



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월22일
(11) 등록번호 10-2102972
(24) 등록일자 2020년04월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 499/52 (2006.01) C07D 213/76 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 499/46 (2006.01) C07D 499/62 (2006.01)
C07D 499/68 (2006.01) C07D 499/74 (2006.01)
C07D 499/76 (2006.01) C07D 499/86 (2006.01)
C07D 501/22 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 499/52 (2013.01)
C07D 213/76 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7035075(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년06월10일
심사청구일자 2018년01월04일
- (85) 번역문제출일자 2017년12월05일
- (65) 공개번호 10-2017-0137958
- (43) 공개일자 2017년12월13일
- (62) 원출원 특허 10-2012-7000567
원출원일자(국제) 2010년06월10일
심사청구일자 2015년06월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2010/073743
- (87) 국제공개번호 WO 2010/142241
국제공개일자 2010년12월16일
- (30) 우선권주장
12/482,373 2009년06월10일 미국(US)
200910141944.X 2009년06월10일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문헌
국제특허공보 제2008-072032호(2008. 6. 19)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
테크필즈 바이오캠 코., 엘티디.
중국 200444 상하이 진치우 로드 2399 넘버129
위, 충시
미국 60585 일리노이주 플레인필즈 스타턴 애비뉴
12952 테크필즈 인크
- (72) 발명자
위, 충시
미국 60585 일리노이주 플레인필즈 스타턴 애비뉴
12952 테크필즈 인크
수, 리나
중국 200444 상하이 진치우 로드 2399 넘버129
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 5 항

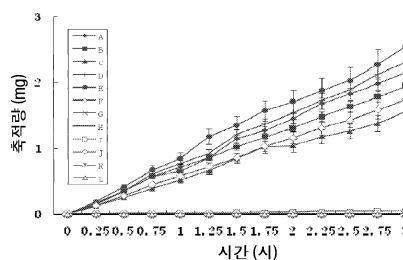
심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 항균제 및 항균제-관련 화합물의 고투과 조성물 또는 전구약물

(57) 요약

본 발명은 생체 장벽을 고투과 효능으로 통과할 수 있는, 항균제 및 항균제-관련 화합물의 새로운 고투과 조성물(HPC) 또는 고투과 전구약물(HPP)에 관한 것이다. HPC/HPP는 생체 장벽을 통과한 후 모 활성 약물 또는 약물 대사산물로 전환될 수 있으므로 모 약물 또는 대사산물로 치료될 수 있는 병태를 치료할 수 있다. 또한, HPP는 이 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1aa



의 모 약물이 표적 부위에 접근할 수 없거나 충분한 농도가 될 수 없는 부위에 도달할 수 있도록 하여 새로운 치료
료가 가능하다. HPP는 대상체에게 각종 투여 경로를 통해 투여할 수 있고, 예를 들면, 병태 작용 부위에 고 농도
로 국소 전달될 수 있거나 생물학적 대상체에게 전신적으로 투여되어 빠른 속도로 대순환에 도입될 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07D 215/233 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)
C07D 499/46 (2013.01)
C07D 499/62 (2013.01)
C07D 499/68 (2013.01)
C07D 499/74 (2013.01)
C07D 499/76 (2013.01)
C07D 499/86 (2013.01)
C07D 501/22 (2013.01)

투, 시판

중국 200444 상하이 진치우 로드 2399 넘버129

(72) 발명자

첸, 위후아

중국 200444 상하이 진치우 로드 2399 넘버129

안, 빈빙

중국 200444 상하이 진치우 로드 2399 넘버129

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 4-피페리딘에틸 에스테르 HA;

6-[3-(o-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 3-피페리딘에틸 에스테르 HA; 또는

6-[3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 1-피페리딘에틸 에스테르 HA이며,

여기서 HA는 없음, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 중황산, 인산, 아인산, 포스폰산, 이소니코틴산, 아세트산, 락트산, 살리실산, 시트르산, 타르타르산, 판토텐산, 비타르타르산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 겐티신산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 당산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 파모인산으로 이루어진 군에서 선택되는 것인,

고투과 화합물 또는 이의 입체이성질체.

청구항 3

제2항에 따른 고투과 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는,

생물학적 대상체에서

항문직장 및 항문소양증, 하부 호흡기 감염, 상부 호흡기 감염, 요로 감염, 세균성 원내감염, 슈도모나스 감염, 코아글라제양성포도구균 감염, 피부 감염, 세균 중독증, 급성 감염성 심내막염, 피사성 폐렴, 인공기관 이식 감염, 폐혈증 및 폐렴 동반 기회감염, 및 간, 폐, 위장, 뇌, 신장, 심장, 귀, 눈, 코, 입, 혀, 결장, 췌장, 담낭, 십이지장, 직장위장, 결장직장, 장, 정맥, 호흡계통, 및 혈관으로 이루어진 군에서 선택된 기관에의 감염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 세균 감염을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체가 극성인, 약학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체가 알코올, 아세톤, 에스테르, 물, 및 수성 용액으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 생체 장벽을 투과하는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2009년 6월 10일에 출원된 미국 특허출원 제12/482,373호의 일부 계속 출원이고 이에 대해 우선권을

주장하며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 또한 본 출원은 2009년 6월 10일에 출원된 중국 특허출원 제 200910141944X호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 본 발명은 하나 이상의 생체 장벽(biological barrier)을 투과할 수 있는 약학적 조성물 분야에 관한 것이며, 항균제 및 항균제-관련 화합물에 의해 치료 가능한 인간 및 동물의 병태들 또는 질환들을 예방, 진단 및/또는 치료하기 위한 약학적 조성물 이용 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 새로운 약물 후보들의 선별을 위한 약학적 조성물 이용 방법 및 생물학적 대상체에서 병태 진단을 위한 약학적 조성물 이용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 항균제들은 세균, 진균, 또는 원충과 같은 미생물을 사멸시키거나 성장을 억제시킬뿐 아니라 바이러스를 파괴할 수 있는 물질이다. 항균제의 주요 종류들은 예를 들면 세균-관련 병태들을 치료하는 항생제, 바이러스-관련 병태들을 치료하는 항바이러스제, 진균-관련 병태들을 치료하는 항진균제 및 원충-관련 병태들을 치료하는 항원충제를 포함한다.

[0004] 베타-락탐계 항생제는 분자구조에 4-원 고리 베타-락탐 핵을 가지는 항생제이다. 수십만 종류가 넘는 베타-락탐계 항생제들이 부분 또는 총 화학 합성으로 제조되었다. (L.A. Mitscher, et al., Antibiotic and Antimicrobial Drugs, in D.F. Smith, Ed., Handbook of Stereoisomers: Therapeutic Drugs, Boca Raton, FL, CRC Press, 1989; R.B. Morin and M. Gorman Eds., Chemistry and Biology of Beta-lactam Antibiotics, Volumes 1-3, New York, Academic Press, 1982; and A.L.Demain and N.A. Solomon, Eds., Antibiotics Containing the Beta-lactam Structure, Vols. 1 and 2, Handbook of experimental Pharmacology, vol. 67, New York, Springer, 1983). 베타-락탐계 항생제의 예로는 페니실린 유도체, 세팔로스포린, 모노박탐, 카바페넴, 베타-락타마제 억제제, 실폰아미드 및 퀴놀론을 포함한다.

[0005] 항균제 과다 사용으로, 시간 경과에 따른 병원체 돌연변이가 진행됨에 따라 약물 내성이 일반적이고 심각한 문제가 되었다. 따라서 새로운 항균제 개발은 시급하고도 도전적인 과제이다.

[0006] 광범위한 항균제들은 정맥내 주입, 근육내 주사, 피하, 구강, 경구, 및 직장 경로로 투여된다. 경구 투여는 GI 관에서 항생제 흡수가 불량하다는 단점이 있다. 정맥내, 피하 및 근육내 경로는 통증뿐 아니라 숙련가에 의한 투여가 필요하며 바늘에 의한 손상, 감염 및 기타 외상과 같은 다른 위험들이 발생할 수 있다.

[0007] 약물투여의 대안적 방법은 국소전달이다. 국소 약물전달은 여러 장점들이 있다. 본 방법으로 간 및 위장관에서의 일차통과 대사로 유발되는 비활성화를 피할 수 있다. 또한 전신노출 없이 의도된 작용 부위에 적합한 농도의 약물을 국소적으로 전달할 수 있다. 피셔만 (Fishman; Robert, 미국특허번호 제 7,052,715호)은 경구 투약과 연관된 추가적인 문제는 원위적 통증, 염증, 또는 감염 부위를 효과적으로 치료하기 위하여 혈류에서 달성되어야 할 농도 수준은 상당하여야 한다고 지적하였다. 때로 이러한 수준들은 약물들이 정확하게 특정 통증 또는 손상 부위에 전달되었을 경우 필요한 것보다 훨씬 높은 것이다. 대부분의 항균제들 경우, 국소적 투여로는 효과적인 치료 수준을 전달할 수 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서, 최소한의 부작용으로 병태들을 예방, 감소 또는 치료하기 위하여, 병태 (예를 들면, 질환)의 작용 부위에 효율적으로 및 효과적으로 전달될 수 있는 신규한 조성물을 개발할 필요성이 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 한 측면은 링커를 통해 이송 단위에 공유적으로 연결된 관능성 단위를 포함하는 고투과력 전구약물 (HPP) 또는 고투과력 조성물(HPC)에 관한 것이다. 본원에서 용어 ‘HPP’ 및 ‘HPC’ 는 단독으로 또는 함께 사용되고 달리 특별히 언급되지 않는 한 상호 교환적으로 사용된다.

[0010] 특정 양태에서, HPP 또는 HPC의 관능성 단위는 모약물의 잔기를 포함하는 포함하고, 여기서 모약물의 생물학적 대상체 내로의 효율적이고 효과적인 전달 및/또는 하나 이상의 생체 장벽을 통과하는 이송이 바람직하다.

[0011] 특정 양태에서, 관능성 단위는 친수성, 친지성 또는 양친성(즉, 친수성 및 친지성)일 수 있다. 예를 들면, 상기 관능성 단위의 친지성은 내재되어 있거나 관능성 단위의 친수성 잔기를 친지성 잔기로 전환시켜 수득할 수

있다. 특정 양태에서, HPP 또는 HPC를 더욱 친지성으로 만들기 위하여 카복실기, 아미노기, 구아니딘기 또는 기타 관능성 단위의 친수성기는 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 에스테르 또는 아미드기로 보호된다.

- [0012] 특정 양태에서, HPP 또는 HPC의 관능성 단위는 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 잔기를 포함한다. 항균제는 세균, 진균, 또는 원충과 같은 미생물을 사멸시키거나 성장을 억제할 수 있을 뿐 아니라 바이러스를 파괴할 수 있는 물질이다.
- [0013] 항균제-관련 화합물은 항균제 구조, 항균제 대사산물, 또는 HPP 또는 HPC가 하나 이상의 생체 장벽들을 투과한 후 항균제 또는 항균제 대사산물로 대사될 수 있는 제제를 포함하는 화합물이다. 항균제-관련 화합물은 항균제 또는 항균제 대사산물의 유사체 또는 모방체인 화합물, 또는 HPP 또는 HPC가 하나 이상의 생체 장벽들을 투과한 후 항균제 또는 항균제 대사산물의 유사체 또는 모방체로 대사될 수 있는 제제를 더욱 포함한다.
- [0014] 항균제의 예시로는 예를 들면 세균-관련 병태들을 치료하는 항생제, 바이러스-관련 병태들을 치료하는 항바이러스제, 진균-관련 병태들을 치료하는 항진균제 및 원충-관련 병태들을 치료하는 항원충제를 포함한다.
- [0015] 항생제의 예로는 베타-락탐계 항생제, 설플온아미드 및 퀴놀론을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 베타-락탐계 항생제의 예로는 페니실린 유도체, 세팔로스포린, 페넴, 모노박탐, 카바페넴, 베타-락타마제 억제제 및 이의 배합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 페니실린 유도체의 예로는 아미노페니실린 (예: 아목시실린, 암피실린 및 에피실린); 카복시페니실린 (예: 카베니실린, 티카실린 및 테모실린); 우레이도페니실린 (예: 아즐로실린, 피페라실린 및 메즐로실린); 메실리남, 술틸리남, 벤자틴 페니실린, 페니실린 G (벤질페니실린), 페니실린 V (페녹시메틸페니실린), 페니실린 O (알릴머캅토메틸페니실린), 프로카인 페니실린, 옥사실린, 메티실린, 나프실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 피밤피실린, 헤타실린, 베캄피실린, 메탐피실린, 탈람피실린, 코-아목시클라브(아목시실린 및 클라불란산), 및 피페라실리온을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 세팔로스포린의 예로는 세팔렉신, 세팔로틴, 세파졸린, 세파클러, 세푸록심, 세파만돌, 세포테탄, 세폭시틴, 세포라니드, 세프트리악손, 세포타심, 세프포독심 프록세틸, 세프타지딤, 세페핌, 세포페라존, 세프티족심, 세픽심 및 세프피롬을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 페넴의 예로는 파로페넴을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 모노박탐계의 예로는 아즈트레오남 및 티게모남을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 카바페넴의 예로는 바이아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 레로페넴 및 파니페넴을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 베타-락타마제의 예로는 타조박탐 ([2S-(2알파,3베타,5알파)]-3-메틸-7-옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨 염), 설박탐 (2S,5R)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨), 및 클라불란산((2R,5R,Z)-3-(2-히드록시에틸리덴)-7-옥소-4-옥사-1-아자-바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 항생제의 다른 예로는 [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(4-니트로페닐) 에스테르 나트륨 염, [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(3-피리디닐) 에스테르 나트륨 염, 설과닐아미드 (4-아미노벤젠설플온아미드), 설과살라진 (6-옥소-3-(2-[4-(N-피리딘-2-일설과모일)페닐]히드라조노)시클로헥사-1,4-디엔카복시산), 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라진-1-일-퀴놀린-3-카복시산, 날리딕스산(1-에틸-7-메틸-4-옥소-[1,8]나프티리딘-3-카복시산)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0016] 설플온아미드의 예로는 제한적이지 않지만 설과이소디미딘, 설과닐아미드, 설과디아진, 설피속사졸, 설과메톡사졸, 설과디메톡신, 설과메톡시피리다진, 설과세타미드, 설과독신, 아세타졸라미드, 부메타니드, 클로탈리돈, 클로파미드, 푸로세미드, 히드로클로로티아지드, 인다파미드, 메프루시드, 메토라존, 시파미드, 디클로로페나미드, 도졸라미드, 아세타졸라미드, 에톡스졸라미드, 설티암, 조니사미드, 마페니드, 셀레콕시브, 다루나비르, 프로베네시드, 설과살라진 및 수마트리프탄을 포함한다.
- [0017] 퀴놀론의 예시로는 제한적이지 않지만 시녹사신, 플루메퀸, 날리딕스산, 옥소리산, 피로미드산, 피페미드산, 로속사신, 시프로플로삭신, 예녹사신, 플레녹사신, 로메플록사신, 나디플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 퍼플록사신, 루플록사신, 발로플록사신, 가티플록사신, 그레파플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신, 파주플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 토수플록사신, 클리나플록사신, 게미플록사신, 시타플록사신, 트로바플록사신, 프롤리플록사신, 가레녹사신, 예시노플록사신, 텔라플록사신 및 날리딕스산을 포함한다.
- [0018] 항바이러스의 예시로는 제한적이지 않지만 리팜피신, 자나미비르 및 오셀타미비르를 포함한다. 항진균제의 예로는 폴리엔 항진균제 (예를 들면, 나타마이신, 리모시딘, 필리핀, 니스타틴, 암포테리신 B, 칸디신), 이미다졸 항진균제 (예를 들면, 미코나졸, 케토코나졸, 클로트리마졸, 이트라코나졸, 이사부코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 및 테코나졸), 티아졸 항진균제 (예를 들면, 아바퐁긴), 알리아민 (예를 들면, 테비나핀, 아모롤핀, 나프티핀 및 부테나핀), 에키노칸딘 (예를 들면, 아니둘라퐁긴, 카스포퐁긴 및 미카퐁긴) 및 기타 벤조

산, 시클로피록스, 톨나프테이트, 운데실렌산, 플루시코신, 그리세오폴빈, 할로프로긴과 같은 기타 항진균제를 포함한다.

- [0019] 항원충제는 엘로니틴, 푸라졸리돈, 멜라소프롤, 메트로니다졸, 오르니다졸, 파로모마이신 설페이트, 펜타미딘, 피리메타민, 및 티니다졸을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.
- [0020] 특정 양태에서, HPP 또는 HPC의 이송 단위는 하나 이상의 생체 장벽들을 통하여 HPP 또는 HPC의 이송 또는 횡단을 촉진 또는 개선할 수 있는 양성자화 아민기를 포함한다. 특정 양태에서, 양성자화 아민기는 HPP 또는 HPC가 투과 통과하는 생체 장벽 pH에서 실질적으로 양성자화 될 수 있다. 특정 양태에서, 아민기는 가역적으로 양성자화 또는 탈양성자화 될 수 있다.
- [0021] 특정 양태에서, 링커는 HPP 이송 단위에 관능성 단위를 공유적으로 연결시키고 HPP가 하나 이상의 생체 장벽을 통과하여 투과한 후에 절단될 수 있는 결합을 포함한다. 절단될 수 있는 결합으로 예를 들면, 공유 결합, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 에스테르, 티오에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 포스페이트 또는 옥심 결합을 포함한다.
- [0022] 특정 양태에서, 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 HPC는 생리적 pH에서 양성자화 형태로 존재하는 하나 이상의 1급, 2급 또는 3급 아민기를 가진다. 특정 양태에서, HPP 또는 HPC는 생리적 pH에서 양성자화 형태로 존재하는 하나의 1급, 2급 또는 3급 아민기를 가진다.
- [0023] 본 발명의 다른 측면은 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 최소한 하나의 HPP 또는 HPC 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명의 다른 측면은 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 HPC를 이용한 생체 장벽 투과 방법에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명의 다른 측면은 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 HPC를 이용한 생물학적 대상체의 병태의 개시, 진행 또는 완화를 진단하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, HPC (또는 HPP) 또는 이의 관능성 단위는 내재적으로 검출가능하다. 특정 양태에서, HPC 또는 HPC의 관능성 단위는 내재적으로 검출가능하거나, 검출 가능한 마커로 표지되거나, 검출가능한 마커와 결합된다.
- [0026] 본 발명의 다른 측면은 목적하는 특성을 가진 관능성 단위, 링커 또는 이송 단위를 선별하는 방법에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명의 다른 측면은 본 발명에 따른 조성물을 대상체에 투여함으로써 생물학적 대상체의 병태를 예방, 개선, 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 양태에서, 본 방법은 치료적 유효량의 항균제 또는 항균제-관련 화합물 HPP, 또는 이의 약학적 조성물을 대상체에 투여함으로써 항균제 또는 항균제-관련 화합물로 치료 가능한 대상체의 병태를 치료하는 것에 관한 것이다. 특정 양태에서, 본 방법에 의해 치료 가능한 병태는, 제한적이지 않지만, 통증, 손상, 및 미생물 관련 병태들을 포함한다. 미생물 관련 병태들은 세균, 진균, 원충 및 바이러스와 같은 미생물들에 의해 유발하는 병태들이다. 예를 들면, 세균에 의한 유발 병태들 (세균-관련 병태들), 원충에 의한 유발 병태들 (원충-관련 병태들), 진균에 의한 유발 병태들 (진균-관련 병태들), 및 바이러스에 의한 유발 병태들 (바이러스-관련 병태들). 세균-관련 병태들은, 예를 들면 감염 (간, 폐, 위장, 뇌, 신장, 심장, 귀, 눈, 코, 입, 혀, 결장, 췌장, 담낭, 십이지장, 직장위장, 결장직장, 장, 정맥, 호흡계통, 혈관, 항문직장 및 항문소양증, 호흡계 감염, 상부 호흡기 감염, 요로 감염, 원내감염, 슈도모나스 감염, 코아글라제양성포도구균 감염 (예를 들면, 피부 감염, 중독증, 급성 감염성 심내막염, 패혈증, 피사성 폐렴), 인공기관 이식 감염, 패혈증 및 폐렴 동반 기회감염), 흑사병 (예를 들면, 가래뿔흑사병 및 폐렴흑사병), 탄저병 (예를 들면, 피부 탄저병, 폐 탄저병 및 위창자성 탄저병), 라임질환, 브루셀라증, 백일해, 급성장염, 호흡기 감염, 앵무새병, 비임균요도염, 트라코마, 신생아 봉입체결막염, 성병림프육아종, 거짓막대장염, 가스괴저, 식중독, 무산소균연조직염, 디프테리아, 설사, 유아 뇌수막염, 출혈성대장염, 용혈요독증후군, 야토병, 폐렴, 기관지염, 소화성궤양, 리지오넬라병, 폰티악열, 렙토스피라증, 리스테리아증, 나병, 결핵, 폐렴미코플라스마, 임질, 신생아안염, 화농성관절염, 수막알균병, 워터하우스-프리데릭센증후군, 록키산 홍반열, 장티푸스형 살모넬라증, 위장염 및 소장대장염 동반 살모넬라증, 세균이질, 시겔라증, 방광염, 수막염, 패혈증, 자궁내막염, 중이염, 굴염, 매독, 피사근막염, 사슬알균성 인두염, 성홍열, 류마티스열, 농가진, 얇은연조직염, 산후열, 및 콜레라를 포함한다. 원충 관련 병태들은 예를 들면 말라리아, 수면병, 및 톡소포자충증을 포함한다. 진균 관련 병태들은 예를 들면 아스페르길루스증, 분아균증, 백선, 칸디다증, 콕시디오이데스진균증, 크립토코쿠스증, 히스토플라스마증, 파라콕시디오이데스, 스포로트리릭스증, 및 털곰팡이증을 포함한다. 바이러스 관련 병태들은 예를 들면 인플루엔자, 황열병 및

AIDS를 포함한다.

[0028] 특정 양태에서, HPP 또는 HPC의 약학적 조성물은 다양한 경로, 예를 들면 제한적이지 않지만 경구, 장관, 구강, 비강, 국소, 직장, 질, 에어로졸, 경점막, 표피, 경피, 피부, 눈, 폐, 피하 및/또는 비경구 경로를 통해 생물학적 대상체에 투여된다. 특정한 바람직한 양태에서, HPP 또는 HPC의 약학적 조성물은 경구, 경피, 국소, 피하 및/또는 비경구적으로 투여된다.

발명의 효과

[0029] 본 발명의 이점에 의하면, 임의 특정 기작으로 제한시키고자 하는 의도 없이, HPP 또는 HPC의 치료적 유효량은 고농도로 병태 부위에 국소적으로 투여되어 전신투여보다 전체적으로 낮은 함량을 투여할 수 있다. 또한 본 발명의 이점은, 예를 들면 전신 투여의 회피 및 부작용 감소 (예를 들면, 주사 통증, 위장/신장 영향 및 다른 부작용들), 및 HPP, HPC 또는 활성 제제의 국소적 고농도로 인한 잠재적 새로운 치료를 포함한다. 본 발명의 추가적인 이점은, 예를 들면 HPP 또는 HPC를 생물학적 대상체에 전신 투여하여 더욱 빠르고 더욱 효율적인 생체이용률, 유의하게 통과할 수 없었던 생체 장벽 (예를 들면, 혈관 뇌 장벽 및 혈유 장벽)의 투과를 얻는 것, 및 생체 장벽 통과 결과로 인한 새로운 처방을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1a1: 프란츠 셀에서 단리 인간 피부 조직(n=5)을 통과하는, 6-페녹시아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (A), 알틸메르캅토메틸페니실린산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 염산염 (B), 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디프로필아미노에틸 에스테르 염산염 (C), 6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 4-피페리딘에틸 에스테르 염산염 (D), 6-[3-(o-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 3-피페리딘 에틸 에스테르 염산염 (E), 6-[3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 1-피페리딘에틸 에스테르 염산염 (F), 페니실린 V (G), 페니실린 O (H), 메티실린 (I), 옥사실린 (J), 클록사실린 (K), 및 디클록사실린 (L)의 측정량. 각 경우에서, 비히클은 pH 7.4 인산 완충액(0.2 M)이었다.

도 1a2: 프란츠 셀에서 단리 인간 피부 조직(n=5)을 통과하는, 6-[D(-)-α-아미노페닐아세트아미도페니실린산 에틸 에스테르 염산염 (A), D-α-[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린 2-피롤리딘메틸 에스테르 염산염 (B), 6R-[2-[3-(메틸설포닐)-2-옥소-1-이미다졸리딘카복사미도]-2-페닐아세트아미도]페니실린산 1-피롤리딘에틸 에스테르 염산염 (C), 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (D), 7-(2-티에닐아세트아미도)세팔로스포란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (E), 암피실린 (F), 아즐로실린 (G), 메즐로실린 (H), 피페라실린 (I), 및 세파로틴 (J)의 측정량. 각 경우에서, 비히클은 pH 7.4 인산 완충액(0.2 M)이었다.

도 1a3: 프란츠 셀에서 단리 인간 피부 조직(n=5)을 통과하는, 7-[(히드록시페닐아세틸)아미노]-3-[[[1-(메틸-1H-테트라졸-5-일)티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (A), 3-[[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-[[2-푸라닐(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (B), 3-[[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[[2-티에닐아세틸]아미노]-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (C), 7-[[[2-(아세틸아미노메틸)페닐]아세틸]아미노]-3-[[[1-(에톡실카보닐메틸)-1H-테트라졸-5-일]티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (D), 7-[[[아세틸아미노페닐아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (E), 세파만돌 (F), 세푸록심 (G), 세폭시틴 (H), 세포라니드 (I), 및 세파클로르 (J)의 측정량. 각 경우에서, 비히클은 pH 7.4 인산 완충액(0.2 M)이었다..

도 1a4: 프란츠 셀에서 단리 인간 피부 조직(n=5)을 통과하는, 3-[[[아세틸옥시]메틸]-7-[[[2-(아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (A), 7-[[[2-(아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (B), 7-[[[[[4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐]카보닐]아미노](4-아세톡시페닐)아세틸]아미노]-3-[[[1-(메틸-1H-테트라졸-5-일)티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (C), 7-[2-(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)-2-((Z)-메톡시이미노)아세트아미도]-3-(메톡시메틸)-8-옥소-5-티아-1-아자바이시

클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (D), 7-[2-(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)-2-(Z)-에톡시카보닐메톡시]이미노아세트아미도]-3-(비닐)-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (E), 세포탁심 (F), 세프티죽심 (G), 세포페라존 (H), 세프포독심 프록세틸 (I), 및 세픽심 (J) 의 축적량. 각 경우에서, 비히클은 pH 7.4 인산 완충액(0.2 M) 이었다.

도 1b: 프란츠 셀에서 단리 인간 피부 조직(n=5)을 통과하는, [2S-(2알파,3베타,5알파)]-3-메틸-7-옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨염 (타조박탐, F), [2S-(2알파,3베타,5알파)]-3-메틸-7-옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 1-피페리딘에틸 에스테르.HCl 염 (타조박탐-PEE, A), (2S,5R)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨 (설박탐, G), (2S,5R)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 N,N-디에틸아미노에틸 에스테르.HCl 염 (설박탐-DEE, B), (2R,5R,Z)-3-(2-히드록시에틸리덴)-7-옥소-4-옥사-1-아자-바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 (클라불란산, H), (2R,5R,Z)-3-(2-히드록시에틸리덴)-7-옥소-4-옥사-1-아자-바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4-피페리딘에틸 에스테르.HCl 염 (클라불란산-PEE, C), [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(4-니트로페닐) 에스테르 나트륨염 (I), [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 (4-니트로페닐)(N,N-디에틸아미노메틸) 에스테르.HCl 염 (D), [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(3-피리디닐) 에스테르 나트륨염 (J), 및 [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 (3-피리디닐)(1-피레리디닐) 에스테르.HCl 염 (E) 의 축적량. 각 경우에서, 비히클은 pH 7.4 인산 완충액(0.2 M) 이었다.

도 1c: 프란츠 셀에서 단리 인간 피부 조직(n=5)을 통과하는, 4-아미노벤젠설포아미드 (설파닐아미드, E), 4-(4-디메틸아미노부틸)아미도벤젠설포아미드.HCl 염 (DMAB-설파닐아미드, A), 6-옥소-3-(2-[4-(N-피리딘-2-일설파모일)페닐]히드라조노)시클로헥사-1,4-디엔카복시산, 6-옥소-3-(2-[4-(N-피리딘-2-일설파모일)페닐]히드라조노)시클로헥사-1,4-디엔카복시산 (설파살라진, F), 6-옥소-3-(2-[4-(N-피리딘-2-일설파모일)페닐]히드라조노)시클로헥사-1,4-디엔카복시산 N,N-디에틸아미노프로필 에스테르.HCl 염 (설파살라진-DEPE, B), 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라진-1-일-퀴놀린-3-카복시산 (시프로플록사신, G), 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라진-1-일-퀴놀린-3-카복시산 butyl 에스테르.HCl 염 (시프로플록사신-BE, C), 1-에틸-7-메틸-4-옥소-[1,8]나프티리딘-3-카복시산 (날리딕스산, H), 1-에틸-7-메틸-4-옥소-[1,8]나프티리딘-3-카복시산 N,N-디에틸아미노에틸 에스테르.HCl 염 (날리딕스산-DEE, D) 의 축적량. 각 경우에서, 비히클은 pH 7.4 인산 완충액(0.2 M) 이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] I. 고투과 전구약물 (HPP) 또는 고투과 조성물 (HPC) 화학식

[0032] 본 발명의 일 측면은 고투과 전구약물 (HPP) 또는 고투과 조성물 (HPC)에 관한 것이다. 본원에서 용어 "고투과 전구약물" 또는 "HPP" 또는 "고투과 조성물" 또는 "HPC"은 링커를 통하여 이송 단위에 공유 결합되는 관능성 단위를 언급한다.

[0033] 모 약물 잔기를 포함하는 HPP 또는 HPC의 관능성 단위는 다음 특성들을 가진다: 1) 모 약물, 또는 HPP/HPC는 생물학적 대상체에 전달되고/전달되거나, 모 약물의 생체 장벽을 가로지르는 이송이 바람직함, 2) HPP/HPC는 생체 장벽을 투과하거나 가로지를 수 있음, 3) HPP/HPC는 절단되어 모 약물의 잔기가 모 약물 또는 모 약물 대사산물로 전환될 수 있음.

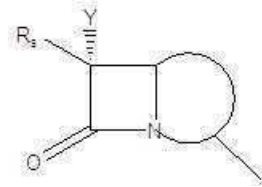
[0034] 특정 양태에서, 관능성 단위는, 친수성, 친지성 또는 양친성(친수성 및 친지성)일 수 있다. 관능성 단위의 친지성 잔기는 내재되어 있거나, 관능성 단위의 하나 이상의 친수성 잔기를 친지성 잔기로 전환시킴으로써 수득될 수 있다. 예를 들면, 관능성 단위의 친지성 잔기는 관능성 단위의 하나 이상의 친수성 기를 유기 합성법을 통해 친지성 기로 전환시킴으로써 생성될 수 있다. 친수성 기의 예로는 카복실, 히드록실, 티올, 아미노, 포스페이트/포스포네이트, 구아니딘 및 카보닐을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이들 친수성 기의 변형에 의해 생성된 친지성 잔기들은, 제한적이지 않지만, 에테르, 티오에테르, 에스테르, 티오에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 아마이드, 포스페이트 및 옥심을 포함한다. 특정 양태에서, 관능성 단위는 아세틸화 또는 아실화 (알카노일화)에 의해 친지화된다. 특정 양태에서, 관능성 단위는 에스테르화에 의해 친지화된다.

[0035] 특정 양태에서, HPP 또는 HPC의 모 약물은 항균제 및 항균제-관련 화합물로 이루어진 군에서 선택된다. 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 잔기는 상기된 바와 같이 친지성 잔기로 더욱 전환될 수 있다.

- [0036] 항균제들은 세균, 진균, 또는 원충과 같은 미생물을 사멸시키거나 성장을 억제시킬뿐 아니라 바이러스를 파괴하거나 성장을 억제할 수 있는 물질이다. 항균제의 주요 종류들은 예를 들면 세균-관련 병태들을 치료하는 항생제, 바이러스-관련 병태들을 치료하는 항바이러스제, 진균-관련 병태들을 치료하는 항진균제 및 원충-관련 병태들을 치료하는 항원충제를 포함한다.
- [0037] 항균제-관련 화합물은 항균제 구조, 항균제 대사산물, 또는 HPP 또는 HPC가 하나 이상의 생체 장벽들을 투과한 후 항균제 또는 항균제 대사산물로 대사될 수 있는 제제를 포함하는 화합물이다. 항균제-관련 화합물은 항균제 또는 항균제 대사산물의 유사체 또는 모방체인 화합물, 또는 HPP 또는 HPC가 하나 이상의 생체 장벽들을 투과한 후 항균제 또는 항균제 대사산물의 유사체 또는 모방체로 대사될 수 있는 제제를 더욱 포함한다.
- [0038] 항균제의 예시로는 예를 들면 세균-관련 병태들을 치료하는 항생제, 바이러스-관련 병태들을 치료하는 항바이러스제, 진균-관련 병태들을 치료하는 항진균제 및 원충-관련 병태들을 치료하는 항원충제를 포함한다.
- [0039] 항생제의 예로는 베타-락탐계 항생제, 설폰아미드 및 퀴놀론을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 베타-락탐 항생제는 본 분야에서 널리 알려져 있고 여러 병태들과 관련하여 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 베타-락탐 항생제는 베타-락탐 핵을 가지는 화합물을 언급한다.
- [0040] 베타-락탐계 항생제의 예로는 페니실린 유도체, 세팔로스포린, 페넴, 모노박탐, 카바페넴, 베타-락타마제 억제제 및 이의 배합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 페니실린 유도체의 예로는 아미노페니실린 (예: 아목시실린, 암피실린 및 에피실린); 카복시페니실린 (예: 카베니실린, 티카실린 및 테모실린); 우레이도페니실린 (예: 아즐로실린, 피페라실린 및 메즐로실린); 메실리남, 술크니실린, 벤자틴 페니실린, 페니실린 G (벤질페니실린), 페니실린 V (페녹시메틸페니실린), 페니실린 O (알릴머캅토메틸페니실린), 프로카인 페니실린, 옥사실린, 메티실린, 나프실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 피밤피실린, 헤타실린, 베캅피실린, 메탐피실린, 탈람피실린, 코-아목시클라브(아목시실린 및 클라불란산), 및 피페라실리온을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 세팔로스포린의 예로는 세팔렉신, 세팔로틴, 세파졸린, 세파클러, 세푸록심, 세파만돌, 세포테탄, 세폭시틴, 세포라니드, 세프트리악손, 세포탁심, 세프포독심 프록세틸, 세프타지딤, 세페핌, 세포페라존, 세프티족심, 세픽심 및 세프피롬을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 페넴의 예로는 파로페넴을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 모노박탐계의 예로는 아스트레오남 및 티게모남을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 카바페넴의 예로는 바이아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 레로페넴 및 파니페넴을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 베타-락타마제의 예로는 타조박탐 ([2S-(2알파, 3베타, 5알파)]-3-메틸-7-옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨 염), 설박탐 (2S,5R)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨 염), 및 클라불란산((2R,5R,Z)-3-(2-히드록시에틸리덴)-7-옥소-4-옥사-1-아자-바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 항생제의 다른 예로는 [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(4-니트로페닐) 에스테르 나트륨 염, [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(3-피리디닐) 에스테르 나트륨 염, 설파닐아미드 (4-아미노벤젠설포아미드), 설파살라진 (6-옥소-3-(2-[4-(N-피리딘-2-일설파모일)페닐]히드라조노)시클로헥사-1,4-디엔카복시산), 1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라진-1-일-퀴놀린-3-카복시산, 날리딕스산(1-에틸-7-메틸-4-옥소-[1,8]나프티리딘-3-카복시산)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 설폰아미드의 예로는 제한적이지 않지만 설파이소디미딘, 설파닐아미드, 설파디아진, 설피속사졸, 설파메톡사졸, 설파디메톡신, 설파메톡시피리다진, 설파세타미드, 설파독신, 아세타졸라미드, 부메타니드, 클로탈리돈, 클로파미드, 푸로세미드, 히드로클로로티아지드, 인다파미드, 메프루시드, 메토라존, 시파미드, 디클로로페나미드, 도졸라미드, 아세타졸라미드, 에톡스졸라미드, 설티암, 조니사미드, 마페니드, 셀레콕시브, 다루나비르, 프로베네시드, 설파살라진 및 수마트리프탄을 포함한다.
- [0042] 퀴놀론의 예시로는 제한적이지 않지만 시녹사신, 플루메퀸, 날리딕스산, 옥소린산, 피로미드산, 피페미드산, 로속사신, 시프로플로삭신, 예녹사신, 플레녹사신, 로메플록사신, 나디플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 퍼플록사신, 루플록사신, 발로플록사신, 가티플록사신, 그레파플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신, 파주플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 토수플록사신, 클리나플록사신, 게이플록사신, 시타플록사신, 트로바플록사신, 프롤리플록사신, 가레녹사신, 예시노플록사신, 텔라플록사신 및 날리딕스산을 포함한다.
- [0043] 항바이러스의 예시로는 제한적이지 않지만 리팜피신, 자나미비르 및 오셀타미비르를 포함한다. 항진균제의 예로는 폴리엔 항진균제 (예를 들면, 나타마이신, 리모시딘, 필리핀, 니스타틴, 암포테리신 B, 칸디신), 이미다졸 항진균제 (예를 들면, 미코나졸, 케토кона졸, 클로트리마졸, 이트라코나졸, 이사부코나졸, 라부코나졸, 포사코

나졸, 보리코나졸, 및 테코나졸), 티아졸 항진균제 (예를 들면, 아바푼진), 알리아민 (예를 들면, 테비나핀, 아모롤핀, 나프티핀 및 부테나핀), 에키노칸딘 (예를 들면, 아니둘라푼진, 카스포푼진 및 미카푼진) 및 기타 벤조산, 시클로피록스, 톨나프테이트, 운데실렌산, 플루시코신, 그리세오폴빈, 할로프로진과 같은 기타 항진균제를 포함한다.

