로 제한하고(하거나),

2) 단분산된 음이온 올리고머를 분리하고,

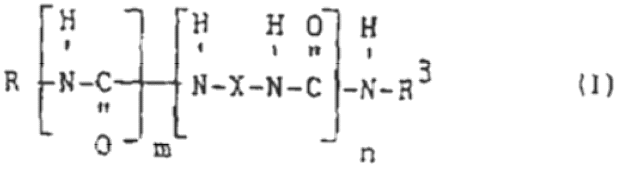
3) 단계 1 또는 단계 2로부터 얻은 협소하게 다분산 또는 단분산된 음이온 올리고머 염을 임의로 목적하는 약학적으로 허용가능한 염, 특히 나트륨 또는 칼륨염으로 전환시킨다.

상기 방법에서, 단계들이 다음과 같이 조합된다: 단계 1 또는 단계 2만 행해지거나; 단계 1 또는 단계 2가 행해진 후 단계 3이 행해지거나; 또는 3단계가 모두 행해지거나이다.

협소하게 다분산 및 단분산 올리고머는 항-인체면역결핍 바이러스제 및 항-단순포진 바이러스제로서 유용하며 따라서 이들 올리고머는 AIDS, ARC 및 HSV의 치료에 유용하다. 본 발명은 협소하게 다분산 및 단분산된 올리고머, 그들의 제형 및 AIDS, ARC 및 HSV의 치료제로서의 용도 및 그들을 제조하는 방법을 포함한다.

본 발명의 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머는 카보닐 결합 잔기에 의해 결합된 3 내지 50개의 반복 단위를 함유하는 수용성 올리고머이며, 상기 올리고머는 음이온 기를 가지며 주로 선형 기하형태를 가져서 수용성 매질에서 음이온 기들이 규칙적으로 떨어져 있게 한다. 바람직한 이들 올리고머는 하기 식 중 어느 하나로 표시된다.

A) 하기 식의 폴리우레아 :



(I)

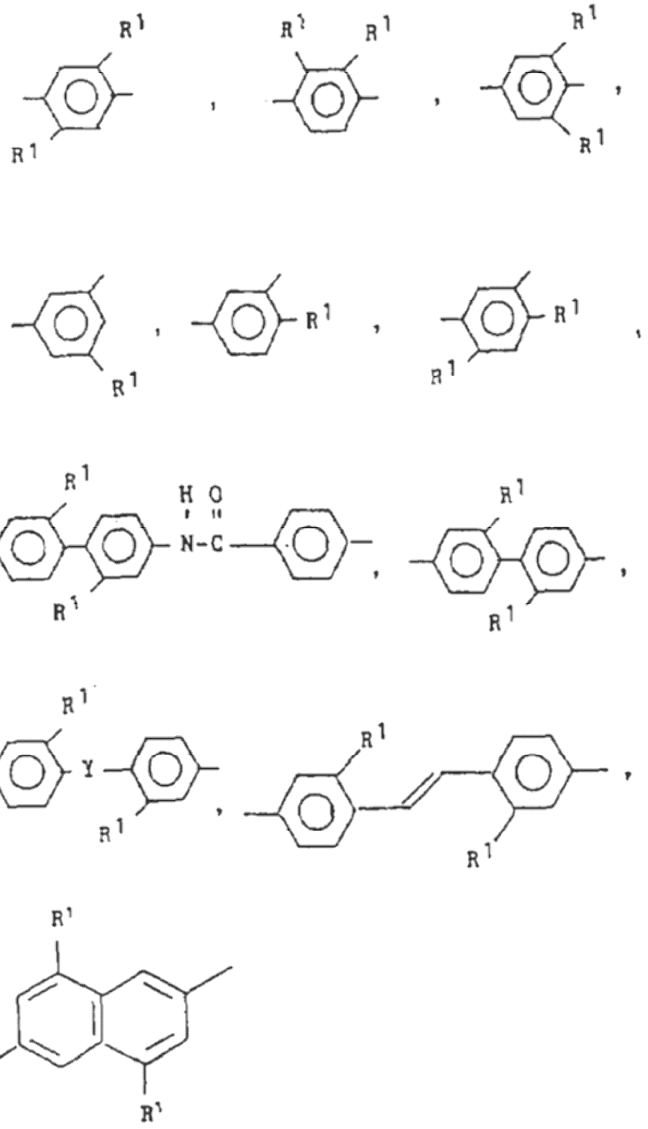
상기 식에서 R은 수소원자, $C_1$ 내지 $C_4$를 갖는 알킬기, 페닐기, 또는 1 내지 2개의 $R^1$ 기로 치환되고 불소, 염소 또는 브롬원자 또는 $C_1$ 내지 $C_{20}$을 갖는 알킬기 중에서 독립적으로 선택된 최대로 3개의 치환체를 갖는 페닐기이고;

$R_1$은 $-SO_3R^2$, $-CO_2R^2$, $-PO_3(R^2)_2$ 또는 $-OPO_3R^2$이고;

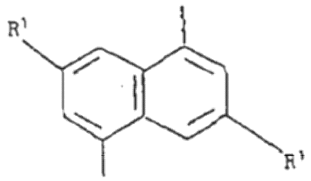
$R_2$는 수소원자 또는 약학적으로 허용가능한 양이온이고;

m은 0 또는 1인 정수(m이 0일때, R은 수소원자임)이고;

X는



또는

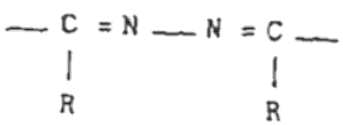


이고;

Y는 -CO2-, -C≡, -N=N-,



또는

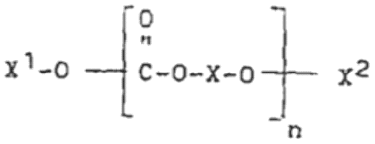


이고,

n은 3 내지 50인 정수이고; 그리고

$R^3$는 -R 또는 $-X-NH_2$ (여기서 R 및 X는 앞에서 정의한 것과 같음)이며;

B) 하기 식의 폴리카르보네이트:



(II)

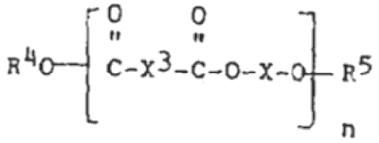
상기 식에서,

X 및 n은 상기 식 I에서 정의한 것과 같고;

$X^1$은 HO-X-기 (여기서 X는 상기 식 I에서 정의한 것과 같음) 이거나 $C_1$ 내지 $C_4$를 갖는 알킬기, 페닐기, 또는 1 내지 2개의 $R^1$ 기로 치환되고 불소, 염소 또는 브롬원자 또는 $C_1$ 내지 $C_{20}$를 갖는 알킬기 중에서 독립적으로 선택된 최대로 3개의 치환체를 갖는 페닐기이고; 그리고

$X^2$는 수소원자 또는 $-CO_2X^1$ (여기서 $X^1$은 상기에서 정의한 바와 같음)이며;

C) 하기 식의 폴리에스테르:



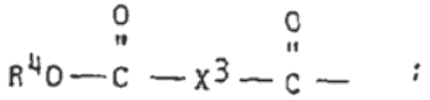
(III)

상기 식에서,

X 및 n은 상기 식 I에서 정의된 바와 같고,

$R^4$는 $-R^2$(식 I에서 정의한 바와 같음), 또는 $-X^1$ (상기 식 II에서 정의된 바와 같음)이고;

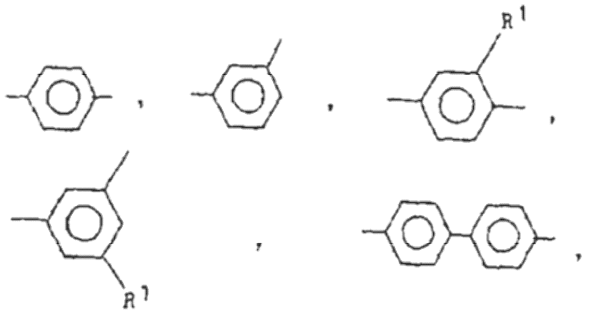
$R^5$은

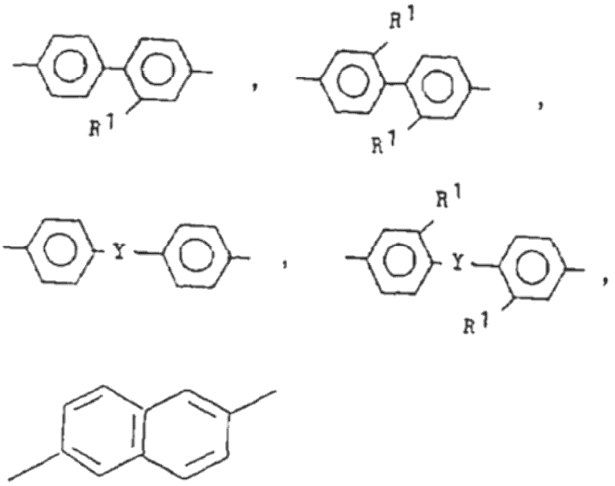


;

($R^4$는 상기 식 III에서 정의된 바와 같거나 또는 $-R^2$($R^2$는 상기 식 I에서 정의된 바와 같음))이고;

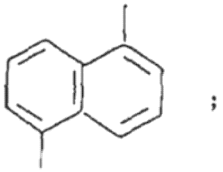
$X^3$는





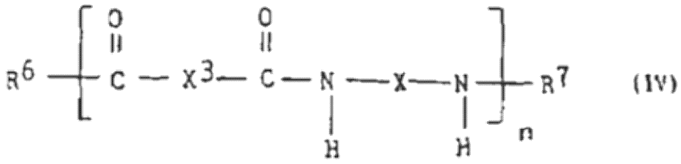


또는



(여기서 $R^1$ 및 Y는 상기 식 I에서 정의된 바와 같음)이며, 또는

D) 하기 식의 폴리아미드:



(IV)

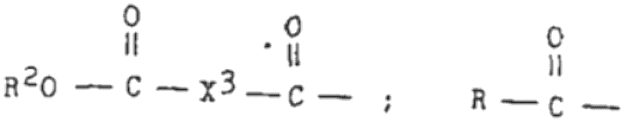
상기 식에서,

X 및 n은 상기 식 I에서 정의된 바와 같고;

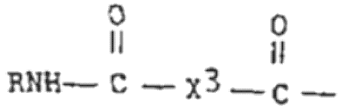
$X^3$은 상기 식 III에서 정의된 바와 같고;

$R^6$은 $H_2N$-X-NH-, $R^2O$-, RNH- 또는 R-C(O)-NH-X-NH-, (여기서, R, $R^2$ 및 X는 식 I에서 정의된 바와 같음)이고;

$R^7$은 수소원자,



또는



(여기서 R 및 $R^2$는 상기 식 I에서 정의된 바와 같음)이고; 그리고

$X^3$은 상기 식 III에서 정의된 바와 같다.

본 출원에 사용된 용어는 다음과 같이 정의된다:

"$C_1$-$C_4$ 알킬"을 포함하는 "$C_1$-$C_{20}$ 알킬"이란 용어는 분지쇄 및 직쇄기 모두, 예를 들면, 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸, n-데실, n-도데실 등을 포함한다.

“약학적으로 허용가능한 양이온”이란 용어는 약학적 사용에 허용되는 양이온을 의미한다. 목적하는 효과를 얻기 위하여 투여되는 양이 실질적으로 비독성이며 독립적으로 중요한 약학적 활성을 갖지 않는 양이온들이 “약학적으로 허용가능한 양이온”이라는 용어의 범위에 속한다. 예를 들면, 이들 염에는 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리 금속의 염; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리토금속의 염; 알루미늄을 포함한 IIIA족의 경금속의 염; 및 1차, 2차 및 3차 아민, 암모늄 또는 알킬 암모늄, 특히 3차 암모늄염으로 유도된 유기 양이온이 있다. 예를 들면 트리에틸아민을 포함하는 트리알킬아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N′ -디벤질에틸렌디아민, 디히드로아비에틸아민, N-($C_1$-$C_4$)알킬-피페리딘, 및 모든 다른 적합한 아민이 있다. 나트륨 및 칼륨염이 바람직하다. “약학적으로 허용가능한”이란 용어는 온혈동물, 특히 인체에 투여하기에 적합하다는 의미로 비독성, 예를 들면, 약학적 용도에 적합하고 온혈동물에 독성이 없어야 한다는 것이다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 올리고머의 양이온은 통상적인 이온 교환 방법 또는 $R^1$ 산을 적절한 염기로 처리함으로써 제조된다. 특히, 제조방법의 일부(단계 2)로서 제조되는 트리에틸암모늄염은 나트륨염과 같은 더욱 바람직한 약학적으로 허용가능한 염으로 전환된다.

본 발명의 올리고머는 협소하게 다분산 및 단분산된, 저분자량, 수용성 폴리머이다. 그밖에 올리고머는 규칙적인 음이온 간격을 갖는다. “규칙적인 음이온 간격” 또는 “음이온 기들 간의 규칙적인 간격”이란 음이온기 ($R^1$)이 폴리머의 골격내에 사용된 출발물질에 의하여 결정된 간격으로 존재한다는 의미이며, 음이온기의 존재는 예측가능한 방법으로 조절된다. 어떤 이론에 의하여 뒷받침되는 것은 아니라 할지라도, 올리고머의 음이온기는 HIV, HSV 및/또는 세포막에 결합하는 부위로서 바이러스의 복제능력을 차단하는 것으로 보인다.

수용성 매질에서 “주로 선형 기하형태”란 올리고머의 용액상 배열을 말한다. 폴리머 분자의 용액상 배열의 특정화에 관하여 당업계에 잘 알려진 방법은 마르크-호우윈크식(Mark-Houwink equation)[“Introduction to Physical Polymer Science”, ed. L. H. Sporling. pub, John Wiley & SONS (1985), pp, 81-83]으로 언급되는 하기 식에 기초한다:

$$[\eta] = KM^{\alpha}$$

상기 식에서, η은 고유 점도이고, M은 평균 분자량이고; K는 사슬 결합 차원과 관련된 상수이고; 그리고 α는 폴리머 배열에 의하여 결정되는 상수이다. 불규칙 코일 폴리머의 α 상수값은 0.5 < α < 0.8이고 선형폴리머의 α 상수값은 0.8 < = α < 1.8이다. 이식은 분자량 “M”에 대한 용액점도 “η”에 관한 것이다. 이 발명에서 선형 폴리머는 0.8 이상의 “α” 값을 갖는 것으로 정의된다. 견고한 막대형 폴리머의 이론상 최대치는 1.8이다. 주어진 분자량에서, 높은 점도의 용액은 불규칙 코일로 존재하는 폴리머에 비하여 선형 배열을 갖는 폴리머로부터 얻어진다. 기타 고려할 사항은 “α” 값은 사용된 용매의 함수라는 것이다. 주어진 수용성 폴리머의 “α” 값은 염농도에 따라 다르다. 본 발명에서, 염농도는 혈청에 존재하는 수준 (약 80 g/L NaCl, 4 g/L KCl)으로 조절된다.

