

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 335/16

(45) 공고일자 2003년 11월 28일
(11) 등록번호 10-0362343
(24) 등록일자 2002년 11월 12일

(21) 출원번호	10-1996-0703547	(65) 공개번호	특 1997-0700166
(22) 출원일자	1996년 07월 02일	(43) 공개일자	1997년 01월 08일
번역문제출일자	1996년 07월 02일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1995/00118	(87) 국제공개번호	WO 1995/18791
(86) 국제출원일자	1995년 01월 03일	(87) 국제공개일자	1995년 07월 13일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 리투아니아 라 트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로 베니아 슬로바키아 AP ARIP0특허 : 캐나다 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		

(30) 우선권주장 08/176,586 1994년 01월 03일 미국(US)

(73) 특허권자	더 다우 케미칼 캄파니 미국 미시간주 미드랜드시메렐 파마슈티칼스 인크. 미국 뉴저지 (우편번호 08807) 브릿지워터 소머셋 코포레이트 블러바드 300 울린스, 마이클, 제이.
(72) 발명자	미합중국 48640 미시간주 미드랜드 채텀 드라이브 710 포르다이스, 월리엄, 에이. 미합중국 48640 미시간주 미드랜드 워싱턴 스트리트 4103 크루퍼, 월리엄, 제이. 미합중국 48657 미시간주 샌포드 바든 로드 230 피트, 노튼, 피. 미합중국 45241 오하이오주 신시내티 체스터세어 드라이브 8028 카딘, 알란, 디. 미합중국 45242 오하이오주 신시내티 헌터스 런 코트 9903
(74) 대리인	주성민

심사관 : 고태록

(54) 폴리티오우레아를 함유하는 제약제제 및 그의 사용방법

영세서

<1> 본 발명은 폴리티오우레아 올리고머를 함유하는 제약 제제 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 폴리티오우레아 올리고머는 특히 항-인간 면역결핍 바이러스 활성에 유용한 음이온성 화합물이며, 따라서 후천성 면역결핍증(AIDS)의 치료에 유용하다.

<2> 발명의 배경

<3> 오늘날 인간 및 동물에서 바이러스 감염의 치료 및 치유제를 개발하기 위한 수많은 연구가 진행 중이다. 주목할만하게도 인간에서 AIDS 및 AIDS 관련 합병증(ARC)의 발발은 엄청난 속도로 증가하고 있다. AIDS에 걸린 사람들의 5년간 생존률은 크게 감소하고 있으며, 면역계가 감염에 의해 크게 손상된 AIDS 환자들은 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma) 및 뉴모시스티스 카르니니 폐렴 (Pneumocystis carinii pneumonia)을 포함하여 수 많은 호기적 감염으로 인해 고통받는다. AIDS에 대해서는 어떠한 치유제도 공지되어 있지 않고, 현재의 치료는 대부분 효능에 대한 적절한 입증이 없으며, 수 많은 좋지 못한 부작용을 일으킨다. 이 질병에 대한 공포는 상기 질병에 걸리거나 걸릴 우려가 있는 사람들을 사회적으로 배척하고 차별하는 결과를 초래하였다.

<4> 1990년 10월 31일자로 특허 허여된 남아프리카 공화국 특허 제90/0094호에는 해파린의 정제된 형태인 황산화 폴리사카라이드가 상호작용을 통해 세포 인식을 하는 바이러스 단백질에 결합하며, 숙주 세포 감염에 대해 한정된 억제를 제공함을 기재하고 있다. 그러나, 해파린은 약간의 부작용을 일으키는데, 혈소판 감소증은 물론 출혈 및 응고 형성시간의 증대가 주목할 만하다. 해파린의 사용은 활성 출혈인 환자, 또는 혈우병, 자반병, 혈소판 감소증, 두개내 출혈, 세균성 심내막염, 활성 결핵, 증대된 모세관 투

과, 위장관의 계양 병변, 심각한 고혈압, 절박 유산 또는 내장 종양을 앓고 있는 환자들에게 있어서는 금지된다. 혈우병 환자에 대한 사용 금지는 이 병에 걸린 많은 사람들이 현재 HIV 양성이라는 점 때문에 특히 관심있다.

<5> 특정한 합성 수용성 중합체는 폭넓은 영역에서 생물학적 활성을 보이는 것이 오랫동안 인식되어 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)]. 이와 같은 수용성 중합체의 작용 기작은 알려져 있지않지만, 중합체가 이온 인력을 통해 바이러스 막에 결합함으로써 바이러스가 숙주세포를 감염시킬 수 없게 한다는 하나의 추정이 있다. 불행하게도, 이들 중합체의 극한 독성 때문에 이들의 임상적 이용이 방지된다. 또한, 이들 중합체들은 고분자량을 가지며, 신장막을 통과할 수 없다.

<6> 저분자량(1,000 내지 10,000)을 가진 지방족 중합체의 합성에 의해 독성 및 배출 문제를 우회하려는 많은 시도가 있어왔다[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)]. 이와 같은 중합체들은 독성이 덜하지만, 항-바이러스 활성이 크게 감소된 것으로 밝혀졌다. 이들 저 분자량 지방족 중합체들은 "랜덤 코일" 중합체들로 분류될 수 있다. 이와 같은 중합체들은 골격 연결기의 유연성으로 인해 예견할 수 없는 구조를 가진다. 용액에서 랜덤 코일 중합체들의 구조는 일반적으로 구형으로 기재될 수 있다. 이들 랜덤 코일 중합체들의 항 바이러스 활성 감소는 바이러스 막에 대한 중합체들의 낮은 결합 친화력으로 인한 것으로 생각된다.

<7> 랜덤 코일 중합체를 사용한 문제점들을 극복하기 위한 하나의 접근법은 자유도가 거의 없는 견고한 골격(rigid backbone)을 갖는 중합체들을 제공하는 것일 것이다.

<8> 헤파린 및 공자된 중합체들에 의해 나타난 부작용 없이 바이러스 복제를 억제하는 특정 카이럴 음이온 올리고머를 현재 발견하기에 이르렀다. 이들 음이온 올리고머들은 정렬된 음이온 공간 및 견고한 골격을 가지며, 수용성이다. 그의 내용이 본 명세서에 참고로 인용된 1991년 6월 10일자로 출원되어 동시 계류중인 미합중국 특허출원 제710,370호 및 1991년 7월 8일자로 출원된 이에 대응하는 PCT 출원 제PCT/US91/04804호에는 다분산 흡합물로서의 음이온 올리고머들이 기재되어 있다. 그의 내용이 본 명세서에 참고로 인용되어 있는 1992년 1월 9일자로 출원된 미합중국 특허출원 제818,753호에는 협소한 다분산 및 단분산된 올리고머들로서의 음이온 올리고머들이 기재되어 있다.

<9> 자유도가 거의 없고 견고한 골격을 갖는 일부 카이럴 음이온 폴리우레아 올리고머들이 동시에 출원된 출원에 기재되어 있다.

<10> 일부 폴리티오우레아들의 항 바이러스 활성에 관한 내용이 1956년 7월 31일자로 특허 허여된 벨기에왕국 특허 제544,868호에 기재되어 있다.

<11> 발명의 요약

<12> 폴리티오우레아 올리고머들은 항-인간 면역결핍 바이러스 활성을 가지며, 따라서 AIDS 및 ARC의 치료에 유용함을 발견하였다. 이 올리고머들은 이들의 제약상 허용가능한 염을 포함한다.

<13> 따라서 본 발명은 하기 식의 화합물로부터 유도된 반복기를 함유하는 수용성인 견고한 골격의 폴리티오우레아 올리고머에 관한 것이다:

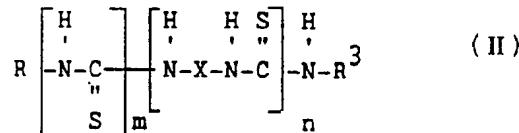


<15> 식 중에서, X는 하나 이상의 술폰산기로 치환된 이가 방향족 히드로카르빌렌기이다.

