

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7000021号  
(P7000021)

(45)発行日 令和4年1月19日(2022.1.19)

(24)登録日 令和3年12月27日(2021.12.27)

(51)国際特許分類

C 0 8 G	69/26 (2006.01)	C 0 8 G	69/26
A 6 1 K	31/787 (2006.01)	A 6 1 K	31/787
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04

F I

請求項の数 19 (全75頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2016-501120(P2016-501120)  
 (86)(22)出願日 平成26年3月11日(2014.3.11)  
 (65)公表番号 特表2016-514192(P2016-514192  
 A)  
 (43)公表日 平成28年5月19日(2016.5.19)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2014/022984  
 (87)国際公開番号 WO2014/150338  
 (87)国際公開日 平成26年9月25日(2014.9.25)  
 審査請求日 平成29年2月24日(2017.2.24)  
 審判番号 不服2019-15658(P2019-15658/J  
 1)  
 審判請求日 令和1年11月22日(2019.11.22)  
 (31)優先権主張番号 61/790,231  
 (32)優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 500034653  
 ジエンザイム・コーポレーション  
 アメリカ合衆国02142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  
 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 プラディープ・ダル  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08  
 807.ブリッジウォーター.メイルコ  
 ード:55エー-505エー.コーポレ  
 ートドライブ55.サノフィ・ユーエス  
 カンウェン・ヤング

(72)発明者

最終頁に続く

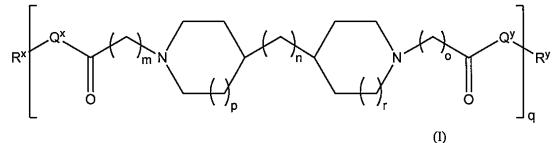
(54)【発明の名称】 アミン官能性ポリアミド

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I) :

## 【化1】



の構造を含む化合物

(式中、

i) mは、1、2、または3であり；

ii) nは、0、1、2、または3であり；

iii) oは、1、2、または3であり；

iv) pは1であり；

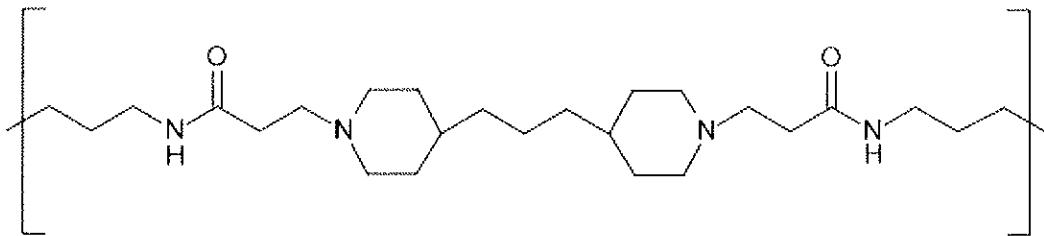
v) rは1であり；

vi) qは、1~400の整数であり；

vii) QXは、NHであり；

viii) QYは、NH-CH2-RWまたはNH-CH2-RW(式中、RWは、不在または(C1~C10)アルキレン、(C2~C9)ヘテロアルキレン、(C6~C14)アリーレン、も

しくは (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリーレンである) であり;  
 i x ) R<sup>X</sup>および R<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基である)、  
 ただし、式 (I) 中のカッコ [ ] 内が以下の構造である化合物:  
 【化 2】



および、R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>がHであり、Q<sup>X</sup>およびQ<sup>Y</sup>がNHであり、mおよびoが2であり、  
 pおよびrが1であり、nが3であり、qが1である化合物は除く。

【請求項 2】

nが0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

nが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

nが2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

nが3である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

i ) Q<sup>X</sup>が、-NHであり;

i i ) Q<sup>Y</sup>が、NH-R<sup>W</sup>-(式中、R<sup>W</sup>は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキレン、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリーレン、または(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリーレンである) である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

i ) mが、2であり;

i i ) oが、2であり;

i i i ) Q<sup>X</sup>が、NHであり;

i v ) Q<sup>Y</sup>が、NH-R<sup>W</sup>-(式中、R<sup>W</sup>は、(C<sub>3</sub>) アルキレンである) である、  
 請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

i ) Q<sup>X</sup>が、NHであり;

i i ) Q<sup>Y</sup>が、NH-R<sup>W</sup>-(式中、R<sup>W</sup>は、不在または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキレン、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリーレン、もしくは(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリーレンである) である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

i ) mが、2であり;

i i ) oが2であり;

i i i ) Q<sup>X</sup>が、NHであり;

i v ) Q<sup>Y</sup>が、NH-R<sup>W</sup>-(式中、R<sup>W</sup>は、(C<sub>3</sub>) アルキレンである) であり;

v ) R<sup>X</sup>が、式(B)

10

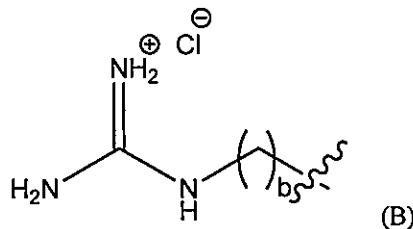
20

30

40

50

## 【化3】



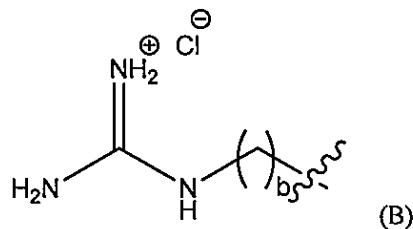
(式中、bは3である)

10

によって表される塩化グアニジン基であり；

v i )  $\text{R}^y$ が、式 (B)

## 【化4】



20

(式中、bは0である)

によって表される塩化グアニジン基である、

請求項1に記載の化合物。

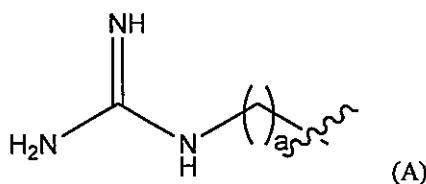
## 【請求項10】

$\text{R}^x$ および $\text{R}^y$ が、それぞれ独立して、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、

30

式 (A)

## 【化5】



(式中、aは、0~25の整数である)

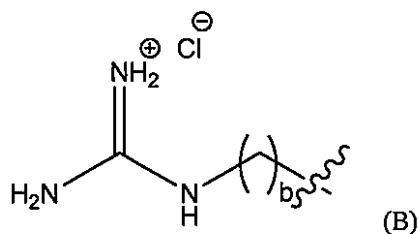
40

によって表されるグアニジノ基、

式 (B)、

50

【化6】



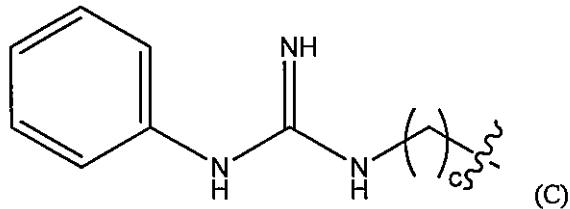
(式中、bは、0～25の整数である)

10

によって表される塩化グアニジン基、

式(C)

【化7】



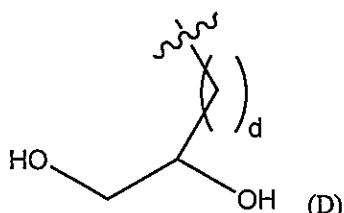
20

(式中、cは、0～25の整数である)

によって表されるグアニジノベンゼン基、

式(D)

【化8】



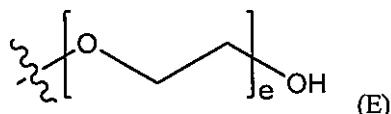
30

(式中、dは、0～25の整数である)

によって表されるジヒドロキシ基、または

式(E)

【化9】



40

(式中、eは、1から400までの整数である)

によって表されるポリエチレングリコール基、

である、請求項1に記載の化合物。

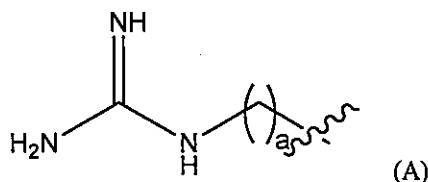
【請求項11】

RxおよびRyが、それぞれ独立して、- (O) CH3、

式(A)

50

## 【化10】

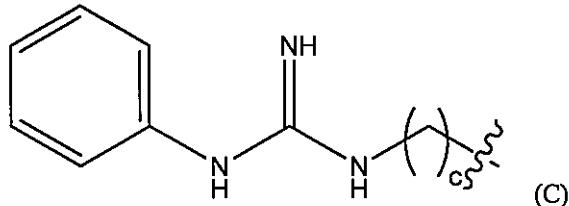


(式中、aは、0～25の整数である)

によって表されるグアニジノ基、または

式(C)、

## 【化11】



(式中、cは、0～25の整数である)

によって表されるグアニジノベンゼン基から選択される、請求項10に記載の化合物。

## 【請求項12】

請求項1に記載の化合物を含む医薬品組成物。

## 【請求項13】

粘膜炎の治療で使用するための請求項12に記載の医薬品組成物。

## 【請求項14】

口腔粘膜炎の治療で使用するための請求項12に記載の医薬品組成物。

## 【請求項15】

感染症の治療で使用するための請求項12に記載の医薬品組成物。

30

## 【請求項16】

前記感染症が、手術部位感染症である、請求項15に記載の医薬品組成物。

## 【請求項17】

前記感染症が、囊胞性線維症に関連する肺感染症である、請求項15に記載の医薬品組成物。

## 【請求項18】

前記感染症が、緑膿菌肺感染症である、請求項17に記載の医薬品組成物。

## 【請求項19】

バイオフィルムが、前記緑膿菌肺感染症の中に存在する、請求項18に記載の医薬品組成物。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2013年3月15日に出願され、全体として参照によって組み入れられる米国特許出願第61/790,231号の優先権を主張する。

連邦政府委託研究に関する記述

該当なし

共同研究契約当事者の名称

該当なし

50

**【 0 0 0 2 】**

本発明は、アミン官能性ポリアミドに関する。アミン官能性ポリアミドは、ポリマー鎖に沿ってアミン基およびアンモニウム基を含む。本発明は、さらに、アミン官能性ポリアミドの医薬品としての使用および医薬品組成物中の使用に関する。

**【背景技術】****【 0 0 0 3 】**

粘膜炎は、消化管中の粘膜の炎症および/または潰瘍として定義される。粘膜炎は、胃、腸および口で発生し得る。その疾患は、発赤、腫脹および/または潰瘍性の損傷を引き起こす粘膜の分解を特徴とする。

**【 0 0 0 4 】**

口腔粘膜炎は、癌に対する薬物および放射線治療の一般的な用量制限毒性であり、抗腫瘍薬治療を受けている全患者の3分の1超である程度発生する。顆粒球減少患者において、粘膜炎に伴う潰瘍形成は、敗血症または菌血症につながる固有の口腔細菌の侵入の高頻度の入口である。米国においては、年間約100万例の口腔粘膜炎の発生が存在する。粘膜炎は、また、抗癌治療を受けていない健康な患者においても、口内炎または口腔内潰瘍の場合のような自然発症的に発生する粘膜炎を含む。粘膜炎を治療する改善された治療法が必要である。

10

**【 0 0 0 5 】**

手術部位感染 (S S I : s u r g i c a l s i t e i n f e c t i o n ) は、外科手技と関係がある感染である。外科患者において、手術後の S S I は、疾病の主な原因であり、死に至ることは一般に少ない (非特許文献 1)。非特許文献 2 は、S S I を防止するための以下の勧告を示している。

20

- ・患者の適切な準備、外科チームに対する消毒、伝染性感染症の兆候を見せる外科の職員の管理、および抗菌予防を含めた手術前の処置。
- ・手術室の適切な換気、外科の環境中の表面の洗浄および消毒、微生物学的検体採取、外科手術用器具の滅菌、適切な手術着およびドレープ、ならびに適切な無菌状態および外科的手法を含めた手術中の処置。
- ・無菌の包帯材および包帯材の交換前後の手洗いを含めた適切な手術後の切開口のケア。
- ・治癒過程中的手術創の持続的な監視。

**【 0 0 0 6 】**

30

これらの勧告をよそに、S S I は、手術を受ける患者の100人ごとに約1~3人で発現している (非特許文献 3)。これらの感染は、手術後の入院の費用および期間を増す主な合併症をもたらす可能性がある。従って、S S I を軽減することへの新たな取り組みが必要である。

**【 0 0 0 7 】**

囊胞性線維症 (C F : c y t i c f i b r o s i s ) は、異常に濃厚で粘着性のある粘液をもたらす囊胞性線維症膜コンダクター制御因子 (C F T R : c y s t i c f i b r o s i s t r a n s m e m b r a n e c o n d u c t o r r e g u l a t o r ) における異変によって引き起こされる遺伝性疾患である (非特許文献 4)。C F 患者のその濃厚で粘着性のある粘液は、粘液クリアランスの低下および肺感染症につながる。慢性気道感染は、C F の最も一般的で衰弱させる徴候の1つである (非特許文献 5)。そのよどんだ粘液は、慢性気道感染の原因となる綠膿菌のような細菌の温床となる (非特許文献 6)。C F 患者における伝統的な抗菌治療の使用にもかかわらず、ティーンエージャーおよび成人のようなほとんどのC F 患者は、慢性綠膿菌感染に罹患し、罹患率および死亡率の上昇につながっている (非特許文献 7)。慢性綠膿菌感染の中で、その綠膿菌はバイオフィルムを形成し、抗生物質に対する耐性をもたらし、治療の難しさを増大する (非特許文献 4)。C F 患者における細菌感染およびバイオフィルム形成の影響を軽減するための効果的な新たな処置が必要である。

40

**【 0 0 0 8 】**

定義

50

本明細書で使用される用語「アミノ」は、1個の窒素原子および1～2個の水素原子を有している官能基を意味する。「アミノ」は、第一級、第二級、または第三級アミンを表現するために本明細書で使用され、当業者であれば、この用語が本開示において使用される文脈を考慮してその識別を突き止めることができるのである。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(NH<sub>3</sub>)に由来する窒素原子を含む官能基を意味する。そのアミン基は、その窒素原子が2つの水素原子および置換または非置換のアルキルまたはアリール基すなわち脂肪族または芳香族基を含む1つの置換基に結合されていることを意味する第一級アミンであり得る。そのアミン基は、以下で定義されているような、その窒素が1つの水素原子および置換または非置換のアルキルまたはアリール基すなわち脂肪族または芳香族基を含む2つの置換基に結合していることを意味する第二級アミンであり得る。そのアミン基は、その窒素がアルキルまたはアリール基すなわち脂肪族または芳香族基を含む3つの置換基に結合されていることを意味する第三級アミンであり得る。それらのアミン基は、また、その指定されたアミン基が第四の基に結合されており、プラスに帶電したアンモニウム基をもたらしていることを意味する第四級アミンでもあり得る。

#### 【0009】

本明細書で使用される用語「アミド基」は、窒素に結合され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、(C=O)によって表される酸素原子に二重結合で結合された炭素を含む官能基を意味する。

#### 【0010】

用語「アルカン」は、単結合によって結合された飽和炭化水素を意味する。アルカンは、直鎖または分枝であり得る。「シクロアルカン」は、単結合によって結合された飽和炭化水素環である。

#### 【0011】

本明細書で使用される用語「(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル」は、基本的に1～10個の炭素原子および対応する数の水素原子からなる飽和した直鎖または分枝または環状の炭化水素を意味する。一般的に直鎖または分枝の基は、1から10個までの炭素を、より一般的には1～5個の炭素を有する。典型的な(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基としては、メチル(-CH<sub>3</sub>によって表される)、エチル(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>によって表される)、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。その他の(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基は、本開示の有益性を与えられた当業者には見てすぐわかるであろう。

#### 【0012】

本明細書で使用される用語「(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル」は、基本的に2～10個の原子からなり、その中でその原子の2～9個が炭素であり、残りの原子(1つまたは複数)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または分枝または環状の炭化水素を意味する。典型的な(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル基は、本開示の有益性を与えられた当業者には見てすぐわかるであろう。

#### 【0013】

本明細書で使用される用語「(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル」は、本質的に3～10個の炭素原子および対応する数の水素原子からなる少なくとも1つの環を形成している非芳香族の飽和炭化水素基を意味する。(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。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、さまざまな結合性、例えば、縮合、架橋、スピロなどを有することができる。典型的な(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル基としては、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、ビシクロ-オクタニル、オクタヒドロ-ペンタレニル、スピロ-デカニル、シクロブチルにより置換されているシクロプロピル、シクロペンチルにより置換されているシクロブチル、シクロプロピルにより置換されているシクロヘキシル、などが挙げられる。その他の(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル基は、本開示の有益性を与えられた当業者には見てすぐわかるであろう。

#### 【0014】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される用語「(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)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3~10個の原子を有している非芳香族基を意味し、この中でその環原子の2~9個は、炭素であり、残りの環原子(1つまたは複数)は、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。上記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、さまざまな結合性、例えば、縮合、架橋、スピロなどを有することができる。典型的な(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基としては、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、テトラヒドロアゼビニル、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-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[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-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3-アザビシクロ[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-アザビシクロ[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。この(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、主要構造に炭素原子または窒素原子によって一般的には結合される。その他の(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、本開示の有益性を与えられた当業者には見てすぐわかるであろう。

#### 【0015】

用語「脂肪族基」または「脂肪族」は、炭素および水素からなる非芳香族基を意味し、1つまたはそれ以上の二重結合および/または三重結合を場合により含むことができる。脂肪族基は、直鎖、分枝または環状であり得、一般的には約1から約2~4個の間の炭素原子を含む。