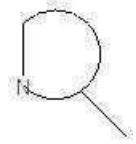
[0044] 특정 양태에서, 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 관능성 단위는 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한 화학식 F-1구조를 가지는 잔기를 포함한다:



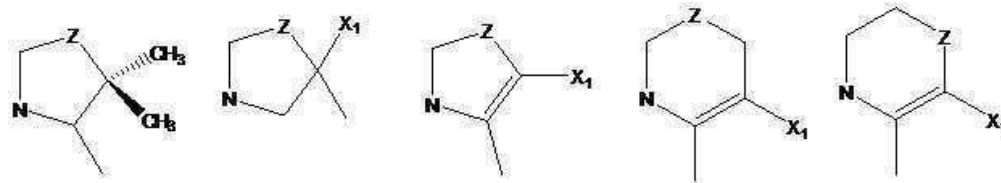
[0045]

[0046] 화학식 F-1

[0047] 본 명세서에서 달리 특정되지 않으면, Y는 H, OH, NHCHO, NHC(=O)R₆, OC(=O)CH₃, OC(=O)R₆, OCH₃, OC₂H₅, OR₆, CH₃, C₂H₅, R₆, CH₃SO₃, R₆SO₃, NO₂, CN, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, OCF₃, OC₂F₅, OC₃F₇, F, Br, I, Cl, 및 치환된 및 비치환된 (substituted and unsubstituted) 알킬옥실로 이루어진 군에서 선택되고;



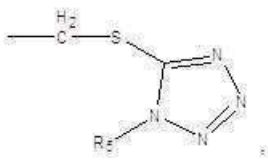
[0048] 고: 는 화학식 NS-1, 화학식 NS-2, 화학식 NS-3, 화학식 NS-4 및 화학식 NS-5로 이루어진 군에서 선택되고:



[0049]

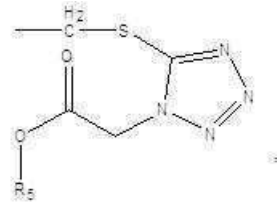
식 NS-2 화학식 NS-3 화학식 NS-4 화학식 NS-5; 화학식 NS-1 화학

[0050] X₁은 H, OH, OCH₃, OC₂H₅, OR₆, C(=O)NH₂, CH₂OC(=O)NH₂, CH₂OC(=O)CH₃, CH₂OC(=O)R₆, OC(=O)CH₃, OC(=O)R₆, CH₂OCH₃, CH₃, C₂H₅, R₆, Cl, F, Br, I, HC=CHCH₃, HC=CH₂, CH₂OCH₃, CH₂OR₆, S(CH₂)_n-NHR₇, 화학식 X₁-1, 화학식 X₁-2, 화학식 X₁-3, 화학식 X₁-4, 화학식 X₁-5, 화학식 X₁-6, 화학식 X₁-7, 화학식 X₁-8, 화학식 X₁-9, 화학식 X₁-10, 화학식 X₁-11, 화학식 X₁-12, 화학식 X₁-13, 화학식 X₁-14, 화학식 X₁-15, 화학식 X₁-16, 화학식 X₁-17, 화학식 X₁-18, 화학식 X₁-19, 화학식 X₁-20, 화학식 X₁-21, 화학식 X₁-22, 화학식 X₁-23, 화학식 X₁-24, 화학식 X₁-25, 화학식 X₁-26, 화학식 X₁-27, 화학식 X₁-28, 화학식 X₁-29, 화학식 X₁-30, 화학식 X₁-31, 화학식 X₁-32, 화학식 X₁-33, 화학식 X₁-34, 화학식 X₁-35, 화학식 X₁-36, 화학식 X₁-37, 화학식 X₁-38, 화학식 X₁-39, 화학식 X₁-40, 화학식 X₁-41, 화학식 X₁-42, 화학식 X₁-43, 화학식 X₁-44, 화학식 X₁-45, 화학식 X₁-46, 화학식 X₁-47, 화학식 X₁-48, 화학식 X₁-49, 화학식 X₁-50, 화학식 X₁-51, 화학식 X₁-52, 화학식 X₁-53, 화학식 X₁-54, 화학식 X₁-55, 화학식 X₁-56, 화학식 X₁-57, 화학식 X₁-58, 화학식 X₁-59, 화학식 X₁-60, 화학식 X₁-61, 화학식 X₁-62, 화학식 X₁-63, 화학식 X₁-64, 화학식 X₁-65, 화학식 X₁-66, 화학식 X₁-67, 화학식 X₁-68, 화학식 X₁-69, 화학식 X₁-70, 화학식 X₁-71, 화학식 X₁-72, 화학식 X₁-73, 화학식 X₁-74, 화학식 X₁-75, 화학식 X₁-76, 화학식 X₁-77, 화학식 X₁-78, 화학식 X₁-79, 화학식 X₁-80, 화학식 X₁-81, 및 화학식 X₁-82로 이루어진 군에서 선택되고:

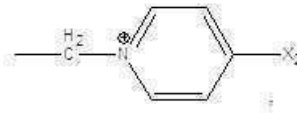


[0051]

[0052] 화학식 X₁-1



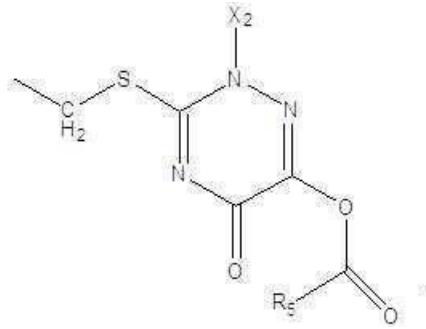
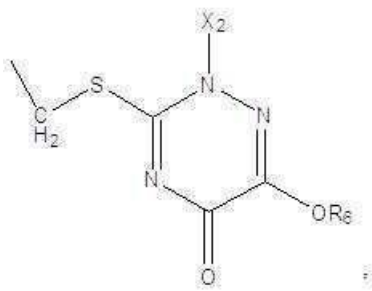
화학식 X₁-2



화학식 X₁-3

[0053]

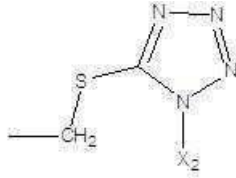
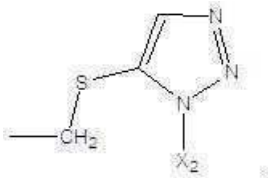
[0054] 화학식 X₁-4



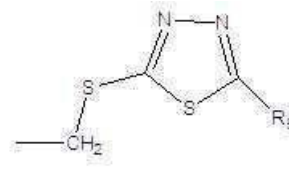
화학식 X₁-5

[0055]

[0056] 화학식 X₁-6



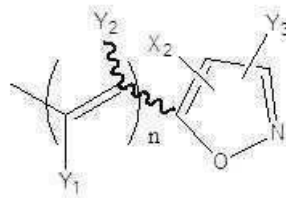
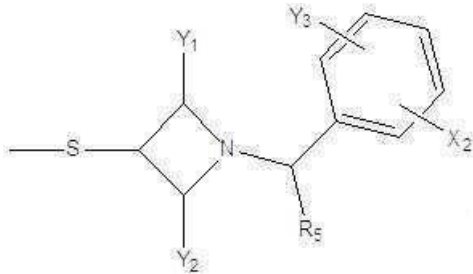
화학식 X₁-7



화학식 X₁-8

[0057]

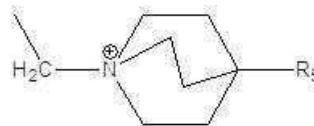
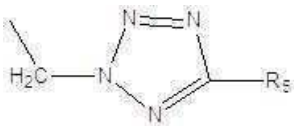
[0058] 화학식 X₁-9



화학식 X₁-10

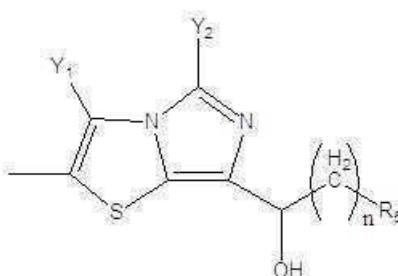
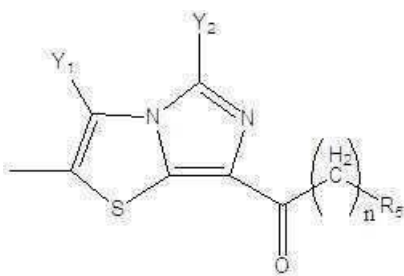
[0059]

[0060] 화학식 X₁-11

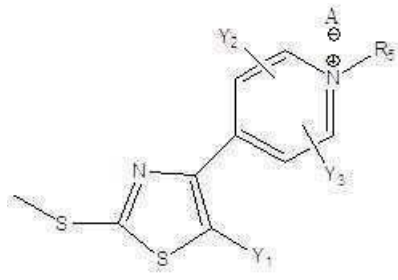


화학식 X₁-12

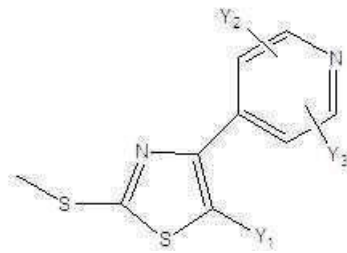
[0061]



[0062] 화학식 X₁-13

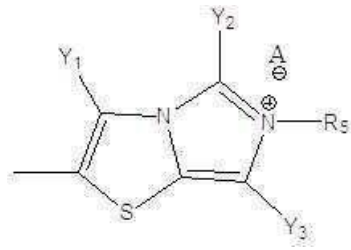


화학식 X₁-14

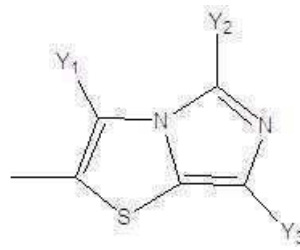


[0063]

[0064] 화학식 X₁-15

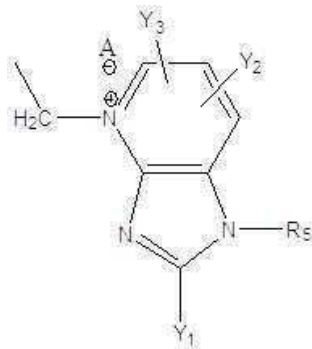


화학식 X₁-16

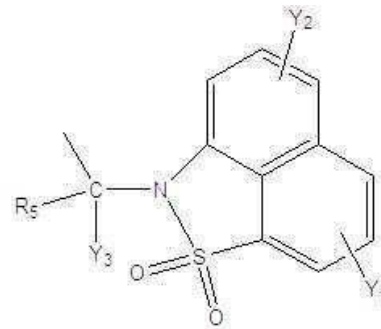


[0065]

[0066] 화학식 X₁-17

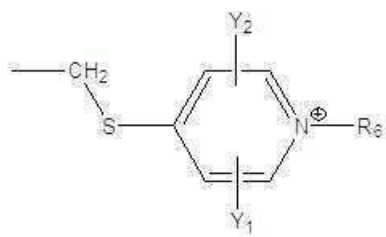


화학식 X₁-18

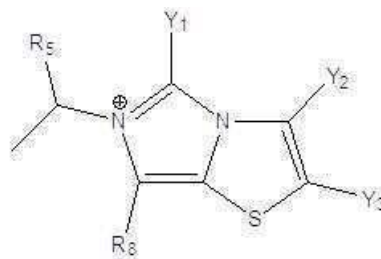


[0067]

[0068] 화학식 X₁-19

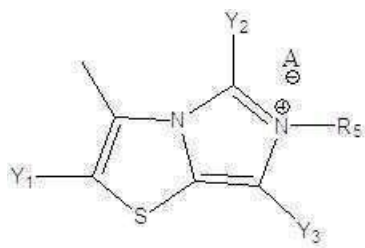


화학식 X₁-20

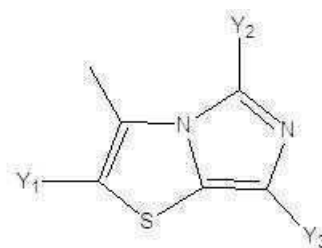


[0069]

[0070] 화학식 X₁-21

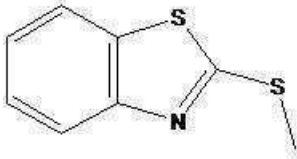


화학식 X₁-22

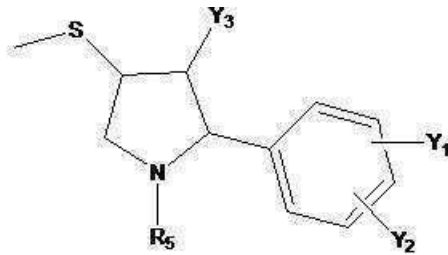


[0071]

[0082] 화학식 X₁-33

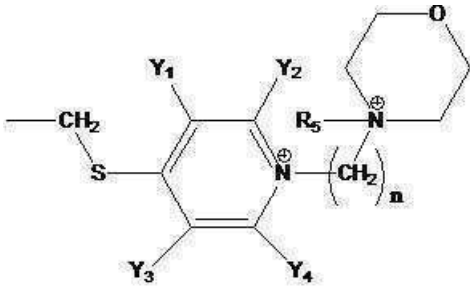


화학식 X₁-34

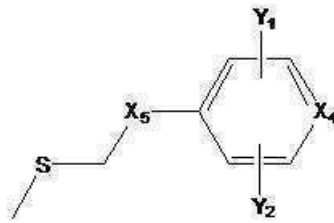


[0083]

[0084] 화학식 X₁-35

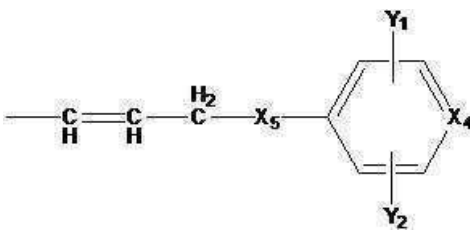


화학식 X₁-36

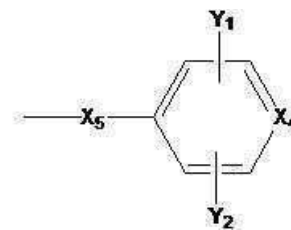


[0085]

[0086] 화학식 X₁-37

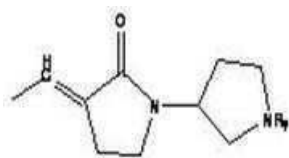


화학식 X₁-38

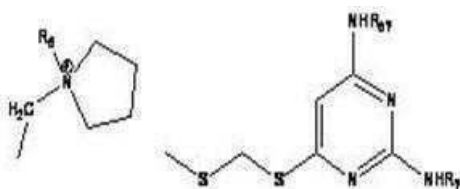


[0087]

[0088] 화학식 X₁-39

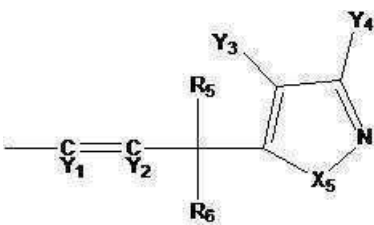


화학식 X₁-40

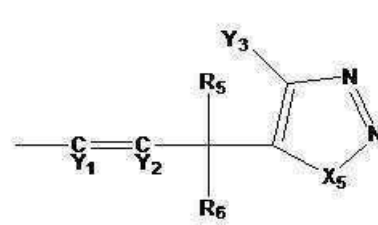


[0089]

[0090] 화학식 X₁-41



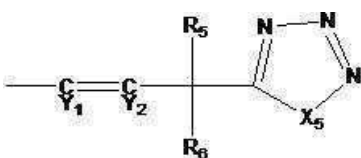
화학식 X₁-42



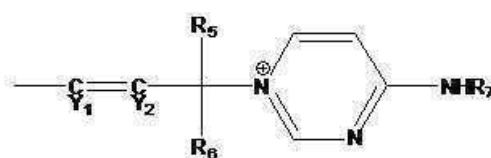
화학식 X₁-43

[0091]

[0092] 화학식 X₁-44



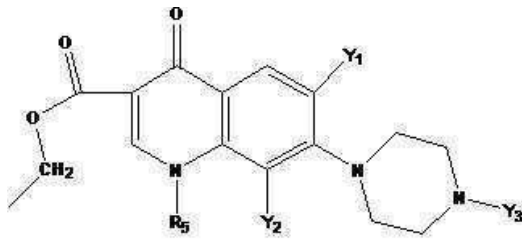
화학식 X₁-45



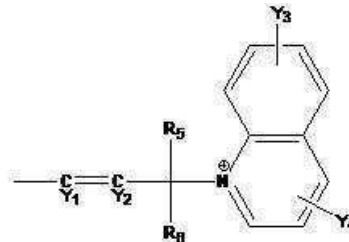
[0093]

[0094]

화학식 X₁-46



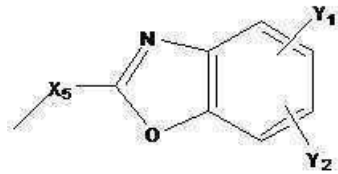
화학식 X₁-47



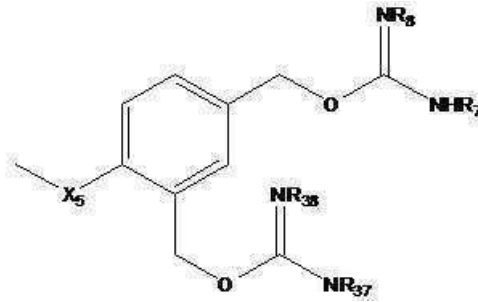
[0095]

[0096]

화학식 X₁-48



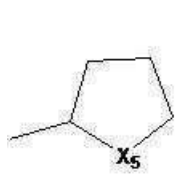
화학식 X₁-49



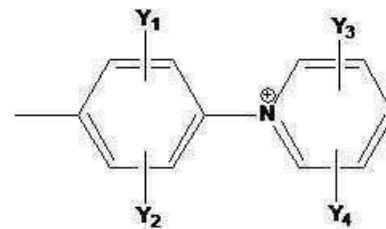
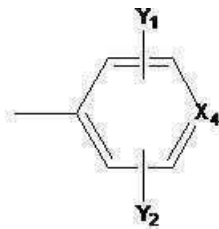
[0097]

[0098]

화학식 X₁-50



화학식 X₁-51



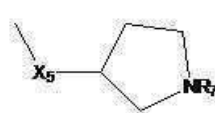
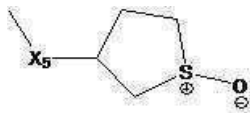
[0099]

[0100]

화학식 X₁-52

화학식 X₁-53

화학식 X₁-54



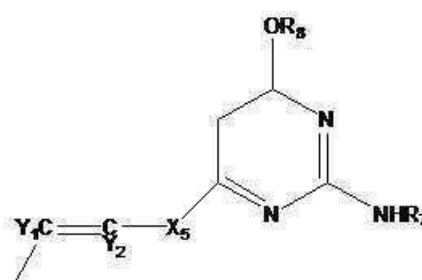
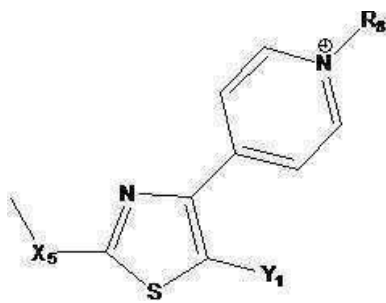
[0101]

[0102]

화학식 X₁-55

화학식 X₁-56

화학식 X₁-57

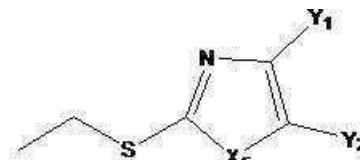
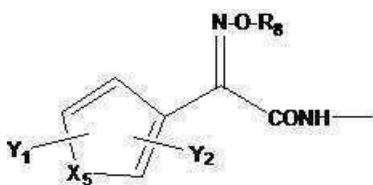


[0103]

[0104]

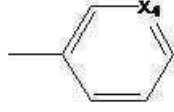
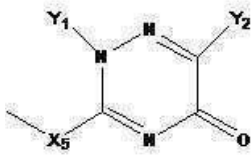
화학식 X₁-58

화학식 X₁-59

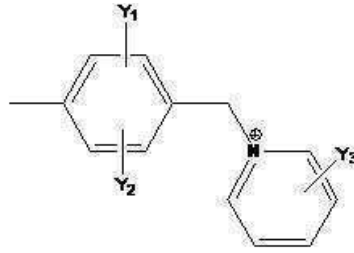


[0105]

[0106] 화학식 X₁-60

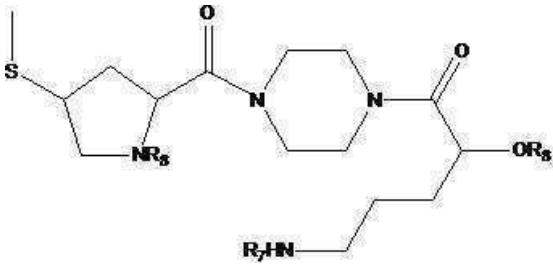


화학식 X₁-61



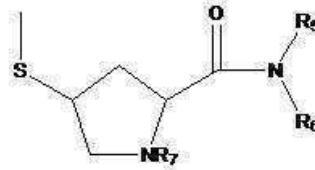
[0107]

[0108] 화학식 X₁-62



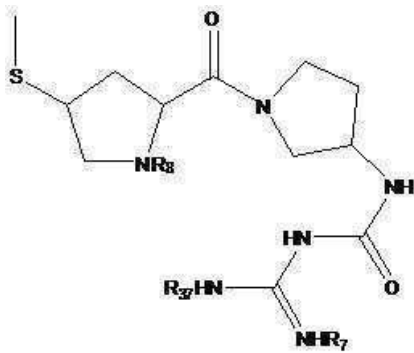
화학식 X₁-63

화학식 X₁-64

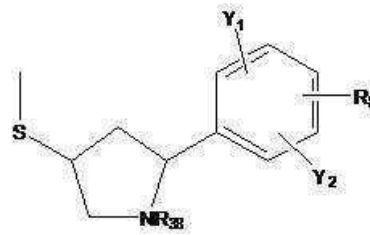


[0109]

[0110] 화학식 X₁-65

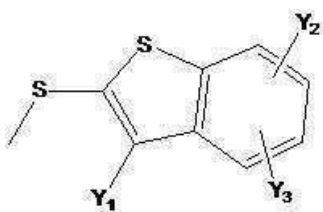


화학식 X₁-66

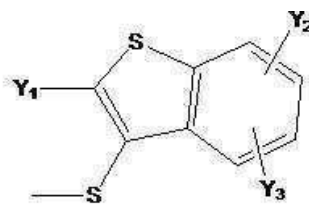


[0111]

[0112] 화학식 X₁-67

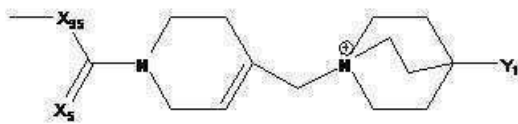


화학식 X₁-68

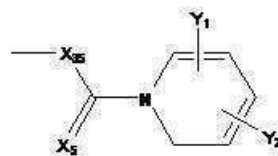


[0113]

[0114] 화학식 X₁-69

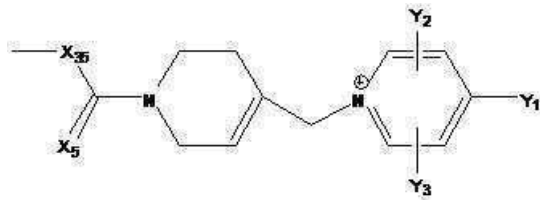


화학식 X₁-70

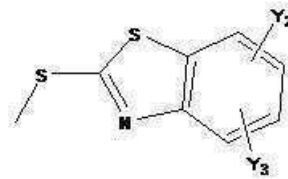


[0115]

[0116] 화학식 X₁-71

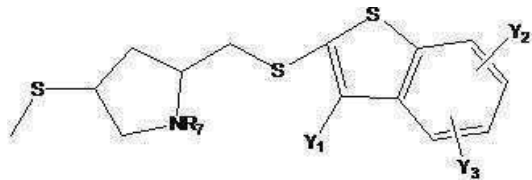


화학식 X₁-72

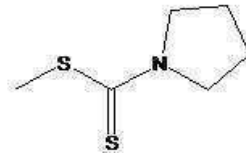


[0117]

[0118] 화학식 X₁-73

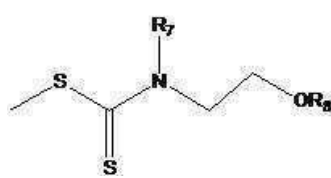


화학식 X₁-74

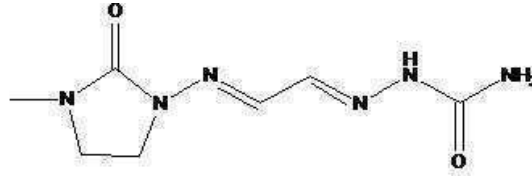


[0119]

[0120] 화학식 X₁-75

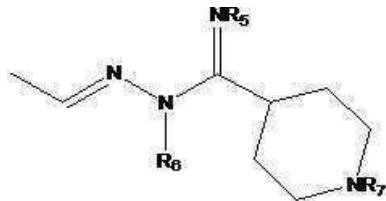


화학식 X₁-76

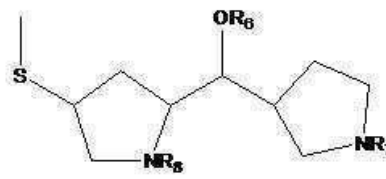


[0121]

[0122] 화학식 X₁-77

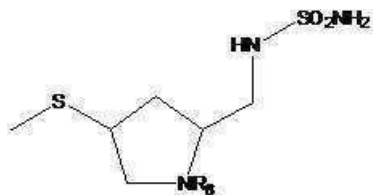


화학식 X₁-78

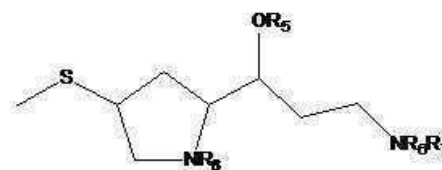


[0123]

[0124] 화학식 X₁-79



화학식 X₁-80



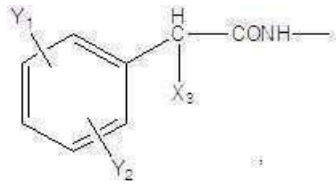
[0125]

[0126] 화학식 X₁-81

화학식 X₁-82,

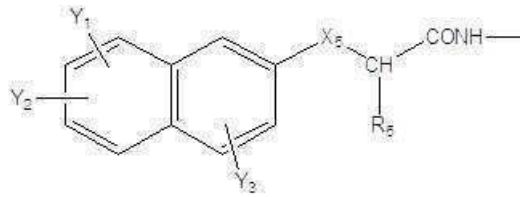
[0127] R_s-는 Y와 함께 R₆OCH₂C(R₅)=, 또는 단독으로 R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_nC(=O)NH-, R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_nSC(=O)NH-, CF₃SCH₂C(=O)NH-, CF₃CH₂C(=O)NH-, CHF₂SCH₂C(=O)NH-, CH₂FSCCH₂C(=O)NH-, NH₂C(=O)CHFS-CH₂C(=O)NH-, R₇NHCH(C(=O)OW)CH₂SCH₂C(=O)NH-, R₇NHCH(L₁-L₄-L₂-W)CH₂SCH₂C(=O)NH-, CNCH₂SCH₂C(=O)NH-, CH₃(CH₂)_nC(=O)NH-, R₇N=CHNR₇CH₂CH₂S-, R₇N=C(NHR₇)NHC(=O)-, R₇N=C(NHR₇)NHC(=O)CH₂, CH₃C(C1)=CHCH₂SCH₂C(=O)NH-, (CH₃)₂C(OR₆)-, CNCH₂C(=O)NH-, CNCH₂CH₂S-, R₇HN=CH(NR₇)CH₂CH₂S-, CH₂=CHCH₂SCH₂C(=O)NH-, CH₃CH(OH)-, CH₃CH(OR₈)-, CH₃CH(Y₁)-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂-, CH₃(CH₂)_nCH=CH(CH₂)_mC(=O)NH-, 화학식 R_s-1, 화학식 R_s-2, 화학식 R_s-3, 화학식 R_s-4, 화학식 R_s-5, 화학식 R_s-6, 화학식 R_s-7, 화학식 R_s-8, 화학식 R_s-9, 화학식 R_s-10, 화학식 R_s-11, 화학식 R_s-12, 화학식 R_s-13, 화학식 R_s-14, 화학식 R_s-15, 화학식 R_s-16, 화학식 R_s-17, 화학식 R_s-18, 화학식 R_s-19, 화학식 R_s-20, 화학식 R_s-21, 화학식 R_s-22, 화학식 R_s-23, 화학식 R_s-24, 화학식 R_s-25, 화학식 R_s-26, 화학식 R_s-27, 화학식 R_s-28, 화학식 R_s-29, 화학식 R_s-30, 화학식 R_s-31, 화학식 R_s-32, 화학식 R_s-33, 화학식

Rs-34, 화학식 Rs-35, 화학식 Rs-36, 화학식 Rs-37, 화학식 Rs-38, 화학식 Rs-39, 화학식 Rs-40, 화학식 Rs-41, 화학식 Rs-42, 화학식 Rs-43, 화학식 Rs-44, 화학식 Rs-45, 및 화학식 Rs-46으로 이루어진 군에서 선택되고:

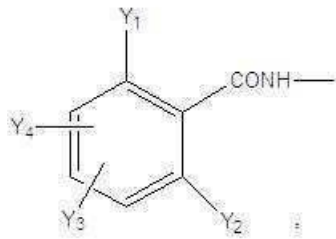


[0128]

[0129] 화학식 Rs-1,

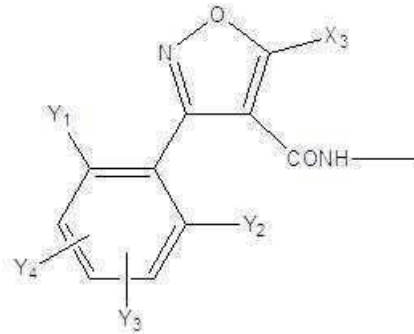


화학식 Rs-2,

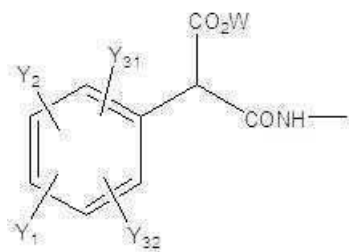


[0130]

[0131] 화학식 Rs-3

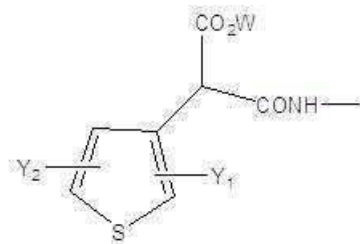


화학식 Rs-4

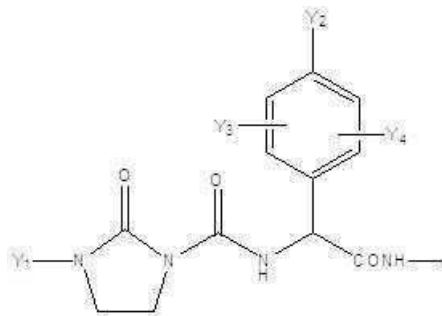


[0132]

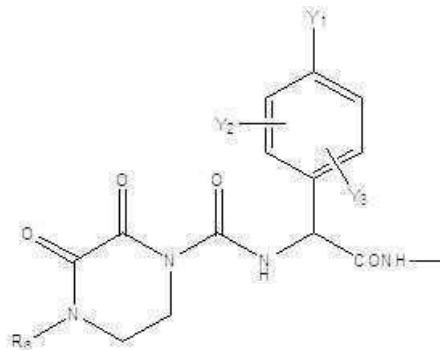
[0133] 화학식 Rs-5



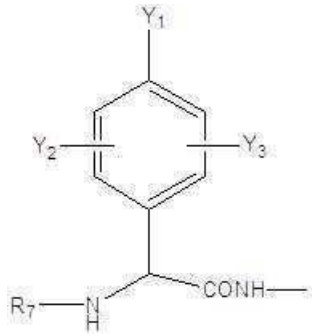
화학식 Rs-6



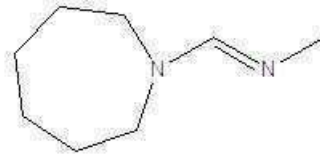
[0134]



[0135] 화학식 Rs-7

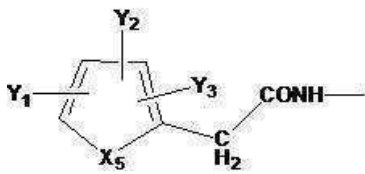


화학식 Rs-8

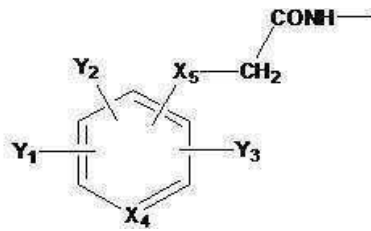


[0136]

[0137] 화학식 Rs-9,

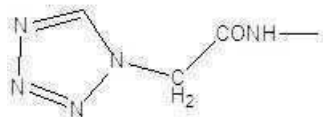


화학식 Rs-10

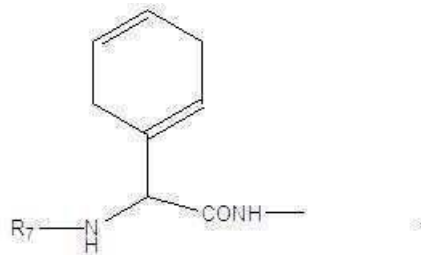


[0138]

[0139] 화학식 Rs-11

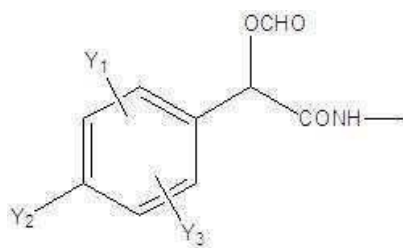


화학식 Rs-12

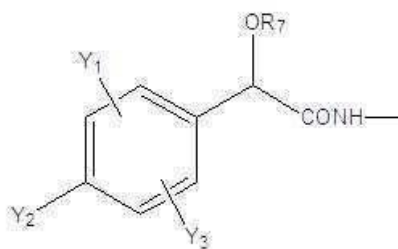


[0140]

[0141] 화학식 Rs-13

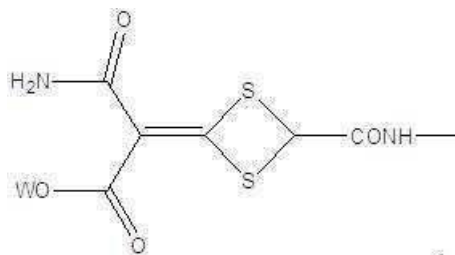


화학식 Rs-14



[0142]

[0143] 화학식 Rs-15

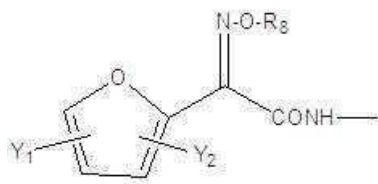


화학식 Rs-16

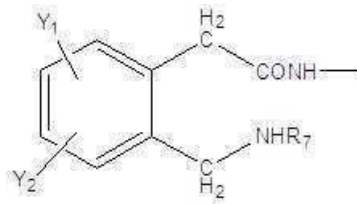


[0144]

[0145] 화학식 Rs-17

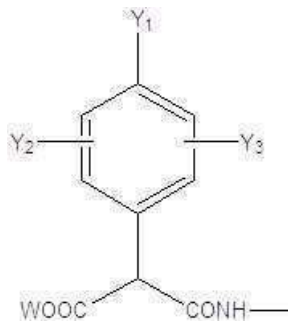


화학식 Rs-18

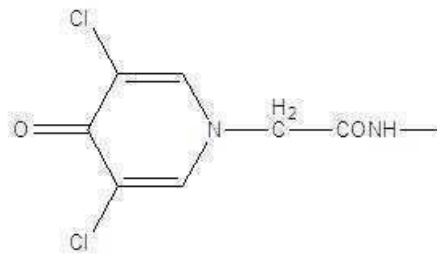


[0146]

[0147] 화학식 Rs-19

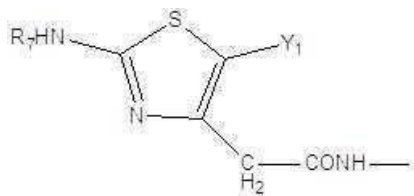


화학식 Rs-20

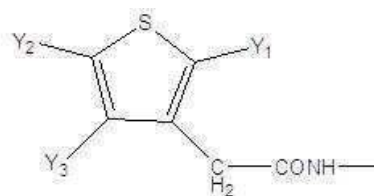


[0148]

[0149] 화학식 Rs-21

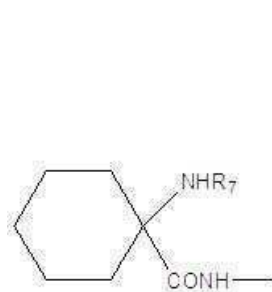


화학식 Rs-22

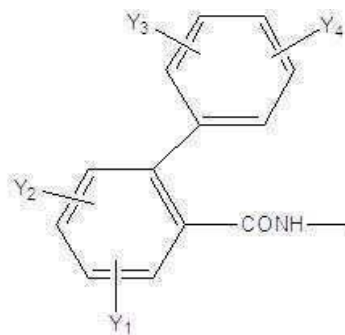


[0150]

[0151] 화학식 Rs-23

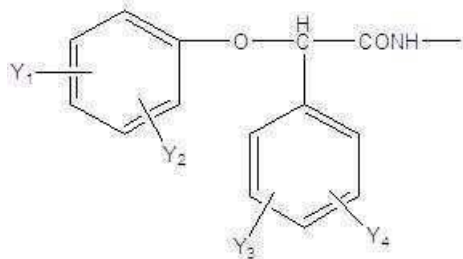


화학식 Rs-24

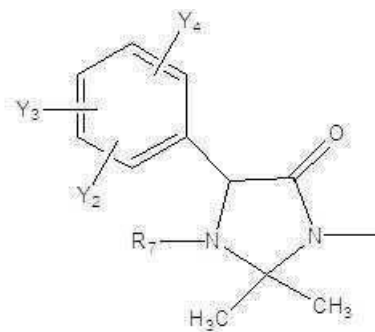


[0152]

[0153] 화학식 Rs-25

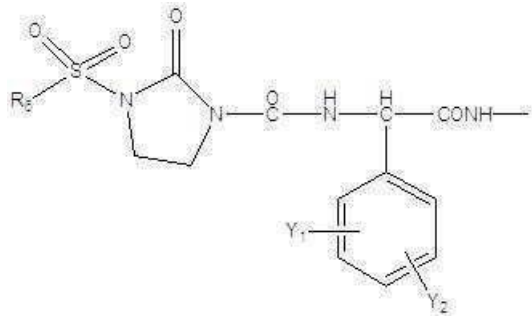


화학식 Rs-26

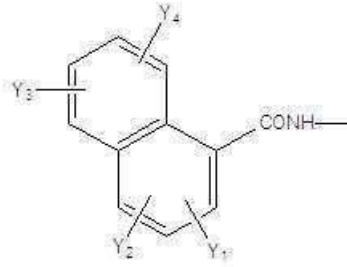


[0154]

