



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106687504 A

(43)申请公布日 2017. 05. 17

(21)申请号 201580048444.5

(22)申请日 2015.07.10

(30)优先权数据

62/023,330 2014.07.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/039881 2015.07.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/007821 EN 2016.01.14

(71)申请人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 P·达尔 M·贝塞夫

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 11484

代理人 刘彬

(51)Int.Cl.

C08G 73/02(2006.01)

C08G 73/06(2006.01)

A61K 31/785(2006.01)

A61K 31/787(2006.01)

A61K 31/795(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书32页 说明书55页

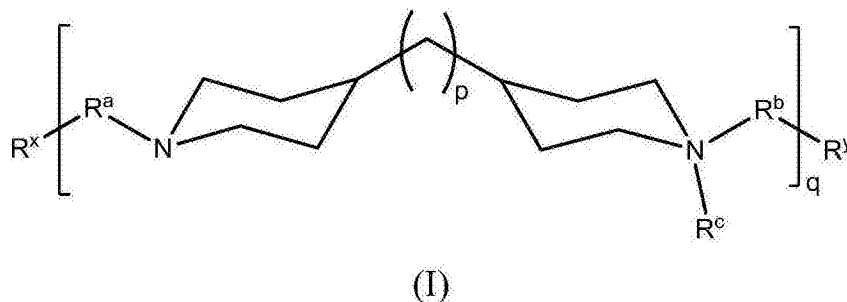
(54)发明名称

主链型聚胺

(57)摘要

主链型聚胺包含沿聚合物主链的胺和铵基团。主链型聚胺可用作药物以及用于药物组合物中。主链型聚胺具体地用于治疗或预防粘膜炎和感染,特别是口腔粘膜炎和手术部位感染。

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其包含式(I)的结构:



其中:

p为0、1、2、3或4;

q为2至10,000的整数;

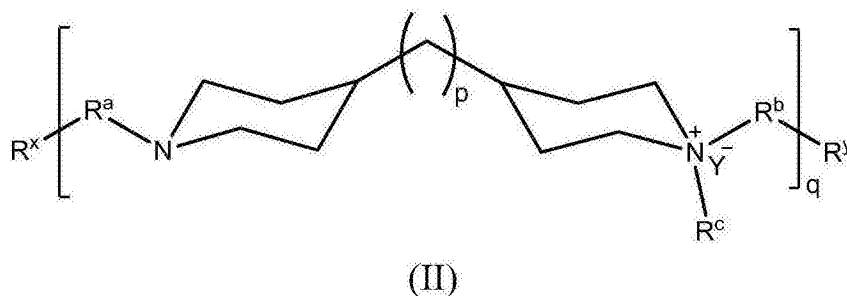
R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

R^c 为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

2. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其包含式(II)的结构:



其中:

p为0、1、2、3或4;

q为2至10,000的整数;

R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

R^c 为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-

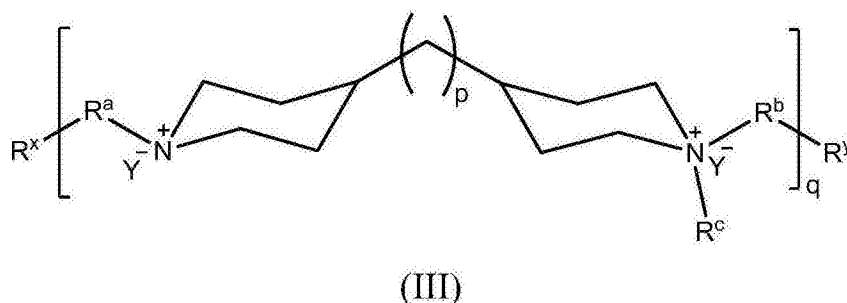
C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；

R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；且

Y⁻为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

3. 一种化合物或其药学上可接受的盐，其包含式(III)的结构：



其中：

p为0、1、2、3或4；

q为2至10,000的整数；

R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；

R^c为H，或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；

R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；且

Y⁻各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

4. 权利要求1的化合物，其中p为0。

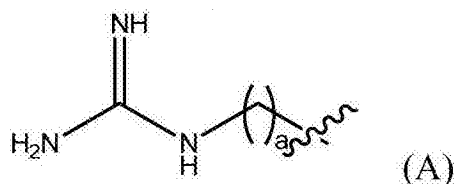
5. 权利要求1的化合物，其中p为1。

6. 权利要求1的化合物，其中p为2。

7. 权利要求1的化合物，其中p为3。

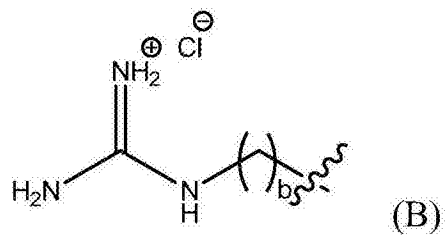
8. 权利要求2的化合物，其中p为0。

9. 权利要求2的化合物, 其中p为1。
10. 权利要求2的化合物, 其中p为2。
11. 权利要求2的化合物, 其中p为3。
12. 权利要求3的化合物, 其中p为0。
13. 权利要求3的化合物, 其中p为1。
14. 权利要求3的化合物, 其中p为2。
15. 权利要求3的化合物, 其中p为3。
16. 权利要求1的化合物, 其中 R^a 不存在。
17. 权利要求1的化合物, 其中 R^a 为(C₁-C₁₀) 烷基。
18. 权利要求2的化合物, 其中 R^a 不存在。
19. 权利要求2的化合物, 其中 R^a 为(C₁-C₁₀) 烷基。
20. 权利要求3的化合物, 其中 R^a 不存在。
21. 权利要求3的化合物, 其中 R^a 为(C₁-C₁₀) 烷基。
22. 权利要求1的化合物, 其中 R^b 不存在。
23. 权利要求1的化合物, 其中 R^b 为(C₁-C₁₀) 烷基。
24. 权利要求2的化合物, 其中 R^b 不存在。
25. 权利要求2的化合物, 其中 R^b 为(C₁-C₁₀) 烷基。
26. 权利要求3的化合物, 其中 R^b 不存在。
27. 权利要求3的化合物, 其中 R^b 为(C₁-C₁₀) 烷基。
28. 权利要求1的化合物, 其中 R^c 为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
29. 权利要求28的化合物, 其中 R^c 为二羟基丙基。
30. 权利要求1的化合物, 其中 R^c 为H。
31. 权利要求2的化合物, 其中 R^c 为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
32. 权利要求31的化合物, 其中 R^c 为二羟基丙基。
33. 权利要求2的化合物, 其中 R^c 为H。
34. 权利要求3的化合物, 其中 R^c 为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
35. 权利要求34的化合物, 其中 R^c 为二羟基丙基。
36. 权利要求3的化合物, 其中 R^c 为H。
37. 权利要求1的化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自独立地为H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、由式(A)表示的胍基基团

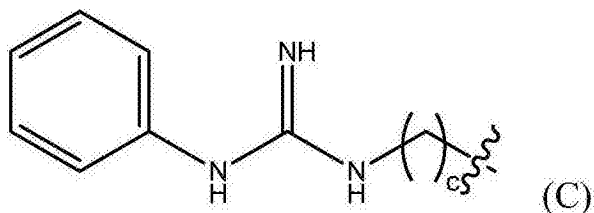


其中a为0至25的整数,

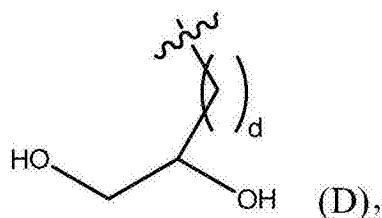
由式(B)表示的氯化胍鎗基团,



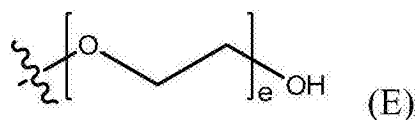
其中b为0至25的整数，
由式 (C) 表示的胍基苯基团，



其中c为0至25的整数，
由式 (D) 表示的二羟基基团，

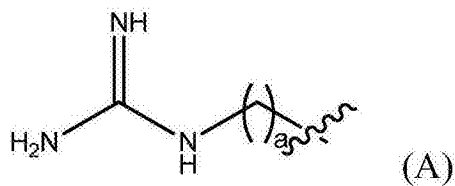


其中d为0至25的整数，或
由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

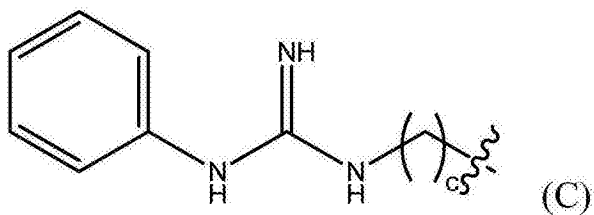


其中e为1至400的整数。

38. 权利要求37的化合物，其中R^x和R^y各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团

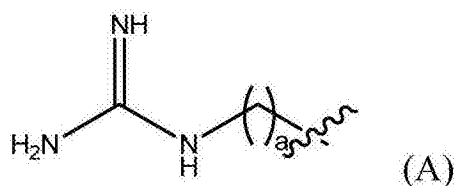


其中a为0至25的整数，或
由式 (C) 表示的胍基苯基团，



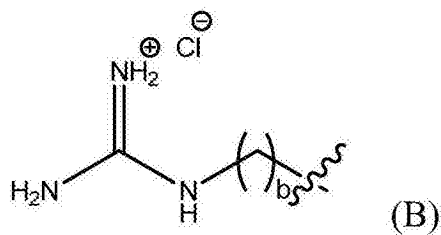
其中c为0至25的整数。

39. 权利要求2的化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自独立地为H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O (O) C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O) CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



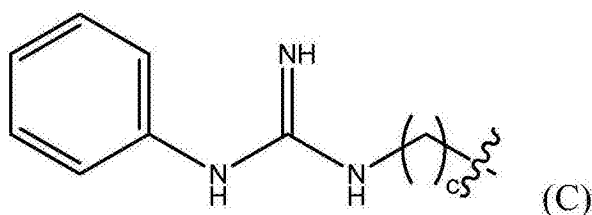
其中a为0至25的整数,

由式 (B) 表示的氯化胍鎗基团,



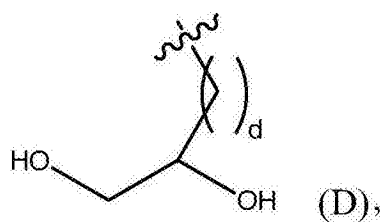
其中b为0至25的整数,

由式 (C) 表示的胍基苯基团,



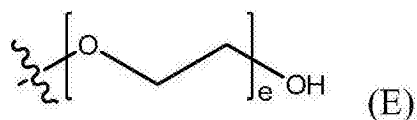
其中c为0至25的整数,

由式 (D) 表示的二羟基基团,



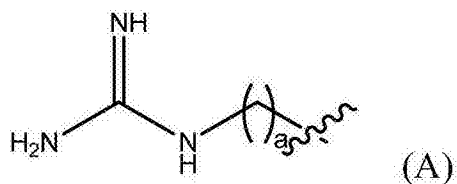
其中d为0至25的整数,或

由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

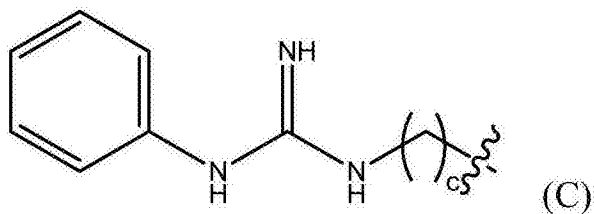


其中e为1至400的整数。

40. 权利要求39的化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自独立地选自-(O) CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团

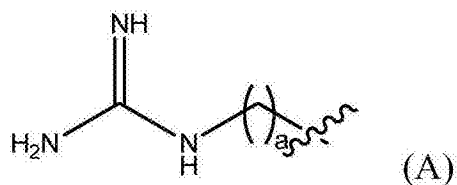


其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,

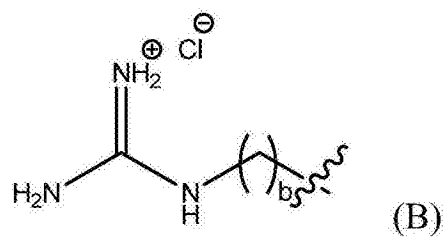


其中c为0至25的整数。

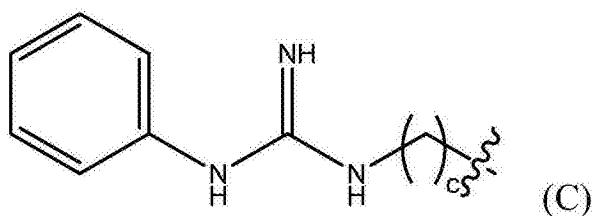
41. 权利要求3的化合物,其中R^x和R^y各自独立地为H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O (O) C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O) CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



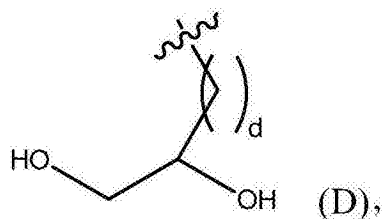
其中a为0至25的整数,
由式 (B) 表示的氯化胍鎗基团,



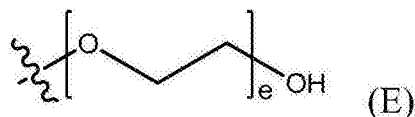
其中b为0至25的整数,
由式 (C) 表示的胍基苯基团,



其中c为0至25的整数,
由式 (D) 表示的二羟基基团,

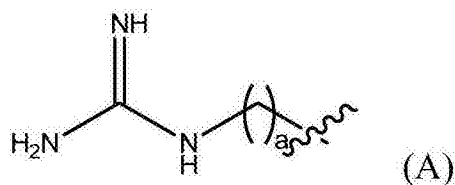


其中d为0至25的整数,或
由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

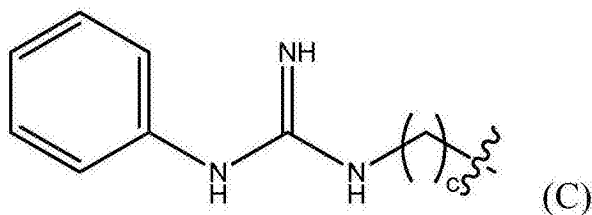


其中e为1至400的整数。

42. 权利要求41的化合物,其中R^x和R^y各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,



其中c为0至25的整数。

43. 权利要求1的化合物,其中:

p为3;

R^a不存在;

R^b为(C₅)烷基;且

R^c为H。

44. 权利要求1的化合物,其中:

p为0;

R^a不存在;

R^b为(C₅)烷基;且

R^c为H。

45. 权利要求1的化合物,其中:

p为0;

R^a为(C₅)烷基;

R^b不存在;且

R^c 为H。

46. 权利要求2的化合物, 其中:

p 为3;

R^a 不存在;

R^b 为 (C_5) 烷基; 且

R^c 为H。

47. 权利要求2的化合物, 其中:

p 为0;

R^a 不存在;

R^b 为 (C_5) 烷基; 且

R^c 为H。

48. 权利要求2的化合物, 其中:

p 为0;

R^a 为 (C_5) 烷基;

R^b 不存在; 且

R^c 为H。

49. 权利要求3的化合物, 其中:

p 为3;

R^a 不存在;

R^b 为 (C_5) 烷基; 且

R^c 为H。

50. 权利要求3的化合物, 其中:

p 为0;

R^a 不存在;

R^b 为 (C_5) 烷基; 且

R^c 为H。

51. 权利要求3的化合物, 其中:

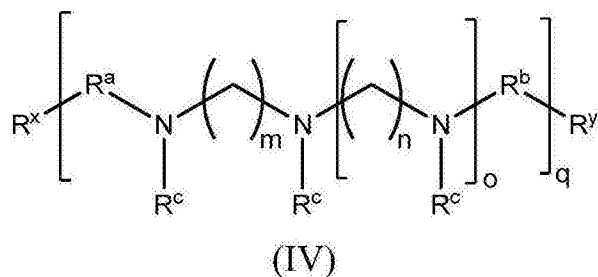
p 为0;

R^a 为 (C_5) 烷基;

R^b 不存在; 且

R^c 为H。

52. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其包含式 (IV) 的结构:



其中:

m为0至15的整数；

n为0至15的整数；

o为0至10的整数；

q为2至10,000的整数；

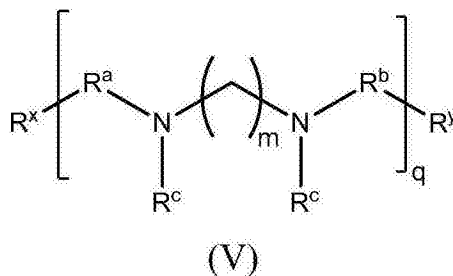
R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

53. 权利要求52的化合物，其包含式(V)的结构：



m为0至15的整数；

q为2至10,000的整数；

R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

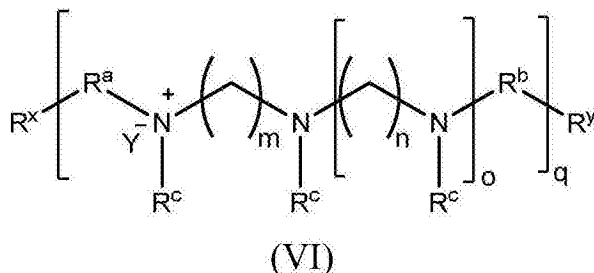
R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-

C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

54. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其包含式(VI)的结构:



其中:

m为0至15的整数;

n为0至15的整数;

o为0至10的整数;

q为2至10,000的整数;

R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

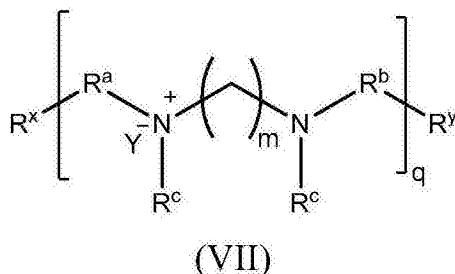
R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

Y为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

55. 权利要求54的化合物,其包含式(VII)的结构:



m为0至15的整数;

q为2至10,000的整数;

R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀) 烷基、

(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

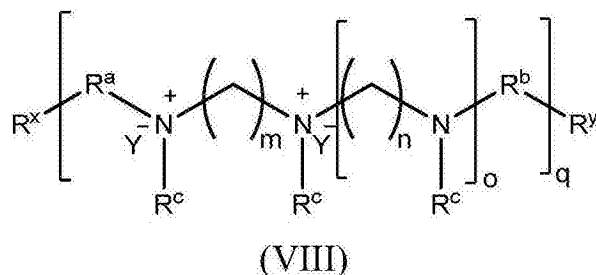
R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

Y⁻为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

56. 一种化合物或其药学上可接受的盐，其包含式(VIII)的结构：



其中：

m为0至15的整数；

n为0至15的整数；

o为0至10的整数；

q为2至10,000的整数；

R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

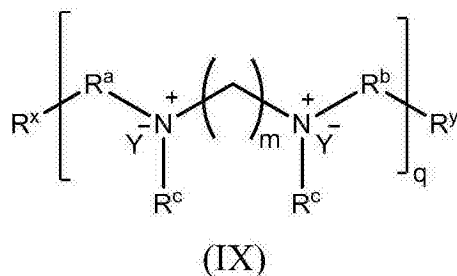
R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-

(O) CH₃、-OH、酰胺基团；且

Y 各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

57. 权利要求56的化合物，其包含式 (IX) 的结构：



m为0至15的整数；

q为2至10,000的整数；

R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

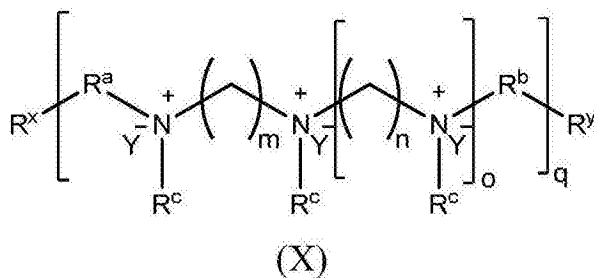
R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

Y 各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

58. 一种化合物或其药学上可接受的盐，其包含式 (X) 的结构：



其中：

m为0至15的整数；

n为0至15的整数；

o为0至10的整数；

q为2至10,000的整数；

R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未

经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；

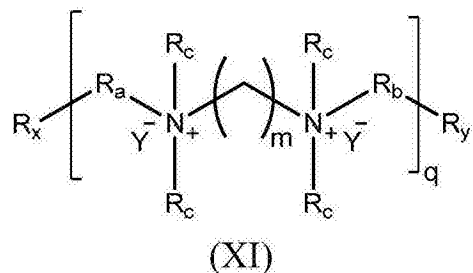
R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；且

