

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6866293号  
(P6866293)

(45) 発行日 令和3年5月12日 (2021.5.12)

(24) 登録日 令和3年4月9日 (2021.4.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 F 226/02 (2006.01)

C O 8 F 226/02

C O 8 F 8/00 (2006.01)

C O 8 F 8/00

C O 8 G 59/50 (2006.01)

C O 8 G 59/50

A 6 1 K 31/785 (2006.01)

A 6 1 K 31/785

A 6 1 K 31/787 (2006.01)

A 6 1 K 31/787

請求項の数 8 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-532699 (P2017-532699)  
 (86) (22) 出願日 平成27年12月16日 (2015.12.16)  
 (65) 公表番号 特表2018-501358 (P2018-501358A)  
 (43) 公表日 平成30年1月18日 (2018.1.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/066006  
 (87) 国際公開番号 W02016/100456  
 (87) 国際公開日 平成28年6月23日 (2016.6.23)  
 審査請求日 平成30年12月13日 (2018.12.13)  
 (31) 優先権主張番号 62/093,751  
 (32) 優先日 平成26年12月18日 (2014.12.18)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 500034653  
 ジェンザイム・コーポレーション  
 アメリカ合衆国 O 2 1 4 2 マサチューセッ  
 ツ州 ケンブリッジ、ビニー・ストリート  
 50番  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 プラディープ・ケー・ダール  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 8 8  
 07、ブリッジウォーター、メールコード  
 : 55エー-505エー、コーポレートド  
 ライブ55、サノフィ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2型糖尿病の処置のための架橋ポリジアルアミンコポリマー

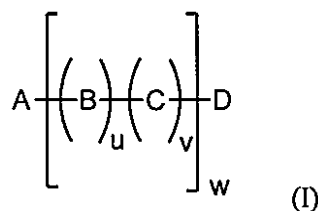
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象において2型糖尿病を処置する方法に使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、

2 から 2 , 0 0 0 , 0 0 0 個のポリマー鎖を含むコポリマーであって、各ポリマー鎖は式 ( I ) :

【化 1】



10

[ 式中、

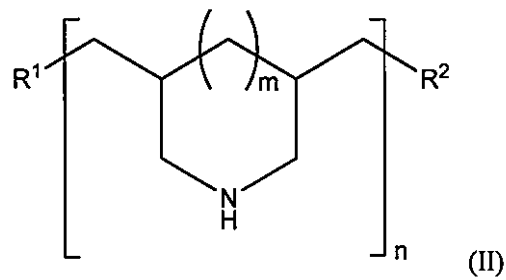
u、および v は、それぞれ独立に、0 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり；

w は、1 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり、

A、B、C および D は、それぞれ独立に、式 ( I I ) または式 ( I I I ) から選択される繰り返し単位であり；

20

ここで、式 ( I I ) は、構造式：  
【化 2】



10

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$m$  は、0 であり；

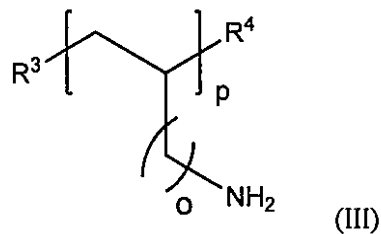
$n$  は、1 から 200 , 000 までの整数であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

式 ( I I I ) は、構造式：

【化 3】



20

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$o$  は、1 であり；

$p$  は、1 から 200 , 000 までの整数であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

( a ) 各ポリマー鎖は、少なくとも 1 つの他のポリマー鎖と架橋していなければならない、

( b ) 各ポリマー鎖は内部架橋していてもよく、

コポリマーにおける式 ( I I ) のモノマー：式 ( I I I ) のモノマーのモル比は 99 : 1 から 1 : 99 であり、

架橋剤は、エピクロロヒドリンまたはその残基である]

による前記コポリマーを含む、前記医薬組成物。

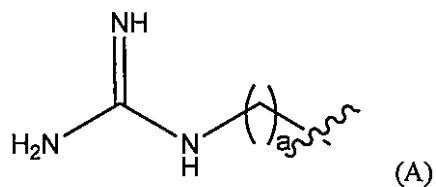
【請求項 2】

$R^1$  および  $R^2$  および  $R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立に、H、(  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル、(  $C_2 \sim C_9$  ) ヘテロアルキル、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキル、(  $C_2 \sim C_9$  ) ヘテロシクロアルキル、(  $C_6 \sim C_{14}$  ) アリール、(  $C_2 \sim C_9$  ) ヘテロアリール、(  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキルアミン、- O ( O ) C - (  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル、(  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル - C O O H、(  $C_3 \sim C_{10}$  ) シクロアルキル - C O O H、- ( O ) C H<sub>3</sub>、- O H、アミド、

式 ( A ) によって表されるグアニジノ基

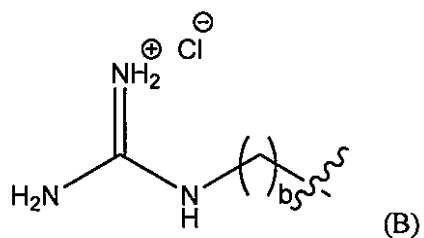
50

【化 4】



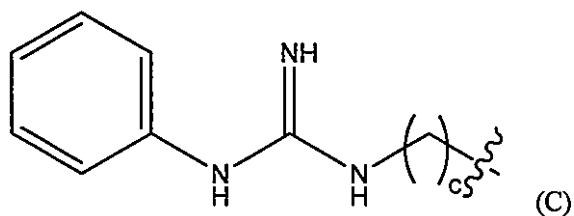
(式中、a は 0 から 25 までの整数である)、  
 式 (B) で表される塩化グアニジニウム基  
 【化 5】

10



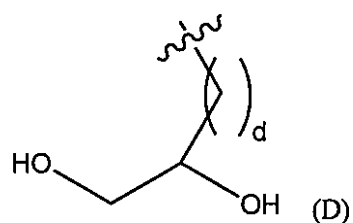
(式中、b は 0 から 25 までの整数である)、  
 式 (C) で表されるグアニジノベンゼン基  
 【化 6】

20



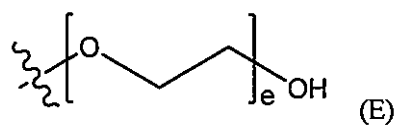
30

(式中、c は 0 から 25 までの整数である)、  
 式 (D) で表される、ジヒドロキシ基  
 【化 7】



40

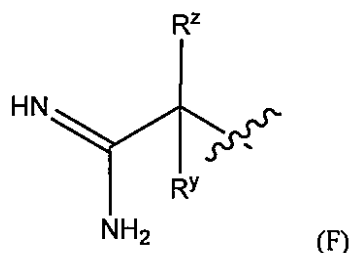
(式中、d は 0 から 25 までの整数である)、  
 式 (E) で表される、ポリエチレングリコール基  
 【化 8】



(式中、e は 1 から 400 までの整数である)、

50

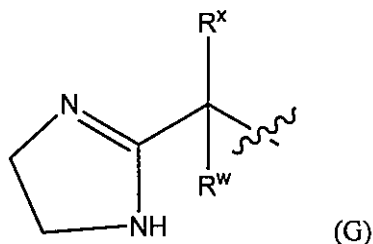
式 ( F ) で表される基  
【化 9】



10

( 式中、 $R^Z$ および $R^Y$ は、それぞれ独立に、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルアミン、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル- $COOH$ 、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドからなる群から選択される)、または

式 ( G ) で表される基  
【化 10】



20

( 式中、 $R^X$ および $R^W$ は、それぞれ独立に、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルアミン、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル- $COOH$ 、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、シアノ、シアノ $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $-OH$ 、アミドからなる群から選択される)、またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3】

式 ( I I ) のモノマー：式 ( I I I ) のモノマーのモル比は 90 : 10 から 5 : 95 である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

方法が、対象に、ピグアナイド、スルホニル尿素、ジベプチジルペプチダーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アゴニスト、デュアルペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アゴニスト、ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、回腸胆汁酸輸送体阻害剤、インスリン、インスリン類似体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、デュアルアゴニスト、アルファグルコシダーゼ阻害剤、およびアミリン類似体からなる群から選択される 1 種またはそれ以上の追加の薬剤を投与することおよび/または 1 つまたはそれ以上のベータ細胞を対象に投与することおよびベータ細胞形成療法をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

40

【請求項 5】

対象において 2 型糖尿病の合併症を軽減する方法に使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、

2 から 2,000,000 個のポリマー鎖を含むコポリマーであって、各ポリマー鎖は

50



(a) 各ポリマー鎖は、少なくとも1つの他のポリマー鎖と架橋していなければならない、

(b) 各ポリマー鎖は内部架橋していてもよく、

コポリマーにおける式(I I)のモノマー：式(I I I)のモノマーのモル比は99：1から1：99であり、

架橋剤は、エピクロロヒドリンまたはその残基である]

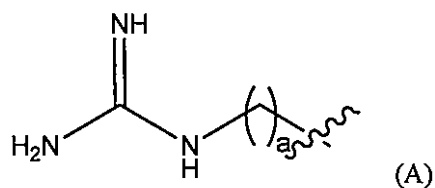
による前記コポリマーを含む、前記医薬組成物。

【請求項6】

$R^1$ および $R^2$ および $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立に、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルアミン、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル-COOH、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミド、

式(A)によって表されるグアニジノ基

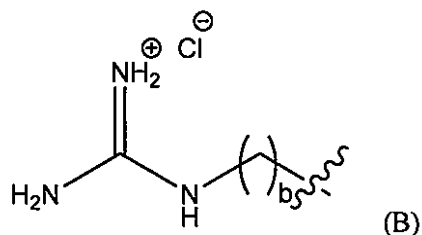
【化14】



(式中、aは0から25までの整数である)、

式(B)で表される塩化グアニジニウム基

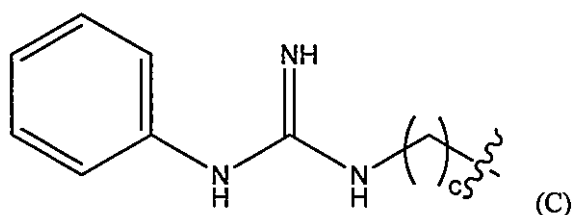
【化15】



(式中、bは0から25までの整数である)、

式(C)で表されるグアニジノベンゼン基

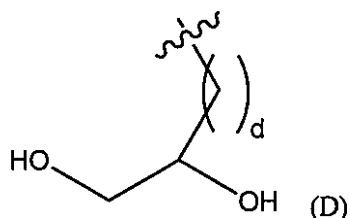
【化16】



(式中、cは0から25までの整数である)、

式(D)で表される、ジヒドロキシ基

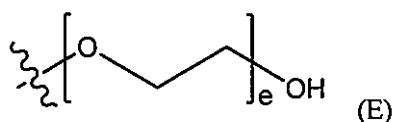
【化 17】



(式中、 $d$  は 0 から 25 までの整数である)、  
式 (E) で表される、ポリエチレングリコール基

10

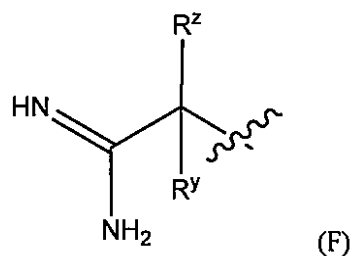
【化 18】



(式中、 $e$  は 1 から 400 までの整数である)、  
式 (F) で表される基

20

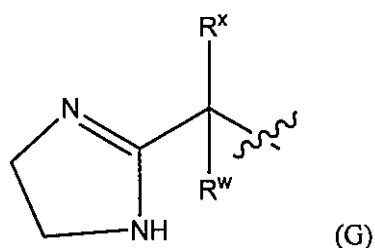
【化 19】



(式中、 $R^z$  および  $R^y$  は、それぞれ独立に、 $H$ 、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ )  
ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、  
( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、  
-  $O(O)C -$  ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル -  $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ )  
シクロアルキル -  $COOH$ 、-  $(O)CH_3$ 、-  $OH$ 、アミドからなる群から選択され  
る)、または

30

式 (G) で表される基  
【化 20】



40

(式中、 $R^x$  および  $R^w$  は、それぞれ独立に、 $H$ 、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ )  
ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、  
( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、  
-  $O(O)C -$  ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル -  $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ )  
シクロアルキル -  $COOH$ 、-  $(O)CH_3$ 、シアノ、シアノ ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル  
、-  $OH$ 、アミドからなる群から選択される)、

50

またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点  
 からなる群から選択される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

式 ( I I ) のモノマー：式 ( I I I ) のモノマーのモル比は 9 0 : 1 0 から 5 : 9 5 である、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

方法が、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタルル補酵素 A 還元酵素阻害剤、フィブレート、ナイアシン、コレステロール吸収阻害剤、腓リパーゼ阻害剤、5 - H T<sub>2C</sub> 受容体アゴニスト、リン酸輸送阻害剤、アルカリホスファターゼ阻害剤、胆汁酸封鎖剤、ビタミン D 類似体、またはカルシウム感知受容体活性剤（カルシウム受容体刺激薬）からなる群から選択される、1 つまたはそれ以上の追加の薬剤を対象に投与することをさらに含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、その開示を全体として本明細書に組み入れる、2014 年 12 月 18 日に  
 出願された米国仮出願第 62 / 093 , 751 号の優先権の利益を主張する。

【0002】

本発明は、糖尿病の処置のためのポリジアリルアミンコポリマーに関する。本発明のポリ  
 ジアリルアミンコポリマーは、ポリジアリルアミンモノマーとポリアリルアミンまたは  
 ポリビニルアミンモノマーとからなる。さらに、本発明は、医薬品としてのポリジアリル  
 アミンコポリマーの使用および医薬組成物におけるポリジアリルアミンコポリマーの使用  
 に関する。

20

【背景技術】

【0003】

2 型糖尿病は、血糖値の上昇を特色とする慢性疾患であり；その身体が、不十分量のイン  
 スリンしか産生しないか、またはインスリンに抵抗性となる個体において現れる。2 型  
 糖尿病の主要な原因は運動不足および体重過多 / 肥満である。非特許文献 1 によれば、総  
 人口の 9 . 3 % である、およそ 2910 万人のアメリカ人が糖尿病である。世界保健機関  
 は、世界中でおよそ 3 億 4700 万人が糖尿病であり、そのうちの 90 % の人々が 2 型糖  
 尿病に罹患していると推定している。

30

【0004】

2 型糖尿病を有する対象は、2 型糖尿病に加えて併発状態に罹患していることが多い。  
 併発状態は、これらに限定されないが、高血圧および脂質異常を含む循環器疾患、非アル  
 コール性脂肪性肝疾患、これらに限定されないが、慢性腎疾患 ( C K D ) を含む腎機能低  
 下、うつ病および変形性関節症を含む。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】アメリカ疾病予防管理センター ( C e n t e r s f o r D i s e a s e C o n t r o l a n d P r e v e n t i o n ) の N a t i o n a l D i a b e t e s S t a t i s t i c s R e p o r t ( 2014 )

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

定義

本明細書で使用する場合、用語「アミノ」は、窒素原子と 1 から 2 個の水素原子を有す  
 る官能基を意味する。「アミノ」は、一般的に、本明細書において、第一級、第二級、ま  
 たは第三級アミンについて記載するために使用することができ、当業者は、この用語が本