[0155] 화학식 Rs-27

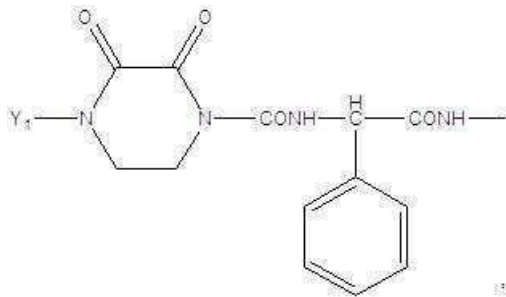


화학식 Rs-28

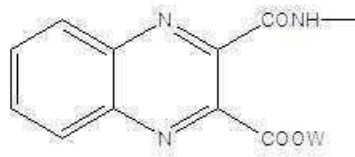


[0156]

[0157] 화학식 Rs-29

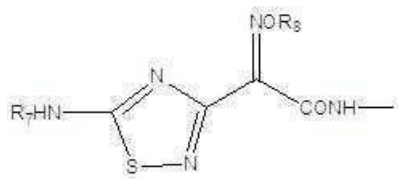


화학식 Rs-30

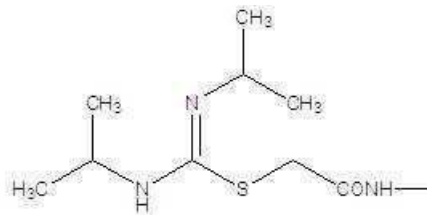


[0158]

[0159] 화학식 Rs-31

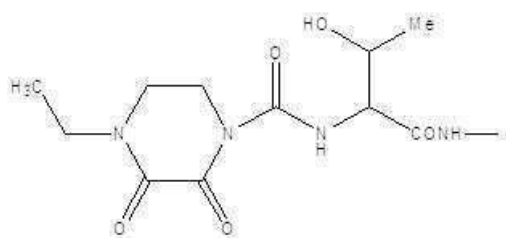


화학식 Rs-32

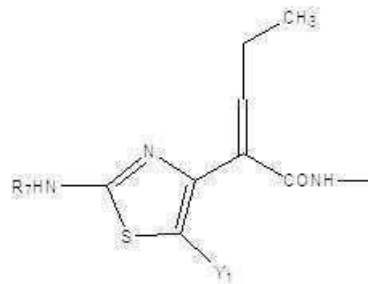


[0160]

[0161] 화학식 Rs-33

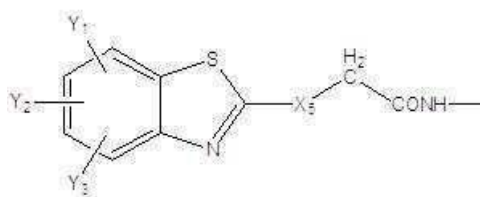


화학식 Rs-34

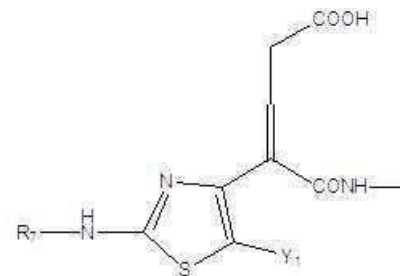


[0162]

[0163] 화학식 Rs-35

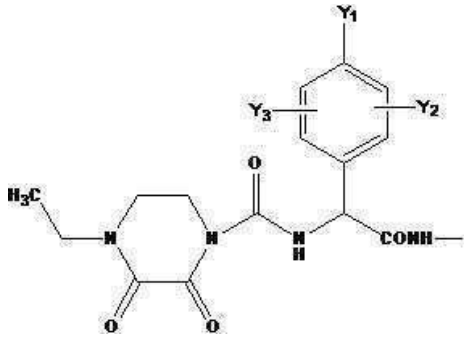


화학식 Rs-36



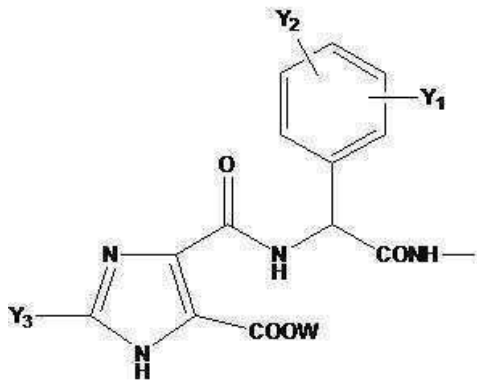
[0164]

[0165] 화학식 Rs-37



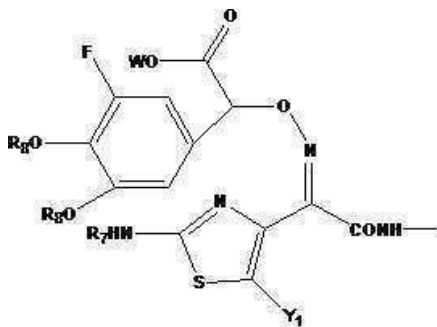
[0166]

[0167] 화학식 Rs-39



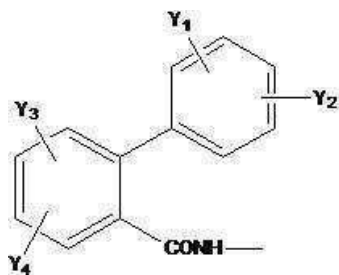
[0168]

[0169] 화학식 Rs-41



[0170]

[0171] 화학식 Rs-43

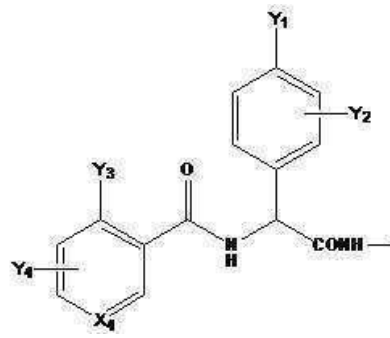


[0172]

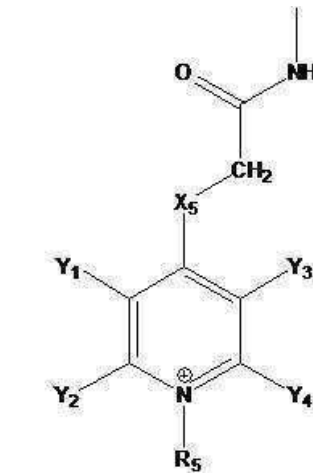
[0173] 화학식 Rs-45

W는 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 양성자화 아민기, 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 1급 아민기, 화학식 Wa, 화학식 W-1, 화학식 W-2, 화학식 W-3, 화학식 W-4, 화학식 W-5, 화학식 W-6, 화학식 W-7, 화학식 W-8,

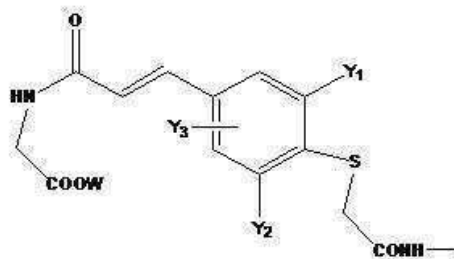
화학식 Rs-38



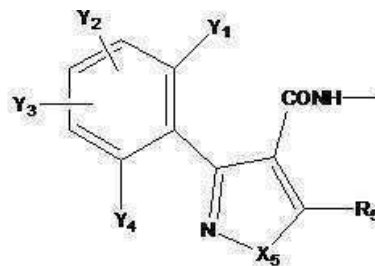
화학식 Rs-40



화학식 Rs-42



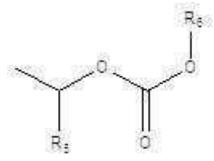
화학식 Rs-44



화학식 Rs-46;

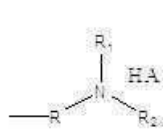
[0174]

화학식 W-9, 화학식 W-10, 화학식 W-11, 화학식 W-12, 화학식 W-13, 화학식 W-14, 화학식 W-15, 화학식 W-16, 화학식 W-17 및 화학식 W-18로 이루어진 군에서 선택되고:

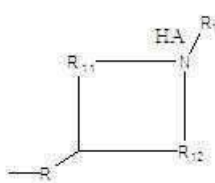


[0175]

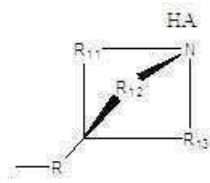
화학식 Wa



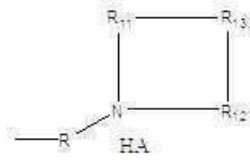
화학식 W-1



화학식 W-2

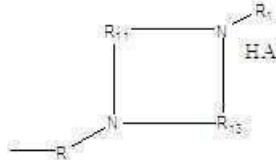


화학식 W-3

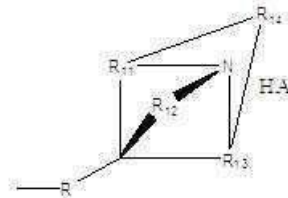


[0177]

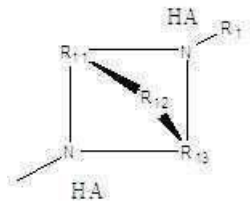
화학식 W-4



화학식 W-5

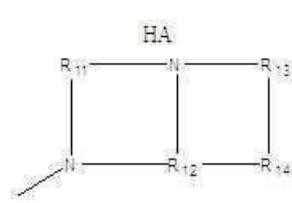


화학식 W-6

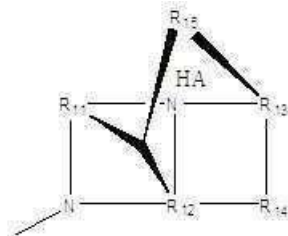


[0179]

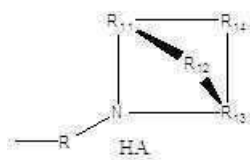
화학식 W-7



화학식 W-8

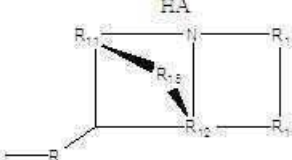


화학식 W-9

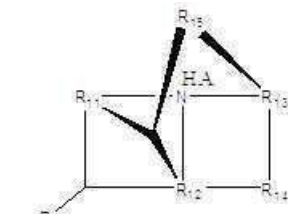


[0181]

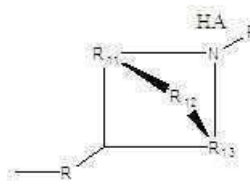
화학식 W-10



화학식 W-11

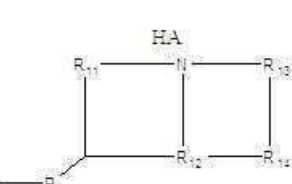


화학식 W-12

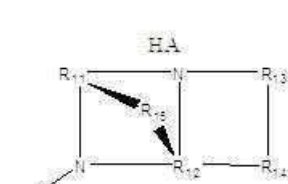


[0183]

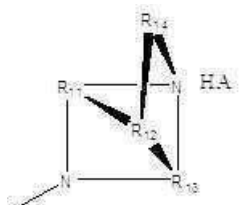
화학식 W-13



화학식 W-14

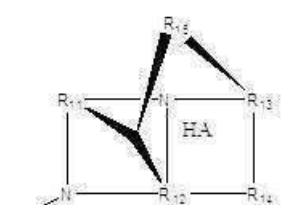


화학식 W-15

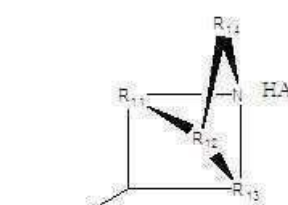


[0185]

화학식 W-16



화학식 W-17



화학식 W-18;

[0186]

- [0187] Z는 CH₂, S, SO, SO₂, NH, NR₆, CHCH₃, CHCH₂CH₃, CHR₆, R₆, -C(=O)-, 및 O로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0188] AA는 임의의 아미노산이고;
- [0189] 각각의 m 및 n은 독립적으로 0 및 정수, 예를 들면 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, ... 로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0190] HA는 없음, 및 약학적으로 허용되는 산, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산, 황산, 중황산, 인산, 아인산, 포스폰산, 이소니코틴산, 아세트산, 락트산, 살리실산, 시트르산, 타르타르산, 판토텐산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 겐티신산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 당산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 과모인산으로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0191] R은 없음, H, CH₂C(=O)OR₆, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 여기에서 R의 임의의 CH₂는 O, S, P, NR₆, 또는 임의의 기타 약학적으로 허용되는 기들로 추가로 대체될 수 있고;
- [0192] R₁-R₃은 독립적으로 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴 잔기들로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0193] R₅ 및 R₃₅는 독립적으로 H, C(=O)NH₂, CH₂CH₂OR₆, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, Cl, F, Br, I, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 시클로알킬옥실, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알킬카보닐, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, -C(=O)-W, L₁-L₄-L₂-W, 및 W로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0194] R₆, R₃₆ 및 R₄₆은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, Na⁺, K⁺, C(=O)R₅, 2-옥소-1-이미다졸리딘일, 페닐, 5-인다닐, 2,3-디히드로-1H-인덴-5-일, 4-히드록시-1,5-나프티리딘-3-일, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 시클로알킬옥실, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, -C(=O)-W, -L₁-L₄-L₂-W, 및 W로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0195] R₇ 및 R₃₇은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₃NHC(=O)CH₂CH(NHR₈)C(=O), R₅N=C(NHR₆)NHC(=O)-, C(=O)CH₃, C(=O)R₆, PO(OR₅)OR₆, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알킬카보닐, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, L₁-L₄-L₂-W, 및 C(=O)-W로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0197] R₈ 및 R₃₈은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₃, C₂H₅, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂Br, CH₂CH₂I, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂NR₆R₇, CH(NHR₇)CH₂C(=O)NH₂, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, R₆, C(=O)R₆, C(=O)NH₂, CH₂C(=O)NH₂, CH₂OC(=O)NH₂, PO(OR₅)OR₆, C(CH₃)₂C(=O)OR₆, CH(CH₃)C(=O)OR₆, CH₂C(=O)OR₆, C(=O)-W, L₁-L₄-L₂-W, W, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드 및 치환된 및 비치환된 알킬카보닐로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0198] R₁₁-R₁₆은 독립적으로 없음, H, CH₂C(=O)OR₁₁, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0199] X_2 는 없음, H, C(=O), C(=S), $CH_2(CH_2)_nOR_8$, Cl, F, Br, I, NO_2 , CN, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , OCF_3 , OC_2F_5 , NHR_6 , CH_3 , C_2H_5 , R_6 , C(=O)NH₂, $CH_2OC(=O)NH_2$, $CH_2C(=O)OR_5$, $CH_2(CH_2)_n(CH_3)_2$, $CH_2(CH_2)_nSO_3R_5$, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 및 치환된 및 비치환된 알킬옥실로 이루어진 군에서 선택되고;

[0200] X_3 은 없음, H, N_3 , SO_3W , F, Cl, Br, OH, OCH_3 , OR_6 , CH_3 , R_6 , C(=O), C(=S), C(=O)OW, OW, $L_1-L_4-L_2-W$, 및 I로 이루어진 군에서 선택되고;

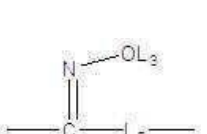
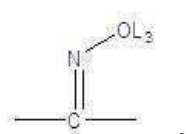
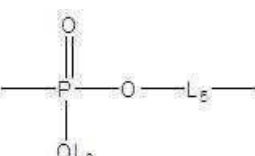
[0201] X_4 는 없음, N, CH, 및 CY_1 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0202] X_5 및 X_{35} 은 독립적으로 없음, C(=O), C(=S), OC(=O), CH_2 , CH, S, O 및 NR_5 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0203] Y_1 , Y_{31} , Y_2 , Y_{32} , Y_3 , 및 Y_4 는 독립적으로 H, OH, OW, OC(=O)W, $L_1-L_4-L_2-W$, OC(=O)CH₃, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , R_6 , SO_3R_6 , CH_2OR_6 , $CH_2OC(=O)R_6$, $CH_2C(=O)OR_8$, OCH_3 , OC_2H_5 , OR_6 , CH_3SO_2 , R_6SO_2 , CH_3SO_3 , R_6SO_3 , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , $CH_2(CH_2)_nNR_5R_6$, $CH_2(CH_2)_nOR_6$, $CH(C(=O)NH_2)NHR_6$, $CH_2C(=O)NH_2$, F, Br, I, Cl, $CH=CHC(=O)NHCH_2C(=O)OW$, $CH=CHC(=O)NHCH_2L_1-L_4-L_2-W$, $NR_5C(=O)R_5$, $SO_2NR_5R_8$, C(=O)R₅, SR₅, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드 및 치환된 및 비치환된 알킬카보닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0204] L_1 은 없음, O, S, $-O-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, 및 $-S-CH(L_3)-O-$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0205] L_2 는 없음, O, S, $-O-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, $-S-CH(L_3)-O-$, $-O-L_3-$, $-N-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-L_5-$ 및 L_3 으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0206] L_4 는 C=O, C=S, ,  및  로 이루어진 군에서 선택되고;

[0207] 각각의 L_1 , L_2 , 및 L_4 , L_3 및 L_5 에 대하여 독립적으로 없음, H, $CH_2C(=O)OL_6$, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 군에서 선택되고, 여기에서 임의의 탄소 또는 수소는 독립적으로 O, S, P, NL_3 , 또는 기타 임의의 약학적으로 허용되는 기들로 추가로 대체될 수 있고;

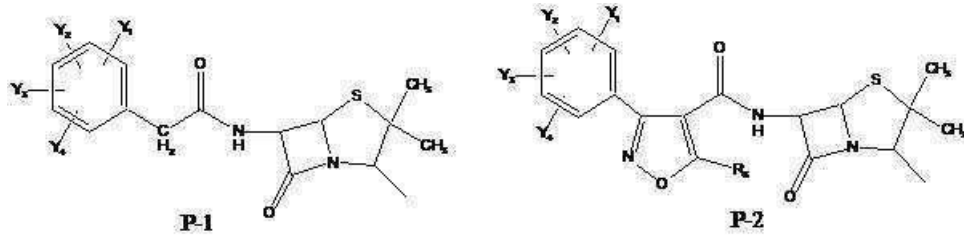
[0208] L_6 은 독립적으로 H, OH, Cl, F, Br, I, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 및 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 군에서 선택되고, 여기에서 임의의 탄소 또는 수소는 독립적으로 O, S, N, $P(O)OL_6$, $CH=CH$, $C\equiv C$, CHL_6 , CL_6L_7 , 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클릭기들로 추가로 대체될 수 있고;

[0209] L_7 은 독립적으로 H, OH, Cl, F, Br, I, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 시클로알킬, 및 치환된 및 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 군에서 선택되고, 여기에서 임의의 탄소 또는 수소는 독립적으로 O, S, N, $P(O)OL_6$, $CH=CH$, $C\equiv C$, CHL_6 , CL_6L_7 , 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클릭기들로 추가로 대체될 수

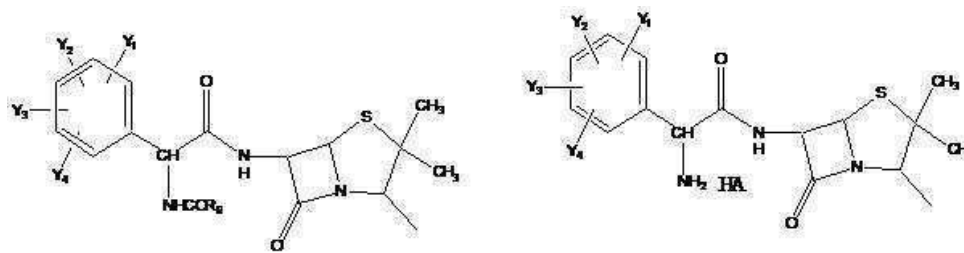
있고;

[0210] 임의의 CH₂ 기들은 O, S, 또는 NH로 추가로 대체될 수 있다.

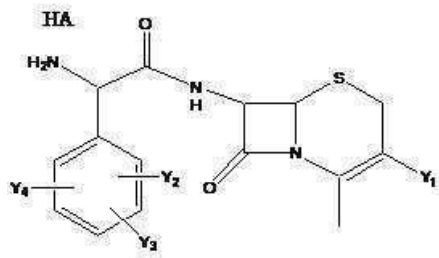
[0211] 특정 양태들에서, 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 HPC의 관능성 단위는 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한 화학식 FP-1, 화학식 FP-2, 화학식 FP-3, 화학식 FP-4, 화학식 FP-5, 화학식 FP-6, 화학식 FP-7, 화학식 FP-8, 화학식 FP-9, 화학식 FP-10, 화학식 FP-11, 화학식 FP-12, 화학식 FP-13, 화학식 FP-14, 화학식 FP-15, 화학식 FP-16, 화학식 FP-17, 화학식 FP-18, 화학식 FP-19, 화학식 FP-20, 화학식 FP-21, 화학식 FP-22, 화학식 FP-23, 화학식 FP-24, 화학식 FP-25, 화학식 FP-26, 화학식 FP-27, 화학식 FP-28, 화학식 FP-29, 화학식 FP-30, 화학식 FP-31, 화학식 FP-32, 화학식 FP-33, 화학식 FP-34, 화학식 FP-35, 화학식 FP-36, 화학식 FP-37, 화학식 FP-38, 화학식 FP-39, 화학식 FP-40, 화학식 FP-41, 화학식 FP-42, 화학식 FP-43, 화학식 FP-44, 화학식 FP-45, 화학식 FP-46, 화학식 FP-47, 화학식 FP-48, 화학식 FP-49, 화학식 FP-50, 화학식 FP-51, 화학식 FP-52, 화학식 FP-53, 화학식 FP-54, 화학식 FP-55, 화학식 FP-56, 화학식 FP-57, 화학식 FP-58, 화학식 FP-59, 화학식 FP-60, 화학식 FP-61, 화학식 FP-62, 화학식 FP-63, 화학식 FP-64, 화학식 FP-65, 화학식 FP-66, 화학식 FP-67, 화학식 FP-68, 화학식 FP-69, 화학식 FP-70, 화학식 FP-71, 화학식 FP-72, 화학식 FP-73, 화학식 FP-74, 화학식 FP-75, 화학식 FP-76, 화학식 FP-77, 화학식 FP-78, 화학식 FP-79, 화학식 FP-80, 화학식 FP-81, 화학식 FP-82, 화학식 FP-83, 화학식 FP-84, 화학식 FP-85, 화학식 FP-86, 화학식 FI-1, 화학식 FI-2, 화학식 FI-3, 화학식 FI-4, 화학식 FI-5, 화학식 FI-6, 화학식 FI-7, 화학식 FI-8, 화학식 FI-9, 화학식 FI-10, 화학식 FI-11, 화학식 FI-12, 화학식 FI-13, 화학식 FI-14, 화학식 FI-15, 화학식 FI-16, 화학식 FI-17, 화학식 FI-18, 화학식 FI-19, 화학식 FI-20, 화학식 FI-21, 화학식 FI-22, 화학식 FI-23, 화학식 FI-24, 화학식 FI-25, 화학식 FI-26, 화학식 FI-27, 화학식 FI-28, 화학식 FI-29, 화학식 FI-30, 화학식 FI-31, 화학식 FI-32, 화학식 FI-33, 화학식 FS-1, 화학식 FS-2, 화학식 FS-3, 화학식 FS-4, 화학식 FS-5, 화학식 FS-6, 화학식 FS-7, 화학식 FS-8, 화학식 FS-9, 화학식 FS-10, 화학식 FS-11, 화학식 FS-12, 화학식 FS-13, 화학식 FS-14, 화학식 FS-15, 화학식 FS-16, 화학식 FS-17, 화학식 FS-18, 화학식 FS-19, 화학식 FS-20, 화학식 FT-1, 화학식 FT-2, 화학식 FT-3, 화학식 FT-4, 화학식 FT-5, 화학식 FT-6, 화학식 FT-7, 화학식 FT-8, 화학식 FT-9, 화학식 FT-10, 화학식 FT-11, 화학식 FT-12, 화학식 FT-13, 화학식 FT-14, 화학식 FT-15, 및 화학식 FT-16으로 이루어진 군에서 선택되는 구조를 가지는 잔기를 포함하고:



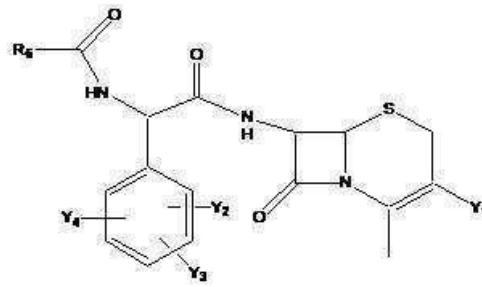
[0212] 화학식 FP-1



[0225] 화학식 FP-17

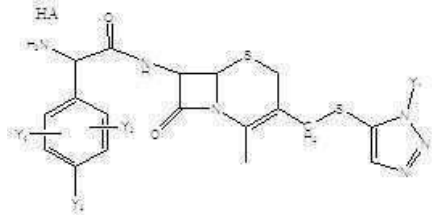


화학식 FP-18

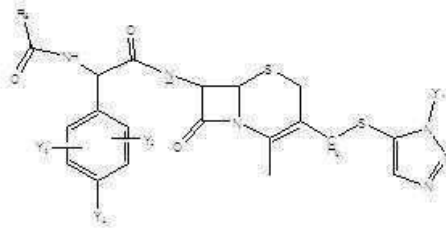


[0226]

[0227] 화학식 FP-19

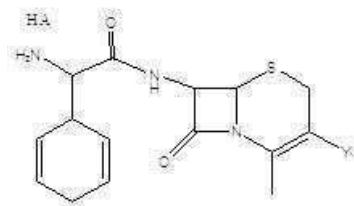


화학식 FP-20

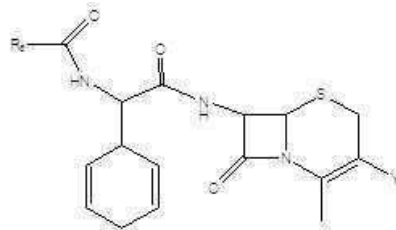


[0228]

[0229] 화학식 FP-21

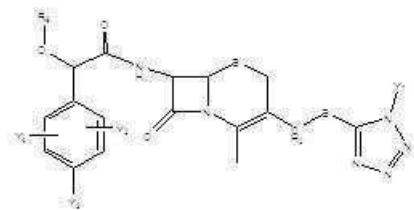


화학식 FP-22

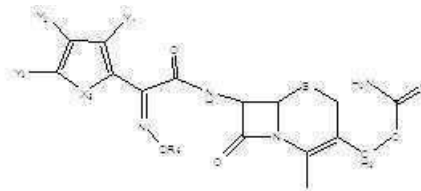


[0230]

[0231] 화학식 FP-23

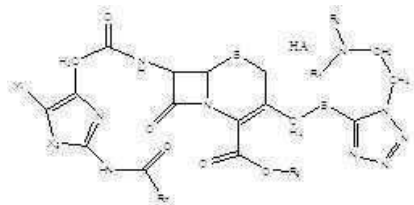


화학식 FP-24

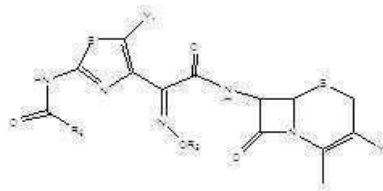


[0232]

[0233] 화학식 FP-25

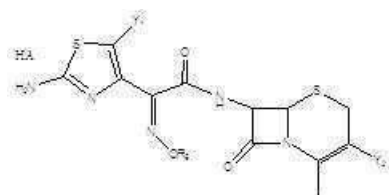


화학식 FP-26

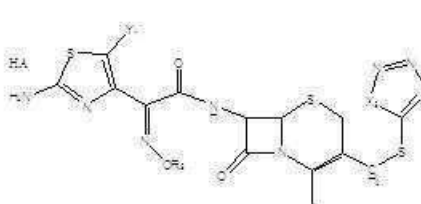


[0234]

[0235] 화학식 FP-27

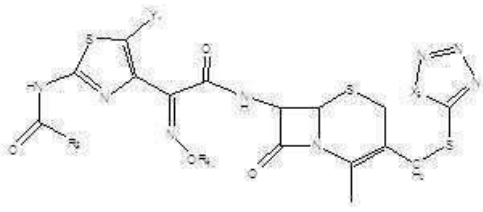


화학식 FP-28

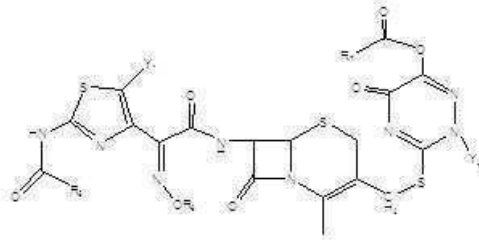


[0236]

[0237] 화학식 FP-29

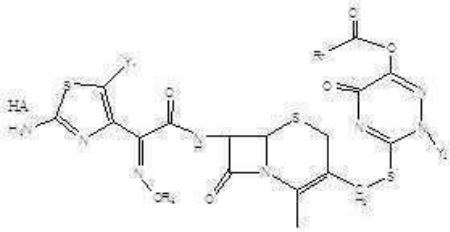


화학식 FP-30

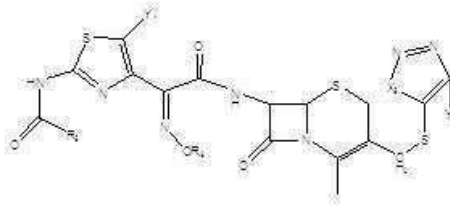


[0238]

[0239] 화학식 FP-31

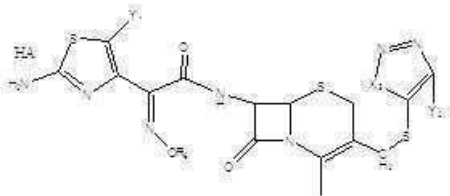


화학식 FP-32

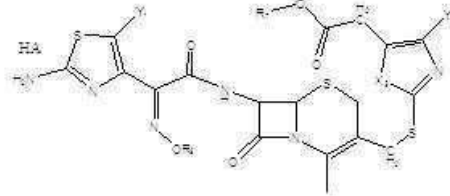


[0240]

[0241] 화학식 FP-33

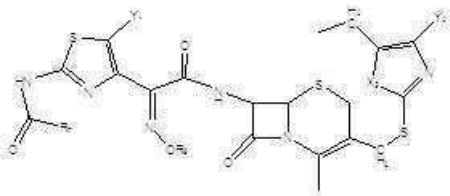


화학식 FP-34

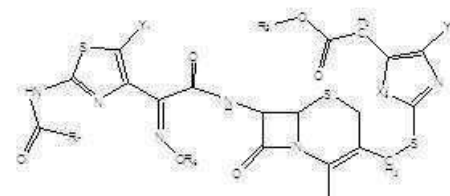


[0242]

[0243] 화학식 FP-35

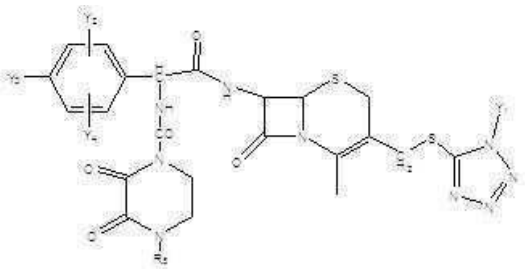


화학식 FP-36

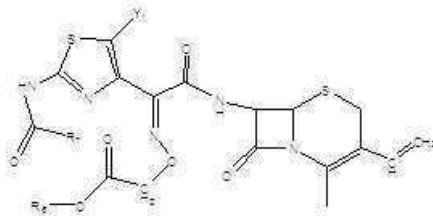


[0244]

[0245] 화학식 FP-37

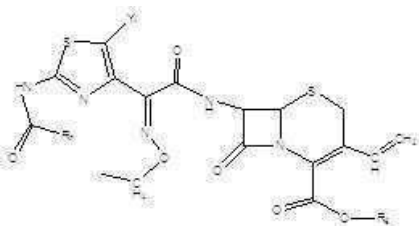


화학식 FP-38

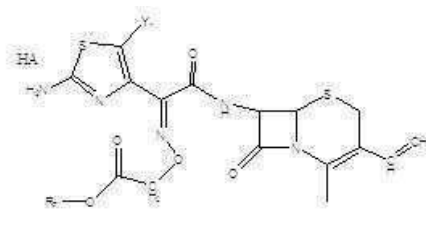


[0246]

[0247] 화학식 FP-39



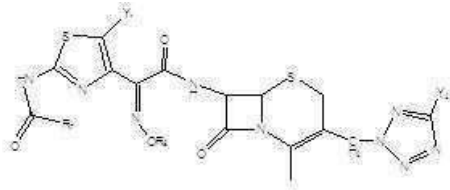
화학식 FP-40



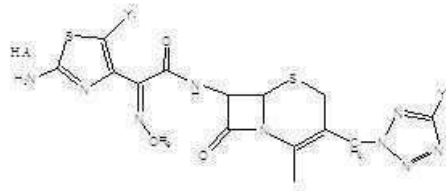
[0248]

[0249]

화학식 FP-41



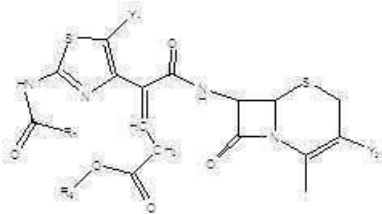
화학식 FP-42



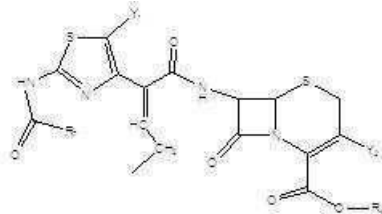
[0250]

[0251]

화학식 FP-43



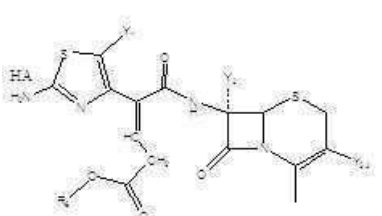
화학식 FP-44



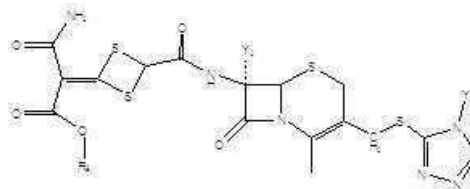
[0252]

[0253]

화학식 FP-45



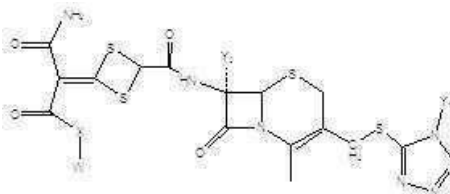
화학식 FP-46



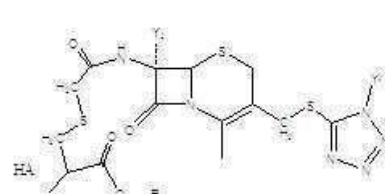
[0254]

[0255]

화학식 FP-47



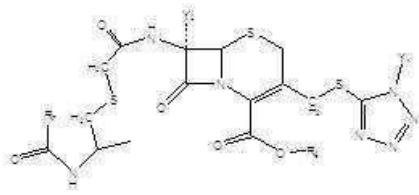
화학식 FP-48



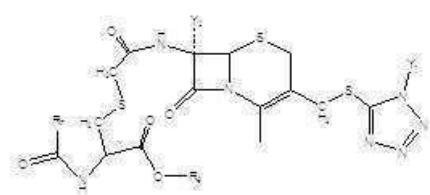
[0256]

[0257]

화학식 FP-49



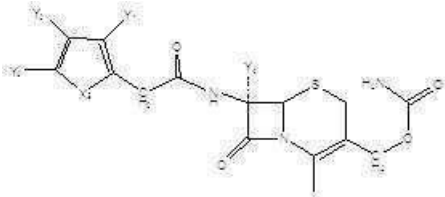
화학식 FP-50



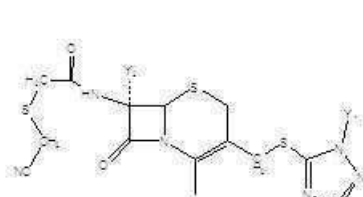
[0258]

[0259]

화학식 FP-51

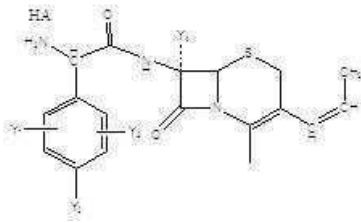


화학식 FP-52

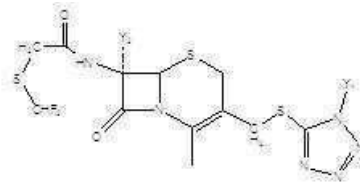


[0260]

[0261] 화학식 FP-53

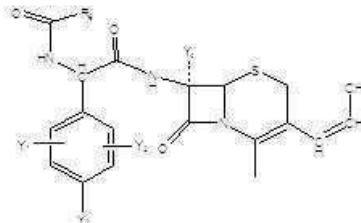


화학식 FP-54

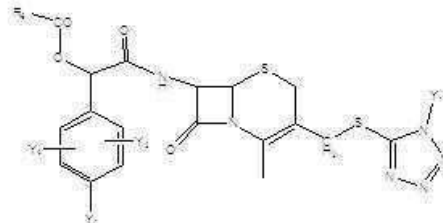


[0262]

[0263] 화학식 FP-55

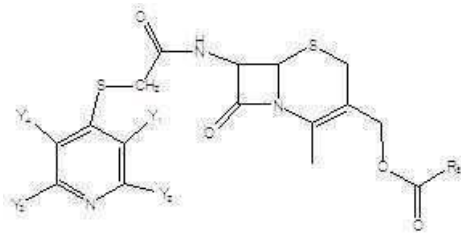


화학식 FP-56

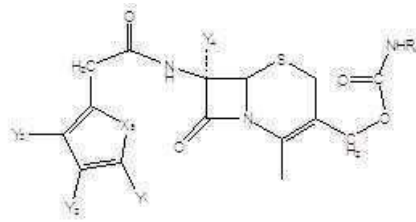


[0264]

[0265] 화학식 FP-57

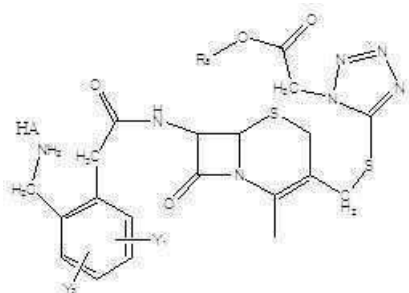


화학식 FP-58

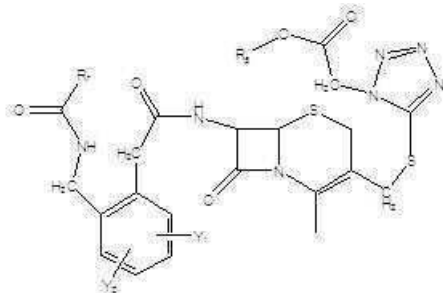


[0266]