R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；且

Y⁻各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

59. 一种化合物或其药学上可接受的盐，其包含式 (XI) 的结构：



其中：

m为0至15的整数；

q为2至10,000的整数；

R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；

R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；且

R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；且

Y⁻各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

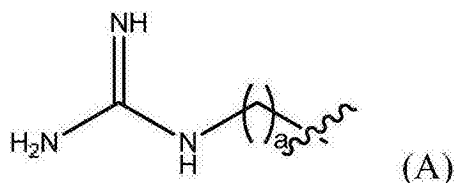
60. 权利要求52的化合物,其中o为0、1或2。
61. 权利要求54的化合物,其中o为0、1或2。
62. 权利要求56的化合物,其中o为0、1或2。
63. 权利要求58的化合物,其中o为0、1或2。
64. 权利要求52的化合物,其中m为3。
65. 权利要求52的化合物,其中m为4。
66. 权利要求52的化合物,其中m为5。
67. 权利要求52的化合物,其中m为6。
68. 权利要求53的化合物,其中m为3。
69. 权利要求53的化合物,其中m为4。
70. 权利要求53的化合物,其中m为5。
71. 权利要求53的化合物,其中m为6。
72. 权利要求54的化合物,其中m为3。
73. 权利要求54的化合物,其中m为4。
74. 权利要求54的化合物,其中m为5。
75. 权利要求54的化合物,其中m为6。
76. 权利要求55的化合物,其中m为3。
77. 权利要求55的化合物,其中m为4。
78. 权利要求55的化合物,其中m为5。
79. 权利要求55的化合物,其中m为6。
80. 权利要求56的化合物,其中m为3。
81. 权利要求56的化合物,其中m为4。
82. 权利要求56的化合物,其中m为5。
83. 权利要求56的化合物,其中m为6。
84. 权利要求57的化合物,其中m为3。
85. 权利要求57的化合物,其中m为4。
86. 权利要求57的化合物,其中m为5。
87. 权利要求57的化合物,其中m为6。
88. 权利要求58的化合物,其中m为3。
89. 权利要求58的化合物,其中m为4。
90. 权利要求58的化合物,其中m为5。
91. 权利要求58的化合物,其中m为6。
92. 权利要求59的化合物,其中m为3。
93. 权利要求59的化合物,其中m为4。
94. 权利要求59的化合物,其中m为5。
95. 权利要求59的化合物,其中m为6。
96. 权利要求52的化合物,其中n为3。
97. 权利要求52的化合物,其中n为4。
98. 权利要求52的化合物,其中n为5。

99. 权利要求52的化合物,其中n为6。
100. 权利要求54的化合物,其中n为3。
101. 权利要求54的化合物,其中n为4。
102. 权利要求54的化合物,其中n为5。
103. 权利要求54的化合物,其中n为6。
104. 权利要求56的化合物,其中n为3。
105. 权利要求56的化合物,其中n为4。
106. 权利要求56的化合物,其中n为5。
107. 权利要求56的化合物,其中n为6。
108. 权利要求58的化合物,其中n为3。
109. 权利要求58的化合物,其中n为4。
110. 权利要求58的化合物,其中n为5。
111. 权利要求58的化合物,其中n为6。
112. 权利要求52的化合物,其中R^a不存在。
113. 权利要求52的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
114. 权利要求53的化合物,其中R^a不存在。
115. 权利要求53的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
116. 权利要求54的化合物,其中R^a不存在。
117. 权利要求54的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
118. 权利要求55的化合物,其中R^a不存在。
119. 权利要求55的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
120. 权利要求56的化合物,其中R^a不存在。
121. 权利要求56的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
122. 权利要求57的化合物,其中R^a不存在。
123. 权利要求57的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
124. 权利要求58的化合物,其中R^a不存在。
125. 权利要求58的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
126. 权利要求59的化合物,其中R^a不存在。
127. 权利要求59的化合物,其中R^a为(C₁-C₁₀) 烷基。
128. 权利要求52的化合物,其中R^b不存在。
129. 权利要求52的化合物,其中R^b为(C₁-C₁₀) 烷基。
130. 权利要求53的化合物,其中R^b不存在。
131. 权利要求53的化合物,其中R^b为(C₁-C₁₀) 烷基。
132. 权利要求54的化合物,其中R^b不存在。
133. 权利要求54的化合物,其中R^b为(C₁-C₁₀) 烷基。
134. 权利要求55的化合物,其中R^b不存在。
135. 权利要求55的化合物,其中R^b为(C₁-C₁₀) 烷基。
136. 权利要求56的化合物,其中R^b不存在。
137. 权利要求56的化合物,其中R^b为(C₁-C₁₀) 烷基。

138. 权利要求57的化合物, 其中 R^b 不存在。
139. 权利要求57的化合物, 其中 R^b 为(C₁-C₁₀) 烷基。
140. 权利要求58的化合物, 其中 R^b 不存在。
141. 权利要求58的化合物, 其中 R^b 为(C₁-C₁₀) 烷基。
142. 权利要求59的化合物, 其中 R^b 不存在。
143. 权利要求59的化合物, 其中 R^b 为(C₁-C₁₀) 烷基。
144. 权利要求52的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
145. 权利要求52的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
146. 权利要求145的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
147. 权利要求52的化合物, 其中 R^c 各自为H。
148. 权利要求53的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
149. 权利要求53的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
150. 权利要求149的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
151. 权利要求53的化合物, 其中 R^c 各自为H。
152. 权利要求54的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
153. 权利要求54的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
154. 权利要求153的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
155. 权利要求54的化合物, 其中 R^c 各自为H。
156. 权利要求55的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
157. 权利要求55的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
158. 权利要求157的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
159. 权利要求55的化合物, 其中 R^c 各自为H。
160. 权利要求56的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
161. 权利要求56的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
162. 权利要求161的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
163. 权利要求56的化合物, 其中 R^c 各自为H。
164. 权利要求57的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
165. 权利要求57的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
166. 权利要求165的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
167. 权利要求57的化合物, 其中 R^c 各自为H。
168. 权利要求58的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
169. 权利要求58的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
170. 权利要求169的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
171. 权利要求58的化合物, 其中 R^c 各自为H。
172. 权利要求59的化合物, 其中 R^c 各自独立地为(C₁-C₁₀) 烷基或(C₂-C₉) 杂烷基。
173. 权利要求59的化合物, 其中 R^c 各自独立地为经取代的(C₆-C₁₄) 芳基。
174. 权利要求1的化合物, 其中 R^c 各自为甲苯基团。
175. 权利要求59的化合物, 其中 R^c 各自为H。
176. 权利要求52的化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自独立地为:

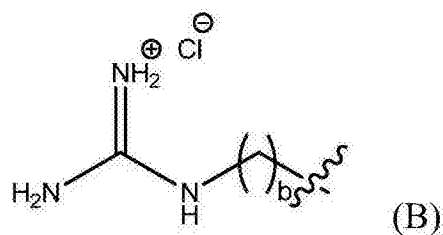
H;

选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



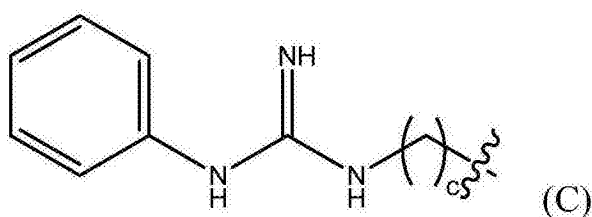
其中a为0至25的整数，

由式 (B) 表示的氯化胍鎓基团，



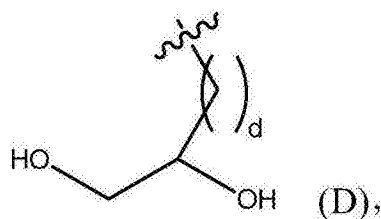
其中b为0至25的整数，

由式 (C) 表示的胍基苯基团，



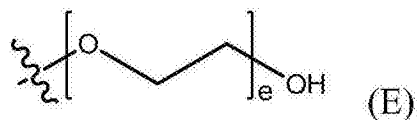
其中c为0至25的整数，

由式 (D) 表示的二羟基基团，



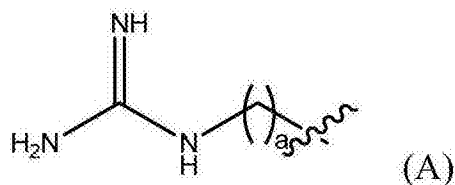
其中d为0至255的整数，或

由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

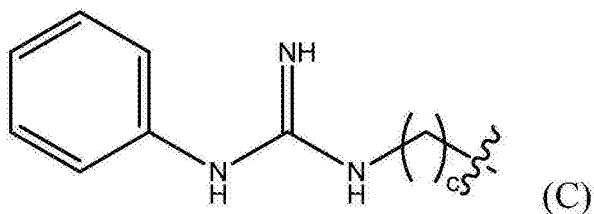


其中e为1至400的整数。

177. 权利要求175的化合物，其中R^x和R^y各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,

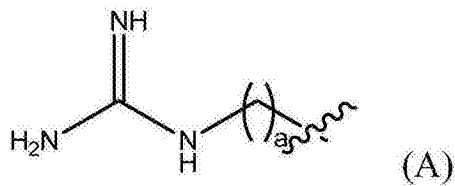


其中c为0至25的整数。

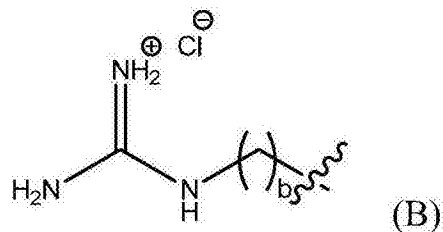
178. 权利要求53的化合物,其中R^x和R^y各自独立地为:

H;

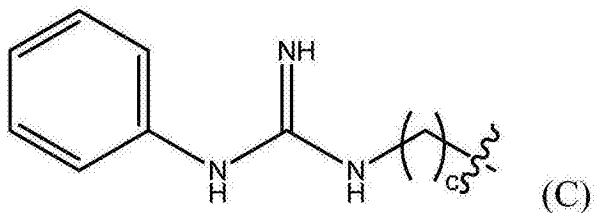
选自以下的基团:(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O) CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



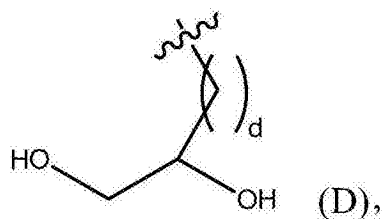
其中a为0至25的整数,
由式 (B) 表示的氯化胍鎗基团,



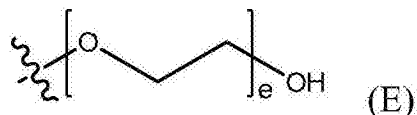
其中b为0至25的整数,
由式 (C) 表示的胍基苯基团,



其中c为0至25的整数,
由式 (D) 表示的二羟基基团,

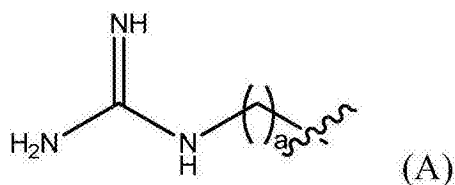


其中d为0至25的整数,或
由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

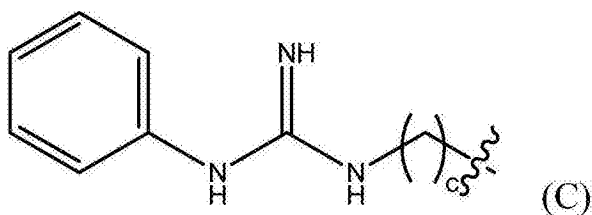


其中e为1至400的整数。

179. 权利要求178的化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,

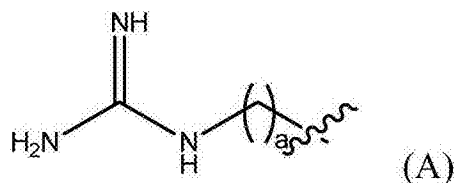


其中c为0至25的整数。

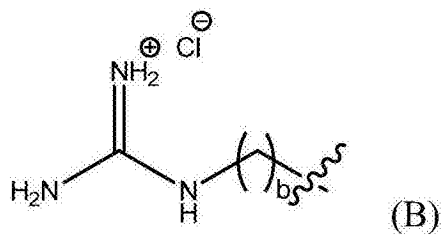
180. 权利要求54的化合物, 其中 R^x 和 R^y 各自独立地为:

H;

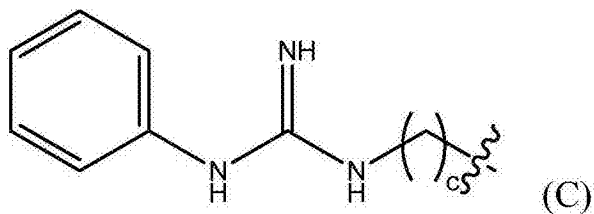
选自以下的基团: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



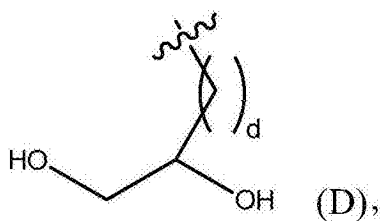
其中a为0至25的整数,
由式 (B) 表示的氯化胍鎗基团,



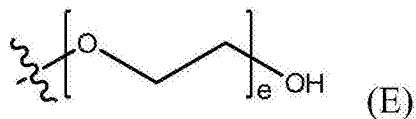
其中b为0至25的整数，
由式 (C) 表示的胍基苯基团，



其中c为0至25的整数，
由式 (D) 表示的二羟基基团，

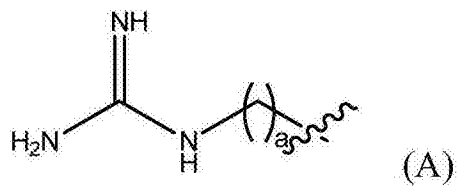


其中d为0至25的整数，或
由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

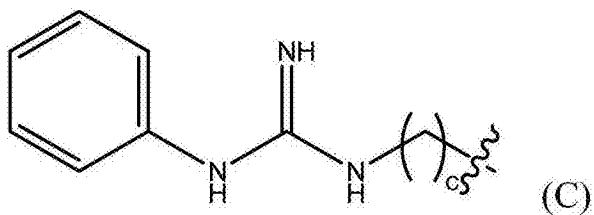


其中e为1至400的整数。

181. 权利要求180的化合物，其中R^x和R^y各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数，或
由式 (C) 表示的胍基苯基团，

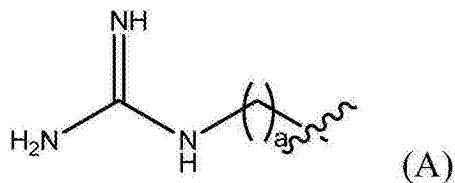


其中c为0至25的整数。

182. 权利要求55的化合物,其中R^x和R^y各自独立地为:

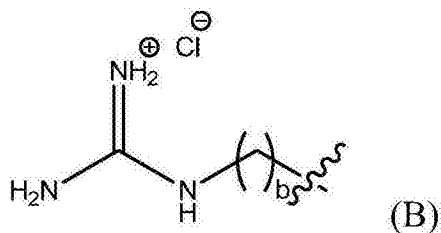
H;

选自以下的基团:(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O) CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



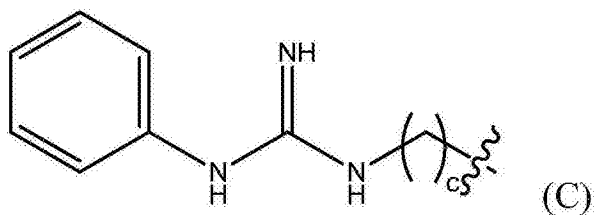
其中a为0至25的整数,

由式 (B) 表示的氯化胍鎓基团,



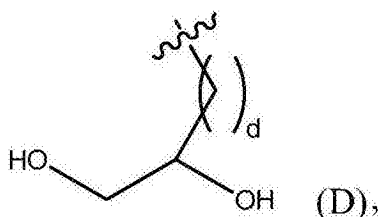
其中b为0至25的整数,

由式 (C) 表示的胍基苯基团,



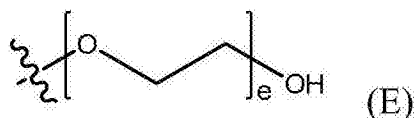
其中c为0至25的整数,

由式 (D) 表示的二羟基基团,



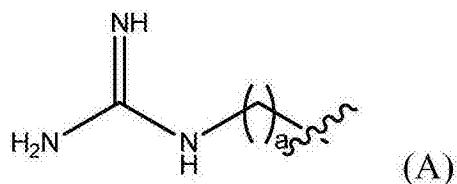
其中d为0至25的整数,或

由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

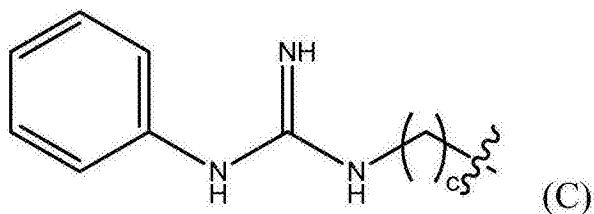


其中e为1至400的整数。

183. 权利要求182的化合物,其中R^x和R^y各自独立地选自-(O) CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,

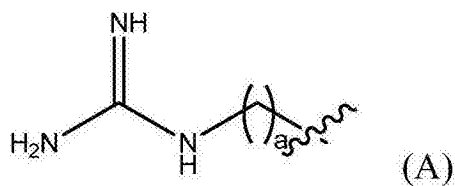


其中c为0至25的整数。

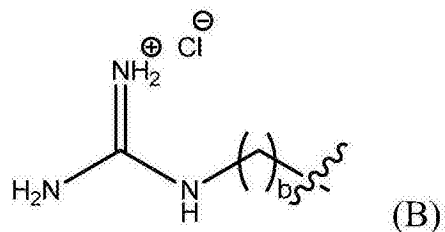
184. 权利要求56的化合物,其中R^x和R^y各自独立地为:

H;

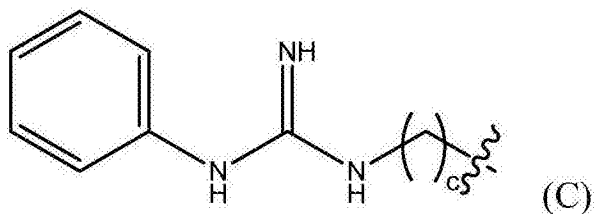
选自以下的基团:(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



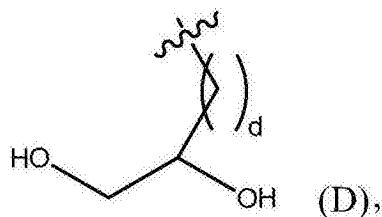
其中a为0至25的整数,
由式 (B) 表示的氯化胍鎗基团,



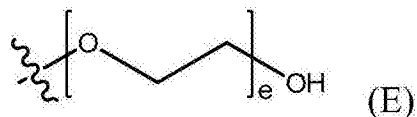
其中b为0至25的整数,
由式 (C) 表示的胍基苯基团,



其中c为0至25的整数,
由式 (D) 表示的二羟基基团,

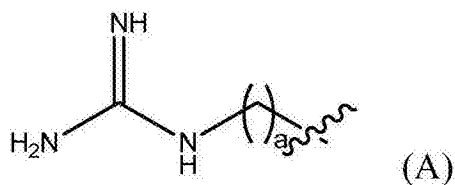


其中d为0至25的整数,或
由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

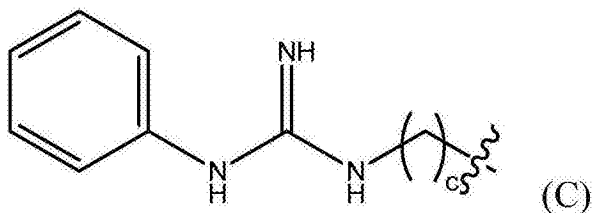


其中e为1至400的整数。

185. 权利要求184的化合物,其中R^x和R^y各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,

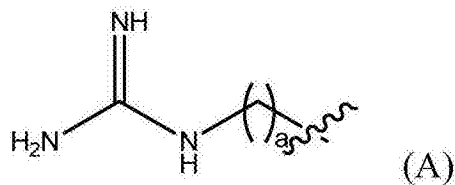


其中c为0至25的整数。

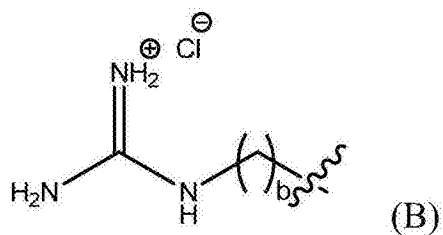
186. 权利要求57的化合物,其中R^x和R^y各自独立地为:

H;

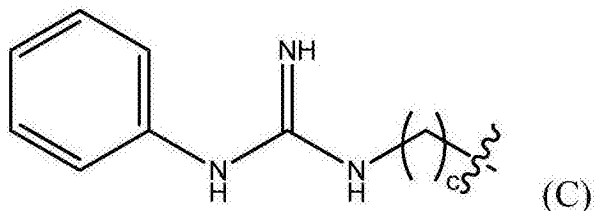
选自以下的基团:(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



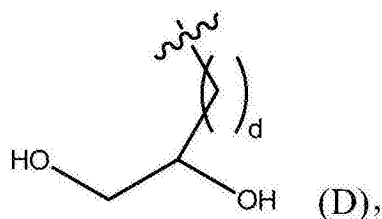
其中a为0至25的整数,
由式 (B) 表示的氯化胍鎓基团,



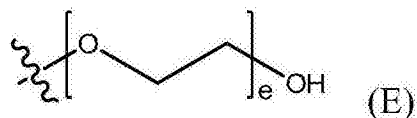
其中b为0至25的整数，
由式 (C) 表示的胍基苯基团，



其中c为0至25的整数，
由式 (D) 表示的二羟基基团，

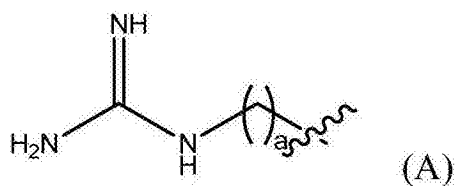


其中d为0至25的整数，或
由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

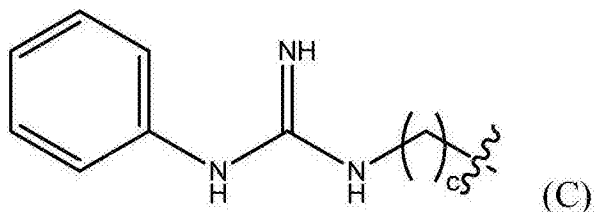


其中e为1至400的整数。

187. 权利要求186的化合物，其中R^x和R^y各自独立地选自 - (D) CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数，或
由式 (C) 表示的胍基苯基团，