#### 【0016】

用語「アリール基」は、「アリール」、「アリール環」、「芳香族」、「芳香族基」、および「芳香環」と相互に交換して使用され得る。アリール基としては、一般的には6~14個の環炭素原子を有する炭素環式芳香族基が挙げられる。アリール基としては、また、一般的には5~14個の環原子を、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と共に有するヘテロアリール基も挙げられる。

#### 【0017】

本明細書で使用される用語「(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール」は、少なくとも1つの環を形成する6~14個の炭素原子を有している芳香族官能基を意味する。

#### 【0018】

本明細書で使用される用語「(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5~10個の原子を有している芳香族官能基を意味し、この中でその環原子の2~9個が炭素であり、残りの環原子(1つまたは複数)は、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、単環式または多環式であり得る。上記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、さまざまな結合性、例えば、縮合などを有することができる。典型的な(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基としては、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

10

20

30

40

50

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、ブテリジニル、ブリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル、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。この(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、主要構造に炭素原子によって一般的には結合されるが、また一方、当業者は、特定の他の原子、例えばヘテロ環原子が主要構造に結合され得る時があることに気付くであろう。その他の(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、本開示の有益性を与えられた当業者には見てすぐにわかるであろう。

#### 【0019】

本明細書で使用される用語「アルキルアミン」は、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の基を含んでおり、(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>アミンによって表される(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

#### 【0020】

用語「アルキルエステル」は、1つの水素原子の代わりにエステル基を含んでおり、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルによって表される(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

#### 【0021】

用語「アルキル酸」は、1つの水素原子の代わりにカルボン酸基を含んでおり、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOHによって表される(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

#### 【0022】

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

#### 【0023】

用語「ハロ」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。

#### 【0024】

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

#### 【0025】

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

#### 【0026】

「置換した」は、アルキル、複素環またはアリール基中の炭素の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。

#### 【0027】

「非置換の」は、その基が水素および炭素のみからなっていることを意味する。

#### 【0028】

用語「ポリマー」は、反復単位から成っている分子を意味する。用語「繰り返し単位」または「モノマー」は、ポリマー中で複数回繰り返すかまたは出現するポリマー中のグループを意味する。ポリマーは、反復単位または「コモノマー」が化学的におよび構造的に互いに異なる場合は、コポリマーであり得る。

#### 【0029】

用語「薬学的に許容されるアニオン」は、医薬品用途に適しているアニオンを意味する。

10

20

30

40

50

薬学的に許容されるアニオンとしては、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、アスコルベート、ベンゾエート、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がこれらに限定されない。

## 【0030】

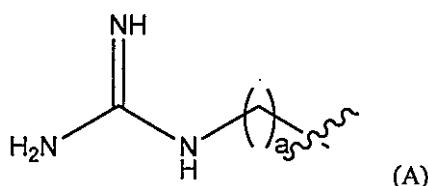
用語「薬学的に許容される末端基」は、医薬品用途に適している末端基を意味する。薬学的に許容される末端基としては、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</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、グアニジノ基、塩化グアニジン基、グアニジノベンゼン基、ジヒドロキシ基、ポリエチレンリコール基が挙げられるがこれらに限定されない。

10

## 【0031】

「グアニジノ基」は、式(A)：

## 【化1】



20

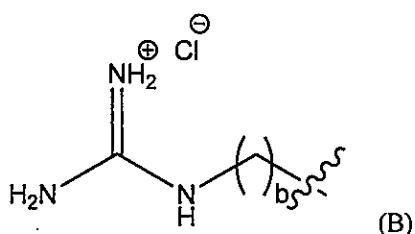
(式中、aは、0～25の整数である)

によって表され、

## 【0032】

「塩化グアニジン基」は、式(B)、

## 【化2】



30

(式中、bは、0～25の整数である)

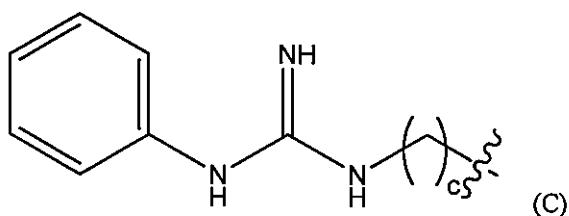
によって表され、

## 【0033】

「グアニジノベンゼン基」は、式(C)、

## 【化3】

40



(式中、cは、0～25の整数である)

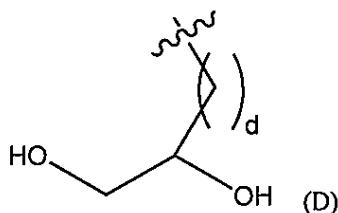
50

によって表され、

【0034】

「ジヒドロキシ基」は、式(D)、

【化4】



10

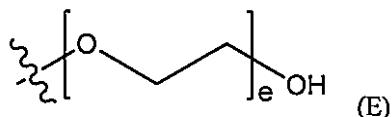
(式中、dは、0～25の整数である)

によって表され、または

【0035】

「ポリエチレングリコール基」は、式(E)

【化5】



20

(式中、eは、1～400の整数である)

によって表される。

【0036】

開示されたアミン官能性ポリアミドの用語「有効量」は、治療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ための十分な量、例えば、粘膜炎、口腔粘膜炎、感染症および手術部位感染症、ならびに囊胞性線維症と関係する肺感染症と関連する症状において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、治療されつつある粘膜炎または感染症のタイプおよび重症度に、およびその個人の特性、例えば、総体的な健康、年齢、性別、体重および薬物に対する耐性などに依存する。

30

従来の技術

該当なし。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0037】

【文献】Nichols R L、2001年

手術部位感染の防止のための指針(The Guideline for Prevention of Surgical Site Infection)(1999年)

40

CDC.gov、2011年

Yu Qら、2012年

Tummler BおよびC Kiewitz、1999年

Moreau-Marquis S、GA O'TooleおよびBA Stanton、2009年

Hoiby N、B Frederiksen B、T Pressler、2005年

【発明の概要】

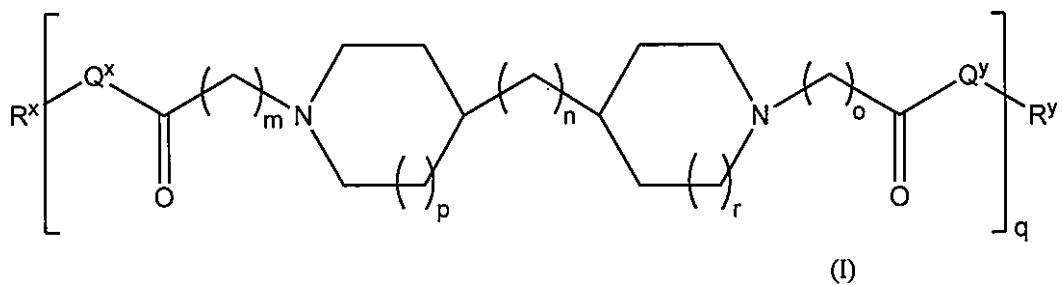
【課題を解決するための手段】

【0038】

本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I)：

50

### 【化 6】



(式中、

i ) mは、0、1、2、または3であり；

i i ) n は、 0、 1、 2、 または 3 であり；

i i i ) 0 は、 0、 1、 2、 または 3 であり：

i.v.) p は、0 または 1 であり：

× ) 「は」 0 または 1 であり：

Yieldは、1~400の整数であり：

v i i ) Q X は、 N H 、 ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアルキル、 ( C 3 ~ C 1 0 ) シクロアルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロシクロアルキル、 ( C 6 ~ C 1 4 ) アリール、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアリールであり：

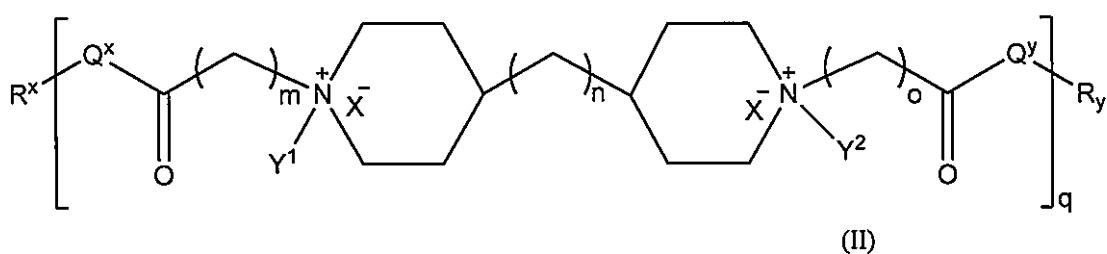
v i i i ) Q Y は、 NH - RW、 NH - CH<sub>2</sub> - RW、 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル、または ( C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub> ) アリール ( 式中、 RW は、不在または ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル、 ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ) ヘテロアルキル、 ( C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub> ) アリール、もしくは ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ) ヘテロアリールである ) であり、

i x ) R x および R y は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基である) の構造を含む化合物である。

( 0 0 3 9 )

本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(II)：

【化7】



(式中、

i )  $m$  は、 0、 1、 2、 または 3 であり；

i i ) n は、 0 、 1 、 2 、 または 3 であり；

i i i ) 〇は、0、1、2、また

i v ) p は、 0 または 1 である。

✓ ) は、 0 または 1 であり；

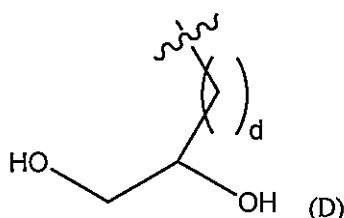
v i ) q は、 1 ~ 4 0 0 の整数であり；  
v i i ) Q X は、 NH、 ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアルキル、 ( C 3 ~ C 1 0 ) シクロアルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロシクロアルキル、 ( C 6 ~ C 1 4 )

) アリール、( C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ) ヘテロアリールであり；

は (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール (式中、R<sub>W</sub> は、不在または (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>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、もしくは (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである) であり；

i x ) R<sub>X</sub> および R<sub>Y</sub> は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基であり；  
 x ) X<sup>-</sup> は、それぞれ独立して、ハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンであり；  
 x i ) Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、H または (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、-S-O-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、-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。  
 10 式 D、

## 【化 8】



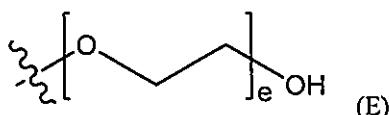
10

20

(式中、d は、0 ~ 25 の整数である)  
 によって表されるジヒドロキシ基、または

式 (E)

## 【化 9】



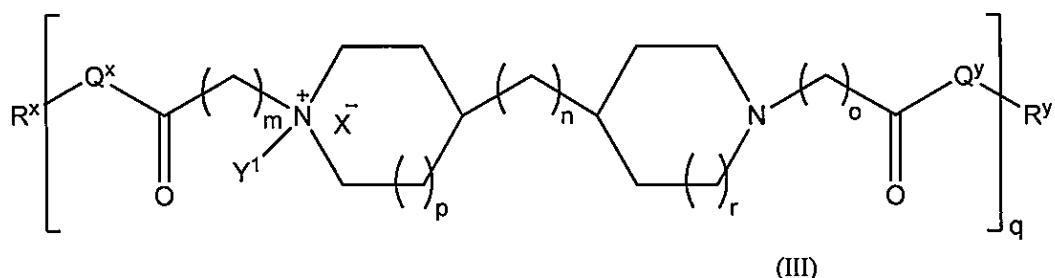
30

(式中、e は、1 ~ 25 の整数である)  
 によって表されるポリエチレンギリコール基からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されている (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルである)  
 の構造を含む化合物である。

## 【0040】

本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式 (III) :

## 【化 10】



40

(式中、

i ) m は、0、1、2、または 3 であり；

i i ) n は、0、1、2、または 3 であり；

50

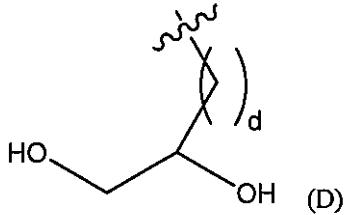
i i i ) o は、 0、 1、 2、 または 3 であり；  
 i v ) p は、 0 または 1 であり；  
 v ) r は、 0 または 1 であり；  
 v i ) q は、 1 ~ 4 0 0 の整数であり；  
 v i i ) Q X は、 NH、 ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアルキル、 ( C 3 ~ C 1 0 ) シクロアルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロシクロアルキル、 ( C 6 ~ C 1 4 ) アリール、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアリールであり；  
 v i i i ) Q Y は、 NH - R W、 NH - C H 2 - R W、 ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 または ( C 6 ~ C 1 4 ) アリール ( 式中、 R W は、 不在または ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアルキル、 ( C 6 ~ C 1 4 ) アリール、 もしくは ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアリールである ) であり；  
 i x ) R X および R Y が、 それぞれ独立して、 薬学的に許容される末端基であり；  
 x ) X - は、 ハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンであり；  
 x i ) Y 1 は、 H または ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアルキル、 ( C 3 ~ C 1 0 ) シクロアルキル、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロシクロアルキル、 ( C 6 ~ C 1 4 ) アリール、 ( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアリール、 ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキルアミン、 - S - O - ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 - O ( O ) C - ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル、 - ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキル - C O O H、 ( C 3 ~ C 1 0 ) シクロアルキル - C O O H、 - ( O ) C H 3、 - O H、 アミド、

【 0 0 4 1 】

10

式 D、

【 化 1 1 】



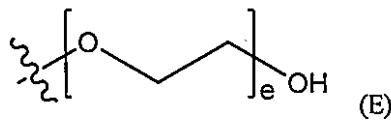
20

( 式中、 d は、 0 ~ 2 5 の整数である )  
 によって表されるジヒドロキシ基、 または

【 0 0 4 2 】

式 ( E )

【 化 1 2 】



30

( 式中、 e は、 1 ~ 4 0 0 の整数である )  
 によって表されるポリエチレンギリコール基からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されている ( C 1 ~ C 1 0 ) アルキルである )  
 の構造を含む化合物である。

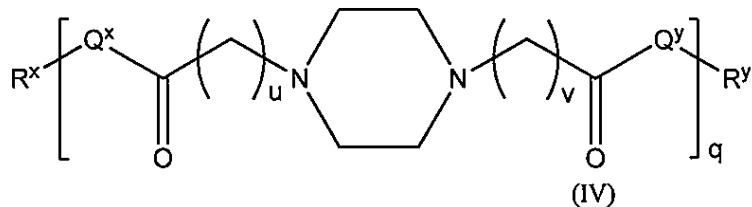
【 0 0 4 3 】

本発明の別の態様において、 そのアミン官能性ポリアミドは、 式 ( I V ) :

40

50

【化 1 3】



(式中、

i)  $u$  は、0、1、2、または3であり；

i i ) v は、 0 、 1 、 2 、 または 3 であり；

i i i ) q は、1 ~ 400 の整数であり；

i v )  $Q \times v$  、 NH、 ( 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> ) ヘテロアリールであり；

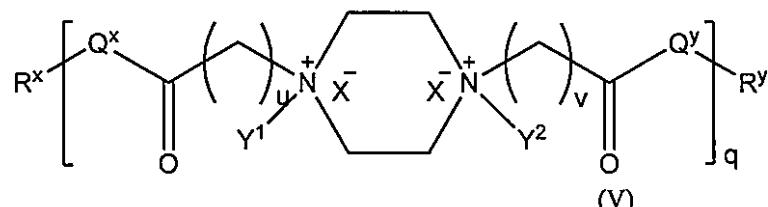
v) Q Y は、 NH - RW、 NH - CH<sub>2</sub> - RW、 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、または (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール (式中、 RW は、不在または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、 (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、もしくは (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである) であり；

v i )  $R_X$  および  $R_Y$  は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基である) の構造を含む化合物である。

〔 0 0 4 4 〕

本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(V)…

【化 1 4】



(式中、

i)  $u$  は、0、1、2、または3であり；

i i ) v は、 0、 1、 2、 または 3 であり；

i i i ) q は、1 ~ 400 の整数であり；

i.v.) Q×は、NH、(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>)ヘテロアリールであり；

v) QYは、NH-RW、NH-CH<sub>2</sub>-RW、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、または(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール(式中、RWは、不在または(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>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、もしくは(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである)であり；

v i ) R<sub>x</sub> および R<sub>y</sub> は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基であり：

vi i ) X - は、独立してハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンであり；

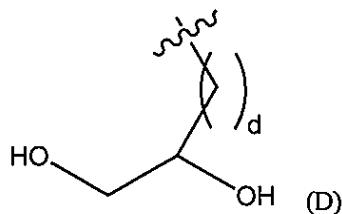
v i i i ) Y 1 および Y 2 は、独立して、H または (C 1 ~ C 10) アルキル、(C 2 ~ C 9) ヘテロアルキル、(C 3 ~ C 10) シクロアルキル、(C 2 ~ C 9) ヘテロシクロアルキル、(C 6 ~ C 14) アリール、(C 2 ~ C 9) ヘテロアリール、(C 1 ~ C 10) アルキルアミン、-S-O-(C 1 ~ C 10) アルキル、-O(O)C-(C 1 ~ C 10) アルキル。

0) 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、

【0045】

式D、

【化15】



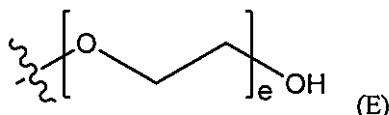
(式中、dは、0 ~ 25の整数である)

によって表されるジヒドロキシ基、または

【0046】

式(E)

【化16】



(式中、eは、1 ~ 400の整数である)

によって表されるポリエチレンギリコール基からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されている(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルである)の構造を含む化合物である。