[0267] 화학식 FP-59

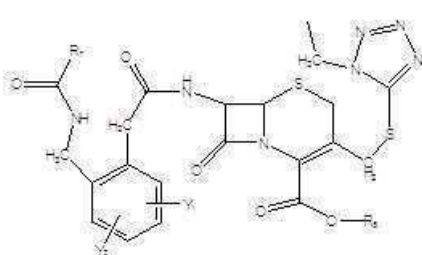


화학식 FP-60

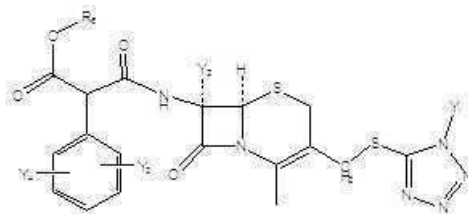


[0268]

[0269] 화학식 FP-61

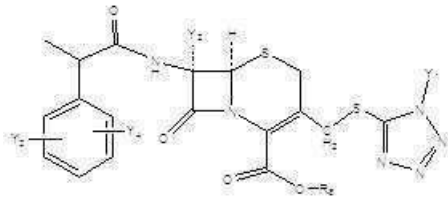


화학식 FP-62

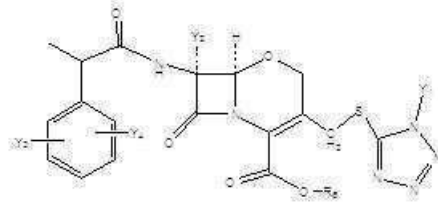


[0270]

[0271] 화학식 FP-63

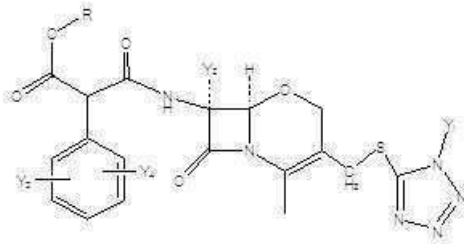


화학식 FP-64

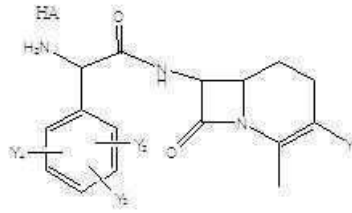


[0272]

[0273] 화학식 FP-65

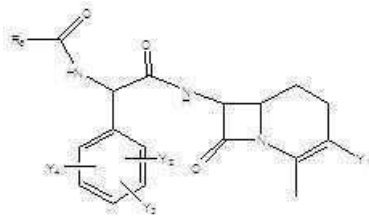


화학식 FP-66

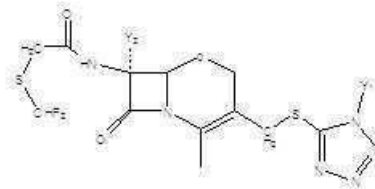


[0274]

[0275] 화학식 FP-67

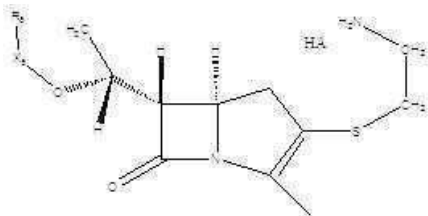


화학식 FP-68

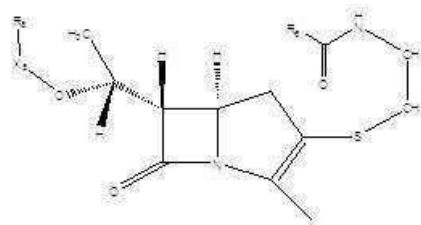


[0276]

[0277] 화학식 FP-69

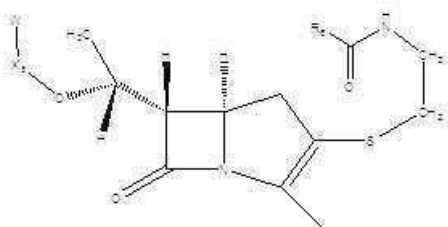


화학식 FP-70

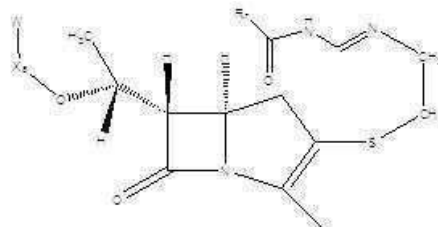


[0278]

[0279] 화학식 FP-71

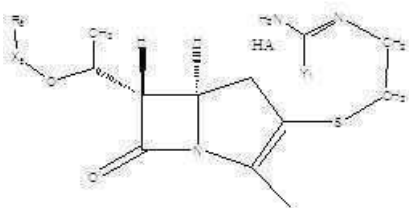


화학식 FP-72

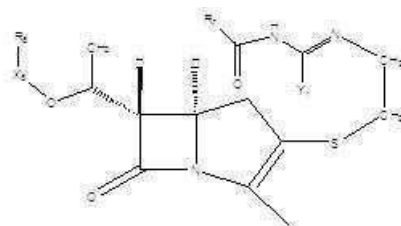


[0280]

[0281] 화학식 FP-73

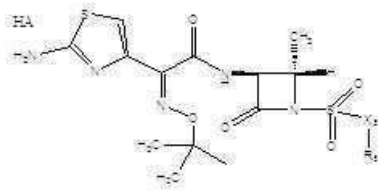


화학식 FP-74

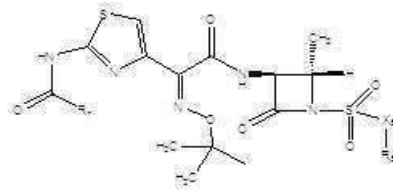


[0282]

[0283] 화학식 FP-75

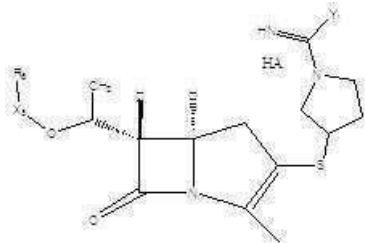


화학식 FP-76

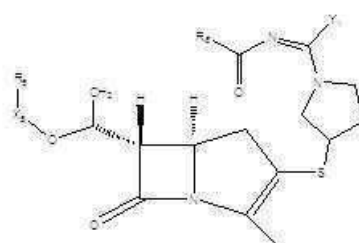


[0284]

[0285] 화학식 FP-77

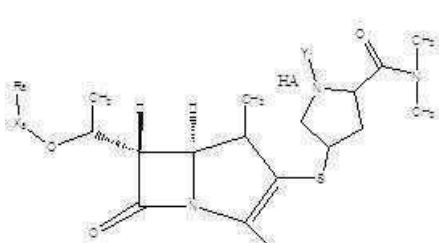


화학식 FP-78

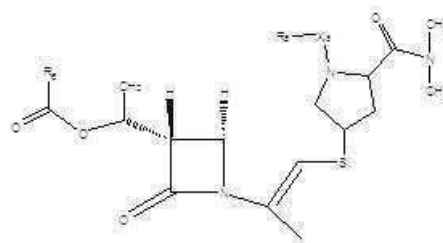


[0286]

[0287] 화학식 FP-79

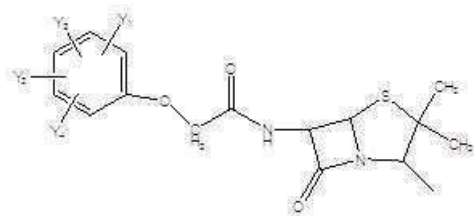


화학식 FP-80

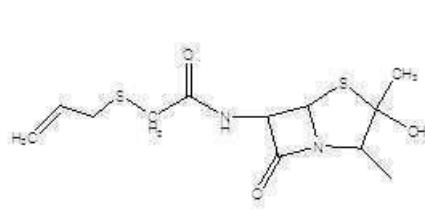


[0288]

[0289] 화학식 FP-81

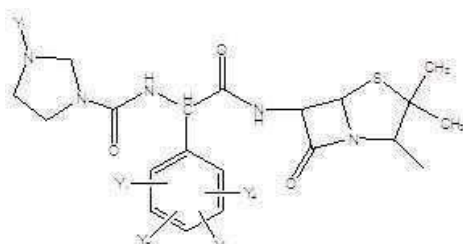


화학식 FP-82

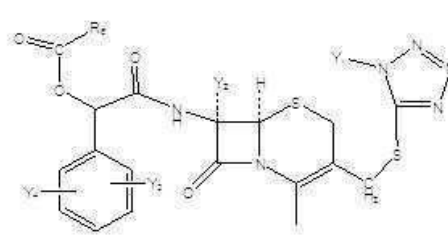


[0290]

[0291] 화학식 FP-83

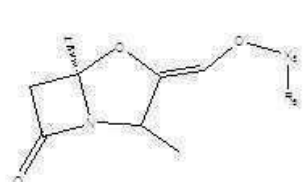


화학식 FP-84



[0292]

[0293] 화학식 FP-85

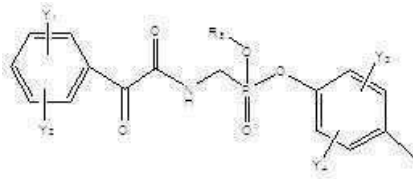


화학식 FP-86

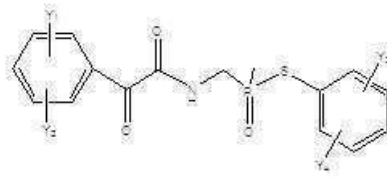


[0294]

[0306] 화학식 FI-14

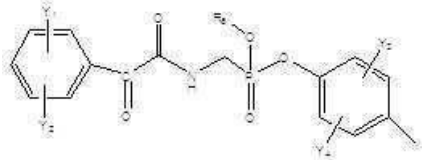


화학식 FI-15

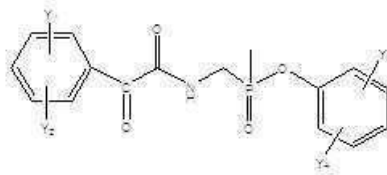


[0307]

[0308] 화학식 FI-16

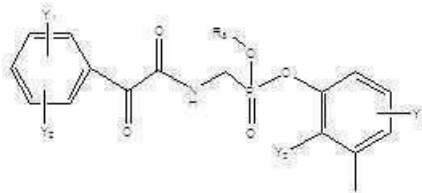


화학식 FI-17

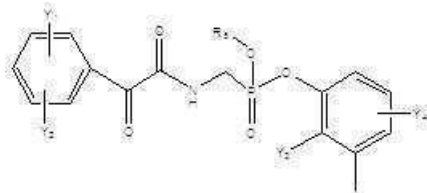


[0309]

[0310] 화학식 FI-18

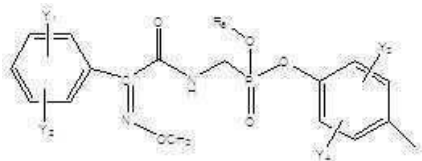


화학식 FI-19

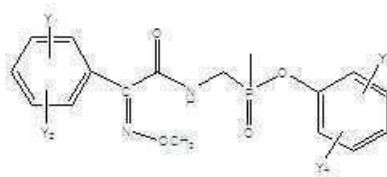


[0311]

[0312] 화학식 FI-20

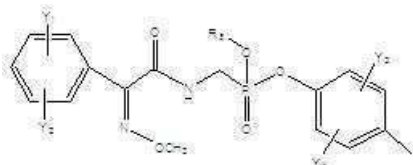


화학식 FI-21

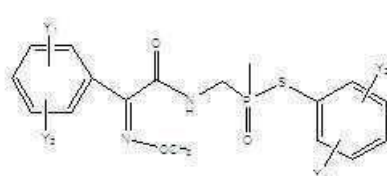


[0313]

[0314] 화학식 FI-22

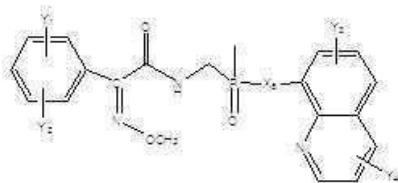


화학식 FI-23

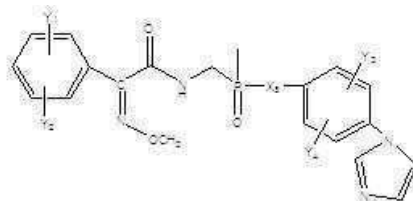


[0315]

[0316] 화학식 FI-24

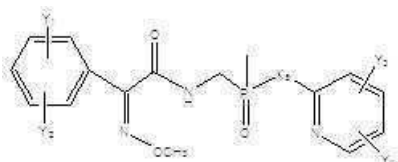


화학식 FI-25

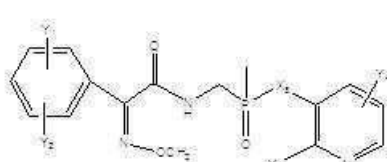


[0317]

[0318] 화학식 FI-26

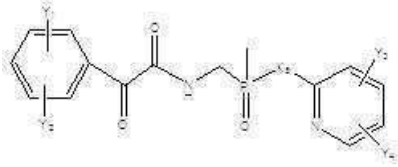


화학식 FI-27

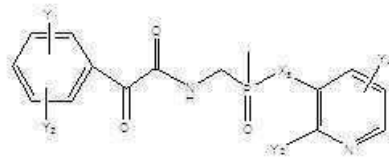


[0319]

[0320] 화학식 FI-28

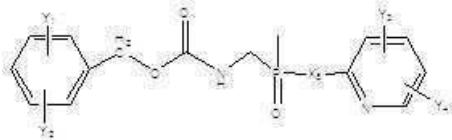


화학식 FI-29

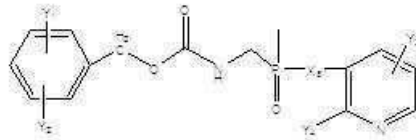


[0321]

[0322] 화학식 FI-30

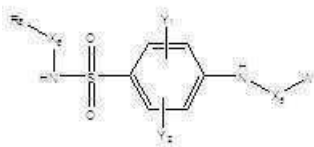


화학식 FI-31

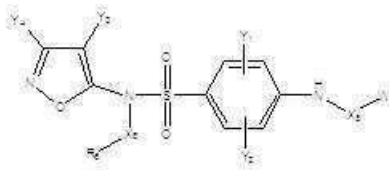


[0323]

[0324] 화학식 FI-32

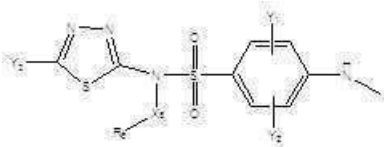


화학식 FI-33

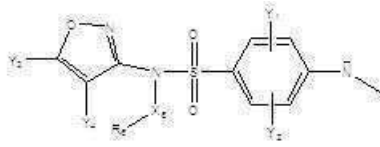


[0325]

[0326] 화학식 FS-1

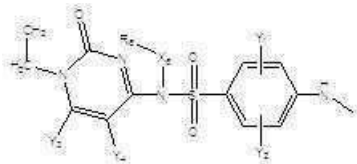


화학식 FS-2

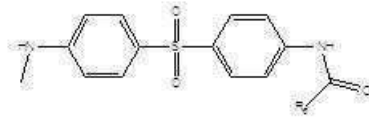


[0327]

[0328] 화학식 FS-3

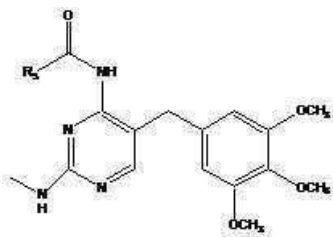


화학식 FS-4

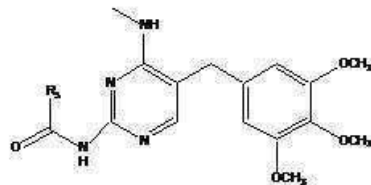


[0329]

[0330] 화학식 FS-5

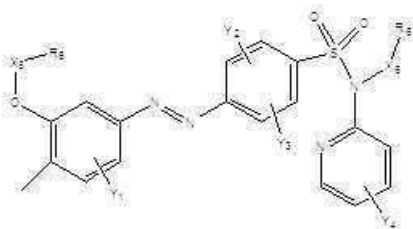


화학식 FS-6

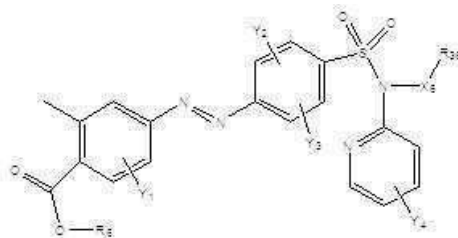


[0331]

[0332] 화학식 FS-7

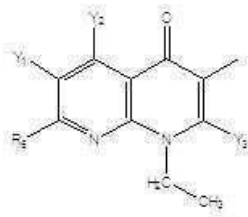


화학식 FS-8

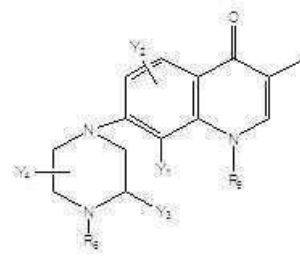
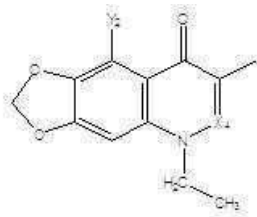


[0333]

[0334] 화학식 FS-9

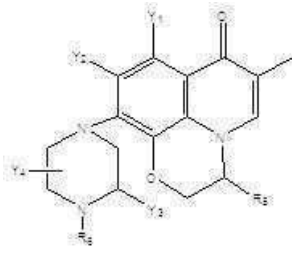


화학식 FS-10

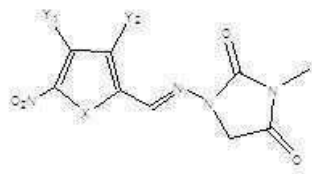


[0335]

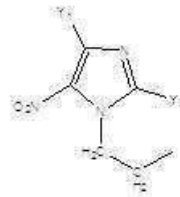
[0336] 화학식 FS-11



화학식 FS-12

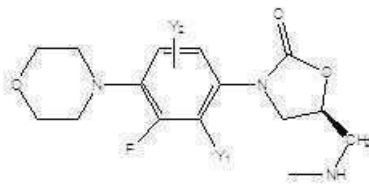


화학식 FS-13

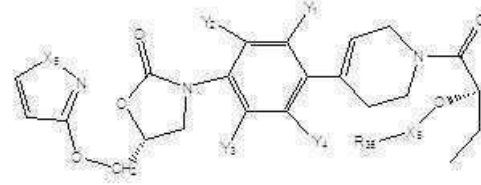


[0337]

[0338] 화학식 FS-14



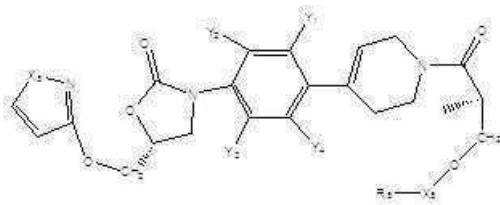
화학식 FS-15



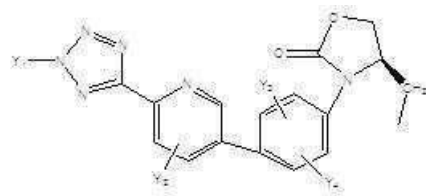
화학식 FS-16

[0339]

[0340] 화학식 FS-17

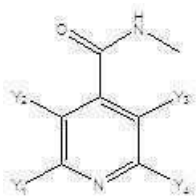


화학식 FS-18

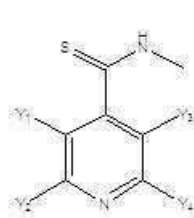
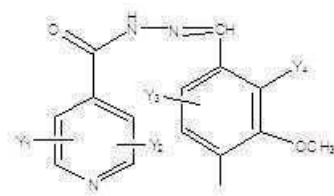


[0341]

[0342] 화학식 FS-19

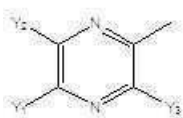


화학식 FS-20

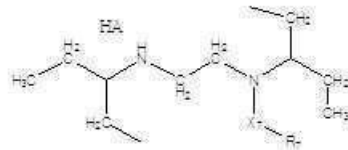


[0343]

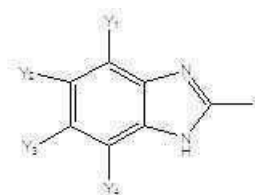
[0344] 화학식 FT-1



화학식 FT-2

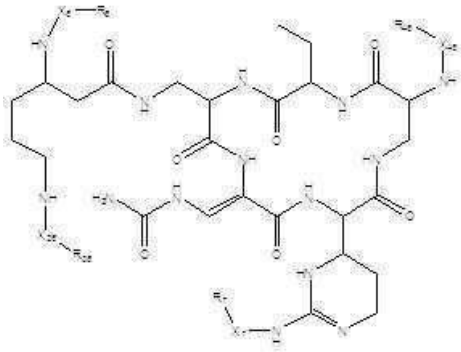


화학식 FT-3

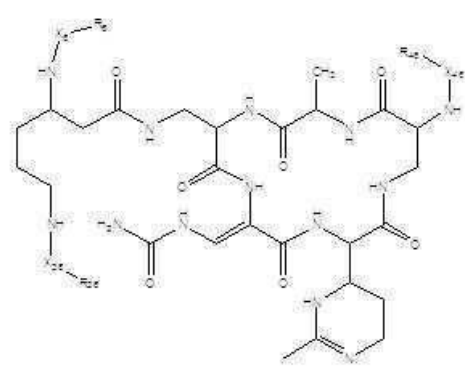


[0345]

[0346] 화학식 FT-4



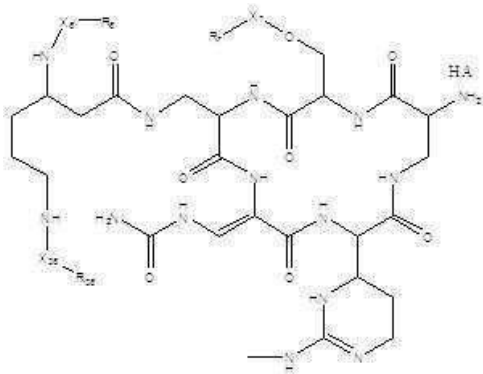
화학식 FT-5



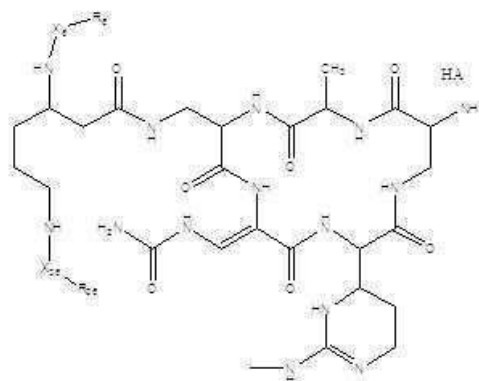
화학식 FT-6

[0347]

[0348] 화학식 FT-7

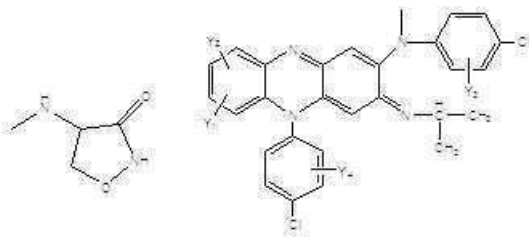


화학식 FT-8

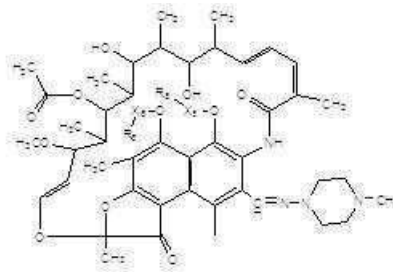


[0349]

[0350] 화학식 FT-9

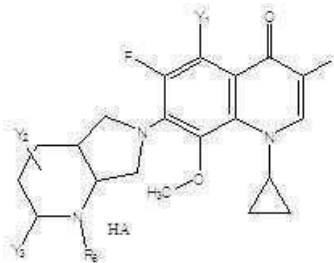


화학식 FT-10

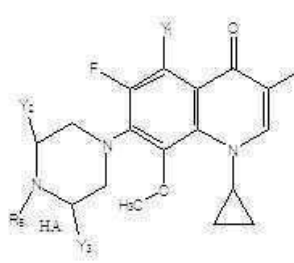


[0351]

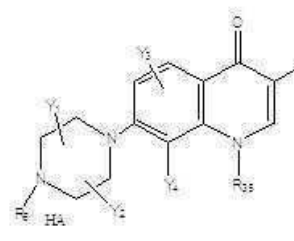
[0352] 화학식 FT-11



화학식 FT-12



화학식 FT-13



[0353]

[0354] 화학식 FT-14

여기에서:

[0355]

n, R₅, R₇, X₅, X₃₅, Y₁, Y₂, Y₃₁, Y₃₂, Y₃, 및 Y₄는 상기와 동일하게 정의되고;

[0357]

L₃₁은 상기 L₁ 와 동일하게 정의되고, L₃₂은 상기 L₂ 와 동일하게 정의되고, L₃₄는 상기 L₄ 와 동일하게 정의되고,

특정 양태들에서, $-L_1-L_4-L_2-$ 및 $-L_{31}-L_{34}-L_{32}-$ 은 독립적으로 $-O-$, $-X-$, $-O-X-$, $-N-X-$, $-S-X-$, $-X_5-$, $-O-X_5-$, $-N-X_5-$, $-S-X_5-$, $-O-X_7-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-N-$, 및 $C(=O)-X-$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0358] X는 없음, $C(=O)$, $OC(=O)$, CH_2 , CH , S , NH , NR_6 , 및 O 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0359] X_6 , X_{36} 및 X_{46} 은 독립적으로 없음, $C(=O)$, $C(=S)$, $OC(=O)$, CH_2 , CH , S , O 및 NR_5 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0360] X_7 은 없음, $C(=O)$, $C(=S)$, $OC(=O)$, CH_2 , CH , S , O 및 NR_5 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0361] 특정 양태들에서, 항균제 및 항균제-관련 화합물의 HPP의 관능성 단위는 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한 상기 정의된 화학식 F-1, 화학식 FP-1, 화학식 FP-2, 화학식 FP-3, 화학식 FP-4, 화학식 FP-5, 화학식 FP-6, 화학식 FP-7, 화학식 FP-8, 화학식 FP-9, 화학식 FP-10, 화학식 FP-11, 화학식 FP-12, 화학식 FP-13, 화학식 FP-14, 화학식 FP-15, 화학식 FP-16, 화학식 FP-17, 화학식 FP-18, 화학식 FP-19, 화학식 FP-20, 화학식 FP-21, 화학식 FP-22, 화학식 FP-23, 화학식 FP-24, 화학식 FP-25, 화학식 FP-26, 화학식 FP-27, 화학식 FP-28, 화학식 FP-29, 화학식 FP-30, 화학식 FP-31, 화학식 FP-32, 화학식 FP-33, 화학식 FP-34, 화학식 FP-35, 화학식 FP-36, 화학식 FP-37, 화학식 FP-38, 화학식 FP-39, 화학식 FP-40, 화학식 FP-41, 화학식 FP-42, 화학식 FP-43, 화학식 FP-44, 화학식 FP-45, 화학식 FP-46, 화학식 FP-47, 화학식 FP-48, 화학식 FP-49, 화학식 FP-50, 화학식 FP-51, 화학식 FP-52, 화학식 FP-53, 화학식 FP-54, 화학식 FP-55, 화학식 FP-56, 화학식 FP-57, 화학식 FP-58, 화학식 FP-59, 화학식 FP-60, 화학식 FP-61, 화학식 FP-62, 화학식 FP-63, 화학식 FP-64, 화학식 FP-65, 화학식 FP-66, 화학식 FP-67, 화학식 FP-68, 화학식 FP-69, 화학식 FP-70, 화학식 FP-71, 화학식 FP-72, 화학식 FP-73, 화학식 FP-74, 화학식 FP-75, 화학식 FP-76, 화학식 FP-77, 화학식 FP-78, 화학식 FP-79, 화학식 FP-80, 화학식 FP-81, 화학식 FP-82, 화학식 FP-83, 화학식 FP-84, 화학식 FP-85, 화학식 FP-86, 화학식 FI-1, 화학식 FI-2, 화학식 FI-3, 화학식 FI-4, 화학식 FI-5, 화학식 FI-6, 화학식 FI-7, 화학식 FI-8, 화학식 FI-9, 화학식 FI-10, 화학식 FI-11, 화학식 FI-12, 화학식 FI-13, 화학식 FI-14, 화학식 FI-15, 화학식 FI-16, 화학식 FI-17, 화학식 FI-18, 화학식 FI-19, 화학식 FI-20, 화학식 FI-21, 화학식 FI-22, 화학식 FI-23, 화학식 FI-24, 화학식 FI-25, 화학식 FI-26, 화학식 FI-27, 화학식 FI-28, 화학식 FI-29, 화학식 FI-30, 화학식 FI-31, 화학식 FI-32, 화학식 FI-33, 화학식 FS-1, 화학식 FS-2, 화학식 FS-3, 화학식 FS-4, 화학식 FS-5, 화학식 FS-6, 화학식 FS-7, 화학식 FS-8, 화학식 FS-9, 화학식 FS-10, 화학식 FS-11, 화학식 FS-12, 화학식 FS-13, 화학식 FS-14, 화학식 FS-15, 화학식 FS-16, 화학식 FS-17, 화학식 FS-18, 화학식 FS-19, 화학식 FS-20, 화학식 FT-1, 화학식 FT-2, 화학식 FT-3, 화학식 FT-4, 화학식 FT-5, 화학식 FT-6, 화학식 FT-7, 화학식 FT-8, 화학식 FT-9, 화학식 FT-10, 화학식 FT-11, 화학식 FT-12, 화학식 FT-13, 화학식 FT-14, 화학식 FT-15, 및 화학식 FT-16으로 이루어진 군에서 선택되는 구조를 가지는 잔기를 포함하고, 여기에서:

[0362] $m = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, \dots$;

[0363] $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, \dots$;

[0364] R_1 은 H, C_1-C_{20} 알킬, C_1-C_{20} 알킬옥실, C_1-C_{20} 알케닐, C_1-C_{20} 알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0365] R_2 는 H, C_1-C_{20} 알킬, C_1-C_{20} 알킬옥시, C_1-C_{20} 알케닐, C_1-C_{20} 알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴 잔기들로 이루어진 군에서 선택되고;

[0366] R_3 은 H, C_1-C_{20} 알킬, C_1-C_{20} 알킬옥시, C_1-C_{20} 알케닐, C_1-C_{20} 알키닐, 아릴 및 헤테로아릴 잔기들로 이루어진 군에서 선택되고;

[0367] R_5 및 R_{35} 은 독립적으로 H, $-C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2OR_6$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2OR_6$, Cl, F, Br, I, C_1-C_{20} 알킬, C_1-C_{20} 시클로알킬, C_1-C_{20} 알킬옥실, C_1-C_{20} 시클로알킬옥실, C_1-C_{20} 알케닐, C_1-C_{20} 시클로알케닐, C_1-C_{20} 시클로알키닐, C_1-C_{20} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, $C(=O)-W$, 및 W로 이루어진 군에서 선택되고;

[0368] R_6 , R_{36} 및 R_{46} 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, Na^+ , K^+ , $C(=O)R_5$, 2-옥소-1-이미다졸리딘일, 페닐, 5-인다닐, 2,3-디히드로-1H-인덴-5-일, 4-히드록시-1,5-나프티리딘-3-일, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 시클로알킬, C_1-C_{12} 알킬옥실,

C₁-C₁₂ 시클로알킬옥실, C₁-C₁₂ 알케닐, C₁-C₁₂ 시클로알케닐, C₁-C₁₂ 시클로알키닐, C₁-C₁₂ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C(=O)-W, 및 W로 이루어진 군에서 선택되고;

[0369] R₇ 및 R₃₇은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₃NHC(=O)CH₂CH(NHR₈)C(=O), R₅N=C(NHR₆)NHC(=O)-, C(=O)CH₃, C(=O)R₆, PO(OR₅)OR₆, C₁-C₂₀ 알킬, C₁-C₂₀ 알킬옥실, C₁-C₂₀ 알케닐, C₁-C₂₀ 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C(=O)-W, 및 W로 이루어진 군에서 선택되고;

[0370] R₈ 및 R₃₈은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₃, C₂H₅, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂Br, CH₂CH₂I, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂NR₆R₇, CH(NHR₇)CH₂C(=O)NH₂, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, R₆, C(=O)R₆, C(=O)NH₂, CH₂C(=O)NH₂, CH₂OC(=O)NH₂, PO(OR₅)OR₆, C(CH₃)₂C(=O)OR₆, CH(CH₃)C(=O)OR₆, CH₂C(=O)OR₆, C(=O)-W로 이루어진 군에서 선택되고;

[0371] X₂는 없음, H, CH₂(CH₂)_nOR₈, Cl, F, Br, I, NO₂, CN, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, OCF₃, OC₂F₅, NH₂, NHR₆, CH₃, C₂H₅, R₆, C(=O)NH₂, CH₂OC(=O)NH₂, CH₂C(=O)OR₅, CH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂, CH₂(CH₂)_nSO₃R₅, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알킬티오, C₁₋₈ 알킬아미노, 및 C₁₋₈ 알킬옥실로 이루어진 군에서 선택되고;

[0372] X₃는 없음, H, N₃, SO₃W, F, Cl, Br, OH, OCH₃, OR₆, CH₃, R₆, C(=O)OW, OW, 및 I로 이루어진 군에서 선택되고;

[0373] X₄는 없음, N, CH, 및 CY₁로 이루어진 군에서 선택되고;

[0374] X₅ 및 X₃₅는 독립적으로 없음, C(=O), C(=S), OC(=O), CH₂, CH, S, O 및 NR₅로 이루어진 군에서 선택되고;

[0375] 각각의 Y₁, Y₃₁, Y₂, Y₃₂, Y₃, 및 Y₄는 독립적으로 H, OH, OW, OC(=O)W, OC(=O)CH₃, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, SO₃R₆, CH₂OR₆, CH₂OC(=O)R₆, CH₂C(=O)OR₈, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₂, R₆SO₂, R₆SO₃OR₆, CH₃SO₃, R₆SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CH=CHC(=O)NHCH₂C(=O)OW, CH₂(CH₂)_nNR₅R₆, CH₂(CH₂)_nOR₆, CH(C(=O)NH₂)NHR₆, CH₂C(=O)NH₂, F, Br, I, 및 Cl로 이루어진 군에서 선택되고;

[0376] Z, AA, HA, R, R_s, Y, R₁₁-R₁₆, X, L₁, L₂, L₄, L₃₁, L₃₂, L₃₄ 및 W는 상기에서 정의된 바와 같고;

[0377] 임의의 CH₂ 기들은 O, S, NR₆ 또는 임의의 기타 약학적으로 허용되는 기들로 치환될 수 있다.

[0378] 본원에 사용되는, 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 대상체에서 적용하기에 안전한 본 발명 화합물의 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염은 본 발명 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염은 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 과모에이트 (즉, 1,11-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 화합물은 각종 아미노산과의 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 및 디에탄올아민 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용되는 염에 대한 고찰을 위해서는 본원에 참조로 포함된 문헌 [BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1 - 19 (1977)]을 참조한다.

[0379] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알킬"은 포화된 알킬 기, 알케닐 기 및 알키닐 기를 포함하는, 분지되거나 분지되지 않은, 포화되거나 비포화된, 1가 또는 다가 탄화수소 기를 의미한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데케닐, 운데세닐, 도데세닐, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 이소부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐, 운데시닐, 도데시닐, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데실렌, 운데실렌 및 도데실렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 양태에서, 탄화수소 기는, 탄소수가 1 내지 30이다. 특정 양태에서, 탄화수소 기는, 탄소수가 1 내지 20이다. 특정 양태에서, 탄화수소 기는, 탄소수가 1 내지 12이다.

- [0380] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "시클로알킬"은 적어도 하나의 환을 함유하고 방향족 환이 없는 알킬을 의미한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실 및 시클로도데실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 양태에서, 탄화수소 사슬은, 탄소수가 1 내지 30이다. 특정 양태에서, 탄화수소 기는, 탄소수가 1 내지 20이다. 특정 양태에서, 탄화수소 기는, 탄소수가 1 내지 12이다.
- [0381] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "헤테로시클로알킬"은, 적어도 하나의 환 원자가 비-탄소 원자인 시클로알킬을 의미한다. 비-탄소 환 원자의 예는 S, O 및 N을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0382] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알콕실"은 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 의미하며, 이는 하나 이상의 산소 원자를 포함한다. 알콕실의 예는 $-CH_2-OH$, $-OCH_3$, $-O-R_e$, $-R_e-OH$, $R_{e1}-O-R_{e2}$ 을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기에서 R_e , R_{e1} 및 R_{e2} 는 동일하거나 상이한 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬일 수 있다
- [0383] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알킬 할라이드"는, 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 할로젠 원자를 함유하는 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 의미한다. 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 알킬 할라이드의 예는 제한적이지 않지만 $-R_e-F$, $-R_e-Cl$, $-R_e-Br$, $-R_e-I$, $-R_e(F)-$, $-R_e(Cl)-$, $-R_e(Br)-$ 및 $-R_e(I)-$ 을 포함하고, 여기에서 R_e 는 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0384] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알킬티오"는, 하나 이상의 황 원자를 함유하는 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 의미한다. 알킬티오의 예는 제한적이지 않지만 $-CH_2-SH$, $-SCH_3$, $-S-R_e$, $-R_e-SH$, $-R_{e1}-S-R_{e2}$ 을 포함하고, 여기에서 R_e , R_{e1} 및 R_{e2} 는 동일하거나 상이한 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0385] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알킬아미노"는, 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 의미한다. 알킬아미노의 예는 제한적이지 않지만 $-CH_2-NH$, $-NCH_3$, $-N(R_{e1})-R_{e2}$, $-N-R_e$, $-R_e-NH_2$, $-R_{e1}-N-R_{e2}$ 및 $-R_e-N(R_{e1})-R_{e2}$ 을 포함하고, 여기에서 R_e , R_{e1} 및 R_{e2} 는 동일하거나 상이한 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.
- [0386] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "알킬카보닐"은, 하나 이상의 카보닐 기를 함유하는 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 의미한다. 알킬카보닐 기의 예는 제한되지는 않지만 알데하이드 기($-R_e-C(O)-H$), 케톤기($-R_e-C(O)-R_{e1}$), 카복실산 기($R_e-C(=O)OH$), 에스테르 기($-R_e-C(=O)O-R_{e1}$), 카복사미드 ($-R_e-C(=O)O-N(R_{e1})R_{e2}$), 예논 기($-R_e-C(O)-C(R_{e1})=C(R_{e2})R_{e3}$), 아실 할라이드 기($-R_e-C(O)-X_h$) 및 산 무수물 기($-R_e-C(O)-O-C(O)-R_{e1}$)를 포함하고, 여기서, R_e , R_{e1} , R_{e2} 및 R_{e3} 은 동일하거나 상이한 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; X_h 는 할로젠이다.
- [0387] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "퍼플루오로알킬"은, 하나 이상의 플루오로 기를 함유하는 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 의미하며, 퍼플루오로메틸, 퍼플루오로에틸, 퍼플루오로프로필을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0388] 본원에 사용되는, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 환을 포함하는 화학 구조를 의미한다. 특정 양태에서, 환 원자는 모두 탄소이다. 특정 양태에서, 하나 이상의 환 원자는 비-탄소, 예를 들면, 산소, 질소 또는 황 ("헤테로아릴")이다. 아릴의 예는 페닐, 벤질, 나프탈레닐, 안트라세닐, 피리디닐, 퀴노일, 이소퀴노일, 피라지닐, 퀴놀살리닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 피리다지닐, 신놀리닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 푸리닐, 인돌릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 피롤릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 티오펜닐, 벤조티오펜닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 옥사졸릴, 벤족사졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 티악솔릴, 구아니디노 및 벤조티아졸릴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0389] 특정 양태에서, HPP의 이송 단위는 HPP를 하나 이상의 생체 장벽을 통해 이송하거나 횡단하는 것을 촉진 (예를 들면, 모 약물보다 > 약 20배, > 약 50배, > 약 100배, > 약 300배, > 약 500배, > 약 1,000배, > 약 10,000배 더 빠르게)할 수 있는 양성자성 아민기를 포함한다. 특정 양태에서, 양성자성 아민기는 실질적으로 생리학적 pH에서 양성자화된다. 특정 양태에서, 아민기는 가역적으로 양성자화되고 탈양성자화될 수 있다. 특정 양태에서,

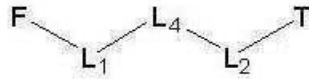
최소한 하나의 자유 아미노기를 가지는 항균제 및 항균제-관련 화합물들에 있어서 관능성 단위는 또한 하나 이상의 이송 가능한 단위들을 함유할 수 있다.