“단분산된” 및 “다분산된” 올리고머라는 용어(및 유사한 용어)는 샘플에서 올리고머의 분산을 의미한다. 샘플에서 다분산도는 수 평균분자량(Mn) 대 중량평균분자량(Mw)의 비로 측정된다(참조, G Odian, “Principles of Polymerization”, 2d ed., pp. 20-25, John Wiley & Sons, 1981.). 본 발명의 목적상, “조악한 다분산된” 올리고머 샘플은 Mw/Mn이 1.3 초과(참조, 제1도)이다.

본 발명의 목적상, “협소하게 다분산된” 올리고머는 Mw/Mn이 1.0 내지 1.3(참조, 제2도)이고; 바람직하게는 1.0 내지 1.2이고, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 1.15이다. 협소하게 다분산된 올리고머는 조악한 다분산된 올리고머 혼합물로부터 제조된다. 본 발명의 목적상, “단분산된” 올리고머는 Mw/Mn이 1.0 내지 1.1(참조, 제4도)이며, 이는 협소하게 다분산된 범위내의 보다 좁은 범위인 것이다. “협소한 분자량 범위”라는 용어는 종전의 샘플에 비하여 어느 정도 다분산 비의 감소를 말한다.

“견고한 골격”이라는 용어는 반복단위로 언급되기도 하는 순환 단위가 주로 사슬축으로부터 멀어지는 회전이 제한된 기들로 구성된 것을 말한다. 예를 들면, p-페닐렌 및 아미드기 -(C(O)-NR-)는 사슬축으로부터 멀어지는 방향으로 쉽게 굽지 않는다. 제한된 수의 굽은 기들, 예컨데 m-페닐렌 및 요소는 사슬축에서 유지될 수 있다. 본 발명의 올리고머는 이러한 견고한 골격을 갖는 것이 바람직하다.

원하는 모든 n 분획물중 단분산된 각 분획물의 순도는 적어도 75%이고, 바람직하게는 약 85 내지 약 100%이다. 순도는 HPLC분석에서 측정된 모든 피이크의 면적에 대한 목적하는 올리고머의 면적의 비로서 정의된다.

본 명세서에서 사용된, “올리고머”라는 용어는 모든 가능한 n 값, 예를 들면 3 내지 50을 포함한다. 올리고머는 n이 3 내지 50, 바람직하게는 3 내지 15, 더욱 바람직하게는 5 내지 10, 가장 바람직하게는 6 내지 9인 정수를 갖는 선형이 바람직하다. 물론, 분자량은 생성되는 올리고머의 n 값과 직접적으로 관련이 있다. 이들 올리고머는 신장분비막을 통과하기 위해서 충분히 저분자량이어야 하나 필수적으로 HIV 바이러스를 저해할 수 있어야 한다.

본 발명의 목적상, 본 명세서에서 기재된 올리고머 및 그의 생리학적으로 허용가능한 염은 동등한 것으로 본다. 생리학적으로 허용가능한 염은 $R_1$ 기의 적어도 하나의 산기와 염을 형성하고 본 명세서에 기재된 바와 같이 투여되었을 때 심각한 생리학적 역효과를 일으키지 않는 염기의 염을 말한다. 적절한 염기는, 예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 탄산마그네슘 등과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 수산화염, 탄산염, 중탄산염, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민등이다. 특히 바람직한 염기는 알칼리 금속 수산화염, 탄산염, 및 중탄산염이다. 생리학적으로 허용가능한 염은 통상적인 이온교환 방법 또는 R1 산을 적절한 염기로 처리함으로써 제조될 수 있다. 기타 염의 예가 본 명세서에 기재되어 있다.

본 발명의 제형은 고체 또는 액체 형태이다. 이들 제형은 키트 형태로 되어서 사용전 적절한 때에 구성성분들이 혼합될 수 있다. 이미 혼합되거나 또는 키트이거나 간에, 제형은 대개 약학상으로 허용가능한 담체 또는 보조제를 필요로 한다.

본 발명의 올리고머는 물에 용해되며, 특히 생리학적 pH를 갖는 염용액 및 염수 용액에 용해될 수 있다. 따라서, 본 발명의 올리고머는 적절한 수용성 약제 투여 형태로 용이하게 제형화된다. 또한 본 올리고머 제형이 투여된 후, 올리고머는 생체내에서 용해가능하다.

앞서 기재된 식 I 내지 IV에 대한 바람직한 용어는 다음과 같다:

R 및 $R^3$은 4-메틸페닐기이고;

m은 1이고;

n은 3 내지 15이고;

$R^4$ 및 $R^5$는 수소이고;

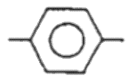
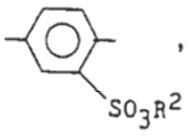
$R^6$은 페닐이고;

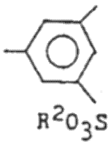
$R^7$은 벤조일이고;

$X^1$은 4-메틸페닐기이고;

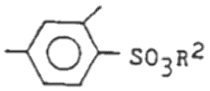
$X^2$는 $-CO_2-$ (4-메틸페닐)기이고;

$X^3$은


,

,

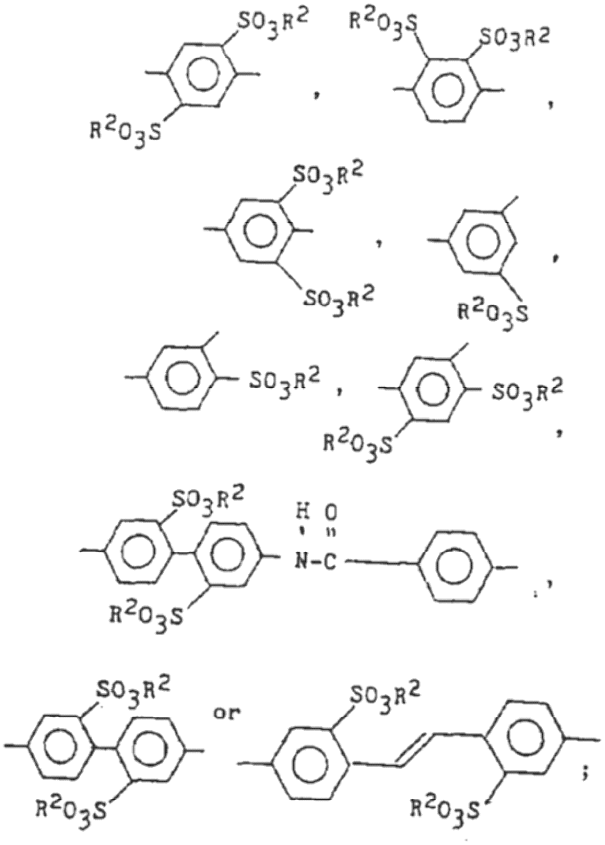


또는

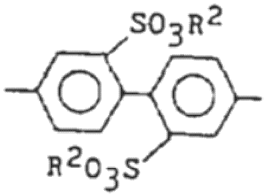


이고; 그리고

X는



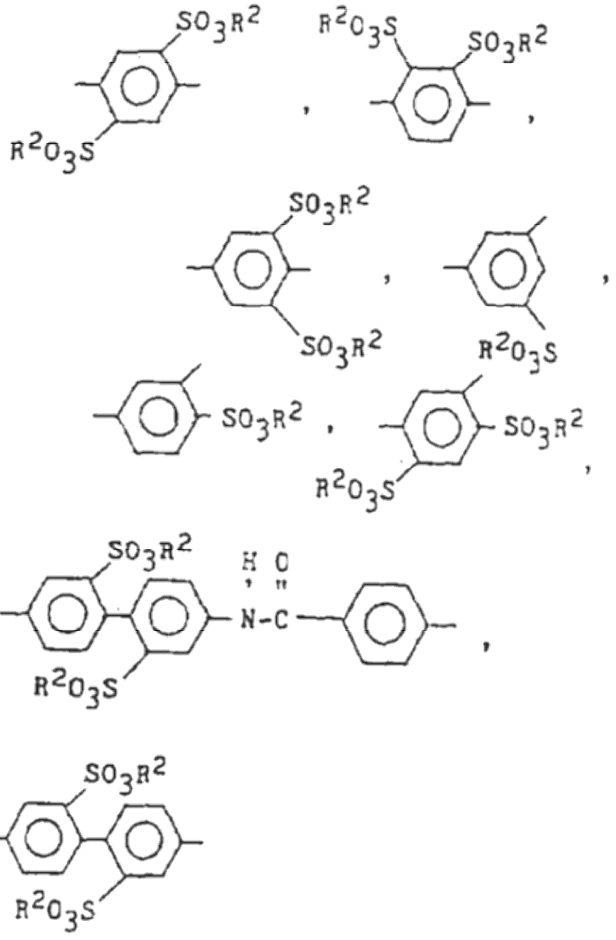
이며 특히 바람직한 것은



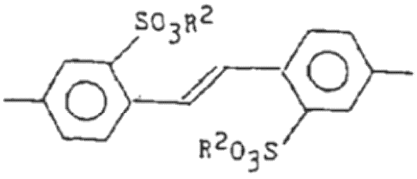
이다.

특히 바람직한 것은 식 I의 폴리우레아이며 여기서 R 및 $R^3$은 4-메틸페닐기이고; m은 1이고; n은 3 내지

15이고; X는

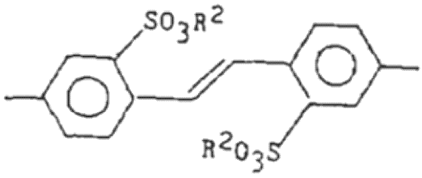


또는



이고; 그리고 $R^2$는 앞서 정의한 바와 같다. 이러한 폴리우레아의 구체적인 예들은 다음과 같다:

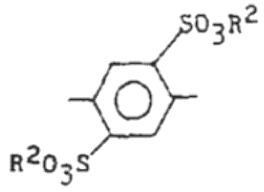
StDS/P/T = 폴리[이미노(3-술포-1,4-페닐렌)-1,2-에텐디일-(2-술포-1,4-페닐렌)이미노카르보닐], 알파-{(4-메틸페닐)아미노카르보닐)-오메가-[(4-메틸페닐)-아미노-(R 및 $R^3$이 4-메틸페닐, $R^2$가 수소, X가



일때 상기 식 I에 의해 나타내어진다);

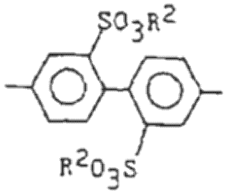
PDS/P/T = 폴리[이미노(2,5-디술포-1,4-페닐렌)이미노카르보닐], 알파-{[(4-메틸페닐)아미노]카르보닐)-

오메가-[(4-메틸페닐)아미노] (R 및 $R^3$이 4-메틸페닐, $R^2$가 수소, X가



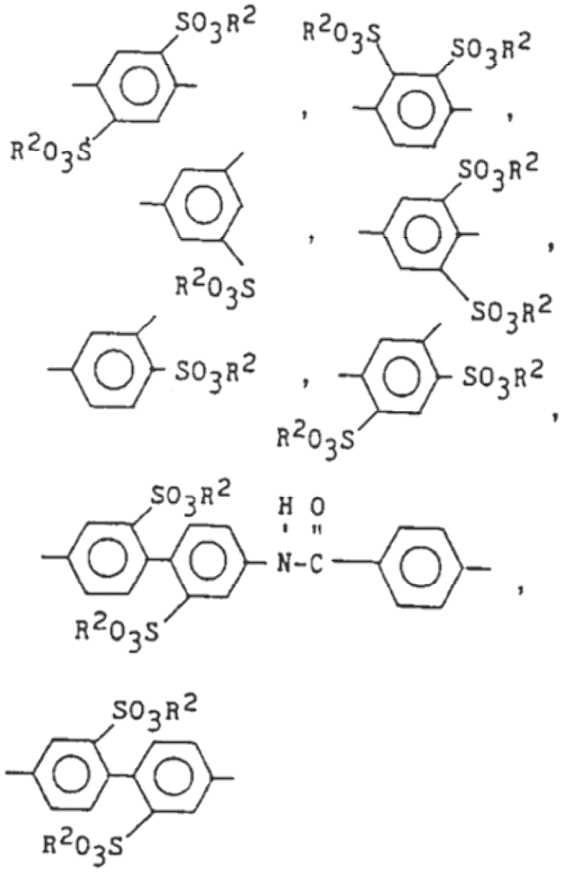
일때 상기 식 I에 의해 나타내진다); 그리고

BPDS/P/T = 폴리{이미노[2,2′-디술포(1,1′-비페닐)-4,4′-디일]이미노카르보닐}, 알파-{[(4-메틸페닐)아미노]-카보르닐}-오메가-[(4-메틸페닐)아미노] (R이 4-메틸페닐, $R^2$가 수소, X가

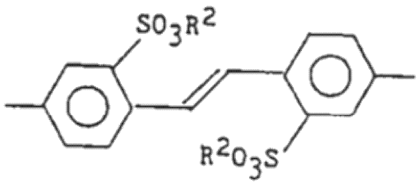


그리고 특히 n이 5,6,7,8,9 또는 10일때 상기 식 I에 의해 나타내어진다).