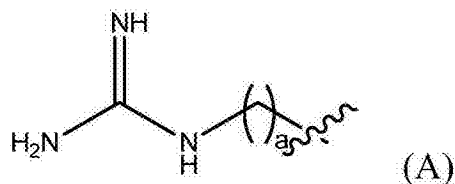


其中c为0至25的整数。

188. 权利要求58的化合物，其中R^x和R^y各自独立地为：

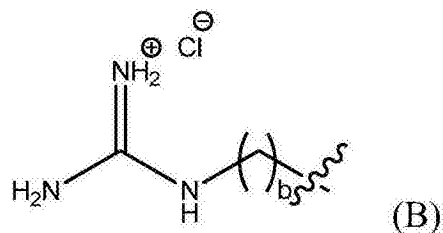
H;

选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



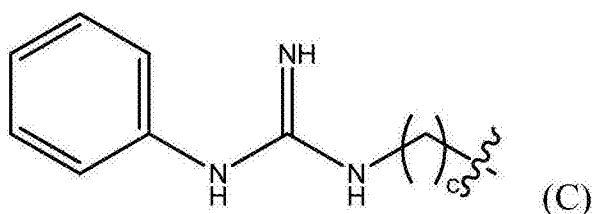
其中a为0至25的整数，

由式 (B) 表示的氯化胍鎓基团，



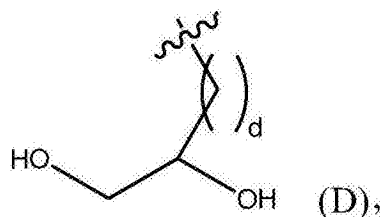
其中b为0至25的整数，

由式 (C) 表示的胍基苯基团，



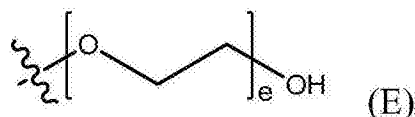
其中c为0至25的整数，

由式 (D) 表示的二羟基基团，



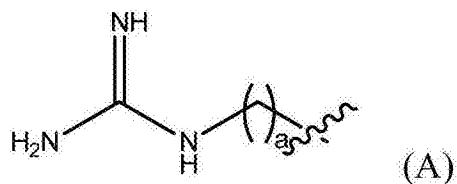
其中d为0至25的整数，或

由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

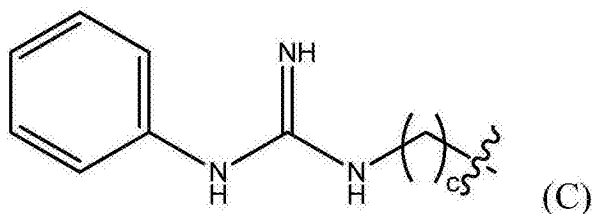


其中e为1至400的整数。

189. 权利要求188的化合物，其中R^x和R^y各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,

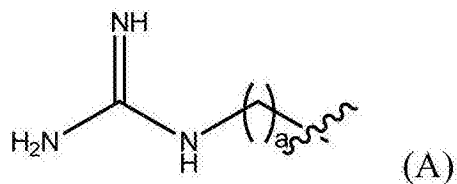


其中c为0至25的整数。

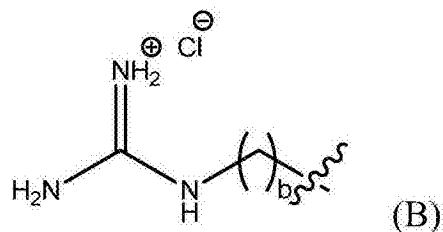
190. 权利要求59的化合物,其中R^x和R^y各自独立地为:

H;

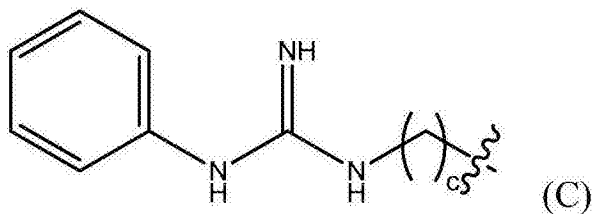
选自以下的基团:(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、由式 (A) 表示的胍基基团



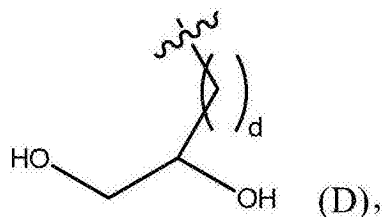
其中a为0至25的整数,
由式 (B) 表示的氯化胍鎗基团,



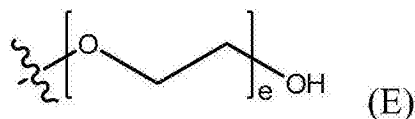
其中b为0至25的整数,
由式 (C) 表示的胍基苯基团,



其中c为0至25的整数,
由式 (D) 表示的二羟基基团,

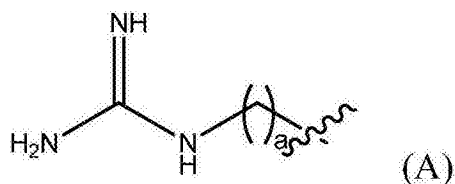


其中d为0至25的整数,或
由式 (E) 表示的聚乙二醇基团

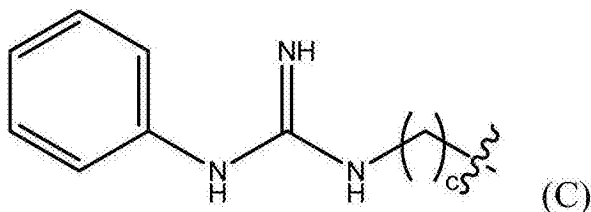


其中e为1至400的整数。

191. 权利要求190的化合物, 其中R^x和R^y各自独立地选自-(O)CH₃、由式 (A) 表示的胍基基团



其中a为0至25的整数,或
由式 (C) 表示的胍基苯基团,



其中c为0至25的整数。

192. 一种药物组合物, 其包含权利要求1的化合物。

193. 一种药物组合物, 其包含权利要求2的化合物。

194. 一种药物组合物, 其包含权利要求3的化合物。

195. 一种药物组合物, 其包含权利要求52的化合物。

196. 一种药物组合物, 其包含权利要求53的化合物。

197. 一种药物组合物, 其包含权利要求54的化合物。

198. 一种药物组合物, 其包含权利要求55的化合物。

199. 一种药物组合物, 其包含权利要求56的化合物。

200. 一种药物组合物, 其包含权利要求57的化合物。

201. 一种药物组合物, 其包含权利要求58的化合物。

202. 一种药物组合物, 其包含权利要求59的化合物。

203. 权利要求192的药物组合物, 其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。

204. 权利要求193的药物组合物, 其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。

205. 权利要求194的药物组合物, 其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。

206. 权利要求195的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
207. 权利要求196的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
208. 权利要求197的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
209. 权利要求198的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
210. 权利要求199的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
211. 权利要求200的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
212. 权利要求201的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
213. 权利要求202的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
214. 权利要求192的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
215. 权利要求193的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
216. 权利要求194的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
217. 权利要求195的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
218. 权利要求196的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
219. 权利要求197的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
220. 权利要求198的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
221. 权利要求199的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
222. 权利要求200的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
223. 权利要求201的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
224. 权利要求202的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
225. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求1的化合物。
226. 权利要求225的方法,其中所述感染为手术部位感染。
227. 权利要求225的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
228. 权利要求227的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
229. 权利要求228的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
230. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求2的化合物。
231. 权利要求230的方法,其中所述感染为手术部位感染。
232. 权利要求230的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
233. 权利要求232的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
234. 权利要求233的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
235. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求3的化合物。
236. 权利要求235的方法,其中所述感染为手术部位感染。
237. 权利要求235的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
238. 权利要求236的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
239. 权利要求237的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
240. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求52的化合物。

241. 权利要求240的方法,其中所述感染为手术部位感染。
242. 权利要求240的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
243. 权利要求243的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
244. 权利要求245的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
245. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求53的化合物。
246. 权利要求245的方法,其中所述感染为手术部位感染。
247. 权利要求245的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
248. 权利要求247的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
249. 权利要求248的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
250. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求54的化合物。
251. 权利要求250的方法,其中所述感染为手术部位感染。
252. 权利要求250的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
253. 权利要求252的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
254. 权利要求253的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
255. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求55的化合物。
256. 权利要求255的方法,其中所述感染为手术部位感染。
257. 权利要求255的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
258. 权利要求257的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
259. 权利要求258的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
260. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求56的化合物。
261. 权利要求260的方法,其中所述感染为手术部位感染。
262. 权利要求260的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
263. 权利要求262的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
264. 权利要求263的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
265. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求57的化合物。
266. 权利要求265的方法,其中所述感染为手术部位感染。
267. 权利要求265的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
268. 权利要求267的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
269. 权利要求268的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。
270. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求58的化合物。
271. 权利要求270的方法,其中所述感染为手术部位感染。
272. 权利要求270的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
273. 权利要求272的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。

274. 权利要求273的方法, 其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。

275. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法, 包括给予权利要求59的化合物。

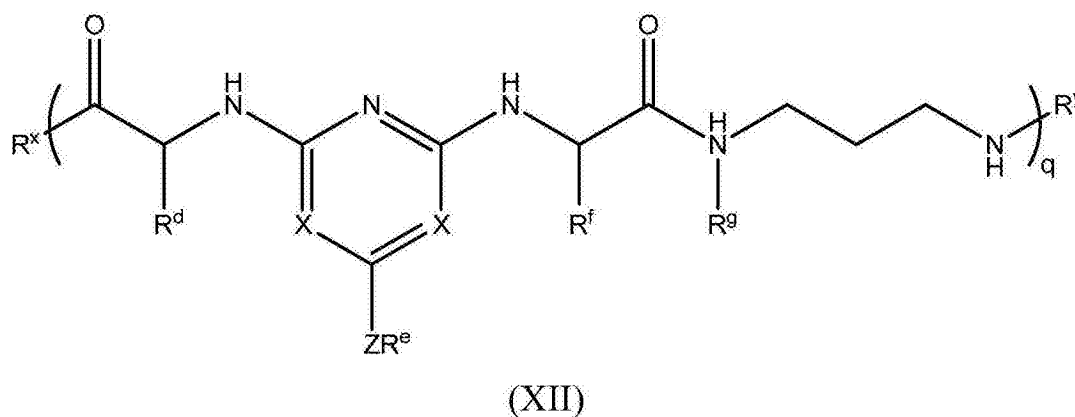
276. 权利要求275的方法, 其中所述感染为手术部位感染。

277. 权利要求275的方法, 其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。

278. 权利要求277的方法, 其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。

279. 权利要求278的方法, 其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。

280. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其包含式 (XII) 的结构:



其中:

q为2至10,000的整数;

X各自独立地为N或P;

Z为NH、O或S;

R^d 和 R^e 各自独立地为H, 或经取代的或未经取代的选自以下的基团: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

R^f 和 R^g 各自独立地为H, 或经取代的或未经取代的选自以下的基团: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团, 或 R^f 和 R^g 与它们所附接的原子一起形成4至10元环,

其中所述4至10元环任选地经1至3个选自以下的基团取代: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、(C₁-C₁₀) 烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀) 烷基、COOH-(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-O-、-OH、-NH₂;

R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

281. 权利要求280的化合物,其中X各自为N。
282. 权利要求280的化合物,其中Z为S。
283. 权利要求280的化合物,其中R^d为H。
284. 权利要求280的化合物,其中R^d为(C₁-C₁₀)烷基。
285. 权利要求280的化合物,其中R^e为经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基。
286. 权利要求280的化合物,其中R^f和R^g各自为H。
287. 权利要求280的化合物,其中R^f和R^g与它们所附接的原子一起形成4至10元环,其中所述4至10元环任选地经1至3个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)环烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂。
288. 权利要求287的化合物,其中所述4至10元环为任选地经1至3个选自以下的基团取代的6元环:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)环烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂。
289. 权利要求280的化合物,其中
X各自为N;
Z为S;
R^d为H;
R^e为经取代的(C₁-C₁₀)烷基;且
R^f和R^g各自为H。
290. 权利要求280的化合物,其中
X各自为N;
Z为S;
R^d为(C₁-C₁₀)烷基;
R^e为经取代的(C₁-C₁₀)烷基;且
R^f和R^g与它们所附接的原子一起形成任选经取代的6元环。
291. 权利要求280的化合物,其中
X各自为N;
Z为S;
R^d为经取代的(C₁-C₁₀)烷基;
R^e为经取代的(C₁-C₁₀)烷基;且
R^f为经取代的(C₁-C₁₀)烷基;且
R^g为H。
292. 一种药物组合物,其包含权利要求280的化合物。
293. 权利要求292的药物组合物,其用于治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
294. 权利要求292的药物组合物,其用于预防选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症。
295. 一种治疗选自粘膜炎、口腔粘膜炎和感染的病症的方法,包括给予权利要求280的化合物。

- 296. 权利要求295的方法,其中所述感染为手术部位感染。
- 297. 权利要求295的方法,其中所述感染为与囊性纤维化相关的肺部感染。
- 298. 权利要求297的方法,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。
- 299. 权利要求298的方法,其中生物膜存在于所述绿脓杆菌肺部感染中。

主链型聚胺

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年7月11日提交的美国临时申请62/023,330的优先权的权益,通过引用的方式将其全部并入。

[0003] 关于联邦资助的研究的声明

[0004] 不适用

[0005] 联合研究协议的各方的名称

[0006] 不适用

[0007] 通过引用结合以光盘提交的材料

[0008] 不适用

[0009] 发明背景

技术领域

[0010] 本发明涉及主链型聚胺。主链型聚胺包含沿聚合物链的胺和铵基团。主链型聚胺可用作用于治疗各种感染的抗微生物剂、抗病毒剂和抗真菌剂。本发明还涉及主链型聚胺作为药物制剂以及在药物组合物中的用途。

[0011] 粘膜炎定义为消化道中粘膜的炎症和/或溃疡。粘膜炎可发生在胃、肠和口中。该病症的特征在于粘膜的破裂(breakdown),其导致发红、肿胀和/或溃疡性损伤的形成。

[0012] 口腔粘膜炎为用于癌症的药物和放射疗法的常见的剂量限制性毒性;其在一定程度上发生于超过三分之一的所有接受抗肿瘤药物治疗的患者中。在粒细胞减少症患者中,伴随粘膜炎的溃疡是导致脓毒症或菌血症的固有口腔细菌的常见入侵门户。在美国每年有约一百万例口腔粘膜炎发生。粘膜炎还包括在不接受抗癌疗法的健康患者中自发发展的粘膜炎,如在口疮(canker sore)或口腔溃疡的情况下。需要治疗粘膜炎的改进疗法。

[0013] 手术部位感染(SSI)是一种与外科手术过程相关的感染。术后SSI是外科手术患者的主要疾病来源,且一般较少死亡(Nichols RL,2001)。Guideline for Prevention of Surgical Site Infection(1999)提出了预防SSI的建议。

[0014] • 术前措施,包括患者的适当准备、手术团队的消毒、展现传染性传染病迹象的手术人员的管理,以及抗微生物预防。

[0015] • 术中措施,包括手术室中的适当通风、手术环境中的表面的清洁和消毒、微生物学取样、手术器械的灭菌、适当的手术服装和手术单,以及适当的无菌处理和手术技术。

[0016] • 适当的术后切口护理,包括无菌敷料和更换敷料前后洗手。

[0017] • 在愈合过程中继续监控手术伤口。

[0018] 尽管有这些建议,在每100例已手术的患者中约有1至3例发生SSI(CDC.gov,2011)。这些感染可导致严重的并发症,其增加术后住院的成本和持续时间。因此,需要减轻SSI的新颖方法。

[0019] 囊性纤维化(CF)是由囊性纤维化跨膜导体调节(CFTR)蛋白中的突变引起的遗传性疾病,其导致异常稠厚的粘性粘液(Yu Q,et al.,2012)。CF患者的稠厚的粘性粘液导

致受损的粘液清除和肺部感染。慢性气道感染是CF的最常见和衰弱的表现之一 (Tümmeler B and C Kiewitz, 1999)。停滞的粘液成为细菌如绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的滋生地, 其引起慢性气道感染 (Moreau-Marquis S, GA O' Toole and BA Stanton, 2009)。尽管在CF患者中使用传统的抗菌治疗, 但大多数CF患者 (如青少年和成人) 罹患慢性绿脓杆菌感染, 导致发病率和死亡率增加 (Hoiby N, B Frederiksen B, T Pressler, 2005)。在慢性绿脓杆菌感染中, 绿脓杆菌形成生物膜, 导致对抗生素的更大耐受性并增加治疗的难度 (Yu Q, et al., 2012)。需要有效的、新颖的治疗以缓解CF患者中的细菌感染和生物膜形成的效应。

[0020] 定义

[0021] 如本文所用, 术语“氨基”意指具有氮原子和1至2个氢原子的官能团。“氨基”通常可在本文中用于描述伯胺、仲胺或叔胺, 并且鉴于在本公开内容中使用该术语的上下文, 本领域技术人员将能够容易地确定。术语“胺”或“胺基团”或“铵基团”意指含有源自氨 (NH_3) 的氮原子的官能团。胺基团可为伯胺, 意指氮与两个氢原子和一个包含经取代或未经取代的烷基或芳基或脂族或芳族基团的取代基键合。胺基团可为仲胺, 意指氮与一个氢原子和两个包含如下所定义的经取代或未经取代的烷基或芳基或脂族或芳族基团的取代基键合。胺基团可为叔胺, 意指氮与三个包含经取代或未经取代的烷基或芳基或脂族或芳族基团的取代基键合。胺基团也可季胺, 意指指定的胺基团与第四基团键合, 产生带正电荷的铵基团。

[0022] 如本文所用, 术语“酰胺基团”意指包含与氮连接的羰基的官能团。“羰基”意指由 ($\text{C}=\text{O}$) 表示的包含与氧原子双键键合的碳原子的官能团。

[0023] 术语“烷烃”意指通过单键键合的饱和烃。烷烃可为直链或支链的。“环烷烃”为通过单键键合的饱和烃环。

[0024] 本文所用的术语“(C₁-C₁₀) 烷基”意指基本上由1至10个碳原子和相应数目的氢原子组成的饱和直链或支链或环状烃。通常直链或支链基团具有1至10个碳, 或更通常1至5个碳。示例性 (C₁-C₁₀) 烷基包括甲基 (由 $-\text{CH}_3$ 表示)、乙基 (由 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 表示)、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基等。考虑到本公开内容的益处, 其它 (C₁-C₁₀) 烷基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0025] 本文所用的术语“(C₂-C₉) 杂烷基”意指基本上由2至10个原子组成的饱和直链或支链或环状烃, 其中2至9个原子是碳且其余一个或多个原子选自氮、硫、磷和氧。考虑到本公开内容的益处, 示例性 (C₂-C₉) 杂烷基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0026] 如本文所用, 术语“(C₃-C₁₀) 环烷基”意指非芳族饱和烃基, 形成至少一个基本上由3至10个碳原子和相应数量的氢原子组成的环。(C₃-C₁₀) 环烷基可为单环或多环的。除了共价键取代之外, 多环环烷基的单环可具有不同的连接性, 例如, 稠合、桥接、螺环等。示例性 (C₃-C₁₀) 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片烷基、二环-辛基、八氢-并环戊二烯基、螺环-癸基、取代有环丁基的环丙基、取代有环戊基的环丁基、取代有环丙基的环己基等。考虑到本公开内容的益处, 其它 (C₃-C₁₀) 环烷基基团对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0027] 本文所用的术语“(C₂-C₉) 杂环烷基”意指具有3至10个原子的非芳族基团, 其形成至少一个环, 其中2至9个环原子是碳且其余一个或多个环原子选自氮、硫和氧。(C₂-C₉) 杂环烷基可为单环或多环的。除了共价键取代之外, 这种多环杂环烷基的单环可具有不同的连

接性,例如稠合、桥接、螺环等。示例性(C₂-C₉)杂环烷基包括吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丙烷基、亚甲二氧基、色烯基、巴比妥基(barbituryl)、异噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫吗啉基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪基、吗啉基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、四氢氮杂萘基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、哌嗪-3-酮基、色满基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二噁烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛基、八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、2-氮杂螺[4.4]壬基、7-氧杂-1-氮杂-螺[4.4]壬基、7-氮杂二环[2.2.2]庚基、八氢-1H-吡啶基等。(C₂-C₉)杂环烷基通常经由碳原子或氮原子附接到主结构。考虑到本公开内容的益处,其它(C₂-C₉)杂环烷基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0028] 术语“脂族基团”或“脂族基”意指由碳和氢组成的非芳族基团,并且可任选地包括一个或多个双键和/或三键。脂族基团可为直链、支链或环状的,并且通常含有约1至约24个碳原子。

[0029] 术语“芳基基团”可与“芳基”、“芳基环”、“芳族基”、“芳族基团”和“芳族环”互换使用。芳基包括碳环芳族基团,通常具有6至14个环碳原子。芳基还包括杂芳基,其通常具有5至14个环原子,其中一个或多个杂原子选自氮、氧和硫。

[0030] 如本文所用,术语“(C₆-C₁₄)芳基”意指形成至少一个环的具有6至14个碳原子的芳族官能团。

[0031] 如本文所用,术语“(C₂-C₉)杂芳基”意指具有5至10个原子的芳族官能团,其形成至少一个环,其中2至9个环原子是碳且其余一个或多个环原子选自氮、硫和氧。(C₂-C₉)杂芳基可为单环或多环的。除了共价键取代之外,这种多环杂芳基的单个环可具有不同的连接性,例如,稠合等。示例性(C₂-C₉)杂芳基包括呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、噌啉基、蝶啶基、嘌呤基、6,7-二氢-5H-[1]吡啶基、苯并[b]噻吩基、5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、硫茛基(thianaphthenyl)、异硫茛基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、异吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基和苯并噁嗪基等。(C₂-C₉)杂芳基通常经由碳原子连接到主结构,然而,本领域技术人员将认识到何时某些其它原子(例如杂环原子)可附接到主结构。考虑到本公开内容的益处,其它(C₂-C₉)杂芳基对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0032] 如本文所用,术语“烷基胺”意指由(C₁-C₁₀)烷基胺和((C₁-C₁₀)烷基)₂胺表示的含有替代一个氢原子的伯、仲或叔胺基团的(C₁-C₁₀)烷基。