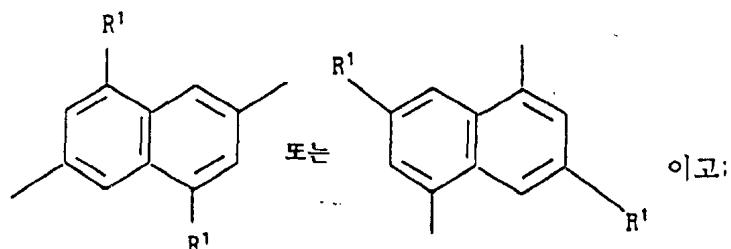
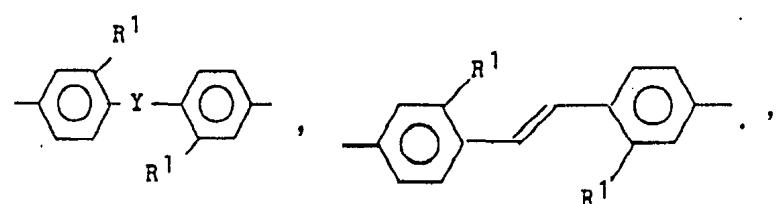
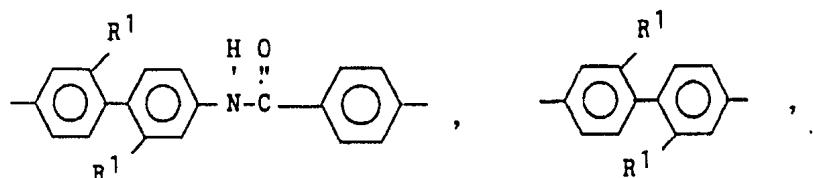
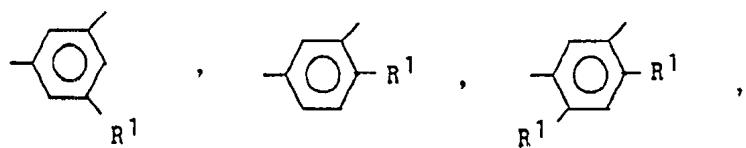
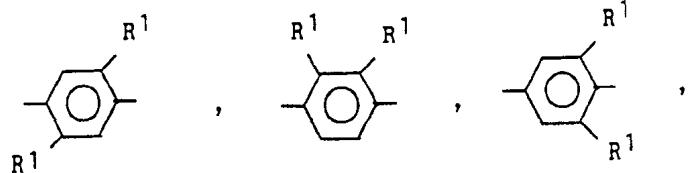
<16> 본 발명의 올리고머들은 음이온 술폰산기 사이에 정렬된 음이온 공간을 가진다. 올리고머들의 수 평균 분자량 M_n 은 10,000 미만이다.

발명의 상세한 설명

<17> 본 발명의 올리고머들은 하기 일반식(II)로서 나타낼 수 있다:



<19> 식 중에서, R은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 페닐 또는 0 내지 2개의 R^1 기 및 염소 또는 브롬 원자 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬기로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기들로 치환된 페닐이고; R^1 은 $-\text{SO}_3\text{R}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{PO}_3^2\text{R}^2$ 또는 $-\text{PO}_3^2\text{R}^2$ 이고; R^2 는 수소 또는 제약상 허용가능한 양이온이며; R^3 은 $-\text{R}$ 또는 $-\text{X}-\text{NHR}$ (이때, R은 상기 정의와 동일함)이고; X는



Y는 $-CO_2-$, $-C\equiv C-$, $-N\equiv N-$,



<21> m은 정수 0 또는 1이며, 단, m이 0 일때, R¹은 수소 원자이고, n은 3 내지 50의 정수이다.

<22> 일반식(I)의 바람직한 용어를 들면

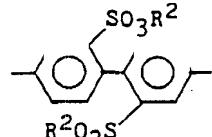
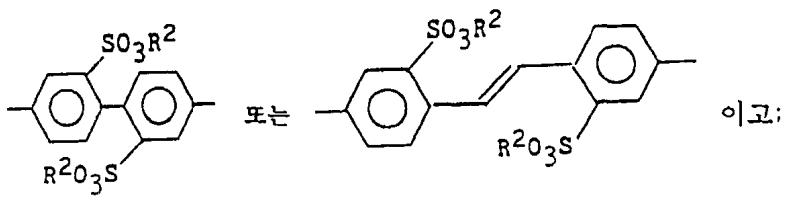
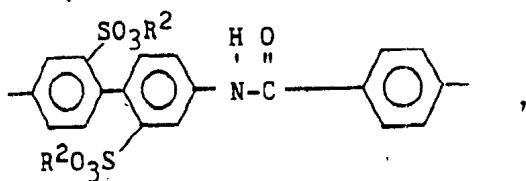
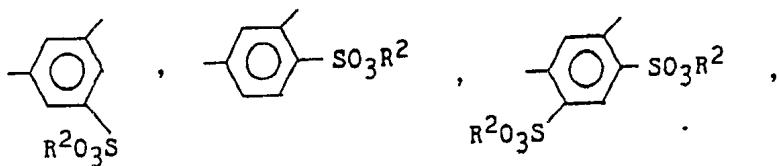
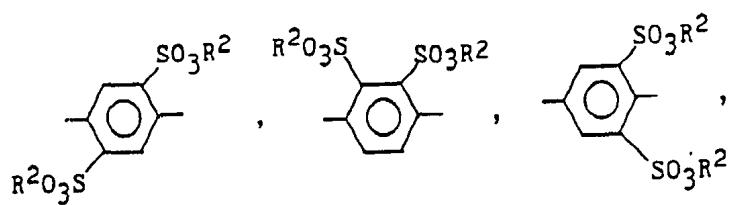
<23> R 및 R³이 4-메틸페닐기이고;

<24> m이 1이며;

<25> n이 3 내지 15이고;

<26>

X 는



특히 바람직하게는 이다.

<29>

"제약상 허용가능한 양이온"이란 용어는 제약적 용도에 허용될 수 있는 양이온을 말한다. 목적하는 효과를 달성하기 위해 투여된 양에서 실질적으로 독성이 아니며, 독립적으로 상당한 약리학적 활성을 가지지 않는 양이온들은 용어 "제약상 허용가능한 양이온" 내에 포함된다. 이들 염들은 나트륨 및 칼륨 등의 일칼리 금속; 칼슘 및 마그네슘 등의 알칼리 토금속; 암모늄; 알루미늄을 포함하는 IIIA 족의 경 금속; 및 트리에틸아민을 포함하는 트리알킬아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디히드로아비에틸아민, N-(C₁-C₄)알킬피페리딘 등의 유기 1급, 2급 및 3급 아민 및 기타 적절한 아민들을 포함한다. 나트륨 및 칼륨염이 바람직하다.

<30>

용어 "제약상 허용가능한"이란 온혈동물, 특히 인간에게 투여하기에 적절한 것을 말하며, 이들은 비독성, 예컨대, 제약용으로 적절한 것들을 포함하며, 온혈동물에게 비독성이다. 본 발명의 올리고머들의 제약상 허용가능한 양이온들은 종래의 이온교환 공정에 의해 또는 적절한 염기로 R¹ 산을 처리함으로써 제조된다.

<31>

제약용 이외의 용도가 본 발명의 올리고머들의 목적일 때에는, 제약용으로 허용되지 않을 염들이 사용될 수도 있다. 이들 부가염들의 예로서는 바륨, 아연 및 티타늄을 포함한다.

<32>

"정렬된 중간" 또는 "음이온 기들 사이의 규칙적인 공간"이란 사용된 출발물질 시약에 의해 측정된 간격에서 중합체의 골격에 음이온 술폰산기가 존재하며, 음이온기들의 발생이 예견된 방법으로 조절될 수 있음을 의미한다. 어떠한 이론에도 구속됨이 없이, 올리고머들의 술폰산기들은 HIV 및(또는) 세포막에 결합하는 부분인 것으로 생각되며, 따라서 바이러스의 복제능을 방해한다.