식 II의 폴리카르보네이트는 $X^1$이 4-메틸페닐이고, $X^2$가 $-CO_2-$(4-메틸페닐)이고; n이 3 내지 150이고; 그리고 X가

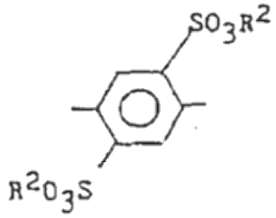


또는

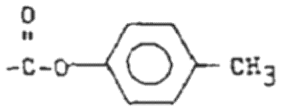


일때 특히 바람직하다. 이러한 폴리카보네이트의 구체적인 예들은 다음과 같다:

HBDS/P/C = 폴리[옥시(2,5-디술포-1,4-페닐렌)옥시카르보닐], 알파-[(4-메틸페녹시)-카르보닐]-오메가-(4-메틸페녹시)-($X^1$이 4-메틸페닐이고, $R^2$가 수소이고, X가

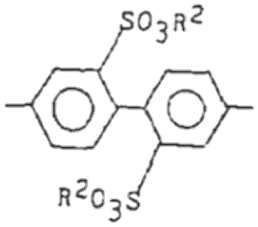


이고, $X^2$ 가

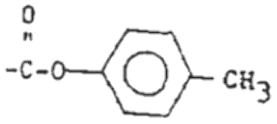


이고, 그리고 n이 3 내지 15의 정수일 때 상기 식 II에 의해 나타내진다);

HBPDS/P/C = 폴리{옥시[2,2′ -디술포(1,1′ -비페닐)-4,4′ -디일]옥시카르보닐), 알파-[(4-메틸페녹시)카르보닐]-오메가-(4-메틸페녹시)-($X^1$이 4-메틸페닐, $R^2$가 수소, X가



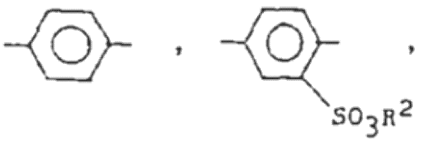
이고, $X^2$ 가

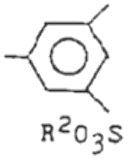


이고, 그리고, n이 3 내지 15의 정수일때 상기 식 II에 의해 나타내어진다);

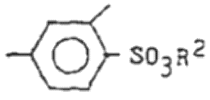
식 III의 폴리에스테르류는 $R^4$ 및 $R^5$가 수소이고;

n이 3 내지 150이고; 그리고 $X^3$가

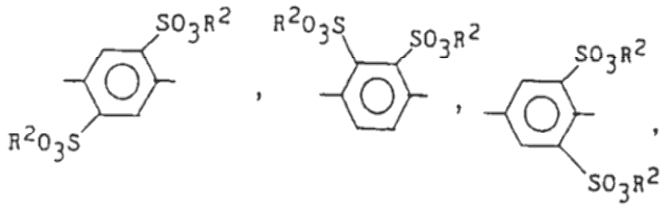


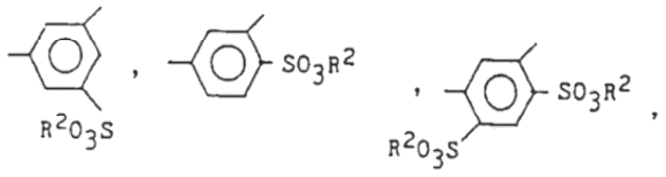


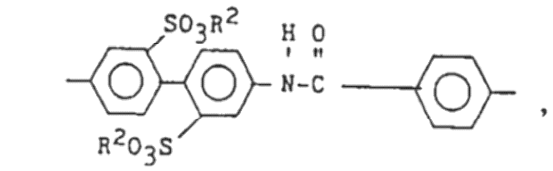
또는

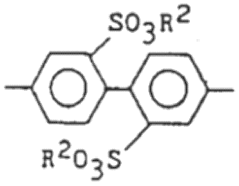


이고; 그리고 X가

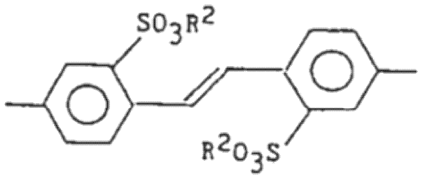








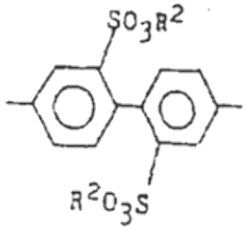
또는



일때 특히 바람직하다. 이러한 폴리에스테르의 구체적인 예들은 다음과 같다:

HBPDS/TPC = 폴리{옥시[2,2′ -디술포(1,1′ -비페닐)-4,4′ -디일]옥시카르보닐-1,4-페닐렌카르보닐}

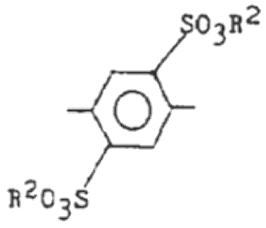
($R^4$ 및 $R^5$가 수소이고, $X^3$이 ρ-페닐렌이고, X가



그리고 n이 3 내지 15의 정수일 때 상기 식 III에 의해 나타내어진다).

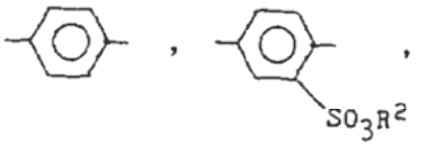
HBDS/TPC = 폴리[옥시(2,5-디술포-1,4-페닐렌)-옥시카르보닐-1,4-페닐렌카르보닐]-

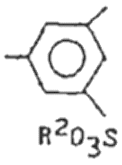
($R^4$ 및 $R^5$가 수소이고, $X^3$이 p-페닐렌이고, X가



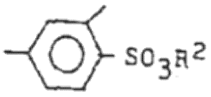
이고 그리고 n이 3 내지 15인 정수일 때 상기 식 III에 의해 나타내어진다).

식 IV의 폴리아미드류는 $R^6$가 페닐이고; $R^7$이 메틸 벤조일이고; n이 3 내지 15이고; X3이

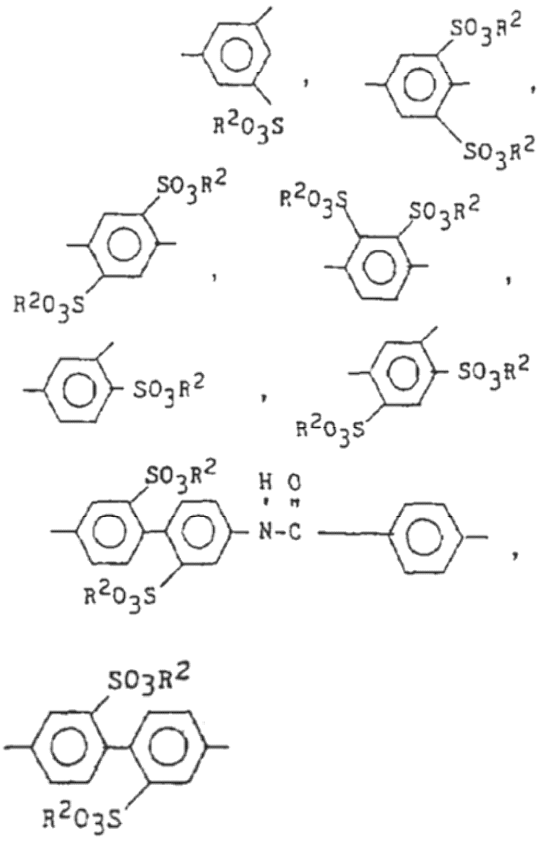




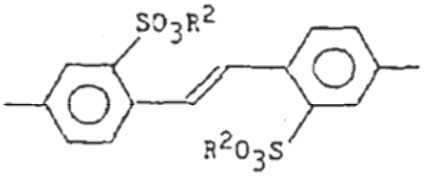
또는



그리고 X가

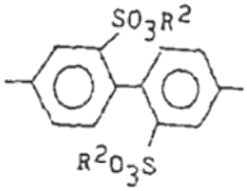


또는



인 경우 특히 바람직하다. 이러한 폴리아미드류의 구체적인 예들은 다음과 같다:

BDPS/TPC/MBC = 폴리{이미노[2,2′ -디술포(1,1′ -비페닐)-4,4′ -디일]이미노카르보닐-1,4-페닐렌카르보닐}, 알파-{[(4-메틸페닐)아미노]카르보닐}-오메가-[(4-메틸페닐)아미노]-($R^6$이 R-C(O)-NH-X-NH-이고, R이 4-메틸페닐이고, $R^2$가 수소이고, $R^7$이 4-메틸벤조일이고, $X^3$이 ρ-페닐렌이고, X가



이고, 그리고 n이 3 내지 15의 정수인 때, 상기 식 IV에 의해서 나타내어진다).

본 발명은 특히 인간의 AIDS 또는 ARC를 치료하는 약제로서 사용될 수 있는 협소하게 분자량 범위를 갖는 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머의 제조 방법에 관한 것이다. 협소하게 분자량 범위를 갖는 이들 올리고머의 결과적인 잇점은 상응하는 혼합물보다 활성이 크고 올리고머의 특정화가 보다 우수하다는 것이다.

본 발명은 상기 올리고머를 그들의 개개 구성성분 예를 들면, 협소한 분자량 범위로 분리하는 방법 및 그렇게 제조된 분리된 올리고머 생성물에 관한 것이다.

본 발명의 협소하게 다분산- 및 단분산된 음이온 올리고머를 제조하는 방법에 있어서, 여러단계들이 다음과 같은 방법으로 수행된다.

단계 1- 조악한 다분산된 음이온 올리고머 혼합물을 협소하게 다분산된 음이온 올리고머 혼합물로의 분리-, 이는 겔 여과법, 선택적 침전법, 막투과법, 또는 역상 크로마토그래피법에 의해 행해진다. 그리고/또는

단계 2- 단분산된 음이온 올리고머의 분리- 이는 겔 전기영동 또는 역상 크로마토그래피법에 의해 행해진다. 단분산된 목적하는 n 분획물의 각각의 순도는 적어도 75%, 바람직하게는 약 85 내지 약 100%이고; 그리고

단계 3- 단계 1 및 2의 협소하게 다분산 또는 단분산된 음이온 올리고머를 목적하는 약학적으로 허용가능한 염, 특히 나트륨염 또는 칼륨염으로의 임의의 전환- 이는 테트라부틸 암모늄염이 형성되었을 때, 특히 이온 교환에 의하여, 또는 휘발성 약산의 염을 첨가함으로써 행해질 수 있다.

본 발명의 제조 방법에 있어서, 사용된 방법들은 통상적인 것이며 당업계에 공지되어 있다. 이들 기술들은 공지되어 있는 것으로, 이들 방법의 몇몇 기술예들은 다음과 같은 문헌에서 발견될 수 있다:

겔여과- "단백질 정제(Protein Purification)" (ed. Charles R. Cantor. Springer-Verlag, 1987, in the Chapter by Robert K. Scopes, "용액에서의 분리(Separation in solution)", pp 186-198);

선택적 침전- "폴리머 분별(Polymer Fractionation)", (ed. Manfred J. R. Cantow, Academic Press, 1967, in the Chapter by Akira Kotera, "분별 침전(Fractional Precipitation)", pp. 43-65);

막 투과- "폴리머 분별(Polymer Fractionation)" (ed. Manfred J.R. Cantow, Academic Press, 1967, pp. 462);

역상 크로마토그래피-J. Chrom. Library, 41A, "바이오폴리머 및 바이오올리고머의 고성능 액체크로마토그래피(High-Performance Liquid Chromatography of Biopolymers and Biooligomers)" (ed. O. Mikes, Elsevier, 1988, pp. A127-A208, A303-A399);

겔 전기영동- "단백질 정제(Protein Purification)", (ed. Charles R. Cantor, Springer-Verlag, 1987, in the Chapter by Robert K. Scopes, "용액내에서의 분리(Separation in Solution)", pp 199-215);

이온 교환- "도웩스 :: 이온 교환 (Dowex :: Ion Exchange)" (The Dow Chemical Company, The Lakeside Press, 1958, pp 39-66);

휘발성 약산염의 첨가-휘발성 아민의 암모늄염과 같은 용액내에 있는 올리고머는 용액을 휘발성 약산의 알칼리 금속염으로 처리함으로써 나트륨 또는 칼륨염과 같은 더욱 바람직한 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 용액를 증발 또는 동결 건조시켜 농축하자마자, 아민 및 약산은 제거되고 올리고머는 그의 알칼리 금속염으로 분리된다. 이 단계에서 전환될 수 있는 암모늄염의 적절한 예는 암모니아, 모노에틸아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 또는 디메틸아민의 염(여기서는, "암모늄염" 이라고함)이

다. 알칼리 금속염의 예는 나트륨 또는 칼륨의 수산화물 중탄산염 초산염, 포름산염 또는 프로피온산염이다.

[조악한 다분산된 음이온 올리고머 출발물질의 제조]

본 발명의 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머를 제조하는 방법에 있어서 출발물질로 사용된 조악한 다분산된 음이온 올리고머는 1992. 1. 22일자 공고된 유럽 특허 출원 제0 467 185호에 기재된 방법에 의해 제조된다. 이들 다분산된 올리고머를 제조하는 방법은 이관능기를 갖는 모노머들중 하나의 일부를 일관능기를 갖는 말단-캡핑제로 대체시키고 반응을 계면활성제의 부재하에 수행함으로써 케르쉬너(Kershner) 방법(U. S. 특허 제4,895,660호 및 이하 더 설명됨)을 변형시켜 사용하였다. 수 평균 분자량(Mn)은 반응물질의 화학량론에 의해 정해진다.

다분산된 음이온 올리고머는 하기 다양한 반응에 의해 제조된다.

[다분산된 폴리우레아 및 폴리아미드류 (상기 식 I 및 식 III)]

상기 식 I 및 식 III의 다분산된 폴리우레아 및 폴리아미드류를 제조하는 바람직한 방법은 당업계에 개시(Kershner U.S. Patent 4,824,916)되어 있고 나아가 다음과 같이 설명된다. 다양한 반응물질 및 조건들도 또한 기재되어 있다.

디아민류 : 광범위의 다양한 방향족 디아민류가 포함된다. 가능한 치환체의 범위는 유사하게 광범위하며, 히드록실, 알케닐, 저급 알킬 부분, 카르복실레이트, 술포네이트, 및 할로겐을 포함한다. 치환체가 수중에서 중성 pH인 음이온일 필요는 없다.

이작용기 친전자체 : 포스겐(카르보닐 디클로라이드) 카르보닐 디브로마이드, $Cl_3COCOCl$, 카르보닐 디이미다졸, $Cl_3COCO_2CCl_3$, 테르프탈산, 이소프탈산, 2,6-나팔렌디온산과 같은 방향족 이염기산의 이산할리드류.

산 수용체 탄산나트륨, 수산화나트륨, 및 트리부틸아민과 같은 여러 염기가 사용되었다.

기타 첨가제 : 다양한 계면 활성제가 첨가될 수 있다. 적절한 계면활성제는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 폴리에틸렌옥시/폴리프로필렌옥시 폴리머와 같이 비이온성이다. 이러한 계면활성제는 생성물로부터 제거하기가 어려울수도 있으므로 계면활성제의 사용은 바람직하지 않다.