[0033] 术语“烷基酯”意指由-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基表示的含有替代一个氢原子的酯基的(C₁-C₁₀)烷基。

[0034] 术语“烷基酸”意指由(C₁-C₁₀)烷基-COOH表示的含有替代一个氢原子的羧酸基团的(C₁-C₁₀)烷基。

[0035] 术语“脂族酸”意指由 (C₃-C₁₀) 环烷基-COOH表示的非芳族烃的酸。

[0036] 术语“卤素”意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、碘(I)或砷(At)离子。

[0037] 术语“甲氧基”意指由 - (O) CH₃表示的含有替代一个氢原子的氧的 (C₁) 烷基。

[0038] 术语“多元醇”意指含有多个羟基 (-OH) 基团的醇。

[0039] “经取代的”意指烷基、杂环或芳基中的碳被一个或多个非碳取代基取代。非碳取代基选自氮、氧、磷和硫。

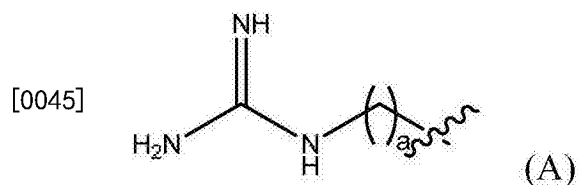
[0040] “未经取代的”意指基团仅由氢和碳组成。

[0041] 术语“聚合物”意指由重复单元组成的分子。术语“重复单元”或“单体”意指在聚合物中重复或出现多次的聚合物中的基团。如果重复单元或“共聚单体”在化学上和结构上彼此不同,则聚合物可为共聚物。

[0042] 术语“药学上可接受的阴离子”意指适于药学用途的阴离子。药学上可接受的阴离子包括但不限于卤素离子、碳酸根离子、碳酸氢根离子、硫酸根离子、硫酸氢根离子、氢氧根离子、硝酸根离子、过硫酸根离子、亚硫酸根离子、乙酸根离子、抗坏血酸根离子、苯甲酸根离子、柠檬酸根离子、柠檬酸二氢根离子、柠檬酸氢根离子、草酸根离子、琥珀酸根离子、酒石酸根离子、牛磺胆酸根离子、甘氨酸根离子和胆酸根离子。

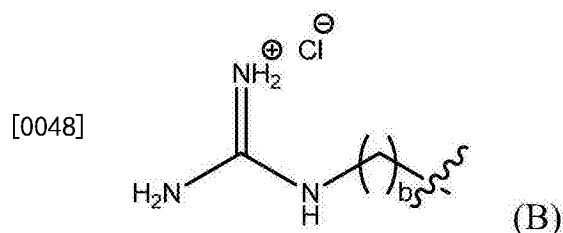
[0043] 术语“药学上可接受的末端基团”意指适于药学用途的末端基团。药学上可接受的末端基团的实例包括但不限于H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团、胍基基团、氯化胍鎓基团(guanidinium chloride group)、胍基苯基团、二羟基基团和聚乙二醇基团。

[0044] “胍基基团”由式 (A) 表示:



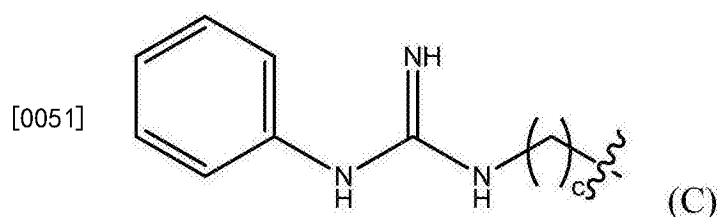
[0046] 其中a为0至25的整数,

[0047] “氯化胍鎓基团”由式 (B) 表示,



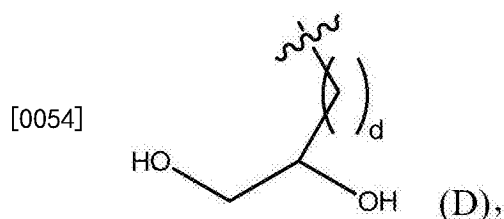
[0049] 其中b为0至25的整数,

[0050] “胍基苯基团”由式 (C) 表示,



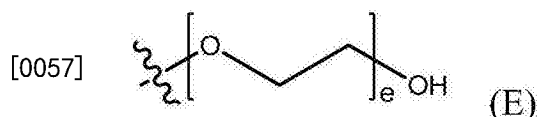
[0052] 其中c为0至25的整数，

[0053] “二羟基基团”由式 (D) 表示，



[0055] 其中d为0至225的整数，或

[0056] “聚乙二醇基团”由式 (E) 表示



[0058] 其中e为1至400的整数。

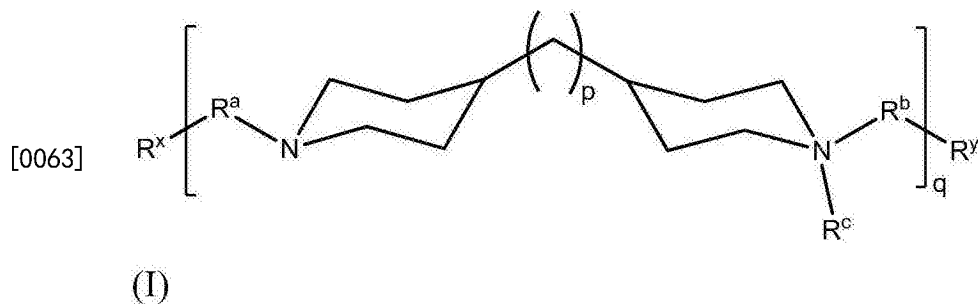
[0059] 术语所公开的主链型聚胺的“有效量”是足以对于待治疗的具体病症实现治疗和/或预防效果的量，诸如导致防止或减少与粘膜炎、口腔粘膜炎、感染和手术部位感染，以及与囊性纤维化相关的肺部感染相关的症状的量。所公开的主链型聚胺的精确量将取决于待治疗的粘膜炎或感染的类型和严重程度以及个体的特征，诸如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。

[0060] 相关技术

[0061] 不适用

发明内容

[0062] 在本发明的第一方面，所述主链型聚胺为包含式 (I) 的结构化合物：



[0064] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0065] p为0、1、2、3或4；

[0066] q为2至10,000的整数；

[0067] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基团；

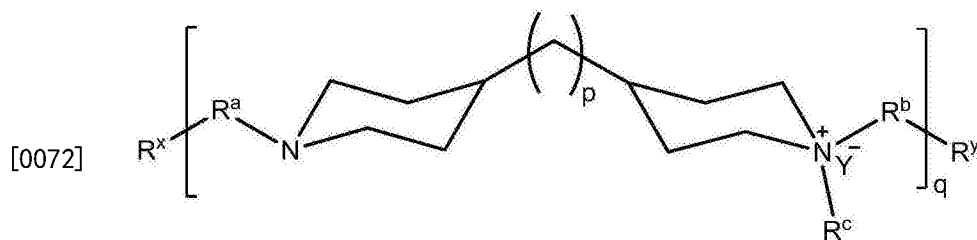
[0068] R^c 为H，或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O (O) C- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、- (O) CH₃、-OH、酰胺基

团；且

[0069] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0070] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0071] 在本发明的另一方面，所述主链型聚胺为包含式(II)的结构的化合物：



(II)

[0073] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0074] p 为0、1、2、3或4；

[0075] q 为2至10,000的整数；

[0076] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

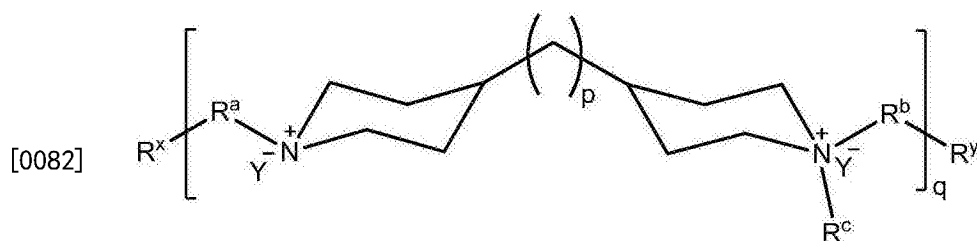
[0077] R^c 为H，或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0078] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0079] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0080] Y 为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0081] 在本发明的另一方面，所述主链型聚胺为包含式(III)的结构的化合物：



(III)

[0083] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0084] p为0、1、2、3或4;

[0085] q为2至10,000的整数;

[0086] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C_1 - C_{10})烷基、(C_2 - C_9)杂烷基、(C_3 - C_{10})环烷基、(C_2 - C_9)杂环烷基、(C_6 - C_{14})芳基、(C_2 - C_9)杂芳基、(C_1 - C_{10})烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C_1 - C_{10})烷基、(C_1 - C_{10})烷基-COOH、(C_3 - C_{10})环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

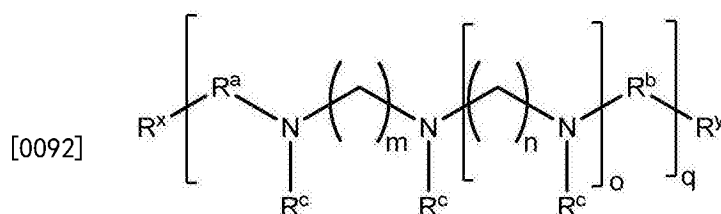
[0087] R^c 为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C_1 - C_{10})烷基、(C_2 - C_9)杂烷基、(C_3 - C_{10})环烷基、(C_2 - C_9)杂环烷基、(C_6 - C_{14})芳基、(C_2 - C_9)杂芳基、(C_1 - C_{10})烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C_1 - C_{10})烷基、(C_1 - C_{10})烷基-COOH、(C_3 - C_{10})环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

[0088] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

[0089] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C_1 - C_{10})烷基、(C_2 - C_9)杂烷基、(C_3 - C_{10})环烷基、(C_2 - C_9)杂环烷基、(C_6 - C_{14})芳基、(C_2 - C_9)杂芳基、(C_1 - C_{10})烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C_1 - C_{10})烷基、(C_1 - C_{10})烷基-COOH、(C_3 - C_{10})环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

[0090] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0091] 在本发明的再一方面,所述主链型聚胺为包含式(IV)的结构化合物:



(IV)

[0093] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0094] m为0至15的整数;

[0095] n为0至15的整数;

[0096] o为0至10的整数;

[0097] q为2至10,000的整数;

[0098] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:经取代的或未经取代的(C_1 - C_{10})烷基、(C_2 - C_9)杂烷基、(C_3 - C_{10})环烷基、(C_2 - C_9)杂环烷基、(C_6 - C_{14})芳

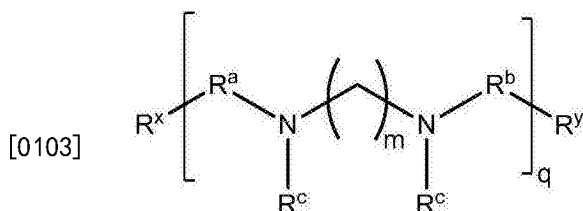
基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0099] R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0100] R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0101] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0102] 在另一方面，所述主链型聚胺为包含式(V)的结构的化合物：



(V)

[0104] m为0至15的整数；

[0105] q为2至10,000的整数；

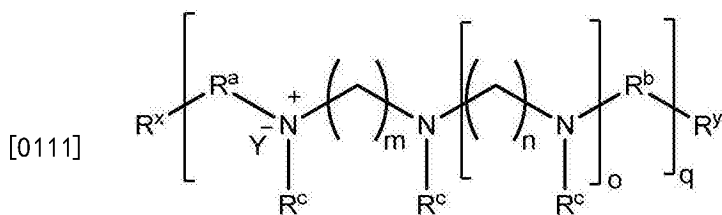
[0106] R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0107] R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0108] R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0109] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0110] 在本发明的一个实施方案中，所述主链型聚胺为包含式(VI)的结构的化合物：



(VI)

[0112] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0113] m为0至15的整数;

[0114] n为0至15的整数;

[0115] o为0至10的整数;

[0116] q为2至10,000的整数;

[0117] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

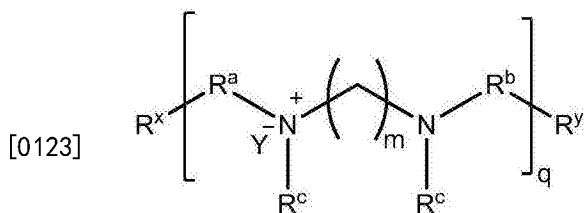
[0118] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

[0119] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

[0120] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

[0121] Y为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0122] 在本发明的另一实施方案中,所述主链型聚胺为包含式(VII)的结构的化合物:



(VII)

[0124] m为0至15的整数;

[0125] q为2至10,000的整数;

[0126] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

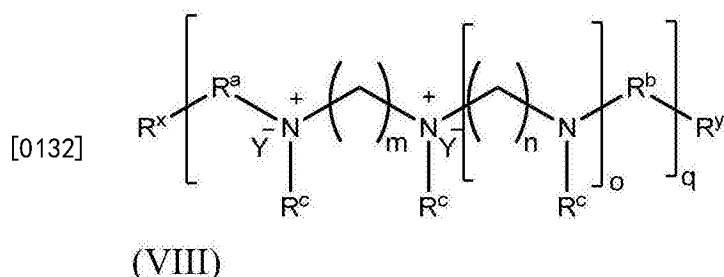
[0127] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0128] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0129] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0130] Y为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0131] 在本发明的再一实施方案中，所述主链型聚胺为包含式(VIII)的结构的化合物：



[0133] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0134] m为0至15的整数；

[0135] n为0至15的整数；

[0136] o为0至10的整数；

[0137] q为2至10,000的整数；

[0138] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

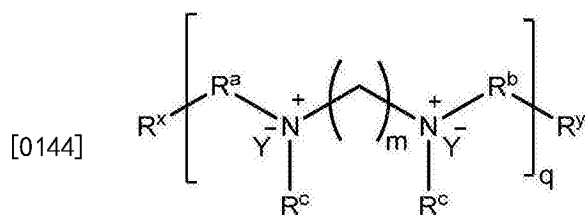
[0139] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0140] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0141] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0142] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0143] 在另一实施方案中，所述主链型聚胺为包含式(IX)的结构的化合物：



(IX)

[0145] m为0至15的整数；

[0146] q为2至10,000的整数；

[0147] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

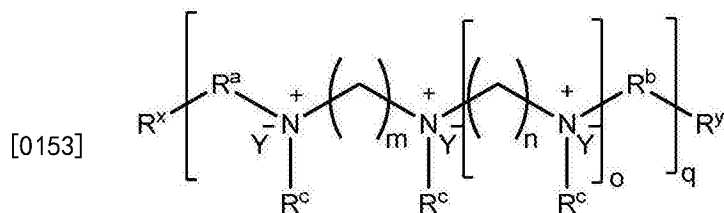
[0148] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0149] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0150] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0151] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0152] 在再一实施方案中，所述主链型聚胺为包含式(X)的结构的化合物：



(X)

[0154] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0155] m为0至15的整数；

[0156] n为0至15的整数；

[0157] o为0至10的整数；

[0158] q为2至10,000的整数；

[0159] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

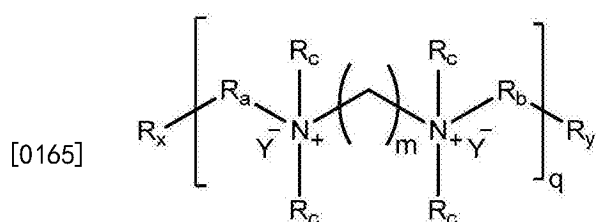
[0160] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0161] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0162] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0163] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0164] 在另一实施方案中，所述主链型聚胺为包含式(XI)的结构的化合物：



(XI)

[0166] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0167] m为0至15的整数；

[0168] q为2至10,000的整数；

[0169] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

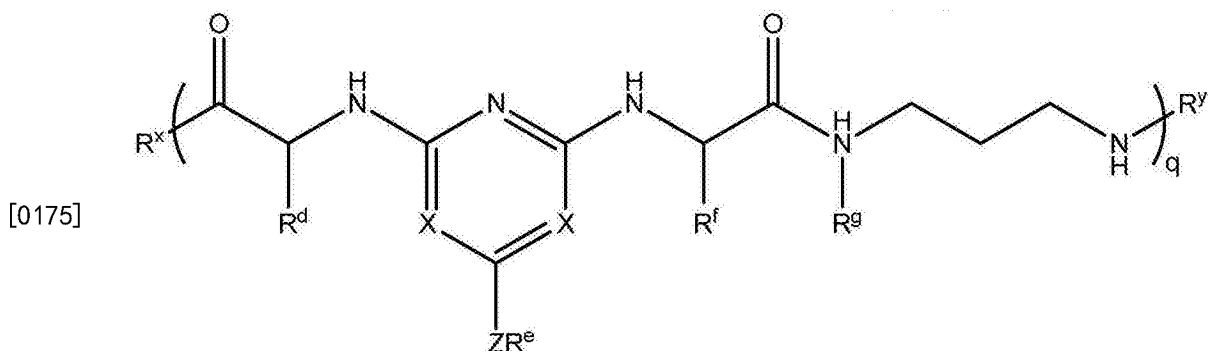
[0170] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0171] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0172] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0173] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0174] 在另一实施方案中，所述主链型聚胺为包含式(XII)的结构的化合物：



(XII)

[0176] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0177] q 为2至10,000的整数;

[0178] X 各自独立地为N或P;

[0179] Z 为NH、O或S;

[0180] R^d 和 R^e 各自独立地为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

[0181] R^f 和 R^g 各自独立地为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团,或 R^f 和 R^g 与它们所附接的原子一起形成4至10元环,

[0182] 其中所述4至10元环任选地经1至3个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、C(O)O-(C₁-C₁₀)烷基、C(O)O-(C₃-C₁₀)环烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂;

[0183] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

[0184] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0185] 在另一实施方案中,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物。

[0186] 在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于治疗粘膜炎。在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于治疗口腔粘膜炎。

[0187] 在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式

(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于治疗感染。在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于治疗手术部位感染。

[0188] 在再一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于治疗与囊性纤维化相关的肺部感染。本发明进一步涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于治疗与囊性纤维化相关的肺部感染,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。本发明进一步涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于治疗绿脓杆菌肺部感染,其中生物膜存在于绿脓杆菌肺中。

[0189] 在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于预防粘膜炎症。在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于预防口腔粘膜炎症。

[0190] 在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于预防感染。在另一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于预防手术部位感染。

[0191] 在再一方面,本发明涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于预防与囊性纤维化相关的肺部感染。本发明进一步涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于预防与囊性纤维化相关的肺部感染,其中所述感染为绿脓杆菌肺部感染。本发明进一步涉及包含式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物的药物组合物,其用于预防绿脓杆菌肺部感染,其中生物膜存在于绿脓杆菌肺中。

[0192] 在另一方面,本发明涉及一种治疗选粘膜炎、口腔黏膜炎和感染的病症的方法,包括给予式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物。在再一方面,本发明涉及一种预防选粘膜炎、口腔黏膜炎和感染的病症的方法,包括给予式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)的化合物。

[0193] 附图的几个视图的简述

[0194] 不适用

具体实施方式

[0195] 本发明涉及新颖的主链型聚胺。主链型聚胺为具有不同结构的聚合物或共聚物且沿聚合物主链包含胺和铵基团。

[0196] 主链型聚胺含有胺基团的重复单元；胺基团可为仲、叔和季铵基团。胺基团可为脂族或芳族的。

[0197] 此外，本发明的主链型聚胺具有不同的分子量。

[0198] 主链型聚胺是水溶性的。

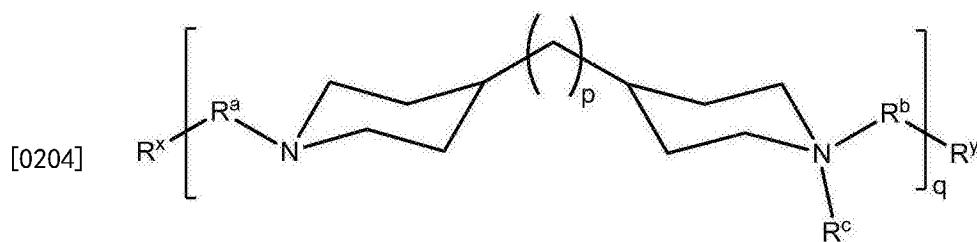
[0199] 本发明涉及包含主链型聚胺的聚合物或共聚物的药物组合物。本发明涉及主链型聚胺作为抗微生物、抗病毒和抗真菌剂的用途。本发明还涉及用主链型聚胺治疗粘膜炎症和感染的方法。主链型聚胺和包含主链型聚胺的聚合物或共聚物的药物组合物可以多种剂型给予并用于全身或局部给药。

[0200] 本发明涉及主链型聚胺和包含主链型聚胺的聚合物或共聚物的药物组合物作为抗感染剂的用途。主链型聚胺和包含主链型聚胺的聚合物或共聚物的药物组合物可用于治疗细菌、真菌和病毒感染，包括粘膜炎症、感染，特别是手术部位感染。

[0201] 主链型聚胺也可用于涂覆各种生物医学装置的表面和其它表面以防止感染。

[0202] 具体实施方案

[0203] 本发明的一个实施方案为包含式 (I) 的结构的主链型聚胺聚合物或共聚物：



(I)