<33>

여기에서 사용된 용어 "올리고머"란 n에 대한 가능한 모든 수치, 예를 들면 3 내지 50을 포함한다. 올리고머들은 n 값이 정수 3 내지 50, 바람직하게는 3 내지 20, 보다 바람직하게는 3 내지 15인 선형인 것이 바람직하다. 물론, n값은 생성된 올리고머의 분자량에 직접 관련된다. 이들 올리고머들은 신장 배출막을 통과하려면 충분히 낮은 분자량을 가져야 하지만, HIV 바이러스를 억제할 수 있어야 하는 것은 필수적이다. 평균 분자량은 시약의 화학량론에 의해 지배된다. 수 평균 분자량(Mn)은 <10,000, 바람직하게는 약 500 내지 약 10,000, 가장 바람직하게는 약 1,000 내지 약 6,000이다.

- <34> 본 발명의 목적을 위해서는, 여기에 기재된 올리고머들 및 그의 생리학상 허용가능한 염들이 등 가인 것으로 고려된다. 생리학상 허용가능한 염들은 R¹기 중 하나이상의 산 기와 염을 형성하고, 본원에 기재된 바와 같이 투여할 때 상당한 생리학적 부작용을 일으키지 않을 염을 형성하는 염기들의 염을 말한다. 적절한 염기는 예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 탄산마그네슘 등의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염 및 중탄산염, 및 암모니아, 1급, 2급 및 3급 아민 등을 포함한다. 특히 바람직한 염기는 알칼리 금속 수산화물, 탄산염 및 중탄산염이다. 생리학상 허용 가능한 염은 종래의 이온교환 공정에 의해 또는 적절한 염기로 R¹ 산을 처리함으로써 제조될 수 있다. 부가염의 예들이 여기에 기재되어 있다.
- <35> 본 발명의 제제들은 고체 또는 액체 형태이다. 이들 제제들은 사용하기 전에 적절한 시간에 성분들을 혼합시키도록 하는 키트 형태이다. 예비혼합되든지 키트이든지 간에, 제제는 일반적으로 제약상 허용가능한 당체 또는 보조제를 요구한다.
- <36> 본 발명의 올리고머들은 물 및 특히 생리적 pH에서의 염 용액, 및 염수에서 가용성이다. 따라서 본 발명의 올리고머들은 적절한 수성 제약상 투여 형태로 용이하게 제형화된다. 또한, 본 발명의 올리고머 제제가 투여된 후, 올리고머는 생체내에서 가용성으로 존재한다.
- <37> 휘발성 아민의 암모늄 염으로서, 용액중 약 휘발성 산-올리고머들의 염을 부가하면 약 휘발성 산의 알칼리 금속염으로 용액이 처리됨으로써 나트륨이나 칼륨염과 같이 보다 바람직한 제약상 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 증발 또는 동결건조에 의해 용액을 농축시킬 때, 아민 및 약산은 제거되고, 올리고머들은 그들의 알칼리 금속염으로서 분리된다. 이 단계에서 전환될 수 있는 암모늄 염의 적절한 예는 암모니아, 모노에틸아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민 또는 디메틸아민의 염(여기에서는 "암모늄 염"으로서 기재됨)이다. 알칼리 금속염들의 예는 나트륨 또는 칼륨 수산화물, 중탄산염, 아세트산염, 포름산염 또는 프로피온산염이다.
- <38> 음이온성 올리고머의 제조방법
- <39> 음이온성 중합체들은 두 가지 방법을 사용하여 제조된다. 올리고머들의 다분산 혼합물을 생산하는 첫 번째 공정인 비특수 방법은 티오포스겐 또는 티오카르보닐 디이미다졸 등의 티오우레아 전구체와 디아민을 결합하는 것을 포함한다. 선택적으로 존재하는 것은 단일관능성 말단-캡핑제, 반응 pH를 조절하기 위한 산 수용체, 및 수-불흔화성 용매이다. 공정에서는 또한 단일관능성 아민 반응성 시약을 사용하거나, 또는 캡핑되지 않은 중합체를 아민 험유 단일관능성 말단 캡핑제 및 티오우레아 전구체와 배합함으로써 아민 말단을 가진 캡핑되지 않은 폴리티오우레아를 캡핑된 중합체로 전환시킨다.
- <40> 두 번째 방법은 비스이소티오시아네이트 및 디아민의 연속적 첨가에 의한 중합체 사슬의 순차적 구성을 포함한다. 이 방법이 보다 지루하기는 하지만, 협소한 분산성을 가지는 폴리티오우레아가 제조된다.
- <41> 폴리티오우레아의 제조 방법이 하기에 추가로 설명되어 있다.
- <42> 디아민: 본 발명의 디아민은 전술한 부분에 기재된 일반식들을 가지며 주로 방향족이다. 이와 같은 디아민은 중성 pH에서 대전되는 하나 이상의 기, 바람직하게는 슬포네이트로 치환된다. 일가 지방족 치환기들이 허용될 수 있다. 트랜스-지환 애틸렌 및 아세틸렌과 같은 방향족 기들을 함께 결합시키는 일련의 작은 지방족 연결기들이 사용될 수 있다. 바람직한 디아민들은 탄소-질소 결합이 평행인 것들로, 예컨대, 2,5-디아미노-1,4-벤젠디솔폰산, 4,4'-디아미노-(1,1'-비페닐)-2,2'-디솔폰산, 트랜스-2,2'-(1,2-에텐디일)비스(5-아미노벤젠솔폰산) 및 2,5-디아미노벤젠솔폰산이 있다.
- <43> 티오우레아 전구체: 다양한 티오우레아 전구체 또는 이관능성 친전자체, 예컨대, 티오포스겐(티오카르보닐 이염화물), 티오카르보닐 이브롬화물, 및 기타 우레아 전구체들, 예컨대, 티오카르보닐 디이미다졸, 헥사클로로로티오아세톤, $\text{Cl}_3\text{CSCO}_2\text{CCl}_3$, CCl_3CSCl 및 Cl_3OCSCl 등이 사용될 수 있다.
- <44> 산 수용체: 다양한 무기 염기, 예컨대, 알칼리 금속 또는 이가 금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 인산염 등이 사용될 수 있다. 완충 능력을 가지는 산 수용체는 이관능성 친전자체를 첨가하기 전에 모든 염기를 첨가할 때 바람직하다. 트리알킬아민 등의 유기 염기들이 사용될 수 있지만, 바람직하지는 않다.
- <45> 단일관능성 말단 캡핑제: 다양한 분자량 제한 시약들이 사용될 수 있다. 이와 같은 시약들은 디아민 또는 이관능성 친전자체와 반응하는 지방족 또는 방향족 화합물을 수 있다. 적절한 단일관능성 시약들의 예를 들면, 아닐린, 메틸아닐린, 메틸아민, 에틸아민, 부틸아민, 디에틸아민, 암모니아 및 N-메틸아닐린 등의 아민이 있다. 단일관능성 아민 반응성 시약의 예를 들면, 염화벤조일, 염화메틸벤조일, 염화아세틸, 이소시안화 메틸, 이소티오시안화 메틸, 이소시안화 폐닐, 이소티오시안화 폐닐, p-톨릴 이소티오시아네이트 및 클로로포름산 폐닐이다. 이들 말단 캡핑제는 또한 대전된 치환기들, 예컨대, 2-솔포페놀칼륨 또는 4-솔포아닐린 칼륨을 함유할 수 있다.
- <46> 이종 첨가물: 계면활성제의 첨가는 불필요하거나 바람직하지 않고, 분리 공정을 복잡하게 할 수 있다.
- <47> 용매: 이관능성 친전자체가 반응 온도에서 액체일 때 단일 용매인 물이 바람직하다. 이와 같은 이관능성 친전자체의 예로서 티오포스겐이 있다. 고체인 수 불용성 반응물이 사용될 때, 소량의 수 불흔화성 보조용매들이 바람직할 수 있다. 이와 같은 수 불흔화성 보조용매들의 예는 클로로포름, 사염화탄소, 톨루엔 및 염화메틸렌이다. 유기 대 수성 용매의 전형적인 비율은 0 대 1, 바람직하게는 0 대 0.1이다.
- <48> 공정은 반응을 진행시키는 온도, 전형적으로는 약 0 내지 100°C에서 실시된다. 바람직한 온도는 0 내지 25°C이다. 티오포스겐이 사용될 때, 우수한 혼합이 중요하다. 소규모 실험실 규모의 실험들은 반응물이 협소한 채널을 통해 전후로 움직이도록 손으로 조작된 단순한 유리 장치인 Mixxor™에서 실시된다.