50



開示において使用される文脈を考慮してその識別を容易に確認することができる。用語「アミン」または「アミン基」または「アンモニア基」は、アンモニア ( $\text{NH}_3$ ) から誘導される窒素原子を含有する官能基を意味する。アミン基は、窒素が2つの水素原子と置換または非置換のアルキルもしくはアリール基または脂肪族もしくは芳香族基を含む1つの置換基とに結合していることを意味する、第一級アミンであってよい。アミン基は、以下に定義するように、窒素が1つの水素原子と置換または非置換のアルキルもしくはアリール基または脂肪族もしくは芳香族基を含む2つの置換基とに結合していることを意味する、第二級アミンであってよい。アミン基は、窒素が置換または非置換のアルキルもしくはアリール基または脂肪族もしくは芳香族基を含む3つの置換基に結合していることを意味する、第三級アミンであってよい。アミン基は、指定されたアミン基が第4の基に結合して、正電荷を有するアンモニウム基を生じることを意味する第四級アミンであってよい。

10

**【0007】**

本明細書で使用する場合、用語「アミド基」は、窒素に連結したカルボニル基を含む官能基を意味する。「カルボニル基」は、( $\text{C}=\text{O}$ ) で表される、酸素原子に二重結合した炭素原子を含む官能基を意味する。

**【0008】**

用語「アルカン」は、単結合によって結合した飽和炭化水素を意味する。アルカンは直鎖状であっても分枝鎖状であってもよい。「シクロアルカン」は、単結合によって結合した飽和炭化水素環である。

20

**【0009】**

本明細書で使用する場合、用語「( $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ) アルキル」は、1から10個の炭素原子と対応する数の水素原子とから本質的になる飽和した直鎖状または分枝鎖状または環状炭化水素を意味する。典型的には、直鎖状または分枝鎖状の基は、1から10個の炭素、より典型的には1から5個の炭素を有する。( $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ) アルキル基の例として、( $-\text{CH}_3$  で表される) メチル、( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  で表される) エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチルなどが挙げられる。他の( $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ) アルキル基は、本開示の利益を得た当業者にとって容易に明らかとなる。

**【0010】**

本明細書で使用する場合、用語「( $\text{C}_2 \sim \text{C}_9$ ) ヘテロアルキル」は、2から10個の原子から本質的になり、それらの原子のうちの2から9個が炭素であり、残りの原子が窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される、飽和した直鎖状または分枝鎖状または環状炭化水素を意味する。代表的な( $\text{C}_2 \sim \text{C}_9$ ) ヘテロアルキル基は、本開示の利益を得た当業者にとって容易に明らかとなる。

30

**【0011】**

本明細書で使用する場合、用語「( $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ ) シクロアルキル」は、3から10個の炭素原子と、対応する数の水素原子とから本質的になる少なくとも1つの環を形成する、非芳香族飽和炭化水素基を意味する。( $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ ) シクロアルキル基は、単環式であっても多環式であってもよい。多環式シクロアルキル基の個々の環は、共有結合置換に加えて、例えば、融合、架橋、スピロなど様々な連結性を有してよい。代表的な( $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ ) シクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルナニル、ピシクロ-オクタニル、オクタヒドロ-ペントレニル、スピロ-デカニル、シクロブチルで置換されたシクロプロピル、シクロペンチルで置換されたシクロブチル、シクロプロピルで置換されたシクロヘキシルなどが挙げられる。他の( $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ ) シクロアルキル基は、本開示の利益を得た当業者にとって容易に明らかとなる。

40

**【0012】**

本明細書で使用する場合、用語「( $\text{C}_2 \sim \text{C}_9$ ) ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1つの環を形成する3から10個の原子を有し、環原子のうちの2から9個が炭素であり、残りの環原子が窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される、非芳香族基を意

50

味する。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、単環式であっても多環式であってもよい。このような多環式ヘテロシクロアルキル基の個々の環は、共有結合置換に加えて、例えば、融合、架橋、スピロなど様々な連結性を有してよい。代表的な(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基として、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、バルビツリル、イソオキサゾリジニル、1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル、イソチアゾリジニル、1, 3 - チアゾリジン - 3 - イル、1, 2 - ピラゾリジン - 2 - イル、1, 3 - ピラゾリジン - 1 - イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2 - テトラヒドロチアジン - 2 - イル、1, 3 - テトラヒドロチアジン - 3 - イル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、1, 2 - テトラヒドロジアジン - 2 - イル、1, 3 - テトラヒドロジアジン - 1 - イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン - 2 - オニル、ピペリジン - 3 - オニル、クロマニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、イミダゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、1, 4 - ジオキサニル、8 - アザピシクロ[3.2.1]オクタニル、3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタニル、3, 8 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタニル、2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.2]オクタニル、オクタヒドロ - 2H - ピリド[1, 2 - a]ピラジニル、3 - アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2 - アザスピロ[4.4]ノナニル、7 - オキサ - 1 - アザ - スピロ[4.4]ノナニル、7 - アザピシクロ[2.2.2]ヘプタニル、オクタヒドロ - 1H - インドリルなどが挙げられる。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、典型的には、炭素原子または窒素原子を介して主構造に結合する。他の(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、本開示の利益を得た当業者にとって容易に明らかとなる。

#### 【0013】

用語「脂肪族基」または「脂肪族の」は、炭素および水素からなる非芳香族基を意味し、場合により、1つまたはそれ以上の二重結合および/または三重結合を含んでもよい。脂肪族基は、直鎖状、分枝鎖状または環状であってもよく、典型的には、約1から約24個の間の炭素原子を含有する。

#### 【0014】

用語「アリール基」は、「アリール」「アリール環」、「芳香族の」、「芳香族基」、および「芳香族環」と互換的に使用してよい。アリール基は、典型的には、6から14個の環炭素原子を有する炭素環式芳香族基を含む。アリール基は、典型的には、窒素、酸素および硫黄から選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を有する5から14個の環原子を有する、ヘテロアリール基も含む。

#### 【0015】

本明細書で使用する場合、用語「(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール」とは、少なくとも1つの環を形成する6から14個の炭素原子を有する芳香族官能基を意味する。

#### 【0016】

本明細書で使用する場合、用語「(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環を形成する5から10個の原子を有し、環原子の2から9個が炭素であり、残りの環原子が窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される、芳香族官能基を意味する。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、単環式であっても多環式であってもよい。このような多環式ヘテロアリール基の個々の環は、共有結合置換に加えて、例えば、融合など様々な連結性を有してよい。代表的な(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基として、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 5 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジニル、シンノリニル、プテ

リジニル、プリニル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ[b]チオフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニルおよびベンゾオキサジニルなどが挙げられる。(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、典型的には、炭素原子を介して主構造に結合しているが、当業者は、特定の他の原子、例えばヘテロ環原子が主構造に結合する場合も理解する。他の(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、本開示の利益を得た当業者にとって容易に明らかとなる。

10

## 【0017】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルアミン」は、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミンおよび((C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル)<sub>2</sub>アミンで表される、1つの水素原子の代わりに第一級、第二級、または第三級アミン基を含有する(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

## 【0018】

用語「アルキルエステル」は、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルで表される、1つの水素原子の代わりにエステル基を含有する(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

## 【0019】

用語「アルキル酸」とは、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOHで表される、1つの水素原子の代わりにカルボン酸基を含有する(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

20

## 【0020】

用語「脂肪族酸」とは、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOHで表される、非芳香族炭化水素の酸を意味する。

## 【0021】

用語「ハロ」とは、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、ヨウ素(I)、またはアスタチン(At)イオンを意味する。

## 【0022】

用語「メトキシ」は、-(O)CH<sub>3</sub>で表される、1つの水素原子の代わりに酸素を含有する(C<sub>1</sub>)アルキルを意味する。

30

## 【0023】

用語「ポリオール」は、多数のヒドロキシル(-OH)基を含有するアルコールを意味する。

## 【0024】

「置換された」は、アルキル、複素環式またはアリール基の炭素の、1つまたはそれ以上の非炭素置換基による置換を意味する。非炭素置換基は、窒素、酸素および硫黄から選択される。

## 【0025】

「非置換の」は、基が、水素および炭素のみから構成されることを意味する。

## 【0026】

用語「ポリマー」は、繰り返し単位から構成される分子を意味する。用語「繰り返し単位」または「モノマー」は、ポリマーにおいて複数回繰り返すか、または出現する、ポリマーにおける基を意味する。繰り返し単位または「コモノマー」が化学的かつ構造的に互いに異なっている場合、ポリマーはコポリマーであってもよい。

40

## 【0027】

用語「ポリマー鎖」は、ポリマーを構成する繰り返し単位のネットワークである。ポリマーは、単一のポリマー鎖またはそれ以上のポリマー鎖を含んでよい。

## 【0028】

開示されたポリマーは、典型的には、多官能架橋基と架橋している。用語「架橋(している)」は、1つのポリマー鎖が別のポリマー鎖に接続する結合、または単一のポリマー

50

鎖を内部で接続する結合を意味する。用語「内部架橋（している）」は、単一のポリマー鎖の異なる点を接続する結合を有するポリマー鎖を意味する。用語「多官能架橋基」は、ポリマー内の２つもしくはそれ以上の繰り返し単位または重合モノマーを接続する基を意味する。開示されたポリマーにおける多官能架橋基は、典型的には、重合アミンモノマーまたはアミン繰り返し単位における窒素原子に共有結合している。１つの選択肢では、開示されたポリマーは、１種類の架橋基のみを含む。あるいは、開示されたポリマーは、２つまたはそれ以上の異なる架橋基を含む。

#### 【 0 0 2 9 】

開示されたポリマーにおける多官能架橋基は、典型的には、窒素原子と反応し、共有結合を形成することができる２つまたはそれ以上の求電子性基を含む、多官能性架橋剤から形成される。適切な求電子性基の例として、ハロゲン化物、エポキシド、アクリル酸、アリールスルホン酸およびアルキルスルホン酸が挙げられる。本明細書で開示された多官能架橋剤とアミンモノマーとの反応により、開示されたポリマーを形成することができる。アミンモノマーと反応した後に残っている多官能架橋剤の一部が架橋基を形成し、「架橋剤の残基」とも呼ばれる。例えば、 $-(CH_2)_6-$ は、架橋剤である１，６-ジブロモヘキサンから形成される架橋基であり、１，６-ジブロモヘキサンの残基でもある。

#### 【 0 0 3 0 】

適切な種類の架橋剤の例として、ジハロアルカン、ハロアルキルオキシラン、アルキルオキシランスルホネート、ジ（ハロアルキル）アミン、トリ（ハロアルキル）アミン、ジエポキシド、トリエポキシド、テトラエポキシド、ビス（ハロメチル）ベンゼン、トリ（ハロメチル）ベンゼン）およびテトラ（ハロメチル）ベンゼンが挙げられる。

#### 【 0 0 3 1 】

架橋剤の具体例として、エピクロロヒドリン、エピブロモヒドリン、（ヨードメチル）オキシラン、グリシジルトシレート、グリシジル 3 - ニトロベンゼンスルホネート、4 - トシルオキシ - 1, 2 - エポキシブタン、ブromo - 1, 2 - エポキシブタン、1, 2 - ジブromoエタン、1 - ブromo - 2 - クロロエタン、1, 3 - ジブromoプロパン、ビス（2 - クロロエチル）アミン、トリス（2 - クロロエチル）アミン、およびビス（2 - クロロエチル）メチルアミン、1, 3 - ブタジエンジエポキシド、1, 5 - ヘキサジエンジエポキシド、ジグリシジルエーテル、1, 2, 7, 8 - ジエポキシオクタン、1, 2, 9, 10 - ジエポキシデカン、エチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、1, 4 - ブタンジオールジグリシジルエーテル、グリセロールジグリシジルエーテル、1, 3 - ジグリシジルグリセリルエーテル、N, N - ジグリシジルアニリン、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル、ジエチレングリコールジグリシジルエーテル、1, 4 - ビス（グリシジルオキシ）ベンゼン、レゾルシノールジグリシジルエーテル、1, 6 - ヘキサンジオールジグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンジグリシジルエーテル、1, 4 - シクロヘキサンジメタノールジグリシジルエーテル、1, 3 - ビス - （2, 3 - エポキシプロピルオキシ） - 2 - （2, 3 - ジヒドロキシプロピルオキシ）プロパン、1, 2 - シクロヘキサンジカルボン酸ジグリシジエステルの、2, 2' - ビス（グリシジルオキシ）ジフェニルメタン、ビスフェノール F ジグリシジルエーテル、1, 4 - ビス（2', 3' - エポキシプロピル）パーフルオロ - n - ブタン、2, 6 - ジ（オキシラン - 2 - イルメチル） - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - f] イソインドール - 1, 3, 5, 7 - テトラオン、ビスフェノール A ジグリシジルエーテル、エチル 5 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジ（オキシラン - 2 - イルメチル） - 4 - オキシ - 4 h - クロメン - 2 - カルボキシレート、ビス [4 - （2, 3 - エポキシ - プロピルチオ）フェニル] - スルフィド、1, 3 - ビス（3 - グリシドキシプロピル）テトラメチルジシロキサン、9, 9 - ビス [4 - （グリシジルオキシ）フェニル] フルオレン、トリエポキシイソシアヌレート、グリセロールトリグリシジルエーテル、N, N - ジグリシジル - 4 - グリシジルオキシアニリン、イソシアヌル酸（S, S, S） - トリグリシジエステルの、イソシアヌル酸（R, R, R） - トリグリシジエステルの、トリグリシジイソシアヌレート、トリメチロールプロパントリグリシジルエーテル、グリセロー

10

20

30

40

50

ルプロボキシレートトリグリシジルエーテル、トリフェニロールメタントリグリシジルエーテル、3, 7, 14 - トリス[ [ 3 - (エポキシプロポキシ) プロピル ] ジメチルシリルオキシ ] - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14 - ヘプタシクロペンチルトリシクロ[ 7 . 3 . 3 . 15, 11 ] ヘプタシロキサン、4, 4' - メチレンビス( N, N - ジグリシジルアニリン )、ビス( ハロメチル ) ベンゼン、ビス( ハロメチル ) ビフェニルおよびビス( ハロメチル ) ナフタレンが挙げられる。

【 0 0 3 2 】

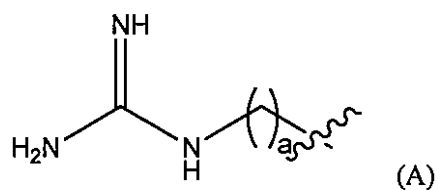
用語「薬学的に許容されるアニオン」は、薬学的使用に適するアニオンを意味する。薬学的に許容されるアニオンは、これらに限定されないが、ハロゲン化物、炭酸、重炭酸、硫酸、重硫酸、水酸化物、硝酸、過硫酸、亜硫酸、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、クエン酸、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、タウロコール酸、グリココール酸、およびコール酸が挙げられる。

10

【 0 0 3 3 】

「グアニジノ基」は、式( A )：

【 化 1 】



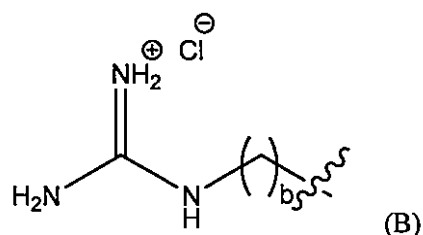
20

( 式中、a は 0 から 25 までの整数である )  
で表される。

【 0 0 3 4 】

「塩化グアニジウム基」は、式( B )