[0205] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0206] p为0、1、2、3或4；

[0207] q为2至10,000的整数；

[0208] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

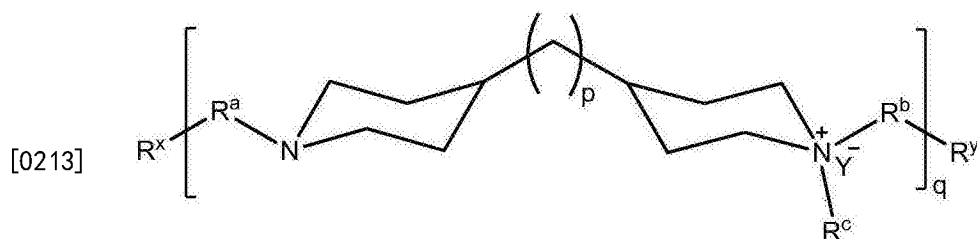
[0209] R^c 为H，或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0210] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0211] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-

COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0212] 本发明的另一实施方案为包含式(II)的结构的主链型聚胺聚合物或共聚物：



(II)

[0214] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0215] p为0、1、2、3或4；

[0216] q为2至10,000的整数；

[0217] R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

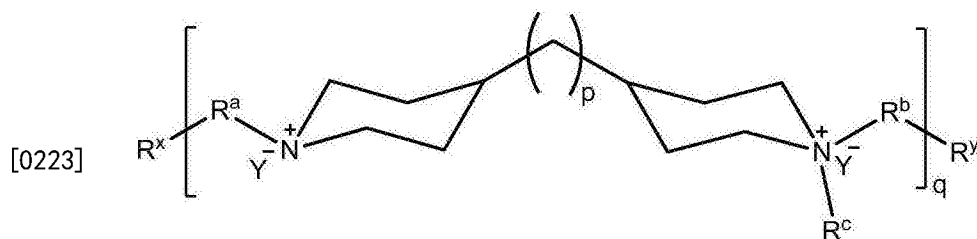
[0218] R^c为H，或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0219] R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0220] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0221] Y为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0222] 本发明的另一实施方案为包含式(III)的结构的主链型聚胺聚合物或共聚物：



(III)

[0224] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0225] p为0、1、2、3或4；

[0226] q为2至10,000的整数；

[0227] R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-

C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

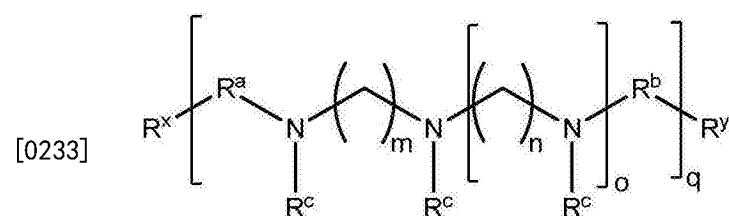
[0228] R^c为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0229] R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0230] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0231] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0232] 本发明的另一实施方案为包含式(IV)的结构的主链型聚胺聚合物或共聚物：



(IV)

[0234] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0235] m为0至15的整数；

[0236] n为0至15的整数；

[0237] o为0至10的整数；

[0238] q为2至10,000的整数；

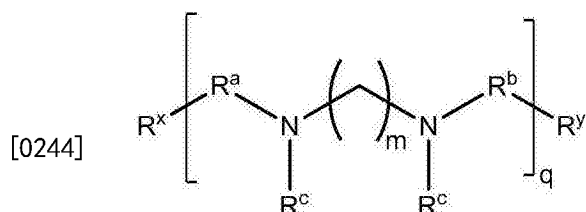
[0239] R^a和R^b各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0240] R^c各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0241] R^x和R^y各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0242] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0243] 本发明的再一实施方案为包含式 (V) 的结构的主链型聚胺聚合物或共聚物:



(V)

[0245] m 为 0 至 15 的整数;

[0246] q 为 2 至 10,000 的整数;

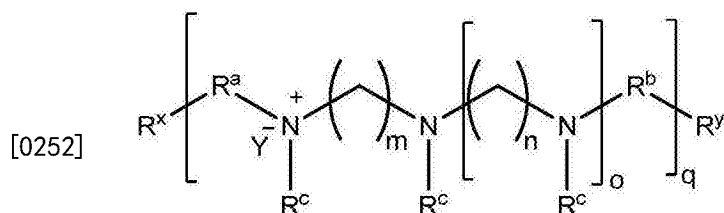
[0247] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

[0248] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

[0249] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成 3 至 10 元环,

[0250] 其中所述 3 至 10 元环任选地附接至聚合物或经 1 至 4 个选自以下的基团取代: (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0251] 本发明的一个实施方案为包含式 (VI) 的结构的主链型聚胺聚合物或共聚物:



(VI)

[0253] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0254] m 为 0 至 15 的整数;

[0255] n 为 0 至 15 的整数;

[0256] o 为 0 至 10 的整数;

[0257] q 为 2 至 10,000 的整数;

[0258] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团: 经取代的或未经取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₉) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₂-C₉) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基、(C₂-C₉) 杂芳基、(C₁-C₁₀) 烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基-COOH、(C₃-C₁₀) 环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

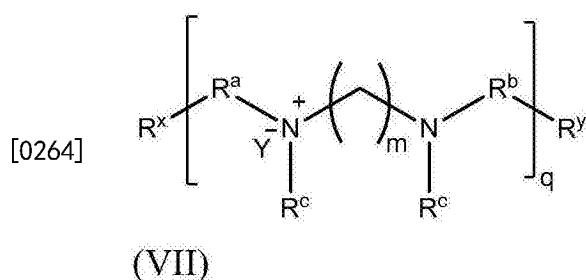
[0259] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0260] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0261] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0262] Y为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0263] 本发明的另一实施方案为包含式(VII)的结构的主链型聚胺聚合物或共聚物：



[0265] m为0至15的整数；

[0266] q为2至10,000的整数；

[0267] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

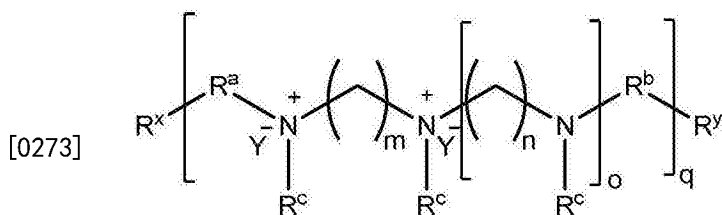
[0268] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0269] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0270] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0271] Y为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0272] 在本发明的再一实施方案中，主链型聚胺聚合物或共聚物包含式(VIII)的结构：



(VIII)

[0274] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0275] m为0至15的整数;

[0276] n为0至15的整数;

[0277] o为0至10的整数;

[0278] q为2至10,000的整数;

[0279] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

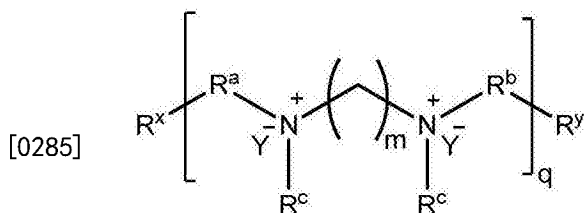
[0280] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

[0281] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

[0282] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

[0283] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0284] 在本发明的再一实施方案中,主链型聚胺聚合物或共聚物包含式(IX)的结构:



(IX)

[0286] m为0至15的整数;

[0287] q为2至10,000的整数;

[0288] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

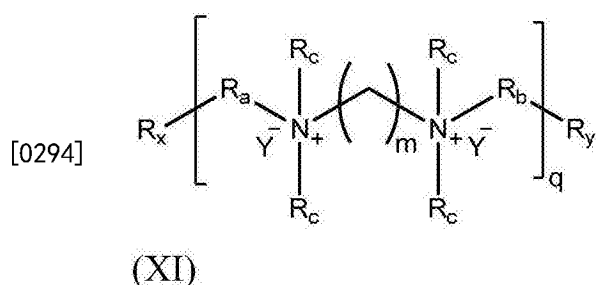
[0289] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0290] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0291] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0292] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0293] 在另一实施方案中，所述主链型聚胺为包含式(XI)的结构的化合物：



[0295] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0296] m为0至15的整数；

[0297] q为2至10,000的整数；

[0298] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团：经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

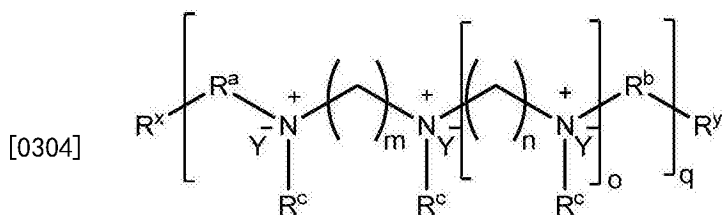
[0299] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0300] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环，

[0301] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；且

[0302] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0303] 在本发明的再一实施方案中，主链型聚胺聚合物或共聚物包含式(X)的结构：



(X)

[0305] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0306] m为0至15的整数;

[0307] n为0至15的整数;

[0308] o为0至10的整数;

[0309] q为2至10,000的整数;

[0310] R^a 和 R^b 各自独立地不存在或为经取代的或未经取代的选自以下的基团:经取代的或未经取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;

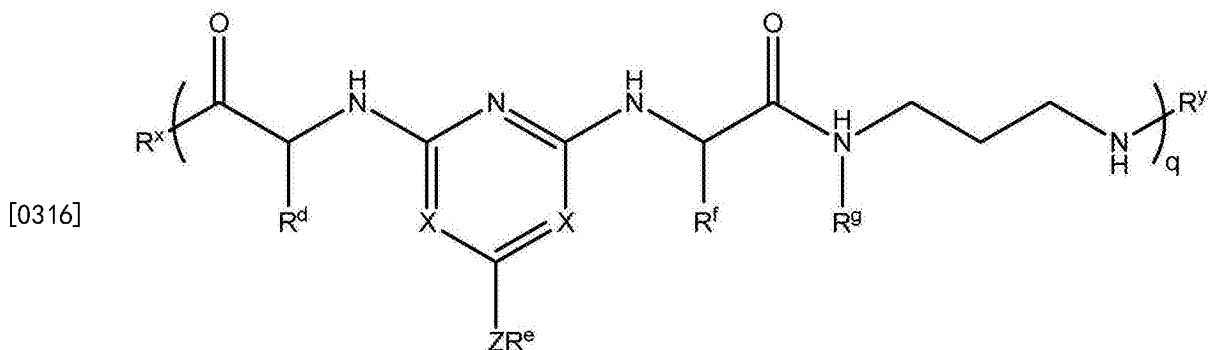
[0311] R^c 各自独立地为氢或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

[0312] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

[0313] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团;且

[0314] Y各自独立地为卤素离子或任意药学上可接受的阴离子。

[0315] 在另一实施方案中,主链型聚胺聚合物或共聚物包含式(XII)的结构:



(XII)

[0317] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0318] q为2至10,000的整数;

[0319] X各自独立地为N或P;

[0320] Z为NH、O或S；

[0321] R^d 和 R^e 各自独立地为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团；

[0322] R^f 和 R^g 各自独立地为H,或经取代的或未经取代的选自以下的基团:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团,或 R^f 和 R^g 与它们所附接的原子一起形成4至10元环,

[0323] 其中所述4至10元环任选地经1至3个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)环烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；

[0324] R^x 和 R^y 各自独立地为药学上可接受的末端基团或与它们所附接的碳一起形成3至10元环,

[0325] 其中所述3至10元环任选地附接至聚合物或经1至4个选自以下的基团取代:(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、羰基、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团。

[0326] 在本发明的一个实施方案中,所述主链型聚胺为聚合物。在一些实施方案中,所述聚合物可包含单体,所述单体包含具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的重复单元的化合物。

[0327] 在本发明的一个实施方案中,所述主链型聚胺为共聚物。在一些实施方案中,所述共聚物可包含单体,所述单体包含具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的至少一种单元的化合物,所述单元与一种或多种其它共聚单体或寡聚物或其它可聚合基团共聚。可单独或与至少一种式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的单元组合使用以形成主链型聚胺的合适的共聚单体的非限制性实例示于表1或表2中。

[0328] 在本发明的一个方面,所述主链型聚胺为包含2至10,000个式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的重复单元的聚合物或共聚物。在一些实施方案中,所述主链型聚胺为包含2至50个式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的重复单元的聚合物或共聚物。在另外的实施方案中,所述主链型聚胺为包含约2至25个式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的重复单元的聚合物或共聚物。在其它实施方案中,所述主链型聚胺为包含2至40个式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的重复单元的聚合物或共聚物。在另一实施方案中,所述主链型聚胺为包含5至30个式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式

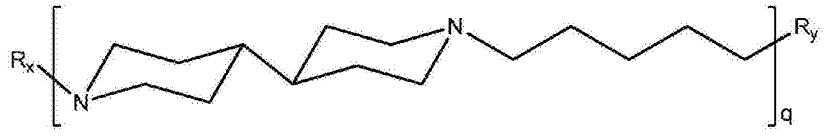
(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的重复单元的聚合物或共聚物。在再一实施方案中,所述主链型聚胺为包含5至25个式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的重复单元的聚合物或共聚物。

[0329] 在本发明的一个方面,所述主链型聚胺具有小于约25,000g/mol的分子量。在本发明的另一方面,所述主链型聚胺具有小于约10,000g/mol的分子量。在本发明的另外方面,所述主链型聚胺具有小于约9,000g/mol的分子量。在本发明的再一方面,所述主链型聚胺具有小于约3,000g/mol的分子量。在本发明的再一方面,所述主链型聚胺具有约10,000g/mol至约3,000g/mol的分子量。

[0330] 在本发明的一个方面,所述主链型聚胺任选地、独立地用药学上可接受的末端基团(R_x 和 R_y)结尾。式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)或式(XII)中任一项的主链型聚胺可用包括但不限于以下的末端基团(R_x 和 R_y)结尾:H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)杂烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₂-C₉)杂环烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)杂芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺基团、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)环烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、酰胺基团、胍基基团、氯化胍鎓基团、胍基苯基团、二羟基基团和聚乙二醇基团。

[0331] 在本发明的一个实施方案中,重复单元的数目和分子量通过主链型聚胺的合成来控制。制备本发明优选的主链型聚胺和控制重复单元的数目和分子量的方法描述于实施例3中。

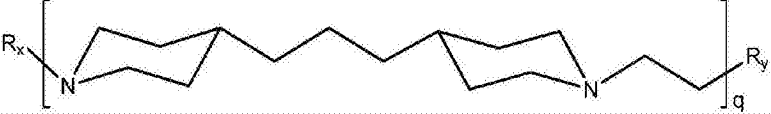
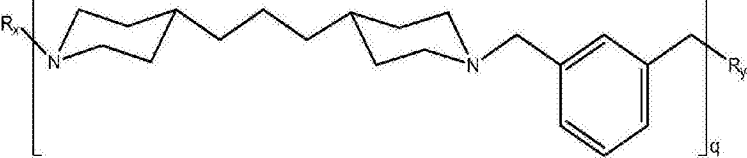
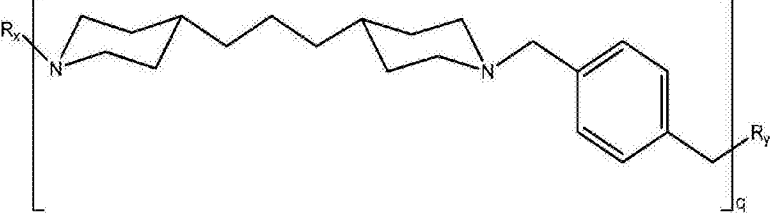
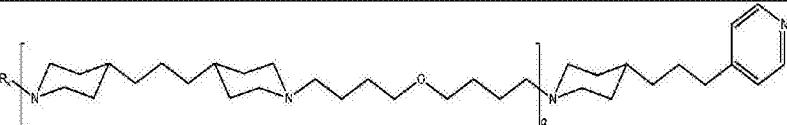
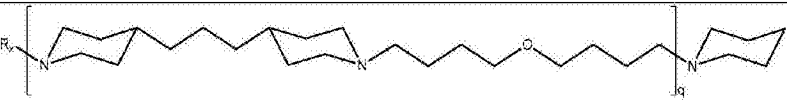
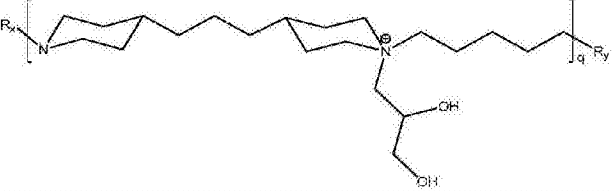
[0332]

表1: 主链型聚胺	
聚合物描述	结构
聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)	
聚((1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶) <10KDa/>3KDa	
聚((1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶) Mw = 8034 (1:1)	

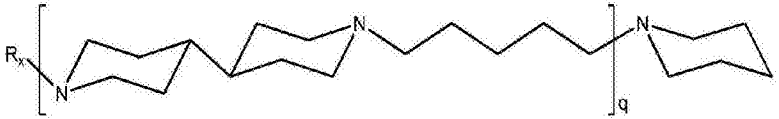
[0333]

表1: 主链型聚脲	
聚合物描述	结构
聚((1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶) Mw = 8710 (1:1)	
聚(1,3-二(1,4-环己基)哌啶-4-基)丙烷) Mw = 3116	
聚(1,3-二(1,6-二亚甲基吡啶)哌啶-4-基)丙烷)	
4,4'-三亚甲基二哌啶/二丁基醚七聚物	

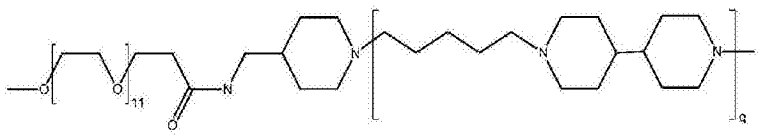
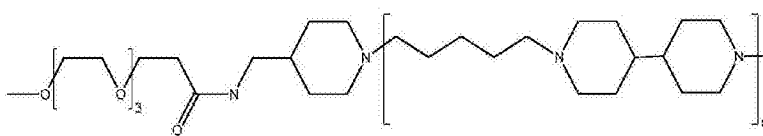
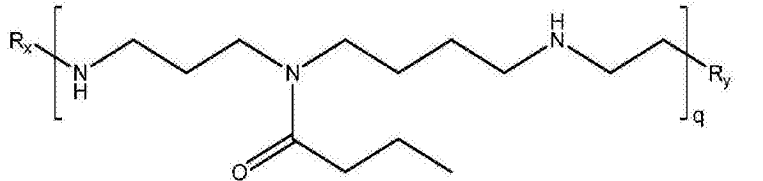
[0334]

表 1: 主链型聚脒	
聚合物描述	结构
聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷 >10 KDa	
聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷 M _w = <902	
聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷 M _w = 20667	
聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷 M _w = 3773	
聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷 M _w = 2676	
聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷 M _w = 2159	
聚(1,3-二(N-(二亚甲基)哌啶-4-基)丙烷) >10KDa	
聚(1,3-二(1,5-二甲基苯)哌啶-4-基)丙烷) >10KDa	
聚(1,3-二(N-(1,4-二甲基苯)哌啶-4-基)丙烷) >10KDa	
吡啶末端封端的聚(4,4'-丙烷-1,3-二基二[1-(4-丁氧基丁基)哌啶]) <3KDa/>1KDa	
吡啶末端封端的聚(4,4'-丙烷-1,3-二基二[1-(4-丁氧基丁基)哌啶]) <3KDa/>1KDa	
哌啶末端封端的聚(4,4'-丙烷-1,3-二基二[1-(4-丁氧基丁基)哌啶]) <3KDa/>1KDa	
缩水甘油(1:1)修饰的聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/哌啶) >10KDa; 1:0.8:0.2	

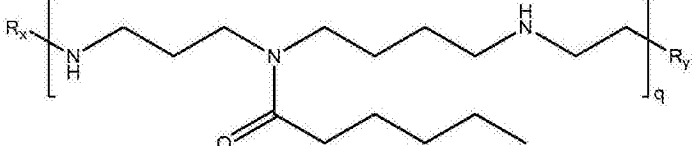
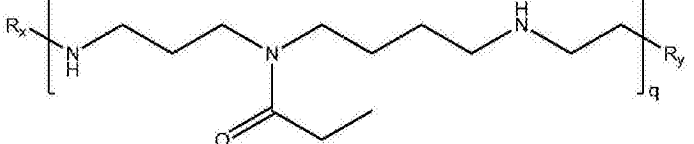
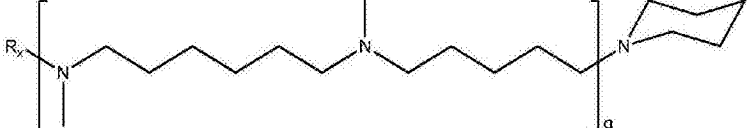
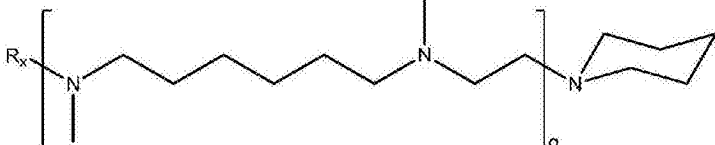
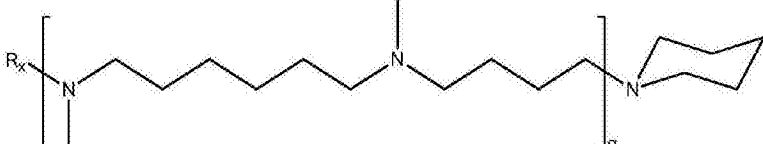
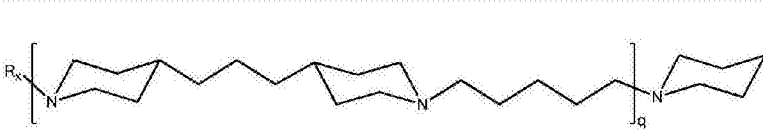
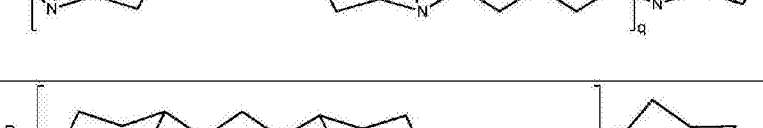
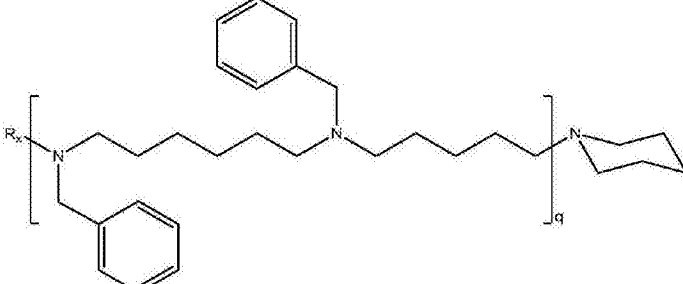
[0335]