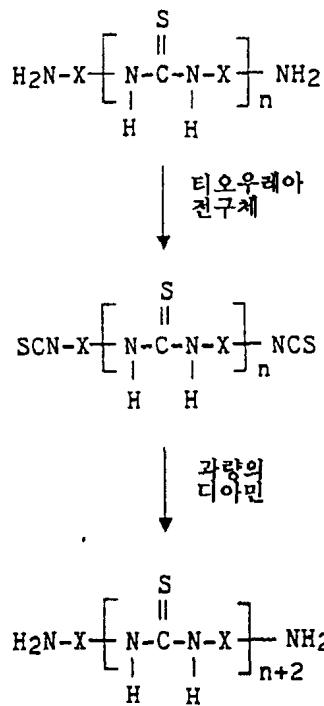
압력은 중요하지 않으며, 일반적으로는 상압이 사용된다. 반응의 pH는 최적 공정을 위해서는 조심스럽게 유지되어야 한다. 하전된 디아민은 4 이하의 산성 pH에서 제한된 용해성을 갖는다고 생각된다. 또한, 낮은 pH (< 6)에서 반응은 매우 느린 반면에, 높은 pH (> 10)에서는 이관능성 친전자체가 불안정하여 수산화물 또는 다른 염기에 의해 공격받는다. 폴리티오우레아의 분해는 또한 높은 pH에서 일어날 수 있다. pH는 바람직하게는 6 내지 9를 유지한다.

<49> 어떠한 말단 캡핑제도 사용되지 않을 때, 분자량 조절은 반응물의 화학량론을 조심스럽게 조정하거나 제2 공정을 사용함으로써 달성을 수 있다. 디아민 또는 이관능성 친전자체는 각각 1 내지 100% 몰량의 과량으로 사용될 수 있다. 이러한 화학량론에서는 디아민과 반응하기 전에 가수분해에 의해 파괴되는 이관능성 친전자체를 고려해야 한다. 예컨대, 티오포스겐이 높은 pH에서 사용될 때, 이를 파괴하는 수산화물과의 신속한 반응을 보충하기 위해서는 과다량이 필요하다. 이러한 부반응의 정도는 조절되기가 어렵기 때문에, 분자량을 조절하기 위해서는 단일관능성 말단 캡핑제를 사용하는 것이 바람직하다. 첫 공정이 사용될 때 수 평균 분자량을 조절하기 위해 전술한 기술이 사용되지만, 생성물들은 분배의 특징을 가지는 몇몇 분자량을 가지는 중합체들의 혼합물이다.

<50> 반응물의 첨가 순서는 중요하지 않다. 그러나, 바람직한 순서는 이관능성 친전자체를 먼저 첨가하는 것이다. 수산화물과 같은 완충하지 않은 산 수용체들이 사용될 때, 목적하는 pH를 수득하기 위해서는 초기에 일부를 첨가하고, 그후 나머지를 이관능성 친전자체와 동시에 첨가하는 것이 가장 바람직하다.

<51> 농도는 중요하지 않고, 디아민 중량 대 용매의 중량으로서 표현시 0.5 내지 50 중량%일 수 있다. 바람직한 범위는 0.5 내지 5중량%이다.

<52> 협소한 분산성을 가지는 폴리티오우레아를 제조하도록 고안된 제2공정이 후술되어 있다. 이 공정에서, 사슬 길이는 2단계 사이클이 반복될 때마다 2개의 반복단위만큼 증가한다. 예로서 출발 물질이 단순한 디아민 (최상부 일반식에서 'n'=0)인 경우를 고려해본다. 디아민은 티오포스겐 등의 티오우레아 전구체를 사용하여 비스-이소티오시아네이트 ('n'=0인 중간 일반식)으로 전환된다. 과량의 디아민으로 비스-이소티오시아네이트를 처리하면 2 개의 반복 단위 (하부 일반식에서 'n'=2)를 가지는 티오우레아 올리고머가 생성된다. 상기 순서는 반복되어 서열 0, 2, 4, 6 등의 사슬 길이가 구성된다.



<54> 상기 방법에서, 각 단계에 대한 조건은 다분산 폴리티오우레아가 제조된 제1 공정에 대한 상기 조건들과 유사하다. 기본적인 차이점은 전술한 방법에서 반응물의 화학량론이 거의 1:1 이라는 것이다. 이 방법에서 첨가된 시약, 즉 첫 번째 단계의 티오우레아 및 두 번째 단계의 디아민은 다량으로 첨가된다. 첨가된 시약에 대한 성장 사슬의 몰비는 대략 1:3 내지 1:50, 바람직한 범위는 1:5 내지 1:10이다.

<55> 임의의 단계에서 성장한 사슬을 분리할 필요성은 없다. 바람직한 방법은 아민 말단을 이소티오시아네이트로 완전히 전환시키기에 충분한 시간동안 과량의 티오우레아 전구체를 사용하여 디아민 (또는 아민 말단을 가진 올리고머)를 처리하는 것이다. 과량의 티오우레아 전구체는 그후 염화메틸렌과 같은 수불화성 용매로 추출하여 제거한다. 비스-이소티오시아네이트의 수용액은 그후 과량의 디아민으로 처리한다. 그러나, 실시예에 기재된 한 케이스에서 행했던 것처럼 비스-이소티오시아네이트를 분리할 수 있다.

<56> 생성물은 수 흔화성이지만 생성물에 대해 불량한 용매인 용액을 침전시킴으로써 분리시킨다. 이와 같은 용매들의 예는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올이다.

제제 및 사용방법

<58> 항-HIV 음이온 올리고머들은 HIV-1 바이러스 또는 gp120 표면 단백질을 가지는 다른 관련 바이러스에 감염된 세포들에서 합포체 형성을 방지하는데 사용할 수 있다. 항-HIV 음이온 올리고머들은 AIDS 및

ARC 및 레트로바이러스 HIV-I 또는 gp120 표면 단백질을 가지는 다른 관련 바이러스에 의해 야기된 질병 등을 치료하는데 사용될 수 있다.

<59> HIV 감염 세포에서 합포체 형성을 방지하는데 필요한 항-HIV 음이온 올리고머의 양은 임의의 유효량일 수 있다. 실험상, 수성 제제의 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 사용될 때 항-HIV 음이온 올리고머는 바이러스 복제의 지시제인 p24 항원의 존재를 300 pg/mL 이하로 감소시킬 뿐만 아니라, 합포체 형성을 완전 억제할 수 있음이 측정되었다. AIDS 또는 ARC 또는 HIV 감염에 의해 야기된 다른 질병을 치료하기 위해 투여되는 항-HIV 음이온 올리고머들의 양은 사용된 구체적인 투여 단위, 치료 기간, 치료될 환자의 연령 및 성별, 치료 질병의 성질 및 정도 및 당업계의 실무자들에 공지된 인자들에 따라 다양하게 달라질 수 있다. 또한, 항-HIV 올리고머들은 레트로바이러스 질병 치료에 유용한 것으로 알려진 약제 및 레트로바이러스에 의해 일어난 질병과 상태들에 관련된 증세 및 합병증을 치료하기에 유용한 것으로 알려진 약제들과 함께 사용될 수 있다.