【0047】

本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(II)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(III)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(IV)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(V)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。

【発明の効果】

【0048】

本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、粘膜炎の治療のために使用される。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、口腔粘膜炎の治療のために使用される。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、感染症の治療のために使用される。本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、手術部位感染症の治療のために使用される。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、囊胞性線維症と関係する肺感染症の治療のために使用される。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、CF患者における緑膿菌肺感染症の治療のために使用される。本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、バイオフィルムが形成されているCF患者における緑膿菌肺感染症の治療のために使用される。

【0049】

本発明のさらに別の態様は、アミン官能性ポリアミドを投与することを含む、粘膜炎、口

30

40

50

腔粘膜炎、および感染症から選択される状態の治療の方法である。

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】緑膿菌のポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)に対する感受性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0051】

本発明は、新規なアミン官能性ポリアミドに関する。そのアミン官能性ポリアミドポリマーまたはコポリマーはさまざまな構造の物であり、ポリマー鎖に沿ってアミン基およびアンモニウム基を含む。

10

【0052】

そのアミン官能性ポリアミドは、アミド基およびアミン基の繰り返し単位を含み、そのアミン基は、第二級、第三級、および第四級アンモニウム基であり得る。

【0053】

さらに、本発明のそのアミン官能性ポリアミドは、変動する分子量のものである。

【0054】

そのアミン官能性ポリアミドは、水溶性である。

【0055】

本発明は、アミン官能性ポリアミドのポリマーまたはコポリマーを含む医薬品組成物に関する。本発明は、また、S S I、C F 患者における肺感染症、およびバイオフィルム形成の有無にかかわらないC F 患者におけるC.アエルギノーサ(C. aeruginosa)肺感染症を含めた粘膜炎および感染症をアミン官能性ポリアミドにより治療および予防する方法にも関する。アミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドのポリマーまたはコポリマーを含む医薬品組成物は、複数の剤形で、そして全身的または局所投与のために投与され得る。

20

【0056】

本発明は、抗感染症薬剤としてのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドのポリマーまたはコポリマーを含む医薬品組成物に関する。そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドのポリマーまたはコポリマーを含む医薬品組成物は、粘膜炎、感染症および、特に、C F と関連する肺感染症、およびバイオフィルム形成の有無にかかわらないC F 患者におけるC.アエルギノーサ肺感染症を含めた細菌性、真菌性、およびウイルス感染症の治療のために使用され得る。

30

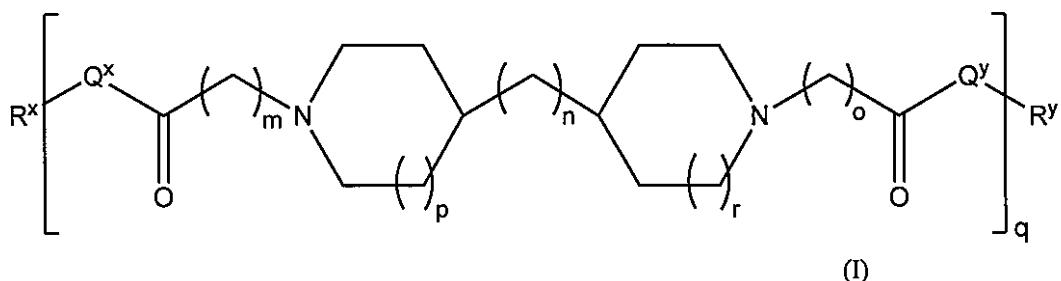
【0057】

このアミン官能性ポリアミドは、また、感染を防止するために、さまざまな生物医学装置の表面およびその他の表面をコートするためにも使用され得る。

【0058】

本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I)：

【化17】



(式中、

i) mは、0、1、2、または3であり；

40

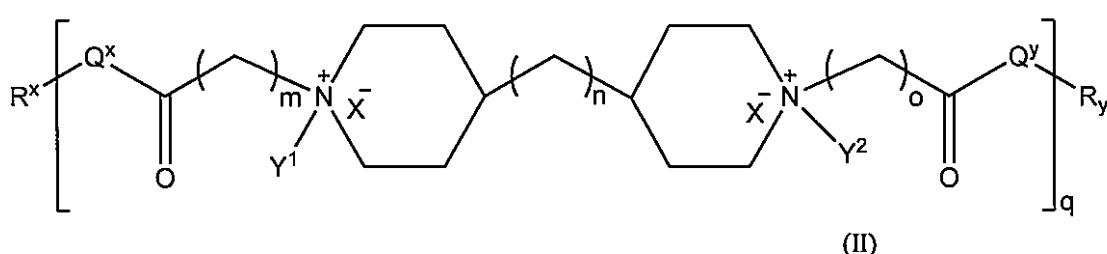
50

i i ) n は、0、1、2、または3であり；  
 i i i ) o は、0、1、2、または3であり；  
 i v ) p は、0または1であり；  
 v ) r は、0または1であり；  
 v i ) q は、1～400の整数であり；  
 v i i ) Q<sup>X</sup> は、NH、(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>)ヘテロアリールであり；  
 v i i i ) Q<sup>Y</sup> は、NH-R<sup>W</sup>、NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>W</sup>、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、または(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール(式中、R<sup>W</sup>は、不在または(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>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、もしくは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである)であり；  
 i x ) R<sup>X</sup> および R<sup>Y</sup> は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基である)の構造を含む化合物である。

## 【0059】

本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I I)：

## 【化18】



(式中、

i ) m は、0、1、2、または3であり；  
 i i ) n は、0、1、2、または3であり；  
 i i i ) o は、0、1、2、または3であり；  
 i v ) p は、0または1であり；  
 v ) r は、0または1であり；  
 v i ) q は、1～400の整数であり；  
 v i i ) Q<sup>X</sup> は、NH、(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>)ヘテロアリールであり；  
 v i i i ) Q<sup>Y</sup> は、NH-R<sup>W</sup>、NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>W</sup>、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、または(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール(式中、R<sup>W</sup>は、不在または(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>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、もしくは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである)であり；  
 i x ) R<sup>X</sup> および R<sup>Y</sup> は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基であり；

x ) X<sup>-</sup> は、それぞれ独立して、ハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンであり；  
 x i ) Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、H または (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、-S-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、-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、

## 【0060】

式D、

10

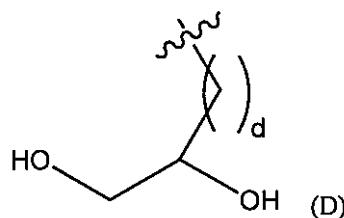
20

30

40

50

【化19】



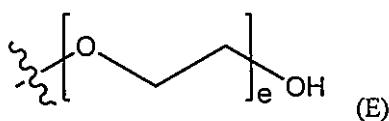
(式中、dは、0～25の整数である)

によって表されるジヒドロキシ基、または

【0061】

式(E)

【化20】



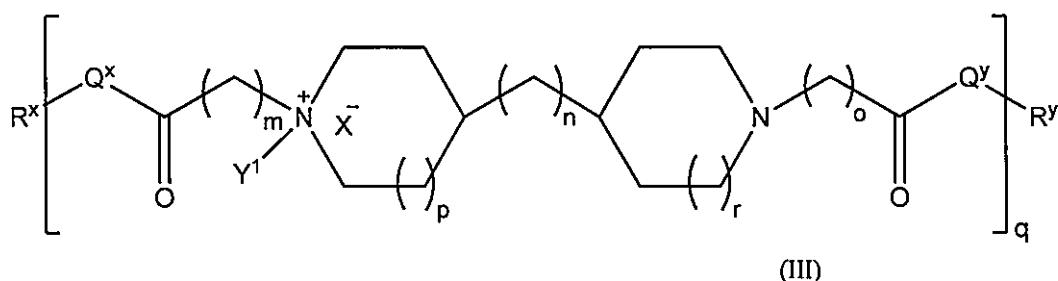
(式中、eは、1～25の整数である)

によって表されるポリエチレングリコール基からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されている(C1～C10)アルキルである)の構造を含む化合物である。

【0062】

本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(III)：

【化21】



(式中、

i) mは、0、1、2、または3であり；

ii) nは、0、1、2、または3であり；

iii) oは、0、1、2、または3であり；

iv) pは、0または1であり；

v) rは、0または1であり；

vi) qは、1～400の整数であり；

vii) QXは、NH、(C1～C10)アルキル、(C2～C9)ヘテロアルキル、(C3～C10)シクロアルキル、(C2～C9)ヘテロシクロアルキル、(C6～C14)アリール、(C2～C9)ヘテロアリールであり；

viii) QYは、NH-RW、NH-CH2-RW、(C1～C10)アルキル、または(C6～C14)アリール(式中、RWは、不在または(C1～C10)アルキル、(C2～C9)ヘテロアルキル、(C6～C14)アリール、もしくは(C2～C9)ヘテロアリールである)であり、

10

20

30

40

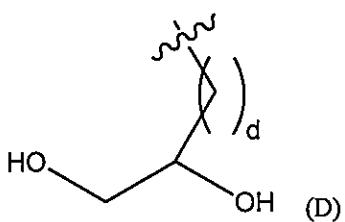
50

i x ) R X および R Y が、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基であり；  
 x ) X - は、ハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンであり；  
 x i ) Y 1 は、H または ( C 1 ~ C 10 ) アルキル、( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアルキル、( C 3 ~ C 10 ) シクロアルキル、( C 2 ~ C 9 ) ヘテロシクロアルキル、( C 6 ~ C 14 ) アリール、( C 2 ~ C 9 ) ヘテロアリール、( C 1 ~ C 10 ) アルキルアミン、- S - O - ( C 1 ~ C 10 ) アルキル、- O ( O ) C - ( C 1 ~ C 10 ) アルキル、- ( C 1 ~ C 10 ) アルキル - C O O H 、( C 3 ~ C 10 ) シクロアルキル - C O O H 、- ( O ) C H 3 、- O H 、アミド、

【0063】

式 D 、

【化 2 2 】



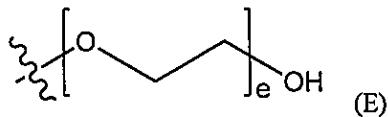
(式中、d は、0 ~ 25 の整数である)

によって表されるジヒドロキシ基、または

【0064】

式 (E)

【化 2 3 】



(式中、e は、1 ~ 400 の整数である)

によって表されるポリエチレングリコール基からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されている ( C 1 ~ C 10 ) アルキルである) の構造を含む化合物である。

【0065】

本発明の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式中、p と r が、両方とも 0 である、および p と r が、両方とも 1 である、式 (I) 、式 (II) または式 (III) の化合物である。本発明の他の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式中、n 、 p および r が全て 0 である、n が 0 であり、p および r が両方とも 1 であり、ならびに n が 3 であり、p および r が両方とも 1 である、式 (I) 、式 (II) または式 (III) の化合物である。

【0066】

本発明の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式 (I) の構造を含む化合物である。

10

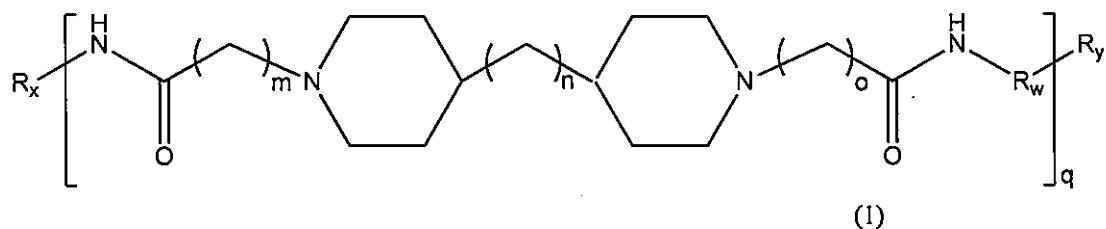
20

30

40

50

【化 2 4】



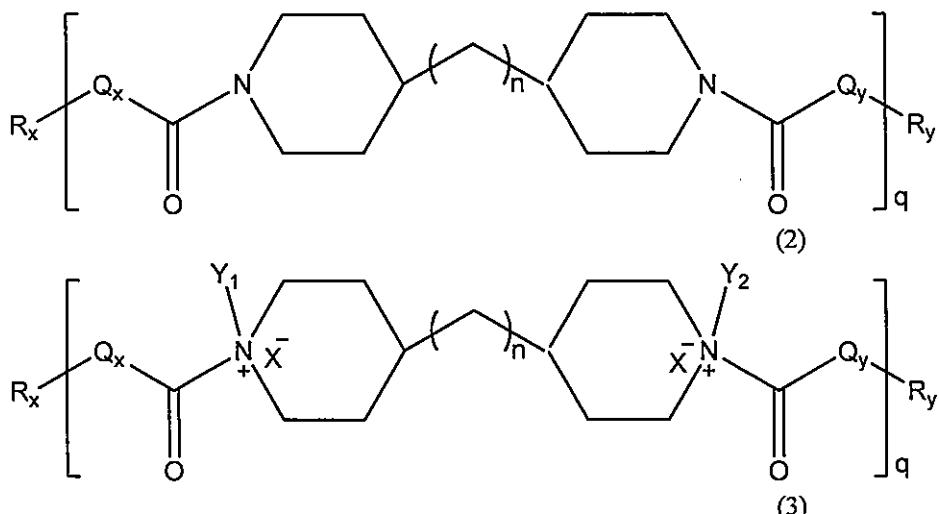
10

式中、 $R_w$  は、(C 1 ~ C 10) アルキル、(C 2 ~ C 9) ヘテロアルキル、(C 6 ~ C 14) アリール、または (C 2 ~ C 9) ヘテロアリールである。

【0067】

本発明の別の好ましい実施形態において、そのアミド官能性ポリアミドは、式(2)または式(3)：

【化 2 5】



20

30

の構造を含む化合物である。

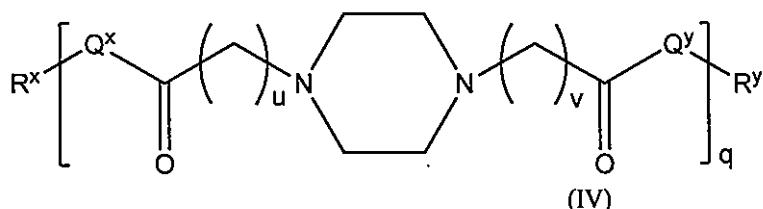
【0068】

本発明のさらに別の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式中、 $R_x$  および  $R_y$  が、メトキシ基、グアニジノ基、またはグアニジノベンゼン基から独立して選択される式(I)、式(II)、式(III)、式(1)、式(2)または式(3)の構造を含む化合物から構成されている。

【0069】

本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(IV)：

【化 2 6】



40

50

(式中、

i) uは、0、1、2、または3であり；

ii) vは、0、1、2、または3であり；

iii) qは、1～400の整数であり；

iv)  $Q^X$ は、NH、(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>)ヘテロアリールであり；

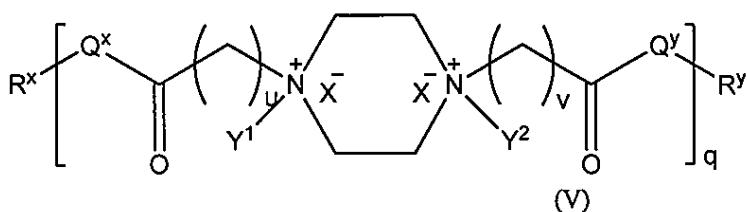
v)  $Q^Y$ は、NH-R<sup>W</sup>、NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>W</sup>、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、または(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール(式中、R<sup>W</sup>は、不在または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、もしくは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである)であり；

vi) R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基である)の構造を含む化合物である。

【0070】

本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(V)：

【化27】



(式中、

i) uは、0、1、2、または3であり；

ii) vは、0、1、2、または3であり；

iii) qは、1～400の整数であり；

iv)  $Q^X$ は、NH、(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>)ヘテロアリールであり；

v)  $Q^Y$ は、NH-R<sup>W</sup>、NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>W</sup>、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、または(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール(式中、R<sup>W</sup>は、不在または(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>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、もしくは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである)であり；

vi) R<sup>X</sup>およびR<sup>Y</sup>は、それぞれ独立して、薬学的に許容される末端基であり；

vii) X<sup>-</sup>は、独立してハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンであり；

viii) Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は、独立して、Hまたは(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、-S-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、-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、

【0071】

式D、

10

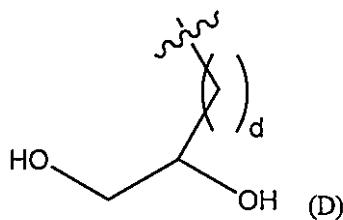
20

30

40

50

## 【化 2 8】

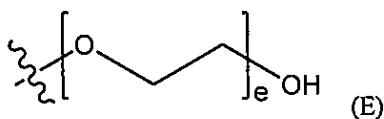


(式中、dは、0～25の整数である)  
によって表されるジヒドロキシ基、または

【0072】

式(E)

【化 2 9】



(式中、eは、1～400の整数である)

によって表されるポリエチレングリコール基からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって場合により置換されている(C1～C10)アルキルである)  
の構造を含む化合物である。