表 1: 主链型聚胺	
聚合物描述	结构
<10KDa/>3KDa; 1:0.8:0.2 哌啶末端封端的聚(1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶) Mw = 3579; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶) Mw = 6954; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶) <10KDa/>3KDa; 1:0.8:0.2	

[0336]

表 1: 主链型聚胺	
聚合物描述	结构
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶) Mw = 7757; 0.6:1:0.4	
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶) Mw = 4213; 0.8:1:0.2	
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶) 0.8:1:0.2	
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶) Mw = 8423; 0.8:1:0.4	
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶) Mw = 3301; 0.8:1:0.4	
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶) <10KDa/>3KDa; 0.6:1:0.4	
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶); >10KDa; 0.8:1:0.2	
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 MW = 8322, 1: 0.8:0.2	
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 MW = 3791, 1: 0.8:0.2	
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 MW = 4368, 1: 0.8:0.4	
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 MW = 4488, 1: 0.8:0.4	
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 MW <10KDa/>3KDa 部份; 1: 0.8:0.4	
亚精胺(N4-丁酰胺)/乙二醛聚合物 Mw = 3002; 1:1	
亚精胺(N4-丁酰胺)/乙二醛聚合物 Mw = <963; 1:1	

[0337]

表 1: 主链型聚胺	
聚合物描述	结构
亚精胺(N4-己酰胺)/乙二醛聚合物<10K	
亚精胺(N4-丙酰胺)/乙二醛聚合物>10K	
哌啶末端封端的聚(N1,N6-二甲基-N1,N6-二戊基己-1,6-二胺)<3KDa/>1KDa; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(N1,N6-二甲基-N1,N6-二乙基己-1,6-二胺)<3KDa/>1KDa; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(N1,N6-二甲基-N1,N6-二丁基己-1,6-二胺)<3KDa/>1KDa; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)<10KDa/>3KDa; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)<3KDa/>1KDa; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-丁基哌啶-4-基)丙烷)<10KDa/>3KDa; 1:0.8:0.2	
哌啶末端封端的聚(N1,N6-二苄基-N1,N6-二戊基己-1,6-二胺)	

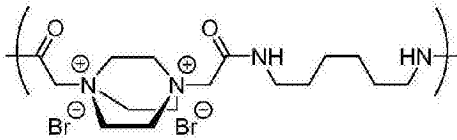
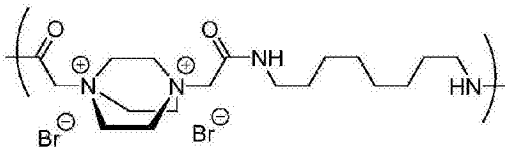
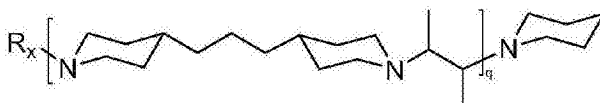
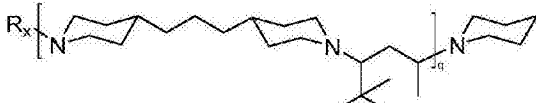
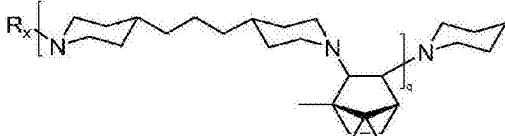
[0338]

表 1: 主链型聚脲	
聚合物描述	结构
哌啶末端封端的聚(N1,N6-二戊基-1,6-二胺)	
4-(三缩四乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷) <10KDa>3KDa; 1:0.8:0.2	
4-(十一缩十二乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)	
聚{N1-亚乙基-N1,N1,N6,N6-四甲基-N6-亚丙基-1,6-二铵氯化物}	
聚(6-((3-(4-(3-氨基丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸) <10KDa>3KDa; 1.24:1	

[0339]

表 1: 主链型聚脲	
聚合物描述	结构
聚(5-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-氧代戊酸) <10KDa>3KDa; 1.2:1	
聚(5-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-氧代戊酸) >10KDa; 1.2:1	
聚(6-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸) <10KDa>3KDa; 1.2:1	
聚(6-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸) >10KDa; 1.2:1	
聚(8-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-8-氧代辛酸) <10KDa>3KDa; 1.2:1	
聚(8-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-8-氧代辛酸) >10KDa; 1.2:1	
聚(1-(3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)-3-(4-脲基丁基)脲) <10KDa>3KDa; 1.2:1	
聚(1-(3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)-3-(4-脲基丁基)脲) >10KDa; 1.2:1	

[0340]

表 1: 主链型聚胺	
聚合物描述	结构
聚(1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎇溴化物) 1:1 二酯/二胺	
聚(1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎇溴化物) 1:1 二酯/二胺	
聚(1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎇溴化物) 1:2 二酯/二胺	
聚(1-(2-((8-氨基辛基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎇溴化物) 1:1 二酯/二胺	
聚(1-(2-((8-氨基辛基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎇溴化物) 1:2 二酯/二胺	
聚(三亚甲基二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮) >10KDa	
聚(三亚甲基二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮) <10KDa	
聚(二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮) >10KDa	
聚(二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮) <10KDa	
聚(三亚甲基二哌啶:哌啶-co-2,2-二甲基-3,5-己二酮)	
聚(三亚甲基二哌啶:哌啶-co-(±)-樟脑醌)	

[0341]

表 1: 主链型聚胺	
聚合物描述	结构
聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((2-((3-氨基丙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)甘氨酸) >10KDa	
聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((2-((3-氨基丙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)甘氨酸) <3KDa/>1KDa	
聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((1-((3-氨基丙基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)亮氨酸) <10KDa/>3KDa	
聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((1-((3-氨基丙基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)亮氨酸) <3KDa/>1KDa	
聚((4-((6-氨基-1-((3-氨基丙基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基)-6-(异戊基硫基)-1,3,5-三嗪-2-基)赖氨酸) <3KDa/>1KDa	

[0342] 在本发明的一个实施方案中,主链型聚胺以实现期望治疗效果的有效量给予。本领域技术人员将能够根据个体和所治疗的病症确定主链型聚胺的有效量。

[0343] 在本发明的一个实施方案中,所述主链型聚胺用于治疗所有形式的粘膜炎,并且当用于治疗口腔粘膜炎时特别有效。治疗包括所公开的主链型聚胺的预防性和治疗性用途以及所公开的包含主链型聚胺的药物组合物的用途。期望的预防效果包括通过应用或给予主链型聚胺或包含主链型聚胺的药物组合物预防和抑制粘膜炎、降低粘膜炎的严重性、减少粘膜炎损伤的大小和降低发生粘膜炎的可能性。期望的治疗效果包括改善与粘膜炎相关的不适,和/或增加粘膜炎损伤的愈合率。

[0344] 在另一个实施方案中,主链型聚胺和包含主链型聚胺的药物组合物可用于治疗所有形式的SSI。治疗包括所公开的主链型聚胺的预防性和治疗性用途以及所公开的包含主链型聚胺的药物组合物的用途。期望的预防用途是将主链型聚胺或包含主链型聚胺的药物组合物立即给予于手术后的手术伤口,从而预防和/或降低发展SSI的可能性。另一种期望的预防用途是在手术之前给予主链型聚胺或包含主链型聚胺的药物组合物,从而预防和/或降低发展SSI的可能性。期望的治疗效果包括通过应用或给予主链型聚胺或包含主链多胺的药物组合物治疗现有的SSI。

[0345] 本发明的主链型聚胺可单独给药或在包含主链型聚胺的药物组合物中给药。合适的药物组合物可包含主链型聚胺和一种或多种药学上可接受的赋形剂。给予聚合物的形式,例如粉末、片剂、胶囊、溶液或乳液,这部分取决于给予途径。主链型聚胺可例如局部、口

服、鼻内、通过气雾剂或直肠给予。合适的赋形剂包括但不限于无机或有机材料,诸如明胶、白蛋白、乳糖、淀粉、稳定剂、熔化剂、乳化剂、盐和缓冲剂。用于局部制剂诸如软膏、乳膏和凝胶的合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于补充有白蛋白、甲基纤维素或胶原基质的市售惰性凝胶或液体。

[0346] 主链型聚胺和包含主链型聚胺的药物组合物可单独给予或与一种或多种另外的药物组合给予。与主链型聚胺和包含本发明的主链型聚胺的药物组合物组合给予的另外的药物包括抗生素和其它化合物,包括预防性和/或治疗性用于治疗或预防粘膜炎和SSI的那些。另外的药物可与主链型聚胺或包含主链型聚胺的药物组合物同时给予。另外的药物也可与主链型聚胺或包含主链型聚胺的药物组合物按序给予。包含主链型聚胺的药物组合物还可进一步包含用于预防性和/或治疗性用于治疗或预防粘膜炎和SSI的药物。

[0347] 实施例

[0348] 实施例1:体外研究

[0349] 实施例1-1:细胞毒性测定,RPTEC细胞

[0350] 使用人肾近端小管上皮细胞 (RPTEC-Cambrex CC-2553) 进行哺乳动物细胞的细胞毒性测定。将细胞以3,000个细胞/孔 (RPTEC) 接种在96孔板中,并在37℃孵育过夜。将化合物添加至孔中,并将细胞孵育4天。将Alomar Blue添加至一组板中并孵育4小时。当添加化合物时(时间零点)和研究结束时读取板。根据制造商的说明书使用530nm(激发)和590nm(发射)读取荧光。50%抑制浓度(IC₅₀)计算为最大信号减去时间零点值的50%。

[0351] 表2展现所选化合物的肾近端小管上皮细胞IC₅₀。

[0352] 实施例1-2:细胞毒性测定,人肺上皮细胞

[0353] 使用人肺上皮癌细胞系(A 549-ATCC#CCL-185)进行聚合物对人肺上皮细胞的细胞毒性。将细胞在7℃用5%CO₂在96孔板中孵育96小时。将CellTiter-Glo[®] (Promega) 试剂添加至板中。根据制造商建议的方案通过测量荧光素酶催化的荧光素与ATP的反应产生的发光来读取板。ATP的浓度与细胞存活直接成比例;因此,较高的发光测量出高细胞存活。

[0354] 表2展现所选化合物的人肺上皮细胞IC₅₀。

[0355] 实施例1-3:红细胞裂解测定

[0356] 将化合物在37℃在含有新鲜洗涤的红细胞的Dulbecco磷酸盐缓冲盐水中以1%的血细胞比容孵育过夜。孵育后,将板离心并将上清液转移至平底96孔板中。根据制造商的说明书使用QuantiChrom血红蛋白试剂盒测定上清液。使用GraphPad Prism计算IC₅₀值。

[0357] 表2展现所选化合物的IC₅₀。

[0358] 实施例1-4:最小抑制浓度测定

[0359] 最小抑制浓度(MIC)测定确定在孵育后抑制测试生物体生长所需的抗微生物剂的最低浓度。针对生物体的内部标准组(panel)进行MIC测定以鉴定出具有抗微生物活性的化合物。随后对其它专门的微生物组重复MIC测定。针对以下临床相关微生物进行测定:金黄色葡萄球菌亚种(*Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermis*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenza*)。测试化合物的杀菌活性、杀灭时程、对体外生长的组织培养细胞的毒性,以及在一些情况下测试体内抗微生物活性。

[0360] 根据Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing,

2006, vol. M100-S15, Fifteenth Informational Supplement, NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087 进行 MIC 测定。

[0361] 将测试的聚合物溶解于 0.85% 盐水中至 830 或 1000 $\mu\text{g/mL}$ 的终浓度, 并将 pH 调节至 7.0。然后将溶液通过 0.22 μm 过滤器过滤灭菌。在 Mueller-Hinton 肉汤中制备两倍连续稀释的聚合物, 其中将阳离子等分到 96 孔微量滴定板中。然后将板用 5×10^5 个细胞/mL 的靶生物接种, 并在 35°C 孵育 18-24 小时。在 590nm 读取光密度 (OD), 并对微生物生长进行评分 (OD > 0.1 被认为是生长; OD < 0.1 被认为是生长抑制)。MIC 值是抑制生长的化合物的最低浓度; 因此, 较高的 MIC 值指示较低的效力, 而较低的 MIC 值指示较高的效力。

[0362] 代表性主链型聚胺对临床相关微生物的 MIC 值示于表 2 中。

[0363] 表 2: 代表性主链型聚胺的体外结果

[0364] 细胞毒性测定 [肾上皮 IC₅₀]、红细胞裂解测定 [溶血 IC₅₀] 和针对临床相关微生物的 MIC 值

[0365]

聚合物描述	细胞毒性 (肾上皮 IC ₅₀)	肺上皮 IC ₅₀	红细胞裂解(溶血 IC ₅₀)	金黄色葡萄球菌亚种 (MIC)	表皮葡萄球菌 (MIC)	大肠杆菌 (MIC)	绿脓杆菌 (MIC)	流感嗜血杆菌 (MIC)
4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 >10K	1.5	3	<6.25	8.0	2.0	8.0	16.0	32.0
4,4'-二哌啶/戊二醛 <10K	1.5	5	11	1.0	0.3	4.0	8.0	64.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/1,4-环己二酮(1:1) <10K	10	57	4419	128.0	16.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/2,6-吡啶二甲醛 >10K	1.5	23	3475	128.0	16.0	16.0	64.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/二丁基醚七聚物	16	12	1310	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 (1:1.5) <10K	4	171	2485	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 (1:1.5) >10K	5	4	1923	8.0	2.0	4.0	16.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 (1:2.5) <10K	2	17	6400	128.0	16.0	32.0	128.0	32.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 (1:3.5) <10K	2	23	6400	128.0	16.0	32.0	128.0	64.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 <10K	331	2859	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/乙二醛 >10K	1.5	11	40	32.0	8.0	64.0	64.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/间苯二甲醛 >10K	1.5	11	33	16.0	8.0	16.0	32.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/对苯二甲醛 >10K	1.5	17	36	64.0	8.0	64.0	128.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/二丁基醚聚合物(吡啶结尾的)-氯化.HCl 盐 1-3K	1.5	4	1476	64.0	4.0	8.0	128.0	16.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/二丁基醚聚合物(吡啶结尾的)-氯化.HCl 盐 1-3K	1.5	4	3918	128.0	8.0	32.0	128.0	128.0
4,4'-三亚甲基二哌啶/二丁基醚聚合物(哌啶结尾的)-氯化.HCl 盐 1-3K	2	7	1596	128.0	8.0	16.0	128.0	32.0
缩水甘油修饰的聚 4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 (1:1)	1	6	3200	8.0	2.0	16.0	16.0	128.0
聚(0.2:0.8:1 Me-PEG12-哌啶:二哌啶:戊二醛); <10K 截留分子量	17	--	>3200	16.0	4.0	64.0	128.0	128.0

[0366]

聚合物描述	细胞毒性 (肾上皮 IC ₅₀)	肺上皮 IC ₅₀	红细胞裂解(溶血 IC ₅₀)	金黄色葡萄球菌亚种 (MIC)	表皮葡萄球菌 (MIC)	大肠杆菌 (MIC)	绿脓杆菌 (MIC)	流感嗜血杆菌 (MIC)
聚(0.2:0.8:1 Me-PEG4-哌啶 : 二哌啶 : 戊二醛); <10K 截留分子量	18	--	>3200	32.0	2.0	16.0	32.0	128.0
聚(0.2:0.8:1 哌啶 : 二哌啶 : 戊二醛); <10K 截留分子量	7	--	>3200	2.0	0.5	16.0	64.0	128.0
聚(1:1 二哌啶 : 戊二醛); <10K 截留分子量	2	6	270	32.0	4.0	128.0	128.0	128.0
聚(4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 (1:1)); >10K	2	4	164	1.0	0.3	16.0	32.0	128.0
聚(4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛 (1:1)); <10K	2	--	203	2.0	0.5	32.0	32.0	128.0
聚(4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛/哌啶(0.8:1:0.2)); <10K	5	18	3200	1.0	0.3	16.0	32.0	128.0
聚(4,4'-三亚甲基二哌啶/戊二醛/哌啶(0.8:1:0.2)); >10K	1	5	108	0.5	0.1	4.0	8.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG12 (0.8:1:0.2)) Mw <10K	15.5	40.6	>3200	16.0	2.0	128.0	128.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG12 (0.8:1:0.2)) Mw >10K	6.8	18.8	344	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG12 (0.8:1:0.4)), Mw <10K	23.8	81.4	>3200	32.0	8.0	128.0	128.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG12 (0.8:1:0.4)), Mw >10K	5.7	16.3	355	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 (0.8:1:0.2)), Mw <10K	15.6	44.3	>3200	16.0	4.0	128.0	128.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 (0.8:1:0.2)), Mw >10K	5.8	17	305	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 (0.8:1:0.4)), Mw <10K	7.1	13.5	1147	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
聚(4,4'-二哌啶/戊二醛/哌啶-PEG4 (0.8:1:0.4)), Mw >10K	7.4	20	1383	16.0	2.0	64.0	128.0	128.0
亚精胺(N4-丁酰胺)/乙二醛聚合物>10K	48	562	2678	128.0	32.0	128.0	128.0	128.0
亚精胺(N4-丁酰胺)/乙二醛聚合物<10K	2199	5119	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
亚精胺(N4-己酰胺)/乙二醛聚合物<10K	688	4626	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
亚精胺(N4-丙酰胺)/乙二醛聚合物>10K	1542	5108	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
聚(N,N'-二甲基-1,6-二氨基己烷/戊二醛/哌啶)[0.8:1:0.2]	2	23	>3200	8.0	0.5	16.0	128.0	>128
聚(N,N'-甲基-1,6-二氨基己烷/乙二醛/哌啶)[0.8:1:0.2]	>512	140	>3200	>128	64.0	>128	>128	>128
聚(N,N'-二甲基-1,6-二氨基己烷/丁二醛/哌啶)[0.8:1:0.2]	38	302	>3200	>128	32.0	>128	>128	>128
聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/哌啶(0.8:1:0.2))	1	0.5	71	4.0	1.0	4.0	16.0	32.0

[0367]

聚合物描述	细胞毒性 (肾上皮 IC ₅₀)	肺上皮 IC ₅₀	红细胞裂解(溶血 IC ₅₀)	金黄色葡萄球菌亚种 (MIC)	表皮葡萄球菌 (MIC)	大肠杆菌 (MIC)	绿脓杆菌 (MIC)	流感嗜血杆菌 (MIC)
缩水甘油(1:1)修饰的聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/哌啶 {0.8:1:0.2})	1	4	24	1.0	0.3	1.0	16.0	16.0
聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/哌啶 {0.8:1:0.2})	3	1	455	16.0	2.0	8.0	64.0	>128
聚(三亚甲基二哌啶/丁二醛/哌啶 {0.8:1:0.2})	29	8	>3200	>128	16.0	>128	>128	>128
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶 {0.6:1:0.4})	9	25	>3200	8.0	0.5	32.0	128.0	>128
聚(二哌啶/戊二醛/PEG4 哌啶 {0.6:1:0.4})	3	10	144	2.0	0.5	16.0	64.0	>128
聚(二哌啶/戊二醛/哌啶)	4	8	>3200	4.0	0.3	32.0	128.0	>128
聚(N,N'-二苄基-1,6-二氨基己烷/戊二醛/哌啶)[0.8:1:0.2]; +3K -10K 部份	11	29	116	>128	32	64	>128	>128
聚(1,6-二氨基己烷/戊二醛/哌啶)[0.8:1:0.2]; +3K -10K 部份	0.3	1	>3200	0.5	0.1	2.0	4.0	64.0
聚(二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶 {0.8:1:0.2}); +10K 部份	3	2.6	77	1.0	0.3	8.0	32.0	128.0
聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/PEG4 哌啶 {0.8:1:0.2}); +3K -10K 部份	1	0.5	>3200	8.0	1.0	2.0	32.0	16.0
聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶 {0.8:1:0.2}); +3K -10K 部份	1	1	232	8.0	1.0	2.0	32.0	32.0
聚(二哌啶/戊二醛/哌啶 {0.8:1:0.2}); +3K -10K 部份	4	5	>3200	4.0	0.5	32.0	128.0	>128
聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/哌啶 {0.8:1:0.2}); +3K -10K 部份	1	0.3	16	4.0	1.0	2.0	16.0	32.0
聚(N,N'-乙-1,2-二基二哌啶-4-甲酰胺/戊二醛/哌啶)	5	--	>3200					
聚(N,N'-乙-1,2-二基二哌啶-4-甲酰胺/戊二醛/PEG-4 哌啶)	8	--	>3200					
聚{6-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸}<10k/>3k; 1.2:1	3	8	239	16	2	4	64	16
聚{6-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸}>10k; 1.2:1	1	2	6	8	1	2	4	>128
聚{6-((3-(4-(3-氨基丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸}<10k/>3k; 1.24:1	>512	>512	2659	>128	>128	>128	>128	>128
聚{8-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-8-氧代辛酸}<10k/>3k; 1.2:1	4	15	42	128	4	4	128	16

[0368]