<60> 본 발명에 따라 투여될 항-HIV 음이온 올리고머들의 항-HIV 유효량은 일반적으로 환자 체중 1 kg 당 약 0.1 mg 내지 500 mg이고, 하루에 일회 이상 투여될 수 있다.

<61> 항-HIV 음이온 올리고머들은 종래의 투여 단위 형태를 사용한 제약상 담체와 함께 경구적 또는 비경구적으로 투여될 수 있다.

<62> 경구적 투여인 경우에, 항-HIV 음이온 올리고머들은 캡슐, 알약, 정제, 구내정, 함당정제, 용융물, 분말, 용액, 혼탁액, 또는 유화액 등의 고체 또는 액체 제제로 제형될 수 있다. 고체 단위 투여 형태는 예컨대, 계면활성제, 윤활제 및 락토오스, 수크로오스, 소르비톨, 인산칼슘 및 옥수수전분 등의 불활성 총전물을 포함하는 통상의 경피 또는 연피 젤라틴형일 수 있는 캡슐일 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 음이온 올리고머들은 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴 등의 결합제, 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분, 구아르 고무 등 투여후 정제를 파괴하고 용해시키는 것을 보조하는 봉해제, 활석, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 아연, 염료, 착색제 등 정제 다이와 편지의 표면에 정제 재료의 부착을 방지하고, 정제 과립화의 흐름을 개진하는 윤활제, 및 정제의 심미적 질을 향상시키고, 환자에게 이들을 허용할 수 있도록 하는 향미제와 함께 락토오스, 수크로오스 및 옥수수 전분 등의 종래의 정제 베이스를 사용하여 정제화시킬 수 있다. 경구 액체 투여 형태로 사용하기 위한 적절한 부형제는 제약상 허용가능한 계면활성제, 혼탁제, 또는 유화제를 첨가하거나 첨가하지 않고 물, 알콜, 예컨대, 에탄올, 벤질알콜, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 희석제를 포함한다.

<63> 본 발명의 항-HIV 음이온 올리고머들은 또한 비경구적, 즉 피하, 정맥내, 근육내 또는 복막내로 비누, 또는 세척제 등의 제약상 허용가능한 계면활성제, 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 혼탁제, 유화제 및 기타 제약상 보조제를 첨가하거나 첨가하지 않고 물, 염수, 수성 덱스트로스 및 관련된 당 용액, 에탄올, 이소프로판을, 헥사데실알콜 등의 알콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 등의 글리콜, 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄올 등의 글리세를 케탈, 폴리(에틸렌글리콜) 400 등의 에테르, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세리드, 또는 아세틸화 지방산 글리세리드 등의 액체들의 혼합물 또는 멸균액이 될 수 있는 제약상 담체와 함께 생리학상 허용가능한 희석액중 음이온 올리고머들의 주입가능한 투여형태로서 투여될 수 있다.

<64> 본 발명의 비경구적 제형에서 사용될 수 있는 오일은 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 것, 예를 들면, 땅콩유, 대두유, 참깨유, 면실유, 옥수수유, 올리브유, 바셀린 및 광유 등이다. 적절한 지방산은 올레산, 스테아르산, 이소스테아르산을 포함한다. 적절한 지방산 에스테르들은 예를들면 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트이다. 적절한 비누는 지방 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민염이고, 적절한 세척제는 양이온 세척제, 예를들면, 디메틸 디알킬 암모늄 할로겐화물, 알킬 파리디늄 할로겐화물, 및 알킬아민 아세테이트; 음이온 세척제, 예를 들면 알킬, 아릴, 및 올레핀 솔포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세리드 솔포네이트, 및 솔포숙시네이트; 비이온 세척제, 예를들면, 지방 아민산화물, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 공중합체, 및 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬-이미다졸린 4급 암모늄염 등의 양성 세척제는 물론 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로 용액중 항-HIV 음이온 올리고머 약 0.5 내지 약 25 중량%를 포함할 것이다. 방부제 및 완충액도 또한 유리하게 사용할 수 있다. 주입 부위에서 자극을 최소화하거나 제거하기 위해서는, 이와 같은 조성물은 친수-친유 밸런스(HLB)가 약 12 내지 약 17 인 비이온 계면활성제를 포함할 수 있다. 이와 같은 제제에서 계면활성제의 양은 약 5 내지 약 15 중량%이다. 계면활성제는 상기의 HLB를 가지는 단일 성분이거나 목적하는 HLB를 가지는 두 가지 이상의 성분들의 혼합물이 될 수 있다. 비경구 제제에서 사용된 계면활성제의 예를들면 소르비탄 모노올레이트 등의 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류이다.

<65> 본 발명의 음이온 올리고머들은 또한 감염된 개체로부터 감염되지 않은 표적으로 바이러스의 이동을 막기 위하여 예방적 차원에서 사용될 수 있다. 바이러스는 혈액의 교환을 통해 비례하여 전염될 수 있지만, 또한 체액의 교환을 통해서도 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명의 올리고머들은 세정시, 특히 감염된 개체들의 혈액 생성물이 다뤄지는 연구실 및 임상 실험실에서 및 병원에서 사용하기 위하여 표준 세척제 생성물을 사용하여 제형화될 수 있다. 본 발명의 올리고머들을 함유하는 제제들은 의학적/외과 장비와 가정용품은 물론 건강 치료 근로자의 손과 기타 피부를 세정하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 올리고머들은 판매하기 전에 예방적 도구들에 대한 사용자 또는 제조자에 의해 콘돔 등의 성적 예방 도구의 표면에 액체 또는 분말 조성물로서 도포될 수도 있다. 본 발명의 올리고머들은 감염된 개체와 주후 성적 접촉을 하기 전에 사용하기 위하여 여성용 관주 조성물로 제형화될 수 있다. 본 발명의 올리고머들은 또한 윤활제 및 살정자 젤리 및 로션들로 제형화될 수도 있다. 마지막으로, 본 발명의 올리고머들은 또한 잠재적인 바이러스 활성을 불활성화하기 위하여 가열 옥조, 소용돌이조 및 스위밍 풀에 첨가될 수 있는 조성물로서 제형화될 수 있다.

<66> 본 발명은 또한 본 발명의 순수한 예시적 의도인 하기 실시예에 의해 명확하게 될 것이다.

<67> 정의

<68> 본 발명에서 사용된 용어들은 다른 언급이 없다면 하기와 같이 정의되고, 예컨대, 적절한 장비

또는 수지의 예를 나타내지만, 유사한 장비 또는 상이한 매개변수 또는 수지가 사용된다:

<69> TCID₅₀ = 조직 배양 감염 투여량, 즉 감염 후 7일에 세포의 50%를 감염(50% 세포병리 효과)시키는데 유효한 배양액의 양;

<70> MTT = 테트라아졸륨 환원 시약; 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브롬화물;

<71> RPMI = 세포 배양물;

<72> RF 및 GB8은 HIV-I 바이러스 균주를 의미하고;

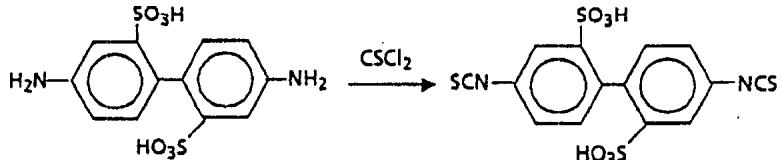
<73> MT4, C8166 및 JM = 세포주;

<74> P24 시험-아보트(Abbott)는 아보트사에서 시판중인 분석 키트를 사용한 바이러스 코어 항원의 분석을 의미한다.