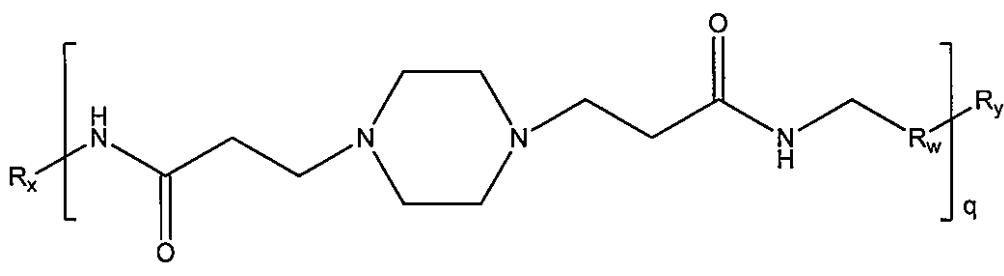
【0073】

本発明の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式中、uおよびv  
が両方とも2である式(IV)または式(V)の化合物である。

【0074】

本発明の好ましい実施形態において、そのアミド官能性ポリアミドは、式(4)の構造を  
含む化合物である。

【化 3 0】



【0075】

本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明の別の態様において、アミン官能性ポリアミドは、式(II)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明のさらに別の態様において、アミン官能性ポリアミドは、式(III)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(1)、式(2)、または式(3)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明のさらに好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式中、R\_xおよびR\_yが、メトキシ基、グアニジノ基、またはグアニジノベンゼン基から独立して選択される

10

20

30

40

50

式(Ⅰ)、式(Ⅱ)、式(Ⅲ)、式(1)、式(2)または式(3)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。

【0076】

本発明の別の態様において、アミン官能性ポリアミドは、式(Ⅳ)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明の別の態様において、アミン官能性ポリアミドは、式(Ⅴ)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。本発明の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(4)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。

【0077】

本発明の別の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、粘膜炎、口腔粘膜炎および感染症から選択される状態の治療または予防で使用するための式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。さらに別の好ましい実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、手術部位感染、囊胞性線維症と関係する肺感染症、緑膿菌肺感染症、およびバイオフィルムが存在する緑膿菌肺感染症の治療または予防で使用するための式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)の構造を含む化合物を含む医薬品組成物である。

10

【0078】

1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、ポリマーである。いくつかの実施形態において、そのポリマーは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかと一致する繰り返し単位を有している化合物を含むモノマーを含むことができる。

20

【0079】

本発明の1つの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、コポリマーである。いくつかの実施形態において、そのコポリマーは、1つまたはそれ以上の他のコモノマーまたはオリゴマーまたは他の重合可能な基と共に重合される式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる少なくとも1つの単位を有する化合物を含むモノマーを含むことができる。そのアミン官能性ポリアミドを形成するために単独でまたは式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる少なくとも1つの単位との組合せで使用され得る適切なコモノマーの非限定の例は、表1に示されている。

30

【0080】

本発明の1つの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約1から400の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約1から200の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約1から100の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。いくつかの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約1から50の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。さらなる実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約1から25の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。さらに別の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約1から10の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。ほかの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約1から5の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。

40

50

、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約5から約40の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。1つの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約5から約30の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。別の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約5から約25の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。さらに別の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかによる約5から約10の繰り返し単位を含むポリマーまたはコポリマーである。

10

## 【0081】

本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、約10,000g/mol未満の分子量を有する。本発明の別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、約9,000g/mol未満の分子量を有する。本発明のさらなる態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、約8,000g/mol未満の分子量を有する。本発明のさらに別の態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、約7,000g/mol未満の分子量を有する。

## 【0082】

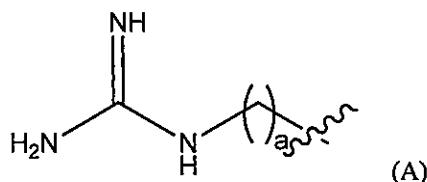
本発明の1つの態様において、そのアミン官能性ポリアミドは、場合により薬学的に許容される末端基( $R^X$ および $R^Y$ )により独立して終端される。薬学的に許容される末端基の典型的な例は、当業者には明らかであり、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<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、

20

## 【0083】

式(A)

## 【化31】

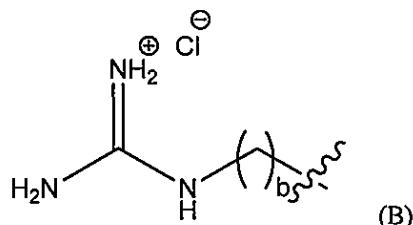


30

(式中、aは、0~25の整数である)

によって表されるグアニジノ基、式(B)、

## 【化32】



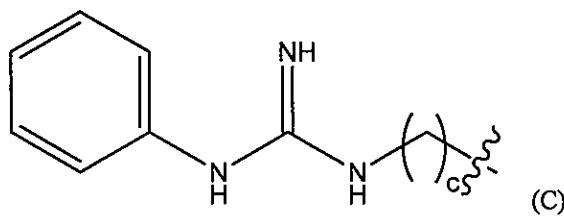
40

(式中、bは、0~25の整数である)

によって表される塩化グアニジン基、式(C)、

50

【化33】

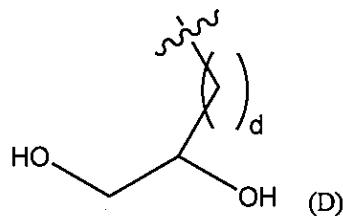


(式中、cは、0～25の整数である)

10

によって表されるグアニジノベンゼン基、式(D)、

【化34】



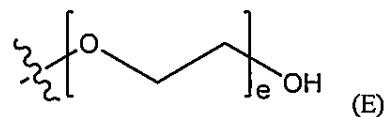
20

(式中、dは、0～25の整数である)

によって表されるジヒドロキシ基、または

式(E)、

【化35】



30

(式中、eは、1～400の整数である)

によって表されるポリエチレングリコール基が挙げられる。

【0084】

その繰り返し単位の数およびそのアミン官能性ポリアミドの分子量は、その化合物の合成によって調整される。本発明の好ましいアミン官能性ポリアミドを調製する方法および繰り返し単位の数および分子量の調整をする方法は実施例3に記載されている。

【0085】

40

50

【表1】

表1:アミン官能性ポリアミド

ポリマーの説明	構造
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N,N'-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-4,4'-トリメチレンジビペリジン)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ビペラジン)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノエタン) Mw <10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw <10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw >10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 1650	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 7.7K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 3K	

10

20

30

40

【0086】

50

【表 2】

ポリマーの説明	構造
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 5K	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 3250	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 4700	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 2500	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 1400	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノブタン) Mw <10K	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノブタン) Mw >10K	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノトリPEG) Mw <10K	

10

20

30

40

【0087】

【表 3】

ポリマーの説明	構造
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノトリPEG) Mw >10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-N(2-アミノエチル)-ジアミノエタン) Mw <10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノジエチルアミン) Mw 5.5K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノジエチルアミン) Mw 約14,000	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-1,4-ベンジルジアミン) Mw <10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-N(3-アミノプロピル)1,3-プロパンジアミン) Mw <10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-N-メチルジプロピルアミン) Mw <10K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノ-N-メチルジエチルアミン) Mw <10K	

【0088】

10

20

30

40

50

【表4】

ポリマーの説明	構造
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-1,2-ビス(2-アミノエトキシ)エタン) Mw <10K	
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-2,2-ジアミノジエチルアミン) Mw <10K	
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-N-メチル-2,2-ジアミノジエチルアミン) Mw <10K	
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-N(3-アミノプロピル)1,3-プロパンジアミン) Mw <10K	
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-N-メチル-ジプロピルアミン) Mw <10K	
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-1,3-ジアミノプロパン) Mw 約3,700	
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-1,4-ジアミノブタン) Mw 約4,400	
ポリ(4,4'-ジピペリジンビスプロパン酸-2,2-ジアミノジエチルアミン) Mw <5K	
ポリ(4,4'-ジピペリジンビスプロパン酸-2,2-ジアミノジエチルアミン) Mw 5.1K	

【 0 0 8 9 】

【表 5】

ポリマーの説明	構造
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ パン酸-2,2'-ジア ミノ-N-メチルジ エチルアミン ) Mw <5K	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ パン酸-2,2'-ジア ミノ-N-メチルジ エチルアミン) Mw <5K	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ パン酸-3,3'-ジア ミノ-ジプロピ ルアミン) Mw <5K	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ パン酸-3,3'-ジア ミノ-ジプロピ ルアミン) Mw <5K	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ パン酸-3,3'-ジア ミノ-N-メチルジ プロピルアミ ン) Mw <5 k	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ パン酸-3,3'-ジア ミノ-N-メチルジ プロピルアミ ン) Mw 約5.5K	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ ピオニ酸-エチ レンジアミン) Mw <5K	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ ピオニ酸-1,3-ジ アミノプロパン ) Mw <5K	
ポリ(4,4'-ジピペ リジンビスプロ ピオニ酸-1,4-ジ アミノブタン) Mw <5K	

【0090】

10

20

30

40

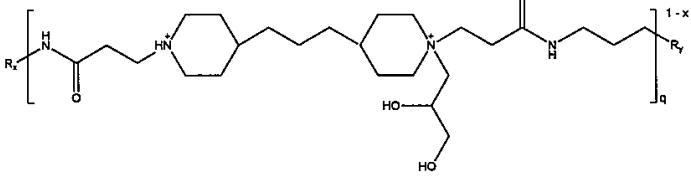
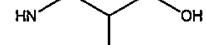
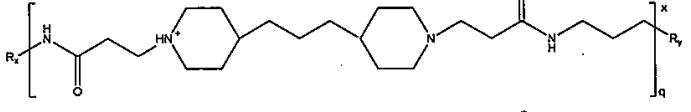
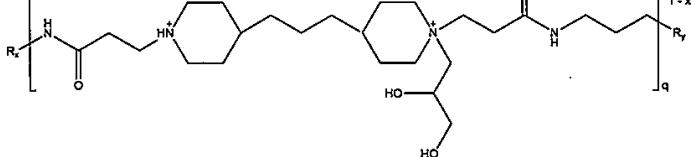
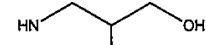
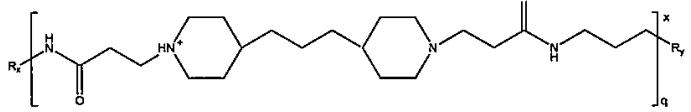
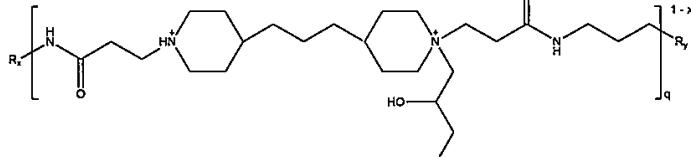
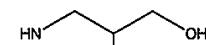
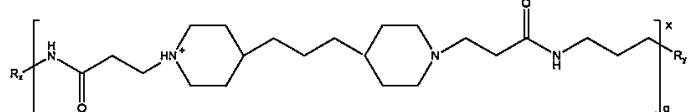
50

【表 6】

ポリマーの説明	構造
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロピオン酸-ビス(4-アミノブチル)エーテル) Mw <5K	
10 ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロピオン酸-2-ジドロキシ1,3-ジアミノプロパン) Mw <5K	
20 ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジン-1,3-ジアミノプロパン-N,N'-ジ-3-プロピオン酸) Mw <5K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N,N'-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン)、Mw 1K	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-4,4'-ジピペリジン)、Mw 10 631	
30 ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ヒスタミン)、Mw 2.3K	
40mol% グリシドール変性ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 8000	

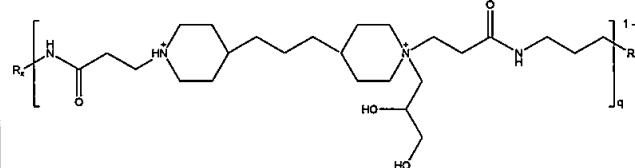
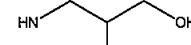
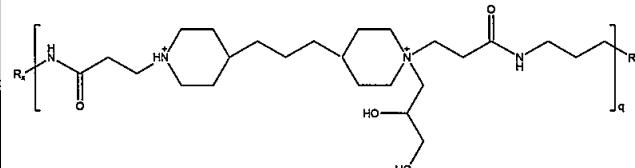
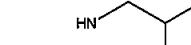
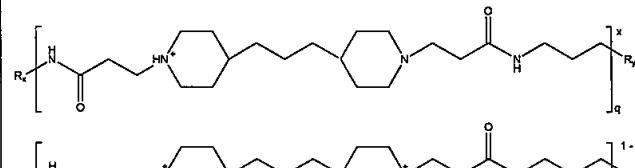
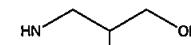
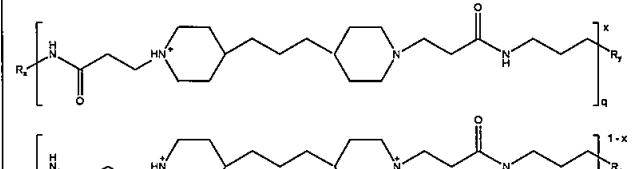
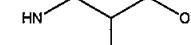
【0091】

【表 7】

ポリマーの説明	構造
	 <p>式中、<math>x</math>は0.6であり、  <math>R_x</math>および<math>R_y</math>は  または <math>NH_2</math> である。</p>
40mol% グリシドール変性ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン), Mw 4700	  <p>式中、<math>x</math>は0.6であり、  <math>R_x</math>および<math>R_y</math>は  または <math>NH_2</math> である。</p>
40mol% グリシドール変性ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 5000	  <p>式中、<math>x</math>は0.6であり、  <math>R_x</math>および<math>R_y</math>は  または <math>NH_2</math> である。</p>
40mol% グリシドール変性ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 5000	

【0092】

【表 8】

ポリマーの説明	構造
	 <p>式中、<math>x</math>は0.6であり、  <math>R_x</math>および<math>R_y</math>は  または <math>NH_2</math> である。</p>
100mol% グリシドール変性ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 8 K	 <p>式中、<math>R_x</math>および<math>R_y</math>は  または <math>NH_2</math> である。</p>
25mol% グリシドール変性ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 7800	 <p>式中、<math>x</math>は0.75であり、  <math>R_x</math>および<math>R_y</math>は  または <math>NH_2</math> である。</p>
50mol% グリシドール変性ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 7800	 <p>式中、<math>x</math>は0.5であり、  <math>R_x</math>および<math>R_y</math>は  または <math>NH_2</math> である。</p>

【0093】

10

20

30

40

50

【表 9】

ポリマーの説明	構造
150mol% グリシドール変性ポリ(4,4-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 7800	<p>式中、R<sub>x</sub>およびR<sub>y</sub>は  または NH<sub>2</sub>である。</p>
200mol%のグリシドールで修飾したポリ(4,4-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 7800	<p>式中、R<sub>x</sub>およびR<sub>y</sub>は  または NH<sub>2</sub>である。</p>
ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-3-(ジメチルアミノ)1-ブロピルアミン)、Mw 1K	
ポリ(2,2'-ビピロリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、Mw 2.5K	
ポリ(2,2'-ビピロリジンビスプロパン酸-ブチルジアミン)	

10

20

30

40

【0094】

50

【表 10】

ポリマーの説明	構造
ポリ(2,2'-ビピロリジンビスプロパン酸-ペンタジアミン)	
ポリ(2,2'-ビピロリジンビスプロパン酸-エチルジアミン)	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-アミノメチルベンゼン)	
ポリ[4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-(1-アミノメチル-4-グアニジンメチルベンゼン)]	
カルボキシ末端ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	
メチルエステル末端ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	
グアニジン末端ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	

【0095】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

ポリマーの説明	構造
グアニジン末端 ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 4700	
グアニジン末端 ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) Mw 7700	
ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)(グアニジン末端)	
4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン	
4-グアニジノベンゼン末端ポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスエチルアクリルアミド-co-1,3-ジアミンプロパン)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスエチルアクリルアミド-co-1-アミノ-3-グアニジンプロパン)	
4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-1-アミノ-3-グアニジンプロパン	

10

20

30

40

【0096】

50

【表 1 2】

ポリマーの説明	構造
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスエチルアクリルアミド-1,3-ジアミンプロパン)-co-ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスエチルアクリルアミド-1-アミノブチル-3-カルバモイル-ピリジニウム)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスエチルアクリルアミン-1-アミノブチル-3-カルバモイル-ピリジニウム)	
4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパンペプタマー	
4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパンヘptaマー	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-N-グリシドールジプロピレントリアミン)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-N-グリシドールジエチレントリアミン)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-N-グリシドールジエチレントリアミン)	

10

20

30

40

## 【0097】

本発明の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、医薬品組成物として投与される。本発明の別の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、望まれる治療効果を達成するために有効な量で投与される。熟練した職人であれば、治療される個人および状態に応じてそのアミン官能性ポリアミドの有効量を決定することができよう。

## 【0098】

本発明の1つの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドは、全ての形の粘膜炎の治療で使用され、口腔粘膜炎を治療するために使用される時、特に効果的である。治療には、その開示されたアミン官能性ポリアミドの予防的および治療的使用と、アミン官能性

50

ポリアミドを含む開示された医薬品組成物の使用とが含まれる。望ましい予防効果としては、粘膜炎の予防および抑制、粘膜炎の重症度の減少、粘膜炎損傷の大きさの減少およびアミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の適用または投与による粘膜炎発生の可能性の減少が挙げられる。望ましい治療効果としては、粘膜炎と関係する不快感の改善、および／または粘膜炎損傷の治癒の増加した割合が挙げられる。

【0099】

1つの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物は、S S I、C F 患者における肺感染症、およびバイオフィルム形成の有無にかかわらないC . アエルギノーサ肺感染症を含むがこれらに限定されない全ての形の感染症を治療するために使用され得る。そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物は、感染症を治療および防止するための予防および治療での応用で使用され得る。