[0390] 특정 양태에서, 양성자성 아민기는 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 1급 아민기, 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 2급 아민기, 및 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 3급 아민기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0391] 특정 양태들에서, 양성자화 아민기는 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한 상기에서 정의된 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 1급 아민기, 화학식 W-1, 화학식 W-2, 화학식 W-3, 화학식 W-4, 화학식 W-5, 화학식 W-6, 화학식 W-7, 화학식 W-8, 화학식 W-9, 화학식 W-10, 화학식 W-11, 화학식 W-12, 화학식 W-13, 화학식 W-14, 화학식 W-15, 화학식 W-16, 화학식 W-17 및 화학식 W-18로 이루어진 군에서 선택된다.

[0392] 특정 양태에서, HPP의 관능성 단위 및 이송 단위를 공유결합으로 연결하는 링커는, HPP가 하나 이상의 BB를 통과한 후 절단될 수 있는 결합을 포함한다. 절단가능한 결합은 예를 들면 공유 결합, 에테르, 티오에테르, 아미드, 에스테르, 티오에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 포스페이트 또는 옥심 결합을 포함한다.

[0393] 특정 양태들에서, 항균제 및 항균제-관련 화합물의 HPP는 다음 화학식 L-1 및 이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 가지고:



[0394]
[0395] 화학식 L-1

[0396] 여기에서:

[0397] F는 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP의 관능성 단위이다. F의 예로는 상기된 바와 같은 화학식 F-1, 화학식 FP-1, 화학식 FP-2, 화학식 FP-3, 화학식 FP-4, 화학식 FP-5, 화학식 FP-6, 화학식 FP-7, 화학식 FP-8, 화학식 FP-9, 화학식 FP-10, 화학식 FP-11, 화학식 FP-12, 화학식 FP-13, 화학식 FP-14, 화학식 FP-15, 화학식 FP-16, 화학식 FP-17, 화학식 FP-18, 화학식 FP-19, 화학식 FP-20, 화학식 FP-21, 화학식 FP-22, 화학식 FP-23, 화학식 FP-24, 화학식 FP-25, 화학식 FP-26, 화학식 FP-27, 화학식 FP-28, 화학식 FP-29, 화학식 FP-30, 화학식 FP-31, 화학식 FP-32, 화학식 FP-33, 화학식 FP-34, 화학식 FP-35, 화학식 FP-36, 화학식 FP-37, 화학식 FP-38, 화학식 FP-39, 화학식 FP-40, 화학식 FP-41, 화학식 FP-42, 화학식 FP-43, 화학식 FP-44, 화학식 FP-45, 화학식 FP-46, 화학식 FP-47, 화학식 FP-48, 화학식 FP-49, 화학식 FP-50, 화학식 FP-51, 화학식 FP-52, 화학식 FP-53, 화학식 FP-54, 화학식 FP-55, 화학식 FP-56, 화학식 FP-57, 화학식 FP-58, 화학식 FP-59, 화학식 FP-60, 화학식 FP-61, 화학식 FP-62, 화학식 FP-63, 화학식 FP-64, 화학식 FP-65, 화학식 FP-66, 화학식 FP-67, 화학식 FP-68, 화학식 FP-69, 화학식 FP-70, 화학식 FP-71, 화학식 FP-72, 화학식 FP-73, 화학식 FP-74, 화학식 FP-75, 화학식 FP-76, 화학식 FP-77, 화학식 FP-78, 화학식 FP-79, 화학식 FP-80, 화학식 FP-81, 화학식 FP-82, 화학식 FP-83, 화학식 FP-84, 화학식 FP-85, 화학식 FP-86, 화학식 FI-1, 화학식 FI-2, 화학식 FI-3, 화학식 FI-4, 화학식 FI-5, 화학식 FI-6, 화학식 FI-7, 화학식 FI-8, 화학식 FI-9, 화학식 FI-10, 화학식 FI-11, 화학식 FI-12, 화학식 FI-13, 화학식 FI-14, 화학식 FI-15, 화학식 FI-16, 화학식 FI-17, 화학식 FI-18, 화학식 FI-19, 화학식 FI-20, 화학식 FI-21, 화학식 FI-22, 화학식 FI-23, 화학식 FI-24, 화학식 FI-25, 화학식 FI-26, 화학식 FI-27, 화학식 FI-28, 화학식 FI-29, 화학식 FI-30, 화학식 FI-31, 화학식 FI-32, 화학식 FI-33, 화학식 FS-1, 화학식 FS-2, 화학식 FS-3, 화학식 FS-4, 화학식 FS-5, 화학식 FS-6, 화학식 FS-7, 화학식 FS-8, 화학식 FS-9, 화학식 FS-10, 화학식 FS-11, 화학식 FS-12, 화학식 FS-13, 화학식 FS-14, 화학식 FS-15, 화학식 FS-16, 화학식 FS-17, 화학식 FS-18, 화학식 FS-19, 화학식 FS-20, 화학식 FT-1, 화학식 FT-2, 화학식 FT-3, 화학식 FT-4, 화학식 FT-5, 화학식 FT-6, 화학식 FT-7, 화학식 FT-8, 화학식 FT-9, 화학식 FT-10, 화학식 FT-11, 화학식 FT-12, 화학식 FT-13, 화학식 FT-14, 화학식 FT-15, 및 화학식 FT-16을 포함하고;

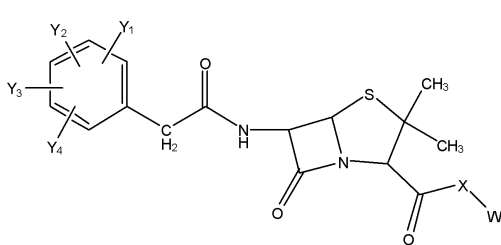
[0398] T는 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP의 이송 단위이다. 예를 들면, T는 양성자화 아민기, 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 1급 아민기, 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 2급 아민기, 및 약학적으로 허용되는 치환된 및 비치환된 3급 아민기, 상기에서 정의된 화학식 W-1, 화학식 W-2, 화학식 W-3, 화학식 W-4, 화학식 W-5, 화학식 W-6, 화학식 W-7, 화학식 W-8, 화학식 W-9, 화학식 W-10, 화학식 W-11, 화학식 W-12, 화학식 W-13, 화학식 W-14, 화학식 W-15, 화학식 W-16, 화학식 W-17 및 화학식 W-18로 이루어진 군에서 선택되고;

[0399]

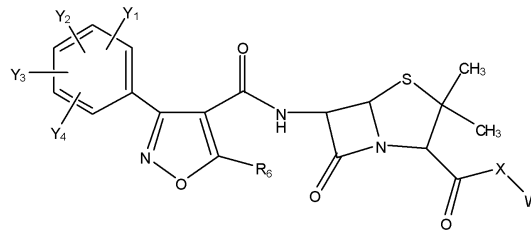
L₁, L₃₁, L₂, L₃₂, L₄, 및 L₃₄은 상기에서 정의된 바와 같고, 특정 양태들에서, -L₁-L₄-L₂- 및 -L₃₁-L₃₄-L₃₂-은 독립적으로 -O-, -X-, -O-X-, -N-X-, -S-X-, -X₅-, -O-X₅-, -N-X₅-, -S-X₅-, -O-X₇-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -C(=O)-N-, 및 C(=O)-X-로 이루어진 군에서 선택되고 여기에서 X, X₅ 및 X₇은 상기에서 정의된다.

[0400]

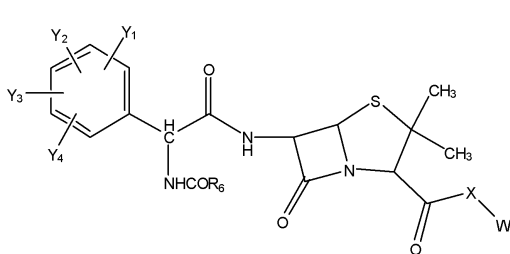
특정 양태들에서, 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 HPC는 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한 화학식 P-1, 화학식 P-2, 화학식 P-3, 화학식 P-4, 화학식 P-5, 화학식 P-6, 화학식 P-7, 화학식 P-8, 화학식 P-9, 화학식 P-10, 화학식 P-11, 화학식 P-12, 화학식 P-13, 화학식 P-14, 화학식 P-15, 화학식 P-16, 화학식 P-17, 화학식 P-18, 화학식 P-19, 화학식 P-20, 화학식 P-21, 화학식 P-22, 화학식 P-23, 화학식 P-24, 화학식 P-25, 화학식 P-26, 화학식 P-27, 화학식 P-28, 화학식 P-29, 화학식 P-30, 화학식 P-31, 화학식 P-32, 화학식 P-33, 화학식 P-34, 화학식 P-35, 화학식 P-36, 화학식 P-37, 화학식 P-38, 화학식 P-39, 화학식 P-40, 화학식 P-41, 화학식 P-42, 화학식 P-43, 화학식 P-44, 화학식 P-45, 화학식 P-46, 화학식 P-47, 화학식 P-48, 화학식 P-49, 화학식 P-50, 화학식 P-51, 화학식 P-52, 화학식 P-53, 화학식 P-54, 화학식 P-55, 화학식 P-56, 화학식 P-57, 화학식 P-58, 화학식 P-59, 화학식 P-60, 화학식 P-61, 화학식 P-62, 화학식 P-63, 화학식 P-64, 화학식 P-65, 화학식 P-66, 화학식 P-67, 화학식 P-68, 화학식 P-69, 화학식 P-70, 화학식 P-71, 화학식 P-72, 화학식 P-73, 화학식 P-74, 화학식 P-75, 화학식 P-76, 화학식 P-77, 화학식 P-78, 화학식 P-79, 화학식 P-80, 화학식 P-81, 화학식 P-82, 화학식 P-83, 화학식 P-84, 화학식 P-85, 화학식 P-86, 화학식 I-1, 화학식 I-2, 화학식 I-3, 화학식 I-4, 화학식 I-5, 화학식 I-6, 화학식 I-7, 화학식 I-8, 화학식 I-9, 화학식 I-10, 화학식 I-11, 화학식 I-12, 화학식 I-13, 화학식 I-14, 화학식 I-15, 화학식 I-16, 화학식 I-17, 화학식 I-18, 화학식 I-19, 화학식 I-20, 화학식 I-21, 화학식 I-22, 화학식 I-23, 화학식 I-24, 화학식 I-25, 화학식 I-26, 화학식 I-27, 화학식 I-28, 화학식 I-29, 화학식 I-30, 화학식 I-31, 화학식 I-32, 화학식 I-33, 화학식 S-1, 화학식 S-2, 화학식 S-3, 화학식 S-4, 화학식 S-5, 화학식 S-6, 화학식 S-7, 화학식 S-8, 화학식 S-9, 화학식 S-10, 화학식 S-11, 화학식 S-12, 화학식 S-13, 화학식 S-14, 화학식 S-15, 화학식 S-16, 화학식 S-17, 화학식 S-18, 화학식 S-19, 화학식 S-20, 화학식 T-1, 화학식 T-2, 화학식 T-3, 화학식 T-4, 화학식 T-5, 화학식 T-6, 화학식 T-7, 화학식 T-8, 화학식 T-9, 화학식 T-10, 화학식 T-11, 화학식 T-12, 화학식 T-13, 화학식 T-14, 화학식 T-15, 및 화학식 T-16으로 이루어진 군에서 선택된 구조를 포함하고:



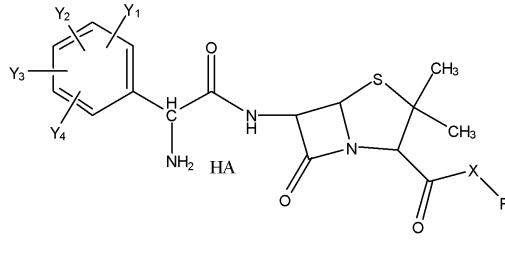
화학식 P-1



화학식 P-2

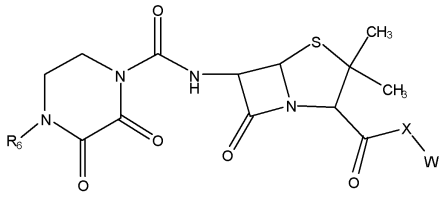


화학식 P-3

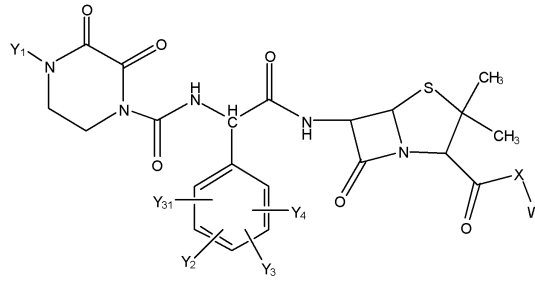


화학식 P-4

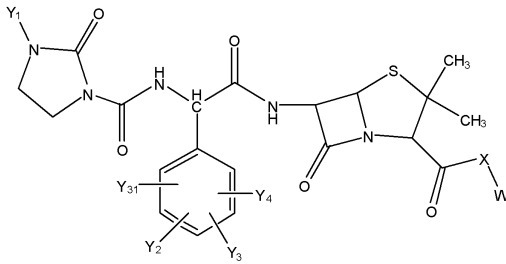
[0401]



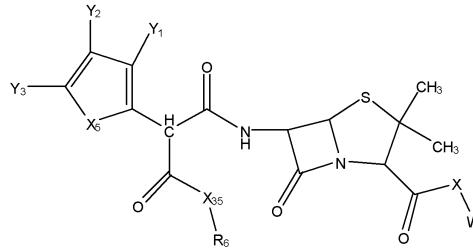
화학식 P-5



화학식 P-6

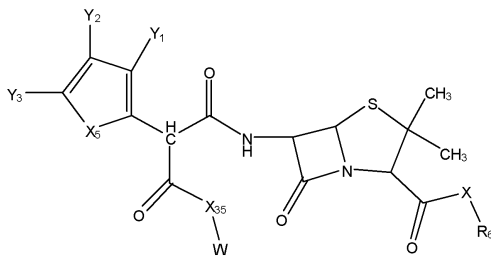


화학식 P-7

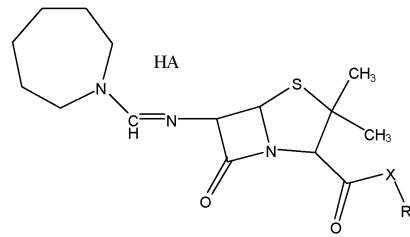


화학식 P-8

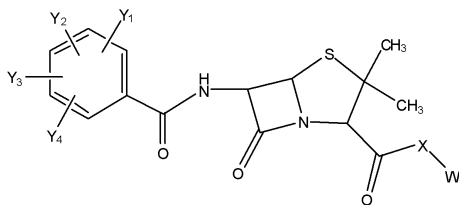
[0402]



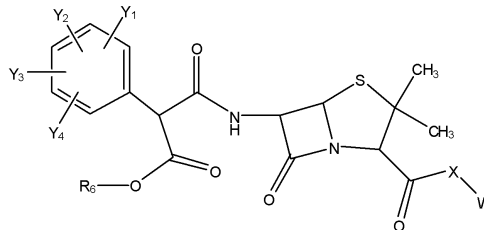
화학식 P-9



화학식 P-10

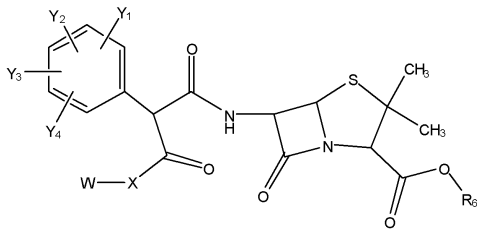


화학식 P-11

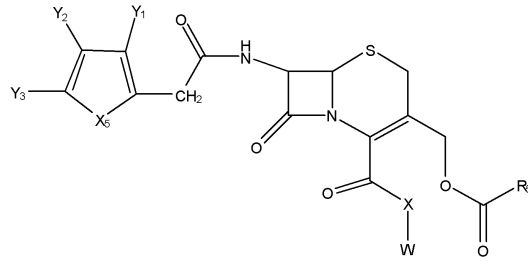


화학식 P-12

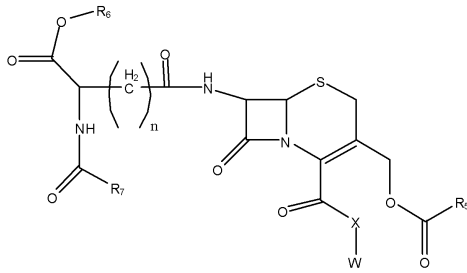
[0403]



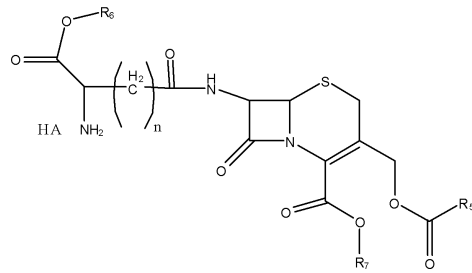
화학식 P-13



화학식 P-14

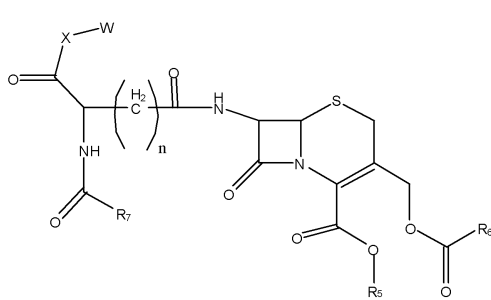


화학식 P-15

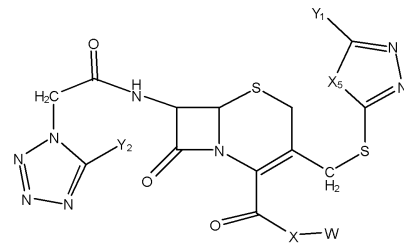


화학식 P-16

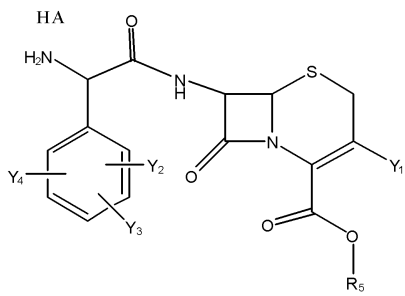
[0404]



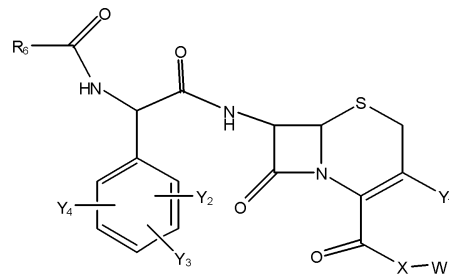
화학식 P-17



화학식 P-18

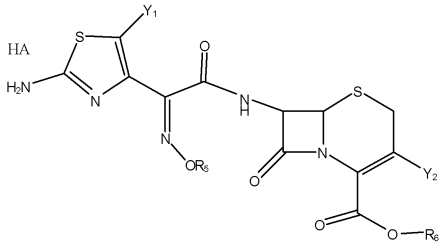


화학식 P-19

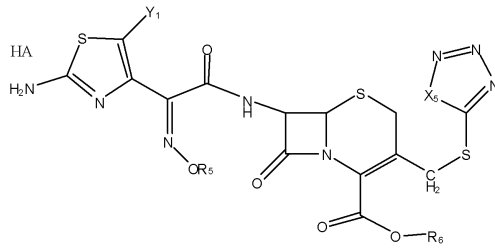


화학식 P-20

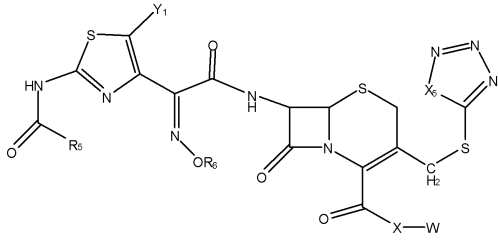
[0405]



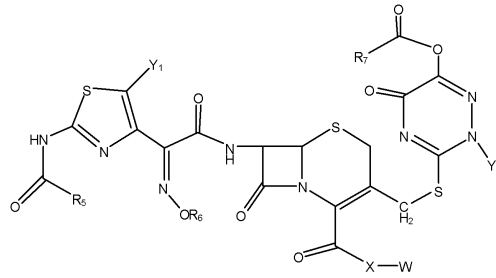
화학식 P-29



화학식 P-30

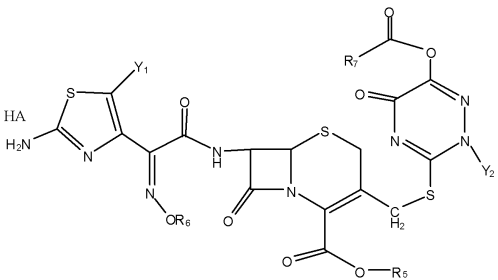


화학식 P-31

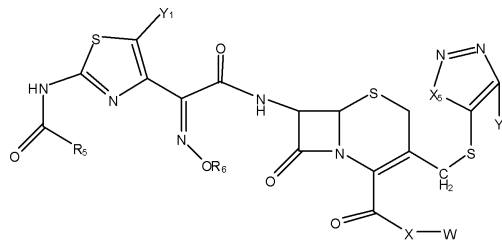


화학식 P-32

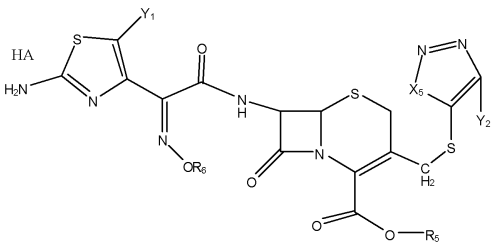
[0408]



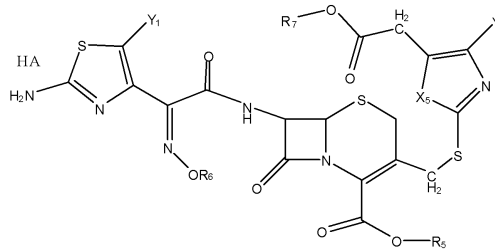
화학식 P-33



화학식 P-34

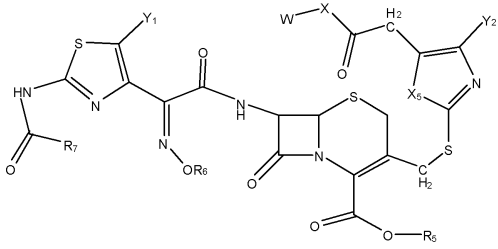


화학식 P-35

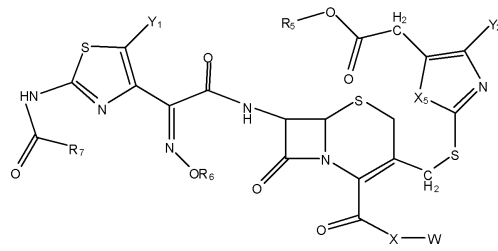


화학식 P-36

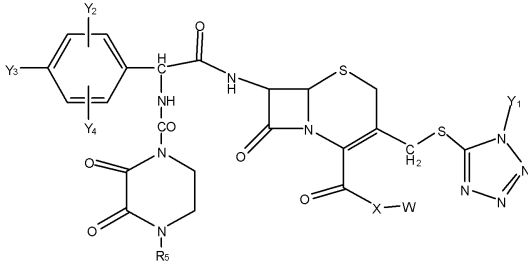
[0409]



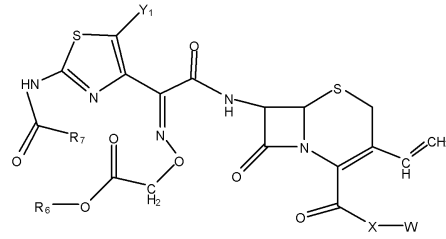
화학식 P-37



화학식 P-38

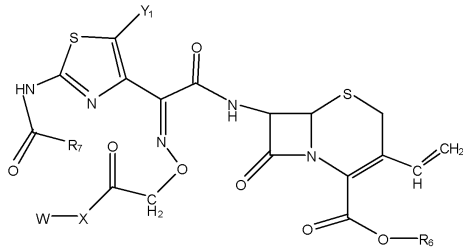


화학식 P-39

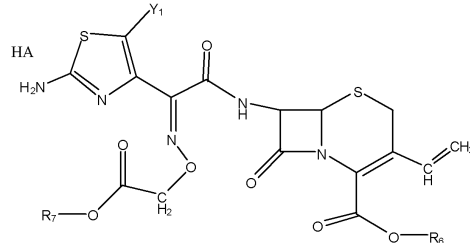


화학식 P-40

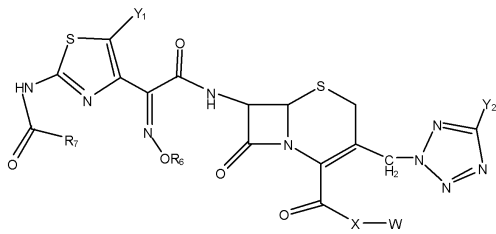
[0410]



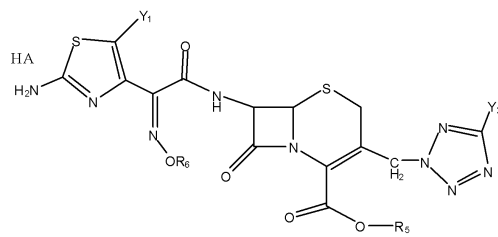
화학식 P-41



화학식 P-42

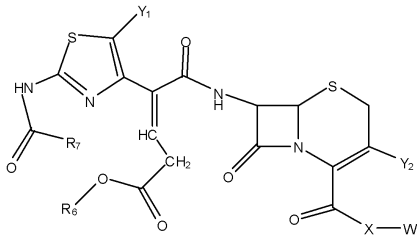


화학식 P-43

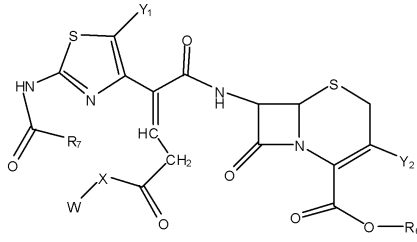


화학식 P-44

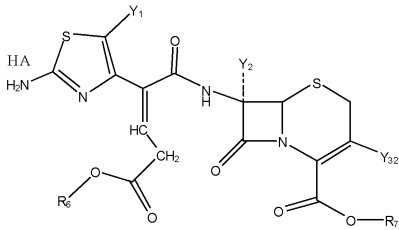
[0411]



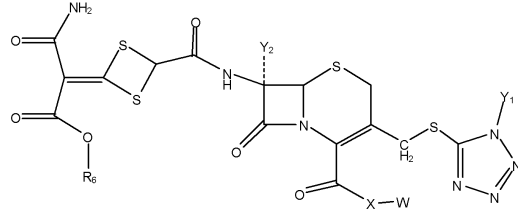
화학식 P-45



화학식 P-46

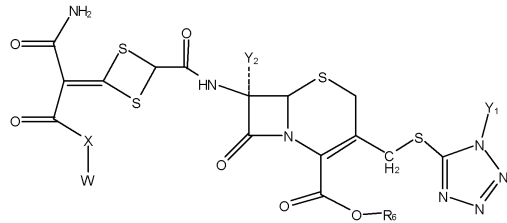


화학식 P-47

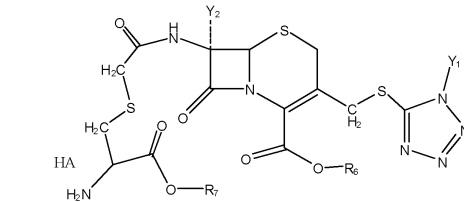


화학식 P-48

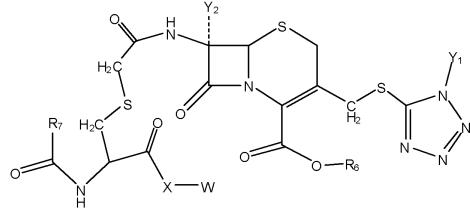
[0412]



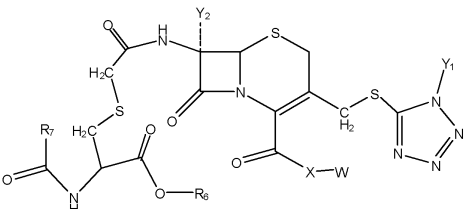
화학식 P-49



화학식 P-50

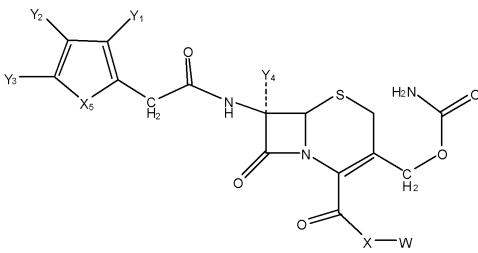


화학식 P-51

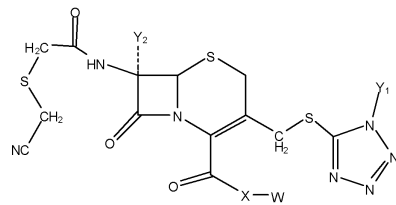


화학식 P-52

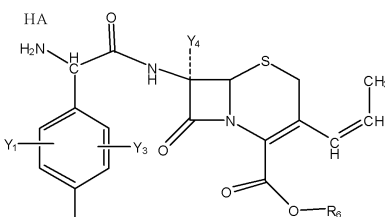
[0413]



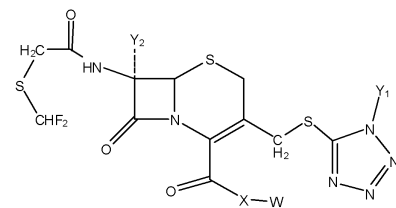
화학식 P-53



화학식 P-54

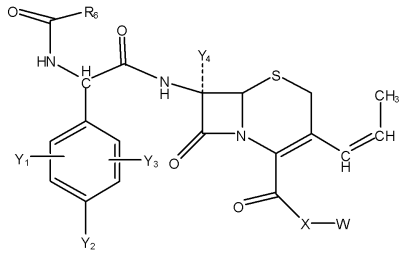


화학식 P-55

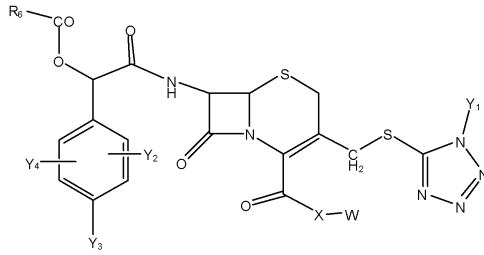


화학식 P-56

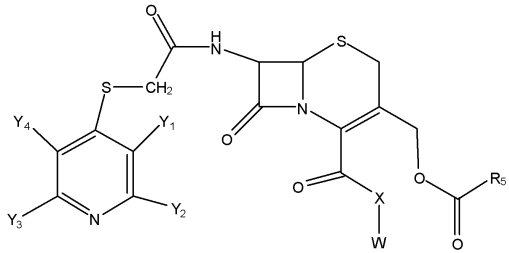
[0414]



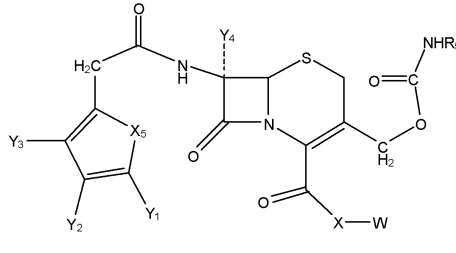
화학식 P-57



화학식 P-58

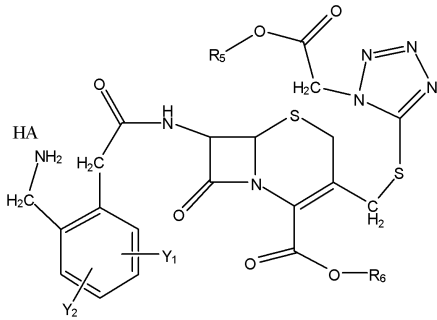


화학식 P-59

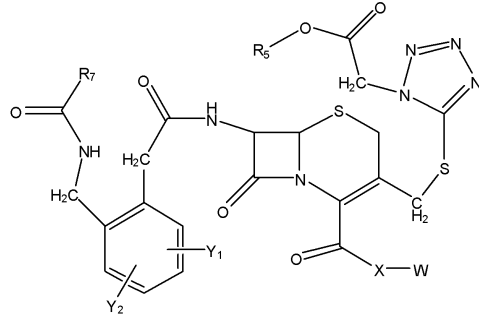


화학식 P-60

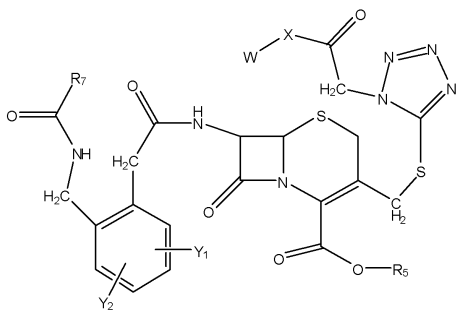
[0415]



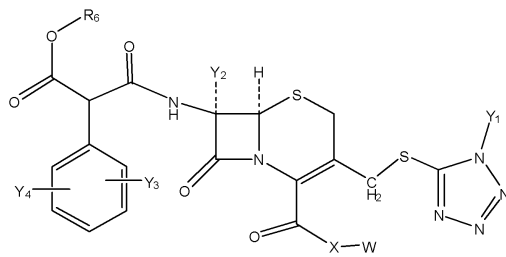
화학식 P-61



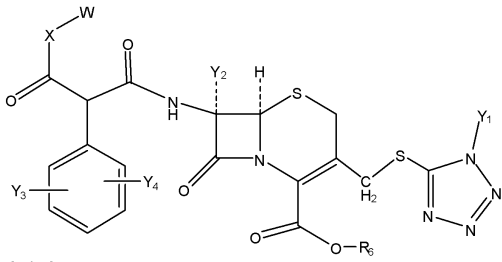
화학식 P-62



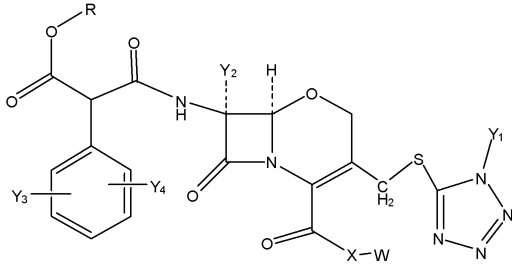
[0416]



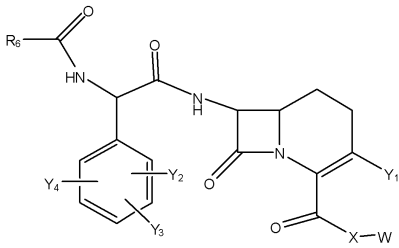
화학식 P-64



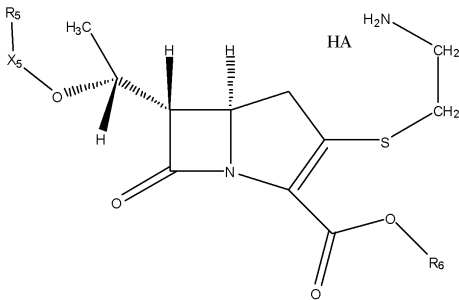
화학식 P-65



화학식 P-67

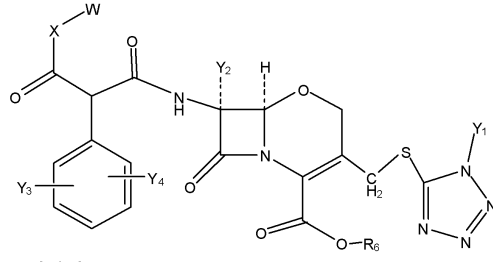


화학식 P-69

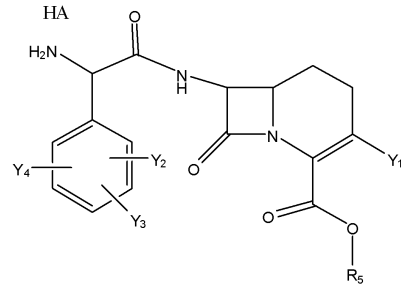


화학식 P-71

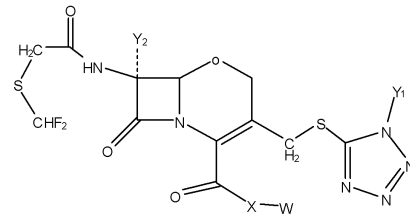
화학식 P-64



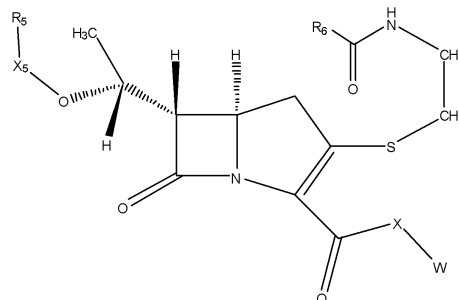
화학식 P-66



화학식 P-68



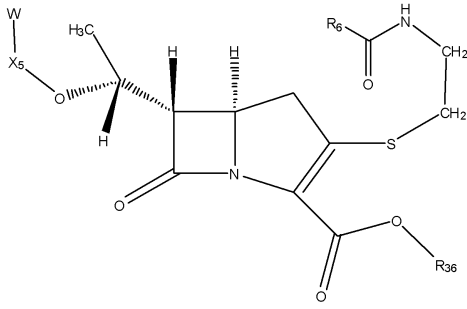
화학식 P-70



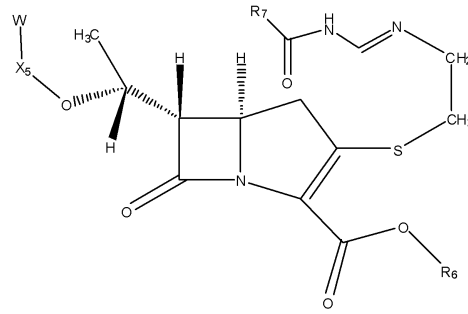
화학식 P-72

[0417]