용매 : 단일 용매 공정에 N,N-디메틸아세트아미드 및 N,N-디메틸 포름아미드와 같은 비양자성 극성 용매가 사용된다. 물과 톨루엔, 사염화탄소, 벤젠, 아세톤, 에틸렌 디클로라이드 등과 같은 제2 용매와의 조합도 또한 사용될 수 있다. 유기 용매 대 수용매의 전형적인 비율은 약 0.5 내지 약 2이다.

당업계에 개시된 방법에 있어서, 이산 할리드는 다른 출발 물질의 교반 용액 또는 현탁액에 첨가된다. 몇몇 예에서, 상기 염기는 이산 할리드가 첨가되는 동안에 첨가된다. 온도는 0 내지 50℃사이, 바람직하게는 20 내지 30℃ 사이에서 유지된다. 반응 물질의 비(디아민 대 이산 할리드의 몰비)는 약 0.9 내지 1.2가 사용되나 본질적으로는 동일한 몰량이 바람직하다.

반응은 반응물이 충분히 섞이는 속도로 교반된다. 반응 속도는 부분적으로는 상들 사이의 공유 면적에 의존하므로, 격렬한 교반이 바람직하다. 시판되는 혼합기가 이 목적에 사용될 수 있다.

다분산된 폴리우레아를 제조하기 위하여 사용되는 방법은 상술된 방법을 변형시킨 것이다.

디아민류 : 본 발명의 디아민은 주로 전술된 식을 갖는 방향족이다. 이러한 디아민을 중성 pH에서 하전을 띠는 적어도 하나의 기, 바람직하게는 술포네이트로 치환된다. 1가 지방족 치환체가 무방하다. 방향족 라디칼들을 서로 결합시키는 트랜스-치환된 에틸렌 및 아세틸렌과 같은 몇가지 지방족 연결기가 사용될 수 있다. 바람직한 디아민은 탄소-질소 결합이 평행이 되도록 되어 있는 것들, 예를 들면 2,5-디아미노-1,4-벤젠디술폰산(PDS), 4,4′-디아미노-(1,1′- 비페닐)-2,2′- 디술폰산(BPDS), 트랜스-2,2′-(1,2-에텐디일)비스(5-아미노벤젠술폰산) (StDS) , 및 2,5-디아미노벤젠술폰산이다.

이작용기 친전자체 : 폴리우레아를 제조하기 위해서, 포스켄(카르보닐 디클로라이드) 및 카르보닐 디브로마이드, 및 카르보닐 디이미다졸, 헥사클로로아세톤, $Cl_3COCO_2CCl_3$, $CCl_3COCl$, 및 $Cl_3COCOCl$과 같은 기타 우레아 전구체가 사용될 수 있다.

산 수용체 : 다양한 무기염기, 예컨데, 알칼리금속 또는 2가 금속의 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 인산염이 사용될 수 있다. 모든 염기가 이작용기 친전자체가 첨가되기 전에 첨가되는 경우, 완충 능력을 갖는 산수용체가 바람직하다. 트리알킬 아민과 같은 유기 염기가 사용될 수 있으나 바람직하지 않다.

일작용기 말단 캡핑제 : 다양한 이러한 분자량 제한제가 사용될 수 있다. 이러한 물질은 디아민 또는 이작용기 친전자체와 반응하는 지방족 또는 방향족 화합물일 수 있다. 적절한 일작용기 물질의 예에는 아닐린, 메틸아닐린, 메틸아민, 에틸아민, 부틸아민, 디에틸아민, 암모니아, N-메틸아닐린, 페놀 및 크레솔과 같은 아민이 있다. 일작용기 아민 반응물질의 예에는 벤조일 클로라이드, 메틸 벤조일 클로라이드, 아세틸 클로라이드, 및 페닐 클로로포르메이트가 있다. 이들 말단 캡핑제는 또한 하전된 치환체, 예를 들면, 2-술포페놀 칼륨 또는 4-술포아닐린 칼륨을 함유한다.

기타 첨가제 : 계면 활성제의 첨가가 필요하거나 바람직하지는 않으며 분리 공정을 복잡하게 할 수 있다.

용매 : 이작용기 친전자체가 반응 온도에서 액체일 때 단일 용매인 물이 바람직하다. 이 작용기 친전자체의 예에는 포스겐이 있다. 고체인, 수불용성 반응물질이 사용되었을 때, 물에 혼합될 수 없는 소량의 공용매가 바람직하다. 이러한 물에 혼합될 수 없는 공용매의 예에는 클로로포름, 사염화탄소, 톨루엔 및 메틸렌 클로라이드가 있다. 유기 용매 대 수용매의 전형적인 비는 0 내지 1, 바람직하게는 0 내지 0.1이

다.

제조 방법은 반응이 진행될 수 있는 온도, 전형적으로는 약 0 내지 100℃에서 행해진다. 바람직한 온도는 0 내지 25℃이다. 낮은 비점을 갖는 출발 물질 예를 들면 포스겐(bp 6℃)이 사용되었을 때에는, 비점 이하의 온도에서 행하는 것이 유익하다. 압력은 중요하지 않으며 전형적으로는 주위 압력이 사용된다. 반응의 pH는 최적 공정을 위하여 주의깊게 유지되어야 한다. 낮은 pH( 〈6)에서는 반응이 매우 느린 반면에, 높은 pH(〉 10)에서는 이작용기 친전자체가 히드록시드 또는 기타 염기에 대해 불안정하다. 폴리우레아의 분해는 높은 pH에서도 일어날 수도 있다. pH는 바람직하게는 7과 9사이에서 유지된다.

말단 캡핑제가 사용되지 않았을 때 대조용 분자량이 이 반응 물질의 화학량론을 주의깊게 조정함으로써 얻어질 수 있다. 디아민 또는 이작용기 친전자체가 과량, 예를 들면 1 내지 100%의 과량의 몰이 사용될 수 있다. 이 화학량론은 디아민과의 반응전에 가수분해에 의하여 파괴된 모든 이작용기 친전자체를 설명하여야 한다. 예를 들면, 포스겐이 높은 pH에서 사용되었을 때는, 이를 파괴하는 히드록시드와의 빠른 반응을 보상하기 위하여 매우 과량의 포스겐이 필요하다. 이 부반응의 정도를 조절하기 어려우므로, 일작용기 말단 캡핑제가 분자량을 조절하기 위하여 바람직하게 사용된다. 비록 언급된 기술들이 수 평균 분자량을 조절하기 위하여 사용될 수 있다 할지라도, 생성물은 분포에 의해 특정되는 여러 분자량을 갖는 폴리머의 혼합물이다.

반응물질의 첨가순서는 중요하지 않다. 그러나, 바람직한 순서는 이작용기 친전자체를 제일 먼저 첨가하는 것이다. 완충용액이 아닌 히드록시드와 같은 산수용체가 사용되었을 때는 초기에 소량을 첨가하여 목적하는 pH를 얻고 그런다음, 나머지 양을 이작용기 친전자체와 동시에 첨가하는 것이 가장 바람직하다.

최종적으로, 이들 중합화는 고농도에서 행하는 것이 바람직하다. 이는 생성물을 분리하기 위하여 제거되어야만 하는 용매의 양을 감소시킨다. 또한, 어떤 경우에 있어서, 생성물이 반응이 거의 종결될 때 반응 용액으로부터 침전되어 단순히 용매를 따라 버림으로써 분리될 수 있다. 산수용체의 반응으로부터 얻어지는 대부분의 무기염은 이 과정에서 제거된다. 농도는 중요하지는 않으며, 용매의 중량에 대한 디아민의 중량으로써, 표현하여 0.5 내지 50 중량%일 수 있다. 바람직한 범위는 1 내지 10 중량%이다.

조악한 다분산된 생성물은 물과 혼합되나 생성물이 잘 용해되지 않는 용매로 반응용액을 침전시킴으로써 분리될 수 있다. 이러한 용매의 예에는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올이 있다.

[폴리카르보네이트류 및 폴리에스테르류(상기 식 II 및 IV의)]

다음을 제외하고는 폴리우레아 및 폴리아미드에 대하여 앞서 기재된 방법이 사용되었다 : 디페놀이 디아민 대신에 사용되었다 : 적절한 방향족 디페놀은 pH 7에서 음이온인 적어도 하나의 치환체를 함유하는 것이다 : 이들 디페놀은 아민이 히드록실기로 대체된 것을 제외하고는 디아민과 동일한 구조를 가지고 있다. 디올을 1 또는 2몰의 염기로 전처리하여 모노-또는 디페녹시드를 제조하는 것이 가능하다. 몇몇 구체적인 예가 디포타시움 4,4′ -디히드록시(1,1′ -비페닐)-2,2′ -디술포네이트(HBPDS) 및 디포타시움 2,5-디히드록시-1,4-벤젠디술포네이트(HBDS)이다.

반응조건은 수용액에서 생성물이 불안정하기 때문에 훨씬 더 중요하다. 특히 중요한 것은 pH 조절이다. pH 7 미만에서 중합반응속도는 매우 낮은 반면, 높은 pH(〉 9)에서 폴리머 중의 카르보네이트 또는 에스테르 기는 가수분해된다. 바람직한 pH 범위는 7 내지 8이고, 이를 유지하기 위해서 자동 pH 조절기를 사용하는 것이 바람직하다. 중합반응이 수행될 수 있는 유용한 온도 범위는 보다 협소하게 0 내지 40℃이며 바람직하게는 0 내지 25℃이다.

이산염화물 첨가가 종료된 후, 일정시간, 전형적으로는 15 내지 120분 기다려서 출발물질이 완전히 전환되었는지 확인하는 것이 바람직하다. 이 기간 동안 염기가 추가로 첨가될 수 있으나, pH가 전술한 한계 이상으로 결코 올라가지 않도록 해야 한다. 조악한 다분산된 생성물이 상술한 것처럼 분리된다.

[사용방법]

본 발명의 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머는 HIV-I 바이러스 또는 다른 관련 바이러스로 감염된 세포에서의 합포체 형성을 방지하는데 사용될 수 있다. 항-HIV 음이온 올리고머는 AIDS, ARC 및 레트로 바이러스 HIV-I 또는 다른 관련 바이러스에 의해 유발된 다른 질병의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머는 다분산도비가 1.3 보다 크지 않은 혼합물, 또는 특정한 식 I 내지 식 IV중 선택된 n 값을 갖는 것과 같은 단분산된 올리고머, 또는 하나 이상의 식의 혼합물, 예를 들면 식 I과 식 II의 혼합물, 또는 3′ -아지도-3′ -디옥시티미딘(AZT)과 같은 현재의 항바이러스 효과를 갖는 기타 공지된 물질과의 혼합물로서 사용될 수 있다.

HIV로 감염된 세포에서 합포체 형성을 방지하기 위해서 필요한 항-HIV 협소 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머의 양은 모든 유요량일 수 있다. 실험적으로는, 10 ㎍/ml의 농도를 갖는 제제 수용액이 사용되었을 때, 항-HIV 음이온 올리고머는 p24 항원의 존재를 감소시켰을 뿐만 아니라, 합포체 형성을 완전히 저해하였다. HIV 감염에 의하여 유발된 AIDS, ARC 또는 다른 질병들을 치료하기 위하여 투여되는 항-HIV 음이온 올리고머의 양은 사용되는 특정 투여량 단위, 치료기간, 치료될 환자의 나이 및 성별, 치료될 질병의 성질 및 정도 및 기타 의술을 행하는 자들에게 잘 알려진 인자들에 따라서 크게 달라질 수 있다. 더우기, 항-HIV 음이온 올리고머는 레트로 바이러스 유발 질병의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 물질 및 레트로 바이러스에 의해 유발된 질병의 증후 및 이들과 관련된 여병을 치료하는데 유용한 것으로 공지된 물질과 결합하여 사용될 수 있다.

본 발명에 따라서 투여될 항 HIV-협소 다분산 또는 단분산된 음이온 올리고머의 항 HIV에 유효한 양은 일반적으로 환자 체중에 따라 약 0.1 mg/kg 내지 500 mg/kg이며 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 항-HIV 음이온 올리고머는 경구적으로 또는 비경구적으로 통상적인 투여단위 형태로 약학적인 담체와 함께 투여될 수 있다.

항 바이러스제로서 작용할 수 있는 본 발명의 협소하게 다분산 또는 단분산된 올리고머의 효능은 HSV 바이러스의 증식 및 복제를 저해하는 그들의 능력에 의하여 설명될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 “포진

바이러스 감염을 치료하는 방법"이라는 용어는 포진 바이러스 타입 1 또는 타입 2로 감염된 환자에게 협소 다분산 또는 단분산된 식 I 내지 IV의 화합물을 바이러스에 유효한 양 투여하는 것을 말한다. 나아가, "바이러스 감염"이란 용어는 상기 환자의 세포나 신체에 내재하는 바이러스에 의해 특정화되는 모든상태 또는 조건을 말한다.

본 발명의 을리고머의 항 바이러스 활성은 팀스(Tyms) 등에 의해 전에 기술(J. Antimicrobial Chemotherapy, 8, 65-72(1981))된 플라크-감소 분석에 의해 평가될 수 있다. 간단하게 말하면, 사람의 배 섬유세포(MRC5)가 10%의 소태아 혈청이 보충된 이글스(Eagles' ) 최소 필수 배지(MEM)하에 24-웰 조직 배양 트레이에서 배양되었다. 세포 단일층이 반융합 될 때, 이들이 HSV2 균주 HG52 또는 HSV1 균주 17i의 30-50개의 플라크-형성 단위를 갖도록 접종되었다 [Davison & Wilkie, J. General Virology, 55, 315-331(1981)]. 실온에서 한시간의 흡착이 종료될 때, 감염된 단일층 위에 2% 소태아 혈청을 함유하는 MEM, 0.5%저온 겔 형성 아가로스 및 일정농도의 항 바이러스 화합물을 넣었다. 3일간 항온 배양 후, 세포들이 염수에 용해된 10% 포르말린에서 고정되었고 후에 0.3% 메틸렌 블루로 염색되었다. 투여량-반응 직선이 존재하는 평균 플라크수 대 화합물의 농도의 대수로부터 얻어졌다. 50% 유효 투여량($ED_{50}$)이 직선 회귀 분석에 의해 계산되었다.

사람의 HSV 감염을 치료하기 위한 본 발명의 협소하게 다분산 또는 단분산된 음이온 올리고머의 사용은 매우 중요하다. "포진 바이러스 감염"이란 용어는 포진 타입 1 바이러스 또는 포진 타입 2 바이러스에 의해 유발된 감염을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 "환자"라는 용어는 사람, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 쥐 및 마우스를 포함하는 영장류와 같은 포유동물을 의미한다.