10

【0100】

別の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物は、全ての形のS S Iを治療するために使用され得る。治療には、その開示されたアミン官能性ポリアミドの予防的および治療的使用と、アミン官能性ポリアミドを含む開示された医薬品組成物の使用とが含まれる。望ましい予防的使用は、S S Iを生み出す可能性を防止および／または減少するための、術後の手術創へのアミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の即時の投与である。別の望ましい予防的使用は、S S Iを生み出す可能性を防止および／または減少するための、手術前のアミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の投与である。望ましい治療効果としては、アミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の適用または投与による既存のS S Iの治療が挙げられる。

20

【0101】

別の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物は、全ての形の肺感染症およびバイオフィルム形成の有無にかかわらないC F 患者におけるC . アエルギノーサ肺感染症を含めたC F と関係する慢性肺感染症を治療するために使用され得る。治療には、その開示されたアミン官能性ポリアミドの予防的および治療的使用と、アミン官能性ポリアミドを含む開示された医薬品組成物の使用とが含まれる。望ましい治療効果としては、アミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の投与による既存の肺感染症または慢性肺感染症の治療が挙げられる。1つの実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物は、バイオフィルム形成のないC F と関係する緑膿菌感染症を治療するために使用される。別の実施形態において、そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物は、バイオフィルム形成のあるC F と関係する緑膿菌感染症を治療するために使用される。望ましい予防的使用は、C . アエルギノーサ肺感染症を含めた肺感染症を生み出す可能性を防止および／または減少するための、C F 患者へのアミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の即時の投与である。望ましい治療効果としては、アミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の投与による既存の肺感染症または慢性肺感染症の治療が挙げられる。

30

【0102】

本発明のアミン官能性ポリアミドは、単独で、またはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物の状態で投与され得る。適切な医薬品組成物は、アミン官能性ポリアミドおよび1つまたはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。そのポリマーが投与される剤形は、投与される経路にある程度依存し、例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、液剤、または乳剤である。そのアミン官能性ポリアミドは、例えば、局所的に、経口で、鼻腔内に、エアロゾルによりまたは直腸内に投与され得る。適切な賦形剤としては、無機または有機材料、例えば、ゼラチン、アルブミン、ラクトース、デンプン、安定剤、溶融剤、乳化剤、塩および緩衝剤などが挙げられるがこれらに限定されない。局所的製剤、例

40

50

えば軟膏剤、クリームおよびゲルなどのための適切な薬学的に許容される賦形剤としては、アルブミン、メチルセルロース、またはコラーゲン基質が追加されている市販の不活性なゲルまたは液体が挙げられるがこれらに限定されない。

【0103】

そのアミン官能性ポリアミドおよびアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物は、単独または1つもしくはそれ以上のさらなる薬物との組み合わせで投与され得る。そのアミン官能性ポリアミドおよび本発明のアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物との組み合わせで投与されるさらなる薬物としては、抗生物質ならびに粘膜炎およびS S Iと肺感染症およびC Fと関係する肺感染症、特に、バイオフィルム形成が有るかまたは無い緑膿菌感染症とを含めた感染症の治療または予防のために予防的におよび／または治療的に使用されるものを含めたその他の化合物が挙げられる。そのさらなる薬物は、そのアミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物と同時に投与され得る。そのさらなる薬物は、また、そのアミン官能性ポリアミドまたはアミン官能性ポリアミドを含む医薬品組成物と連続して投与され得る。アミン官能性ポリアミドを含むその医薬品組成物は、また、粘膜炎およびS S Iと肺感染症およびC Fと関係する肺感染症、特に、バイオフィルム形成が有るかまたは無い緑膿菌感染症とを含めた感染症の治療または予防のために予防的におよび／または治療的に使用される薬物をさらに含むことができる。

10

【0104】

〔実施例1〕

インビトロ試験

20

実施例1-1：細胞毒性アッセイ、R P T E C 細胞およびN H D F 細胞

哺乳類細胞毒性アッセイは、2つの主要なヒト細胞系：腎臓尿細管上皮細胞 (renal proximal tubule epithelial cell) (R P T E C - Cambrex CC - 2553) および正常ヒト皮膚線維芽細胞 (normal human dermal fibroblast) (N H D F - Cambrex CC - 2509) を用いて実施した。細胞を、96ウェルのプレート中に3,000細胞／ウェル (R P T E C) または5,000細胞／ウェル (N H D F) で蒔き、37℃で一晩インキュベートした。化合物をウェルに加え、細胞を4日間にわたってインキュベートした。アロマーブルー (Alomar Blue) をプレートの一組に加え、4時間にわたってインキュベートした。それらのプレートは、化合物を加えたとき (時間ゼロ) およびその試験の終わりに読み取った。蛍光発光をが、製造業者の指示に従って530 nm (励起) および590 nm (放射) を用いて読み取った。50%抑制濃度 (I C 50) は、最大信号マイナス時間ゼロにおける値の50%として計算された。50%致死濃度 (L C 50) は、時間ゼロの値マイナス最大信号の50%として計算された。

30

【0105】

表2は、選択される化合物に対する腎臓尿細管上皮細胞および正常ヒト皮膚線維芽細胞のI C 50 およびL C 50 を示している。

【0106】

実施例1-2：細胞毒性試験、ヒト肺上皮細胞

ヒト肺上皮細胞に対する該ポリマーの細胞毒性は、ヒト肺上皮癌細胞株 (A 5 4 9 - A T C C # C C L - 185) を用いて実施された。細胞は、96ウェルのプレート中で5% CO<sub>2</sub>と共に7℃で96時間にわたってインキュベートされた。CellTiter-Glo (登録商標) (Promega社) 試薬を、そのプレートに加えた。プレートは、製造業者が勧めた手順に従ってルシフェリンのATPとのルシフェラーゼ触媒反応から生ずる発光を測定することによって読み取った。ATPの濃度は、細胞生存率に正比例し、したがって、高い発光ほど高い細胞生存率を示す。

40

【0107】

表2は、選択した化合物に対するヒト肺上皮細胞のI C 50 を示している。

【0108】

実施例1-3：赤血球溶解試験

50

化合物は、新鮮な洗浄された赤血球を 1 % の血球容量で含むダルベッコリン酸緩衝生理食塩水中、37℃で一晩インキュベートした。インキュベート後、プレートを、遠心分離機にかけ、その上清を平底の 96 ウェルのプレートに移した。上清は、製造業者の指示に従って Quantic Chromへモグロビンキットを用いて試験した。その IC<sub>50</sub> 値は、GraphPad Prismを用いて計算した。

【0109】

表2は、選択した化合物に対する IC<sub>50</sub> 値を示している。

【0110】

実施例 1 - 4 : 最小阻止濃度試験

最小阻止濃度 (MIC : minimum inhibitory concentration) 試験は、インキュベーション後の供試生物の成長を阻止するために必要な抗菌薬剤の最少濃度を決定する。MIC 試験は、抗菌作用を有する化合物を確認するために有機体の内部標準パネルに対して行われた。その MIC 試験は、その後他の特化した微生物パネルに対して繰り返した。試験は、以下の臨床的に関連する微生物に対して実施した：コアグラーーゼ陽性ブドウ球菌株 (*Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*)、コアグラーーゼ陰性ブドウ球菌株 (*Staphylococcus epidermidis*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)。化合物は、殺菌活性、死滅の時間的経過、インビトロで成長した組織培養細胞に対する毒性について試験し、場合によってはインビボの抗菌作用について試験した。

10

20

【0111】

この MIC アッセイは、抗菌薬感受性検査のための標準法 (the Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing)、2006年、M100-S15、第15版、臨床研究所企画委員会 (NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standard)、940 West Valley Road、Suite 1400、ウェーン、ペンシルベニア州 19087、に従って実施された。

30

【0112】

試験したポリマーは、0.85 % 生理食塩水に最終濃度が 830 かまたは 1000 μg/mL になるように溶解し、pH が 7 になるように調整した。次、その溶液を 0.22 μm フィルターを通してフィルター殺菌した。ポリマーの倍数連続希釈液を、カチオンを含むミュラー - ヒントン培養液中に用意し、96 ウェルのマイクロタイプレート中に等分した。次に、プレートに、5 × 10<sup>5</sup> 細胞 / mL の標的有機体を植菌し、35℃で 18 ~ 24 時間インキュベートした。光学密度 (OD : optical density) を 590 nm で読み取り、微生物増殖を採点した (OD > 0.1 は、増殖とみなされ； OD < 0.1 は増殖阻害とみなされる)。MIC 値は、増殖を阻害する化合物の最低限の濃度であり；従って、より低い MIC 値がより高い効能を示した場合、より高い MIC 値は、より低い効能を示す。

40

【0113】

代表的なアミン官能性ポリアミドの臨床的に関連する微生物に対する MIC 値は、表 2 に示す。

【0114】

50

## 【表 1 3】

表 2: 代表的なアミン官能性ポリアミドのインビトロ結果

細胞毒性試験(腎臓上皮およびヒト皮膚線維芽細胞のIC<sub>50</sub>およびLC<sub>50</sub>)、  
赤血球溶解試験(溶血IC<sub>50</sub>)、および臨床的に関連する微生物に対するMIC値

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮)[IC <sub>50</sub> ]	細胞毒性(腎臓上皮)[LC <sub>50</sub> ]	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞)[IC <sub>50</sub> ]	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞)[LC <sub>50</sub> ]	肺上皮[IC <sub>50</sub> ]	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ブドウ球菌菌種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) <10K	32.2	55.7	141.3	189.3	391	>6400	1.0	0.3	2.0	32	16.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノブタノ) >10K	5.3	8.7	16.3	22.1	74.1	>6400	4.0	1.0	4.0	32.0	16.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノブタノ) <10K	28.6	61.9	138.3	196.2	377.9	>6400	4.0	1.0	4.0	128.0	16.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノエタン) <10K	33	78	178	273	799	>6400	32.0	4.0	16.0	128.0	128.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノトリPEG) <10K	45.6	133.3	218.4	436.5	427.1	2066	128.0	128.0	32.0	128.0	128.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノトリPEG) >10K	2.7	6.9	8.5	18.8	29.0	1792	128.0	8.0	8.0	64.0	128.0

10

20

30

40

## 【0 1 1 5】

50

【表 14】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ドウガキ菌亜種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) <10K	32.2	55.7	141.3	189.3	-	>6400	1.0	0.5	4.0	64.0	16.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N(2-アミノエチル)-ジアミノエタン)	<1.463	<1.463	1.7	2.0	6.5	9	4.0	0.5	8.0	16.0	64.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N(3-アミノプロピル)1,3-プロパンジアミン) <10K	<1.463	<1.463	<1.463	<1.463	13.9	2220.0	1.0	0.5	8.0	64.0	32.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) <10K	10.8	25.6	62.6	99.7	333.0	>6400	1.0	0.5	4.0	16.0	16.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-N-メチル-ジプロピルアミン) <10K	<1.463	<1.463	<1.463	1.9	65.0	>6400	8.0	1.0	16.0	64.0	64.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノ-N-メチル-ジエチルアミン)	2.9	7.2	9.3	20.1	125.5	>6400	4.0	1.0	8.0	64.0	64.0

10

20

30

40

【0116】

50

【表 15】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )		細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )		細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )		細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )		肺上皮IC <sub>50</sub>		赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )		黄色ドウ球菌型種(MIC)		ドウ球菌表皮(MIC)		大腸菌(MIC)		緑膿菌(MIC)		インフルエンザ菌(MIC)	
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-1,4-ベンジルジアミン) <10K	2.0	2.9	4.703	5.1	31.3	87.0	32.0	8.0	16.0	128.0	128.0											
ポリ(ビペラジンビスプロパン酸-1,2-ビス(2-アミノエトキシ)エタン) <10K	>3200	>3200	>3200	>3200	>6400	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0											
ポリ(ビペラジンビスプロパン酸-2,2-ジアミノジエチルアミン) <10K	212.1	838.5	1111.6	1999.8	>6400	>6400	128.0	64.0	128.0	128.0	128.0											
ポリ(ビペラジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-N-メチル-ジプロピルアミン) <10K	5.3	33.7	94.7	246.2	4164.4	>6400	128.0	32.0	128.0	128.0	128.0											
ポリ(ビペラジンビスプロパン酸-N(3-アミノプロピル)1,3-プロパンジアミン) <10K	<1.463	3.0	15.3	35.0	497.0	>6400	8.0	4.0	128.0	128.0	128.0											
ポリ(ビペラジンビスプロパン酸-N-メチル-2,2-ジアミノジエチルアミン) <10K	1204.2	>3200	3068.6	>3200	>6400	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0											
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-2,2-ジアミノジエチルアミン) 5.5K	<1.463	1.5	2.0	3.4	14.6	88.0	4.0	0.3	4.0	16.0	64.0											

10

20

30

40

【0117】

【表 1 6】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ブドウ球菌表面(MIC)	ブドウ球菌表面(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノジエチルアミン) 5.1K	<1.5	2	2	4	50.0	1284.0	1.0	0.5	16.0	64.0	128.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノ-N-メチルジエチルアミン) <5K	<1.5	2	4	7	93.0	>6400	2.0	0.5	32.0	64.0	128.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノ-N-メチルジエチルアミン) <5K	5	9	20	30	294.0	>6400	8.0	0.5	32.0	32.0	128.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノ-N-メチルジエチルアミン) 約5K	11	21	61	88	823.0	>6400	8.0	1.0	64.0	64.0	128.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-ジプロピルアミン) <5K	<1.5	<1.5	<1.5	<1.5	10.0	300.0	1.0	0.3	16.0	32.0	128.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-ジプロピルアミン) 約5K	<1.5	<1.5	2	3	30.0	>6400	1.0	0.5	16.0	64.0	128.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-N-メチル-ジプロピルアミン) 約5K	<1.5	2	3	5	81.0	>6400	8.0	1.0	32.0	64.0	128.0

10

20

30

40

【0 1 1 8】

【表 17】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ドウ球菌亜種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロパン酸-3,3'-ジアミノ-N-メチル-ジプロピルアミン)>5K	<1.5	<1.5	2	3	26.0	3622.0	2.0	0.5	16.0	32.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-2,2'-ジアミノジエチルアミン)約14,000	<1.463	<1.463	2.1	2.8	6.8	9.0	4.0	1.0	8.0	16.0	128.0
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-1,3-ジアミノプロパン)約3,700	924	>3200	>3200	>3200	>6400	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-1,4-ジアミノブタン)約4,400	541	1946	1905	3080	4539.0	3388.0	128.0	64.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロピオニ酸-1,3-ジアミノプロパン)<5K	6	11	7	16	22.0	>6400	1.0	0.1	16.0	1.0	32.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロピオニ酸-1,4-ジアミノブタン)<5K	4	7	5	17	22.0	>6400	2.0	0.3	8.0	8.0	32.0
ポリ(4,4'-ジビペリジンビスプロピオニ酸-エチレンジアミン)<5K	8	21	19	29	77.0	>6400	4.0	0.5	16.0	32.0	128.0

10

20

30

40

【0119】

50

【表 18】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維細胞IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ブドウ球菌菌種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジン-1,3-ジアムニノプロパン-N,N'-ジ-3-プロピオニ酸) <5K	2	3	2	3	4.0	6.3	16.0	4.0	8.0	16.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロピオニ酸-2-ジドロキシ1,3-ジアミノプロパン) <5K	15	80	50	127	63.0	>6400	4.0	1.0	8.0	128.0	32.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロピオニ酸-ビス(4-アミノブチル)エーテル) <5K	2	5	3	5	8.0	165.0	128.0	8.0	8.0	128.0	16.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-4,4'-トリメチレンジビペリジン)	<1.463	3	3	4	2	5.6	16.0	4.0	16.0	32.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸--N,N'-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン)	<1.463	2	5	11	6	11.3	128.0	4.0	4.0	16.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ビペラジン)	12	22	53	75	21	59.0	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0

10

20

30

40

【0120】

50

【表 19】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ブドウ球菌MIC	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
40mol%のグリシドールで修飾したポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、8K	2	3	5	8	6.0	636.0	0.5	0.3	2.0	4.0	8.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、1650	3.1	5.5	9.4	15.5	21.5	>3200	0.5	0.1	2.0	4.0	8.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、5K	1.6	2.9	6.8	9.9	10.8	651.0	1.0	0.3	2.0	8.0	8.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、7.7K	<1.5	<1.463	2.0	2.8	3.7	50.0	2.0	0.3	2.0	4.0	8.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、3K	8.7	12.3	20.7	32.8	17	1260.0	1.0	0.3	4.0	16.0	4.0
100mol%のグリシドールで修飾したポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、8K	3.0	5.0	7.0	11.0	7.0	500.0	8.0	0.5	8.0	16.0	16.0

10

20

30

40

【0121】

50

【表 20】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ドウ球菌亜種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-4,4'-ジビペリジン)、10,631	<1.5	2.0	2.0	4	<1.5	3.2	16.0	4.0	8.0	16.0	128.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ヒスタミン)、2.3K	7.0	16.0	18.0	27.0	9.0	19.0	128.0	32.0	32.0	128.0	128.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、3250	5.8	10.3	-	-	-	>3200	0.5	0.1	2.0	8.0	8.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、4700	1.9	3.3	-	-	-	176.497	1.0	0.3	1.0	4.0	8.0
200mol%のグリシドールで修飾したポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、7800	2	3	-	-	-	96.0	2.0	0.5	4.0	8.0	16.0
150mol%のグリシドールで修飾したポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、7800	2	4	-	-	-	152.0	2.0	1.0	8.0	16.0	16.0