聚合物描述	细胞毒性 (肾 上皮 IC ₅₀)	肺上 皮 IC ₅₀	红细胞 裂解(溶 血 IC ₅₀)	金黄色 葡萄球菌 亚种 (MIC)	表皮葡 萄球菌 (MIC)	大肠杆 菌 (MIC)	绿脓杆 菌 (MIC)	流感嗜 血杆菌 (MIC)
聚{8-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-8-氧代辛酸} >10k; 1.2:1	0.4	2	4	16	2	4	16	>128
聚{1-(3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)-3-(4-脲基丁基)脲} <10k/>3k; 1.2:1	7	46	>3200	128	16	8	>128	64
聚{1-(3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)-3-(4-脲基丁基)脲} >10k; 1.2:1	1	2	8	16	2	2	16	>128
聚{5-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-氧代戊酸} <10k/>3k; 1.2:1	2	7	811	4	1	4	16	16
聚{5-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-氧代戊酸} >10k; 1.2:1	1	2	10	4	0.5	2	4	>128
聚{1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二酮氯化物} 1:1	10	NA	>3200	>128	16	>128	>128	>128
聚{1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二酮氯化物} 1:1	13	NA	767	16	4	16	128	>128
聚{1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二酮氯化物} 1:2	24	NA	>3200	>128	32	32	>128	>128
聚{1-(2-((8-氨基辛基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二酮氯化物} 1:1	16	NA	>3200	>128	32	>128	>128	>128
聚{1-(2-((8-氨基辛基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二酮氯化物} 1:2	24	NA	>3200	128	16	>128	>128	>128

[0369]

聚合物描述	细胞毒性 (肾上皮 IC ₅₀)	肺上皮 IC ₅₀	红细胞裂解(溶血 IC ₅₀)	金黄色葡萄球菌亚种 (MIC)	表皮葡萄球菌 (MIC)	大肠杆菌 (MIC)	绿脓杆菌 (MIC)	流感嗜血杆菌 (MIC)
聚{(4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((2-((3-氨基丙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)甘氨酸}>10KDa	9	69	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
聚{(4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((1-((3-氨基丙基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)亮氨酸}<10KDa/>3KDa	284	>512	1620	>128	>128	>128	>128	>128
聚{(4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((1-((3-氨基丙基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)亮氨酸}<3KDa/>1KDa	214	>512	2381	>128	>128	>128	>128	>128
聚{(4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((2-((3-氨基丙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)甘氨酸}<3KDa/>1KDa	57	>512	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
聚{(4-((6-氨基-1-((3-氨基丙基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基)-6-(异戊基硫基)-1,3,5-三嗪-2-基)赖氨酸}<3KDa/>1KDa	137	>512	>3200	>128	32	>128	>128	>128
聚(三亚甲基二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮)>10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
聚(三亚甲基二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮)<10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
聚(二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮)>10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
聚(二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮)<10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
聚(三亚甲基二哌啶:哌啶-co-2,2-二甲基-3,5-己二酮)	95	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
聚(三亚甲基二哌啶:哌啶-co-(±)-樟脑醌)	32	NA	1030	>128	>128	>128	>128	>128

[0370] 实施例2:体内研究

[0371] 实施例2-1:毒性-最大耐受剂量

[0372] 在大约8-10周龄的雄性大鼠和小鼠中进行急性24小时毒性研究以确定化合物的最大耐受剂量。将动物单独圈养在标准聚碳酸酯笼中并喂养正常饲料。在适应环境一周后,化合物以单次腹膜内(I.P.)或静脉内(I.V.)剂量,通常在PBS媒介物中给予。剂量通常为1mg/kg至高达400mg/kg。在给药后1小时,然后在给药后6小时内以1小时的间隔观察动物的疼痛、痛苦的征象和毒性的局部或全身症状的征象。在给药后24小时的第二天,处死动物并取出血液用于血清化学分析。进行的血清化学分析包括:ALT、AST、肌酸酐和尿素氮。还检查

主要器官的异常征象。

[0373] 表3展现在选择的给药途径中选择测试化合物的最大耐受剂量 (MTD)。

[0374] 表3:最大耐受剂量 (MTD)

[0375]

治疗	动物模型	给予途径	MTD
聚(0.2:0.8:1 Me-PEG12-哌啶 : 二哌啶 : 戊二醛); <10K 截留分子量	大鼠	I.P.	≥25 mg/kg
聚(1:1 二哌啶 : 戊二醛); <10K 截留分子量	大鼠	I.P.	≥25 mg/kg
聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/PEG4 哌啶 {0.8:1:0.2}); +3K -10K 部份	小鼠	I.P.	25 mg/kg
聚(三亚甲基二哌啶/戊二醛/PEG12 哌啶 {0.8:1:0.2}); +3K -10K 部份	小鼠	I.P.	1 mg/kg
聚(二哌啶/戊二醛/哌啶 {0.8:1:0.2}); +3K -10K 部份	小鼠	I.V.	10 mg/kg

[0376] 实施例3:主链型聚胺的合成

[0377] 实施例3-1:聚(1,3-二(1,6-二亚甲基吡啶)哌啶-4-基)丙烷的合成

[0378] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL四氢呋喃(THF)。向该溶液中添加642mg 2,6-吡啶二甲醛。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将4.03g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将残余物溶于100mL水并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0379] 实施例3-2:聚(1,3-二(1,5-二甲基苯)哌啶-4-基)丙烷的合成

[0380] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加638mg间苯二甲醛。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将4.03g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0381] 实施例3-3:聚(1,3-二(N-(1,4-二甲基苯)哌啶-4-基)丙烷的合成

[0382] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加638mg对苯二甲醛。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将4.03g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残

留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0383] 实施例3-4:聚(1,3-二(N-(二亚甲基)哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0384] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加441mg 40wt% 乙二醛水溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将4.03g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0385] 实施例3-5:聚(1,3-二(1,4-环己基)哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0386] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加553mg 1,4-环己二酮。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将4.03g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0387] 实施例3-6:聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0388] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加537g 70wt% 戊二醛水溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将8.05g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0389] 实施例3-7:哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0390] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加506mg哌啶,接着添加1.9g 50wt%戊二醛溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将8.05g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶

于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pa11 corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0391] 实施例3-8:聚((1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶)的合成

[0392] 将1克(1g) 4,4'-二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加774mg戊二醛的70%水溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将5.04g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pa11 corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0393] 实施例3-9:哌啶末端封端的聚(1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶)的合成

[0394] 将1克(1g) 4,4'-二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加126mg哌啶,接着添加1.49g 50wt%戊二醛水溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将6.30g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pa11 corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0395] 实施例3-10:4-(三缩四乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0396] 实施例3-10(a):4-(三缩四乙二醇酰氨基甲基)-哌啶((N-哌啶-4-基甲基)-2,5,8,11-四氧杂十四碳-14-酰胺)的合成

[0397] 向1.05g市售的4,7,10,13-四氧杂十四烷酸2,5-二氧代-1-吡咯烷基酯于10mL二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液中先后添加1.32mL三乙胺和675mg1-boc-4-(氨基甲基)哌啶。将反应混合物搅拌过夜并蒸发DMF。将粗残余物通过用纯二氯甲烷至10%(v/v)甲醇/二氯甲烷的梯度的硅胶纯化。

[0398] 将860mg 4-(14-氧代-2,5,8,11-四氧杂-15-氮杂十六碳烷-16-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯溶于10mL二噁烷并添加4mL 4M盐酸/二噁烷。将反应混合物搅拌2小时;蒸发二噁烷。将所得残余物与50mL水混合。将水溶液与4M氢氧化钠混合并将所得沉淀萃取至50mL二氯甲烷中。再用50mL二氯甲烷萃取水相两次。将合并的有机相以硫酸镁干燥并蒸发溶剂。

[0399] 实施例3-10(b):4-(三缩四乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0400] 将1.34g 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加530mg 4-(三缩四乙二醇酰氨基甲基)-哌啶(实施例3-10(a)),接着添加1.59g 50wt%戊二醛水溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将6.74g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0401] 实施例3-11:4-(十一缩十二乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0402] 实施例3-11(a):4-(十一缩十二乙二醇酰氨基甲基)-哌啶(N-(哌啶-4-基甲基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧杂三十八碳-38-酰胺)的合成

[0403] 向910g市售的1-[(38-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧杂三十八碳烷-38-基)氧基]吡咯烷-2,5-二酮于10mL DMF中的溶液中先后添加555μL三乙胺和284mg 1-boc-4-(氨基甲基)哌啶。将反应混合物搅拌过夜;蒸发DMF。将粗残余物通过用纯二氯甲烷至10%(v/v)甲醇/二氯甲烷的梯度的硅胶纯化。

[0404] 将990mg 4-(38-氧代-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧杂-39-氮杂四十碳烷-40-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯溶于10mL二噁烷中并添加4mL 4M盐酸/二噁烷。将反应混合物搅拌2小时,此后蒸发二噁烷。将所得残余物与50mL水混合。将水溶液与4M氢氧化钠混合并将所得沉淀萃取至50mL二氯甲烷中。再用50mL二氯甲烷萃取水相两次。将合并的有机相以硫酸镁干燥并蒸发溶剂。

[0405] 实施例3-11(b):4-(十一缩十二乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚(1,3-二(1-戊基哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0406] 将307mg 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。向该溶液中添加250mg 4-(十一缩十二乙二醇酰氨基甲基)-哌啶(实施例3-11(a)),接着添加366mg 50wt%戊二醛水溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将1.5g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14,此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0407] 实施例3-12:4-(二缩三乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚((1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶)的合成

[0408] 将100mg 4,4'-二哌啶溶于15mL THF中。向该溶液中添加50mg 4-(二缩三乙二醇酰氨基甲基)-哌啶,接着添加106mg 70wt%戊二醛水溶液。将所得反应混合物在环境温度

搅拌2小时。将630g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时；减压除去溶剂。将固体溶于10mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14，此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后，将滤液通过上述1KDa Macrosep，得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份：>10KDa，<10KDa且>3KDa，<3KDa且>1KDa，以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0409] 实施例3-13：4-(十一缩十二乙二醇酰氨基甲基)-哌啶末端封端的聚((1,1'-二戊基)-4,4'-二哌啶)的合成

[0410] 将100mg 4,4'-二哌啶溶于15mL THF中。向该溶液中添加102mg 4-(4-(十一缩十二乙二醇酰氨基甲基)-哌啶(实施例3-11(a))，随后添加106mg 70wt%戊二醛水溶液(70%)。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将630mg三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时；减压除去溶剂。将固体溶于10mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14，此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后，将滤液通过上述1KDa Macrosep，得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份：>10KDa，<10KDa且>3KDa，<3KDa且>1KDa，以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0411] 实施例3-14：聚(1,3-二(1-丁基哌啶-4-基)丙烷)的合成

[0412] 将1克(1g)丁二醛二(二甲基乙缩醛)与1.06mL水和3mL乙酸在室温搅拌90分钟。将1克(1g)4,4'-三亚甲基二哌啶和101mg哌啶溶于30mL THF中。向反应混合物中添加丁二醛溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将5.04g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时；减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14，此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后，将滤液通过上述1KDa Macrosep，得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份：>10KDa，<10KDa且>3KDa，<3KDa且>1KDa，以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0413] 实施例3-15：哌啶末端封端的聚(N¹,N⁶-二甲基-N¹,N⁶-二戊基己-1,6-二胺)的合成

[0414] 将1克(1g)N,N'-二甲基-1,6-己二胺溶于35mL THF中。向该溶液中添加1.24g戊二醛的70%水溶液，随后添加151mg哌啶。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将5.87g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时；减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14，此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后，将滤液通过上述1KDa

Macrosep, 得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份: >10KDa, <10KDa 且 >3KDa, <3KDa 且 >1KDa, 以及 <1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0415] 实施例3-16: 哌啶末端封端的聚(N¹, N⁶-二甲基-N¹, N⁶-二丁基己-1, 6-二胺)的合成

[0416] 将1.54g丁二醛二(二甲基乙缩醛)(1g)与1.54mL水和3mL乙酸在室温搅拌120分钟。将1克(1g)4, 4'-N, N' 二甲基-1, 6-己二胺和148mg哌啶溶于30mL THF中。向反应混合物中添加丁二醛溶液。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将7.33g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14, 此时形成白色沉淀。将反应混合物过滤并将固体溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后, 将滤液通过上述1KDa Macrosep, 得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份: >10KDa, <10KDa 且 >3KDa, <3KDa 且 >1KDa, 以及 <1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0417] 实施例3-17: 哌啶末端封端的聚(N¹, N⁶-二甲基-N¹, N⁶-二乙基己-1, 6-二胺)的合成

[0418] 将1克(1g)N, N' 二甲基-1, 6-己二胺溶于30mL THF中。向该溶液中添加1.25g乙二醛的40%水溶液, 随后添加148mg哌啶。将所得反应混合物在环境温度搅拌2小时。将7.33g三乙酰氧基硼氢化钠添加至反应混合物中并在环境温度搅拌18小时;减压除去溶剂。将固体溶于1.2M盐酸中, 然后用4M氢氧化钠调节pH至14, 此时分出油性物质。将油性物质萃取至二氯甲烷中并蒸发溶剂。将残余物溶于1.2M盐酸至pH为1。将所得溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后, 将滤液通过上述1KDa Macrosep, 得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份: >10KDa, <10KDa 且 >3KDa, <3KDa 且 >1KDa, 以及 <1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0419] 实施例3-18: 聚(N-(4-乙基氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)丙酰胺)的合成

[0420] 实施例3-18(a): N¹, N⁸-二(叔丁氧基羰基)亚精胺的合成

[0421] 将24.56g 1, 1'-羰基二咪唑溶于500mL甲苯中。向溶液中添加1.7g氢氧化钾和11.25g叔丁醇并将反应混合物加热至60℃且保持3小时。添加11g亚精胺并将反应混合物继续在60℃再加热3小时。然后将反应混合物冷却至环境温度。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂并将固体溶于200mL水中。用100mL二氯甲烷萃取水溶液四次。合并萃取物并以硫酸镁干燥1小时。过滤溶液并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。产量为20.22g N¹, N⁸-二(叔丁氧基羰基)亚精胺。

[0422] 实施例3-18(b): N-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基丁基)-N-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基丙基)-丙酰胺的合成

[0423] 将856mg丙酸溶于40mL DMF中。向溶液中添加1.72g 1-羟基苯并三唑。将反应烧瓶抽真空并引入氮气气氛;重复抽真空和引入氮气气氛。用冰水浴将反应混合物冷却至0℃。添加1.61g二异丙基碳二亚胺并将反应混合物在0℃搅拌1小时。添加4g N¹, N⁸-二(叔丁氧

基羰基)亚精胺(实施例3-18(a)),接着立即添加1.94g二异丙基乙基胺。历时18小时将反应混合物温热至环境温度。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。添加100mL乙醚,形成白色沉淀。将溶液过滤并用25mL盐水(3次)、接着用25mL 10%柠檬酸、最后用25mL 4M氢氧化钠萃取有机物,然后以硫酸镁干燥1小时。将溶液过滤并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。通过使用50g硅胶柱的快速色谱(1CV=66mL,1部份=22mL,50mL/min)进行进一步纯化。

[0424] 用3CV 5%乙酸乙酯/95%己烷预填装柱。梯度在5%乙酸乙酯/95%己烷保持1CV,然后历经10CV增加至100%乙酸乙酯并在100%乙酸乙酯保持2CV。通过TLC在馏分23-31中发现产物。合并馏分并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。产量为1.98g N-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基丁基)-N-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基丙基)-丙酰胺。

[0425] 实施例3-18(c):N-(4-氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)-丙酰胺的合成

[0426] 将1.98g N-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基丁基)-N-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基丙基)丙酰胺溶于20mL 4M盐酸/1,4-二噁烷中并在环境温度搅拌2小时。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂并溶于75mL水中。用4M氢氧化钠将水溶液调节至pH 14并用50mL二氯甲烷萃取三次。合并有机物并以硫酸镁干燥1小时。过滤该溶液并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。产量为456mg N-(4-氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)-丙酰胺。

[0427] 实施例3-18(d):聚(N-(4-乙基氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)-丙酰胺)

[0428] 将456mg N-(4-氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)-丙酰胺溶于3mL甲醇中。向溶液中添加211mg乙二醛的40%水溶液并在环境温度搅拌18小时。向反应混合物中添加5mL甲醇并加热至45℃。慢慢添加644mg硼氢化钠。出现剧烈冒泡。继续加热1.5小时,然后使其冷却至环境温度。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。向反应混合物中添加25mL水并添加浓盐酸直至可溶。添加4M氢氧化钠以获得pH为14。用二氯甲烷萃取水相若干次。将合并的萃取物以MgSO₄干燥并蒸发溶剂。将粗物质用1M盐酸处理,此后形成乳液。通过用水稀释该混合物使乳液溶解。保持pH低于1。将反应混合物经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置。用水稀释残留物质并重复离心四次。该方法得到>10KDa且<10KDa的部份。将每一部份冷冻并置于冻干机进行干燥。对于每一部份均获得松软的白色固体。

[0429] 实施例3-19:聚(N-(4-乙基氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)丁酰胺)的合成

[0430] 实施例3-19(a):N-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基丁基)-N-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基丙基)-丁酰胺的合成

[0431] 将1.02g丁酸溶于40mL DMF中;添加1.72g 1-羟基苯并三唑。将反应烧瓶抽真空并引入氮气气氛(重复两次)。用冰水浴将反应混合物冷却至0℃。添加1.61g二异丙基碳二亚胺并将反应混合物在0℃搅拌1小时。添加4g N₁,N₈-二(叔丁氧基羰基)亚精胺,随后立即添加1.94g二异丙基乙基胺。历时18小时将反应混合物温热至环境温度。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。添加100mL乙醚,形成白色沉淀。将溶液过滤并用25mL盐水萃取有机物(重复三次),随后用25mL 10%柠檬酸、然后用25mL 4M氢氧化钠萃取。然后以硫酸镁干燥反应混合物1小时。将溶液过滤并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。通过使用50g硅胶柱的快速色谱(1CV=66mL,1部份=22mL,50mL/min)进行进一步纯化。用3CV 5%乙酸乙酯/95%己烷预填装该柱。梯度在5%乙酸乙酯/95%己烷保持1CV,然后历经10CV增加至100%乙酸乙酯并在100%乙酸乙酯保持2CV。通过TLC在馏分23-31中发现产物。合并馏分并通过

旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。产量为2.01g N-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基丁基)-N-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基丙基)-丁酰胺。

[0432] 实施例3-19(b):N-(4-氨基丁基)-N-(3-氨基丙基)丁酰胺的合成

[0433] 将2.01g N-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基丁基)-N-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基丙基)-丁酰胺溶于220mL 4M盐酸/1,4-二噁烷中并在环境温度搅拌2小时。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。将反应混合物溶于75mL水中。用4M氢氧化钠调节水溶液至pH 14并用50mL二氯甲烷萃取(重复三次)。合并有机物并以硫酸镁干燥1小时。过滤该溶液并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。产量为529mg N-(4-氨基丁基)-N-(3-氨基丙基)丁酰胺。

[0434] 实施例3-19(c):聚(N-(4-乙基氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)丁酰胺)的合成

[0435] 将529mg N-(4-氨基丁基)-N-(3-氨基丙基)丁酰胺溶于4mL甲醇中。添加229mg乙二醛40%水溶液并在环境温度搅拌18小时。向反应混合物中添加5mL甲醇并将其加热至45℃。慢慢添加698mg硼氢化钠。出现剧烈冒泡。继续加热1.5小时,然后使反应混合物冷却至环境温度。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。向反应混合物中添加25mL水并添加盐酸直至可溶。当观察到白色沉淀时添加4M氢氧化钠以获得pH为14。将反应混合物过滤并溶于1.2M盐酸中直至pH为1。将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置。用水稀释残留物质并重复离心四次。该方法得到>10KDa且<10KDa的部份。将每一部份冷冻并置于冻干机进行干燥。对于每一部份均获得松软的白色固体。

[0436] 实施例3-20:聚(N-(4-乙基氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)己酰胺)的合成

[0437] 实施例3-20(a):(3-(N-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)己酰氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0438] 将336mg己酸溶于10mL DMF中;向溶液中添加430mg 1-羟基苯并三唑。将反应烧瓶抽真空并引入氮气气氛(重复两次)。用冰水浴将反应混合物冷却至0℃。添加401mg二异丙基碳二亚胺并将反应混合物在0℃搅拌1小时。添加1克(1g)N1,N8-二(叔丁氧基羰基)亚精胺,随后立即添加486mg二异丙基乙基胺。历时18小时将反应混合物温热至环境温度。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂并添加100mL乙醚,形成白色沉淀。将溶液过滤并用25mL盐水萃取有机物(重复三次),随后用25mL 10%柠檬酸、然后用25mL 4M氢氧化钠萃取。然后以硫酸镁干燥反应混合物1小时。将溶液过滤并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。通过使用50g硅胶柱的快速色谱(1CV=66mL,1部份=22mL,50mL/min)进行进一步纯化。梯度在5%乙酸乙酯/95%己烷保持1CV,然后历经10CV增加至100%乙酸乙酯并在100%乙酸乙酯保持2CV。通过TLC在馏分24-35中发现所得产物。合并这些馏分并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。产量为880mg (3-(N-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)己酰氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0439] 实施例3-20(b):N-(4-氨基丁基)-N-(3-氨基丙基)己酰胺的合成

[0440] 将800mg (3-(N-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)己酰氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯溶于10mL 4M盐酸/1,4-二噁烷中并在环境温度搅拌2小时。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。将所得反应混合物溶于75mL水中。用4M氢氧化钠调节水溶液至pH 14并用50mL二氯甲烷萃取(重复三次)。合并有机物并以硫酸镁干燥1小时。过滤该溶液并通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。产量为280mg N-(4-氨基丁基)-N-(3-氨基丙基)己酰胺。

[0441] 实施例3-20(c):聚(N-(4-乙基氨基丁基)-N-(3-乙基氨基丙基)-己酰胺)的合成

[0442] 将280mg N-(4-氨基丁基)-N-(3-氨基丙基)己酰胺溶于2mL甲醇中。添加107mg乙二醛40%水溶液并在环境温度搅拌18小时。向反应混合物中添加5mL甲醇并将其加热至45℃。慢慢添加327mg硼氢化钠。出现剧烈冒泡。继续加热1.5小时,然后使反应混合物冷却至环境温度。通过旋转蒸发仪在真空下除去所有溶剂。向反应混合物中添加25mL水并添加盐酸直至可溶。添加4M氢氧化钠以获得pH为14,观察到白色沉淀。将反应混合物过滤并溶于1.2M盐酸中直至pH为1。将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置。用水稀释残留物质并重复离心四次。该方法得到>10KDa且<10KDa的部份。将每一部份冷冻并置于冻干机进行干燥。对于每一部份均获得松软的白色固体。