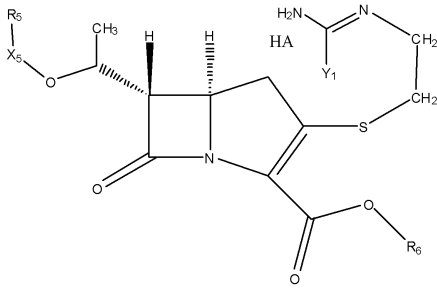
[0418]



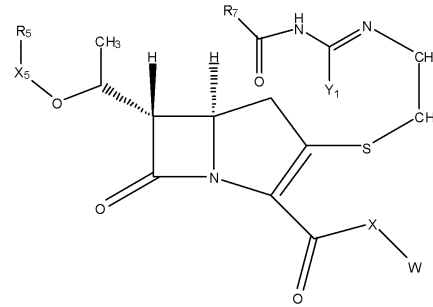
화학식 P-73



화학식 P-74

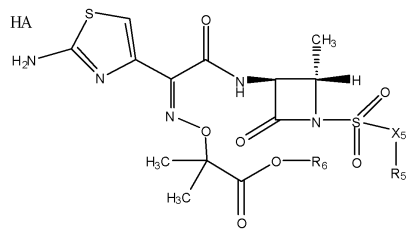


화학식 P-75

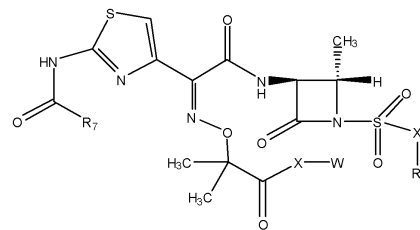


화학식 P-76

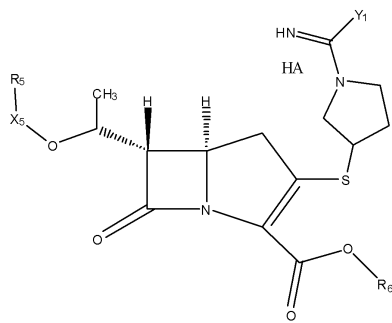
[0419]



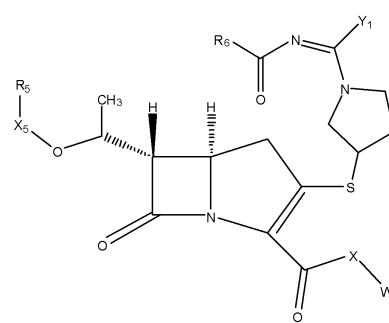
화학식 P-77



화학식 P-78

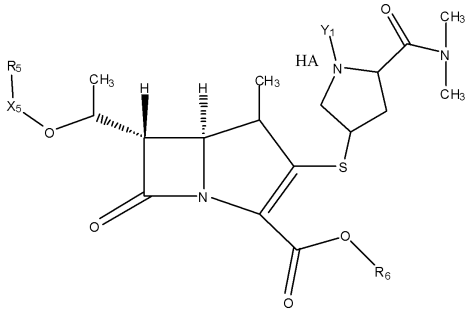


화학식 P-79

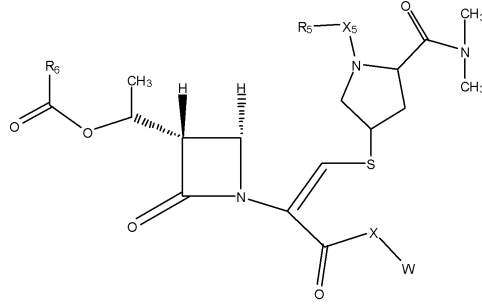


화학식 P-80

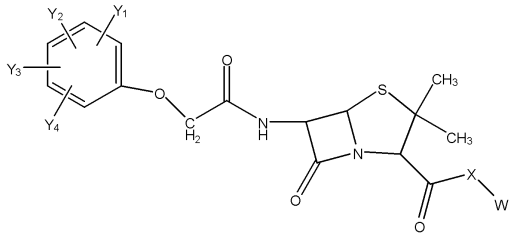
[0420]



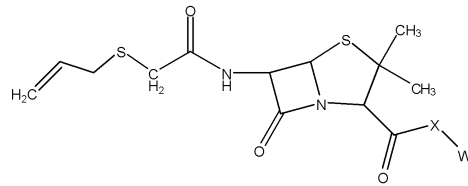
화학식 P-81



화학식 P-82

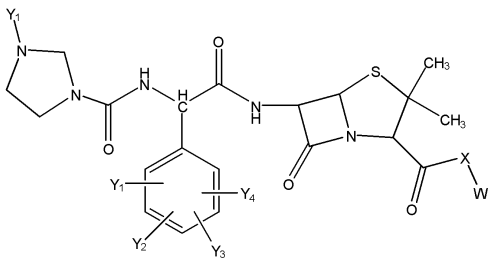


화학식 P-83

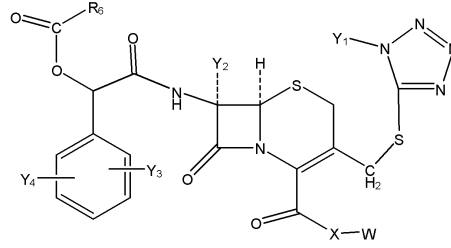


화학식 P-84

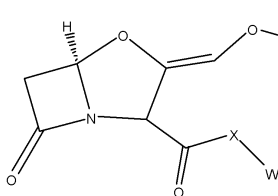
[0421]



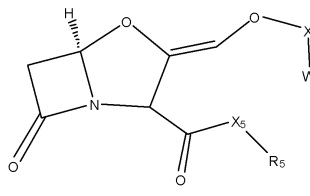
화학식 P-85



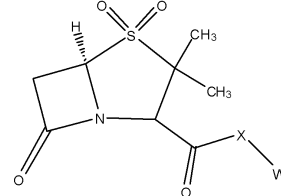
화학식 P-86



화학식 I-1

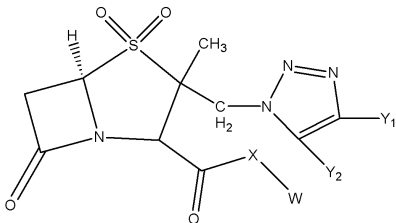


화학식 I-2

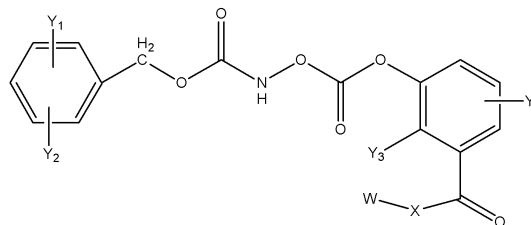


화학식 I-3

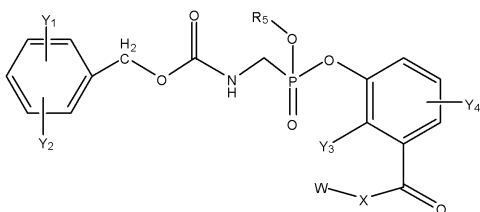
[0422]



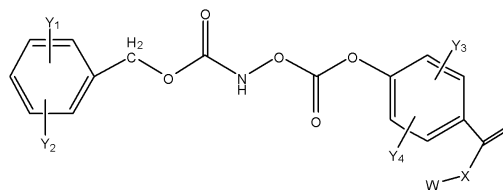
화학식 I-4



화학식 I-5

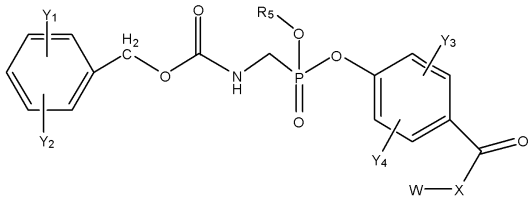


화학식 I-6

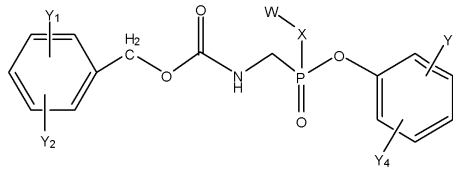


화학식 I-7

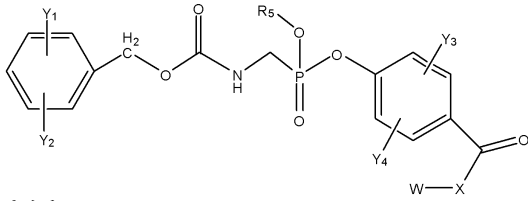
[0423]



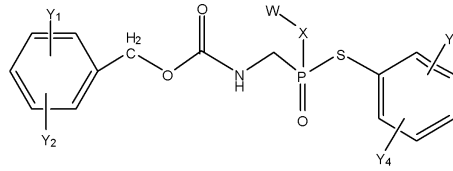
화학식 1-8



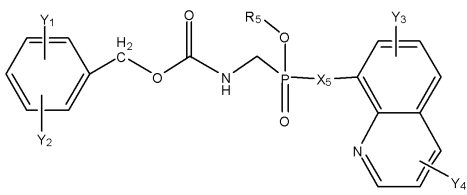
화학식 1-90



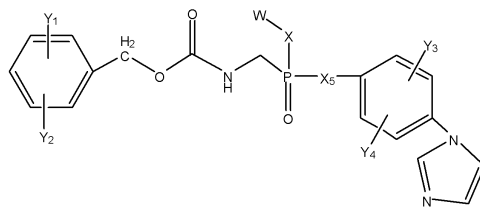
화학식 1-10



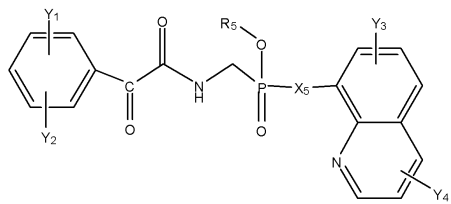
화학식 1-11



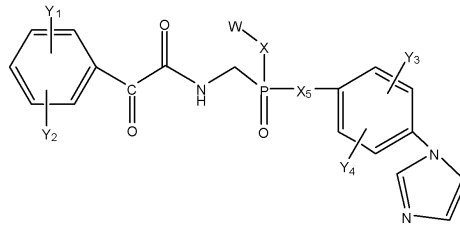
화학식 1-12



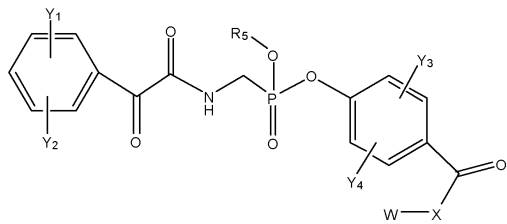
화학식 1-13



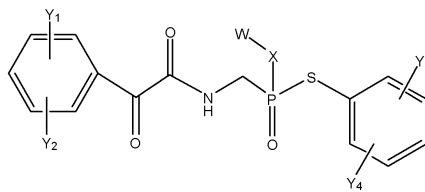
화학식 1-14



화학식 1-15



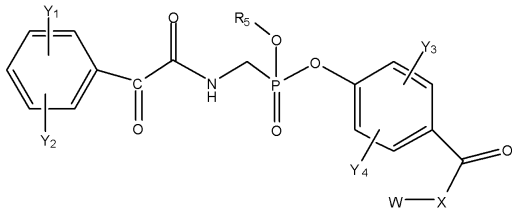
화학식 1-16



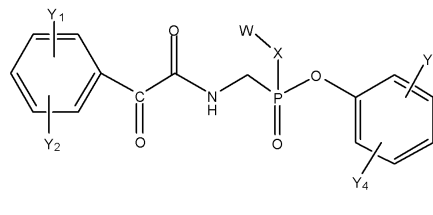
화학식 1-17

[0424]

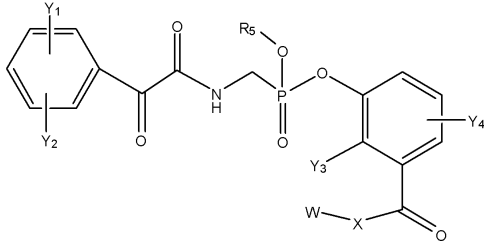
[0425]



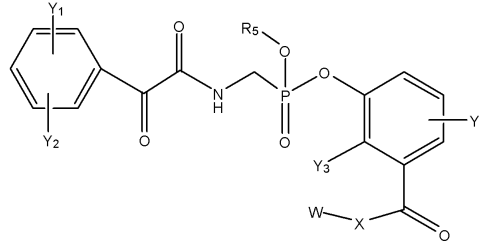
화학식 I-18



화학식 I-19

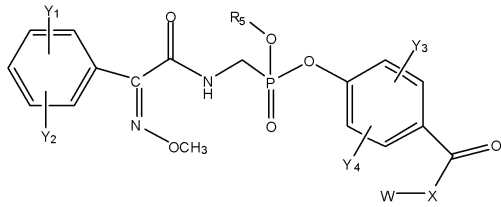


화학식 I-20

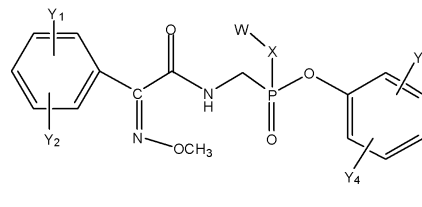


화학식 I-21

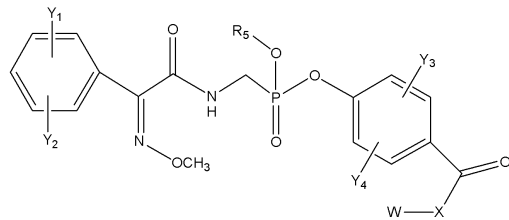
[0426]



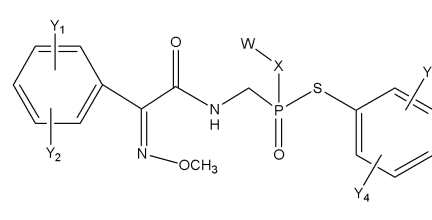
화학식 I-22



화학식 I-23

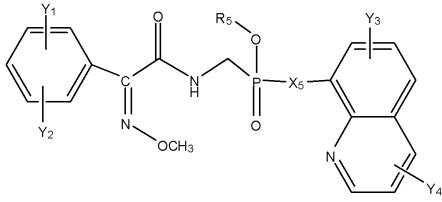


화학식 I-24

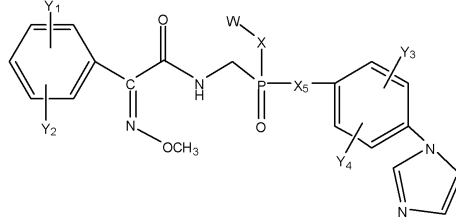


화학식 I-25

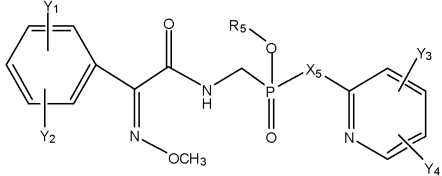
[0427]



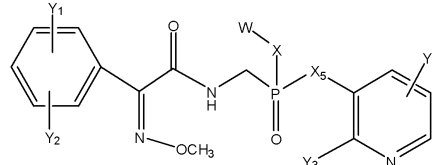
화학식 I-26



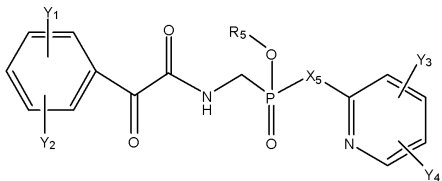
화학식 I-27



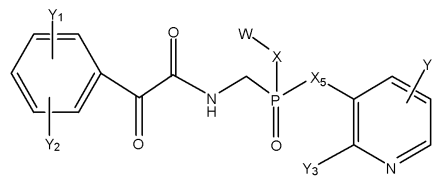
화학식 I-28



화학식 I-29

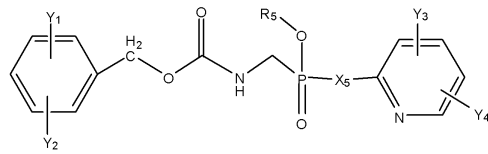


화학식 I-30

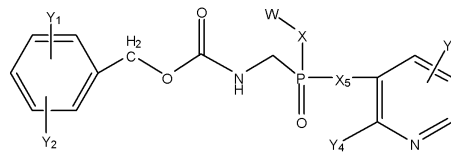


화학식 I-31

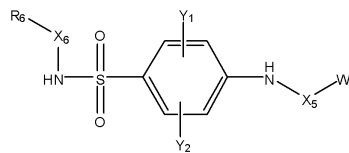
[0428]



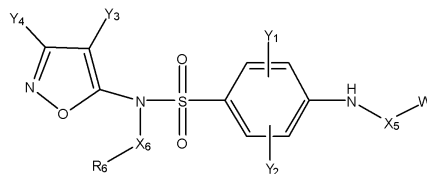
화학식 I-32



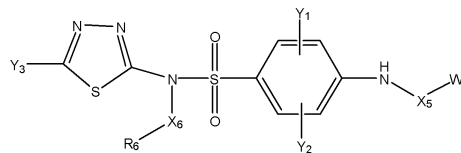
화학식 I-33



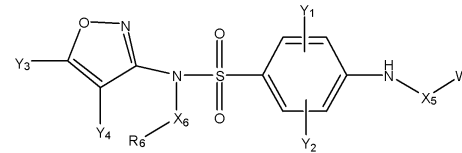
화학식 S-1



화학식 S-2

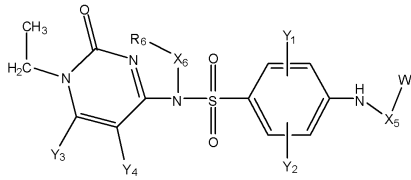


화학식 S-3

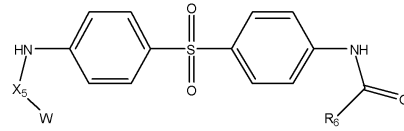


화학식 S-4

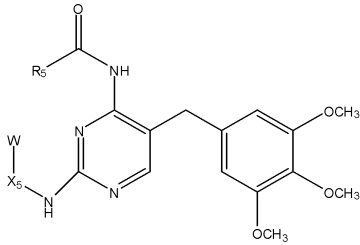
[0429]



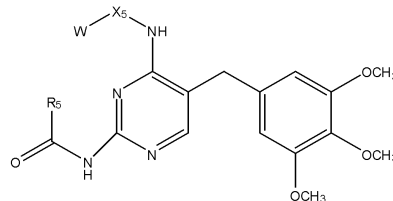
화학식 S-5



화학식 S-6

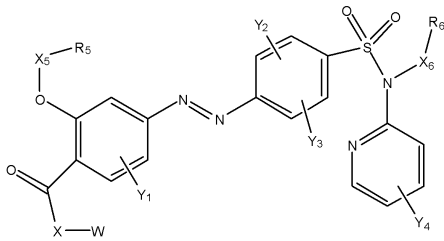


화학식 S-7

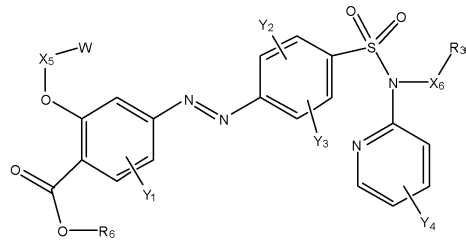


화학식 S-8

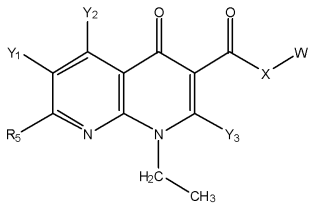
[0430]



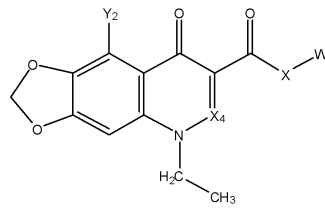
화학식 S-9



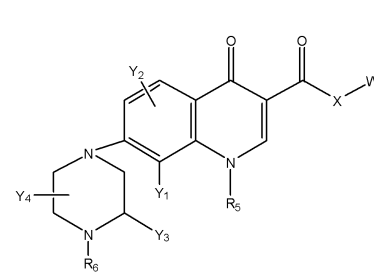
화학식 S-10



화학식 S-11

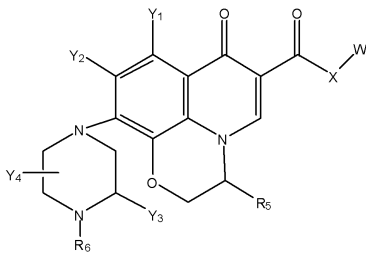


화학식 S-12

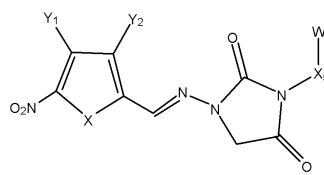


화학식 S-13

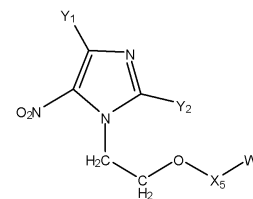
[0431]



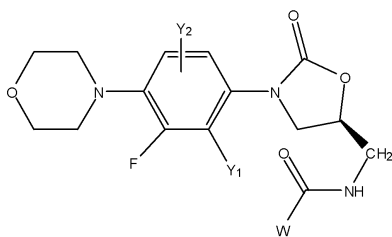
화학식 S-14



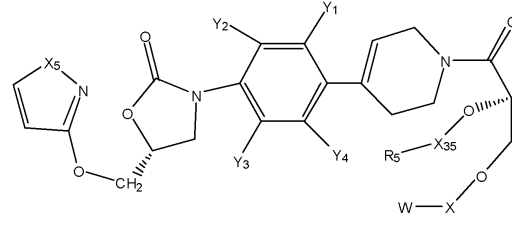
화학식 S-15



화학식 S-16

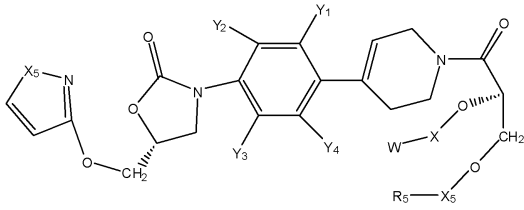


화학식 S-17

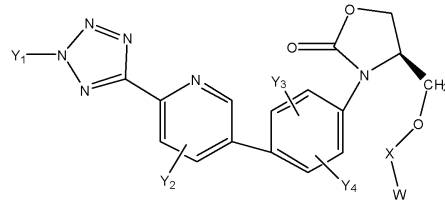


화학식 S-18

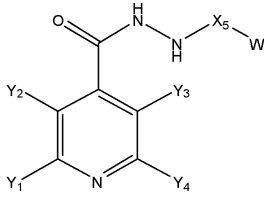
[0432]



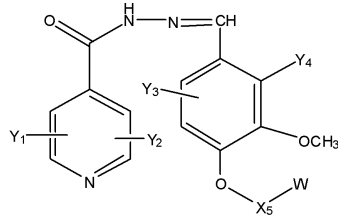
화학식 S-19



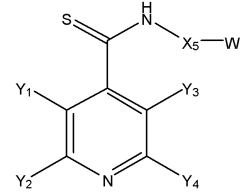
화학식 S-20



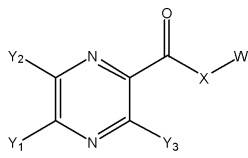
화학식 T-1



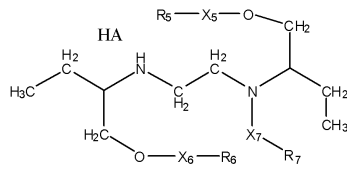
화학식 T-2



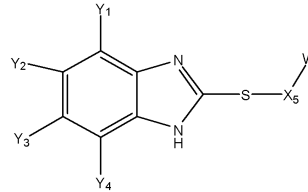
화학식 T-3



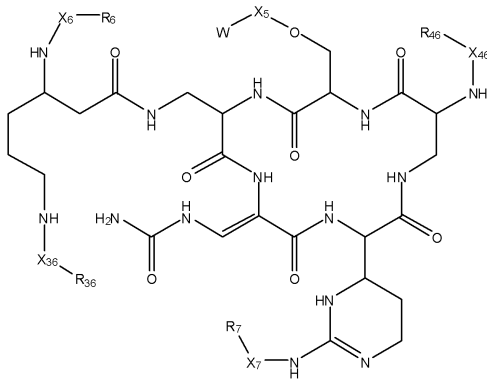
화학식 T-4



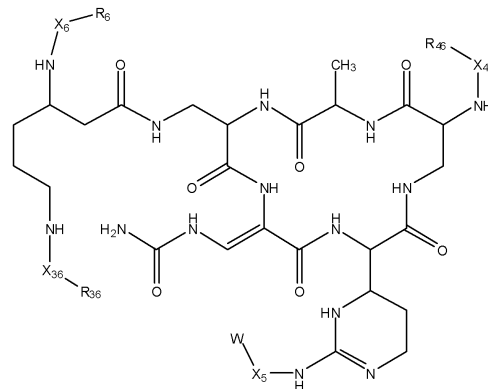
화학식 T-5



화학식 T-6



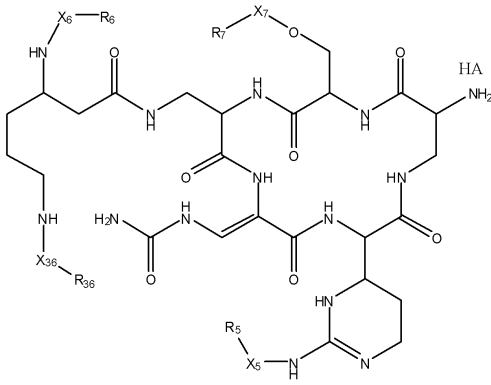
화학식 T-7



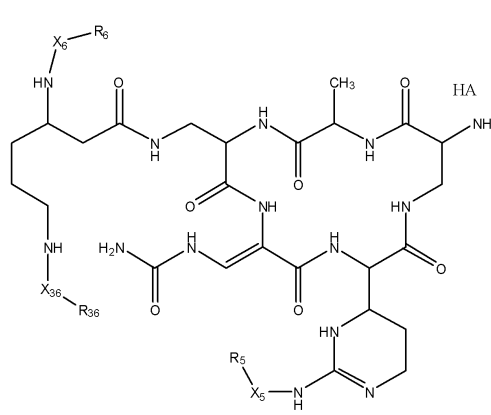
화학식 T-8

[0433]

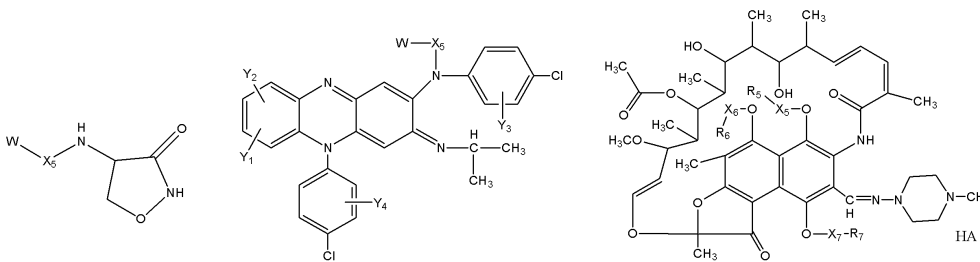
[0434]



화학식 T-9



화학식 T-10

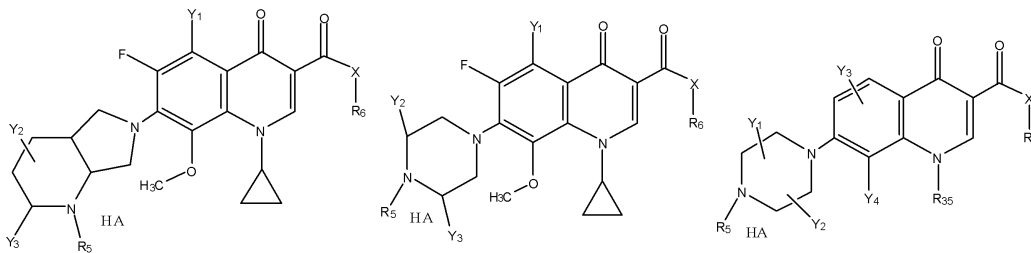


화학식 T-11

화학식 T-12

화학식 T-13

[0435]



화학식 T-14

화학식 T-15

화학식 T-16

[0436]

[0437]

여기에서:

[0438]

m, n, R₁, R₂, R₅, R₃₅, R₆, R₃₆, R₄₆, R₇, R₈, R₃₈, T, W, X, X₂, X₄, X₅, X₃₅, X₆, X₃₆, X₄₆, X₇, Y₁, Y₂, Y₃₁, Y₃₂, Y₃, Y₄, Z, AA, HA, R, R_s, 및 R₁₁-R₁₆은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0439]

II. HPP를 포함한 약학적 조성물

[0440]

본 발명의 다른 측면은 최소한 하나의 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0441]

본원에 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 하나의 위치, 체액, 조직, 기관 (내부 또는 외부), 또는 신체의 부위로부터 또 다른 위치, 체액, 조직, 기관 또는 신체의 부위로 HPP를 운반하거나 이송하는데 관여하는, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로-허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다.

[0442]

각 담체는 제형의 다른 성분, 예를 들면, HPP와 상용되고 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 생물학적 대상체의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 부합한다는 측면에서 "약학적으로 허용되는" 것이다.

[0443]

약학적으로 허용되는 담체로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는: (1) 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은

당; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스, 및 이의 유도체; (4) 분말 트래커캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면화유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 무균수; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올 및 프로판 알코올과 같은 알코올; (20) 인산염 완충액; 및 (21) 아세톤과 같이 약학적 제형에 사용되는 기타 무-독성의 상용성 물질을 포함한다.

[0444] 약학적 조성물은 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제 등과 같이 적절한 생리학적 상태의 유지를 위해 필요한 약학적으로 허용되는 보조 물질, 예를 들면, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨 등을 함유할 수 있다

[0445] 하나의 양태에서, 약학적으로 허용되는 담체는 수성 담체, 예를 들면 완충 염수 등이다. 특정 양태에서, 약학적으로 허용되는 담체는 극성 용매, 예를 들면 아세톤 및 알코올이다

[0446] 이들 제형에서 HPP의 농도는 광범위하게 변할 수 있으며 선택된 특정 투여 방식 및 생물학적 대상체의 요구에 따라 주로 유액 용적, 점도, 체중 등을 기준으로 선택될 것이다. 예를 들면, 농도는 0.0001중량% 내지 100중량%, 0.001중량% 내지 50중량%, 0.01중량% 내지 30중량%, 0.1중량% 내지 20중량%, 1중량% 내지 10중량% 일 수 있다.

[0447] 본 발명의 조성물은 예방학적, 치료학적 및/또는 위생학적 용도를 위해 투여될 수 있다. 이러한 투여는, 국소, 점막, 예를 들면 경구, 비강, 질내, 직장, 비경구, 경피, 피하, 근육내, 정맥내, 흡입을 통해, 안구 및 기타 편리한 경로일 수 있다. 약학적 조성물은 투여 방법에 따라 각종 단위 용량 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 경구 투여에 적합한 단위 용량 형태는 분말, 정제, 환제, 캡슐제 및 함당정제를 포함하며 경피투여용으로는 용액, 현탁액 및 겔을 포함한다.

[0448] 따라서, 경피, 경구, 및 정맥내 투여들을 위한 통상적인 약학적 조성물은 1일 대상체 당 약 10^{-10} g 내지 약 100 g, 약 10^{-10} g 내지 약 10^{-3} g, 약 10^{-9} g 내지 약 10^{-6} g, 약 10^{-6} g 내지 약 100 g, 약 0.001 g 내지 약 100 g, 약 0.01 g 내지 약 10 g, 또는 약 0.1 g 내지 약 1 g 일 수 있다. 1일 대상체 당 약 0.01 mg 내지 약 100 g까지의 투여량이 사용될 수 있다. 비경구 투여가능한 조성물을 제조하는 실제방법은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있으며 명백할 것이고 문헌 (Remington: The Science, and Practice of Pharmacy 21st ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (2005))과 같은 공개 문헌에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0449] **III. HPP 적용**

[0450] **i) 생체 장벽 투과 방법.**

[0451] 본 발명의 다른 측면은 생물학적 대상체의 하나 이상의 생체 장벽을 투과하는데 있어서 본 발명의 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 생물학적 대상체에게 항균제 또는 항균제-관련 화합물의HPP, 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, HPP는 모 약물보다 하나 이상의 생체 장벽에 대해 약 20배 이상 또는 초과, 50 배 이상 또는 초과, 약 100배 이상 또는 초과, 약 200배 이상 또는 초과, 약 300배 이상 또는 초과, 약 500배 이상 또는 초과, 약 1,000배 이상 또는 초과,의 투과율을 나타낸다.

[0452] 본원에 사용되는, 용어 "생체 장벽"은 상이한 공간적 부위 또는 구획으로 환경을 분리하는 생물학적 층을 말하며, 여기서, 분리는 하나의 구획/부위로부터 다른 곳으로 물질 또는 성분을 통과, 투과, 또는 이동을 조절 (예를 들면, 제한, 한정, 향상, 또는 작용을 취하지 않음)할 수 있다. 본원에서 언급되는 상이한 공간적 부위 또는 구획은 동일하거나 상이한 화학적 또는 생물학적 환경(들)을 가질 수 있다. 본원에 언급되는 생물학적 층은 생물학적 막, 세포 층, 생물학적 구조, 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 내부 표면, 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 외부 표면, 또는 이의 임의적 조합 또는 다수를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0453] 생물학적 막의 예는 지질 이중 구조, 진핵 세포 막, 원핵세포 막, 및 세포간 막 (예를 들면, 골지체의 막 또는 외피, 조면 및 활면 소포체 (ER), 리보솜, 액포, 소포, 리포솜, 미토콘드리아, 리소솜, 핵, 엽록체, 색소체, 퍼옥시솜 또는 미소체와 같은 핵 또는 세포소기관 막)을 포함한다.

[0454] 본원에서 언급되는 지질 이중층은 인지질 및 콜레스테롤을 포함하나, 이에 한정되지 않는 지질-부류 분자의 이

중층이다. 특정 양태에서, 이중층용 지질은 극성 헤드기 및 비-극성 지방산 테일로 이루어진 양친성 분자이다. 이중층은, 이들의 탄화수소 테일이 서로 대면하여 소수성 작용에 의해 함께 유지되는 오일 코어를 형성하는 반면, 이들의 하전된 헤드는 막의 한쪽 면에서 수용액과 대면하도록 배열된 지질의 2개 층으로 구성된다. 다른 특정 양태에서, 지질 이중층은 하나 이상의 포매된 단백질 및/또는 당 분자(들)을 함유할 수 있다.

[0455] 세포 층의 예는 진핵 세포의 내층 (예를 들면, 상피, 고유판(lamina propria), 및 평활근 또는 점막근육 (위장관내)), 원핵 세포의 내층 (예를 들면, 동일한 단백질 또는 당단백질로 구성된 2차원 구조 단일분자 층을 언급하는 표면층 또는 S-층, 상세하게는, S-층은 세균 및 고세균에서 일반적으로 발견된 세포 외피의 일부를 말함), 바이오필름 (자가-발달된 중합체성 기질내 봉입되고 살아있거나 불활성인 표면에 부착된 미생물의 구조화된 군집), 및 식물 세포 층 (예를 들면, 표피)을 포함한다. 세포는 정상 세포 또는 병리학적 세포 (예를 들면, 질환 세포, 암세포)일 수 있다.

[0456] 생물학적 구조의 예는 독소, 세균 및 바이러스의 도입에 대해 장벽, 예를 들면 혈류 장벽 및 혈액 뇌 장벽(BB B)을 제공하는 치밀하거나 폐색적인 이음부에 의해 밀봉된 구조를 포함한다. 특히, BBB는 내피의 투과불가능한 부류로 구성되며, 이는 이웃하는 내피 세포와 인접하고 있는 치밀한 이음부를 통한 물리적 장벽 및 유출 이송인자로 구성된 이송 장벽 둘 다를 나타낸다. 생물학적 구조는 또한 세포, 단백질 및 당의 혼합물(예를 들면, 혈전)을 포함할 수 있다.

[0457] 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 내부 표면의 예는 볼 점막, 식도 점막, 위 점막, 장 점막, 후각 점막, 구강 점막, 기관지 점막, 자궁 점막 및 자궁내막 (자궁의 점막, 꽃가루의 벽 내부 층 또는 포자의 내부 벽 층), 또는 이의 조합 또는 이의 다수를 포함한다.

[0458] 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 외부 표면의 예는 모세혈관 (예를 들면, 심장 조직내 모세혈관), 피부와 연속된 점막성 막 (예를 들면, 비공, 입술, 귀, 생식기 부위 및 항문과 같은), 기관 (예를 들면 간, 폐, 위, 뇌, 신장, 심장, 귀, 눈, 코, 입, 혀, 결장, 췌장, 담낭, 십이지장, 직장위장, 결장직장, 장, 정맥, 호흡기계, 혈관, 항문직장 및 항문 소양증)의 외부 표면, 피부, 각피 (예를 들면, 표피 세포 또는 각질세포의 얇은 층 (dead layer) 또는 동물의 모간(hair shaft)을 덮고 있는 중첩 세포(overlapping cell)의 표면층, 많은 무척추 동물의 표피 외부의 다층화된 구조, 식물 각피 또는 중합체 큐틴 및/또는 큐탄), 꽃가루의 벽 외부 층 또는 포자의 외벽 층, 및 이의 조합 또는 이의 다수를 포함한다.

[0459] 또한, 생체 장벽은 당 층, 단백질 층 또는 임의의 다른 생물학적 층, 또는 이의 조합 또는 다수를 추가로 포함한다. 예를 들면, 피부는 다수의 생물학적 층을 갖는 생체 장벽이다. 피부는 표피 층 (외부 표면), 진피 층 및 피하 층을 포함한다. 표피 층은 기본 세포 층, 가시 세포 층, 과립 세포 층, 및 각질층을 포함한 몇몇의 층들을 함유한다. 표피내 세포는 각질세포로 불리운다. 각질층 ("허니층(horny layer)")은 표피의 가장 외부층이며, 여기서, 이곳의 세포는 모양이 평편하고 비늘과 유사("비닐모양")하다. 이들 세포는 다량의 케라틴을 함유하며 피부 표면에 촉감(tough) 및 방수 및 방수 특성을 부여하는 중첩된 세포로 정렬되어 있다.