10

20

30

40

【0122】

50

【表 2 1】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維非細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維非細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ドウ球菌亜種(MIC)	ドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
50mol%のグリシドールで修飾したポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、7800	2	4	-	-	-	110.0	4.0	0.5	8.0	16.0	16.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、2500	8.7	51.2	-	-	-	>3200	0.5	0.3	8.0	64.0	32.0
25mol%のグリシドールで修飾したポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、7800	2	2	-	-	-	55.0	2.0	0.5	4.0	8.0	16.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-3-(ジメチルアミノ)1-プロピルアミン)、1K	32	70	--	--	-	182.0	128.0	32.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N,N'-ジメチル-1,3-ジアミノプロパン)、1K	4	7	-	-	-	76.0	128.0	8.0	16.0	32.0	128.0
ポリ(2,2-ビビロリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、2.5K	28	164	-	-	-	>3200	128.0	16.0	128.0	128.0	128.0

10

20

30

40

【0 1 2 3】

50

【表 2 2】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(IC <sub>50</sub> )	黄色ドクタ球菌菌種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
ポリ(2,2'-ビビロリジンビスプロパン酸-ブチルジアミン)	12	314	--	--	--	>3200	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(2,2'-ビビロリジンビスプロパン酸-エチルジアミン)	73	292	--	--	--	>3200	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(2,2'-ビビロリジンビスプロパン酸-ペンタジアミン)	21	297	--	--	--	>3200	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパンペンタマー	>512	>512	--	--	259.0	>3200	16.0	1.0	16.0	>128	64.0
4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパンヘプタマー	190	>512	--	--	418.0	>3200	2.0	1.0	8.0	>128	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)(グアニジン末端)	2	4	--	--	10	738.0	2.0	0.3	2.0	8.0	8.0
40mol%変性ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	3	5	--	--	7	757.0	0.5	0.1	1.0	8.0	4.0

10

20

30

40

【0 1 2 4】

50

【表 2 3】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(IC <sub>50</sub> )	黄色ブドウ球菌亜鉛(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
40mol%変性 ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	2	6	-	-	8	118.0	1.0	0.3	2.0	8.0	4.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N-グリシドールジエチレントリアミン)	>512	>512	-	-	>512	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N-グリシドールジエチレントリアミン)	72	178	-	-	>512	>3200	>128	32.0	>128	>128	>128
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-N-グリシドールジプロピレントリアミン)	70	161	-	-	>512	>3200	>128	32.0	>128	>128	>128
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスエチルアクリルアミド-co-1,3-ジアミンプロパン)	20	32	-	-	-	267.0	>128	8.0	64.0	128.0	>128
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスエチルアクリルアミド-co-1-アミノ-3-グアニジンプロパン)	22	34	-	-	-	122.0	16.0	8.0	16.0	64.0	>128

10

20

30

40

【 0 1 2 5 】

50

【表 2 4】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ドウガ球菌亜種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-1-アミノ-3-グアニジンプロパン	>512	>512	-	-	-	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、1400	82	499	-	-	-	>3200	4.0	4.0	16.0	>128	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスエチルアクリルアミド-1,3-ジアミンプロパン)-co-ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスエチルアクリルアミド-1-アミノブチル-3-カルバモイル-ピリジニウム)	5	10	-	-	-	44.0	32.0	2.0	8.0	16.0	>128
ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスエチルアクリルアミン-1-アミノブチル-3-カルバモイル-ピリジニウム)	11	16	-	-	-	83.0	>128	32.0	64.0	>128	>128
40mol% グリシドール変性ポリ(4,4'-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、4700	1	2	-	-	-	287.0	1.0	0.5	2.0	4.0	8.0

10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

50

【表 25】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ドウ球菌亜種(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
グアニジン末端ポリ(4,4-トリメチレンジペペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、4700	1	4	-	-	-	334.0	1.0	0.5	2.0	4.0	8.0
グアニジン末端ポリ(4,4-トリメチレンジペペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、7700	1	1	-	-	-	18.0	1.0	0.5	2.0	4.0	8.0
カルボキシ末端ポリ(4,4-トリメチレンジペペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	43	>512	-	-	-	>3200	64.0	32.0	128.0	>128	>128
メチルエステル末端ポリ(4,4-トリメチレンジペペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	1.5	4	-	-	-	152.0	4.0	0.5	4.0	16.0	8.0
グアニジン末端ポリ(4,4-トリメチレンジペペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、2200	93	169	-	-	-	>3200	1.0	0.3	2.0	64.0	16.0
ポリ(4,4-トリメチレンジペペリジンビスプロパン酸-アミノメチルベンゼン)	4	10	-	-	-	14.0	64.0	8.0	16.0	16.0	>128

10

20

30

40

【0127】

50

【表 26】

ポリマーの説明	細胞毒性(腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(腎臓上皮LC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞IC <sub>50</sub> )	細胞毒性(ヒト皮膚線維芽細胞LC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解(溶血IC <sub>50</sub> )	黄色ブドウ球菌滋養(MIC)	ブドウ球菌表皮(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌(MIC)
4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン	>512	>512	--	--	--	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ[4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-(1-アミノメチル-4-グアニジンメチルベンゼン)]	3	5	--	--	--	52.0	4.0	64.0	8.0	64.0	>128
4-グアニジノベンゼン末端ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	6	12	--	--	--	1142	4.0	2.0	4.0	64.0	32.0
ポリ(4,4-トリメチレンジビペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、<10K	29.6	110.1	--	--	--	>3200	1.0	0.5	4.0	64.0	16.0

--は、試験されなかつたことを示す。

## 【0128】

実施例 1 - 5 : 囊胞性線維症気管支上皮細胞における緑膿菌の阻害

囊胞性線維症気管支上皮 ( C F B E : c y s t i c f i b r o s i s b r o n c h i a l e p i t h e l i a l ) 細胞を、12 ウェルプレート中で 7 ~ 9 日間にわたって増殖させた。細胞を、画像処理媒体中で 2 回洗浄し、その後、緑膿菌 ( ムコイド型、 S M C 1 5 8 5 ) を各ウェル中に入れられて約 30 ( 約  $6 \times 10^6$  c f u / ウェル ) の感染多密度 ( M O I : m u l t i p l i c i t y o f i n f e c t i o n ) で植菌した。そのプレートを、気道細胞への細菌の付着を可能にするために 1 時間にわたって 37 、 5 % C O<sub>2</sub> でインキュベートした。その上清を、次に 0.4 % のアルギニンを含む画像化媒体で置き換え、その後 5 時間にわたってインキュベートし、 C F B E 細胞上にバイオフィルムを形成させた。予め形成されたバイオフィルム中の抗菌性ポリマー処理の効能を予測するために、そのプレートは、画像化媒体により 2 回洗浄され、抗菌薬剤 ( 抗菌性ポリマーまたはトブラマイシン [ 陽性対照 ] ) が指定された濃度で塗布され、固定されたバイオフィル

10

20

30

40

50

ムを16時間にわたって崩壊させた。その上清が次に除去され、画像化媒体により2回洗浄された。C F B E 細胞が、0.1% Triton X-100で約15分間にわたって溶解された。その溶解物は、cfu/ウェルを測定するための連続希釈およびLBプレート上へのスポット滴定の前に、3分間にわたってボルテックスされた。その細菌の菌株は、そのC F B E 単層が夜通しの抗生物質による処理後に崩壊されず、無処理と抗生物質抗菌薬剤処理との間に210g10を超える差があった場合には、静的共培養モデルにおける抗生物質処理に「敏感である」と定義された。

【0129】

抗生物質のバイオフィルム形成を阻止する能力を試験するために、これらの化合物が細菌の付着のための1時間の間隔の後、塗布された。それらのプレートは、5時間にわたってインキュベートされ、cfu/ウェルが上記のようにして測定された。静的共培養試験の検出限界は200cfu/ウェルであった。全ての実験が、少なくとも3回行われた。緑膿菌のポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)に対する感受性<10Kは、以下の図1に示されている。

10

【0130】

〔実施例2〕

インピボス意見

実施例2-1: 毒性 - 最大耐量

化合物の最大耐量を決定するための急性24時間毒性研究を、ほぼ生後8~10週間の雄のラットおよびマウスで行った。動物は、標準的なポリカーボネートのケージに個別に収容し、通常の飼料を与えた。1週間の順化後、化合物を、一般にP B S 媒体中の単回の腹腔内(I.P.: intraperitoneal)または静脈内(I.V.: intravenous)投与量で投与した。その投与量は、一般に、1mg/kgから400mg/kgの高さまで変動した。動物は、投与1時間後、およびその後は投与後6時間にわたって1時間の間隔で、痛み、苦痛の兆候と、毒性の局部または全身の兆候について観察された。翌日、投与の24時間後に、動物を殺し、血清化学分析のために血液を取り出した。実行された血清化学分析としては、ALT、AST、クレアチニンおよび尿素窒素が挙げられる。主要な臓器もまた異常な兆候について調べた。

20

【0131】

表3は、投与の選択経路における選択試験化合物についての最大耐量(M T D : M a x i mum T o l e r a t e d D o s e)を表示している。

30

【0132】

【表27】

表3:最大耐量(MTD:Maximum Tolerated Dose)

治療	動物モデル	投与の経路	MTD
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,3-ジアミノプロパン)、MW=4,700	ラット	I.P.	5mg/kg
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,3-ジアミノプロパン)、MW=2,500	ラット	I.P.	5mg/kg
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、MW < 10K	マウス	I.P.	5mg/kg
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,3-ジアミノプロパン)、MW=2,500	マウス	I.V.	40mg/kg

40

【0133】

実施例2-2: 効能 - 手術部位感染

試験化合物、40mol%のグリシドールで変性されたポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)を、黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色

50

ブドウ球菌 (M R S A : *S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s* , *M e t h i c i l l i n R e s i s t a n t*) および大腸菌 (E . c o l i : *E s c h e r i c h i a c o l i*) に対する抗感染活性について評価した。およそ 22 g の体重の雄の I C R マウスを、各細菌に対する抗感染活性を評価するために使用した。

【 0 1 3 4 】

実施例 2 - 2 ( a ) : M R S A

10 匹の雄のマウスの 5 つの群が、 5 % のムチンを含むブレインハートインフュージョン ( B H I ) 培養液 0 . 5 m L 中に浮遊させた 90 ~ 100 % 致死量 ( L D 90 ~ 100 ) の M R S A ( 1 . 90 × 10 8 C F U / マウス ) を腹腔内に植菌された。細菌植菌 1 時間後に、 10 匹の動物の群は、以下の物の 1 つを腹腔内に投与された :

- 0 . 9 % N a C l 中に懸濁された 40 mol % のグリシドールで変性されたポリ ( 4 , 4 - トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - ジアミノプロパン ) 0 . 2 m g / k g 、
- 0 . 9 % N a C l 中に懸濁された 40 mol % のグリシドールで変性されたポリ ( 4 , 4 - トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - ジアミノプロパン ) 5 m g / k g 、
- オフロキサシン 1 m g / k g 、
- オフロキサシン 3 m g / k g 、 および
- 媒体 ( 0 . 9 % N a C l ) 5 m L / k g 。

【 0 1 3 5 】

死亡数が 7 日間にわたって毎日 1 回記録され、 媒体対照群と比較した生存の増加が評価された。

【 0 1 3 6 】

表 4 は、 試験化合物についての M R S A に対する結果を表示している。

【 0 1 3 7 】

【 表 2 8 】

表4:MRSA活性

治療	用量	投与された動物 (N)	生存 (n/N)	生存增加 (%)
媒体	5mL/kg	10	0/10	---
40mol%のグリシドールで変性されたポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	0.2mg/kg	10	1/10	10%
	5mg/kg	10	6/10	60%*

\*生存増加 ≥ 50% は、 頗著な抗菌効果を示す

【 0 1 3 8 】

実施例 2 - 2 ( b ) : 大腸菌

10 匹の雄のマウスの 5 つの群に、 5 % のムチンを含む B H I 培養液 0 . 5 m L 中に浮遊させた L D 90 ~ 100 の大腸菌 ( 2 . 20 × 10 5 C F U / マウス ) を腹腔内植菌した。細菌植菌 1 時間後に、 10 匹の動物の群に、以下の 1 つを腹腔内に投与した :

- 0 . 9 % N a C l 中に懸濁された 40 mol % のグリシドールで変性されたポリ ( 4 , 4 - トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - ジアミノプロパン ) 0 . 2 m g / k g 、
- 0 . 9 % N a C l 中に懸濁された 40 mol % のグリシドールで変性されたポリ ( 4 , 4 - トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - ジアミノプロパン ) 5 m g / k g 、
- ゲンタマイシン 0 . 3 m g / k g 、
- ゲンタマイシン 1 m g / k g 、 および
- 媒体 ( 0 . 9 % N a C l ) 5 m g / k g 。

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

50

死亡数を 7 日間にわたって毎日 1 回記録し、媒体対照群と比較した生存の増加が評価した。

【 0 1 4 0 】

表 5 は、試験化合物についての大腸菌に対する結果を表示している。

【 0 1 4 1 】

【表 2 9 】

表5:大腸菌活性

治療	用量	投与された動物 (N)	生存 (n/N)	生存増加 (%)
媒体	5mL/kg	10	0/10	---
40mol%のグリシドールで変性されたポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)	0.2mg/kg	10	0/10	0%
	5mg/kg	10	8/10	80%*

\*生存増加 $\geq$ 50%は、顕著な抗菌効果を示す

10

【 0 1 4 2 】

試験化合物、40 mol% のグリシドールで変性されたポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)は、顕著な抗微生物保護をすることことができ、M R S A および大腸菌に感染したマウスモデルにおける生存率で 60 % および 80 % の増加を示した。

20

【 0 1 4 3 】

実施例 2 - 3 : 効能 - 粘膜炎

この研究の目標は、急性放射線照射によって引き起こされる口腔粘膜炎の頻度、重症度および持続期間に対するポリ(4,4-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン) (1 mg / mL) の観察される効能に関する投与のスケジュールおよび経路の役割を調べることであった。研究開始時に 86.3 g の平均体重を有した生後 5 ~ 6 週間の雄の L V G シリアゴールデンハムスターが、放射線照射によって引き起こされた口腔粘膜炎に対する各化合物の活性を評価するために使用された。研究の評価項目は、粘膜炎スコア、体重変化および生存であった。

30

【 0 1 4 4 】

雄のシリアゴールデンハムスターは、群(被験物質)ごとの 7 匹(7)の動物の治療群と 10 匹(10)の動物(対照)の 1 つの群とに無作為におよび予測的に分割された。

【 0 1 4 5 】

0 日目に、全ての動物は、それらの左側の頬袋に向けて 40 Gy の急性放射線量を与えられた。0 日目に、動物は、局所的に 1 回投与された。0 日目から 20 日目まで、用量 0.5 mL が 1 日 3 回、左の頬袋に局所的に適用された。

40

【 0 1 4 6 】

粘膜炎の重症度を評価するために、動物は、吸入麻酔薬で麻酔をかけられ、左の頬袋が外にめくり返された。粘膜炎は確認された写真の基準との比較によって視覚的に、正常に対しての 0 から重症の潰瘍形成に対しての 5 まで採点された。この研究で使用された粘膜炎の採点基準の記述的な説明は、表 6 に示されている。

【 0 1 4 7 】

50

## 【表 3 0】

表6:粘膜炎採点基準

スコア	説明:
0	囊完全に健康。紅斑または血管拡張なし。
1	軽度から重症の紅斑および血管拡張。粘膜のびらんなし。
2	重症の紅斑または血管拡張。露出領域を残している粘膜の表面のびらん。
3	1つまたはそれ以上の場所におけるオフホワイトの潰瘍の形成。潰瘍は、偽膜形成による黄色/灰色の外観を有し得る。潰瘍の累積の大きさは囊の約1/4に等しい。
4	潰瘍の累積の大きさは囊の約1/2に等しい。柔軟性の喪失。重症の紅斑および血管拡張。
5	実質的に全ての囊に潰瘍が生じている。柔軟性の喪失(囊は、ほんの部分的に口から引き出され得るのみである)

10

## 【0 1 4 8】

1または2のスコアは、傷害の軽度なステージを表し、3、4または5のスコアは中等度から重度の粘膜炎を示している。視覚による採点に続いて、各動物の粘膜のデジタル写真が標準化技術を用いてとられた。その実験の終わりに当たり、全ての画像は無作為に番号が付けられ、少なくとも2人の独立した訓練された観察者により盲検化された方法で上記の基準を用いて採点された(盲検化採点法)。

20

## 【0 1 4 9】

動物の死因は、研究の過程において判断された。そのモデルにおいて、死因は最も普通には放射線照射の時に起こる感覚消失、または実験化合物の毒性と関連する悪影響に起因する。実験化合物と関係する死因はなかった。

## 【0 1 5 0】

体重変化も、それは実験治療の潜在毒性を検査する第二の方法に相当するので評価された。動物は研究期間中毎日計量され、体重変化が全ての群で同様であった。研究中の体重増加の平均パーセントは表7に提供されている。

30

## 【0 1 5 1】

これらの差異の有意性を評価するために、平均曲線下面積(AUC: area under the curve)が、各動物についてそのパーセントの体重増加データから計算され、平均値および標準誤差が描かれた。一元配置分散分析法(ANOVA: analysis of variance)を用いて、統計的に有意な体重変化の差異はいずれの群においても見られなかった。