투여될 식 I 내지 IV의 협소하게 다분산 또는 단분산된 음이온 올리고머의 양은 사용되는 특정 투여단위, 치료기간, 치료될 환자의 나이 및 성별, 치료될 질병의 성질 및 정도, 및 선택될 특정 음이온 올리고머에 따라 매우 다양해질 수 있다. 더우기, 음이온 올리고머는 HSV 및 CMV 감염치료에 유용한 것으로 공지된 다른물질 및 바이러스에 의해 유발된 질병과 관련된 증후군 및 여병을 치료하는데 유용한 것으로 알려진 물질과 결합하여 사용될 수 있다. 항 포진 바이러스 제 및 항 시토메갈로 바이러스제로서 유효한 식 I의 음이온 올리고머의 투여량은 일반적으로 약 15 mg/kg 내지 500 mg/kg이다. 단위 투여량은 25 내지 500 mg의 음이온 올리고머를 함유할 수 있고 일일 1회 이상 투여될 수 있다. 음이온 올리고머는 경구적으로, 비경구적으로, 또는 국소적으로 통상적인 단위 투여 형태로 약학적 담체와 함께 투여될 수 있다.

경구 투여를 위하여, 항-HIV 또는 항-HSV음이온 올리고머는 캡슐, 알약, 정제, 트로키, 로젠지, 용융물, 분말, 용액, 현탁액, 또는 유제와 같은 고상 또는 액상 제제로 제형화 될 수 있다. 고상 단위 투여 형태는 통상의 경질 또는 연질 외피 젤라틴 형으로 예를 들면 계면활성제, 윤활제, 및 락토스, 슈크로오스, 소르비톨, 칼슘 포스페이트, 및 옥수수 전분과 같은 비활성 충전제를 함유하는 캡슐일 수 있다. 또다른 실시예에서, 본 발명의 음이온 올리고머는 아카시아, 옥수수 전분, 또는 젤라틴과 같은 결합제, 투여후 정제의 파괴 및 용해를 도와주는 감자 전분, 알길산 옥수수 전분, 및 구아 껌과 같은 붕해제, 정제 과립화의 흐름을 개선시키고 정제 물질이 정제 형판 및 펀치의 표면에 붙지 않도록 하는, 활석, 스테아린산, 또는 마그네슘, 칼슘, 또는 아연 스테아레이트와 같은 윤활제, 염료, 착색제 및 정제의 미적 질을 향상시키고 환자가 이를 더욱 잘 받아들일 수 있게 해 주는 풍미제와 조합하여 락토스, 슈크로스, 및 옥수수 전분과 같은 통상의 정제 기제로 제형화 될 수 있다. 경구용 액체 투여 형태에 사용하기에 적절한 부형제는 약학적으로 허용가능한 계면활성제, 현탁제 또는 유화제를 첨가하거나 또는 첨가하지 않은 물 및 알코올, 예를 들면, 에탄올, 벤질 알코올, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 희석제를 포함한다.

본 발명의 항-HIV 또는 항-HSV 협소 다분산- 및 단분산된 음이온 올리고머는 또한 약학적으로 허용가능한 비누 또는 세제와 같은 계면활성제, 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 또는 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 현탁액제, 또는 유화제 및 기타 약학적 보조제를 첨가하거나 또는 첨가하지 않고 약학적 담체를 갖는 생리학적으로 허용가능한 희석제에 용해된 주사가능한 음이온 올리고머의 투여형태로 비경구적으로 즉, 피하내로, 정맥내로, 근육내로, 또는 복막내로 투여될 수 있다. 상기 약학적 담체는 멸균된 액체 또는 액체의 혼합물, 예를 들면, 물, 염수, 덱스트로스 수용액 및 관련 당 용액, 에탄올, 이소프로판올, 또는 헥실 알코올과 같은 알콜, 프로필렌글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜, 2,2-디메틸-1,3-디옥소란-4-메탄올과 같은 글리세롤케탈, 폴리(에틸렌 글리콜) 400과 같은 에테르, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세리드, 또는 아세틸화된 지방산 글리세리드 일 수 있다.

본 발명의 비경구용 제제에 사용될 수 있는 오일에는 석유, 동물유, 식물유, 또는 합성된 오일이 있으며, 예를 들면 땅콩유, 두유, 참기름, 목화씨유, 옥수수유, 올리브유, 광유, 및 광물유가 있다. 적절한 지방산에는 올레산, 스테아린산, 및 이소스테아린산이 있다. 적절한 지방산 에스테르에는 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트가 있다. 적절한 비누에는 지방 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민 염이 있고 적절한 세제에는 양이온 세제, 예를 들면, 디메틸 디알킬 암모늄 할리드, 알킬 피리디늄 할리드, 및 알킬아민 아세테이트; 음이온 세제, 예를 들면, 알킬, 아릴, 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 술페이트, 및 술포숙신에이트; 비이온성 세제, 예를 들면, 지방아민 옥시드, 지방산 알카놀아미드, 및 폴리옥시에틸렌-폴리프로필렌 코폴리머; 및 양쪽성 세제, 예를 들면, 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬-이미다졸린 4차 암모늄염, 및 그들의 혼합물이 있다. 본 발명의 비경구용 조성물은 전형적으로 용액에 항-HIV음이온 올리고머를 중량비로 약 0.5 내지 약 25 % 함유한다. 방부제 및 완충용액도 또한 유익하게 사용될 수 있다. 주사부위에서 염증유발을 최소화시키거나 제거하기 위해서, 상기 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수성-친유성 균형(HLB)을 갖는 비이온성 계면활성체를 함유할 수 있다. 이러한 제제에서 계면활성제의 양은 약 5 내지 약 15 중량%이다. 계면활성제는 상기 HLB 값을 갖는 단일성분 또는 목적하는 HLB 값을 갖는 2 이상의 성분의 혼합물일 수 있다. 비경구용 제제에 사용된 계면활성제에는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르의 부류, 예를 들면, 소르비탄 모노올레에이트가 있다.

본 발명의 협소하게 다분산 및 단분산된 음이온 올리고머는 또한 예방적으로, 즉, 감염된 개체로부터 감염되지 않은 개체로 바이러스의 전달을 방지하기 위하여 사용될 수도 있다. 바이러스는 피의 교환을 통

하여 전파될 뿐만 아니라 다른 체액과의 교환을 통하여 전달될 수도 있다. 따라서, 본 발명의 올리고머는 특히 연구소 및 임상 실험실에서, 그리고 감염된 환자의 혈액이 묻은 물건을 다루는 병원에서 세탁에 사용되는 표준 세제 제품을 함유하도록 제형화될 수 있다.

본 발명의 올리고머를 함유하는 제형은 보건 종사자의 손 및 다른 피부 뿐만 아니라 의학/수술 장비 및 도구를 세척하는데 사용될 수도 있다. 본 발명의 올리고머는 액체 또는 분말 조성물로서 콘돔과 같은 피임기구의 표면에 사용자나 판매전 제조자에 의하여 도포될 수 있다. 본 발명의 올리고머는 후에 감염자와의 성교 전에 사용하기 위한 여성용 관주 조성물로 제형화될 수 있다. 본 발명의 올리고머는 또한 윤활제 및 살정젤리 및 로숀으로 제형화될 수 있다. 최종적으로 본 발명의 올리고머는 또한 잠재적인 바이러스 활성을 비활성화시키기 위하여 고온 욕조, 소용돌이 욕조 및 수영장에 첨가하기 위한 조성물로 제형화될 수 있다.

본 발명은 하기 실시예를 고려함으로써 더욱 분명해질 것이나 이 실시예는 본 발명은 순수하게 예시하는 것이다.

[정의]

본 실시예에 사용된 용어들은 달리 설명되지 않는한 다음과 같이 정의되며, 예를 들면, 적절한 장치나 수지를 나타내나, 유사한 장치 또는 상이한 파라미터나 수지가 사용될 수도 있다:

다이오드 어레이(Diode Array) 검출기 = 4 nm 또는 100 대역 폭을 갖는 280 nm 또는 320 nm 또는 340 nm 또는 550 nm UV;

겔 여과 컬럼 = 세파덱스 G-25 (Sephadex™G-25) 겔 여과 컬럼(3.0 cm × 94cm);

HPLC =고성능 액체 크로마토그래피;

$IC_{50}$ = 바이러스의 증식을 50 % 억제하는 저해량

액체 크로마토그래프 = 휴렛 펙카드 1090 (Hewlett Packard™);

10,000 달톤 분획치를 갖는 막 필터 = 아미콘의 센트리콘-10;

3,000 달톤 분획치를 갖는 막 필터 = 아미콘의 센트리콘-10;

MT4 = 사람 T 세포로 형질전환된 세포주;

MTT = 테트라졸리움 환원제; 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸리움 브로미드;

연동펌프 = 길손 미니풀스(Gilson Minipuls™) 연동펌프

pfu = 플라크 형성 단위;

역상 크로마토그래피 컬럼 I = 알테크 하이퍼프랩 120 ODS (Alltech Hyperprep™);

역상 크로마토그래피 컬럼 II = 알테크 업서보스피어 HS (Alltech Absorbosphere™) 고탄소 적재 C18;

RPMI 1640 = GIBCO로부터 구입된 표준 세포 배양 배지;

주사기통 컬럼 = 알테크 막시-클린 SCX(Alltech Maxi-Clean™);

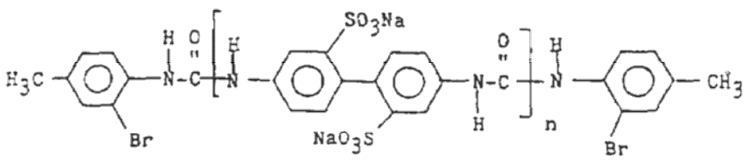
TCID50 = 조직배양 감염양, 즉, 감염후 7일째 세포의 50%를 감염(50% 세포 병리 효과)시키기에 효과적인 배양액의 양; 및 UV 검출기 = 이스코 모델 UA-5 자외선 검출기.

[출발 물질의 제조]

[실시예 A]

[브로모 말단-캡]

주사기 구멍, 온도계 구멍, 기계적 교반, pH 전극, 드라이아이스 응축기 및 포스겐 가스 주입 튜브가 구비된 4개의 목을 가진 플라스크가 제조되었다. 이 플라스크가 4,4′-비페닐-2,2′-비술폰산 8.00g (23.23mmol), 2-브로모-4-메틸아닐린 0.961g (5.162mmol), 및 물 250ml로 충진되었다. 플라스크를 12℃로 냉각시키고 5M 수산화나트륨 11ml로 처리된 현탁액을 모든 고체가 용해되고 pH가 11.5에 도달될때까지 교반시켰다. 혼합물에 포스겐 4.5g (45mmol)을 부가적인 5M 수산화나트륨과 함께 10분 동안 첨가하여 pH를 8과 9 사이에서 유지시켰다. 3시간 동안 교반한 후, 추가로 2-브로모-4-메틸아닐린 1.848g (9.93mmol)을 물 100ml과 함께 첨가하였다. 그런다음 추가로 포스겐 3.7g (37mmol )을 충분한 양의 5M수산화나트륨과 함께 첨가하여 pH를 8과 9사이에서 유지시켰다. 밤새 교반시킨 후(약 16시간), 내용물을 아세톤 1000ml에 침전시켰다. 생성물을 여과하고 아세톤 100ml로 3번 세척하였다. 필터 케이크를 결정화용 접시로 옮기고 50℃ 진공솥에서 밤새 건조시켜 조악한 흰색 분말 11.249g을 얻었다. 형성된 산물은 하기 식을 가지며 약 1.4의 Mw/Mn의 조악한 다분산도를 갖는다.



[실시예 B]

식 I 내지 IV의 조악한 다분산된 올리고머의 제조 방법은 1992. 1. 22일자 공개된 유럽 특허 제0 467 185에 기재되어 있다.

[조악한 올리고머 혼합물을 협소하게 다분산된 올리고머 혼합물로 분리 : 단계 1]

[실시예 1]

[겔 여과]

A :

물 8.34ml에 출발물질중 실시예 B로부터 얻어진 평균 중합도 수치가 9(제1도에 나타냄, Mn = 2348, Mw = 3408, Mw/Mn = 1.45)인 식 I의 조악한 다분산된 술포네이트 폴리우레아 0.542g이 용해된 용액을 겔 여과 컬럼에 통과시켰다. 연동 펌프를 사용하여 탈이온수의 유속을 5.0ml/min으로 일정하게 유지시켰다. 용리액이 음이온 올리고머 혼합물을 함유하는지 310 nm에서 UV 검출기로 조사되었다. 40분 후에 샘플이 나타나기 시작하였고, 4.0ml 분획물이 수집되었다. HPLC 분석결과 각 분획물의 분산도가 출발물질로부터 상당히 감소되었다. 예를 들면, 분획물 14(제2도에 나타남)는 25mg의 협소 분산도를 갖는 올리고머(Mn = 2549, Mw = 2880, Mw/Mn = 1.13)로 구성되어 있다. 분획물 7에서 17이 조합되어 낮은 보유시간을 갖는 불순물이 감소된 샘플 271mg(제3도에 나타남. (Mn = 2680, Mw = 3830, Mw/Mn = 1.34)이 얻어졌다.

제1 내지 4도에서 0 내지 3분의 시간 범위에 있는 피이크는 캡을 갖지 않은 올리고머를 의미하고, 3 내지 5분은 단일 캡을 갖는 올리고머, 5 내지 14분은 목적하는 2개의 캡을 갖는 올리고머를 나타내는 것으로 14분에서 n은 1, 13분에서 n은 2, 12분에서 n은 3으로, 유사하게 n은 오른쪽에서 왼쪽으로 계산된다.

종축은 280nm에서의 UV 흡수도를 밀리-흡착 단위( “mAU” )로 나타낸 것이다. 샘플 농도는 결정되지 않았고; 그러므로 샘플에 따른 피크의 크기 변이는 중요하지 않다.

B :

겔 여과 컬럼이 파마시아 세파덱스 G-10 (Pharmacia Sephadex™)(40-120 ㎛ 비드 크기) 수지를 약 증류수 500 ml에 한시간 동안 팽창시킴으로써 제조되었다. 현탁액을 1ℓ 실린더에 충진시킨 후 수지 혼합물로부터 미세분말을 제거하였다. 유리컬럼을 수지로 슬러리 충진시키고 증류수 500 ml을 컬럼으로 통과시켜 2.5 × 50 cm 베드를 얻었다. 연동 펌프를 사용하여 유속을 컬럼을 통하여 일정하게 유지시켰다 (유속이 약 3 내지 4 ml/min). 용리액이 협소하게 다분산된 음이온 올리고머 혼합 생성물을 함유하는지 310 nm에서 UV 검출기로 조사되었다.