<75> 실시예 1A

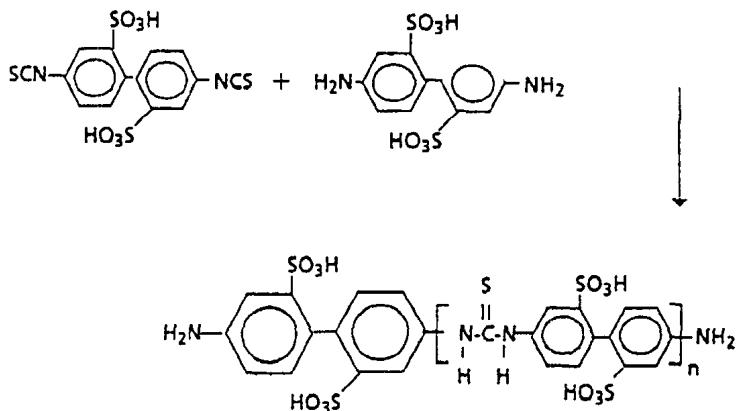
<76> 구체적인 방법을 사용한 폴리티오우레아의 제조 방법

<77> 비스-이소티오시아네이트의 제조 방법



<79> 4,4'-디아미노비페닐-2,2'-디솔폰산 (1.2 g, 3.48 밀리몰)을 15 mL의 물 및 600 μ L의 티오포스겐과 3 시간동안 격렬하게 교반하였다. 부가적인 티오포스겐(250 μ L)을 부가하고, 반응물을 추가로 14 시간동안 교반하였다. 생성물을 중간 다공성의 소결된 유리 여과 깔때기를 통해 여과함으로써 분리시켜 잔사불용성 모노머를 70 mg 수득하였다. 투명한 자주색 여액을 대략 10 mmHg로 50°C이하에서 증발시키고, 진공상태에서 3 시간 동안 건조시켜 얇은 자주색의 조해성 고체로서 비스이소티오시아네이트 이수화물을 1.35 g, 31.5 밀리몰 수득하였다. 생성물은 양성자 및 탄소 핵자기 공명 및 연소 분석법에 의한 특징을 가졌다.

<80> 캡핑되지 않은 폴리티오우레아의 제조 방법



<82> 과량의 4,4'-디아미노비페닐-2,2'-디솔폰산 (6.0 g, 46.5 밀리몰)을 2 당량의 NaHCO₃ (8.2 g, 97.6 밀리몰)과 혼합하여 pH를 7.5로 상승시켰다. 상기 용액을 교반하면서 상기에서 제조한 비스-이소티오시아네이트 (2.17 g, 4.67 밀리몰, pH 1.5)의 용액(30 mL)을 10분에 걸쳐 부가하였다. 첨가가 종결된 후, pH를 6.5로 떨어뜨리고, 반응물을 14 시간동안 교반하였다. 그후 pH를 12 M HCl로 1.8로 조절하고, 8시간후, 형성된 백색 고체를 여과하고, 냉 0.1M HCl 25 mL를 사용하여 세정하였다. 고체를 진공건조하여 미반응 출발물질 (4,4'-디아미노비페닐-2,2'-디솔폰산) 12.0 g을 백색 고체로서 수득하였다. 여액을 증발시켜 어두운 자주색 고체 10.0 g을 수득하였다. 상기 여액을 분광법으로 분석해보니 거의 순수한 폴리티오우레아 (II, n=0 소량의 출발 디아민 (4,4'-디아미노비페닐-2,2'-디솔폰산) 및 NaCl로 오염됨)으로서 확인되었다.

<83> 캡핑되지 않은 폴리티오우레아의 정제

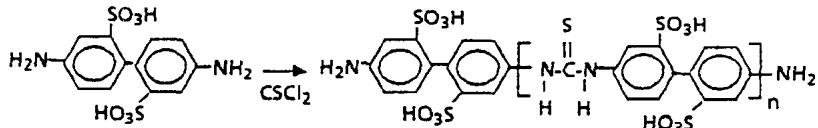
<84> 파르마시아 세파덱스⁷ G-10 (40-120 μ m 비드 크기) 수지 115 g을 대략 500mL의 증류수 중에서 1시간동안 팽창시킴으로써 겔 여과 컬럼을 제조하였다. 혼탁액을 1L 등급 실린더에서 정착시킨후 수지 혼합물로부터 미립자들을 이동시켰다. 유리 컬럼은 수지로 충진된 슬러리이었고, 증류수 500 mL는 컬럼을 통하여 2.5 \times 50 cm 층을 생성하였다. 길슨 미니펄스(Gilson Minipuls) 연동 펌프(유속은 대략 3-4 mL/분)를 사용하여 컬럼을 통해 일정한 유속을 유지하였다. 생성물의 존재를 확인하기 위하여 310 nm에서 Isco 모델 UA-5 자외선 탐지기로 유출액을 모니터하였다.

<85> 상기 제조된 폴리티오우레아 올리고머 50mg의 용액을 증류수 2.5mL에 용해시키고, 조심스럽게 컬럼의 상부에 도포하였다. 컬럼을 증류수로 용출하고, 3 가지 생성물 분획(각 15 mL)을 수집하였다. 분획을 HPLC에 의해 분석해보니 첫 번째 분획은 출발물질인 디아민과 염이 없는 폴리티오우레아를 포함하고

있었다.

<86> 실시예 1B

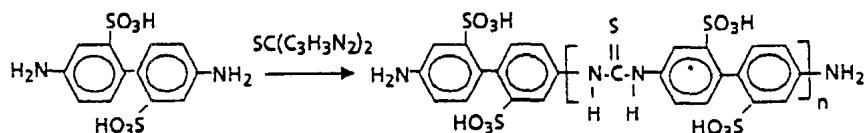
<87> 티오포스겐을 사용한 비구체적 방법에 의한 캡핑되지 않은 폴리티오우레아의 제조 방법



<89> 4,4'-디아미노비페닐-2,2'-디솔폰산 (100 mg, 0.29 밀리몰)의 시료를 50 mL의 물에 가하고, 대략 4 mL의 0.1M NaOH를 천천히 가하여 고체를 용해시켰다. 용액의 pH를 6.8로 상승시켰다. 이 용액을 불균화성 액체를 격렬하게 혼합시키는 장치인 Mixxor™에 가하고, 클로로포름 10mL 중 티오포스겐 (100μL)의 스펙트 용액 2.21mL(0.29 밀리몰의 티오포스겐)을 가하였다. 2 분간 혼합한 후, 대략 2.5mL의 0.1M NaOH를 가함으로써 용액의 pH를 6-7로 조정하였다. 이 용액을 16시간 동안 45°C 오일조에서 가열하고, 용액을 증발시켰다. 생성된 고체를 HPLC에 의해 분석하여 폴리티오우레아 올리고머들의 혼합물이 생성되었음을 알 수 있었다.

<90> 실시예 1C

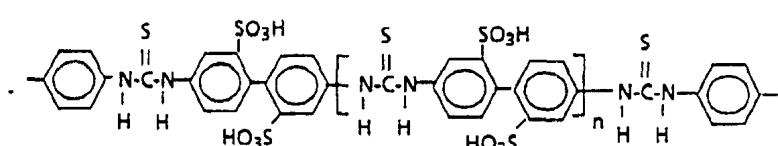
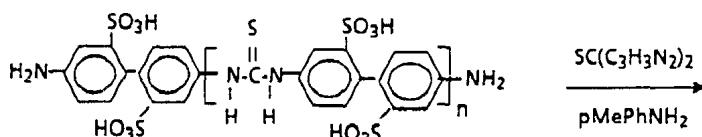
<91> 티오카르보닐 디이미다졸을 사용한 캡핑되지 않은 폴리티오우레아의 제조 방법



<93> 재결정화된 4,4'-디아미노비페닐-2,2'-디솔폰산 (1.00 g, 2.91 밀리몰)을 슬러리로서 50 mL의 물에 가하고, 중탄산나트륨 (489 mg, 5.82 밀리몰)을 가하였다. 고체 용해시 pH 6.5가 달성되었다. 티오카르보닐 디이미다졸 (600 mg, 3.37 밀리몰, Aldrich Chemical Co.)을 담황색의 전개와 함께 격렬하게 교반하면서 교반 용액에 가하였다. 5 분내에, 색깔이 희미하게 되었고, 반응물을 24 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, HPLC에 의해 관찰된 올리고머들의 분배는 시간에 따라 변화하지 않았다. 용매를 진공상태에서 증발($T = 35^{\circ}\text{C}$)시켜 HPLC에 의한 대부분의 성분으로서 $n=4$ (254 nm에서 9.9 영역 퍼센트에서의 $n=4$)를 함유하는 조 티오우레아 올리고머 1.8 g을 수득하였다.