## 【0 1 5 2】

効能を評価するために、群の粘膜炎の平均スコアが各実験において対照群と比較された。ハムスターにおける3の臨床粘膜炎スコアは、潰瘍の存在を示す。潰瘍形成は、粘膜炎の発生点であり、そこでは口腔粘膜の物理的完全性が破壊される。診療所で、重症の口腔潰瘍の症候性患者は、鎮痛性、麻酔性および/または抗生物質治療または体液補助のための入院加療が必要であり得る。健康管理システムに対する平均原価はかなりのものである。ヒトにおける進行性の粘膜炎(3以上のスコアと関連する潰瘍性の痛い所がある)は、多くの場合、放射線照射を受ける患者に対して治療の中止が必要であり、敗血症が起こればこれらの患者は死の危険がある。口腔粘膜炎を有する患者が潰瘍を有した時間を著しく減少する治療は、臨床医にとって大きな価値のある治療であろう。動物が3以上のスコアを持った累積の日数が、その臨床的有意性の故に測定された。

40

## 【0 1 5 3】

50

3以上のスコアの状態の群の差異の有意性が、研究全体にわたって3以上のスコアを有する動物の合計日数に対するカイ二乗(  $\chi^2$  )差異分析を用いて測定され、これらの結果は表7に示されている。粘膜炎の重症度および経過は、ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)群において好ましい状態に弱められた。

【0154】

【表31】

表7:粘膜炎の安全性および効能

群	投与量(濃度)	体重増加% (日数0~20)	スコア $\geq 3$ の粘膜炎を 有する動物の%
対照 局所、1日3回	0.5mL	41.6	41.3
ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-ジアミノプロパン)、局所、1日3回	0.5mL (1mg/mL)	34.2	28.6

【0155】

【実施例3】

アミン官能性ポリアミドの合成

実施例3-1:4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテートの合成

メタノール20mL中の4,4'-トリメチレンジピペリジン5.0gの溶液(20mL)に、アクリル酸メチル4.6gが滴下方式で加えられた。その得られた反応混合物は、室温で16時間攪拌された。その溶媒は、減圧下で除去され、その残留物は、100%ヘキサンから100%酢酸エチルまでからなるグラジエント溶媒系を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製された。減圧下での溶媒の除去により、白色の固体として所望の生成物7gを生じた。

【0156】

実施例3-2:4,4'-ジピペリジンビスプロパンアセテートの合成

メタノール80mLに溶解された4,4'-ジピペリジンHC110.0gに、炭酸カリウム12.6gが加えられた。その反応混合物は室温で3時間にわたって攪拌され、その時点でアクリル酸メチル8.03gがゆっくり加えられた。その得られた反応溶液は、次に室温で18時間にわたって攪拌された。その反応混合物は、濾過され、その濾液は減圧下で乾燥するまで蒸発させられた。その残留物は、酢酸エチル300mLにより処理された。その得られた懸濁液は、室温で2時間にわたって攪拌され、その後濾過された。その濾液は、減圧下で乾燥するまで蒸発させられた。その得られた塊体は、真空下の室温で乾燥され、オフホワイトの固体として所望の生成物11.34gを与えた。

【0157】

実施例3-3:ピペラジンビスプロパンアセテートの合成

メタノール40mLに溶解したピペラジン六水和物10gにアクリル酸メチル9.97gが滴下方式で加えられた。その反応混合物は、室温で18時間にわたって攪拌された。この時間の終わりにその反応混合物は減圧下で乾燥するまで蒸発させられた。その残留物は、ヘキサン/塩化メチレン(1:1容積比)から再結晶された。濾過および減圧下の室温での乾燥の後、白色の固体として所望の生成物12.2gが得られた。

【0158】

実施例3-4:1,1'-ジアリール-4,4'-トリメチレンジピペリジンの合成

ジクロロメタン50mLに溶解した塩化アクリロイル3.8gに、ジクロロメタン20mLに溶解した4,4'-トリメチレンジピペリジン4.0gの溶液が0で滴下方式で加えられた。この溶液にトリエチルアミン4.23gがシリングでゆっくりと加えられた。その得られた反応混合物は18時間にわたって攪拌され、そのまま室温まで温められた。そ

10

20

30

40

50

の反応混合物は濾過され濾液が集められた。溶媒が減圧下で除去された後、その残留物は酢酸エチル 100 mL で処理された。その溶液は、1 M の HCl (1 × 100 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 mL) により、そして最後にブライン (2 × 100 mL) により抽出された。その有機層が集められ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> により除湿された。濾過後その濾液は減圧下で乾燥するまで蒸発させられた。その残留物は、100% ヘキサンから 100% 酢酸エチルまでのグラジエント溶媒系を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製された。その溶媒が除去されると、所望の生成物 3 g が粘稠な油状物として得られた。

#### 【0159】

実施例 3-5 : 2,2'-ビピロリジンビスプロパンアセテートの合成

メタノール 20 mL 中の 2,2'-ビピロリジン 5 g の溶液に、アクリル酸メチル 6.9 g (6.9 g, 80 mmol) が滴下方式で加えられた。得られた反応混合物は、室温で 16 時間にわたって攪拌された。その反応混合物は乾燥に向けて蒸発させられて粘稠な油状物として所望の生成物 10 g を生じた。

10

#### 【0160】

実施例 3-6 : ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,3-ジアミノプロパン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート(実施例 3-1) 1 g と 1,3-ジアミノプロパン 0.387 g とからなる反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって加熱された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その溶媒を濾別後、その残留物は脱イオン(DI : deionized)水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH は、HCl の添加によって 2 にされた。その得られた溶液は、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて DI 水に対して 24 時間にわたって透析された。透析袋中に残っている溶液は、凍結乾燥により乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 90 mg を生じた。

20

#### 【0161】

実施例 3-7 : ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-ジアミノエタン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート(実施例 3-1) 0.5 g とジアミノエタン 0.157 g とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて DI 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 50 mg を生じた。

30

#### 【0162】

実施例 3-8 : ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,4-ジアミノブタン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート 0.5 g および 1,4-ジアミノブタン 0.23 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その反応生成物は、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mL 中に溶解され、その後酢酸エチル 50 mL 中で沈殿させられた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整後、それは 1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて DI 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 60 mg を生じた。

40

#### 【0163】

実施例 3-9 : ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,2-ビス(2-アミノエトキシ)エタン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート 0.5 g と 1,2-ビス(2-アミノエトキシ)エタン 0.26 g とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解

50

され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 60 mg を生じた。

【0164】

実施例 3-10：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - c o - 1, 4-ビス(アミノメチル)ベンゼンの合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート 0.5 g と 1,4-ビス(アミノメチル)ベンゼン 0.7 g (0.7 g, 5.1 mmol) とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 40 mg を生じた。

10

【0165】

実施例 3-11：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - c o - 2, 2'-ジアミノジエチルアミンの合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート 0.5 g と 2,2'-ジアミノジエチルアミン 0.35 g とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 63 mg を生じた。

20

【0166】

実施例 3-12：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - c o - N-メチル-2,2'-ジアミノジエチルアミンの合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート 1 g と N-メチル-2,2'-ジアミノジエチルアミン 0.61 g (0.61 g, 5.2 mmol) とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 130 mg を生じた。

30

【0167】

実施例 3-13：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - c o - N-(3-アミノプロピル)-1,3-プロパンジアミンの合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート 1 g と N-(3-アミノプロピル)-1,3-プロパンジアミン 0.68 g (0.68 g, 5.2 mmol) とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 180 mg を生じた。

40

【0168】

実施例 3-14：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸 - c o - 3, 3'-ジアミノ-N-メチルジプロピルアミンの合成

50

4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパンアセテート 1 g と 3, 3' - ジアミノ - N - メチルジプロピルアミン 0.76 g とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて DI 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 110 mg を生じた。

【0169】

実施例 3 - 15 : ポリ (4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - c o - 1, 3 - ジアミノ - 2 - プロパノール) の合成

4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパンアセテート 1 g と 1, 3 - ジアミノ - 2 - プロパノール 0.47 g (0.47 g, 5.2 mmol) とを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて DI 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 60 mg を生じた。

【0170】

実施例 3 - 16 : ポリ (4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - c o - 4 - (4 - アミノ - プトキシル) - プチルアミン) の合成

4 - (4 - アミノ - プトキシル) - プチルアミン HC 1 塩 (1 g) が、メタノール 20 mL 中に溶解された。この溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (50% 重量比) 0.72 g が加えられた。その反応混合物は、室温で 1 時間攪拌された。その固体が濾別された後、その濾液は乾燥に向けて蒸発させられた。その残留物は、エタノール 20 mL で処理された。その反応混合物は、濾過され、その濾液は乾燥に向けて蒸発させられ、オフホワイトの固体 0.55 g を生じた。この固体は、4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパンアセテート 0.75 g と混合され、その得られた反応混合物は、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて DI 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 90 mg を生じた。

【0171】

実施例 3 - 17 : ポリ (4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - c o - 3, 5 - ジアミノ - 1, 2, 4 - トリアゾール) の合成

4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパンアセテート 1 g および 3, 5 - ジアミノ - 1, 2, 4 - トリアゾール 0.31 g を含む反応混合物が、DMSO 1 mL により処理された。その反応混合物は、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、ジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1000 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて DI 水に対して透析された。透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 10 mg を生じた。

【0172】

実施例 3 - 18 : ポリ (ピペラジンビスプロパン酸 - c o - ジアミノエタン) の合成

ピペラジンビスプロパンアセテート (実施例 3 - 3) 1 g およびジアミノエタン 0.47 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 100 で 18 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン 5 mL 中に溶解され、酢酸エチル 50 mL 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI 水 20 mL 中に溶解された。その溶液の p

10

20

30

40

50

Hを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD I水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物10mgを生じた。

【0173】

実施例3-19：ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-*c o - 1 , 3 -*ジアミノプロパン)の合成

ピペラジンビスプロパンアセテート(実施例3-3)1gおよび1,3-ジアミノプロパン0.5gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD I水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物30mgを生じた。

10

【0174】

実施例3-20：ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-*c o - 1 , 4 -*ジアミノブタン)の合成

ピペラジンビスプロパンアセテート(実施例3-3)1gおよび1,4-ジアミノブタン0.6gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD I水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物60mgを生じた。

20

【0175】

実施例3-21：ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-*c o - 1 , 2 -*ビス(2-アミノエトキシ)エタン)の合成

ピペラジンビスプロパンアセテート(実施例3-3)1gおよび1,2-ビス(2-アミノエトキシ)エタン1.15gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD I水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物30mgを生じた。

30

【0176】

実施例3-22：ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-*c o - 2 , 2 ' -*ジアミノジエチルアミン)の合成

ピペラジンビスプロパンアセテート(実施例3-3)1gおよび2,2'-ジアミノジエチルアミン0.8gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD I水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物60mgを生じた。

40

【0177】

実施例3-23：ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-*c o - N -*メチル-2,2'-ジアミノジエチルアミン)の合成

ピペラジンビスプロパンアセテート(実施例3-3)1gおよびN-メチル-2,2'-ジアミノジエチルアミン0.9gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I水20mL中

50

に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物50mgを生じた。

【0178】

実施例3-24：ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-*c o*-N-(3-アミノプロピル)-1,3-プロパンジアミンの合成

ピペラジンビスプロパンアセテート(実施例3-3)1gおよびN-(3-アミノプロピル)-1,3-プロパンジアミン1.02gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物90mgを生じた。

10

【0179】

実施例3-25：ポリ(ピペラジンビスプロパン酸-*c o*-3,3'-ジアミノ-N-メチルジプロピルアミンの合成

ピペラジンビスプロパンアセテート(実施例3-3)1gおよび3,3'-ジアミノ-N-メチルジプロピルアミン1.12gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物120mgを生じた。

20

【0180】

実施例3-26：ポリ(4,4'-ジピペリジンビスプロパン酸-*c o*-ジアミノエタンの合成

4,4'-ジピペリジンビスプロパンアセテート(実施例3-2)1gおよびジアミノエタン0.31gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物90mgを生じた。

30

【0181】

実施例3-27：ポリ(4,4'-ジピペリジンビスプロパン酸-*c o*-1,3-ジアミノプロパンの合成

4,4'-ジピペリジンビスプロパンアセテート(実施例3-2)1gおよび1,3-ジアミノプロパン0.38gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物60mgを生じた。

40

【0182】

実施例3-28：ポリ(4,4'-ジピペリジンビスプロパン酸-*c o*-1,4-ジアミノブタンの合成

4,4'-ジピペリジンビスプロパンアセテート(実施例3-2)1gおよび1,4-ジアミノブタン0.45gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解さ

50

れた。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 9 0 m g を生じた。

【 0 1 8 3 】

実施例 3 - 2 9 : ポリ ( 4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパン酸 - c o - 1 , 2 - ビス ( 2 - アミノエトキシ ) エタンの合成

4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパンアセテート ( 実施例 3 - 2 ) 1 g および 1 , 2 - ビス ( 2 - アミノエトキシ ) エタン 0 . 7 6 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 1 8 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン 5 m L 中に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 1 0 0 m g を生じた。

10

【 0 1 8 4 】

実施例 3 - 3 0 : ポリ ( 4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパン酸 - c o - 2 , 2 ' - ジアミノジエチルアミンの合成

4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパンアセテート 1 g および 2 , 2 ' - ジアミノジエチルアミン 0 . 4 5 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 1 8 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン 5 m L 中に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 3 1 0 m g を生じた。

20

【 0 1 8 5 】

実施例 3 - 3 1 : ポリ ( 4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパン酸 - c o - N - メチル - 2 , 2 ' - ジアミノジエチルアミンの合成

4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパンアセテート 1 g および N - メチル - 2 , 2 ' - ジアミノジエチルアミン 0 . 5 2 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 1 8 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン 5 m L 中に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 4 8 0 m g を生じた。

30

【 0 1 8 6 】

実施例 3 - 3 2 : ポリ ( 4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパン酸 - c o - N - ( 3 - アミノプロピル ) - 1 , 3 - プロパンジアミンの合成

4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパンアセテート 1 g および N - ( 3 - アミノプロピル ) - 1 , 3 - プロパンジアミン 0 . 5 8 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 1 8 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン 5 m L 中に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L 中に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは、1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 5 4 0 m g を生じた。

40

【 0 1 8 7 】

実施例 3 - 3 3 : ポリ ( 4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパン酸 - c o - 3 , 3 ' - ジアミノ - N - メチルジプロピルアミンの合成

4 , 4 ' - ジピペリジンビスプロパンアセテート 1 g および 3 , 3 ' - ジアミノ - N - メチルジプロピルアミン 0 . 6 4 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 1 8 時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン 5 m L 中に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L 中

50

に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物420mgを生じた。

【0188】

実施例3-34：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン-*c*o-1,3-ジアミノプロパン)の合成

1gの1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン、1,3-ジアミノプロパン0.35gおよびメタノール1mLを含む反応混合物が、室温で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物640mgを生じた。

10

【0189】

実施例3-35：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン-*c*o-*N,N'*-ジメチル-1,3-プロパンジアミン)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン1g、*N,N'*-ジメチル-1,3-プロパンジアミン0.36gおよびメタノール1mLを含む反応混合物が、60で24時間にわたって攪拌された。その溶媒は減圧下で除去され、その残留物はDI水20mL中に溶解された。その溶液のpHは、HClを添加することによって2に調整された。そのポリマー溶液は、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物180mgを生じた。

20

【0190】

実施例3-36：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン-*c*o-4,4'-トリメチレンジピペリジン)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン1g、4,4'-トリメチレンジピペリジン0.99g、メタノール1mLを含む反応混合物が、60で12時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物220mgを生じた。

30

【0191】

実施例3-37：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン-*c*o-ピペラジン)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン1g、ピペラジン六水和物0.91gおよびメタノール1mLを含む反応混合物が、60で12時間にわたって攪拌された。その得られた生成物はジクロロメタン5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mL中に溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは、1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物80mgを生じた。

40

【0192】

実施例3-38：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン-*c*o-4,4'-ビピペラジン)の合成

4,4'-ジピペリジンHCl1.14gおよびメタノール5mLを含む溶液が、炭酸カリウム1.14gにより処理された。その反応混合物は、室温で2時間にわたって攪拌された。その反応混合物は濾過され、その濾液はメタノール3mL中に溶解された1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジピペリジン1gと混合された。その得られた反応混合

50

物は、60で15時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D1水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD1水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物140mgを生じた。

#### 【0193】

実施例3-39：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン-c-o-ヒスタミン)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン1g、ヒスタミン0.5gおよびメタノール1mLを含む反応混合物が、60で18時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D1水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD1水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物120mgを生じた。

10

#### 【0194】

実施例3-40：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン-c-o-3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン1g、3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン0.53gおよびメタノール1mLを含む反応混合物が、50で10時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D1水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD1水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物1gを生じた。

20

#### 【0195】

実施例3-41：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン-c-o-プロピルアミン)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン0.64g、プロピルアミン0.35gおよびメタノール1mLを含む反応混合物が、60で20時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D1水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD1水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色固体として所望の生成物740mgを生じた。

30

#### 【0196】

実施例3-42：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン-c-o-1-アミノブチル-3-カルバモイルピリジニウム)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン0.5g、1-アミノブチル-3-カルバモイルピリジニウム0.35gおよびメタノール3mLを含む反応混合物が、50で20時間にわたって攪拌された。その得られた生成物は、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D1水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてD1水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物20mgを生じた。

40

#### 【0197】

実施例3-43：ポリ(1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン-c-o-1-アミノブチル-3-カルバモイルピリジニウム)-c-o-4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-2-ヒドロキシ-1,3-ジアミノプロパン)の合成

1,1'-ジアクリル-4,4'-トリメチレンジペリジン1.0g、1-アミノブチル

50

- 3 - カルバモイルピリジニウム 0 . 3 6 g、モノ N - b o c - 1 , 3 - ジアミノプロパン 0 . 2 7 g およびメタノール 3 m L を含む反応混合物が、50 で 20 時間にわたって搅拌された。その反応混合物は、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離された。その残留物は、酢酸エチル ( 3 × 5 0 m L ) により洗浄され、減圧下で乾燥された。