【 化 2 】



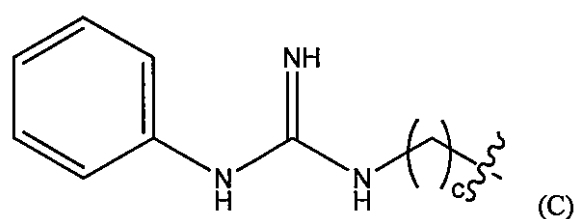
30

( 式中、b は 0 から 25 までの整数である )  
で表される。

【 0 0 3 5 】

「グアニジノベンゼン基」は、式( C )

【 化 3 】



40

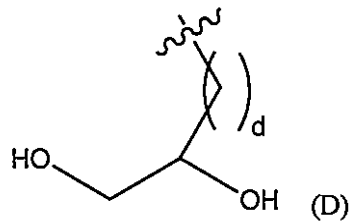
( 式中、c は 0 から 25 までの整数である )  
で表される。

50

【 0 0 3 6 】

「ジヒドロキシ基」は、式 ( D )

【 化 4 】



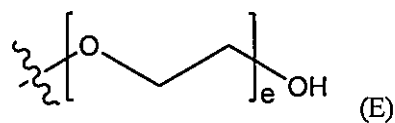
10

( 式中、 d は 0 から 2 5 までの整数である )  
で表される。

【 0 0 3 7 】

「ポリエチレングリコール基」は、式 ( E )

【 化 5 】



20

( 式中、 e は 1 から 4 0 0 までの整数である )  
で表される。

【 0 0 3 8 】

開示されたアミン官能性ポリアミドについての用語「有効量」は、処置される特定の状態に対する治療および / または予防効果を達成するのに十分な量であり、例えば、粘膜炎、口腔粘膜炎、感染および手術部位感染、ならびに嚢胞性繊維症に関連する肺感染に関連する症状の予防または減少をもたらす量である。投与される開示されたアミン官能性ポリアミドの正確な量は、処置される粘膜炎または感染の種類および重症度、ならびに個体の特性、例えば、健康全般、年齢、性別、体重および薬物に対する耐性によって変わる。

30

【 0 0 3 9 】

関連技術

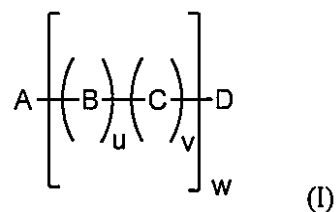
該当なし

【 0 0 4 0 】

発明の概要

第 1 の実施形態では、本発明は、式 ( I ) :

【 化 6 】



40

[ 式中、

u、および v は、それぞれ独立に、0 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり ;

w は、1 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり ;

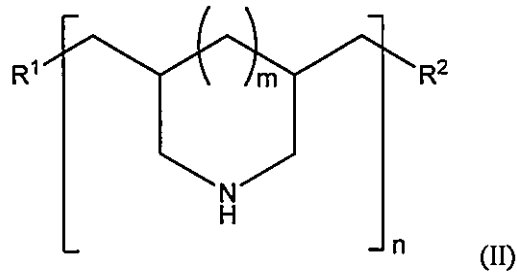
A、B、C および D は、それぞれ独立に、式 ( I I ) または式 ( I I I ) から選択される繰り返し単位であり ; ここで、

50

【 0 0 4 1 】

式 ( I I ) は、構造式：

【 化 7 】



10

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

mは、0または1であり；

nは、1から200，000までの整数であり；

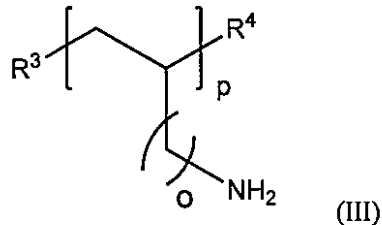
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

【 0 0 4 2 】

式 ( I I I ) は、構造式：

【 化 8 】



20

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

oは、0または1であり；

pは、1から200，000までの整数であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

但し、式 ( I ) のコポリマーは、式 ( I I ) のポリマーに限定されることも、式 ( I I I ) のポリマーに限定されることもない]

によるポリマー鎖を含むポリジアリルアミンコポリマーに関する。

【 0 0 4 3 】

第2の実施形態では、本発明は、2つまたはそれ以上のポリマー鎖を含むポリジアリルアミンコポリマーに関し、各ポリマー鎖は、式 ( I )：

30

40







または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$o$  は、0 または 1 であり；

$p$  は、1 から 200, 000 までの整数であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

但し、式 (I) のコポリマーは、式 (II) のポリマーに限定されることも、式 (III) のポリマーに限定されることもない]

によるポリマー鎖を含むポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物に関する。

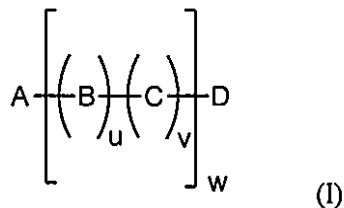
10

【0049】

第4の実施形態では、本発明は、2つまたはそれ以上のポリマー鎖を含むポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物であって、

各ポリマー鎖は、式 (I)：

【化15】



20

[ 式中、

$u$ 、および  $v$  は、それぞれ独立に、0 から 200, 000 までの整数であり；

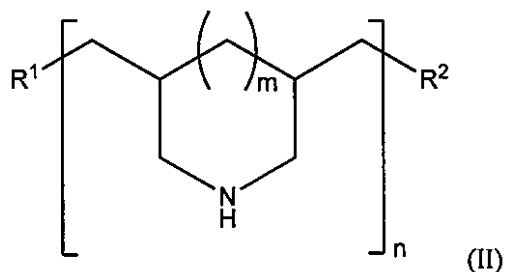
$w$  は、1 から 200, 000 までの整数であり、

$A$ 、 $B$ 、 $C$  および  $D$  は、それぞれ独立に、式 (II) または式 (III) から選択される繰り返し単位であり；

【0050】

ここで、式 (II) は、構造式：

【化16】



40

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$m$  は、0 または 1 であり；

$n$  は、1 から 200, 000 までの整数であり；

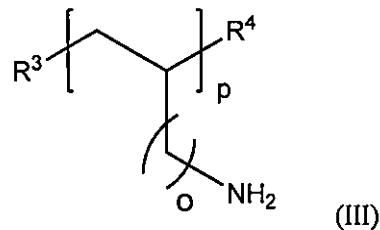
$R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

【0051】

式 (III) は、構造式：

## 【化 17】



または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$o$  は、0 または 1 であり；

$p$  は、1 から 200, 000 までの整数であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

(a) 各ポリマー鎖は、少なくとも 1 つの他のポリマー鎖と架橋していなければならない、

(b) 各ポリマー鎖は内部架橋していてもよい]

による、医薬組成物に関する。

## 【0052】

第 5 の実施形態では、本発明は、ポリジアリルアミンコポリマーおよびポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を使用する方法に関する。これらの方法は、2 型糖尿病の処置、2 型糖尿病に関連する合併症の軽減、血中ヘモグロビンの低下、インスリン抵抗性の改善、脂質プロファイルの改善、LDL コレステロールの低下、総コレステロールの低下、脂質の上昇の低下、食餌脂質の結合、尿毒素の低下、血清リンの低下、食餌中のリンの吸収の低下、AGE 前駆体の結合、食餌の結合、酸化ストレスの低下、胆汁酸の結合および体脂肪の低下の処置のためのポリジアリルアミンコポリマーおよびポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することに関する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0053】

【図 1】架橋ポリジアリルアミン - ポリビニルアミン (PDA - PVAm) コポリマーに対する一般的合成スキームを示す図である。出発モノマーである、ポリジアリルアミンおよびポリビニルアミンは、種々の条件下で、架橋剤と反応し、実施例で記載されている、結果として生じる PDA - PVAm コポリマーを得る。

【図 2】架橋ポリジアリルアミン - ポリアリルアミン (PDA - PAA) コポリマーに対する一般的合成スキームを示す図である。出発モノマーである、ポリジアリルアミンおよびポリアリルアミンは、種々の条件下で、架橋剤と反応し、実施例で記載されている、結果として生じる PDA - PAA コポリマーを得る。

【図 3】処置の 4 週間後における架橋 PDA - PVAm コポリマーの血糖に対するインビボでの効果を示すグラフである。10 週齢の雄の痩せた糖尿病 db / db マウス (C57BL / 6J) および太った糖尿病 db / db マウス (C57BL6 / J) における血糖に対するインビボでの効果を、対照ビヒクル、PDA - PVAm (12.5 : 87.5 モル / モル) コポリマー、PDA - PVAm (50 : 50 モル / モル) コポリマー、PDA - PVAm (75 : 25 モル / モル) コポリマー、セベラマーおよびリナグリプチンで処置した動物に対して測定し、処置後 0、7、14 および 28 日目において表す。

【図 4】処置の 4 週間後における架橋 PDA - PVAm コポリマーの  $HbA_{1c}$  に対するインビボでの効果を示すグラフである。10 週齢の雄の痩せた糖尿病 db / db マウス (C57BL / 6J) および太った糖尿病 db / db マウス (C57BL6 / J) における  $HbA_{1c}$  に対するインビボでの効果を、対照ビヒクル、PDA - PVAm (12.5 : 8

10

20

30

40

50

7.5モル/モル)コポリマー、PDA-PVAm(50:50モル/モル)コポリマー、PDA-PVAm(75:25モル/モル)コポリマー、セベラマー、リナグリブチン、セベラマーおよびリナグリブチン、ならびにPDA-PVAm(50:50モル/モル)コポリマーおよびリナグリブチンで処置した動物に対して測定し、処置後4週間において表す。

【図5】架橋PDA-PVAmコポリマーの血糖プロファイル(Blood Glucose Profile)に対するインビボでの効果を示すグラフである。7週齢の雄のSprague Dawley系ラットにおける血糖に対するインビボでの効果を、疾患モデルとして食餌性肥満(DIO)ラットを使用して、対照ビヒクル、PDA-PVAm(25:75モル/モル)コポリマー、PDA-PVAm(50:50モル/モル)コポリマー、PDA-PVAm(50:50モル/モル)コポリマーおよびリナグリブチン、セベラマー、リナグリブチン、セベラマーおよびリナグリブチン、ならびにPDA-PVAm(50:50モル/モル)コポリマーおよびリナグリブチン、コレセベラムならびにリナグリブチンで処置したラットにおいて、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)によって評価し、処置後40、140および240分において表す。

10

【図6】架橋PDA-PAAコポリマーのHbA1cに対するインビボでの効果を示すグラフである。試験物の用量を増加させたdbd/dbマウスの血中HbA1cに対する架橋PDA-PAAコポリマーの様々な組成物のインビボでの効果を測定した。動物には、2週間隔で、増加させた用量の化合物が与えられた(食餌の1重量%(0日目)、2重量%(14日目)および3重量%(28日目))。

20

【図7】架橋PDA-PAAコポリマーの肝臓重量に対するインビボでの効果を示すグラフである。試験物の用量を増加させたdbd/dbマウスの肝臓重量に対する架橋PDA-PAAコポリマーの様々な組成物のインビボでの効果を測定した。動物には、2週間隔で、増加させた用量の化合物が与えられた(食餌の1重量%(0日目)、2重量%(14日目)および3重量%(28日目))。

【図8】架橋PDA-PAAコポリマーの肝臓トリグリセリドに対するインビボでの効果を示すグラフである。試験物の用量を増加させたdbd/dbマウスの肝臓トリグリセリド含有量に対する架橋PDA-PAAコポリマーの様々な組成物のインビボでの効果を測定した。動物には、2週間隔で、増加させた用量の化合物が与えられた(食餌の1重量%(0日目)、2重量%(14日目)および3重量%(28日目))。

30

【図9】架橋PDA-PVAmおよびPDA-PAAコポリマーの血糖プロファイルに対するインビボでの効果を示すグラフである。インスリン抵抗性(グルコース恒常性)の改良に対するポリジアリルアミンコポリマーの効果を、疾患モデルとして食餌性肥満(DIO)ラットを使用して、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)によって評価した。

【図10】架橋PDA-PAAコポリマーで処置したKKAYマウスの、処置の7週間後の血糖に対するインビボでの効果を示すグラフである。糖尿病KKAYマウスにおける血糖への処置の効果を測定し、結果を、研究開始時と7週間の処置の終了時のそれらの値における差としてまとめる。

【図11】架橋PDA-PAAコポリマーで処置したKKAYマウスの、処置の7週間後のHbA1cに対するインビボでの効果を示すグラフである。糖尿病KKAYマウスにおけるHbA1cに対する処置の効果を測定し、結果を、研究開始時と7週間の処置の終了時のそれらの値における差としてまとめる。

40

【発明を実施するための形態】

【0054】

本発明は、ポリジアリルアミンコポリマーに関する。ポリジアリルアミンコポリマーは、ポリジアリルアミンのモノマーとポリアリルアミンまたはポリビニルアミンのモノマーを含む。本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、架橋されている。さらに、本発明のポリジアリルアミンコポリマーは様々な分子量のものであり、様々な程度に架橋している。本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、同様の用途を意図する他の治療用ポリマーに対して、ある種の利益を付与する。

50



繰り返す単位への結合点である)

により；

但し、式(Ⅰ)のコポリマーは、式(Ⅱ)のポリマーに限定されることも、式(Ⅲ)のポリマーに限定されることもない]

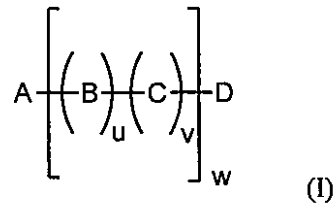
によるポリマー鎖を含む。

【 0 0 5 8 】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーはまた、2から2,000,000個のポリマー鎖を含むコポリマーであって、各ポリマー鎖は、式(I)：

【化 2 1】

10



[ 式中、

u、および v は、それぞれ独立に、0 から 200,000 までの整数であり；

w は、1 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり、

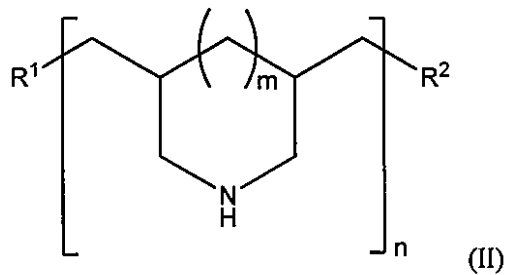
A、B、CおよびDは、それぞれ独立に、式(II)または式(III)から選択される繰り返し単位であり；

20

【 0 0 5 9 】

ここで、式 ( I I ) は、構造式：

【化 2 2】



30

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$m$  は、0 または 1 であり ;

n は、1 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

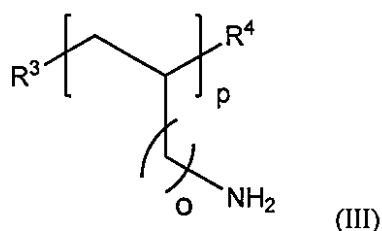
により；

40

【 0 0 6 0 】

式 ( I I I ) は、構造式：

## 【化 2 3】



または薬学的に許容されるその塩

10

(式中、

o は、0 または 1 であり；

p は、1 から 200, 000 までの整数であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

(c) 各ポリマー鎖は、少なくとも 1 つの他のポリマー鎖と架橋していなければならない、

(d) 各ポリマー鎖は内部架橋していてもよい]