[0443] 实施例3-21:哌啶末端封端的聚(N¹,N⁶-二苄基-N¹,N⁶-二戊基己-1,6-二胺)的合成

[0444] 实施例3-21(a):N₁,N₆-二苄基己-1,6-二胺的合成。

[0445] 将4.98g苯甲醛和2.65g 1,6-二氨基己烷溶于100mL甲醇中,添加10g硫酸镁。将浆料搅拌过夜,然后过滤。用3.45g NaBH₄处理滤液并使反应混合物过夜。蒸发甲醇并将残余物溶于水和二氯甲烷的混合物中。用二氯甲烷再萃取水相两次并蒸发经硫酸镁干燥的合并的有机相。通过用纯乙酸乙酯至10%甲醇/三乙胺(1:1)/乙酸乙酯的梯度的硅胶纯化产物。产量为4.2g N₁,N₆-二苄基己-1,6-二胺。

[0446] 实施例3-21(b):哌啶末端封端的聚(N¹,N⁶-二苄基-N¹,N⁶-二戊基己-1,6-二胺)的合成

[0447] 将1克(1g)N₁,N₆-二苄基己-1,6-二胺溶于17mL THF中。添加703mg50wt%戊二醛水溶液和72mg哌啶。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。添加2.9g三乙酰氧基硼氢化钠。将所得反应混合物在环境温度搅拌18小时。蒸发溶剂并将残余物溶于100mL水中并用4M氢氧化钠调节pH至14形成白色沉淀。过滤反应混合物并将残余物溶于1.2M盐酸至pH为1。将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0448] 实施例3-22:哌啶末端封端的聚(N¹,N⁶-二戊基己-1,6-二胺)的合成

[0449] 将113mg聚(N¹,N⁶-二苄基-N¹,N⁶-二戊基己-1,6-二胺)的>10K部份溶于7mL甲醇/1mL盐酸水溶液中。添加210mg 10%Pd/C。组装Parr压力容器并将该容器抽真空。用氢气释放真空并且在将Parr压力容器加压至10巴之前重复泵释放两次。将反应混合物加热至60℃并放置48小时。在Parr压力容器中释放压力后,通过硅藻土过滤出催化剂Pd/C。蒸发甲醇。将残余物吸收于1.2M盐酸中,冷冻并置于冷冻干燥器上进行冷冻干燥。

[0450] 实施例3-23:吡啶末端封端的聚(4,4'-丙-1,3-二基二[1-(4-丁氧基丁基)哌啶])的合成

[0451] 将517mg聚(1-(4-丁氧基丁基)-4-(3-{1-[4-(戊基氧基)丁基]吡啶鎓-4-基}丙基)吡啶鎓二氯化物)的<3KDa/>1KDa部份溶于40mL甲醇中。添加177mg氧化铂。组装Parr压力容器并将氢气鼓泡通过反应混合物5分钟,然后将Parr压力容器加压至40巴。将反应混合物加热至60℃并放置48小时。在Parr压力容器中释放压力后,通过使反应混合物通过硅藻

土过滤出催化剂铂黑。蒸发甲醇。将固体溶于盐酸水溶液中并用8M氢氧化钠将pH调节至14；形成白色沉淀。过滤反应混合物并将固体再溶于甲醇中。将溶液再次过滤并蒸发。将残余物吸收于1.2M盐酸中，冷冻并置于冷冻干燥器上进行冷冻干燥。

[0452] 实施例3-24: 哌啶末端封端的聚(4,4'-丙-1,3-二基二[1-(4-丁氧基丁基)哌啶])的合成

[0453] 将517mg聚(1-(4-丁氧基丁基)-4-(3-{1-[4-(戊基氧基)丁基]吡啶鎓-4-基}丙基)吡啶鎓二氯化物)的<3KDa/>1KDa部份溶于40mL甲醇和2mL 1.2M盐酸水溶液中。添加177mg氧化铂。组装Parr压力容器并将氢气鼓泡通过反应混合物5分钟，然后将Parr压力容器加压至40巴。将反应混合物加热至60℃并放置48小时。在Parr压力容器中释放压力后，通过使反应混合物通过硅藻土过滤出催化剂铂黑。蒸发甲醇。将固体溶于盐酸水溶液中并用8M氢氧化钠将pH调节至14；形成白色沉淀。过滤反应混合物并将固体再溶于甲醇中。将溶液再次过滤并蒸发。将残余物吸收于1.2M盐酸中，冷冻并置于冷冻干燥器上进行冷冻干燥。

[0454] 实施例3-25: 聚(三亚甲基二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮)的合成

[0455] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。添加511mg 2,3-丁二酮和101mg哌啶。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。添加5.0g三乙酰氧基硼氢化钠。将所得反应混合物在环境温度搅拌18小时。蒸发溶剂并将残余物溶于100mL水中。用4M氢氧化钠调节pH至14，形成白色沉淀。过滤反应混合物并将残余物溶于1.2M盐酸至pH为1。将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后，将滤液通过上述1KDa Macrosep，得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0456] 实施例3-26: 聚(二哌啶-co-哌啶-co-2,3-丁二酮)的合成

[0457] 将1克(1g) 4,4'-二哌啶溶于20mL THF和10mL甲醇中。添加639mg 2,3-丁二酮和127mg哌啶。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。添加6.3g三乙酰氧基硼氢化钠。将所得反应混合物在环境温度搅拌18小时。蒸发溶剂并将残余物溶于100mL水。用4M氢氧化钠调节pH至14，并形成白色沉淀。过滤反应混合物并将残余物溶于1.2M盐酸至pH为1。将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后，将滤液通过上述1KDa Macrosep，得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0458] 实施例3-27: 聚(三亚甲基二哌啶:哌啶-co-2,2-二甲基-3,5-己二酮)的合成

[0459] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。添加845mg 2,2-二甲基-3,5-己二酮和101mg哌啶。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。添加5.0g三乙酰氧基硼氢化钠。将所得反应混合物在环境温度搅拌18小时。蒸发溶剂并将残余物溶于25mL 1.2M盐酸中。用100mL甲基叔丁基醚萃取水相。用4M氢氧化钠调节pH至14并用100mL二氯甲烷(DCM)萃取水相(重复三次)。干燥DCM相，过滤并蒸发。将残余物溶于100mL 1.2M盐酸中。将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重

复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0460] 实施例3-28:聚(三亚甲基二哌啶:哌啶-co-(±)-樟脑醌)的合成

[0461] 将1克(1g) 4,4'-三亚甲基二哌啶溶于30mL THF中。添加987mg(±)-樟脑醌和101mg哌啶。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。添加5.0g三乙酰氧基硼氢化钠。将所得反应混合物在环境温度搅拌18小时。蒸发溶剂并将残余物溶于25mL 1.2M盐酸中。用100mL甲基叔丁基醚萃取水相。用4M氢氧化钠调节pH至14并用100mL二氯甲烷(DCM)萃取水相(重复三次)。干燥DCM相,过滤并蒸发。将残余物溶于100mL 1.2M盐酸中并使该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0462] 实施例3-29:聚(5-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-氧代戊酸)的合成

[0463] 实施例3-29(a):3,3'-(丙-1,3-二基二(哌啶-4,1-二基))二丙腈的合成

[0464] 将7克(7g) 4,4'-三亚甲基二哌啶用研钵和研杵研磨成细粉并悬浮于80mL水中。将浆料加热至40℃,并将丙烯腈滴加至反应混合物中。加入完成后,将反应混合物放置1小时,并冷却至室温。将沉淀出来的产物过滤并用水洗涤,随后冷冻并冻干。

[0465] 实施例3-29(b):3,3'-(丙-1,3-二基二(哌啶-4,1-二基))二(丙-1-胺)的合成

[0466] 将4克(4g) 3,3'-(丙-1,3-二基二(哌啶-4,1-二基))二丙腈溶于75mL甲醇并添加3g雷尼钴(Raney cobalt)。将浆料密封在Parr反应器中并将氢气缓慢地鼓泡通过溶液5分钟。然后将反应器加压至30巴并将反应混合物放置72小时。将反应器减压并使反应浆料通过硅藻土垫。蒸发甲醇,留下纯的产物。

[0467] 实施例3-29(c):聚(5-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-氧代戊酸)的合成

[0468] 将714mg 3,3'-(丙-1,3-二基二(哌啶-4,1-二基))二(丙-1-胺)溶于13mL二甲基甲酰胺中并添加597mg戊二酸二(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)酯于5mL二甲基甲酰胺中的溶液。将反应混合物在50℃放置12小时并在冷却至环境温度后用甲基叔丁基醚研磨。将聚合物过滤并溶于30mL 1.2M盐酸中,将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0469] 实施例3-30:聚(6-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸)的合成

[0470] 将389mg 3,3'-(丙-1,3-二基二(哌啶-4,1-二基))二(丙-1-胺)和340mg己二酸二

(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯溶于7mL二甲基甲酰胺中。将反应混合物在50℃放置12小时并在冷却至环境温度后用甲基叔丁基醚研磨。将聚合物过滤并溶于20mL 1.2M盐酸中,将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0471] 实施例3-31:聚(6-((3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代辛酸)的合成

[0472] 将185mg 3,3'-(丙-1,3-二基二(哌啶-4,1-二基))二(丙-1-胺)溶于1.4mL二甲基甲酰胺并添加174mg辛二酸二(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯于2mL二甲基甲酰胺中的溶液。将反应混合物在50℃放置12小时并在冷却至环境温度后用甲基叔丁基醚研磨。将聚合物过滤并溶于20mL 1.2M盐酸中,将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0473] 实施例3-32:聚(1-(3-(4-(3-(1-(3-氨基丙基)哌啶-4-基)丙基)哌啶-1-基)丙基)-3-(4-脲基丁基)脲)的合成

[0474] 将500mg 3,3'-(丙-1,3-二基二(哌啶-4,1-二基))二(丙-1-胺)与8.3mg N,N-二甲基吡啶-4-胺一起溶于3mL二甲基甲酰胺并添加159mg 1,4-二异氰酰丁烷于3mL二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在50℃放置12小时并在冷却至环境温度后用甲基叔丁基醚研磨。将聚合物过滤并溶于30mL 1.2M盐酸中,将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0475] 实施例3-33:聚(6-((3-(4-(3-氨基丙基)哌啶-1-基)丙基)氨基)-6-氧代己酸)的合成

[0476] 将250mg 3,3'-(哌啶-1,4-二基)二(丙-1-胺)和343mg己二酸二(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯溶于7mL二甲基甲酰胺中。将反应混合物在50℃放置12小时并在冷却至环境温度后用甲基叔丁基醚研磨。将聚合物过滤并溶于20mL 1.2M盐酸中,将该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0477] 实施例3-34:聚(1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎗溴化物)的合成

[0478] 实施例3-34 (a) : 1,4-二(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物的合成

[0479] 将1克(1g) 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷溶于7mL乙腈中。向该溶液中添加溶于7mL乙腈中的1.5g 2-溴乙酸乙酯。反应持续12小时,此后蒸发溶剂。将残余物吸收于小体积的乙酸乙酯中,并通过添加大体积的乙醚研磨该盐。过滤盐并重新溶解于7mL乙腈中,并再次添加溶于7mL乙腈中的1.5g 2-溴乙酸乙酯。12小时后,用乙腈稀释反应混合物,过滤沉淀并干燥。

[0480] 实施例3-34 (b) : 1,4-二(2-氧代-2-苯氧基乙基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物的合成

[0481] 将1克(1g) 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷溶于7mL乙腈中。向该溶液中添加溶于7mL乙腈中的5.7g 2-溴乙酸苯酯。1小时后,因为沉淀物重,用乙腈稀释反应混合物以促进搅拌。12小时后,用乙腈进一步稀释反应混合物,过滤沉淀物并干燥。

[0482] 实施例3-34 (c) : 聚(1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物)(1:1二酯/二胺)的合成

[0483] 将250mg 1,4-二(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物与65mg 1,6-二氨基己烷混合并将反应混合物在100℃加热24小时。将反应混合物溶于几毫升水中并转移至500Da截留分子量透析管中。将反应混合物在5L水中透析过夜;将水换成新鲜的5L,然后放置过夜。将水溶液冷冻并冻干直至干燥。

[0484] 实施例3-34 (d) : 聚(1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物)(1:1二酯/二胺)的合成[替代路线]

[0485] 将250mg 1,4-二(2-氧代-2-苯氧基乙基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物与54mg 1,6-二氨基己烷混合并将反应混合物在100℃加热24小时。将反应混合物溶于几毫升水中并转移至500Da截留分子量透析管中。将反应混合物在5L水中透析过夜;将水换成新鲜的5L,然后放置过夜。将水溶液冷冻并冻干直至干燥。

[0486] 实施例3-34 (e) : 聚(1-(2-((6-氨基己基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物)(1:2二酯/二胺)的合成

[0487] 将250mg 1,4-二(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物与130mg 1,6-二氨基己烷混合并将反应混合物在100℃加热24小时。将反应混合物溶于几毫升水中并转移至500Da截留分子量透析管中。将反应混合物在5L水中透析过夜;将水换成新鲜的5L,然后放置过夜。将水溶液冷冻并冻干直至干燥。

[0488] 实施例3-35: 聚(1-(2-((8-氨基辛基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物)的合成

[0489] 实施例3-35 (a) : 聚(1-(2-((8-氨基辛基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物)(1:1二酯/二胺)的合成

[0490] 将250mg 1,4-二(2-氧代-2-苯氧基乙基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓溴化物与81mg 1,6-二氨基己烷混合并将反应混合物在100℃加热24小时。将反应混合物溶于几毫升水中并转移至500Da截留分子量透析管中。将反应混合物在5L水中透析过夜;将水换成新鲜的5L,然后放置过夜。将水溶液冷冻并冻干直至干燥。

[0491] 实施例3-35 (b) : 聚(1-(2-((8-氨基辛基)氨基)-2-氧代乙基)-4-(羧基甲基)-1,

4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎢溴化物(1:2二酯/二胺)的合成

[0492] 将250mg 1,4-二(2-氧代-2-苯氧基乙基)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎢溴化物与162mg 1,6-二氨基己烷混合并将反应混合物在100℃加热24小时。将反应混合物溶于几毫升水中并转移至500Da截留分子量透析管中。将反应混合物在5L水中透析过夜；将水换成新鲜的5L,然后放置过夜。将水溶液冷冻并冻干直至干燥。

[0493] 实施例3-36:聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((1-((3-氨基丙基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)亮氨酸)的合成

[0494] 实施例3-36(a):2,2'-((6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二(4-甲基戊酸二甲酯)的合成

[0495] 将738mg三嗪和6.7g碳酸氢钠在20mL丙酮中制浆并在冰水浴中冷却。向该浆料中加入1.6g L-亮氨酸甲酯盐酸盐于20mL丙酮/20mL水混合物中的溶液。将反应混合物从冷却浴中取出,并将反应混合物放置至室温过夜。用4M盐酸使反应混合物呈酸性,蒸发丙酮。纯产物沉淀并通过过滤收集。

[0496] 实施例3-36(b):2,2'-((6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二(4-甲基戊酸二甲酯)的合成

[0497] 将0.54g 2,2'-((6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二(4-甲基戊酸二甲酯)和0.35g (2-巯基乙基)氨基甲酸叔丁酯溶于4mL二甲基甲酰胺中。添加64mg作为60wt%细料(mull)的NaH(OBS!氢气形成)并将反应混合物陈化1小时。用甲基叔丁基醚稀释反应混合物,用盐水萃取有机物三次(盐首次析出,将这些盐通过添加少量水溶液重新溶解)。将醚经MgSO₄干燥并蒸发。首先,使粗品通过使用乙酸乙酯/己烷(历经10个柱体积从5%乙酸乙酯至50%的梯度)的50g硅胶柱,然后通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(历经15个柱体积从0%乙酸乙酯至5%的梯度)的10g柱。

[0498] 实施例3-36(c):聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((1-((3-氨基丙基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)亮氨酸)的合成

[0499] 将331mg 2,2'-((6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二(4-甲基戊酸二甲酯)与66mg丙-1,3-二胺混合并将反应混合物在110℃加热24小时。将胶状物料溶于2mL二氯甲烷和2mL三氟乙酸中并搅拌3小时,然后蒸发至干。将残余物溶于20mL 1.2M盐酸中并使该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过1 10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0500] 实施例3-37:聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((2-((3-氨基丙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)甘氨酸)的合成

[0501] 实施例3-37(a):2,2'-((6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二乙酸二乙酯的合成

[0502] 将1.4g甘氨酸乙酯盐酸盐和2.6g二异丙基乙基胺于10mL四氢呋喃(THF)中制浆。将922mg三嗪溶于10mL四氢呋喃中并添加至反应混合物中。30分钟后,添加1mL水/丙酮(1:1),形成快速搅拌的两相体系。将反应混合物放置过夜,随后用更多的THF稀释,然后用盐/

水(salt water)(不是盐水(brine))萃取。将水相用更多的THF再萃取,并将合并的有机相在真空中浓缩,直至产物开始从溶液中析出。通过添加75mL水使产物由溶液析出,然后过滤。

[0503] 实施例3-37(b):2,2'-((6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二乙酸二乙酯的合成

[0504] 将0.36g (2-巯基乙基)氨基甲酸叔丁酯溶于10mL乙醚中并添加64mgNaH。将悬浮液搅拌45分钟,然后将反应混合物离心。弃去上清液并将白色粉末重新悬浮于乙醚中。重复洗涤操作两次,然后将白色物料转移至烧瓶中,蒸发乙醚。将钠盐溶于4mL二甲基甲酰胺中并添加0.32g 2,2'-((6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二乙酸二乙酯。将反应混合物放置1小时,然后用甲基叔丁基醚稀释并用盐水萃取有机相三次(盐首次析出,将这些盐通过添加少量水溶液重新溶解)。将醚经MgSO₄干燥并蒸发。首先,使粗品通过使用乙酸乙酯/己烷(历经10个柱体积从5%乙酸乙酯至50%的梯度)的50g硅胶柱,然后通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(历经15个柱体积从0%乙酸乙酯至5%的梯度)的10g柱。

[0505] 实施例3-37(c):聚((4-((2-氨基乙基)硫基)-6-((2-((3-氨基丙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)甘氨酸)的合成

[0506] 将429mg 2,2'-((6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二乙酸二乙酯与102mg丙-1,3-二胺混合并将反应混合物在110°C加热24小时。将胶状物料溶于2mL二氯甲烷和2mL三氟乙酸中并搅拌3小时,然后蒸发至干。将残余物溶于20mL 1.2M盐酸中并使该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过1 10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。

[0507] 实施例3-38:聚((4-((6-氨基-1-((3-氨基丙基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基)-6-(异戊基硫基)-1,3,5-三嗪-2-基)赖氨酸)的合成

[0508] 实施例3-38(a):2,2'-((6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二(6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸二甲酯)的合成

[0509] 将1.0g N6-(叔丁氧基羰基)赖氨酸甲酯盐酸盐和829g二异丙基乙基胺于3mL四氢呋喃(THF)中制浆。将295mg三嗪溶于3mL四氢呋喃并添加至反应混合物中30分钟后,添加1mL水/丙酮(1:1),形成快速搅拌的两相体系。将反应混合物放置过夜,随后用更多的THF稀释,然后用盐/水(不是盐水)萃取。将水相用更多的THF再萃取,并将合并的有机相在真空中浓缩,直至产物开始从溶液中析出。通过添加75mL水将产物由溶液析出,然后过滤。

[0510] 实施例3-38(b):2,2'-((6-(异戊基硫基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二(6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸二甲酯)的合成

[0511] 将0.26g 3-甲基丁-1-硫醇溶于10mL乙醚中并添加55mg NaH。将悬浮液搅拌45分钟,然后将反应混合物离心。弃去上清液并将白色粉末重新悬浮于乙醚中。重复洗涤操作两次,然后将白色物料转移至烧瓶中,蒸发乙醚。将钠盐溶于4mL二甲基甲酰胺中并添加0.79g 2,2'-((6-氯-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二(6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸二甲酯)。将反应混合物放置1小时,然后用甲基叔丁基醚稀释并用盐水萃取有机相三次(盐首

次析出,将这些盐通过添加少量水溶液重新溶解)。将醚经MgSO₄干燥并蒸发。首先,使粗品通过使用乙酸乙酯/己烷(历经10个柱体积从5%乙酸乙酯至50%的梯度)的50g硅胶柱,然后通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(历经15个柱体积从0%乙酸乙酯至5%的梯度)的10g柱。

[0512] 实施例3-38(c):聚((4-((6-氨基-1-((3-氨基丙基)氨基)-1-氧代己-2-基)氨基)-6-(异戊基硫基)-1,3,5-三嗪-2-基)赖氨酸)的合成

[0513] 将427mg 2,2'-((6-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)硫基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)二(氮烷二基))二乙酸二乙酯与45mg丙-1,3-二胺混合并将反应混合物在110℃加热24小时。将胶状物料溶于2mL二氯甲烷和2mL三氟乙酸中并搅拌3小时,然后蒸发至干。将残余物溶于20mL 1.2M盐酸中并使该溶液经在5,000rpm离心30分钟通过1 10KDa Macrosep过滤装置(Pall corp.)。用水稀释残留物质并再重复离心过程四次。将通过Macrosep滤膜的物质进一步用3KDa Macrosep纯化并重复整个离心过程。最后,将滤液通过上述1KDa Macrosep,得到含有四种不同分子量范围的聚合物的部份:>10KDa,<10KDa且>3KDa,<3KDa且>1KDa,以及<1KDa。每一部份通过冻干进行干燥得到松软的白色固体。