출발물질중 실시예 B로부터 얻어진, $^{1}H$ NMR에 의해 결정된 2730의 Mn을 갖는 식 I의 다분산된 음이온 폴리우레아 50mg의 용액을 증류수 2.5ml에 용해시키고 이 용액을 컬럼의 상단에 가하였다. 물질을 증류수로 용리시키고 각각 25 ml인 세개의 분획물이 수집되었다. 분획물을 HPLC로 분석한 결과, 출발물질에 비하여 분획물 1은 고분자량 올리고머로 집적되었고 반면에 분획물 2 및 3은 저분자량 올리고머로 집적되었다.

C :

물 10ml에, 출발물질 중 실시예 A로부터 얻어진, 상기에서 제조된 브로모 말단-캡을 갖는 생성물 1.078g이 용해된 조악한 혼합물 용액을 겔 여과 컬럼에 통과시켰다. 연동 펌프를 이용하여 탈이온수의 유속을 5.0 ml/min으로 일정하게 유지시켰다. 용리액이 올리고머 혼합물을 함유하는지 UV 검출기로 310nm에서 조사되었다. 40분후 샘플이 나타나기 시작하였고 3.0ml 분획물들이 수집되었다. HPLC분석 결과 각 분획물의 분산도는 출발물질의 것으로부터 상당히 감소되었다. 분획물 8 내지 11이 조합되어 낮은 체류시간을 갖는 불순물의 양이 감소된 브로모 말단-캡된 샘플 약 300mg이 얻어졌다. 따라서, 순도가 향상된 브로모 말단-캡된 다분산 올리고머가 분리되었다.

[실시예 2]

[선택적 침전]

물 40.0ml에, 출발 물질 중 실시예 B로부터 얻어진, 평균 중합도가 6인 식 I의 조악한 다분산된 술폰화된 폴리우레아의 혼합물 3.93g이 용해된 용액이 제조 되었다. 이 용액에 아세톤 40.0ml을 첨가하여 침전물을 형성시키고 이를 원심분리하여 분리시켰다. 가용성 수분을 증발시켜 평균 중합도가 약 4인 협소하게 다분산도를 갖는 분획물 0.82g이 제조되었다.

[실시예 3]

[막 투과]

출발 물질 중 실시예 B로부터 얻어진, 평균 중합도가 6인 식 I의 다분산된 술폰화된 폴리우레아 용액 10mg/ml의 조악한 혼합물 167㎕을 원심분리기를 사용하여 10,000 달톤 분획치를 갖는 막 필터에 통과시켰다. 필터를 통과한 부분은 3,000 달톤 분획치를 갖는 막을 사용하여 유사하게 분별화되었다. 이 분리 결과, 각 분획물의 분산도가 출발 물질의 것으로부터 상당히 감소되고 목적하는 중합도 보다 낮고 높은 분자 부분이 결여된 올리고머가 얻어졌다. 제5도는 조악한 다분산된 식 I의 폴리우레아를 가장 높은 트레이싱(tracing) 및 10,000 달톤 필터를 통과하나 3,000 달톤 필터에는 보유되는 물질을 제2 트레이싱에 나타내고 있다.

[실시예 4]

[역상 크로마토그래피]

다이오드 어레이 검출기(280nm)를 갖춘 액체 크로마토그래피를 250㎕ 샘플 고리를 갖도록 변형시켰다.

10㎛의 입자로 충진된 역상 크로마토그래피 컬럼 I(9.4cm × 50mm)이 사용되었다. 물 2.65ml에, 출발물질의 실시예 B로부터 얻어진 평균 중합도가 6인 식 I의 다분산된 술폰화된 폴리우레아 3.8g이 용해된 조악한 혼합물 용액을 200㎕ 주입된다. 두 용리액, 5mM $(n\text{-}Bu_3N)PO_4$ 수용액 및 아세토니트릴을 45:55(v/v)의 일정한 비율로 사용하여, 수동으로 분별된 넓은 피이크가 측정되었다. 각 분획물들이 HPLC로 분석되었고 조악한 출발물질 보다 협소하게 다분산도를 갖는 올리고머의 혼합물인 것으로 나타났다.

[단분산된 올리고머를 그의 암모니움 염으로 분리; 단계 2]

[실시예 5]

[역상 크로마토그래피]

A :

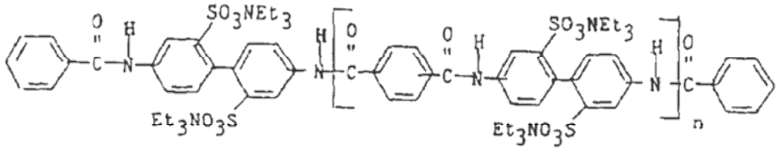
다이오드 어레이 검출기(320nm)를 갖춘 액체 크로마토그래피를 250 ㎕ 샘플 고리를 갖도록 변형시켰다. 3㎛의 입자로 충진된 역상 크로마토그래피 컬럼 I(10mm × 250mm)가 사용되었다. 물 18.0ml에 출발 물질의 실시예 B로 부터 얻어진 평균 중합도가 6인 식 I의 다분산된 술폰화된 폴리우레아 905.2mg이 용해된 조악한 혼합물 용액을 200㎕ 주입시켰다. 1.5ml/min속도로 펌프되는 용리액은 5 mM $Et_3NHOAc$ 수용액 아세토니트릴, 및 테트라히드로푸란의 용액이었다. 세성분의 비율은 처음에는 80:20:0 (v/v/v)이며 21.5 분까지 직선적으로 변하여 70:30:0(v/v/v)이며, 27분까지 직선적으로 변하여 30:40:30(v/v/v)이 되고 이 비율은 36분까지 일정하게 유지되며, 이때에 용리는 끝이났다. 5분후, 추가 샘플이 주입되었다. 용리액이 분획물 수집기를 사용하여 수집되었다. 약24시간 동안 계속해서 용리시킨 후, 분획물들이 분석되었다. 2 내지 9의 반복 단위를 갖는 올리고머를 함유하는 여러 분획물(85 내지 100 면적 퍼센트 순도)이 얻어졌다. 이들 분획물을 약 20 mmHg 압력에서 50~55℃에서 증발시킨 후 50℃ 진공 솥에서 밤새 건조시켰다. 연 호박색 유리 형태로 폴리우레아의 트리에틸암모니움 염이 10 내지 30mg의 수율로 생성되었다.

B :

다이오드 어레이 검출기(320nm)를 갖춘 액체 크로마토그래피를 250 ㎕ 샘플 고리를 갖도록 변형시켰다. 3㎛의 입자로 충진된 역상 크로마토그래피 컬럼 II(10mm × 250mm)가 사용되었다. 실시예 1C로부터 얻은 조악한 혼합물을 물 5ml에 용해시킨 용액을 여과시켰다. 75ml 주입 크기가 사용되었다. 1.5ml/min 속도로 펌프되는 용리액은 50mM $Et_3NHOAc$ 수용액과 아세토니트릴의 용액이었다. 두 성분의 비율은 처음에는 70:30(v/v)로 10분 동안 일정하게 유지되었고, 15분까지 직선적으로 변하여 60:40(v/v)이고, 이 비율은 25분까지 일정하게 유지되고 이때에 용리는 끝이 났다. 5분후, 추가의 샘플이 주사되었다. 용리액이 분획물 수집기를 사용하여 수집되었다. 약 24시간 동산 계속해서 용리시킨 후, 분획물들이 분석되었다. 1 내지 9의 반복 단위를 갖는 올리고머를 함유하는 9개의 분획물(95 내지 100 면적 퍼센트 순도)이 얻어졌다. 이들 분획물을 약 20mmHg 압력에서 50~55℃에서 증발시킨 후 실온에서 진공솥에서 밤새 건조시켰다. 연 호박색 유리 형태로 1.1 보다 적은 Mw/Mn 값을 갖는 단분산된 폴리우레아의 트리에틸암모늄염이 5 내지 10mg이 수율로 생성되었다.

C :

다이오드 어레이 검출기(340nm)을 갖춘 액체 크로마토그래피를 250ml 샘플 고리를 갖도록 변형시켰다. 7㎛의 입자로 충진된 역상 크로마토그래피 컬럼 II(10mm × 250mm)가 사용되었다. 실시예 1C에 유사체로 제조된 식 IV의 폴리아미드의 조악한 혼합물(Mn이 약 1300) 200mg을 물 3ml에 용해시킨 용액을 여과시켰다. 75ml 주입크기가 사용되었다. 1.0 ml/min속도로 펌프되는 용리액은 50mM $Et_3NHOAc$ 수용액 및 아세토니트릴의 용액이었다. 두 성분의 비율은 72:28(v/v)이었다. 용리액이 분획물 수집기를 사용하여 수집되었다. 약 24시간 동안 계속해서 용리시킨 후, 분획물들이 분석되었다. 1 내지 4의 반복 단위를 갖는 올리고머를 함유하는 분획물들이 얻어졌다. 이들 분획물들을 약 20mmHg 압력에서 60℃에서 증발시킨 후 50℃ 진공솥에서 밤새 건조시켰다. 단분산된 폴리아미드의 트리에틸 암모늄염이 백색의 고체로 생성되었다. 생성물은 하기식을 갖는다.




D :

분리가 $Et_3NHOAc$의 존재하에서 수행될 때, 보유 시간이 증가함에 따라 올리고머 사슬 길이가 감소되고, 반면에 분리가 테트라부틸 암모늄 포스페이트의 존재하에 수행될 때 용리의 역상태 즉, 시간이 증가함에 따라 사슬 길이가 증가하는 상태가 얻어진다. 제6도는 $Et_3NHOAc$를 사용한 HPLC프로파일을 나타낸다. 제7도는 테트라부틸 암모늄 포스페이트를 사용한 HPLC 프로파일은 나타낸다. 제8도는 제6도의 정제된 단분산된 성분의 HPLC프로파일을 나타낸다.

테트라부틸 암모늄 포스페이트를 사용하는 기타 HPLC 크로마토그램이 수행되었다. 식 I의 폴리우레아의 다양한 올리고머 분획물은 제8도에 나타나 있다. 제8도에서, 가장 높은 트레싱은 조악한 다분산된 올리고머인 출발 물질을 나타낸다. 성분들의 사슬 길이는 보유 시간이 길어짐에 따라 증가한다(제7도와 일치). 제2트레이싱은 크기 분포를 3,000 내지 10,000 달톤 범위로 제한하는 막 필터를 사용하여 실시예 3의 방법으로 조악한 음이온 올리고머 혼합물을 협소하게 다분산된 음이온 올리고머 혼합물로 분리시킨 후 얻어진 올리고머이다. 개개 올리고머 분획물들이 수집된 후 테트라 부틸 암모늄 포스페이트를 사용하여 HPLC로 다시 분석한 결과 제8도의 독립된 다른 프로파일에 나타난 것처럼 각각 n이 1 내지 9인 단분

산된 물질을 나타내었다. 제8도의 마지막 프로파일은 n=10 내지 13인 올리고머 혼합물을 나타낸다.

[올리고머 암모늄염을 상응하는 나트륨염으로의 전환: 단계 3]

[실시예 6]

[이온 교환]

A :

실시예 5의 샘플들을 개별적으로 탈이온수 약 2ml에 용해시키고 이를 산의 형태로 된 가교된 술폰화 폴리스티렌 0.5 meq로 충진된 주사기 컬럼에 통과시켰다. 컬럼을 물 1ml로 두번 세척하였다. 증발후, 모든 샘플을 양성자 NMR로 분석한 결과 트리에틸암모늄 이온이 완전히 제거되고 수소로 대체되어 있었다.

하나 이상의 반복 단위를 갖는 올리고머를 함유하는 샘플은 부분입체 이성질체의 혼합물이었다. 비록 이들 분획물이 단일 화합물인 것으로 나타난다 할지라도, 이들은 사실상 부분 입체 이성질체인 이성질체 혼합물이며, 이는 반복 단위에 있는 이페닐기의 비대칭성의 결과이다. 전형적인 HPLC 분석 결과가 제4도(Mw=2950, Mn=2800, Mw/Mn=1.05)에 나타나 있으며, 여기서 단일 피이크가 우세하게 나타나 있다. 이 샘플에서 작은, 초기 보유 시간을 갖는 피이크는 단일-캡핑된 올리고머 게열이며, 이는 분리 동안에 주요 성분의 가수분해 결과로부터 얻어진 것이다.

올리고머의 Mn은 말단에 있는 메틸기의 면적의 적분값을 $^{1}H$ NMR에 의한 방향족 부위의 것과 비교함으로써 계산되었다. 선택된 샘플들은 또한 비행시간 질량 분석기로 분석되어 NMR 결정값이 확인되었다.

B :

산의 형태로 가교된 술폰화된 폴리스티렌 0.5meq로 충진된 주사기 컬럼을 5M NaCl 2ml로 전처리하고 물 5ml로 세척하였다. 실시예 5B의 샘플을 개별적으로 탈이온수 약 2ml에 용해시키고 이들 컬럼에 통과시켜 $Et_3NH^+$ 양이온을 $Na^+$로 교환시켰다. 컬럼을 물 1ml로 두번 세척하였다. 증발시킨후, 모든 샘플을 양성자 NMR로 분석한 결과 트리에틸암모늄 이온이 제거된 것이 나타났다. 선택된 샘플들이 또한 비행시간 질량 분석기로 분석되어 NMR 결정 값이 확인되었다.

C :

주사기 컬럼이 실시예 6A에 기재된 것처럼 사용되어 실시예 5C로 부터 제조된 폴리아미드의 트리에틸 암모늄 양이온을 상응하는 나트륨 염으로 전환시켰다.

[실시예 7]

[휘발성 약산염의 첨가]

식 I의 동결건조된 폴리우레아 올리고머(BPDS 및 톨루이딘으로 부터 제조되고 $Et_3NHOAc$ 완충액을 사용하는 예비 HPLC에 의해 분리된)를 탈이온수에 용해시키고 아세트산 나트륨으로 처리하였다. 올리고머의 술포네이트 당량 당 1 당량의 아세트산 나트륨이 첨가되었다. 용액을 20시간 동안 동결건조하여 물, 트리에틸 아민 및 초산을 제거하였다.

n이 9인 올리고머 분획물 63mg을 물 10ml 및 1.1M 아세트산 나트륨(NaOAc) 용액 195㎕에 용해시켰다. 용액을 동결건조시켜 올리고머 57mg을 회수하였다.