による、コポリマーを含む。

20

## 【0061】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、m が 0 である、式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。あるいは、ポリジアリルアミンコポリマーは、m が 1 である式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。

## 【0062】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、o が 0 である、式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。他の場合には、ポリジアリルアミンコポリマーは、o が 1 である、式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。

## 【0063】

ポリジアリルアミンコポリマーは、m が 0 であり、かつ o が 0 である、式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。別の好ましい実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、m が 0 であり、かつ o が 1 である、式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。

30

## 【0064】

ポリジアリルアミンコポリマーは、m が 1 であり、かつ o が 0 である、式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、m が 1 であり、かつ o が 1 である、式 (II) および式 (III) のモノマーを含むコポリマーである。

## 【0065】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、薬学的に許容される末端基で終結する (R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup>、ならびに R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup>)。薬学的に許容される末端基の代表例として、これらに限定されないが、

40

H、

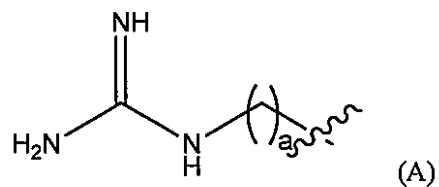
(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミド、

## 【0066】

式 (A) によって表されるグアニジノ基

50

【化 2 4】

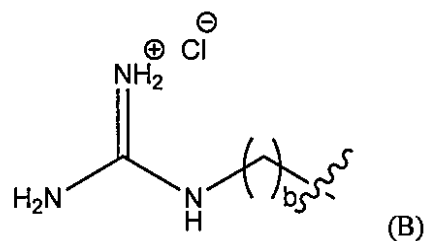


(式中、a は 0 から 25 までの整数である)、

【0067】

式 (B) で表される塩化グアニジニウム基

【化 2 5】

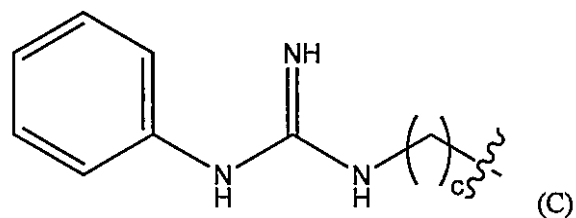


(式中、b は 0 から 25 までの整数である)、

【0068】

式 (C) で表されるグアニジノベンゼン基

【化 2 6】

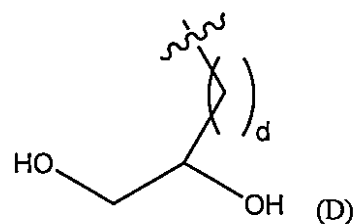


(式中、c は 0 から 25 までの整数である)、

【0069】

式 (D) で表されるジヒドロキシ基

【化 2 7】



(式中、d は 0 から 25 までの整数である)、

【0070】

式 (E) で表されるポリエチレングリコール基

10

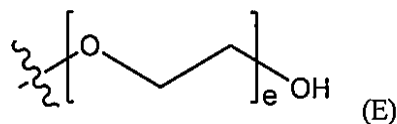
20

30

40



## 【化 2 8】

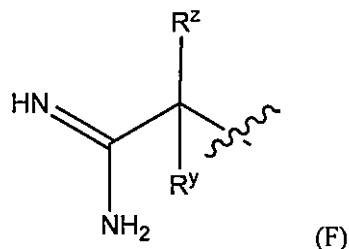


(式中、e は 1 から 4 0 0 までの整数である)、

## 【0071】

式 (F) で表される基

## 【化 2 9】

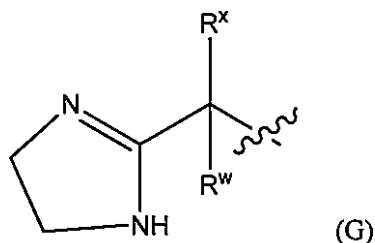


(式中、 $R^Z$  および  $R^Y$  は、それぞれ独立に、H、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドである)、または

## 【0072】

式 (G) で表される基

## 【化 3 0】



(式中、 $R^X$  および  $R^W$  は、それぞれ独立に、H、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、シアノ、

シアノ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、 $-OH$ 、アミドである)、  
またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点  
が挙げられる。

## 【0073】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、様々な比の、式 (II) および式 (III) で表されるモノマーを含んでよい。例えば、ポリジアリルアミンコポリマーにおける式 (II) のモノマー：式 (III) のモノマーの比は 99 : 1 から 1 : 99 である。さらに、ポリジアリルアミンコポリマーにおける式 (II) のモノマー：式 (III) のモノマーの比は 90 : 10 から 5 : 95 である。より具体的には、ポリジアリルアミンコポリマーにおける式 (II) のモノマー：式 (III) のモノマーの比は 12.5 : 87.5

10

20

30

40

50

から 87.5 : 12.5 である。さらに別の例では、本発明のポリジアリルアミンコポリマーにおける式 (I I) のモノマー : 式 (I I I) のモノマーの比は 25 : 75 から 75 : 25 である。

【0074】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、ブロックコポリマーであってもよい。ブロックポリジアリルアミンコポリマーは、同じポリマー鎖に式 (I I) のブロックと式 (I I I) のブロックとを含む。一実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、式 (I I) の繰り返し単位の相対的割合が、1つのブロックにおいて、約99%から約1%の繰り返し単位であり、式 (I I I) の繰り返し単位の相対的割合が、1つのブロックにおいて、約1%から約99%の繰り返し単位である、ブロックコポリマーである。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、式 (I I) の繰り返し単位の相対的割合が、1つのブロックにおいて、約95%から約5%の繰り返し単位であり、式 (I I I) の繰り返し単位の相対的割合が、1つのブロックにおいて、約5%から約95%の繰り返し単位である、ブロックコポリマーである。本発明のブロックポリジアリルアミンコポリマーは、架橋していてもよい。

10

【0075】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、2つまたはそれ以上のポリマー鎖を含む。架橋ポリマーは、無数のポリマー鎖のネットワークからなる場合があり、これらのポリマー分子は、互いに架橋して、大きな分子を形成している (Text Book of Polymer Science、第2版) ことが当技術分野で理解される。

20

【0076】

好ましい実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から2,000,000個のポリマー鎖を含む。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から1,000,000個のポリマー鎖を含む。さらに別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から500,000個のポリマー鎖を含む。またさらに別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から250,000個のポリマー鎖を含む。さらに別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から100,000個のポリマー鎖を含む。また別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から50,000個のポリマー鎖を含む。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から25,000個のポリマー鎖を含む。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から10,000個のポリマー鎖を含む。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から5,000個のポリマー鎖を含む。また別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から1,000個のポリマー鎖を含む。さらに別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から500個のポリマー鎖を含む。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から250個のポリマー鎖を含む。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から100個のポリマー鎖を含む。また別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から50個のポリマー鎖を含む。別の実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2から25個のポリマー鎖を含む。好ましい実施形態では、コポリマーは、2から10個のポリマー鎖を含む。具体的な実施形態では、ポリジアリルアミンコポリマーは、2個のポリマー鎖、3個のポリマー鎖、4個のポリマー鎖、5個のポリマー鎖または6個のポリマー鎖を含む。

30

40

【0077】

ポリジアリルアミンコポリマーは、架橋剤で架橋される。ポリジアリルアミンコポリマーの架橋は、コポリマーの単鎖内、ポリマーの2つの鎖の間、または好ましくはコポリマーの単鎖内とポリマー鎖の間の両方であってよい。

【0078】

架橋する場合、ポリジアリルアミンコポリマーは、多官能多価アミン特異的試薬で架橋してよい。ポリジアリルアミンコポリマーを架橋させるために使用する好ましい多官能多価アミン特異的試薬として、2つまたはそれ以上の求電子性基を含むものが挙げられる。ポリジアリルアミンコポリマーの架橋に使用される2つまたはそれ以上の求電子性基を有

50

する多官能多価アミン特異的試薬の例として、これらに限定されないが、ハロゲン化物、アルデヒド、ケトン、酸ハロゲン化物、活性酸エステル、エポキシド、アクリル酸、メタクリル酸、アリールスルホン酸、アルキルスルホン酸、およびビニルスルホンが挙げられる。

#### 【0079】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーの架橋に使用される好ましい架橋剤は、エピクロロヒドリン、エピブプロモヒドリン、(ヨードメチル)オキシラン、グリシジルトシレート、グリシジル3-ニトロベンゼンスルホネート、4-トシルオキシ-1,2-エポキシブタン、ブプロモ-1,2-エポキシブタン、1,2-ジブプロモエタン、1-ブプロモ-2-クロロエタン、1,3-ジブプロモプロパン、ビス(2-クロロエチル)アミン、トリス(2-クロロエチル)アミン、およびビス(2-クロロエチル)メチルアミン、1,3-ブタジエンジエポキシド、1,5-ヘキサジエンジエポキシド、ジグリシジルエーテル、1,2,7,8-ジエポキシオクタン、1,2,9,10-ジエポキシデカン、エチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル、グリセロールジグリシジルエーテル、1,3-ジグリシジルグリセリルエーテル、N,N-ジグリシジルアニリン、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル、ジエチレングリコールジグリシジルエーテル、1,4-ビス(グリシジルオキシ)ベンゼン、レゾルシノールジグリシジルエーテル、1,6-ヘキサジオールジグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンジグリシジルエーテル、1,4-シクロヘキサジメタノールジグリシジルエーテル、1,3-ビス-(2,3-エポキシプロピルオキシ)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ)プロパン、1,2-シクロヘキサジカルボン酸ジグリシジルエステル、2,2'-ビス(グリシジルオキシ)ジフェニルメタン、ビスフェノールFジグリシジルエーテル、1,4-ビス(2'3'-エポキシプロピル)パーフルオロ-n-ブタン、2,6-ジ(オキシラン-2-イルメチル)-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロロ[3,4-f]イソインドール-1,3,5,7-テトラオン、ビスフェノールAジグリシジルエーテル、エチル5-ヒドロキシ-6,8-ジ(オキシラン-2-イルメチル)-4-オキソ-4h-クロメン-2-カルボキシレート、ビス[4-(2,3-エポキシ-プロピルチオ)フェニル]-スルフィド、1,3-ビス(3-グリシドキシプロピル)テトラメチルジシロキサン、9,9-ビス[4-(グリシジルオキシ)フェニル]フルオレン、トリエポキシイソシアヌレート、グリセロールトリグリシジルエーテル、N,N-ジグリシジル-4-グリシジルオキシアニリン、イソシアヌル酸(S,S,S)-トリグリシジルエステル、イソシアヌル酸(R,R,R)-トリグリシジルエステル、トリグリシジルイソシアヌレート、トリメチロールプロパントリグリシジルエーテル、グリセロールプロポキシレートトリグリシジルエーテル、トリフェニロールメタントリグリシジルエーテル、3,7,14-トリス[[3-(エポキシプロポキシ)プロピル]ジメチルシリルオキシ]-1,3,5,7,9,11,14-ヘプタシクロペンチルトリシクロ[7.3.3.15,11]ヘプタシロキサン、4,4'-メチレンビス(N,N-ジグリシジルアニリン)、ビス(ハロメチル)ベンゼン、ビス(ハロメチル)ピフェニルおよびビス(ハロメチル)ナフタレンから選択される。本発明のポリジアリルアミンコポリマーを架橋させるために使用される具体的に好ましい架橋剤は、エピクロロヒドリンまたはその残基である。

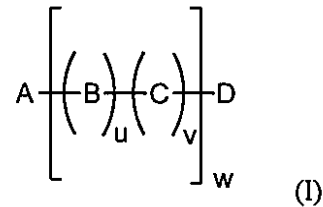
#### 【0080】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、好ましくは架橋しており、架橋している繰り返し単位：架橋していない繰り返し単位の比は1:99から50:50である。

#### 【0081】

さらに、本発明は、ポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、式(I)：

【化 3 1】



[ 式中、

u、および v は、それぞれ独立に、0 から 200,000 までの整数であり；

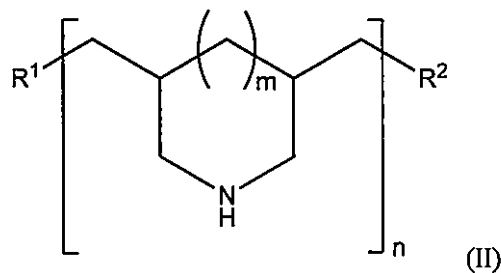
w は、1 から 200,000 までの整数であり、

A、B、CおよびDは、それぞれ独立に、式(II)または式(III)から選択される繰り返し単位であり；ここで、

【 0 0 8 2 】

式 ( I I ) は、構造式：

【化 3 2】



または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$m$  は、0 または 1 であり ;

n は、1 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり；

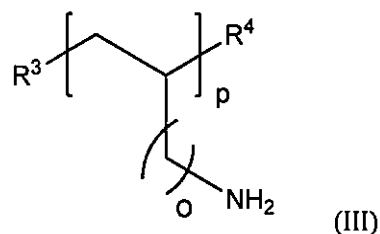
R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰返し単位への結合点である)

により；

【 0 0 8 3 】

式 ( I I I ) は、構造式：

【化 3 3】



または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$\circ$  は、 $0$  または  $1$  であり；

p は、1 から 200,000 までの整数であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰返し単位への結合点である)

により；

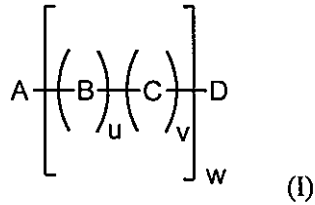
但し、式(Ⅰ)のコポリマーは、式(Ⅱ)のポリマーに限定されることも、または式(Ⅲ)のポリマーに限定されることもない]

によるポリマー鎖を含むコポリマーと、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【 0 0 8 4 】

本発明はまた、2または2,000,000個のポリマー鎖を含むポリジアルルアミンコポリマーであって、各ポリマー鎖が、式(I)：

【化 3 4】



10

[ 式中、

u、および v は、それぞれ独立に、0 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり；

w は、1 から 2 0 0 , 0 0 0 までの整数であり、

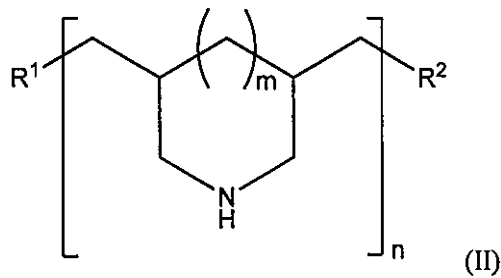
A、B、CおよびDは、それぞれ独立に、式(II)または式(III)から選択される繰り返し単位であり；

20

【 0 0 8 5 】

ここで、式 ( I I ) は、構造式：

【化 3 5】



30

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

$m$  は、0 または 1 であり ;

n は、1 から 200,000 までの整数であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

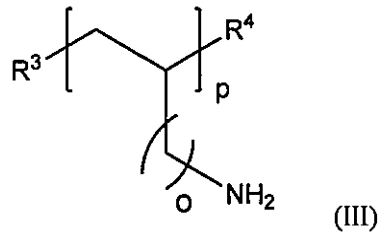
により；

40

【 0 0 8 6 】

式 ( I I I ) は、構造式：

## 【化 3 6】



または薬学的に許容されるその塩

10

(式中、

o は、0 または 1 であり；

p は、1 から 200、000 までの整数であり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基またはコポリマーの別の繰り返し単位への結合点である)