<94> 캡핑되지 않은 올리고머로부터 캡핑된 폴리티오우레아 올리고머의 제조 방법

<95> 상기에서 제조한 캡핑되지 않은 폴리티오우레아 올리고머 (400 mg)를 물 15 mL에 용해시켰다. 5% 염산을 사용하여 pH를 4.5로 조정하였다. 티오카르보닐디이미다졸 (100 mg, Aldrich Chemical Co.)을 교반하면서 가하였고, 15 분 동안 교반한 후 수득된 pH는 6.6 이었다. HPLC 분석을 통해 올리고머의 분포가 일련의 하나 이상의 친유성 종류(말단 이소티오시아네이트)로 전환되었음을 밝혀내었다. 톨루이딘 (80 mg)을 가하자 백색 침전물 (톨루이딘 티오우레아)가 즉시 형성되었다. 슬러리를 20 분간 (pH 7.0) 교반한 후, 용액을 여과하고, 모액을 증발($10^{-1} \text{ mm}, 35^{\circ}\text{C}$)하여 p-톨루이딘 캡핑된 폴리티오우레아 올리고머 537 mg를 수득하였다. HPLC 분석을 통해 미량의 전구체 이소티오시아네이트 말단화 종을(톨루이딘 캡핑된 물질은 훨씬 더 친유성이고, 보다 긴 보유 시간에서 용출함) 확인하였다.



<97> 캡핑되지 않은 폴리티오우레아 올리고머의 분별

<98> 상기에서 제조된 캡핑되지 않은 조 폴리티오우레아 (500 mg)를 물 2 mL에 용해시키고, 용액을 26mm \times 90cm G⁻¹⁰ 크기 배제 젤 컬럼(Pharmacia)에 적용하였다. 수집된 분획(20mL)을 HPLC에 의해 분석하고, 첫 번째 두 개의 UV 활성 분획(254 nm)을 평가해보니 $n=7.2$ 를 함유하였다. 이들을 배합하고 증발시켜 ¹H NMR 분석 말단기 분석법에 의해 측정하였을 때 수 평균 분산도 $n=7.2$ 인 물질 140mg를 수득하였다. 구조는 ¹³C 및 ¹H NMR 분석 모두 일치하였다.

<99> 생물학적 자료

<100> 실시예 1

<101> JM 세포 및 GB8 바이러스 균주를 사용한 P24 바이러스 코어 항원의 합포체 형성 및 발현을 방지하기 위한 항-HIV 올리고머의 능력

<102> 본 발명의 올리고머가 HIV 감염을 저해함을 입증하기 위하여, CD4⁺ T-세포(JM)를 HIV-I GB8 균주인 GB8에 노출시켰다. 바이러스를 우선 15 분간 올리고머와 함께 배양하고, 세포를 가하였다. 2 시간 동안 흡착시킨 후, 바이러스 접종액을 제거하고, 세포를 3회 세정하여 미량의 주입 바이러스를 제거하고, 세포를 본 화합물의 존재하에 배양하였다. 음이온 중합체 또는 다른 시험 화합물의 \log_{10} 농도에 대한 4배 배양물에서 발견된 합포체의 평균 수를 플롯함으로써 3일 배양후 항바이러스 활성을 측정하였다. 올리고머의 잠재능도 또한 상층액 중 바이러스 코어 항원을 분석(P24 시험-Abbott)함으로써 측정하였다. 하기의 표들 중 하나에 포함된, 헤파린, 텍스트란 숤페이트, rs CD4, ATZ 및(또는) ddc 자료들은 양성 대조용으로서 제공된다.

<103> 자료는 표 I에 요약되어 있다.

표 I

화합물	ED ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ⁺
캡핑되지 않은 실시예 1C	1.9
캡핑된 실시예 1C	0.46

<106> ⁺ GB8 바이러스 균주에 의한 JM 세포의 HIV-I

<107> 유도 합포체 형성을 50% 저해하는 유효량

<108> MT-4 세포 및 RF 바이러스 균주를 사용하여 HIV-유도 세포 치사를 방지하는 항-HIV 올리고머의 능력

<109> 본 실험에서, RPMI 배지 1.5 mL을 각 시험관에 가하여 시험 화합물을 용해시켰다. 화합물을 그후 마이크로타이터 플레이트를 가로지르는 용액의 이중 희석액을 제조함으로써 HIV-I 활성에 대하여 분석하였다.

<110> 5×10^4 세포들 및 100 TCID₅₀ 단위의 바이러스를 그후 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 7일간 배양하였다. 각 웰에 MTT를 가하고, 이 플레이트를 2 시간동안 추가로 배양하였다. 청색의 포르마잔 결정체를 산 이소프로판올을 사용하여 용해시키고 흡수도를 540 nm에서 측정하였다.

<111> 자료는 표 II에 요약되어 있다.

표 II

화합물	ED ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ⁺	CD ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) [*]
캡핑되지 않은 실시예 1C	5.1	≥ 100
캡핑된 실시예 1C	8.5	≥ 100

<114> ⁺ MTT 분석에서 RF 바이러스 균주에 의한 MT-4 세포의 HIV-I

<115> 유도 세포 치사의 50% 저해를 산출하는 유효량

<116> * MTT 분석에서 MT-4 세포들에 대한 50% 독성을 산출하는 화합물의 세포독성량

<117> C8166 T 세포주에서 HIV-I_{RF} 의 성장에 대한 항-HIV 올리고머의 효과

<118> 프로토콜 : C8166 세포들을 실온에서 1 시간동안 HIV-I_{RF} 을 사용하여 감염시켰다. 이 세포들을 RPMI에서 2회 세정하고, 각종 농도의 시험 화합물을 함유하거나 화합물을 전혀 함유하지 않는(대조용) 조직 배양 플레이트의 웰에 배분하였다. 37°C에서 3일간 배양한 후, 세포들을 합포체의 존재에 대하여 관찰하고, 부세포 상층액을 ELISA를 사용한 P24 바이러스 코어 항원의 수준에 대하여 분석하였다. 그 결과는 하기 표 III 및 IV에 기재되어 있다.

<119>

표 III

화합물	농도 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	합포체	P24 (pg/mL)	% 대조용
캡핑되지 않은 실시예 1C	100	0	음성	0
	10	+	55950	14
	1	++	241460	59
	0.1	+++	508610	>100
	0.01	+++	376670	93
캡핑된 실시예 1C	100	0	음성	0
	10	0	음성	0
	1	+ / ++	150668	37
	0.1	++	389080	96
	0.01	+++	435450	>100

<121>

표 IV

화합물	ED ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) +
캡핑되지 않은 실시예 1C	1.6
캡핑된 실시예 1C	0.6

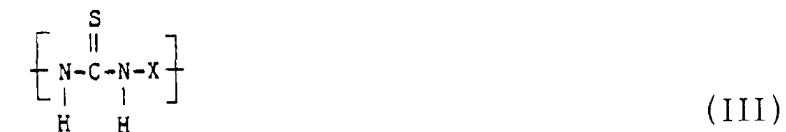
<123> + RF 바이러스 균주에 감염된 C98116 세포에서 P24 바이러스 항원

<124> 스코어 및 HIV-I 유도 합포체의 50% 저해를 산출하는 유효량

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물로부터 유도된 하기 화학식(III)의 반복기를 함유하며, 수 평균 분자량이 10,000 미만인, 수용성의 견고한 골격을 가진 폴리티오우레아 올리고머:



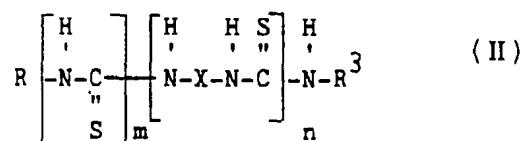
식 중에서, X는 하나 이상의 술폰산기로 치환된 이가 방향족 히드로카르빌렌기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 올리고머가 그의 염의 형태인 올리고머.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 일반식(II)에 대응하는 올리고머:



식 중에서

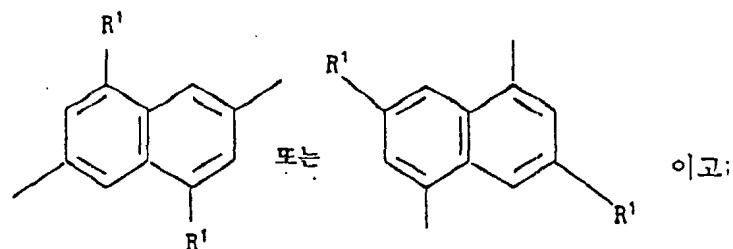
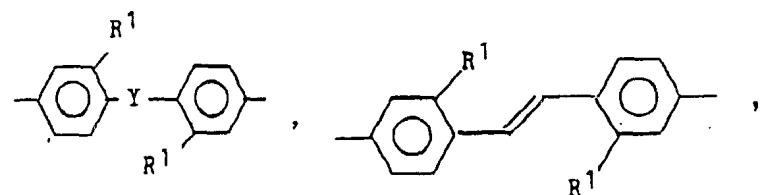
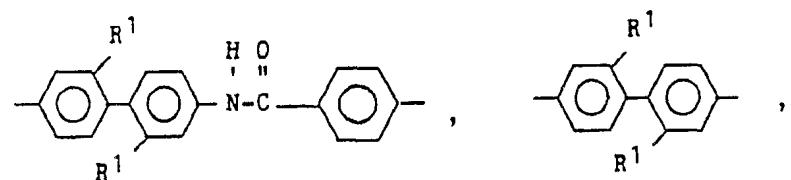
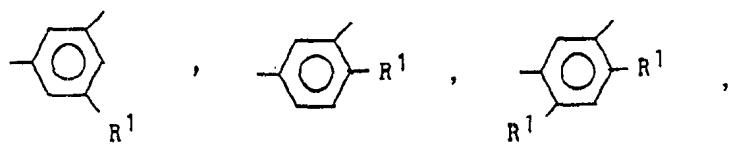
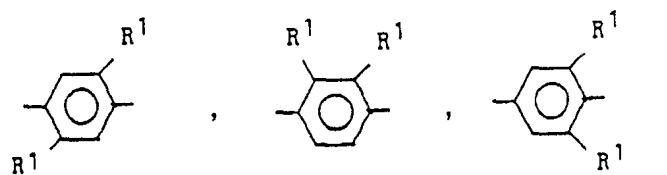
R은 수소, C₁-C₄ 알킬, 페닐 또는 0 내지 2 개의 R¹기 및 염소 또는 브롬 원자 또는 C₁-C₄ 알킬기로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기들로 치환된 페닐이고;

R¹은 -SO₃R², -CO₂R², -PO₃R² 또는 -OPo₃R²이고;

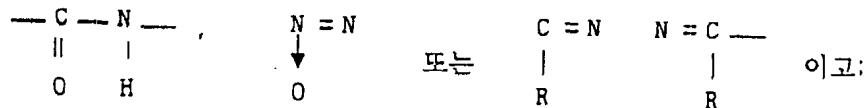
R²는 수소 또는 제약상 허용가능한 양이온이며;

R^3 은 $-R$ 또는 $-X-NHR$ (이때, R 은 상기 정의와 동일함)이고;

X 는



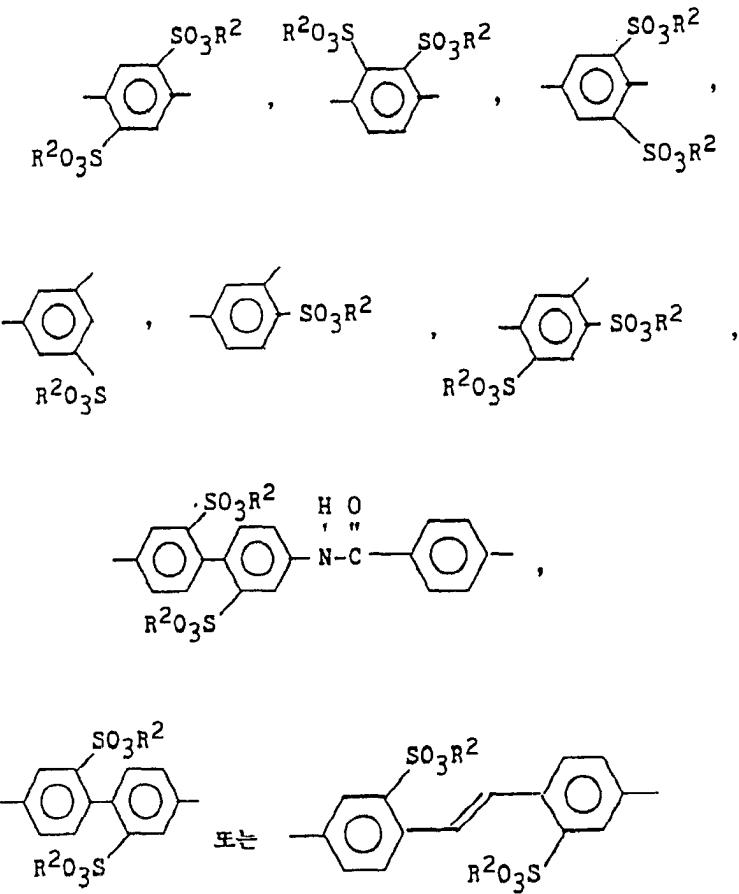
Y^1 은 $-CO_2-$, $-C\equiv C-$, $-N\equiv N-$,



m 은 정수 0 또는 1이며, 단, m 이 0 일때, R 은 수소 원자이고, n 은 3 내지 50의 정수이다.

청구항 4

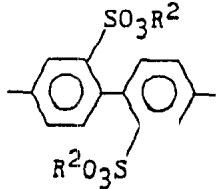
제3항에 있어서, R은 수소이고, m은 10이며, R 및 R³은 4-메틸페닐이고, n은 3 내지 150이며, X는



인 올리고머.

청구항 5

제3항에 있어서, m은 10이고, R 및 R³은 4-메틸페닐이며, n은 3 내지 150이고, X는



인 올리고머.

청구항 6

제1항 또는 제3항의 올리고머를 제약상 허용가능한 담체와 함께 포함하는, 항-인간 면역결핍 바이러스성 질환 상태 치료용 제약 제제.

청구항 7

제1항 또는 제2항 내지 제5항 중 한 항의 올리고머를 세척제와 함께 포함하는, 항-인간 면역결핍 바이러스성 질환 상태 치료용 제약 제제.

청구항 8

제6항에 있어서, 액체, 분말, 관주, 젤리 또는 로션으로서의 제약 제제.

청구항 9

상응하는 방향족 디아민을 티오카르보닐 디이미다졸과 반응시키는 것을 포함하는, 제1항, 제2항 또는 제3항 중 어느 한 항에 따른 폴리티오우레아 올리고머의 제조 방법.

청구항 10

상응하는 방향족 디아민을 산 수용체의 존재하에 이관능성 친전자체와 반응시키는 것을 포함하는, 제1항, 제2항 또는 제3항 중 어느 한 항에 따른 폴리티오우레아 올리고머의 제조 방법.

요약

본 발명의 올리고머는 음이온기로 치환된 방향족 디아민으로부터 유도된 3 내지 50 개의 재생 단위를 가지며, 수 평균 분자량이 10,000 이하인 폴리티오우레아이다. 이들 올리고머들은 수용성이고, 바람직하게는 견고한 골격을 가지며, 제약상 허용가능하다. 올리고머들은 AIDS를 치료 및(또는) 진단하는데 유용하다.