[0460] **ii) 생물학적 대상체의 병태를 진단하는 방법.**

[0461] 본 발명의 다른 측면은 생물학적 대상체에서 병태를 진단하는데 있어 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은:

[0462] 1) 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 를 포함하는 조성물을 생물학적 대상체에게 투여하는 단계;

[0463] 2) 생물학적 대상체에서 HPP, HPP의 관능성 단위 또는 이의 대사산물의 존재, 위치 또는 양을 검출하는 단계; 및

[0464] 3) 생물학적 대상체에서 병태를 측정하는 단계를 포함한다.

[0465] 특정 양태에서, HPP (또는 HPP로부터 절단된 제제)는 병태가 발생한 작용 부위에 응집된다. 특정 양태에서, HPP의 관능성 단위의 존재, 위치 또는 양을 또한 검출한다. 특정 양태에서, 관련 병태 (예를 들면, 감염)의 발병, 발달, 진행 또는 완화를 또한 측정한다.

[0466] 특정 양태에서, HPP는 검출가능한 제제로 표지되거나 이에 접합된다. 달리, HPP는 검출용 방사성동위원소를 포함하도록 제조된다. 일반적으로 다음 범주로 그룹화될 수 있는 다수의 검출가능한 제제가 이용가능하다:

[0467] (a) ³⁵S, ¹⁴C, ¹³C, ¹⁵N, ¹²⁵I, ³H, 및 ¹³¹I 와 같은 방사성동위원소. 진단제는 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 방사성동위원소로 표지하고 방사활성을 섬광 계수를 사용하여 측정할 수 있으며; 또한, 진단제는 탄소 및 질소

라벨에 대한 전자 상자성 공명에 대해 스핀 표지될 수 있다.

- [0468] (b) BODIPY, BODIPY 유사체, 희토류 킬레이트(유로퓸 킬레이트), 플루오레세인 및 이의 유도체, FITC, 5,6 카복시플루오레세인, 로다민 및 이의 유도체, 단실, 리싸민, 피코에리트린, 녹색 형광성 단백질, 황색 형광성 단백질, 적색 형광성 단백질 및 텍사스 레드와 같은 형광성 제제. 형광성은 형광계를 사용하여 정량화할 수 있다.
- [0469] (c) 루시페라제 (예를 들면, 반딧불이 루시페라제 및 세균 루시페라제), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진디온, 말산탈수소효소, 우레아제, 서양고추냉이 퍼옥시다제(HRPO)와 같은 퍼옥시다제, 알칼린 포스파타제, β -갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 당류 산화효소 (예를 들면, 글루코스 옥시다제, 갈락토즈 옥시다제 및 글루코스-6-포스페이트 탈수소효소), 헤테로사이클릭 옥시다제 (예를 들면, 요산분해 효소 및 크산틴 옥시다제), 락토퍼옥시다제, 마이크로퍼옥시다제 등과 같은 각종 효소-기질 제제. 효소-기질 조합물의 예는 예를 들면, (i) 서양 고추냉이 퍼옥시다제(HRPO)와 기질로서 하이드로겐 퍼옥시다제, 여기서, 하이드로겐 퍼옥시다제는 염료 전구체 (예를 들면, 오르토펜렌 디아민(OPD) 또는 3,3',5,5'-테트라메틸 벤지딘 하이드로클로라이드(TMB))를 산화시킨다; (ii) 알칼리성 포스파타제(AP)와 색원체 기질로서 니트로페닐 포스페이트; 및 (iii) β -D-갈락토시다제 (β -D-Gal)과 색원체 기질 (예를 들면, p-니트로페닐- β -D-갈락토시다제) 또는 형광성 기질 4-메틸움벨리페릴- β -D-갈락토시다제를 포함한다.
- [0470] 특정 양태에서, 본 발명의 HPP는 키트, 즉, 진단 검정을 수행하기 위한 지시사항과 함께 소정의 양의 시약의 포장된 조합으로 제공될 수 있다. HPP를 효소로 표지하는 경우, 키트는 효소 (예를 들면, 검출가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)에게 필요한 기질 및 보조인자를 포함할 것이다. 또한, 안정화제, 완충제(예를 들면, 차단 완충제 또는 분해 완충제) 등과 같은 다른 첨가제가 포함될 수 있다. 각종 시약의 상대적인 양은 검정의 민감성을 실질적으로 최적화시키는 시약의 용액내 농도를 제공하기 위해 광범위하게 변할 수 있다. 특히, 시약은 용해시 적절한 농도를 갖는 시약 용액을 제공할 부형제를 포함하는, 일반적으로 동결건조된 무수 분말로써 제공될 수 있다.
- [0471] **iii) 바람직한 특성의 기질을 선별하는 방법**
- [0472] 본 발명의 다른 측면은 바람직한 특성의 HPP 를 선별하는 방법에 관한 것이다.
- [0473] 특정 양태에서, 본 방법은:
- [0474] 1) 시험 관능성 단위를 이송 단위에 링커를 통해 공유결합으로 연결시켜 시험 조성물을 형성시키는 단계 (또는 관능성 단위를 시험 이송 단위에 링커를 통해 공유결합으로 연결시키거나, 관능성 단위를 이송 단위에 시험 링커를 통해 공유결합으로 연결시키는 단계);
- [0475] 2) 생물학적 대상체에게 시험 조성물을 투여하는 단계; 및
- [0476] 3) 시험 조성물이 바람직한 특성 또는 특징을 갖는지를 측정하는 단계를 포함한다.
- [0477] 하나의 양태에서, 바람직한 특징은 예를 들면, 1) 고투과 조성물을 형성하거나 모 약물로 역 전환하는 시험 관능성 단위의 능력; 2) 시험 조성물의 투과 능력 및/또는 속도, 3) 시험 조성물의 효율성 및/또는 효능, 4) 시험 이송 단위의 이송 능력, 및 5) 시험 링커의 절단능을 포함할 수 있다.
- [0478] **iv) 생물학적 대상체의 병태를 치료하는 방법**
- [0479] 본 발명의 다른 측면은 생물학적 대상체에서 병태를 치료하는데 있어 본 발명의 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 약학적 조성물을 생물학적 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0480] 본원에서 사용되는, 용어 "치료"는 치유, 완화, 억제 또는 예방을 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "치료하다"는 치유하다, 완화시키다, 억제하다 또는 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용되는, 용어 "치료"는 치유, 완화, 억제 또는 예방을 의미한다.
- [0482] 본원에서 사용되는, 용어 "생물학적 시스템", "생물학적 대상체" 또는 "대상체"는 기관, 함께 작업하여 특정 임무를 수행하는 기관의 그룹, 유기체 또는 유기체 군을 의미한다. 본원에서 사용되는, 용어 "유기체"는 다소 안정한 전체로서 기능하며 동물, 식물, 진균 또는 미생물과 같은 생명의 특성을 갖는 분자의 조립체를 의미한다.
- [0483] 본원에 사용되는, 용어 "동물"은 자발적인 운동으로 특징화된 진핵세포 유기체를 의미한다. 동물들의 예는 척추동물 (예를 들면, 사람, 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 마르시포브란키아타(marsipobranchiata) 및 척

삭동물(leptocardia)),

- [0484] 피납류 (예를 들면, 탈리아류(thaliacea), 아펜디쿨라리아(appendicularia), 소르베라세아(sorberacea) 및 아스시디오이데아(ascidioidea)], 체절동물 (예를 들면, 곤충류, 다지류다족강, 말라카포다(malacapoda), 거미아강, 바다거미강, 퇴구강, 갑각류 및 환형동물), 게히레아(gehyrea) (아나르트로포다(anarthropoda)), 및 장내기생충 (예를 들면, 운형동물)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0485] 본원에 사용되는, 용어 "식물"은 식물계에 속하는 유기체를 의미한다. 식물의 예는 종자식물, 선대식물, 양치식물(ferns), 페른 알리(fern ally)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 종자식물의 예는 소철, 은행나무, 침엽수, 그네토피테(gnetophytes), 속씨식물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 선대식물의 예는 우산이끼, 붕어마름 및 이끼를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 양치식물의 예는 오피오글로살레스(ophioglossales) (예를 들면, 아더스-통그스(adders-tongues), 고사리삼, 및 그레이프-페른(grape-ferns))을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 페른 알리의 예는 리콥시다(lycopsida) (예를 들면, 클럽모세스(clubmosses), 스파이크모세스(spikemosses) 및 킬워트스(quillworts)), 솔일란과 (예를 들면, 라이코포디오피타 (lycopodiophyta) 및 휘스크 페른(whisk ferns)) 및 이퀴세타케아에(equisetaceae) (예를 들면, 호르세타일스(horsetails))를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0486] 본원에 사용되는, 용어 "진균"은 진균계의 구성원인 진핵 유기체를 의미한다. 진균의 예는 호산균, 블라스토클라디오마이코타(blastocladiomycota), 네오칼리마스티고마이코타(neocallimastigomycota), 자이고마이코타(zygomycota), 글로머로마이코타(glomeromycota), 아스코마이코타(ascomycota) 및 바시디오마이코타(basidiomycota)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0487] 본원에서 사용되는, 용어 "미생물"은 미세한 (예를 들면, 마이크로미터의 길이 규모) 유기체를 의미한다. 미생물의 예는 세균, 진균, 고세균류, 원생생물 및 미세 식물 (예를 들면, 녹색 조류) 및 미세 동물 (예를 들면, 플랑크톤, 플라나리아 및 아메바)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0488] 본 방법이 치료할 수 있는 병태의 일부 예는 HPP의 모 약물에 의해 치료될 수 있는 병태를 포함한다.
- [0489] **v). 치료에 있어서 항균제 및 항균제-관련 화합물의 HPP 및 이의 약학적 조성물을 이용하는 방법.**
- [0490] 본 발명의 또 다른 측면은 항균제 및 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 이의 약학적 조성물을 생물학적 시스템 또는 대상체에게 투여함으로써 생물학적 시스템 또는 대상체의 병태를 치료하는데 있어서 항균제 및 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 이의 약학적 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다.
- [0491] 항균제 및 항균제-관련 화합물은 생물학적 대상체에서 다양한 생물학적 작용을 조절함에 이용될 수 있다. 이러한 생물학적 작용들과 관련된 병태들은 상응 항균제 또는 항균제-관련 화합물로 치료될 수 있고, 따라서 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP/HPC, 및 이의 약학적 조성물로 치료될 수 있다.
- [0492] 이러한 병태들은, 제한적이지 않지만, 통증, 손상, 및 미생물 관련 병태들을 포함한다. 미생물 관련 병태들은 세균, 진균, 원충 및 바이러스와 같은 미생물들에 의해 유발하는 병태들이다. 예를 들면, 세균에 의한 유발 병태들 (세균-관련 병태들), 원충에 의한 유발 병태들 (원충-관련 병태들), 진균에 의한 유발 병태들 (진균-관련 병태들), 및 바이러스에 의한 유발 병태들 (바이러스-관련 병태들).
- [0493] 세균-관련 병태들은, 예를 들면 감염 (간, 폐, 위장, 뇌, 신장, 심장, 귀, 눈, 코, 입, 혀, 결장, 췌장, 담낭, 십이지장, 직장위장, 결장직장, 장, 정맥, 호흡계통, 혈관, 항문직장 및 항문소양증, 호흡계 감염, 상부 호흡기 감염, 요로 감염, 원내감염, 슈도모나스 감염, 코아글라제양성포도구균 감염 (예를 들면, 피부 감염, 중독증, 급성 감염성 심내막염, 패혈증, 괴사성 폐렴), 인공기관 이식 감염, 패혈증 및 폐렴 동반 기회감염), 흑사병 (예를 들면, 가래뿔흑사병 및 폐렴흑사병), 탄저병 (예를 들면, 피부 탄저병, 폐 탄저병 및 위창자성 탄저병), 라임질환, 브루셀라증, 백일해, 급성장염, 호흡기 감염, 앵무새병, 비임균요도염, 트라코마, 신생아 봉입체결막염, 성병림프육아종, 거짓막대장염, 가스괴저, 식중독, 무산소균연조직염, 디프테리아, 설사, 유아 뇌수막염, 출혈성대장염, 용혈요독증후군, 야토병, 폐렴, 기관지염, 소화성궤양, 리지오넬라병, 폰티악열, 렙토스피라증, 리스테리아증, 나병, 결핵, 폐렴미코플라스마, 임질, 신생아안염, 화농성관절염, 수막알균병, 워터하우스-프리카데릭센증후군, 록키산 홍반열, 장티푸스형 살모넬라증, 위장염 및 소장대장염 동반 살모넬라증, 세균이질, 시겔라증, 방광염, 수막염, 패혈증, 자궁내막염, 중이염, 골염, 매독, 괴사근막염, 사슬알균성 인두염, 성홍열, 류마티스열, 농가진, 얇은연조직염, 산후열, 및 콜레라를 포함한다.
- [0494] 원충 관련 병태들은 예를 들면 말라리아, 수면병, 및 톡소포자충증을 포함한다.

- [0495] 진균 관련 병태들은 예를 들면 아스페르길루스증, 분아균증, 백선, 칸디다증, 콕시디오이테스진균증, 크립토코쿠스증, 히스토플라스마증, 파라콕시디오이테스, 스포로트리릭스증, 및 털곰팡이증을 포함한다.
- [0496] 바이러스 관련 병태들은 예를 들면 인플루엔자, 황열병 및 AIDS를 포함한다.
- [0497] 특정 양태에서, 항균제 또는 항균제-관련 화합물로 개선되거나 치료될 수 있는 대상체 병태를 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP 또는 이의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0498] HPP 또는 이의 약학적 조성물은 생물학적 대상체에게 경구, 장내, 볼내, 비강내, 국소, 직장, 질내, 에어로졸, 경점막, 표피, 경피, 피부, 안과, 폐, 피하 및/또는 비경구 투여를 포함하나, 이에 한정되지 않는 당해 분야에 공지된 어떠한 투여 경로에 의해서도 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 투여 방법에 따라 각종의 단위 용량 형태로 투여될 수 있다.
- [0499] 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 동맥내, 수막공간내, 관절낭내, 안와내(intraorbital), 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 피부 및, 동맥내, 피막하, 지주막하, 척주내 및/또는 흉골내 주사 및/또는 주입을 포함하나, 이에 한정되지 않는 일반적으로 주사와 관련된 투여 경로를 말한다.
- [0500] HPP 또는 이의 약학적 조성물은 각 투여 경로에 적합한 제형 또는 제제의 형태로 대상체에게 제공될 수 있다. 본 발명의 방법에서 유용한 제형은 하나 이상의 HPP, 이에 대한 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 및 임의의 기타 치료학적 성분을 포함한다. 제형들은 단위 용량 형태로 편리하게 제공될 수 있으며 제약 분야에 잘 공지된 임의의 방법으로도 제조될 수 있다. 담체 물질과 조합되어 단일 용량 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료하는 대상체 및 특정 투여 방식에 따라 변할 것이다. 담체 물질과 결합되어 약학적으로 유효한 투여량을 생성할 수 있는 HPP의 양은 일반적으로 치료학적 효과를 생산하는 HPP의 양일 것이다. 일반적으로, 100 중량% 중에서, HPP/HPC의 당해 양은 약 1% 내지 약 99%의 HPP, 바람직하게는 약 1% 내지 약 20%의 범위일 것이다.
- [0501] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 HPP와 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및, 임의로 하나 이상의 보조 성분을 결합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 HPP를 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘 다와 균일하고 치밀하게 결합한 후, 경우에 따라 생성물로 성형시킴으로써 제조한다
- [0502] 경구 투여에 적합한 제형은 캡슐제, 사체제, 환제, 정제, 함당정제 (풍미화 기재(flavored basis), 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래커캔스 사용), 분말, 과립제의 형태, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중 액체 또는 현탁제, 또는 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 에멀전, 또는 엘릭시르제 또는 시럽제, 또는 향정제 (젤라틴 및 글리세린과 같은 불활성 기재, 또는 수크로스 및 아카시아 사용) 및/또는 구강 세척액 등의 형태일 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 HPP를 함유한다. 화합물은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다
- [0504] 경구 투여용 고체 용량 형태 (예를 들면, 캡슐제, 정제, 환제, 당의제, 분말, 과립제 등)에서, HPP는 시트르산 나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 하나 이상의 약학적으로-허용되는 담체, 및/또는 다음 중의 어느 하나와 혼합된다: (1) 전분, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 연장제; (2) 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, (5) 파라핀과 같은 용해 지연제, (6) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예를 들면, 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물과 같은 윤활제; 및 (10) 착색제. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 약학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐 속에 락토오스 또는 유당과 같은 이러한 부형제, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용하여 충전제로 사용될 수 있다.
- [0505] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압착된 정제는 결합제 (예를 들면, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제 (예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교-결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 붕해제를 사용하여 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계내에서 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말화된 항균제 또는 펩티도미메틱(peptidomimetic)의 혼합물을 성형하여 제조할 수 있다. 정제, 및 당의제, 캡슐제, 환제 및 과립제와

같은 기타 고체 용량 형태는 장 피복물 및 약제-제형 분야에 잘 공지된 기타 피복물과 같은 피복물 및 셸(shell)과 함께 임의로 스코어링(scoring)하거나 제조할 수 있다. 이들은 또한 예를 들면, 바람직한 방출 프로파일을 제공하기 위해 다양한 비로 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 기질, 리포솜 및/또는 미세구를 사용하여, HPP의 지연되거나 조절된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균수에 용해되거나 일부 다른 멸균 주사가능한 매질 속에 사용 직전에 용해시킬 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화제를 혼입시킴으로써 멸균시킬 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 진정화제(pacifying agent)를 함유할 수 있거나, 이들이 HPP(들)만을, 또는 바람직하게는 위장관의 특정 부위에서, 임의로 지연된 방식으로 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. HPP는 또한, 적절한 경우, 하나 이상의 위에서 기술한 성분과의 미세-봉입된 형태로 존재할 수 있다

[0506] 경구 투여용 액체 투여 형태는 약학적으로 허용되는 에멀전, 미세에멀전, 액체, 현탁제, 시럽제 및 엘릭시르제를 포함한다. HPP 외에, 액체 투여 형태는 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면화씨, 땅콩, 옥수수, 배(germ), 올리브, 캐스터 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물과 같이 당해 분야에서 일반적으로 사용된 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 상기 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 착색제, 향료 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0507] 현탁제는, HPP 외에, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스 및 이의 혼합물과 같은 현탁화제를 함유할 수 있다.

[0508] 직장 또는 질 투여용 제형은 하나 이상의 HPP를 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합될 수 있거나, 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이어서 직장 또는 질강 속에서 용융되어 활성제를 방출하는 좌제로서 제공될 수 있다. 질 투여에 적합한 제형은 또한 당해 분야에서 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포제 또는 스프레이 제형을 또한 포함한다.

[0509] HPP 조성물의 국소 또는 경피 또는 표피 또는 피부 투여용 제형은 산제, 스프레이제, 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 겔제, 액제, 팻치 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 약학적으로 허용되는 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다. 연고제, 페이스트제, 크림제 및 겔제는 HPP 조성물 외에, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 산제 및 분무제는 HPP 조성물 외에, 락토오스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분무제는 클로로플루오로하이드로카본과 같은 통상 추진제, 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성의 치환되지 않은 탄화수소를 추가로 함유한다. 국소 또는 경피 투여를 위한 최선의 제형은 순수한 물, 용액, 수성용액, 에탄올 수용액, 및 이소프로판올 수용액이다.

[0510] HPP 또는 이의 약학적 조성물은 달리 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 이는 HPP를 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 달성할 수 있다. 비수성 (예를 들면, 플루오로카본 추진제) 현탁액을 사용할 수 있다. 초음파 분무기(sonic nebulizer)를 또한 사용할 수 있다. 수성 에어로졸제는 제제의 수용액 또는 현탁액을 통상의 약학적으로 허용되는 담체 및 안정화제와 함께 제형화하여 제조한다. 담체 및 안정화제는 특정 화합물의 요구도에 따라 변하지만, 통상적으로 비이온성 표면활성제 (트윈(Tween), 플루로닉 (Pluronic) 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 글리신과 같은 아미노산, 완충제, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸제는 일반적으로 등장성 용액으로부터 제조한다.

[0511] 경피 패치는 또한 HPP 조성물을 표적 부위로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 제형은 제제를 적절한 매질 속에 용해시키거나 분산시켜 제조할 수 있다.

[0512] 흡수 증진제를 또한 사용하여 피부를 통과하는 펩티도미메틱의 유동을증가시킬 수 있다. 이러한 유동의 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 중합체 기질 또는 겔 속에 펩티도미메틱을 분산시켜 조절할 수 있다.

- [0513] 안과용 제형, 안 연고제, 산제, 액제 등도 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0514] 비경구 투여에 적합한 제형은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전과 배합된 HPP/HPC, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고, 항산화제, 완충제, 세균정지제, 제형이 의도된 수용체의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있는 멸균 분말과 배합된 HPP/HPC를 포함할 수 있다.
- [0515] 비경구 투여에 적합한 제형에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이의 적합한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸 올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들면, 레시틴과 같은 피복 물질을 사용하고, 분산제의 경우에 요구된 입자 크기를 유지함으로써, 및 표면활성제를 사용함으로써 유지시킬 수 있다.
- [0516] 비경구 투여에 적합한 제형은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 각종 항세균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 혼입시켜 보장할 수 있다. 당, 염화나트륨 등과 같은 등장성 제제를 조성물내로 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 또한, 주사가 가능한 약학적 형태의 흡수 연장은 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제를 혼입시켜 달성할 수 있다.
- [0517] 주사가 가능한 디포(depot) 형태는 HPP의 미세캡슐화 기질 또는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해 가능한 중합체 속에 형성시켜 제조한다. 중합체에 대한 HPP의 비율, 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라서, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해 가능한 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 디포 주사가 가능한 제형은 또한 HPP를 체 조직과 상용성인 리포솜 또는 미세유액 속에 포획시켜 제조한다.
- [0518] 특정 양태에서, 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP, 또는 이의 약학적 조성물은 치료학적 유효 투여량으로 질환 또는 종양작용 부위에 전달된다. 약리학 분야에서 공지된 바와 같이, 대상 환자에서 치료의 효능 측면에서 가장 효과적인 결과를 수득할 HPP의 약학적 유효 투여량의 정확한 양은, 몇 가지만 예를 들면, 특정 HPP의 활성, 특정한 특성, 약동학, 약력학 및 생체이용률, 대상체의 생리학적 병태 (인종, 연령, 성별, 체중, 식이, 질환 유형 및 단계, 일반적인 생리학적 조건, 의약의 제공된 용량 및 유형에 대한 반응성 포함), 제형 중 약제학적으로 허용되는 담체의 특성, 사용되는 투여 경로 및 횟수, 및 병원성 표적 미생물 유기체에 의해 유발된 질환의 중증도 또는 성향에 의존할 것이다. 그러나, 상기 가이드라인은 대상체의 모니터링 및 용량의 조절로 이루어진 통상의 실험을 더 이상 필요로 하지 않는 치료를 미세조정하기 위한 기준, 예를 들면, 투여의 최적 용량을 결정하기 위한 기준으로서 사용될 수 있다. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000)).
- [0519] IV. 장점
- [0520] 항균제 (예를 들면, 항생제) 및 항균제-관련 화합물은 때로 친수성이며 피부막 장벽을 통과하기 어렵다. 항균제 또는 항균제-관련 화합물들이 경구로 섭취되면, 이들은 일차통과 대사에 의해 불활성될 수 있다. 주사의 경우, 항균제 및 항균제-관련 화합물들의 투여는 통증을 수반하며, 고가의 병원 방문을 빈번하게 필요로 한다.
- [0521] 특정 양태에서, 본 발명의 HPP 또는 HPC는 하나 이상의 생체 장벽을 통과할 수 있으므로, HPP 또는 HPC는 전신적 투여 (예를 들면, 경구 또는 비경구 투여)의 필요성 없이, 국부적으로 (예를 들면, 국소 또는 경피적으로) 투여되어, 병태가 발생한 부위에 도달하도록 투여될 수 있다. HPP 또는 HPC의 국부 투여 및 투과는, 모 제제 또는 약물의 전신적 투여와 비교하여, HPP 또는 HPC 가 훨씬 적은 양 또는 용량으로 제제 또는 약물의 국소 농도의 동일한 수준에 도달하도록 하거나; 다르게는, 전신 투여로 제공될 수 없거나, 전신 투여가 가능한 경우 전신 투여시 제제의 상당한 높은 용량을 요구하는 경우, 보다 높은 수준의 국소 농도에 도달하도록 한다. 분해되는 경우 HPP 또는 HPC 또는 이의 모 제제의 높은 국소 농도는 전신적으로 전달된 모 제제보다 효과적으로 또는 훨씬 신속하게 병태를 치료할 수 있고, 이전에 가능하지 않았거나 관측되지 않았을 새로운 병태를 치료할 수 있도록 한다. HPP 또는 HPC 의 국소 투여는, 생물학적 대상체가 전신 투여로 고생할 가능성, 예를 들면, 제제의 전신적 노출과 관련된 부작용, 위장/신장 영향과 관련된 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한, 국소 투여는 HPP/HPC 가 다수의 생체 장벽을 통과하여, 예를 들면, 일반적인 순환을 통해 전신적으로 도달하도록 함으로써 전신적 투여 (예를 들면, 주사)에 대한 필요성을 피하고 비경구 주사와 관련된 동통을 제거하게 할 수 있다.
- [0522] 특정 양태에서, 본 발명에 따른 HPP/HPC 또는 약학적 조성물은 전신적으로 (예를 들면, 경구 또는

비경구적으로) 투여될 수 있다. HPP/HPC 또는 HPP/HPC의 활성제제 (예를 들면, 약물 또는 대사산물)은 모 제제보다 더 빠른 속도로 일반 순환계로 도입되어 병태의 작용 부위에 보다 신속하게 접근할 수 있다. 또한, HPP/HPC는 모 제제가 단독으로 투여되는 경우 투과되지 않았을 생체 장벽 (예를 들면, 혈액 뇌 장벽 및 혈류 장벽)을 통과함으로써 이전에 가능하거나 관측되지 않을 수 있던 병태의 새로운 치료를 제공한다.

[0523] 예를 들면, 본 발명에서 항균제 또는 항균제-관련 화합물의HPP/HPC는 생체 장벽에 대해 투과율 (예를 들면, 항균제 또는 항균제-관련 화합물을 단독으로 투여하는 경우보다 > 약 10배, > 약 50배, >약 100배, >약 200배, > 약 300배, >약 1000배 더 높음)을 입증하였다. 항균제 HPP/HPC를 제공받은 대상체로부터 부작용은 전혀 관측되지 않거나 거의 관측되지 않은 반면, 유사한 용량에서 모 항균제를 제공받은 대상체로부터는 부작용 (예를 들면, 오심)이 관측되었다.

[0524] 항균제 과다 사용으로, 시간 경과에 따른 병원체 돌연변이가 진행됨에 따라 약물 내성이 일반적이고 심각한 문제가 되었다. 본 발명에 의한 HPP/HPC 또는 약학적 조성물은 생체 장벽 예를 들면 생물막, 세균, 진균 및 기타 미생물들의 세포벽을 더 높은 속도로 투과할 수 있고 약물 내성을 극복할 수 있다.

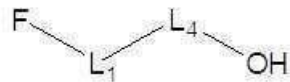
[0525] **V. 실시예**

[0526] 하기 실시예는 청구된 발명을 보다 잘 설명하기 위해 제공되며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않아야 한다.

[0527] 하기한 모든 구체적인 조성물, 물질 및 방법은 전체적으로 또는 부분적으로 본 발명의 범주내에 속한다. 이들 구체적인 조성물, 물질 및 방법은 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 단지 본 발명의 범주내에 속하는 구체적인 양태를 나열하기 위한 것이다. 당해 분야의 숙련가는 창조적 능력을 발휘하는 실습 없이 및 본 발명의 범주로부터 벗어남이 없이 균등한 조성물, 물질 및 방법을 개발할 수 있다. 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서, 수많은 변형이 본원에 기술된 공정에서 이루어질 수 있다는 것이 이해될것이다. 이러한 변형은 본 발명의 범주 내에 포함된다는 것이 본 발명자들의 의도이다.

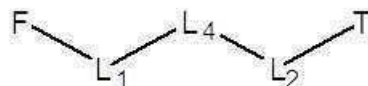
[0528] 실시예 1. 모 약물로부터 HPP 제조.

[0529] 특정 양태들에서, 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한 다음 화학식 F-C을 가지는 모 화합물은:



[0530] 화학식 F-C

[0532] 화학식 L-1을 가지는 HPP로 전환되며:



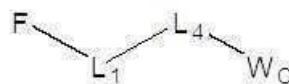
[0533] 화학식 L-1

[0535] 여기에서:

[0536] F, L1, L2, 및 L4는 상기에서 정의되고;

[0537] T는 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP의 이송 단위이다. 예를 들면, T는 상기에서 정의된 W 및 R6으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0538] 본 발명의 특정 양태들에서, 화학식 L-1을 가지는 HPP는 화학식 D를 가지는 모 화합물들 또는 모화합물들의 유도체 (예를 들면 모 화합물의 산 할라이드, 혼합 무수물, 등)와:



[0539] 화학식 D

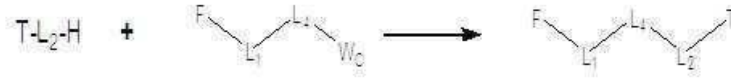
[0541] 화학식 E의 화합물과의 반응으로 유기합정에 따라 제조되고 (경로 1):

[0542] T-L₂-H

[0543] 화학식 E

[0544] 여기에서 W_C는 OH, 할로겐, 알콕시카보닐 및 치환된 아릴옥시카보닐옥시로 이루어진 군에서 선택되고;

[0545] F, L₁, L₂, L₄ 및 T는 상기에서 정의된다.



[0546]

[0547] **경로 1. 모 화합물 (I)로부터 HPP 제조.**

[0548] 특정 양태들에서, 화학식 L-1을 가지는 HPP는 상기와 같이 경로 1을 따라 제조되고, 여기에서 L₄는 C=O이다.

[0549] 특정 양태들에서, 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한 다음 화학식 F를 가지는 모 화합물은:



[0550]

[0551] 화학식 F-N

[0552] 다음 화학식 G를 가지는 화합물과 반응하여:



[0553]

[0554] 화학식 L의 HPP를 얻고:



[0555]

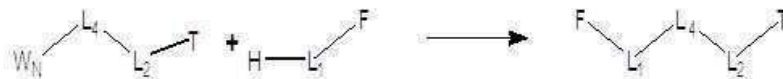
화학식 L-1

[0556] 여기에서:

[0557] F, L₁, L₂, 및 L₄는 상기에서 정의되고;

[0558] T는 항균제 또는 항균제-관련 화합물 HPP의 이송단위이다. 예를 들면, T는 상기에서 정의된 W 및 R₆으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0559] M은 Na, K, 또는 기타 금속으로 이루어진 군에서 선택된다. W_N은 OH, 할로겐, 알콕시카보닐 및 치환된 아릴옥시카보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된다. (경로 2)



[0560]

[0561] **경로 2. 모 화합물 (II)로부터 HPP 제조.**

[0562] 특정 양태에서, 화학식 L-1의 구조를 가지는 HPP는 이송 단위를 관능성 단위와 연결하기 전에 상기된 합성 경로의 하나에 따라 -C(=O)OH, -NH₂, -OH, 또는 -SH 와 같이 원하지 않는 반응 부위를 보호하는 유기 합성에 의해 제조된다. 특정 양태에서, 수득된 보호 HPP는 부분적으로 또는 완전히 탈보호되어 각각 부분 보호 HPP 또는 탈 보호 HPP에 이른다

[0563] 6-페녹시아세트아세트아미도페닐실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염의 제조

[0564] 39 g의 페닐실린 V 칼륨염을 100 ml의 아세토니트릴에 용해하였다. 에틸 아세테이트 중의 39 g 2-브로모-N,N-디에틸에틸아민. HBr를 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 RT에서 교반하였다. 39 g (0.15 mol)의 2-브로모-N,N-디에틸에틸아민.HBr 및 30g의 탄산수소나트륨을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 다시 12 h 동안 RT에서 교반하였다. 여과시켜 고체를 제거하였다. in 50 ml 에테르 중의 3.5g HCl을 교반하면서 반응혼합물에

첨가하였다. 여과하여 고체 생성물을 모았다. 건조한 후, 원하는 흡습성 생성물 38g을 수득하였다 (78.2%). 원소분석: C₂₂H₃₂ClN₃O₅S; MW: 486.0. 계산치 % C: 54.37; H: 6.64; N: 8.65; Cl: 7.29; O: 16.46; S: 6.60; 실측치 % C: 54.32; H: 6.68; N: 8.61; Cl: 7.32; O: 16.51; S: 6.56.

[0566] 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염의 제조

[0567] 38g의 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산을 300 ml의 클로로포름에 용해하였다. 20.6의 N, N'-디시클로헥실카보디이미드를 반응혼합물에 첨가하였다. 11.7g의 N,N-디메틸아미노에탄올 및 2g의 4-디메틸아미노피리딘을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10 시간 동안 RT에서 교반하였다. 여과하여 고체를 제거하였다. 클로로포름 용액을 5% NaHCO₃ (2 x 100 ml) 및 물 (3 x 100 ml)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산나트륨에서 건조하였다. 황산나트륨을 여과하여 제거하였다. 50ml 에테르 중의 3.5g HCl을 교반하면서 반응혼합물에 첨가하였다. 고체 생성물을 여과하여 수집하였다. 건조한 후, 원하는 흡습성 생성물 40g을 얻었다 (77.5%). 원소분석: C₂₃H₃₄ClN₃O₆S; MW: 516.05. 계산치 % C: 53.53; H: 6.64; N: 8.14; Cl: 6.87; O: 18.60; S: 6.21; 실측치 % C: 53.49; H: 6.68; N: 8.11; Cl: 6.90; O: 18.64; S: 6.18.

[0568] 아세트아미도페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노프로필에스테르염산염 제조

[0569] 43g의 아세트아미도페닐아세트아미도페니실린산 나트륨염을 100 ml의 아세트니트릴에 용해하였다. 에틸 아세테이트 중의 40g 2-브로모-N,N-디에틸프로필아민.HBr을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 RT에서 교반하였다. 40g의 2-브로모-N,N-디에틸프로필아민.HBr 및 30g의 탄산수소나트륨을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 다시 12 h 동안 RT에서 교반하였다. 여과하여 고체를 제거하였다. 50 ml 에테르 중의 3.5g HCl을 교반하면서 반응혼합물에 첨가하였다. 고체 생성물을 여과하여 수집하였다. 건조한 후, 원하는 흡습성 생성물 35g을 수득하였다. 원소분석: C₂₆H₃₃ClN₄O₅S; MW: 541.11. 계산치 % C: 55.49; H: 6.89; N: 10.35; Cl: 6.55; O: 14.78; S: 5.92; 실측치 % C: 55.44; H: 6.92; N: 10.32; Cl: 6.58; O: 14.82; S: 5.92.

[0570] 6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 4-피페리딘에틸에스테르염산염 제조

[0571] 50g의 6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 나트륨염을 100ml의 아세트니트릴에 용해하였다. 에틸 아세테이트 중의 38g 4-피페리딘에틸 브롬화물.HBr을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 RT에서 교반하였다. 38g의 4-피페리딘에틸 브롬화물.HBr 및 30g의 탄산수소나트륨을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 다시 12 h 동안 RT에서 교반하였다. 여과하여 고체를 제거하였다. 50 ml 에테르 중의 3.5g HCl을 교반하면서 반응혼합물에 첨가하였다. 고체 생성물을 여과하여 수집하였다. 건조한 후, 원하는 흡습성 생성물 30g을 얻었다. 원소분석: C₂₆H₃₃ClN₄O₅S; MW: 549.08. 계산치 % C: 56.88; H: 6.06; N: 10.20; Cl: 6.46; O: 14.57; S: 5.83; 실측치 % C: 56.85; H: 6.08; N: 10.19; Cl: 6.47; O: 14.59; S: 5.82.

[0572] 3-[[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸에스테르염산염 제조

[0573] 41g의 3-[[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 나트륨염을 100 ml의 아세트니트릴에 용해하였다. 에틸 아세테이트 중의 35g 2-브로모-N,N-디에틸에틸아민.HBr을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 RT에서 교반하였다. 30g의 2-브로모-N,N-디에틸에틸아민.HBr 및 30g의 탄산수소나트륨을 반응혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 다시 12 h 동안 RT에서 교반하였다. 여과하여 고체를 제거하였다. 50 ml 에테르 중의 3.5g HCl을 교반하면서 반응혼합물에 첨가하였다. 고체 생성물을 여과하여 수집하였다. 건조한 후, 원하는 흡습성 생성물 30g을 얻었다. 원소분석: C₂₂H₃₁ClN₄O₇S₂; MW: 563.08. 계산치 % C: 46.93; H: 5.55; N: 9.95; Cl: 6.30; O: 19.89; S: 11.39; 실측치 % C: 46.91; H: 5.57; N: 9.93; Cl: 6.32; O: 19.91; S: 11.36.

[0574] 기타 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 HPP들도 유사한 방법으로 합성할 수 있다.

[0575] 실시예 2. 항균제 및 항균제-관련 화합물들의 HPP들은 모 약물과 대비하여 더 높은 시험관내 인간 피부 통과 투과율을 보인다.

[0576] 인간 피부를 통한 HPP 및 모 약물의 투과율은 변경 프란즈 셀로 시험관 내에서 측정되었다. 프란즈 셀은 상부 시료 챔버 및 하부 수용 챔버의 2개의 챔버를 갖는다. 상부 및 수용체 챔버를 분리하는 인간 피부 조직 (360-400 um 두께)은 전방 또는 후방 대퇴부 영역으로부터 분리되었다.

[0577] 시험 화합물 (2 mL, 0.2 M 인산완충액에서 10%, pH 7.4)을 프란츠 셀 시험 챔버에 넣었다. 수용 챔버는 10 ml의 0.2 M 인산완충액을 포함하고 600 rpm으로 교반되었다. 피부를 통과하는 시험 화합물 함량은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 방법으로 측정되었다. 결과를 도 1a1, 1a2, 1a3, 1a4, 1b 및 1c에 도시하였다. 도 1a1, 1a2, 1a3 및 1a4 기울기로부터 계산된 시험 화합물의 겉보기 유동값 (flux value)들은 표 1a에 요약되었다. 도 1b 및 1c 기울기로부터 계산된 시험 화합물의 겉보기 유동값들은 표 1b 및 1c에 각각 요약되었다.