により；

(a) 各ポリマー鎖は、少なくとも 1 つの他のポリマー鎖と架橋していなければならない、

(b) 各ポリマー鎖は内部架橋していてもよい]

による、ポリジアリルアミンコポリマーと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物

20

に関する。

## 【0087】

本発明の医薬組成物は、上記種々の実施形態において記載されたポリジアリルアミンコポリマーを含む。

## 【0088】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーは、単独で、または架橋ポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物で投与してよい。適切な医薬組成物は、ポリジアリルアミンコポリマーと、1 種またはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含んでよい。ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物が投与される形態は、例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、液剤、または乳剤であり、投与される経路に一部依存する。ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物は、例えば、局所的に、経口的に、経鼻的に、エアロゾルによりまたは直腸に投与することができる。適切な賦形剤として、これらに限定されないが、ゼラチン、アルブミン、乳糖、デンプン、安定剤、溶融助剤、乳化剤、塩および緩衝剤などの無機または有機材料が挙げられる。軟膏剤、クリーム剤およびゲル剤などの局所製剤に適する薬学的に許容される賦形剤として、これらに限定されないが、アルブミン、メチルセルロース、またはコラーゲンマトリックスを補充した市販の不活性ゲルまたは液体が挙げられる。

30

## 【0089】

40

本開示の特定の実施形態は、ここで、実施例を参照して説明されるが、このような実施形態は、例示のみを目的とし、本開示の原理の適用を表すことができる多くの可能な具体的実施形態のうちのほんの少数の例証にすぎないことが理解されるべきである。種々の変形および修正が、本開示の利益を得た当業者にとって自明であり、添付の特許請求の範囲でさらに規定される本開示の精神および範囲内にあると考えられる。

## 【0090】

他で定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、この開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。他の化合物または方法を、実際にまたは試験において使用することができるが、特定の好ましい方法を、ここで、以下の製造およびスキームの内容において説明する。

50

## 【0091】

本開示の化合物の全ての薬学的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体、水和物および溶媒和物も、本開示の範囲内にある。

## 【0092】

本質的に、塩基性である本開示の化合物は、一般的に、種々の無機および/または有機酸と、広範な種類の塩を形成することができる。一般的に、このような塩は、動物およびヒトへの投与に対して薬学的に許容されるが、実際に、初めに、反応混合物から、薬学的に許容されない塩として化合物を単離し、次いで、アルカリ試薬で処理することにより、後者を遊離の塩基性化合物に簡単に変換して戻し、続いて、遊離塩基を薬学的に許容される酸付加塩に変換することが、しばしば望ましい。塩基性化合物の酸付加塩は、従来の技術を使用して、例えば、塩基性化合物を、水性溶媒媒体中または、例えばメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、実質的に等量の選択された無機酸または有機酸で処理することによって、容易に製造することができる。溶媒を注意深く蒸発させて、所望の固体の塩を得る。

10

## 【0093】

塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を製造するために使用することができる酸は、無毒性酸付加塩、すなわち、薬学的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩または硫酸水素塩、リン酸塩または酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩または酸性クエン酸塩、酒石酸塩または酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩およびパモ酸 [すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)] 塩を形成することができるものである。

20

## 【0094】

本質的に、酸性であり、例えばCOOHまたはテトラゾール部分を含有する本開示の化合物は、一般的に、種々の無機および/または有機塩基と、広範な種類の塩を形成することができる。一般的に、このような塩は、動物およびヒトへの投与に対して薬学的に許容されるが、実際に、初めに、反応混合物から、薬学的に許容されない塩として化合物を単離し、次いで、酸性試薬で処理することにより、後者を遊離の酸性化合物に簡単に変換して戻し、続いて、遊離酸を薬学的に許容される塩基性付加塩に変換することが、しばしば望ましい。これらの塩基性付加塩は、従来の技術を使用して、例えば、対応する酸性化合物を、所望の薬学的に許容されるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、好ましくは減圧下で、得られた溶液を蒸発乾固させることによって、容易に製造することができる。あるいは、酸性化合物の低級アルコール性溶液と所望のアルカリ金属のアルコキシドと一緒に混合し、次いで得られた溶液を、以前と同じ方法で蒸発乾固させることによって製造することもできる。いずれの場合にも、反応の完了と所望の固体の塩の最大生成物収量を確保するために、化学量論量の試薬を用いることが好ましい。

30

## 【0095】

塩基性化合物の薬学的に許容される塩基性付加塩を製造するために使用することができる塩基は、無毒性塩基性付加塩、すなわち、アルカリ金属カチオン (例えば、カリウムおよびナトリウム)、アルカリ土類金属カチオン (例えば、カルシウムおよびマグネシウム)、アンモニアまたは他の水溶性アミン付加塩、例えばN-メチルグルカミン (メグルミン)、低級アルカノールアンモニウムおよび有機アミンの他のこのような塩基などの薬学的に許容されるカチオンを含有する塩を形成することができるものである。

40

## 【0096】

同位体で標識された化合物も本開示の範囲内である。本明細書で使用する場合、「同位体で標識された化合物」は、それぞれ本明細書に記載されたように、その薬学的な塩およびプロドラッグを含む本開示の化合物であって、1つまたはそれ以上の原子が、天然に通常見出される原子量または原子番号と異なる原子量または原子番号を有する原子によって置き換えられた化合物を指す。本開示の化合物に加えることのできる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>

50

H、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ が挙げられる。

【0097】

本開示の化合物を同位体で標識することにより、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用となりうる。トリチウム標識した( $^3\text{H}$ )化合物および炭素-14( $^{14}\text{C}$ )標識した化合物が、製造の容易さおよび検出性に対して特に好ましい。さらに、重水素( $^2\text{H}$ )などの重同位元素を用いる置換によって、大きな代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加または投薬必要量の低下から生じる特定の治療上の利点を得ることができ、したがって、いくつかの状況では好ましい場合もある。その薬学的塩およびプロドラッグを含む、本開示の同位体で標識された化合物は、当技術分野で公知の任意の手段によって製造することができる。

10

【0098】

本開示の化合物の立体異性体(例えば、*cis*および*trans*異性体)および全ての光学異性体(例えば、RおよびS鏡像異性体)、ならびにこのような異性体のラセミ体の、ジアステレオ異性体および他の混合物は、本開示の範囲内である。

【0099】

本開示の化合物、塩、プロドラッグ、水和物、および溶媒和物は、エノールおよびイミン形態を含むいくつかの互変異性形態、ならびにケトおよびエナミン形態ならびに幾何異性体およびその混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中に互変異性体セットの混合物として存在する。固体形態では、通常1つの互変異性体が優勢である。1つの互変異性体について記載されているが、全ての互変異性体の本開示の範囲内である。

20

【0100】

アトロプ異性体も本開示の範囲内である。アトロプ異性体は、回転が制限された異性体に分離することができる化合物を指す。

【0101】

本開示は、少なくとも1つの本開示の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。薬学的に許容される担体は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co.、(A.R. Gennaro編 1985)に記載されているものなど、当技術分野で公知の任意のこのような担体であってよい。本開示の化合物の医薬組成物は、例えば少なくとも1つの本開示の化合物を薬学的に許容される担体と混合することを含む、当技術分野で公知の従来の手段によって製造することができる。

30

【0102】

本開示の医薬組成物は、動物またはヒトにおいて使用することができる。したがって、本開示の化合物は、経口、頬側、非経口(例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下)、局所、直腸もしくは経鼻投与のための、または吸入もしくは吸送法による投与に適する形態の医薬組成物として製剤化することができる。

【0103】

本開示の化合物は、当業者に周知の方法により、徐放のためにも製剤化されてよい。このような製剤の例は、米国特許第3,119,742号、同第3,492,397号、同第3,538,214号、同第4,060,598号、および同第4,173,626号に見い出すことができる。

40

【0104】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、結合剤(例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース); 充填剤(例えば、乳糖、微結晶セルロースまたはリン酸カルシウム); 滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ); 崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム); および/または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)などの薬学的に許容される賦形剤を用いて従来の手段によって製造された錠剤またはカプセル剤の形態をとることができる。錠剤は、当技術分野で周知の方法によって

50



コーティングされる。経口投与のための液体製剤は、例えば液剤、シロップ剤または懸濁剤の形態をとってよく、使用前に水または他の適切なビヒクルを用いて構築するための乾燥製品として存在してもよい。このような液体製剤は、懸濁化剤（ソルビトールシロップ、メチルセルロースもしくは食用硬化脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンもしくはアカシア）；非水性ビヒクル（アーモンドオイル、オイリーエステルもしくはエチルアルコール）；および／または保存剤（例えば、メチルもしくはプロピル p - ヒドロキシベンゾエートもしくはソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤を用いて従来手段によって製造することができる。

【0105】

頬側投与のために、組成物は、従来手段によって製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとることができる。

10

【0106】

本開示の化合物は、従来のカテーテル技術を使用することまたは注入を含めて、注射による非経口投与のために製剤化することができる。注射用の製剤は、例えばアンプル中または多回投与用容器中の、保存剤が添加された単位剤形で存在してもよい。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤などの形態をとってもよく、当業者に認識される懸濁化剤、安定剤および／または分散剤などの製剤化剤を含有してもよい。あるいは、有効成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば発熱性物質除去蒸留水を用いる再構築のための粉末形態であってもよい。

【0107】

20

局所投与のために、本開示の化合物は、軟膏剤またはクリーム剤として製剤化することができる。

【0108】

本開示の化合物は、例えばカカオ脂または他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤または停留かん腸剤などの直腸用組成物で製剤化することもできる。

【0109】

経鼻投与または吸入による投与のために、本開示の化合物は、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを使用して、患者によって圧搾もしくはポンピングされるポンプ式スプレー容器から液剤もしくは懸濁剤の形態で、または高压容器もしくはネブライザーからエアロゾルスプレー形として、都合よく送達することができる。加圧エアロゾルの場合、投薬単位は、計量された量を送達するバルブを設けることによって決定することができる。加圧容器またはネブライザーは、本開示の化合物の液剤または懸濁剤を含有してもよい。吸入器または注入器で使用するためのカプセル剤およびカートリッジ（例えば、ゼラチンから作製された）は、本開示の化合物の混合粉末およびラクトースまたはデンプンなどの適切な原料粉末を含有して製剤化することができる。

30

【0110】

ポリジアリルアミンコポリマーは、医薬組成物として投与することができる。ポリジアリルアミンコポリマーおよびポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物は、1日に1回から1日に3回まで投与することができる。ポリジアリルアミンコポリマーを含むこれらの医薬組成物は、所望の治療効果を達成するために、適当な投与スケジュールにて有効量で投与される。当業者は、処置される個体および条件によって、ポリジアリルアミンコポリマーの有効量および投与頻度を決定することができる。

40

【0111】

少なくとも1つの本開示の化合物のプロドラッグを投与することを含む、医薬組成物および処置または予防方法も、本開示の範囲内である。

【0112】

本発明はまた、それを必要とする対象において2型糖尿病を処置する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法に関する。本発明は、さらに、腎機能低下を患う対象におい

50

て2型糖尿病を処置する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法に関する。より特定すると、本発明は、それに限定されないが慢性腎疾患（CKD）を含むさらなる併発状態を患う、それを必要とする対象において2型糖尿病を処置する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法に関する。本発明は、さらに、CKDに関連する高リン血症も患う対象において2型糖尿病を処置する方法に関する。

【0113】

本発明は、さらに、それを必要とする対象において2型糖尿病を処置する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含み、ビッグアニド、スルホニル尿素、ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アゴニスト、デュアルペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アゴニスト、ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、回腸胆汁酸輸送体阻害剤、インスリン、インスリン類似体、グルカゴン様ペプチド1アゴニスト、デュアルアゴニスト、アルファグルコシダーゼ阻害剤、およびアミリン類似体からなる群から選択される1種またはそれ以上の追加の薬剤を対象に投与することをさらに含む、方法に関する。本発明は、それを必要とする対象において2型糖尿病を処置する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含み、1つまたはそれ以上のベータ細胞を対象に投与することおよびベータ細胞形成療法をさらに含む、方法に関する。

【0114】

本発明はまた、それを必要とする対象において2型糖尿病の合併症を軽減する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。本発明は、さらに、それを必要とする対象において2型糖尿病の合併症を軽減する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含み、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A還元酵素阻害剤、フィブレート、ナイアシン、コレステロール吸収阻害剤、隣リパーゼ阻害剤、5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニスト、リン酸輸送阻害剤、アルカリホスファターゼ阻害剤、胆汁酸封鎖剤、ビタミンD類似体、カルシウム感知受容体活性剤（カルシウム受容体刺激薬）からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の追加の薬剤を対象に投与することをさらに含む、方法に関する。

【0115】

本発明はまた、それを必要とする対象において血糖を低減する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0116】

本対象の発明は、さらに、それを必要とする対象において血中ヘモグロビンA1cを低減させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0117】

本発明は、それを必要とする対象においてインスリン抵抗性を改善する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0118】

本発明はまた、それを必要とする対象において脂質プロファイルを改善する方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0119】

本発明は、さらに、それを必要とする対象においてLDLコレステロールを低下させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含

10

20

30

40

50

む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0120】

本発明は、それを必要とする対象において総コレステロールを低下させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0121】

本発明はまた、それを必要とする対象において脂質の上昇を下げる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0122】

本発明は、それを必要とする対象において食餌脂質を結合させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0123】

本発明は、それを必要とする対象において尿毒素を下げる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0124】

本発明はまた、それを必要とする対象において血清リンを低下させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0125】

本発明は、それを必要とする対象において食餌中のリンの吸収を低下させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0126】

本発明は、それを必要とする対象においてAGE前駆体を結合させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0127】

本発明はまた、それを必要とする対象において食餌中のジカルボニルを結合させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0128】

本発明はまた、それを必要とする対象において酸化ストレスを低下させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0129】

本発明はまた、それを必要とする対象において胆汁酸を結合させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0130】

本発明はまた、それを必要とする対象において体脂肪を低下させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0131】

本発明はまた、それを必要とする対象において炎症性パラメータを低下させる方法であって、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0132】

10

20

30

40

50

ポリジアリルアミンコポリマーおよびポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物は、単独でまたは1つもしくはそれ以上の追加の薬物と組み合わせて投与することができる。本発明のポリジアリルアミンコポリマーおよびポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物と組み合わせて投与される追加の薬物は、2型糖尿病の処置に使用されるものおよび2型糖尿病のリスクを軽減するために使用されるものを含む、配合することを意図した他の薬剤を含む。

#### 【0133】

追加の薬剤は、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物と同時に投与することができる。追加の薬剤は、ポリジアリルアミンコポリマーまたはポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物と、連続して投与することもできる。ポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物は、さらに、2型糖尿病の処置のための薬剤を含んでもよい。