유사한 방법으로 n이 7인 올리고머 분획물 82mg을 물 10ml 및 1.1M NaOAc 용액 250㎕에 용해시켰다. 용액을 동결 건조시켜 올리고머 79mg을 회수하였다.

n이 5인 올리고머 분획물 162mg을 물 10ml 및 1,1M NaOAc 용액 277㎕에 용해시켰다. 용액을 동결 건조시켜 올리고머 144mg을 회수하였다.

[생물학적 데이타]

[실시예 I]

[MT4 세포 및 HIV-1 균주 RF를 사용하여 바이러스 유도 세포 사멸을 저해하는 다양한 항-HIV 올리고머의 능력]

식 I의 다양한 단분산된 폴리우레아 올리고머의 항 바이러스 활성이 표준 테트라졸리움 환원 분석법[Nakashima et at., J. Virol. Methods 26, 319-330(1989)]에 의해 결정되었다. 올리고머를 표준 농도(약 100㎍/ml)가 되도록 RPMI에 용해시킨 다음 96 웰 마이크로타이터 플레이트를 따라서 용액을 2배로 희석하여 항-HIV활성을 분석하였다. 그 다음, 각 웰에 $5 \times 10^4$ 개의 MT4 세포 및 100개의 TCID50 바이러스(HIV-1 RF 균주)를 넣고 플레이트를 37℃에서 7일 동안 항온 배양시켰다. MTT를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 추가로 2시간 동안 배양시켰다. 청색의 포르마잔 결정을 산성 이소프로판올을 사용하여 용해시키고 흡광도를 540nm에서 측정하였다. 결과는 표 1에 나타나 있다.

[표 1]

MTT 분석

| 분획물 n= | Mn | $IC_{50}$ μg/mL | $IC_{50}$ μM |
|---|---|---|---|
| 2 | 976 | >2 | >24 |
| 3 | 1344 | >2 | >14 |
| 4 | 1712 | >2 | >11.6 |
| 5 | 2080 | 1.8 | 0.86 |
| 6 | 2448 | 0.88 | 0.35 |
| 7 | 2816 | 0.72 | 0.25 |
| 8 | 3184 | 0.7 | 0.21 |
| 9 | 3552 | 0.7 | 0.19 |
| 10-13 | >3920 | 1.7 | ~0.42 |
| 다분산된 것 | 2448 | 1.1 | ~0.44 |

[실시예 II]

[JM 제포 및 HIV-1의 GB8 균주를 사용하여 세포를 다양한 올리고머로 처리하여 HIV-I 감염을 방지하는 능력]

식 I의 다양한 단분산된 폴리우레아의 올리고머의 항 바이러스 활성이 표준 합포체 분석법[Cardin et at., Trans. Assoc. Amer. Phys. C, 101-109(1989) 및 Cardin et al., J. Biol. Chem, 266, 13355~13363(1981)]으로 분석되었다. JM 세포를 37℃에서 상이한 화합물을 다양한 농도(㎍/ml)로 처리하거나 또는 처리되지 않은 상태로 두었다. RPMI 배지에 있는 세포를 실온에서 2시간 동안 HIV-I(GB8)으로 감염시켰다. 그런 다음, 세포를 RPMI 배지로 2번 세척하고 이중 웰에 분배하기 전에 분별된 올리고머를 함유하는 신선한 배지에 재 현탁시키고 37℃에서 배양시켰다. 3일후 합포증이 기록되었다. 결과는 표 2에 나타나 있다.

[표 2]

합포체 분석

| 분획물 n= | $IC_{50}$ μg/mL | $IC_{50}$ μM |
|---|---|---|
| 2 | 9 | 9.2 |
| 3 | 7.8 | 5.8 |
| 4 | 1.9 | 1.1 |
| 5 | 0.35 | 0.17 |
| 6 | 0.25 | 0.10 |
| 7 | 0.15 | 0.05 |
| 8 | 0.22 | 0.07 |
| 9 | 0.14 | 0.04 |
| 10-13 | 0.36 | 0.09 |
| 다분산된 것 | 0.18 | 0.07 |

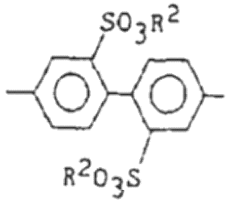
제9도는 다양한 올리고머 분획물의 $IC_{50}$ 항 바이러스 농도의 히스토그램이다. 항 바이러스 효능은 n이 9일 때까지는 올리고머 사슬 길이가 증가함에 따라 증가한다. 다분산된 분획물 및 n이 10 내지 13인 분획물의 혼합물의 항 HIV-I 활성은 대략 동일하게 효과적이나, 이들 두 분획물은 단분산된 올리고머 분획물인 n=6 내지 n=9인 각 분획물보다 덜 효과적이다.

[실시예 III]

[협소하게 다분산 및 단분산된 식 I의 폴리우레아의 HSV-2 복제에 대한 효과]

베로(Vero) 세포를 24웰 조직 배양 플레이트에서 전면 배양시켰다. 세포를 50-pfu/웰의 감염 다중도로 HSV-2로 감염시켰다. 감염은 상이한 농도의 BPDS/P/T 화합물의 존재 또는 부재하에 행해졌다. 상기 화합물은 폴리{이미노[2,2′-디술포(1,1′-비페닐)-4,4′-디일]이미노카르보닐}, 알파-{[(4-메틸페닐)아미

노]카르보닐}-오메가-[(4-메틸페닐)아미노]-로 명명되며 R이 4-메틸페닐이고, $R^2$가 수소이고 X가



및 n이 표 1에 기술된 것처럼 정의된다. 실온에서 2시간 동안 흡착시킨 후, 접종을 중단하고 세포위에 적절한 화합물 농도를 함유하는 한천을 가하여 배양시켰다. 2일 후 37℃에서 세포를 고정시키고 메틸렌 블루로 염색시켰다. 플라크가 세어지고 각 화합물 농도에 대하여 저해 퍼센트가 계산되었다. 각 화합물의 $IC_{50}$이 직선 회귀 분석법을 사용하여 계산되었고 결과는 표 3에 나타나 있다.

[표 3]

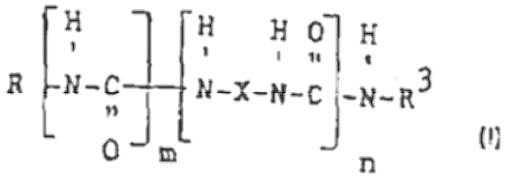
단순 포진 타입 II

| 분획물 n= | $IC_{50}$ μg/mL |
|---|---|
| 2 | >10 |
| 3 | <10 |
| 4 | <10 |
| 5 | <10 |
| 6 | <1 |
| 7 | <1 |
| 8 | <1 |
| 9 | <1 |
| 10-13 | <1 |

## (57) 청구의 범위

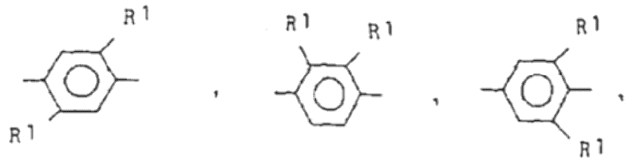
### 청구항 1

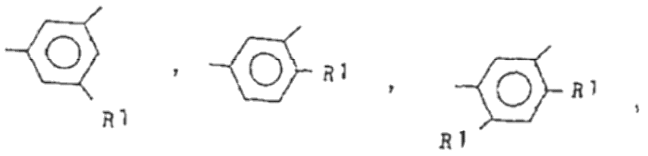
다분산도 비가 1.0 내지 1.3이고 하기 식 (I)의 폴리우레아에 의해 나타내어지는 협소하게 다분산 또는 단분산된 수용성 올리고머.

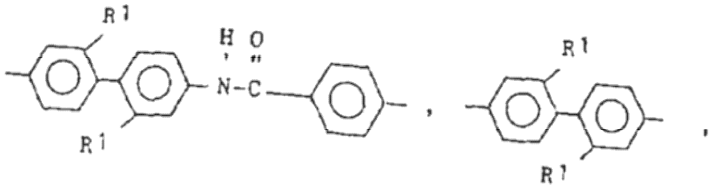


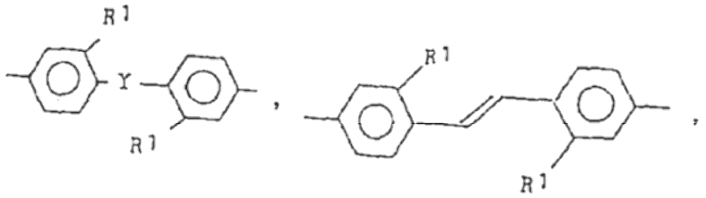
(I)

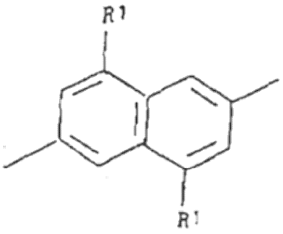
상기 식에서, R은 수소원자, $C_1$-$C_{20}$ 알킬기, 페닐기, 또는 1 내지 2개의 $R_1$ 기 및 염소원자 또는 브롬원자 또는 $C_1$-$C_{20}$ 알킬기로부터 독립적으로 선택된 세 개 이하의 치환체로 치환된 페닐기이고; $R^1$은 $-SO_3R^2$, $-CO_2R^2$, $-PO_3(R^2)_2$, 또는 $-OPO_3R^2$이고; $R^2$는 수소 원자 또는 약학적으로 허용가능한 양이온이고; m은 정수 0 또는 1 (m이 0일 때 R은 수소원자)이고; X는



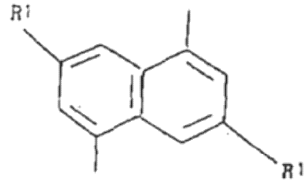




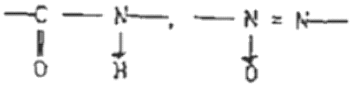




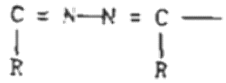
또는



이고; Y는 -CO2-, -C≡C-, -N=N-,



또는



이고; n은 3 내지 15인 정수이고, $R^3$은 -R 또는 $-X-NH_2$(R 및 X는 상기 정의된 것과 같음)이다.

**청구항 2**

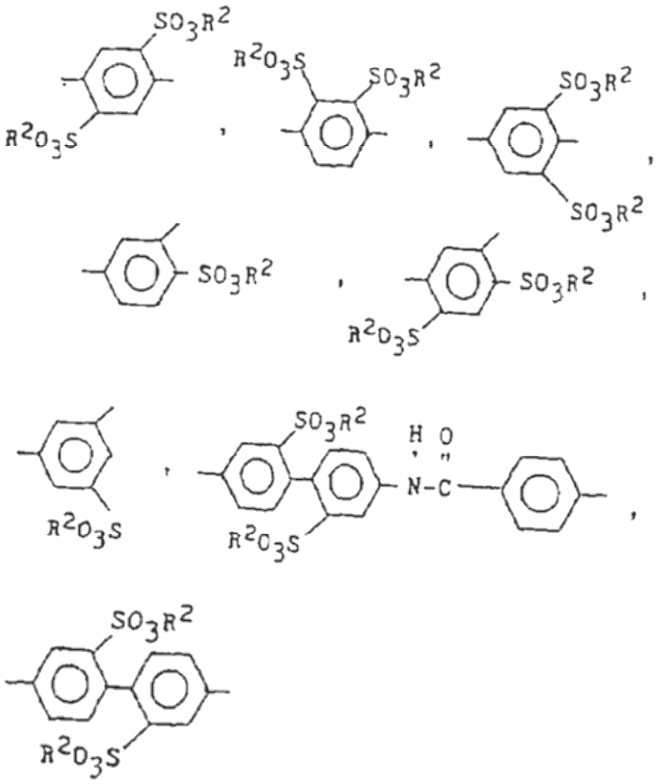
제1항에 있어서, n이 5 내지 10인 올리고머.

**청구항 3**

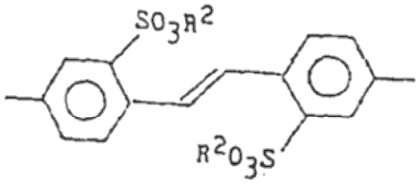
제2항에 있어서, n이 6 내지 9인 올리고머.

**청구항 4**

제1항에 있어서, n이 3 내지 15이고; X가



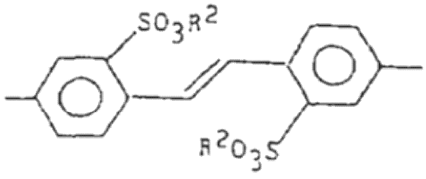
또는



이고; 그리고 $R^2$가 제1항에서 정의된 것과 같은 것인 식 I의 폴리우레아인 올리고머.

**청구항 5**

제4항에 있어서, StDS/P/T이고 폴리[이미노(3-술포-1,4-페닐렌)-1,2-에텐디일-(2-술포-1,4-페닐렌)이미노카르보닐], 알파-{[(4-메틸페닐)아미노카르보닐}-오메가-[(4-메틸페닐)-아미노-로 명명되며, R 및 $R^3$이 4-메틸페닐이고, $R^2$가 수소이고, X가

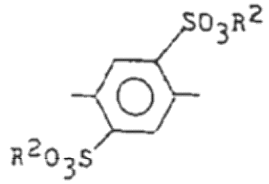


이고, n이 제1항에서 식 I에 관하여 정의된 것과 같은 제1항의 식 I에 의해 나타내어지는 것인 올리고머.

**청구항 6**

제4항에 있어서, PDS/P/T이고, 폴리[이미노(2,5-디술포-1,4-페닐렌)이미노-카르보닐], 알파-{[(4-메틸페닐)아미노]카르보닐}-오메가-[(4-메틸페닐)아미노]-로 명명되며, R 및 $R^3$이 4-메틸페닐이고, $R^2$가 수소이

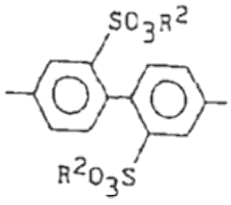
고, X가



이고, n이 제1항에서 식 I에 관하여 정의된 것과 같은 제1항의 식 I에 의해 나타내지는 것인 올리고머.

**청구항 7**

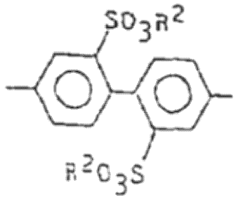
제4항에 있어서, X가



이고, $R^2$가 제1항에서 정의된 것과 같은 것인 올리고머.