[0578] 본 방법에서 검출가능한 가장 낮은 겉보기 유동값은 $1 \text{ ug} / \text{cm}^2 / \text{h}$ 이므로, 이와 동일하거나 더 낮은 겉보기 유동값을 보인 모 약물들은 피부 조직 투과에 대하여 검출될 수 없는 것으로 고려되었다. 겉보기 유동값이 $< 1 \text{ ug} / \text{cm}^2 / \text{h}$ 인 모 화합물들 (예를 들면 페니실린 V, 페니실린 O)에 대하여, 이들의 HPP는 검출 가능한 겉보기 유동값을 가졌다. 겉보기 유동값이 $> 1 \text{ ug} / \text{cm}^2 / \text{h}$ 인 모 화합물들에 대하여, 이들의 HPP는 더 높은 검출 가능한 겉보기 유동값을 가졌다. 따라서 항균제 또는 항균제-관련 화합물들의 HPP는 모 화합물들과 비교하여 더 높은 피부 조직 통과 투과율 (340-600 배 이상)을 보였다.

표 1a. HPP 들 및 이들의 모 화합물들 (I)의 시험관내 투과율

HPP 화학식 #	HPP 들	mg /cm ² /h	모 화합물들	mg /cm ² /h
P-83	6-페녹시아세트아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.72 ±0.06	페니실린 V	<0.001
P-84	알릴메르캅토메틸페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.65 ±0.05	페니실린 O	<0.001
P-11	6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디프로필아미노에틸 에스테르 염산염	0.52 ±0.07	메티실린	<0.001
P-2	6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 4-피페리딘에틸 에스테르 염산염	0.77 ±0.08	옥사실린	<0.001
P-2	6-[3-(o-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 3-피페리딘에틸 에스테르 염산염	0.85 ±0.05	클록사실린	<0.001
P-2	6-[3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 1-피페리딘에틸 에스테르 염산염	0.58 ±0.05	디클록사실린	<0.001
P-3	6-[D(-)-α-아미노페닐아세트아미도페니실린산 에틸 에스테르 염산염	0.82 ±0.06	암피실린	<0.015
P-7	D-α-[[이미다졸리딘-2-온-1-일]카보닐아미노]벤질페니실린 2-피롤리딘메틸 에스테르 염산염	0.72 ±0.05	아즐로실린	<0.001
P-85	6R-[2-[3-(메틸설포닐)-2-옥소-1-이미다졸리딘카복사미도]-2-페닐아세트아미도]페니실린산 1-피롤리딘에틸 에스테르 염산염	0.79 ±0.07	메즐로실린	<0.001
P-1	6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.74 ±0.08	piperacillin	<0.001
P-19	7-(2-티에닐아세트아미도)세팔로스포란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.62 ±0.06	세파로틴	<0.001

[0579]

HPP 화학식 #	HPP 들	mg /cm ² /h	모 화합물들	mg /cm ² /h
P-86	7-[[히드록시페닐아세틸]아미노]-3-[[1-메틸-1H-테트라졸-5-일]티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.75 ±0.05	세파만돌	<0.001
P-26	3-[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-[[2-푸라닐(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.67 ±0.04	세푸록심	<0.001
P-14	3-[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[[2-티에닐아세틸]아미노]-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.61 ±0.05	세폭시틴	<0.001
P-62	7-[[2-(아세틸아미노메틸)페닐]아세틸]아미노]-3-[[1-(에톡실카보닐메틸)-1H-테트라졸-5-일]티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.52 ±0.04	세포라니드	<0.001
P-20	7-[[아세틸아미노페닐아세틸]아미노]-3-클로로-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.71 ±0.05	세파클로르	<0.016
P-29	3-[[아세틸옥시]메틸]-7-[[2-(아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.73 ±0.06	세포탁심	<0.018

[0580]

HPP 화학식 #	HPP 들	mg /cm ² /h	모 화합물들	mg /cm ² /h
P-28	7-[[[(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.62 ±0.05	세프티죽심	<0.010
P-39	7-[[[(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐)카보닐]아미노](4-아세톡시페닐)아세틸]아미노]-3-[[[(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.57 ±0.04	세포페라존	<0.015
P-46	7-[2-(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)-2-((Z)-메톡시이미노)아세트아미도]-3-(메톡시메틸)-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.51 ±0.03	세프포독심 프록세틸	<0.001
P-45	7-[2-(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)-2-((Z)-에톡시카보닐메톡시)이미노]아세트아미도]-3-(비닐)-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	0.58 ±0.05	세픽심	<0.010

[0581]

표 1b. 베타-락타마제 억제제의 HPP 들 및 이들의 모 화합물들 (II)의 시험관내 투과율

HPP 화학식 #	HPP 들	mg /cm ² /h	모 화합물들	mg /cm ² /h
I-4	[2S-(2 알파,3 베타,5 알파)]-3-메틸-7-옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 1-피페리딘에틸 에스테르.HCl 염 (타조박탐-PEE)	0.32 ±0.03	[2S-(2 알파,3 베타,5 알파)]-3-메틸-7-옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨염 (타조박탐)	<0.001
I-3	(2S,5R)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 N,N-디에틸아미노에틸 에스테르.HCl 염 (설박탐-DEE)	0.35 ±0.03	(2S,5R)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4,4-디옥사이드 나트륨 (설박탐),	<0.001
I-2	(2R,5R,Z)-3-(2-히드록시에틸리텐)-7-옥소-4-옥사-1-아자-바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 4-피페리딘에틸 에스테르.HCl 염 (클라불란산-PEE)	0.29 ±0.02	(2R,5R,Z)-3-(2-히드록시에틸리텐)-7-옥소-4-옥사-1-아자-바이시클로[3.2.0]헵탄-2-카복시산 (클라불란산)	<0.001
I-9	[(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 (4-니트로페닐)(N,N-디에틸아미노메틸) 에스테르.HCl 염	0.37 ±0.03	[(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(4-니트로페닐) 에스테르 나트륨염	<0.001
I-33	[(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 (3-피리디닐)(1-피페리딘에틸) 에스테르.HCl 염	0.25 ±0.04	[(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(3-피리디닐) 에스테르 나트륨염	<0.001

[0582]

표 1c. 설펜아미드, 설펜, 퀴놀론의 HPP 들 및 이들의 모 화합물들 (III) 시험관내 투과율

HPP 화학식	HPP 들	mg /cm ² /h	모 화합물들	mg /cm ² /h
S-1	4-(4-디메틸아미노부티릴)아미도벤젠설펜아미드.HCl 염(DMAB-설펜아미드),	0.18 ±0.03	4-아미노벤젠설펜아미드(설펜아미드),	<0.001
S-9	6-옥소-3-(2-[4-(N-피리딘-2-일설펜아미드)페닐]히드라조노)시클로헥사-1,4-디엔카복시산 N,N-디에틸아미노프로필 에스테르.HCl 염 (설펜아미드-DEPE),	0.21 ±0.03	6-옥소-3-(2-[4-(N-피리딘-2-일설펜아미드)페닐]히드라조노)시클로헥사-1,4-디엔카복시산(설펜아미드)	<0.001
T-15	1-시클로프로필- 6-플루오로- 4-옥소- 7-피페라진- 1-일- 퀴놀린- 3-카복시산 부틸 에스테르.HCl 염(시프로플록사신-BE),	0.29 ±0.02	1-시클로프로필- 6-플루오로- 4-옥소- 7-피페라진- 1-일- 퀴놀린- 3-카복시산,	<0.001
S-11	1-에틸-7-메틸-4-옥소-[1,8]나프티리딘-3-카복시산 N,N-디에틸아미노에틸 에스테르.HCl 염(날리딕스산-DEE),	0.25 ±0.04	1-에틸-7-메틸-4-옥소-[1,8]나프티리딘-3-카복시산(날리딕스산),	<0.001

[0583]

[0584]

[0585]

실시예 3. 피부 및/또는 혈관-뇌 장벽을 통과하는 HPP들의 생체 투과율

무손상 누드 마우스의 피부 및 혈관-뇌 장벽을 통과하는 베타-락탐 항생제 HPP들의 생체 투과율을 연구하였다. 1mL 이소프로판올 중의 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염, 6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염, 6-[3-(o-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염, 메티실린, 옥사실린, 및 클록사실린의 20% 용액으로 이루어진 도너를 각각 누드 마우스의 등 10 cm² 면적에 적용하였다. 2 시간 후, 마우스를 죽였다. 5 ml의 메탄올을 1g의 균질 혈액, 간, 신장, 근육, 또는 뇌에 첨가하였다. 시료를 5분간 원심분리하고 HPLC로 분석하였다 (표 2). 모 약물 (메티실린, 옥사실린, 및 클록사실린)로만 처리된 마우스에서 어떠한 약물도 검출되지 않았다. 이러한 결과는 각각의 모 약물들은 피부를 통과할 수 없지만 이들 전구약물들은 높은 혈관-뇌 장벽 투과율을 가진다는 것을 보였다.

표 2. 베타-락탐 항생제의 HPP 들의 생체 투과 결과

HPP	6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	6-[3-(<i>o</i> -클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염
모 약물	메티실린	옥사실린	클록사실린
혈액, 간, 신장, 근육 및 뇌에서 모 약물 실측치.			
혈액 (µg/g)	27 +/-6	28 +/-5	25 +/-8
간 (µg/g)	15 +/-5	18 +/-7	14 +/-6
신장 (µg/g)	15 +/-5	16 +/-5	12 +/-7
근육 (µg/g)	20 +/-5	22 +/-5	20 +/-7
뇌 (µg/g)	11 +/-6	8 +/-6	9 +/-5

[0586]

[0587]

90마리의 수유 젖소들을 선발하였다. 10 ml의 pH 7.4 인산완충액 (0.2 M) 중의 500mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (페니실린 V-DEE), 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (메티실린-DEE), 또는 7-[(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (세프티죽심-DEE)을 1일 2회 유방 피부에 뿌렸다. 국소 적용1시간 후, 우유 시료들을 취하여 분석하였다 (표 3). 모 약물들 함량을 검출하였다. 이러한 결과들은 이들 전구약물들이 혈유 장벽에 매우 높은 투과율을 가진다는 것을 보인다. 혈유 또는 혈액-뇌 장벽에 대한 이러한 매우 높은 투과율로 인하여, 이들은 뇌, 유방, 전립선 및 기타 감염들 치료에 매우 유용하다.

표 3. 혈유 장벽을 통과하는 HPP 의 생체 투과

HPP	모 약물	국소적용 후 우유에서의 모 약물 실측치
페니실린 V-DEE	페니실린 V	23 +/-5 µg/g
메티실린-DEE	메티실린	25 +/-8 µg/g
세프티죽심-DEE	세프티죽심	28 +/-6 µg/g

[0588]

[0589]

실시예 4. 항균제 또는 항균제-관련 화합물들의 HPP는 이들의 모 약물 보다 더 신속하게 세균의 세포벽을 통과한다.

[0590]

0.5 mmol의 시험 화합물 (6-페녹시아세트아세트아미도페니실린산 1-피페리딘에틸 에스테르 염산염 (페니실린 V-PPE), 페니실린 V, 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-피롤리딘메틸 에스테르 염산염 (메티실린-PME), 메티실린, 7-[(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (세프티죽심-DEE), 또는 세프티죽심)을 100 ml의 대장균 현탁액에 첨가하고 3분 동안 교반하였다. 혼합물을 3000 rpm에서 원시분리하였다. 상등액을 버리고 펠렛을 pH 7.4 인산완충액으로 3회 세척하였다. 아세트오니트릴 (100 ml)을 펠렛에 첨가하고 혼합물을 60 ° C로 2분 동안 가열하였다. 아세트오니트릴 용액을 모아 증발시켜 완전히 건조하였다. 시험 화합물 함량을 HPLC로 측정하였다. 결과는 표 4에 나타낸다.

표 4 : 대장균 세포로 들어간 항생제 및 이들의 HPP 함량.

	페니실린	페니실린 V-PEE	메티실린	메티실린- PME	세프티죽심	세프티 죽심- DEE
세포내 약물 함량 I (mmo l/g 습 세포)	0.2	55	0.25	50	0.2	53

[0591]

[0592]

실시에 5 HPP들의 이들 모 약물들로의 전환.

[0593]

항균제 또는 항균제-관련 화합물들의 HPP는 인간 혈장에서 양호한 수율로 모 항균제 또는 항균제-관련 화합물들로 전환하였다.

[0594]

항균제 또는 항균제-관련 화합물 (10 mg)의 HPP를 0.1 ml의 0.2M pH 7.4 인산완충액에 용해하였다. 37 °C로 예비가열된 1 ml의 인간혈장을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 37 °C 수조에 두고, 매 2분 간격으로 0.2 ml의 시료를 채취하여 0.4ml 메탄올에 첨가하여 혈장단백질을 침전시켰다. 시료를 5분간 원심분리하고 HPLC로 분석하였다. 결과는 항균제 또는 항균제-관련 화합물의 대부분 HPP는 모 항균제 또는 항균제-관련 화합물들로 다시 전환된 것을 보였다 (표 5).

표 5. 혈장에서 HPP 반감기

HPP	모 화합물들	반감기(분)
6-페녹시아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	페니실린 V	8 +/-1
알릴메르캅토메틸페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	페니실린 O	8 +/-1
6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	메티실린	10 +/-1
6-(5-메틸-3-페닐-2-이속사졸린-4-카복사미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	옥사실린	12 +/-1
6-[3-(o-클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	클록사실린	8 +/-1
6-[3-(2,6-디클로로페닐)-5-메틸-4-이속사졸카복사미도]페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	디클록사실린	12 +/-1
6-[D(-)- α -아세트아미도페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	암피실린	10 +/-1
D- α -[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	아즐로실린	9 +/-1
6R-[2-[3-(메틸설포닐)-2-옥소-1-이미다졸리딘카복사미도]-2-페닐아세트아미도]페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	메즐로실린	13 +/-1
6-D(-)- α -(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)- α -페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	piperacillin	15 +/-1
7-(2-티에닐아세트아미도)세팔로스포린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세파로틴	9 +/-1
7-[(히드록시페닐아세틸)아미노]-3-[[[(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세파만돌	10 +/-1
3-[[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-[[2-푸라닐(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세푸록심	8 +/-1

[0595]

HPP	모 화합물들	반감기(분)
3-[[[2-(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세폭시틴	7+/-1
7-[[[2-(아세틸아미노메틸)페닐]아세틸]아미노]-3-[[[1-(에톡실카보닐메틸)-1H-테트라졸-5-일]티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세포라니드	9+/-1
7-[(아세틸아미노페닐아세틸)아미노]-3-클로로-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세파클로르	8+/-1
3-[(아세틸옥시)메틸]-7-[[[2-(아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세포탁심	10+/-1
7-[[[2-(아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세프티죽심	11+/-1
7-[[[[4-(에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐)카보닐]아미노](4-아세톡시페닐)아세틸]아미노]-3-[[[1-메틸-1H-테트라졸-5-일]티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세포페라존	12+/-1
7-[2-(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)-2-((Z)-메톡시이미노)아세트아미도]-3-(메톡시메틸)-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세프포독심 프록세틸	8+/-1
7-[2-(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)-2-((Z)-에톡시카보닐메톡시)이미노]아세트아미도]-3-(비닐)-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염	세픽심	9+/-1

[0596]

[0597]

[0598]

실시에 6. 항균제 또는 항균제-관련 화합물들의 HPP의 최소억제농도 (MIC)

항균제들 및 이들의 전구약물들의 최소억제농도 (MIC)를 Jennifer M. Andrews, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 48, suppl. S1, 5-16 (2001)에 따라 평가하였다. 결과 (표 6a-6c)는 항균제들의 HPP는 최소억제농도 (MIC)에 의하면 메티실린-내성 포도상구균 (MRSA)에서 베타-락탐 내성을 극복할 수 있었다는 것을 보였다.

표 6a. 메티실린-내성 포도상구균 (MRSA)에 대한 다양한 항균제들 및 이들의 전구약물들의 MIC (mg/L)

	페니실린 V	페니실린 V-PEE	메티실린	메티실린- PME	세프티죽 심	세프티죽 심-DEE
MIC (mg/L)	3524	1	2157	10	2786	0.5

[0599]

표 6b. 다양한 항생제들 및 베타-락타마제 억제제들 또는 이들의 전구약물들의 MIC (mg/L).

항생제	대장균	K. 페렴균	E. 클로아케균	B. 프라질리스균
세프트리악손	16	0.5	1	8
세프트리악손 / 타조박탐	8/1	0.3/0.0375	0.3/0.0375	4/0.5
세프트리악손/타조박탐-PEE	2/0.25	0.05/0.00625	0.1/0.0125	1/0.125
암피실린	6	0.3	5	68
암피실린/설파탐	3/0.375	0.1/0.0125	3/0.375	30/3.75
암피실린/설파탐-DEE	0.5/0.0625	0.01/0.00125	0.05/0.00625	5/0.625

[0600]

표 6c. 설플폰아미드 및 퀴놀론 및 이들의 전구약물들의 MIC (mg/L).

항생제	대장균	포도상구균	장구균
설플피속사졸	16	64	55
DMAB-아세틸설플피속사졸	0.5	1	1
시프로플록사신	10	128	2
시프로플록사신-BE	0.2	5	0.05
날리딕스산	6	158	64
날리딕스산-DEE	0.2	5	1

[0601]

[0602]

[0603]

실시예 7. 항균제 또는 항균제-관련 화합물들의 HPP의 항진균 활성

6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (페니실린 V-DEE), 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (메티실린-DEE), 및 7-[[[(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (세프티죽심-DEE)의 항진균 활성들을 Roether W. 등., Mykosen 27 (1), 14-28 (1984)에 따라 평가하였다. 결과는 아래 표 7에 나열하였다.

표 7. 베타-락탐 항생제의 일부 전구약물의 시험관내 진균에 대한 최소억제농도(mg/l).

병원체	페니실린 V-DEE	메티실린-DEE	세프트리옥심-DEE
아스페르질루스 니들란스	3	8	4
트리코피톤 멘타그로피테스	12	22	9
미크로스포룸 카니스	2	8	2
칸디다 알비칸스	7	16	8
아스페르질루스 니게르	3	9	4
아스페르질루스 테레우스	2	12	4
페니실리움 카리로피리움	2	9	3
푸사리움 옥시스포룸	3	8	5
푸사리움 아퀴아두트툼	2	10	3
아스페르질리우스 기간테우스	3	9	5

[0604]

[0605]

실시예 8. 베타-락탐 항생제 또는 관련 화합물들의 HPP를 이용한 임상형 유방염 치료.

[0606]

90마리의 수유 젖소들을 선발하였다. 치료 전 시료에서 분리된 세균 종들이 17일 및 22일에 감염된 1/4에서 취한 시료들에서 보이지 않는다면 세균학적 치료가 달성된 것으로 고려하였다. 임상적 치료는 치료 하루 전 관찰되는 질환의 임상적 징후가 사라진 것으로, 즉 정상적인 사료섭취, 직장온도 < 39.0 °C, 양호한 전신상태, 유방 부종 부재, 정상적인 우유 외관, 및 정상적인 우유 수율로 정하였다.

[0607]

10ml의 pH7.4 인산완충액 (0.2M) 중의 500mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (페니실린 V-DEE), 6-(2,6-디메톡시벤즈아미도)페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (메티실린-DEE), 또는 7-[[[(2-아세틸아미노-4-티아졸릴)(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바 이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염 (세프트리옥심-DEE)을 1일 2회 유방 피부에 뿌렸다. 결과를 표 8a 및 8b에 나타낸다. 전구약물들은 매우 높은 임상적 치료율 및 세균학적 치료율을 보였다.

표 8a. 항생제의 새로운 전구약물로 젖소 유방염의 국소적 치료에 대한 임상적 치료율

전구약물들	젖소 두수	치료율 (%)			
		3 일	8 일	15 일	22 일
페니실린 V-DEE	30	50	90	93	97
메티실린-DEE	30	43	90	97	100
세프트리옥심-DEE	30	53	93	99	100

[0608]

표 8b. 항생제의 새로운 전구약물로 젓소 유방염의 국소적 치료에 대한 세균학적 치료율
(22 일)

병원체	HPP		
	페니실린 V-DEE	메티실린-DEE	세프티죽심-DEE
포도상구균			
젓소 두수	6	5	6
치료된 두수 (%)	4 (67%)	4 (80%)	5(83%)
스트렙토코커스 유베리스			
젓소 두수	10	10	11
치료된 두수 (%)	8 (80%)	7 (70%)	9 (82%)
대장균			
젓소 두수	8	10	8
치료된 두수 (%)	7 (87.5%)	8 (80%)	7 (87.5%)
응고효소음성 포도상구균			
젓소 두수	9	7	8
치료된 두수 (%)	7 (78%)	6 (85.7%)	7 (87.5%)
장내세균			
젓소 두수	7	8	6
치료된 두수 (%)	6 (85.7%)	6 (75%)	5 (83.3%)

[0609]

[0610]

[0611]

실시예 9. 항균성 약물의 전구약물의 항-결핵균 활성.

6주령 암컷 마우스 (BALB/c mice)를 공기전염을 통해 $2.21 \pm 0.15 \times 10^3$ CFU 결핵균 H37Rv을 이용하여 감염시켰다. 20일 후, 폐속의 CFU는 $8.23 \pm 0.27 \times 10^7$ CFU이었고, 치료를 개시하였다. 그룹 A는 비치료 그룹 (n=20), 그룹 B는 이소니아지드/목시팍사신/피라진아미드 (0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경구 투여)로 45일 동안 치료된 그룹, 그룹 C는 이소니아지드/목시팍사신/피라진아미드 (0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경구 투여)로 90일 동안 치료된 그룹, 그룹 D는 N-(N-메틸-페닐알라닐)이소니아지드 (프로-이소니아지드, N-메틸페닐알라닌 및 이소니아지드로 제조, 경피 투여)/ 1-시클로프로필-7-[(1S,6S)-2,8-디아자바이시클로 [4.3.0]논-8-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-퀴놀린-3-카복시산 부틸 에스테르(프로-목시팍사신)/피라진산 N,N-디에틸아미노에틸 에스테르 (프로-피라진산, 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경피 투여)로 45일 동안 치료된 그룹, 그룹 E는 프로-이소니아지드/프로-목시팍사신/프로-피라진산 (0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경피 투여)로 90일 동안 치료된 그룹, 그룹 F는 프로-이소니아지드/프로-목시팍사신/프로-피라진산 (0.06/0.07/0.4mmol/kg, 경피 투여)로 45일 동안 치료된 그룹, 및 그룹 G는 프로-이소니아지드/프로-목시팍사신/프로-피라진산 (0.06/0.07/0.4mmol/kg, 경피 투여)로 90 동안 치료된 그룹이었다. 치료가 끝난 후, 마우스를 치료없이 추가로 90동안 유지하고 치료를 나타내는 음성 폐 배양물 정도를 결정하기 위하여 죽였다. 결과는 전구약물들이 이들의 모 약물들보다 우수하였고 경피적으로 사용할 수 있다는 것을 보였다 (표 9a 및 9b).

표 9a. 치료 요법 및 결과들

치료 요법	평균 폐 CFU		
	치료전	치료 45 일 후	치료 90 일 후
미치료 (A)	8.23±0.27 x10 ⁷	사망	사망
이소니아지드/목시팍사신/피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경구적		3.23±0.35 x10 ³	
이소니아지드/목시팍사신/피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경구적			10.23±1.55
프로-이소니아지드/프로- 목시팍사신/프로-피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경피적		1.23±0.35	
프로-이소니아지드/프로- 목시팍사신/프로-피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경피적			0
프로-이소니아지드/프로- 목시팍사신/프로-피라진아미드 0.06/0.07/0.4mmol/kg, 경피적		4.23±0.55	
프로-이소니아지드/프로- 목시팍사신/프로-피라진아미드, 0.06/0.07/0.4mmol/kg, 경피적			0

[0612]

표 9b. 치료-시험 평가 결과

치료 요법	치료후 치료된 마우스 비율 (%)	
	치료 45 일 후	치료 90 일 후
미치료 (A)	0/20 (0)	0/20 (0)
이소니아지드/목시팍사신/피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경구적	2/20 (10)	
이소니아지드/목시팍사신/피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경구적		5/20 (25)
프로-이소니아지드/프로-목시팍사신/프로- 피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경피적	18/20 (90)	
프로-이소니아지드/프로-목시팍사신/프로- 피라진아미드 0.18/0.22/1.2mmol/kg, 경피적		20/20 (100)
프로-이소니아지드/프로-목시팍사신/프로- 피라진아미드 0.06/0.07/0.4mmol/kg, 경피적	10/20 (50)	
프로-이소니아지드/프로-목시팍사신/프로- 피라진아미드, 0.06/0.07/0.4mmol/kg, 경피적		20/20 (100)

[0613]

[0614]

실시예 10. 성인의 결핵 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).

[0615]

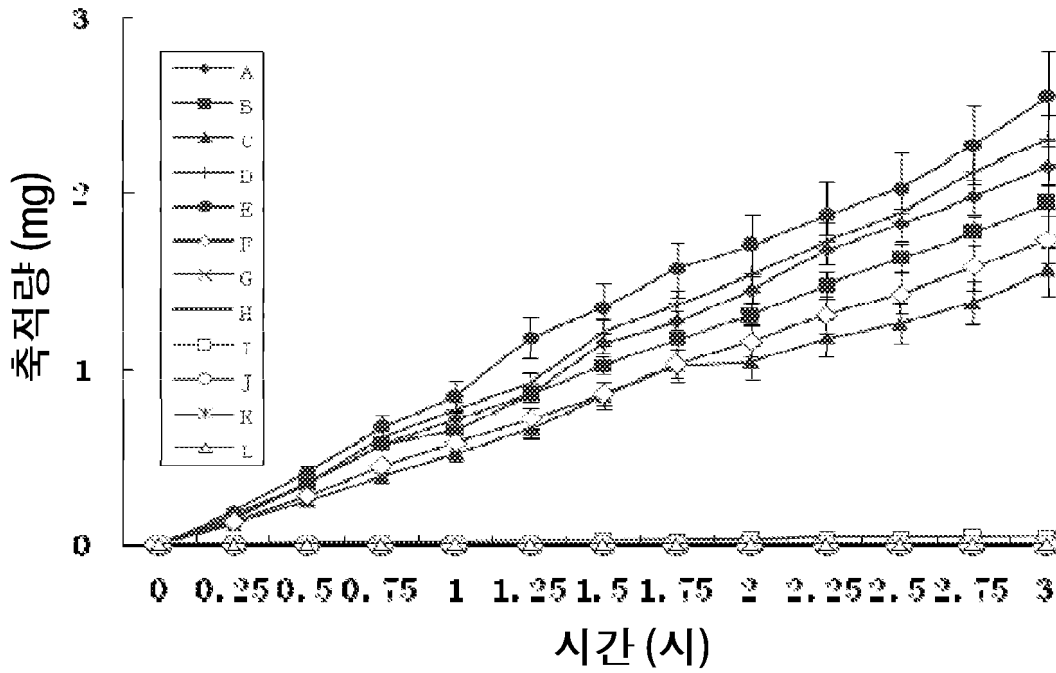
3ml의 물 중의 40mg의 N-(N-메틸-페닐알라닐)이소니아지드 (프로-이소니아지드)/ 50mg의 1-시클로프로필-7-[(1S,6S)-2,8-디아자바이시클로 [4.3.0]논-8-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-퀴놀린-3-카복시산 부틸 에스테르

(프로-목시팍사신)/40mg의 피라진산 N,N-디에틸아미노에틸 에스테르 (프로- 피라진산)를 환자 가슴 피부 또는 (감염 기관에 가까운) 신체 다른 피부에 매일 아침과 저녁에 (하루 2회) 90일 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.

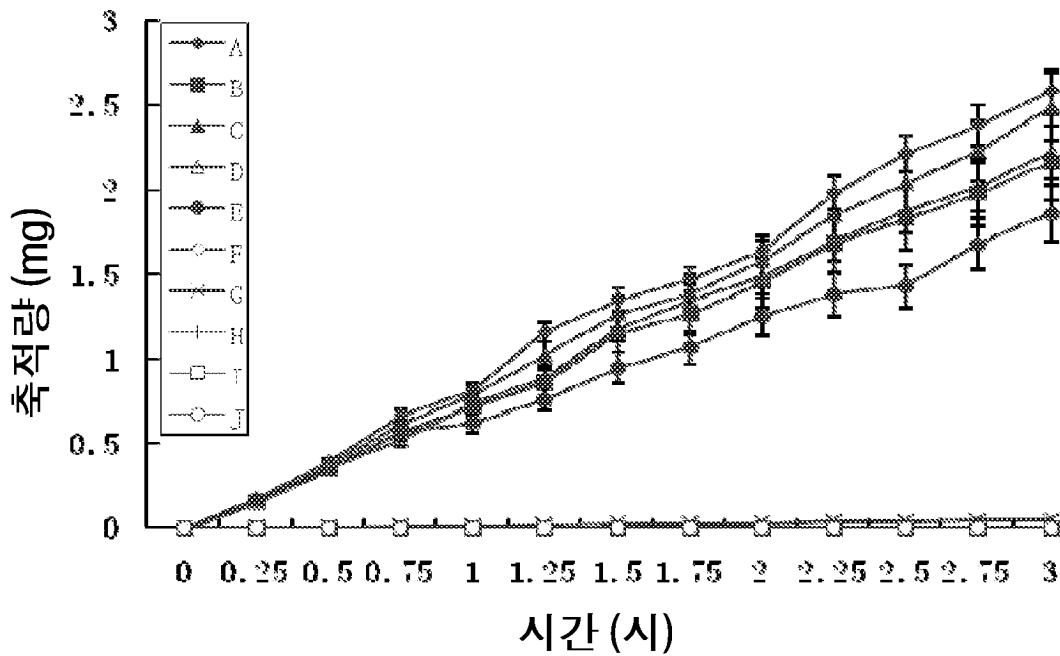
- [0617] 실시예 11. 성인의 나병 또는 한센병 (HD) 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).
- [0618] 3ml의 물 중의 30mg의 4-디메틸아미노부티릴아미도페닐-4'-아미도페닐설폰 (프로-다프손)/ 50mg의 1-시클로프로필-7-[(1S,6S)-2,8-디아자바이시클로 [4.3.0]논-8-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-퀴놀린-3-카복시산 부틸 에스테르(프로-목시팍사신)/ 15 mg의 2(4-디메틸아미노부티릴티오벤즈이미다졸을 환자 신체 감염 기관들에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 6 개월 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.
- [0619] 실시예 12. 귀염증 치료.
- [0620] 1ml의 물 중의 20mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페닐살란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염을 환자의 감염된 귀에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.
- [0621] 실시예 13. 성인의 하기도 감염 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).
- [0622] 3ml의 물 중의 80mg의 D- α -[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린 2-피롤리딘메틸 에스테르 염산염을 환자의 목 및/또는 가슴에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.
- [0623] 실시예 14. 성인의 상기도 감염 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).
- [0624] 2ml의 물 중의 80mg의 6-D(-)- α -(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)- α -페닐아세트아미도페닐살란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염을 환자의 목에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.
- [0625] 실시예 15. 성인의 상기도 감염 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).
- [0626] 2ml의 물 중의 30mg의 3-[[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염을 환자의 입 또는 코속으로 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 뿌린다.
- [0627] 실시예 16. 성인의 수막염 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).
- [0628] 3ml의 물 중의 80mg의 6-D(-)- α -(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)- α -페닐아세트아미도페닐살란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염을 환자의 목 및 머리에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.
- [0629] 실시예 17. 설사성 질환 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).
- [0630] 3ml의 물 중의 80mg의 7-(2-티에닐아세트아미도)세팔로스포란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염을 환자의 배꼽에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.
- [0631] 실시예 18. 유방 감염 치료.
- [0632] 2ml의 물 중의 50mg의 7-[(히드록시페닐아세틸)아미노]-3-[[[1-메틸-1H-테트라졸-5-일]티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염을 환자의 유방에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.
- [0633] 실시예 19. 남성 또는 여성의 생식기관 감염 치료 (아동의 경우 투여 함량을 줄임).
- [0634] 3ml의 물 중의 80mg의 3-[[[아미노카보닐]옥시]메틸]-7-[[2-푸라닐(메톡시이미노)아세틸]아미노]-8-옥소-5-티아-1-아자바이시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복시산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 염산염을 환자의 치골부에 가까운 피부에 매일 아침과 저녁에 (1일 2회) 2주 동안 또는 완쾌될 때까지 적용한다.

도면

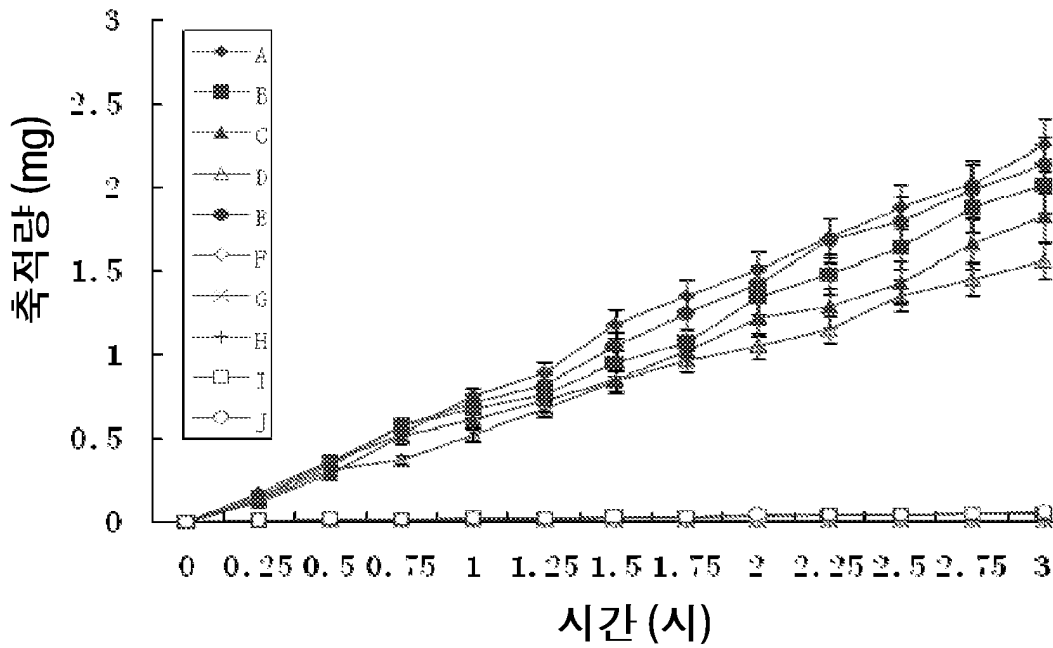
도면1aa



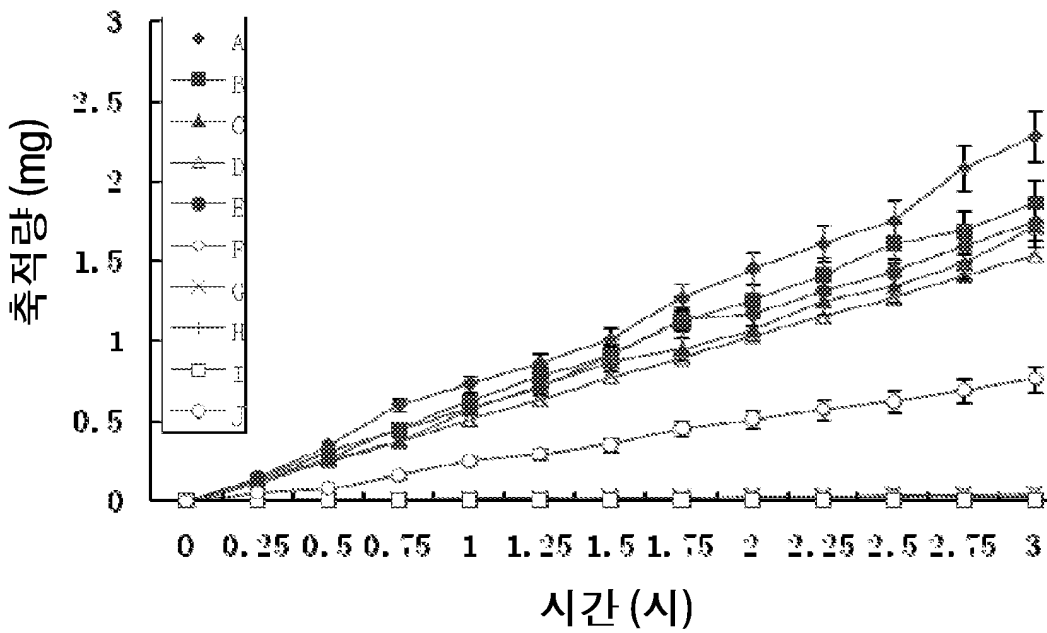
도면1bb



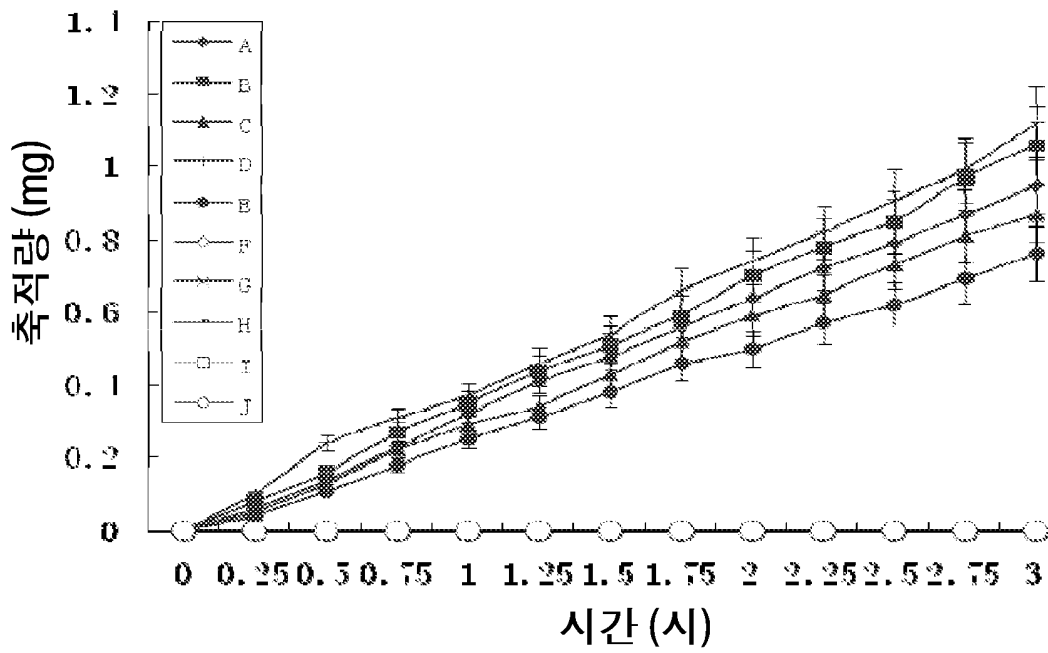
도면1cc



도면1dd



도면1b



도면1c