#### 【0134】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーおよびポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物と共に使用することができる、2型糖尿病を処置するための他の薬物の例として、ピグアニド、スルホニルウレア、ジペプチジルペプチダーゼ（DDP-IV）阻害剤、ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体（PPAR）アゴニスト、デュアルPPARアゴニスト、ナトリウム依存性グルコース共輸送体（SGLT）阻害剤、回腸胆汁酸輸送体（IBAT）阻害剤、インスリン、インスリン類似体、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）アゴニスト、デュアルGLP-1およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）アゴニスト、アルファグルコシダーゼ阻害剤、およびアミリン類似体が挙げられる。

#### 【0135】

ピグアニジンの例として、これらに限定されないが、メトホルミンおよびフェンホルミンが挙げられる。スルホニルウレアの例として、これらに限定されないが、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロロプロパミド、メタヘキサミド、トルブタミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリボルヌリド（*glibornuride*）、グリピザイド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、グリメピリド、およびグリクラジドが挙げられる。DDP-IV阻害剤の例として、これらに限定されないが、アログリブチン、アナグリブチン、ゲミグリブチン、リナグリブチン、サキサグリブチン、シタグリブチン、テネリグリブチン、およびビルダグリブチンが挙げられる。PPARアゴニストの例として、これらに限定されないが、ピオグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、およびトログリタゾンが挙げられる。デュアルPPARアゴニストの例として、これらに限定されないが、アレグリタザル、ムラグリタザル、サログリタザル、およびテサグリタザルが挙げられる。SGLT阻害剤の例として、これらに限定されないが、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンバグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、およびトホグリフロジンが挙げられる。IBAT阻害剤の例として、これらに限定されないが、エロピキシバットおよび（3R, 5R）-3-ブチル-3-エチル-7, 8-ジメトキシ-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*f*][1, 4]チアゼピン 1, 1'-ジオキシドが挙げられる。インスリン類似体の例として、これらに限定されないが、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリングルリシン、インスリンゲラルギン、インスリンデテミル、インスリンデグルデク、およびインスリン吸入製剤が挙げられる。GLP-1アゴニストの例として、これらに限定されないが、エキセナチド、リラグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、リクセナチド、デュラグルチド（*dualgutide*）、およびセマグルチドが挙げられる。デュアルGLP-1/GIPアゴニストの例として、これらに限定されないが、Y(1)-dA(2)-I(12)-N(17)-V(18)-I(27)-G(28, 29)-グルカゴン（YAG-グルカゴン）が挙げられる。アルファグルコシダーゼ阻害剤の例として、これらに限定されないが、アカルボース（*acarbose*）、ミグリトールおよびボグリボースが挙げられる。アミリン類似体の例として、これらに限定されないが、プラムリンチドが挙げられる。

## 【 0 1 3 6 】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーおよびポリジアリルアミンコポリマーを含む医薬組成物と共に使用することができる2型糖尿病に関連するリスクを軽減するための他の薬物の例として、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチルグルタルイル補酵素A (HMG-CoA)還元酵素阻害剤(スタチン)、フィブレート(ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体-アルファ[PPAR $\alpha$ ]アゴニスト)、ナイアシンおよびナイアシン誘導体、コレステロール吸収阻害剤、腓リパーゼ阻害剤、5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニスト、リン酸輸送阻害剤、アルカリホスファターゼ阻害剤、胆汁酸封鎖剤、ビタミンD類似体、またはカルシウム感知受容体活性剤(カルシウム受容体刺激薬)が挙げられる。

## 【 0 1 3 7 】

スタチンの例として、これらに限定されないが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、およびシムバスタチンが挙げられる。フィブレートの例として、これらに限定されないが、ベンザフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、およびフェノフィブレートが挙げられる。ナイアシンおよびナイアシン誘導体の例として、ニセリトロール、ナイアシン、ニコフラノース、ニコチン酸アルミニウム、ニコチルアルコールおよびアシピモックスが挙げられる。コレステロール吸収阻害剤の例として、これらに限定されないが、エゼチミブ(exetimibe)および(3R, 4S)-1, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-3-(3-フェニルプロピル)-2-アゼチジノンが挙げられる。腓リパーゼ阻害剤の例として、これらに限定されないが、オリスタットが挙げられる。5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストの例として、これらに限定されないが、ロルカセリンが挙げられる。リン酸輸送阻害剤の例として、これらに限定されないが、ナイアシンが挙げられる。アルカリホスファターゼ阻害剤の例として、これらに限定されないが、バナデートが挙げられる。胆汁酸封鎖剤の例として、これらに限定されないが、コレスチラミン、コレスチポール、コレスチラン、コレキストラン、およびコレセベラムが挙げられる。ビタミンD類似体の例として、これらに限定されないが、カルシトリオール、ジヒドロタキステロール、ドキセルカルシフェロールおよびパリカルシトールが挙げられる。カルシウム受容体刺激薬の例として、これらに限定されないが、シナカルセトが挙げられる。

## 【 0 1 3 8 】

本発明のポリジアリルアミンコポリマーの繰り返し単位の数および分子量は、化合物の合成によって制御される。本発明の好ましいポリジアリルアミンコポリマーは、以下の実施例に示されている。式(I)の出発ポリマーであるポリジアリルアミン、式(II)の出発ポリマーであるポリアリルアミンまたはポリビニルアミン、およびこれらのコポリマーネットワークの製造のための中間体として使用される架橋剤の合成方法は、文献において知られている。本発明において開示されているポリジアリルアミンコポリマーネットワークは、新規組成物である。本発明の好ましいポリジアリルアミンコポリマーの製造方法ならびに繰り返し単位の数および分子量に対する制御方法は、実施例1に記載されている。

## 【 実施例 】

## 【 0 1 3 9 】

## 〔 実施例 1 〕

架橋ポリジアリルアミンコポリマーの合成

実施例1-1: 架橋ポリジアリルアミン-ポリビニルアミン(PDA-PVAm)コポリマーの合成

(図1: 架橋ポリジアリルアミン-ポリビニルアミン(PDA-PVAm)コポリマーの一般的合成スキーム参照)

ポリジアリルアミンおよびポリビニルアミンを含有する合計19種の架橋コポリマーを、以下に示した方法により合成した。PDA-PVAmコポリマーは、例えば、元素分析(窒素に対する炭素のモル比)、電位差滴定(アミン含有量を推定するため)、膨張指数

、炭酸対イオンの存在（熱重量分析による）など種々の方法によって特徴づけられた。実施例 1 - 1 - 1 から実施例 1 - 1 - 5 のポリマーに対する結果は、表 1 に示され；実施例 1 - 1 - 6 から実施例 1 - 1 - 19 のポリマーに対する結果は、表 2 に示されている。

【0140】

実施例 1 - 1 - 1 : PDA - PVAm (12.5 : 87.5 モル/モル) コポリマー

250 ml のオーバーヘッド撹拌を備えた三口丸底フラスコに、10.64 g の 50 % (w/w) ポリ(ジアリルアミン - HCl) 水溶液、77.92 g の 15.4 % (w/w) ポリ(ビニルアミン) 水溶液および 84.64 g の脱イオン水を入れた。14 時間ポリマー溶液を撹拌した後、適当量の 1.0 N HCl を添加することによって反応混合物の pH を 10.8 に調整した。撹拌しながら、1.25 ml のエピクロロヒドリンをポリマー溶液に添加した。溶液がゲルになるまで撹拌を継続した。その時点で撹拌を停止し、反応混合物を 25 で 48 時間放置した。得られたポリマーゲルを小片に砕いた。これらの砕かれたゲル粒子に、500 ml の脱イオン水を添加し、700 S Waring Blender を使用して懸濁液を 15 秒間ブレンダーした。得られた懸濁液を、1 L の脱イオン水と混合して、15 分間撹拌した。50 % (w/w) NaOH 水溶液を使用して懸濁液の pH を 12.80 に調整し、15 分間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾過されたゲルを 2 L の脱イオン水と混合し、懸濁液を 15 分間撹拌した。濾過後、ゲルを 3 L の脱イオン水に分散させ、15 分間撹拌した。懸濁液の pH が 8.0 になるまで懸濁液に CO<sub>2</sub> ガスを通気した。濾過後、単離されたゲルを強制空気オーブン中 60 で 18 時間乾燥させ、19.23 g のポリマーをオフホワイトの固体として得た。

【0141】

実施例 1 - 1 - 2 : PDA - PVAm (25 : 75 モル/モル) コポリマー

250 ml のオーバーヘッド撹拌を備えた三口丸底フラスコに、18.0 g の 50 % (w/w) ポリ(ジアリルアミン - HCl) 水溶液、56.5 g の 15.4 % (w/w) ポリ(ビニルアミン) 水溶液、および 102.5 g の脱イオン水を入れた。14 時間ポリマー溶液を撹拌した後、適当量の 50 % (w/w) NaOH 水溶液を添加することによって反応混合物の pH を 10.7 に調整した。撹拌しながら、1.05 ml のエピクロロヒドリンをポリマー溶液に添加した。溶液がゲルになるまで撹拌を継続した。その時点で撹拌を停止し、反応混合物を 25 で 48 時間放置した。得られたポリマーゲルを小片に砕いた。これらの砕かれたゲル粒子に、500 ml の脱イオン水を添加し、700 S Waring Blender を使用して懸濁液を 15 秒間ブレンダーした。得られた懸濁液を、1 L の脱イオン水と混合して、15 分間撹拌した。50 % (w/w) NaOH 水溶液を使用して懸濁液の pH を 12.80 に調整し、15 分間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾過されたゲルを 2 L の脱イオン水と混合し、懸濁液を 15 分間撹拌した。濾過後、ゲルを 3 L の脱イオン水に分散させ、15 分間撹拌した。懸濁液の pH が 8.0 になるまで懸濁液に CO<sub>2</sub> ガスを通気した。濾過後、単離されたゲルを強制空気オーブン中 60 で 18 時間乾燥させ、14.8 g のポリマーをオフホワイトの固体として得た。

【0142】

実施例 1 - 1 - 3 : PDA - PVAm (50 : 50 モル/モル) コポリマー

250 ml のオーバーヘッド撹拌を備えた三口丸底フラスコに、26.0 g の 50 % (w/w) ポリ(ジアリルアミン - HCl) 水溶液、27.2 g の 15.4 % (w/w) ポリ(ビニルアミン) 水溶液、および 118.7 g の脱イオン水を入れた。14 時間ポリマー溶液を撹拌した後、適当量の 50 % (w/w) NaOH 水溶液を添加することによって反応混合物の pH を 10.5 に調整した。撹拌しながら、0.76 ml のエピクロロヒドリンをポリマー溶液に添加した。溶液がゲルになるまで撹拌を継続した。その時点で撹拌を停止し、反応混合物を 25 で 48 時間放置した。得られたポリマーゲルを小片に砕いた。これらの砕かれたゲル粒子に、500 ml の脱イオン水を添加し、700 S Waring Blender を使用して懸濁液を 15 秒間ブレンダーした。得られた懸濁液を、1 L の脱イオン水と混合して、15 分間撹拌した。50 % (w/w) NaOH 水溶液を使用して懸濁液の pH を 12.80 に調整し、15 分間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾過

されたゲルを2 Lの脱イオン水と混合し、懸濁液を15分間撹拌した。濾過後、ゲルを3 Lの脱イオン水に分散させ、15分間撹拌した。懸濁液のpHが8.0になるまで懸濁液にCO<sub>2</sub>ガスを通気した。濾過後、単離されたゲルを強制空気オーブン中60℃で18時間乾燥させ、12.9 gのポリマーをオフホワイトの固体として得た。

【0143】

実施例1-1-4：PDA-PVAm(75:25モル/モル)コポリマー

250 mlのオーバーヘッド撹拌を備えた三口丸底フラスコに、32.0 gの50% (w/w) ポリ(ジアリルアミン-HCl)水溶液、11.17 gの15.4% (w/w) ポリ(ビニルアミン)水溶液、および129 gの脱イオン水を入れた。14時間ポリマー溶液を撹拌した後、適当量の50% (w/w) NaOH水溶液を添加することによって反応混合物のpHを10.6に調整した。撹拌しながら、0.62 mlのエピクロロヒドリンをポリマー溶液に添加した。溶液がゲルになるまで撹拌を継続した。その時点で撹拌を停止し、反応混合物を25℃で48時間放置した。得られたポリマーゲルを小片に砕いた。これらの砕かれたゲル粒子に、500 mlの脱イオン水を添加し、700 S Waring Blenderを使用して懸濁液を15秒間ブレンダーした。得られた懸濁液を、1 Lの脱イオン水と混合して、15分間撹拌した。50% (w/w) NaOH水溶液を使用して懸濁液のpHを12.80に調整し、15分間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾過されたゲルを2 Lの脱イオン水と混合し、懸濁液を15分間撹拌した。濾過後、ゲルを3 Lの脱イオン水に分散させ、15分間撹拌した。懸濁液のpHが8.0になるまで懸濁液にCO<sub>2</sub>ガスを通気した。濾過後、単離されたゲルを強制空気オーブン中60℃で18時間乾燥させ、11.34 gのポリマーをオフホワイトの固体として得た。

【0144】

実施例1-1-5：PDA:PVA m(87.5:12.5モル/モル)コポリマー

250 mlのオーバーヘッド撹拌を備えた三口丸底フラスコに、34.0 gの50% (w/w) ポリ(ジアリルアミン-HCl)水溶液、5.1 gの15.4% (w/w) ポリ(ビニルアミン)水溶液、および129 gの脱イオン水を入れた。14時間ポリマー溶液を撹拌した後、適当量の50% (w/w) NaOH水溶液を添加することによって反応混合物のpHを10.5に調整した。撹拌しながら、0.57 mlのエピクロロヒドリンをポリマー溶液に添加した。溶液がゲルになるまで撹拌を継続した。その時点で撹拌を停止し、反応混合物を25℃で48時間放置した。得られたポリマーゲルを小片に砕いた。これらの砕かれたゲル粒子に、500 mlの脱イオン水を添加し、700 S Waring Blenderを使用して懸濁液を15秒間ブレンダーした。得られた懸濁液を、1 Lの脱イオン水と混合して、15分間撹拌した。50% (w/w) NaOH水溶液を使用して懸濁液のpHを12.80に調整し、15分間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾過されたゲルを2 Lの脱イオン水と混合し、懸濁液を15分間撹拌した。濾過後、ゲルを3 Lの脱イオン水に分散させ、15分間撹拌した。懸濁液のpHが8.0になるまで懸濁液にCO<sub>2</sub>ガスを通気した。濾過後、単離されたゲルを強制空気オーブン中60℃で18時間乾燥させ、9.2 gのポリマーをオフホワイトの固体として得た。

【0145】

【表 1】

表 1:架橋ポリジアリルアミン-ポリビニルアミン(PDA-PVAm)コポリマーの特徴づけの結果

PDA-PVAm コポリマー	PDA:PVAm (モル:モル)	滴定可能な アミンの合計 (mmol/g)	膨張指数	CO <sub>3</sub> %
実施例 1-1-1	87.5:12.5	12.205	10.5	20.36
実施例 1-1-2	75:25	9.238	14.4	19.53
実施例 1-1-3	50:50	7.449	23.3	18.19
実施例 1-1-4	25:75	7.942	30.8	18.26
実施例 1-1-5	12.5:87.5	8.72	38	17.09