【 0 1 9 8 】

上記の生成物は、メタノール 5 m L に溶解され、4 , 4 ' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 0 . 5 g および濃 H C 1 0 . 2 5 m L と混合された。その得られた反応混合物は、50 で 6 時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは 1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 2 1 0 m g を生じた。

10

【 0 1 9 9 】

実施例 3 - 4 4 : ポリ ( 2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパン酸 - c o - ジアミノエタン ) の合成

2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパンアセテート 1 . 0 g およびジアミノエタン 0 . 3 8 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 20 時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、メタノール 3 m L に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは 1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 1 0 m g を生じた。

20

【 0 2 0 0 】

実施例 3 - 4 5 : ポリ ( 2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパン酸 - c o - 1 , 3 - ジアミノプロパン ) の合成

2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパンアセテート 1 . 0 g および 1 , 3 - ジアミノプロパン 0 . 4 7 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 20 時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、メタノール 3 m L に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは 1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 5 4 0 m g を生じた。

30

【 0 2 0 1 】

実施例 3 - 4 6 : ポリ ( 2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパン酸 - c o - 1 , 3 - ジアミノブタン ) の合成

2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパンアセテート 1 . 0 g および 1 , 4 - ジアミノブタン 0 . 5 6 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 20 時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、メタノール 3 m L に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L に溶解された。その溶液の pH を 2 に調整した後、それは 1 0 0 0 ドルトンの分子量分画の透析膜を用いて D I 水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物 3 8 0 m g を生じた。

40

【 0 2 0 2 】

実施例 3 - 4 7 : ポリ ( 2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパン酸 - c o - 1 , 5 - ジアミノペンタン ) の合成

2 , 2 ' - ビピロリジンビスプロパンアセテート 1 . 0 g および 1 , 5 - ジアミノペンタン 0 . 6 5 g を含む反応混合物が、窒素雰囲気下の 1 0 0 で 20 時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、メタノール 3 m L に溶解され、酢酸エチル 5 0 m L 中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、D I 水 2 0 m L に溶解された。その溶液の

50

pHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物10mgを生じた。

#### 【0203】

実施例3-48：ポリ(2,2'-ビピロリジンビスプロパン酸-*c o - 1,6*-ジアミノヘキサン)の合成

2,2'-ビピロリジンビスプロパンアセテート1.0gおよび1,6-ジアミノヘキサン0.74gを含む反応混合物が、窒素雰囲気下の100で20時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、メタノール3mLに溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物10mgを生じた。

10

#### 【0204】

実施例3-49：ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-*c o - 4 - (1,2-ジオール) - 1,4,7*-トリアザヘプタン)の合成

実施例3-49(a)：4-(1,2-ジオール)-1,4,7-トリアザヘプタンの合成  
エタノール5mL中に1,7-bis-*Boc*-1,4,7-トリアザヘプタン1gおよびグリシドール0.3gが加えられ、その反応混合物は15時間にわたって還流された。その得られた生成物は、100%ヘキサンから100%までの範囲でグラジエント溶媒系を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製され、1,7-bis-*boc*-4-(1,2-ジオール)-1,4,7-トリアザヘプタン0.4gを生じた。メタノール2mLに溶解された1,7-bis-*boc*-4-(1,2-ジオール)-1,4,7-トリアザヘプタン0.4gに濃HCl10.3mLが加えられた。その反応混合物は、50で24時間にわたって搅拌された。その溶媒を、減圧下で除去後、その残留物は、メタノール：水(1:1容積比)10mL中に溶解された。この溶液にAmberlyst OH 26樹脂5.0gが加えられた。室温で3時間にわたって搅拌後、その樹脂は濾別された。その溶媒は、減圧下で除去された。その得られた油状物は、乾燥するまで凍結乾燥され、粘稠液体として所望の生成物0.15gを与えた。

20

#### 【0205】

実施例3-49(b)：ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-*c o - 4 - (1,2-ジオール) - 1,4,7*-トリアザヘプタン)の合成

4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパンアセテート0.288gおよび4-(1,2-ジオール)-1,4,7-トリアザヘプタン(実施例3-49(a))0.15gを含む反応混合物が、100で18時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、メタノール3mLに溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用いてDI水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物160mgを生じた。

30

#### 【0206】

実施例3-50：ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-*c o - 4 - (1,2-ジオール) - 1,4,7*-トリアザヘプタン-*c o - 1,3*-ジアミノプロパン)の合成

4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパンアセテート0.25g、4-(1,2-ジオール)-1,4,7-トリアザヘプタン(実施例3-49(a))0.09gおよび1,3-ジアミノプロパン0.05gを含む反応混合物が、100で18時間にわたって搅拌された。その得られた生成物は、メタノール3mLに溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その沈殿物は、濾過によって単離され、DI水20mLに溶解された。その溶液のpHを2に調整した後、それは1000ドルトンの分子量分画の透析膜を用い

40

50

てD I水に対して透析された。その透析膜中に残っている溶液は、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物150mgを生じた。

### 【0207】

実施例3-51：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナン)の合成

実施例3-51(a)：5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナンの合成  
1,9-Bis-BOC-1,5,9-トリアザノナン1.5g、グリシドール0.34g、およびエタノール10mLを含む反応混合物が、15時間にわたって還流された。その溶媒の除去後、その残留物は、100%ヘキサンから100%酢酸エチルまでのグラジエント溶媒系を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製され、1,9-bis-boc-5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナン0.7gを生じた。メタノール2mLに溶解した1,9-bis-boc-5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナン0.7gに、濃HCl0.25mLが加えられ、その反応混合物は、50で24時間にわたって攪拌された。減圧下での溶媒の除去後、その残留物は、メタノール/水(1:1)混合物10mL中に溶解され、Amberlyst OH26樹脂5gがそれに加えられた。室温で3時間にわたって攪拌後、その樹脂は濾別された。その溶媒が減圧下で除去され、その残留物は乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の油状物として所望の生成物0.28gを生じた。

10

### 【0208】

実施例3-51(b)：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート0.23gおよび5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナン0.15gを含む反応混合物が、100で18時間にわたって攪拌された。その得られた反応混合物は、メタノール5mL中に溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その溶媒を除去後、その残留物はD I水20mLに溶解された。その溶液のpHは、希HClを加えることによって2に調整され、その溶液は、1000ドルトンの分子量分画機能のあるマイクロセップ薄膜フィルターを使用する遠心分離にかけられた。1000ドルトンより高い分子量を有する画分が集められ、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物100mgを生じた。

20

### 【0209】

実施例3-52：ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナン-co-1,3-ジアミノプロパン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパンアセテート(実施例3-1)0.125g、5-(1,2-ジオール)-1,5,9-トリアザノナン(実施例3-51(a))0.05g、および1,3-ジアミノプロパン0.3gを含む反応混合物が、100で18時間にわたって攪拌された。得られた反応混合物は、メタノール5mLに溶解され、酢酸エチル50mL中に注がれた。その溶媒を濾別後、その残留物は、D I水20mLに溶解された。その溶液のpHは、希HClを加えることによって2に調整され、その溶液は、1000ドルトンの分子量分画機能のあるマイクロセップ薄膜フィルターを使用する遠心分離にかけられた。1000ドルトンより高い分子量を有する画分が集められ、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物90mgを生じた。

30

### 【0210】

実施例3-53：グリシドール変性ポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,3-ジアミノプロパン)の合成

エタノール2mLに溶解したポリ(4,4'-トリメチレンジピペリジンビスプロパン酸-co-1,3-ジアミノプロパン)(実施例3-6)0.26gに、グリシドール16.5mgが加えられた。その反応混合物は、140で30分間、マイクロ波反応器を用いて処理された。その得られた反応混合物は、酢酸エチル50mL中に注がれた。濾過後、その残留物は、酢酸エチル(3×50mL)で洗浄された。その後それはD I水10mL

40

50

に溶解され、1000ドルトンの分子量分画機能のあるマイクロセップ薄膜フィルターを使用する遠心分離にかけられた。1000ドルトンより高い分子量を有する画分が集められ、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物126mgを生じた。

【0211】

実施例3-54：グアニジン末端ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-c o - 1,3-ジアミノプロパン)の合成

メタノール2mLに溶解したポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-c o - 1,3-ジアミノプロパン)(実施例3-6)0.3gに、1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン0.1gおよびN,N'-ジイソプロピルエチルアミン0.11gが加えられた。その反応混合物は、60で8時間にわたって搅拌された。その得られた反応混合物は酢酸エチル50mL中に注がれた。濾過後、その残留物は酢酸エチルにより洗浄された(3×50mL)。得られた固体はD I水2mLに溶解され、P D - 10 S e p h a d e xカラムに通された。所望の画分が集められ、乾燥するまで凍結乾燥されて、淡黄色の固体としてポリマー0.19gを生じた。

【0212】

実施例3-55：ポリエチレングリコール(PEG-4)末端ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-c o - 1,3-ジアミノプロパン)の合成

メタノール5mLに溶解したポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-c o - 1,3-ジアミノプロパン)(実施例3-6)0.128gの溶液に、Lトリエチルアミン0.2m、続いてm-d PEG 4-NHSエステル0.075gが加えられた。その反応溶液は、室温で22時間にわたって搅拌された。その得られた反応混合物は、酢酸エチル50mL中に注がれた。濾過後、その残留物は、酢酸エチルにより洗浄された(5×50mL)。その残渣は、D I水2mLにその後溶解され、その得られた溶液のpHは希H C 1を用いて2に調整され、1000ドルトンの分子量分画機能のあるマイクロセップ薄膜フィルターを使用する遠心分離にかけられた。1000ドルトンより高い分子量を有する画分が集められ、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物50mgを生じた。

【0213】

実施例3-56：ポリエチレングリコール(PEG-12)末端ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-c o - 1,3-ジアミノプロパン)の合成

ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-c o - 1,3-ジアミノプロパン)(実施例3-6)0.1gを溶解したメタノール5mLに、トリエチルアミン0.2mL、続いてm-d PEG 12-NHSエステル0.12gが加えられた。その反応混合物は、室温で22時間にわたって搅拌された。その得られた反応混合物は酢酸エチル50mL中に注がれた。濾過後、その残留物は、酢酸エチルにより洗浄された(5×50mL)。その残渣は、D I水2mLにその後溶解され、その得られた溶液のpHは希H C 1を用いて2に調整され、1000ドルトンの分子量分画機能のあるマイクロセップ薄膜フィルターを使用する遠心分離にかけられた。1000ドルトンより高い分子量を有する画分が集められ、乾燥するまで凍結乾燥され、淡黄色の固体として所望の生成物60mgを生じた。

【0214】

実施例3-57：ポリ(4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-c o - 1,3-ジアミノプロパン)の単分散ポリマー(ヘプタマー)の合成

実施例3-57(a)：4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパン酸-1,3-ジアミノプロパントリマーの合成

4,4'-トリメチレンジペリジンビスプロパンアセテート(実施例3-2)3gおよびモノN-b o c - 1,3-ジアミノプロパン4.1gを含む反応混合物が、100で18時間にわたって搅拌された。その得られた反応混合物は、アミン変性シリカカラムおよび100%ヘキサンから酢酸エチル/ヘキサン(50/50)に変動するグラジエント溶媒系を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製された。適切な画分が集められ、減

10

20

30

40

50

圧下での溶媒の除去により、4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - ビス - BOC - 1, 3 - ジアミノプロパン 2.6 g を生成した。

【0215】

メタノール 5 mL に溶解された 4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - ビス - BOC - 1, 3 - ジアミノプロパン 0.55 g に、濃 HCl 10.5 mL が加えられ、その反応混合物は、50 で 10 時間にわたって攪拌された。減圧下でのその溶媒の除去後、その残留物は、メタノール / 水 (1:1) 10 mL 中に溶解され、Amberlyst OH 26 樹脂 5 g により処理された。室温で 3 時間攪拌後、その樹脂は濾別された。その濾液は蒸発乾燥させられ、その残留物は、凍結乾燥されて白色の固体として生成物 0.5 g を生じた。

10

【0216】

実施例 3 - 57 (b) : 1 - BOC - 4, 4' - トリメチレン - 1' - プロパン酸の合成  
1 - BOC - 4, 4' - トリメチレン - 1' - プロパンメチルエステル 2 g に、水酸化ナトリウム 0.9 g の 50 重量% 水溶液が加えられ、その反応混合物は 60 で 15 時間にわたって攪拌された。この反応混合物にその反応物の pH が 7.5 に達するまで濃 HCl 1 が加えられた。その反応混合物は、乾燥に向けて蒸発させられ、残留物は完全な乾燥に向けて凍結乾燥された。この乾燥した残留物にジクロロメタン 10 mL が加えられ、その得られた混合物は室温で 30 分間攪拌された。不溶性の粒子を濾別後、その濾液は乾燥に向けて蒸発させられ、白色の固体生成物 0.7 g を生じた。

【0217】

実施例 3 - 57 (c) : ビス - boc - 4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - 1, 3 - ジアミノプロパンペタマーの合成

ジクロロメタン / DMF (1:1 容積比) 2 mL に溶解された 1 - boc - 4, 4' - トリメチレン - 1' - プロパン酸 (実施例 3 - 57 (b)) 90 mg に、1, 1 - カルボニルジイミダゾール 38 mg が加えられた。室温で 1 時間攪拌後、4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - 1, 3 - ジアミノプロパントリマー (実施例 3 - 57 (a)) 0.05 g が反応混合物に加えられた。その得られた反応混合物は、室温で 20 時間にわたって攪拌された。その溶媒を減圧下で除去後、その残留物は、100% 酢酸エチルから酢酸エチル / メタノール (95/5) まで変動するグラジエント溶媒系を用いるアミン変性シリカカラムを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製され、無色の油状物として生成物 80 mg を生じた。この油状物はメタノール 2 mL に溶解され、続いて濃 HCl 10.5 mL が添加された。その反応混合物は、50 で 10 時間攪拌された。その溶媒は減圧下で蒸発除去され、その残留物は乾燥に向けて凍結乾燥されて、黄色の粘稠な油状物として所望の生成物 60 mg を生じた。

20

【0218】

実施例 3 - 57 (d) : ポリ (4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - CO - 1, 3 - ジアミノプロパン) ヘプタマーの合成

1 mL のメタノールに溶解された 4, 4' - トリメチレンジペリジンビスプロパン酸 - 1, 3 - ジアミノプロパンペタマー (実施例 3 - 57 (c)) 35 mg に、トリエチルアミン 0.08 mL および boc - (3 - アクリルアミド) プロピルアミン 24 mg が加えられた。その反応混合物は、室温で一晩攪拌された。その反応混合物は酢酸エチル 10 mL 中に注がれた。その残留物は、濾過によって単離され、酢酸エチルにより洗浄された (3 x 10 mL)。その残留物は、減圧下の室温で乾燥され、白色の固体 40 mg を生じた。この固体の残留物に、メタノール 2 mL および濃 HCl 10.5 mL が加えられた。得られた反応混合物は、50 で 10 時間にわたってさらに攪拌された。減圧下での溶媒の除去後、残留物は、分取 HPLC により精製され、淡黄色の油状物として所望の生成物 10 mg を生じた。

30

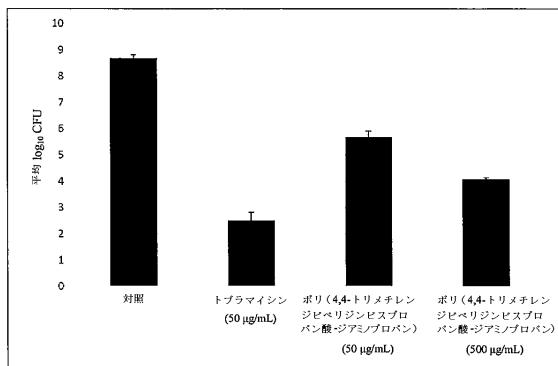
40

50

## 【図面】

## 【図1】

図1：代表的なアミン官能性ポリアミドの囊胞性線維症由来のヒト気道上皮細胞のバイオフィルム中に存在する緑膿菌の感受性



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 61 P	11/00	(2006.01)	F I	A 61 P	11/00
A 61 P	31/04	(2006.01)		A 61 P	31/04

## 米国(US)

アメリカ合衆国ニュージャージー州 08807 . ブリッジウォーター . メイルコード : 55エー - 505エー . コーポレートドライブ55 . サノフィ・ユース

## (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 08807 . ブリッジウォーター . メイルコード : 55エー - 505エー . コーポレートドライブ55 . サノフィ・ユース

## (72)発明者 スティーブン・ランドール・ホルムズ・ファーリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02476 . アーリントン . ノーフォークロード20

## 合議体

審判長 近野 光知

審判官 土橋 敬介

杉江 渉

## (56)参考文献 特開平02-003401 (JP, A)

Nanometer-Scale Decomposition of Ultrathin Multilayered Polyelectrolyte Films, Langmuir, 2007年, 23, 2273-2276

Rajendra S. VARMA, W. Lewis NOBLES, Application of 1,3-Di(4-piperidyl)propane in the Mannich Reaction. Synthesis of -Amino Ketones, Journal of Medicinal Chemistry, 米国, 1968. 発行, 11(1), p. 195

File REGISTRY [online]、米国、2021.02.10検索、Registry No. 1348724-37-7、802855-02-3、802855-01-2、802574-49-8、802286-20-0、802005-00-1、801170-63-8、801170-62-7、1030682-22-4

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C08G69,A61K31-33,A61P,C08G18,61,73

C A plus / R e g i s t r y ( S T N )