**청구항 8**

제7항에 있어서, BPDS/P/T이고 폴리{이미노[2,2′-디술포(1,1′-비페닐)-4,4′-디일]이미노카르보닐}, 알파-{[(4-메틸페닐)아미노]-카르보닐}-오메가-[(4-메틸페닐)아미노]- 로 명명되며, R이 4-메틸페닐이고, $R^2$가 수소이고, X가



이고, n이 제1항에서 식 I에 관하여 정의된 것과 같은 제1항의 식 I에 의해 나타내어지는 것인 올리고머.

**청구항 9**

제8항에 있어서, n이 5인 올리고머.

**청구항 10**

제8항에 있어서, n이 6인 올리고머.

**청구항 11**

제8항에 있어서, n이 7인 올리고머.

**청구항 12**

제8항에 있어서, n이 8인 올리고머.

**청구항 13**

제8항에 있어서, n이 9인 올리고머.

**청구항 14**

제8항에 있어서, n이 10인 올리고머.

**청구항 15**

제4항에 있어서, R이 1 내지 2개의 $R^1$ 기 및 3개 이하의 브롬 치환체로 치환된 페닐기인 것인 올리고머.

**청구항 16**

제1, 4, 8 또는 15항 중 어느 한 항에 있어서, 다분산도 비가 1.0 내지 1.2인 것인 협소하게 다분산된 올리고머.

**청구항 17**

제1, 4, 8 또는 15 중 어느 한 항에 있어서, 다분산도 비가 1.0 내지 1.1 인 것인 단분산된 올리고머.

**청구항 18**

제8 또는 15항에 있어서, 다분산도 비가 1.05인 것인 단분산된 올리고머.

**청구항 19**

제1항 내지 제15항 및 제16항 내지 제18항 중 어느 하나의 항의 협소하게 다분산 또는 단분산된 올리고머를 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 것인 약학적 제형.

**청구항 20**

1) 상응하는 조악한 다분산된 음이온 올리고머 혼합물을 겔 여과, 선택적 침전, 막투과 또는 역상 크로마토그래피를 사용하여 목적하는 다분산도 비가 1.0 내지 1.3인 협소하게 다분산된 음이온 올리고머 혼합물로 제한하고(하거나), 2) 겔 전기 영동 또는 역상 크로마토그래피를 사용하여 단분산된 음이온 올리고머를 분리하고, 3) 단계 1 또는 2의 협소하게 다분산 또는 단분산된 음이온 올리고머 염을 목적하는 약학적으로 허용가능한 염으로 임의로 전환시키는 단계를 포함하는 것인 협소하게 다분산 또는 단분산된 제1항의 음이온 올리고머의 제조 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 올리고머가 식 I의 폴리우레아이고 n이 5 내지 10의 단분산된 분획물인 것인 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 올리고머가 식 I의 폴리우레아이고 n이 6 내지 9의 단분산된 분획물인 것인 방법.

**청구항 23**

제20항에 있어서, 염이 암모늄염, 나트륨염 또는 칼륨염인 것인 방법.

**청구항 24**

제20항에 있어서, 단계 3이 이온교환 또는 휘발성 약산의 염을 첨가함으로써 수행되는 것인 방법.

**청구항 25**

제20항에 있어서, 단분산된 물질의 순도가 75% 이상인 것인 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 단분산된 분획물의 순도가 약 85 내지 약 100%인 것인 방법.

**청구항 27**

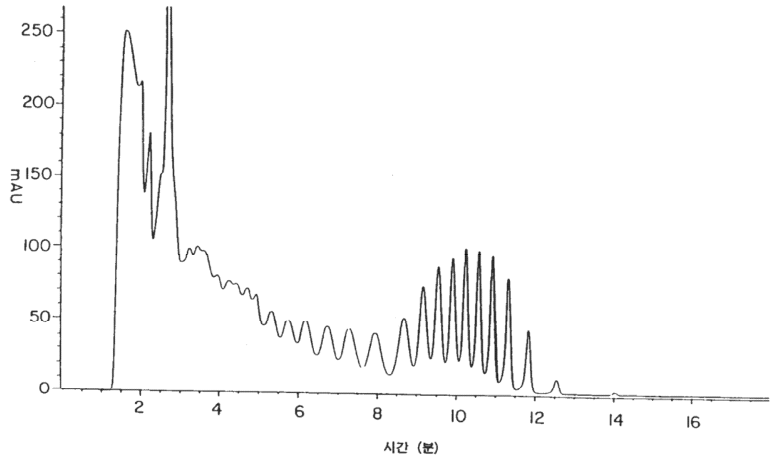
제20항에 있어서, 올리고머의 다분산도 비가 1.0 내지 1.2인 것인 방법.

**청구항 28**

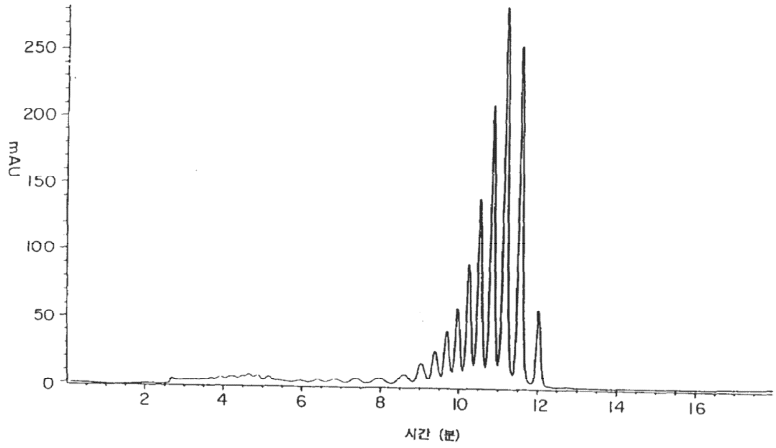
제20항에 있어서, 올리고머의 다분산도 비가 1.0 내지 1.1인 것인 방법.

## *도면*

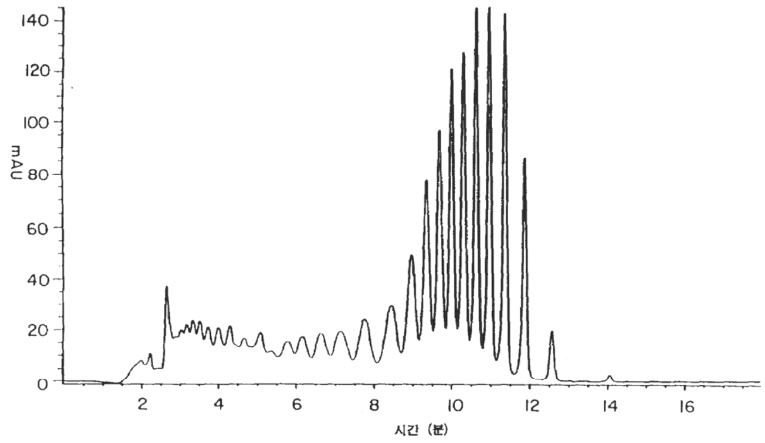
### *도면1*



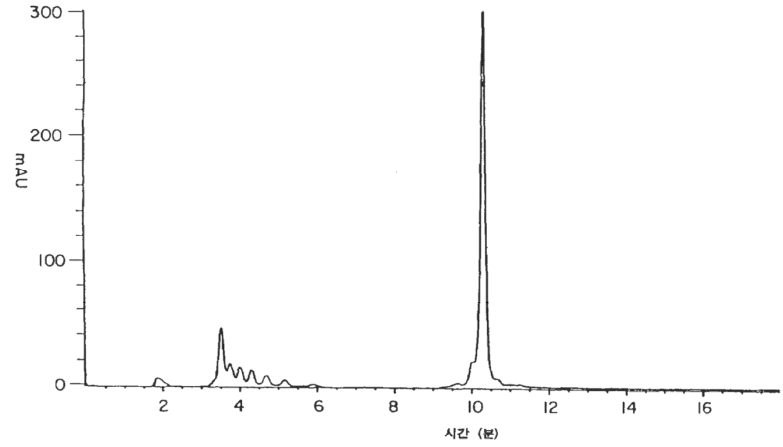
도면2


250
200
150
100
50
0
mAU
2
4
6
8
10
12
14
16
시간 (분)

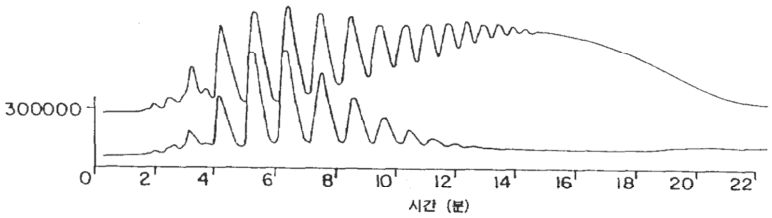
도면3


140
120
100
80
60
40
20
0
mAU
2
4
6
8
10
12
14
16
시간 (분)

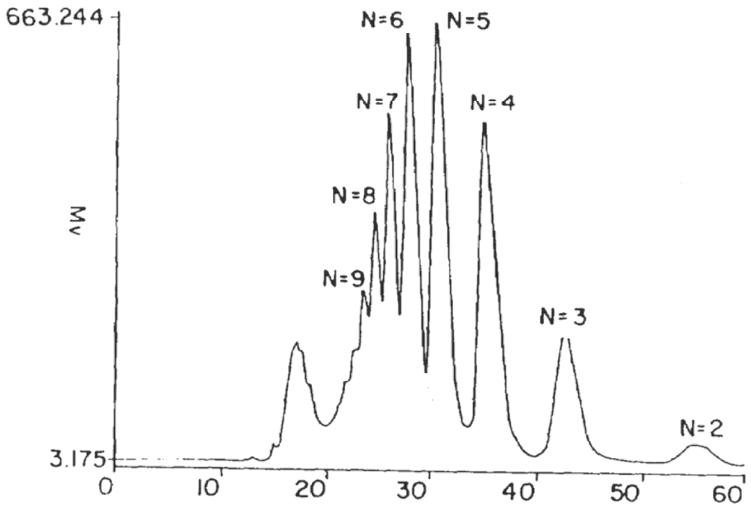
도면4


300
200
100
0
mAU
2
4
6
8
10
12
14
16
시간 (분)

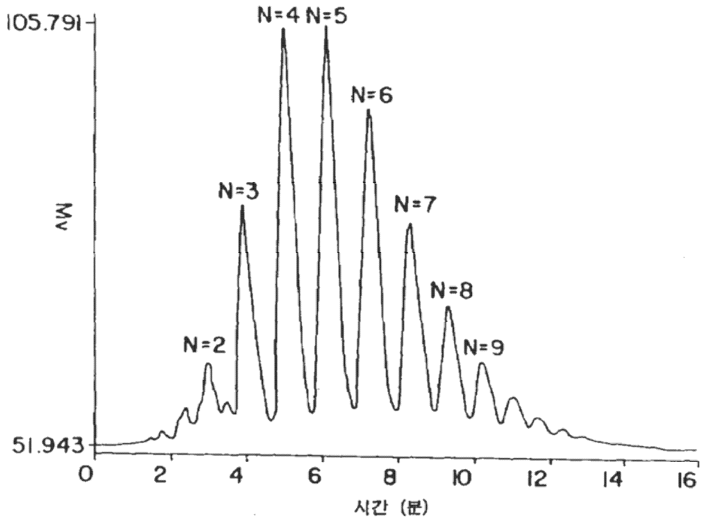
도면5


300000
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
시간 (분)

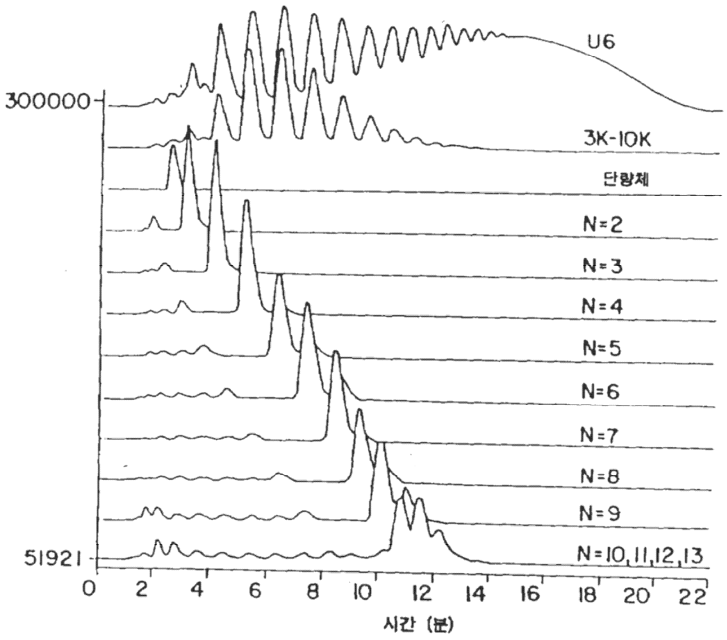
도면6


663.244
3.175
MV
N=6
N=5
N=7
N=4
N=8
N=9
N=3
N=2
0
10
20
30
40
50
60

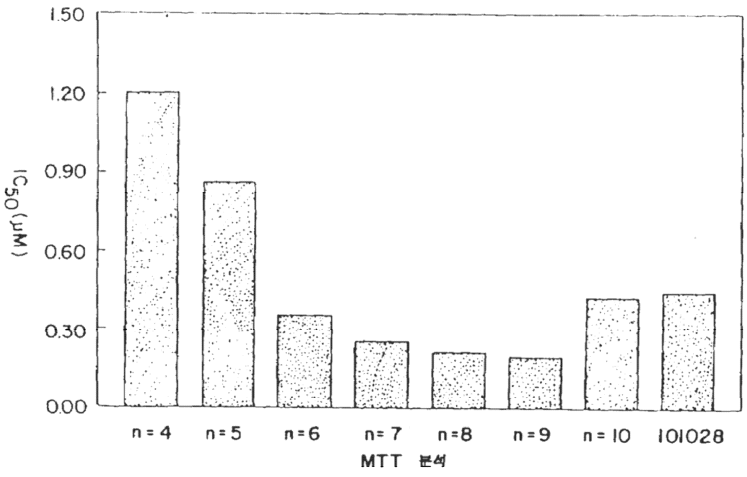
도면7


105.791
51.943
MV
N=4
N=5
N=6
N=3
N=7
N=8
N=2
N=9
0
2
4
6
8
10
12
14
16
시간 (분)

도면8


U6
300000
3K-10K
단량체
N=2
N=3
N=4
N=5
N=6
N=7
N=8
N=9
N=10,11,12,13
51921
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
시간 (분)

도면9


1.50
1.20
0.90
0.60
0.30
0.00
IC50 (μM)
n=4 n=5 n=6 n=7 n=8 n=9 n=10 101028
MTT 분석