10

## 【 0 1 4 6 】

さらなる架橋ポリ（ジアリルアミン）- ポリ（ビニルアミン）（PDA：PVAm）コポリマーの合成

ポリジアリルアミンおよびポリアリルアミンを含有する合計 14 種の架橋コポリマーを、ポリアリルアミンに対するポリジアリルアミンの比、架橋剤の量、ポリマー溶液の濃度、および反応温度を含む様々な反応パラメータで合成した。これらのコポリマーの合成についての一般的な手順は以下に提供されている。実験パラメータおよびそれらの分子の特徴づけについての具体的詳細を以下の表 2 にまとめる。

20

## 【 0 1 4 7 】

適当量のポリジアリルアミンハイドロクロライド（PDA・HCl）およびポリビニルアミン（PVAm）を 500 mL の丸底フラスコに入れた。適当量の脱イオン水を添加することによって、所望の濃度のポリマー溶液を調整した。所望の濃度を達成した後、NaOH のペレットを添加することによって溶液の pH を所望のレベルに調整し、25℃まで冷却した。この急速に攪拌したポリマー溶液に、適当量の架橋剤（エピクロロヒドリン）を添加し、反応混合物を 30 秒間攪拌した。攪拌しながら、温度を所望のレベルに上昇させた。ゲルが形成した後、攪拌を停止し、反応混合物を減圧下 25℃で 24 時間静置させた。ゲルを小片に碎き、2000 mm の篩に押し通し、均一な粒子を生成した。ポリマー粒子を脱イオン水に懸濁させ、NaOH のペレットを添加することによって懸濁液の pH を 13 に調整し、10 分間攪拌し、濾過した。懸濁液の導電率が  $200 \text{ mS cm}^{-1}$  の値に達するまで、ゲル粒子を一連の洗浄および濾過工程に供した。ポリマー懸濁液に適当量の CO<sub>2</sub> ガスを通気し、所望のレベルの炭酸塩を得た。続いて、ゲル粒子を濾過し、減圧下 60℃で一定重量まで乾燥させた。

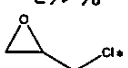
30


## 【 0 1 4 8 】



【表 2】

表2:架橋ポリジアリルアミン-ポリビニルアミン(PDA-PVAm)コポリマーの反応条件と特徴づけの結果

PDA:PVAm 架橋コポリマー	PDA:PVAm (モル:モル)	PVAm (g)	PDA (g)	モル% 	膨張指数
実施例 1-1-6	1:3	3.93	4.07	10	4.5
実施例 1-1-7	1:10	6.11	1.89	10	7.5
実施例 1-1-8	1:3	3.93	4.07	10	8.2
実施例 1-1-9	1:10	6.11	1.89	10	10.3
実施例 1-1-10	1:3	3.93	4.07	10	7.1
実施例 1-1-11	1:10	6.11	1.89	10	9.6
実施例 1-1-12	1:3	3.93	4.07	20	2.1
実施例 1-1-13	1:10	6.11	1.89	20	3.7
実施例 1-1-14	1:3	3.93	4.07	20	4.4
実施例 1-1-15	1:10	6.11	1.89	20	6.0
実施例 1-1-16	1:3	3.93	4.07	20	5.6
実施例 1-1-17	1:10	6.11	1.89	20	4.6
実施例 1-1-18	1:6.5	5.42	2.58	15	5.6
実施例 1-1-19	1:6.5	5.42	2.58	15	8.4

\*  (エピクロロヒドリン)、架橋剤;ポリマーの合計に対するモル%

## 【0149】

実施例 1 - 2 : 架橋ポリジアリルアミン - ポリアリルアミン ( P D A - P A A ) コポリマーの合成

( 図 2 : 架橋ポリジアリルアミン - ポリアリルアミン ( P D A - P A A ) コポリマーの一般的合成スキーム参照 )

ポリジアリルアミンおよびポリアリルアミンを含有する合計 19 種の架橋コポリマーを、ポリアリルアミンに対するポリジアリルアミンの比、架橋剤の量、ポリマー溶液の濃度、および反応温度を含む様々な反応パラメータで合成した。これらのコポリマーの合成についての一般的な手順は以下に提供されている。使用される様々な試薬の量、温度、pH および分子の特徴づけを含む実験パラメータについての具体的詳細を以下の表 3 にまとめる。

## 【0150】

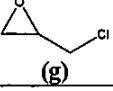
適当量のポリジアリルアミンハイドロクロライド ( P D A . H C l ) およびポリアリルアミンハイドロクロライド ( P A A . H C l ) を 500 m L の丸底フラスコに入れた。適当量の脱イオン水を添加することによって、所望の濃度のポリマー溶液を調整した。所望の濃度を達成した後、NaOH のペレットを添加することによって溶液の pH を所望のレベルに調整し、25℃まで冷却した。この急速に攪拌したポリマー溶液に、適当量の架橋剤 (エピクロロヒドリン) を添加し、反応混合物を 30 秒間攪拌した。攪拌しながら、温度を所望のレベルに上昇させた。ゲルが形成した後、攪拌を停止し、反応混合物を減圧下 25℃で 24 時間静置させた。ゲルを小片に砕き、2000 mm の篩に押し通し、均一な粒子を生成した。ポリマー粒子を脱イオン水に懸濁させ、NaOH のペレットを添加することによって懸濁液の pH を 13 に調整し、10 分間攪拌し、濾過した。懸濁液の導電率が  $200 \text{ m S c m}^{-1}$  の値に達するまで、ゲル粒子を一連の洗浄および濾過工程に供した。ポリマー懸濁液に適当量の  $\text{CO}_2$  ガスを通気し、所望のレベルの炭酸塩を得た。続い

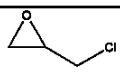
て、ゲル粒子を濾過し、減圧下 60 で一定重量まで乾燥させた。

【 0 1 5 1 】

【 表 3 】

表3:架橋ポリジアリルアミン-ポリアリルアミン(PDA-PAA)コポリマーの反応条件および特徴づけの結果

PDA-PAA コポリマー	PDA. HCl(g)	PAA. HCl(g)	反応 温度 (°C)	pH	[ポリマー の合計] (wt%)	 (g)	% CO <sub>3</sub>	膨張 指数	滴定可能 なアミン の合計 (mmol/g)
実施例 1-2-1	2.1	12.6	60	12.0	35	1.80	17.53	9.9	10.59
実施例 1-2-2	2.1	12.6	60	12.0	35	1.80	20.99	8.5	10.39
実施例 1-2-3	5.7	7.98	40	13.0	45	2.74	2.82	2.2	7.86
実施例 1-2-4	1.36	13.6	40	13.0	25	0.67	4.11	21	13.23
実施例 1-2-5	5.7	7.98	80	11.0	25	2.74	2.39	4.2	8.49
実施例 1-2-6	1.36	13.6	80	13.0	25	2.99	2.89	4.4	11.95
実施例 1-2-7	1.36	13.6	40	13.0	45	0.67	13.37	8.5	11.8
実施例 1-2-8	5.7	7.98	40	11.0	45	0.62	22.98	7.2	10.27
実施例 1-2-9	5.7	7.98	80	13.0	25	0.62	21.45	12.8	8.9
実施例 1-2-10	5.7	7.98	80	11.0	45	2.74	9.06	1.9	8.15
実施例 1-2-11	5.7	7.98	40	11.0	25	0.62	8.82	13.5	11.27
実施例 1-2-12	1.36	13.6	80	13.0	45	2.99	16.66	3	9.34
実施例 1-2-13	5.7	7.98	80	13.0	45	0.62	2.3	9.2	10.19
実施例 1-2-14	1.36	13.6	40	11.0	45	2.99	2.52	4.5	12.37
実施例 1-2-15	5.7	7.98	40	13.0	25	2.74	11.16	4.3	7.91
実施例 1-2-16	1.36	13.6	80	11.0	45	0.679	2.57	11.4	12.36
実施例 1-2-17	1.36	13.6	40	11.0	25	2.99	19.09	4.1	10.27
実施例 1-2-18	1.36	13.6	80	11.0	25	0.67	26.13	9.1	10.5
実施例 1-2-19	2.1	12.6	60	12.0	35	1.8	14.38	5.2	9.98

 (エピクロロヒドリン)、架橋剤

【 0 1 5 2 】

〔 実施例 2 〕

インビトロ研究

実施例 2 - 1 : 架橋 PDA - PVAm および PDA - PAA コポリマーのインビトロでのリン酸塩結合特性

架橋 PDA - PVAm および PDA - PAA コポリマーのリン酸塩結合特性をインビト

10

20

30

40

50

口条件で決定した。予め標識した50 mLの遠心管に、予め秤量した量のポリマーを添加した。ポリマー試料の重量を乾燥の際の損失に対して補正した（これは、熱重量分析（TGA）法によって測定した）。ポリマーを含有する遠心管に、20 mLの適当な濃度のリン酸塩溶液（pH 7.0のBES緩衝液に $\text{KH}_2\text{PO}_4$ を溶解させることによって製造した）を添加した。ポリマー懸濁液を含有する遠心管を、オービタルシェーカーを使用して37℃で2時間ゆっくり振盪した。0.45  $\mu\text{m}$ のSupor Acrodiscシリンジフィルターを備えた3 mLのシリンジを使用してポリマー懸濁液を濾過した。濾液を回収し、濾液中のリン酸塩含有量を、既知濃度の保存リン酸塩溶液から得られた標準曲線を使用してイオンクロマトグラフィーによって推定した。未結合のリン酸塩の値を使用して、ポリマーに結合したリン酸塩を算出した。

10

#### 【0153】

実施例2-2：架橋PDA-PVAmおよびPDA-PAAコポリマーのインビトロでの胆汁酸結合特性

架橋PDA-PVAmおよびPDA-PAAコポリマーの胆汁酸結合特性をインビトロ条件で決定した。異なる濃度の胆汁酸、グリココール酸（GC）およびグリコケノデオキシコール酸（GCDC）の溶液を、N,N-ビス（ヒドロキシエチル）-2アミノエタンスルホン酸（BES）緩衝液中で製造した。予め秤量した50 mLの遠心管に、適当量のポリマーを入れた。ポリマー試料の重量を乾燥の際の損失に対して補正した（これは、熱重量分析（TGA）法によって測定した）。ポリマーを含有する遠心管に、適当量の胆汁酸溶液を添加した。この懸濁液に追加のBES緩衝液を添加し、合計容量を40 mLとした。懸濁液を1分間ボルテックスし、続いて、50℃で3時間攪拌した。この時間の終わりに、0.45  $\mu\text{m}$ マイクロフィルターを使用して懸濁液を濾過した。未結合の胆汁酸に相当する、その胆汁酸含有量に対して、HPLCによって濾液を分析した。これらの未結合の胆汁酸の値を使用して、ポリマーヒドロゲルの胆汁酸結合能を算出した。

20

#### 【0154】

架橋PDA-PVAmコポリマーに対する基質結合の結果を以下の表4にまとめる。架橋PDA-PAAコポリマーの基質結合の結果を以下の表5にまとめる。

#### 【0155】

【表 4】

表4:架橋PDA-PVAmコポリマーのインビトロでのリン酸および胆汁酸結合特性

試験物	PO <sub>4</sub> 結合 (mM/g)	GC 結合 (mM/g)	GCDC 結合 (mM/g)
実施例 1-1-1	4.3	1.45	2.31
実施例 1-1-2	4.22	1.47	2.32
実施例 1-1-3	3.18	1.42	2.31
実施例 1-1-4	2.66	1.38	2.28
実施例 1-1-5	2.35	1.38	2.28
実施例 1-1-6	--	1.043	1.968
実施例 1-1-7	--	1.216	2.214
実施例 1-1-8	--	1.020	1.952
実施例 1-1-9	--	1.340	2.319
実施例 1-1-10	--	0.937	1.584
実施例 1-1-11	--	1.340	2.247
実施例 1-1-12	--	0.673	1.055
実施例 1-1-13	--	0.818	1.475
実施例 1-1-14	--	0.702	1.257
実施例 1-1-15	--	0.918	1.437
実施例 1-1-16	--	1.131	1.994
実施例 1-1-17	--	1.143	1.770
実施例 1-1-18	--	1.246	2.230
実施例 1-1-19	--	1.358	2.280
コレセベラム,HCl	--	0.77	1.64
4.5%エピクロロヒドリン 架橋 PDA	2.37	1.34	2.24
4.5%エピクロロヒドリン 架橋 PVAm	3.78	1.40	2.28

--は試験されなかったことを示す

【表 5】

表5:架橋PDA-PAAコポリマーのインビトロでのリン酸および胆汁酸結合特性

試験物	PO <sub>4</sub> 結合 (mM/g)	GC 結合 (mM/g)	GCDC 結合 (mM/g)
実施例 1-2-1	4.54	1.03	1.94
実施例 1-2-2	3.32	1.16	1.53
実施例 1-2-3	3.64	0.61	0.68
実施例 1-2-4	6.49	1.9	2.45
実施例 1-2-5	4.05	0.81	1.32
実施例 1-2-6	4.73	0.76	1.27
実施例 1-2-7	5.21	1.19	2.1
実施例 1-2-8	4.17	1.65	2.38
実施例 1-2-9	3.85	1.29	2.27
実施例 1-2-10	2.93	0.65	0.67
実施例 1-2-11	5.17	1.86	2.42
実施例 1-2-12	3.31	0.9	1.54
実施例 1-2-13	4.99	1.2	2.17
実施例 1-2-14	5.16	0.84	1.28
実施例 1-2-15	3.30	0.75	0.97
実施例 1-2-16	7.04	1.81	2.43
実施例 1-2-17	4.10	0.94	1.73
実施例 1-2-18	4.50	1.6	2.39
実施例 1-2-19	3.81	1.09	1.77
コレセベラム.HCl	--	0.77	1.64
4.5%エピクロロヒドリン 架橋 PDA	2.37	1.34	2.24

--は試験されなかったことを示す

【 0 1 5 7 】

〔 実施例 3 〕

インビボ試験

実施例 3 - 1 : 架橋 P D A - P V A m および P D A - P A A コポリマーのインビボでのリン酸塩結合特性

1 週間施設に順化させた後、雄の S p r a g u e D a w l e y ラット ( n = 6 ) を代謝ケージに移し、尿と糞を分離した。動物には、通常食と所定量のポリマーが与えられた。対照群には薬物を与えなかった。糞便物質は、処置の 3 日目または 7 日目に 2 4 時間収集した。糞便物質を凍結乾燥させ、アマルガメーターで粉碎して均一な粉末とした。粉末化した物質 ( 1 g ) を抽出セルに入れ、8 0 % メタノール水溶液中 1 0 0 m M N a O H 溶

液を抽出に使用した。試料および溶媒を 1 5 0 0 p s i の圧力下 1 0 0 に保つことによって抽出プロセスを行った。抽出物の一部 ( 0 . 2 5 m L ) を蒸発させて、子ウシ血清で再構築した。次いで、試料を比色分析法を使用して、胆汁酸濃度について酵素を用いて分析した。種々のコポリマーのインビボでの胆汁酸結合特性を表 5 に表す。

【 0 1 5 8 】

【表 6】

表6:架橋PDA-PVAmコポリマーのインビボでの胆汁酸結合研究からの結果

試験物	用量 (食餌の%)	処置の3日後の24時間における糞便胆汁酸の合計
対照群	0	21
実施例 1-1-1	0.2	44
実施例 1-1-2	0.2	42
実施例 1-1-3	0.2	34
実施例 1-1-4	0.2	41
実施例 1-1-5	0.2	45
コレセベラム.HCl	0.4	65
4.5%エピクロロヒドリン 架橋 PDA	0.4	80
4.5%エピクロロヒドリン 架橋 PVAm	0.4	95

【 0 1 5 9 】

実施例 3 - 2 : 架橋 P D A - P V A m および P D A - P A A コポリマーのインビボでの抗糖尿病特性

1 0 週齢の雄の痩せた糖尿病 d b / d b マウス ( C 5 7 B L / 6 J ) および太った糖尿病 d b / d b マウス ( C 5 7 B L 6 / J ) をそれぞれ、1 2 時間の明暗サイクルを有する温度制御室に収容した。動物施設に到着後 1 週間で、痩せた動物から d b / d b 動物を分離することによって、動物を 8 つの群に分けた。高脂肪食と一緒に標準的な飼料を含有する食餌を動物に与えた。処置群の動物の食餌には、種々の重量 % の乾燥粉末の食餌としてポリマーを補充した。1 日おきに動物の体重と食物摂取量を監視した。実験開始前ならびに 2 週間、3 週間、および 4 週間の処置の終わりに、摂食した血糖値および半絶食した血糖値、H b A 1 c、および血漿インスリンを測定した。血糖値に対する処置効果を測定し、結果を、試験開始時および特定の時点での血中ブドウ糖濃度 ( 血中の m m o l / L ) の差としてまとめる。

【 0 1 6 0 】

【表 7】

表7:架橋PDA-PVAmコポリマーのインビボでの血糖に対する効果

試験物	用量 (食餌の%)	開始日に対して正規化された絶食して いない血糖 (Δ グルコース、mmol/L)		
		2 週目	3 週目	4 週目
対照	0	-0.2	-0.5	-1.7
実施例 1-1-4	1.2	-3.2	-3.2	-3.5
実施例 1-1-3	1.2	-3.8	-2.2	-5.3
実施例 1-1-1	1.2	-3.4	-3.4	-4.5
セベラマー	1.2	-3.2	-0.5	-3.5
リナグリプチン (DDP-4 阻害剤)	体重 1kg 当たり 3mg	-4.3	-0.5	-1.6

【 0 1 6 1 】

( 図 3 : 処置の 4 週間後における架橋 P D A - P V A m コポリマーの血糖に対するインビボでの効果参照 )

【 0 1 6 2 】

【表 8】

表8:架橋PDA-PVAmコポリマーの血漿インスリンに対するインビボでの効果

試験物	用量 (食餌の%)	開始日に対して正規化された絶食して いない血糖 (Δ グルコース、mmol/L)		
		2 週目	3 週目	4 週目
対照	0	--	--	-1.7
実施例 1-1-4	1.2	--	--	-1.5
実施例 1-1-3	1.2	--	--	-1.9
実施例 1-1-1	1.2	--	--	-4.6
セベラマー	1.2	--	--	-3.8

--は試験されなかったことを示す

【 0 1 6 3 】

( 図 4 : 処置の 4 週間後における架橋 P D A - P V A m コポリマーの H b A<sub>1c</sub> に対するインビボでの効果参照 )

【 0 1 6 4 】

( 図 5 : 架橋 P D A - P A A コポリマーの血糖に対するインビボでの効果参照 )

【 0 1 6 5 】

試験物の用量を増加させた d b d / d b マウスの血糖に対する架橋 P D A - P A A コボ

10

20

30

40

50

リマーの様々な組成物のインビボでの効果を図5に表す。動物には、2週間隔で、増加させた用量の化合物を与えた（食餌の1重量%（0日目）、2重量%（14日目）および3重量%（28日目））。

【0166】

（図6：架橋PDA - PAAコポリマーのHbA1cに対するインビボでの効果参照）

【0167】

試験物の用量を増加させたd b d / d bマウスの血中H B A 1 Cに対する架橋P D A - P A Aコポリマーの様々な組成物のインビボでの効果を図6に表す。動物には、2週間隔で、増加させた用量の化合物を与えた（食餌の1重量%（0日目）、2重量%（14日目）および3重量%（28日目））。

10

【0168】

（図7：架橋PDA - PAAコポリマーの肝臓重量に対するインビボでの効果参照）

【0169】

試験物の用量を増加させたd b d / d bマウスの肝臓重量に対する架橋P D A - P A Aコポリマーの様々な組成物のインビボでの効果を図7に表す。動物には、2週間隔で、増加させた用量の化合物を与えた（食餌の1重量%（0日目）、2重量%（14日目）および3重量%（28日目））

【0170】

（図8：架橋PDA - PAAコポリマーの肝臓トリグリセリドに対するインビボでの効果参照）

20

【0171】

試験物の用量を増加させたd b d / d bマウスの肝臓トリグリセリド含有量に対する架橋P D A - P A Aコポリマーの様々な組成物のインビボでの効果を図8に表す。動物には、2週間隔で、増加させた用量の化合物が与えられた（食餌の1重量%（0日目）、2重量%（14日目）および3重量%（28日目））。

【0172】

実施例3 - 3：インスリン抵抗性に対する架橋PDA - PVAmおよびPDA - PAAコポリマーのインビボでの効果

インスリン抵抗性（グルコース恒常性）を改善することについてのポリジアリルアミンコポリマーの効果を、疾患モデルとして食餌性肥満（DIO）ラットを使用して、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）によって評価した。7週齢の雄のSPDラット（Taconic、デンマーク）には、通常食および高脂肪含有量の食餌からなる食餌を与えた。この食餌を24週間給餌した後、体重および全体脂肪に基づいて動物を無作為化した。各処置群は10匹の動物を含有する。研究期間を通して、動物は、個々に別のケージに入れた。続いて、適当量のポリマーと混合した上記食糧を4週間動物に与えた。4週の終わりに、OGTTを行った。OGTTのために、16時間の絶食に供した後、動物に、経口経路でブドウ糖（1g/kg）を投与した。ブドウ糖処置の1時間前、ブドウ糖処置の直前およびブドウ糖処置後4時間までの特定の時間間隔で、血液試料を回収した。血液試料中の血清グルコースレベル。各処置群に対して、全時間経過中の平均血糖濃度（AUC）を表9に表す。

30

【0173】

40



【表 9】

表 9: 架橋 PDA-PVAm および PDA-PAA コポリマーの血糖に対する  
インビボでの効果

試験物	用量 (食餌の%)	[血糖] <sub>平均</sub> (mmol/L*分)†
対照	0	2154
実施例 1-1-2	1.2	2005
実施例 1-1-3	1.2	1982
実施例 1-1-3+ リナグリプチン	1.2+ 3mg/kg	1827
コレセベラム	1.2	2112
リナグリプチン	3mg/kg	1940

† 経口グルコース投与前 60 分から投与後 240 分の平均血糖濃度

10

## 【0174】

20

(図 9 : 架橋 PDA - PVAm および PDA - PAA コポリマーの血糖プロファイルに対するインビボでの効果参照)

## 【0175】

実施例 3 - 4 : 架橋 PDA - PVAm および PDA - PAA コポリマーのインビボでの抗糖尿病特性

6 週齢の太った糖尿病 KKAy マウスをそれぞれ、12 時間の明暗サイクルを有する温度制御室に収容した。動物施設に到着後 1 週間で、8 匹で 1 群として動物をグループ分けした。さらに 3 週間、動物に高脂肪食を与えた。血糖および HbA1c の標的レベルを達成した場合、食餌には、食餌の様々な重量%でポリマーを補充した。動物を、6 週間、ポリマーを混合した食餌で処置した。1 日おきに動物を体重と食物摂取について監視した。実験開始前および各週の処置の終わりに、摂食した血糖および半絶食した血糖、HbA1c、および血漿インスリンを測定した。血糖および HbA1c に対する処置効果を測定し、結果を、研究の開始時および処置の 7 週目の終わりのそれらの値の差としてまとめ、以下の図 10 および図 11 に表す。

30

(図 10 : 架橋 PDA - PAA コポリマーで処置した KKAy マウスの、処置の 7 週間後の血糖に対するインビボでの効果参照)

(図 11 : 架橋 PDA - PAA コポリマーで処置した KKAy マウスの、処置の 7 週間後の HbA1c に対するインビボでの効果参照)

【図 1】

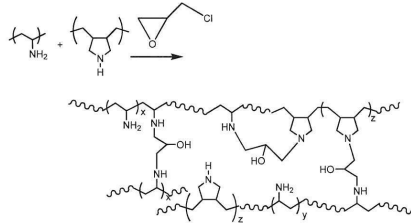


図 1：架橋ポリジアリルアミン-ポリビニルアミン(PDA-PVAm) コポリマーの一般的合成スキーム

【図 2】

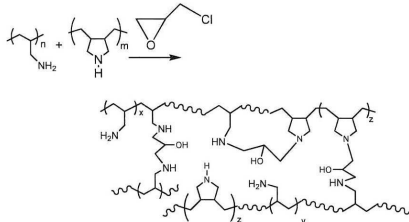
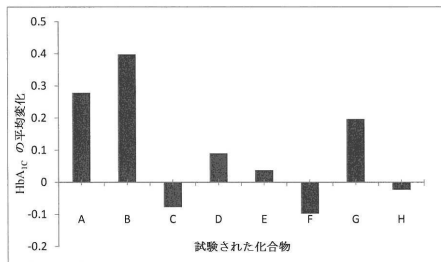


図 2：架橋ポリジアリルアミン-ポリアリルアミン(PDA-PAA) コポリマーの一般的合成スキーム

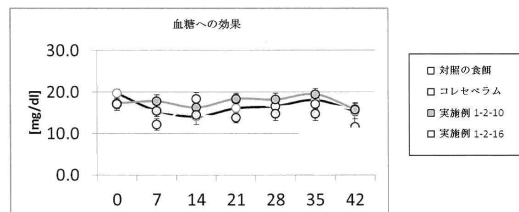
【図 4】

図 4：処置の 4 週間後における架橋 PDA-PVAm コポリマーの HbA<sub>1c</sub> に対するインビボでの効果

A = ビヒクル対照; B = セベラマー; C = リナグリプチン; D = 実施例 1-1-4; E = 実施例 1-1-3; F = 実施例 1-1-1; G = セベラマー + リナグリプチン; H = 実施例 1-1-3 + リナグリプチン

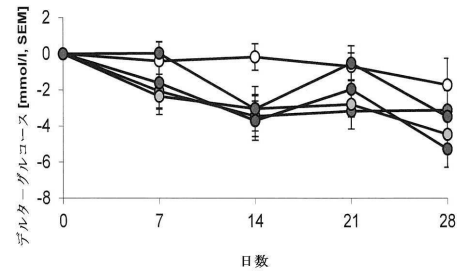
【図 5】

図 5：架橋 PDA-PAA コポリマーの血糖に対するインビボでの効果

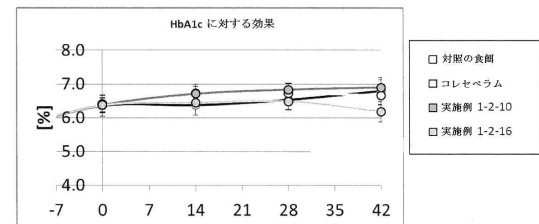


【図 3】

図 3：処置の 4 週間後における架橋 PDA-PVAm コポリマーの血糖に対するインビボでの効果

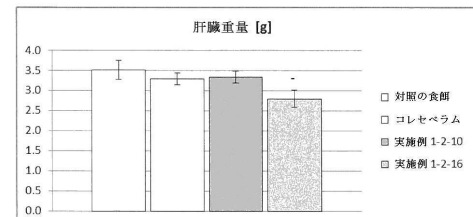


【図 6】

図 6：架橋 PDA-PAA コポリマーの HbA<sub>1c</sub> に対するインビボでの効果

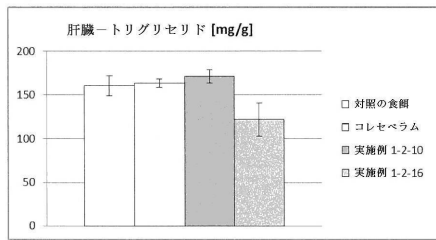
【図 7】

図 7：架橋 PDA-PAA コポリマーの肝臓重量に対するインビボでの効果



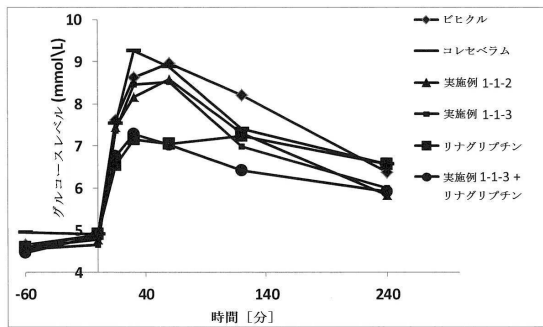
## 【図 8】

図 8：架橋 PDA-PAA コポリマーの肝臓トリグリセリドに対するインビボでの効果



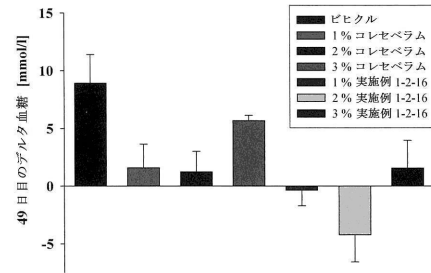
## 【図 9】

図 9：架橋 PDA-PVAm および PDA-PAA コポリマーの血糖プロファイルに対するインビボでの効果



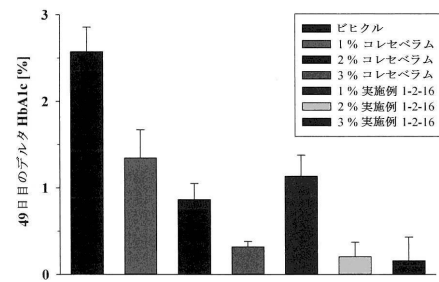
## 【図 10】

図 10：架橋 PDA-PAA コポリマーで処置した KKAy マウスの、処置の 7 週間後の血糖に対するインビボでの効果



## 【図 11】

図 11：架橋 PDA-PAA コポリマーで処置した KKAy マウスの、処置の 7 週間後の HbA1c に対するインビボでの効果



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/12
A 6 1 P	39/04	(2006.01)	A 6 1 P	39/04
A 6 1 P	39/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/06

- (72)発明者 ロバート・ジェイ・ミラー  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メールコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 スティーヴン・シー・ポロモスカニク  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メールコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 フィリップ・ヨスト・ラルセン  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 トーマス・ハエブシュル  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 トシュテン・シュミット  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 イアン・ダヴィソン  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メールコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 ピーター・マクドネル  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メールコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ
- (72)発明者 シンヤリー・アグバグバ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . メールコード : 5 5 エー - 5 0 5 エー . コーポレートドライブ 5 5 . サノフィ

審査官 岸 智之

- (56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 2 1 8 9 0 ( J P , A )  
特表 2 0 1 3 - 5 2 0 5 6 3 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 1 1 5 0 ( W O , A 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 8 F 2 2 6 / 0 2  
A 6 1 K 3 1 / 7 8 5  
A 6 1 K 3 1 / 7 8 7  
A 6 1 P 3 / 0 6  
A 6 1 P 3 / 1 0  
A 6 1 P 3 / 1 2  
A 6 1 P 3 9 / 0 4  
A 6 1 P 3 9 / 0 6  
C 0 8 F 8 / 0 0

C 0 8 G    5 9 / 5 0