

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6723221号  
(P6723221)

(45) 発行日 令和2年7月15日(2020.7.15)

(24) 登録日 令和2年6月25日(2020.6.25)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C08G 73/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C08G 73/02	
<b>A61P 31/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 31/04	
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 43/00	1 2 1
<b>A61K 31/785</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/785	
<b>A61K 45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 45/00	

請求項の数 17 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-505529 (P2017-505529)  
 (86) (22) 出願日 平成27年7月30日 (2015.7.30)  
 (65) 公表番号 特表2017-530211 (P2017-530211A)  
 (43) 公表日 平成29年10月12日 (2017.10.12)  
 (86) 國際出願番号 PCT/AT2015/050187  
 (87) 國際公開番号 WO2016/015081  
 (87) 國際公開日 平成28年2月4日 (2016.2.4)  
 審査請求日 平成30年7月27日 (2018.7.27)  
 (31) 優先権主張番号 A609/2014  
 (32) 優先日 平成26年7月31日 (2014.7.31)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
オーストリア(AT)

(73) 特許権者 511289781  
シーライフ ファルマ ゲーエムペーハー  
オーストリア国、エーー 3430 トゥル  
ン、テクノパーク 1  
(74) 代理人 100080791  
弁理士 高島 一  
(74) 代理人 100125070  
弁理士 土井 京子  
(74) 代理人 100136629  
弁理士 鎌田 光宣  
(74) 代理人 100121212  
弁理士 田村 弥栄子  
(74) 代理人 100163658  
弁理士 小池 順造

最終頁に続く

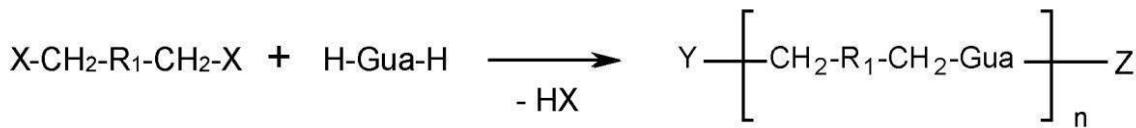
(54) 【発明の名称】ポリグアニジンの製造方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の反応スキーム：

## 【化 1】



BA

G

(I), (II), (III)

10

[式中、

各 X は、独立して、脱離基を示し；

各 R<sub>1</sub> は、独立して、O、N 及び S から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、-CH<sub>2</sub>-X 基が結合する 1 又は 2 個のビニル基で置換されていてもよい少なくとも 1 個の芳香環を伴う芳香環系を示すか、或いはエチレンを示し；

Gua は、グアニジンジイル、アミノグアニジンジイル又はジアミノグアニジンジイル残基を示し；

Y は、H-Gua を示し、

20

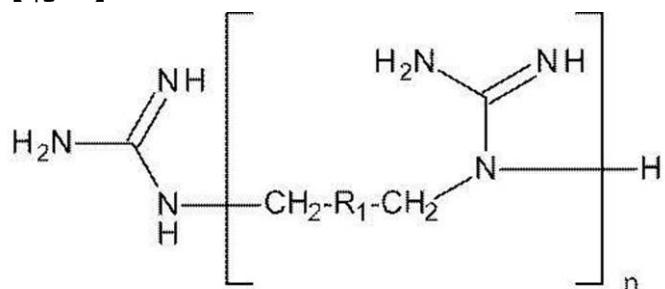
Z は、H を示すか；或いは

Y 及び Z が、一緒になって、化学結合を示し、環状構造を与える；

n は、2 である。】

に従う、グアニジン、アミノグアニジン又はジアミノグアニジン G と 1 以上のベンジル又はアリル誘導体 B A との重縮合生成物の調製方法であって、少なくとも 1 のベンジル又はアリル誘導体 B A が、HX の脱離を伴う過剰なグアニジン、アミノグアニジン又はジアミノグアニジン G との重縮合反応を受け、下記式 (I)、(II) 又は (III) :

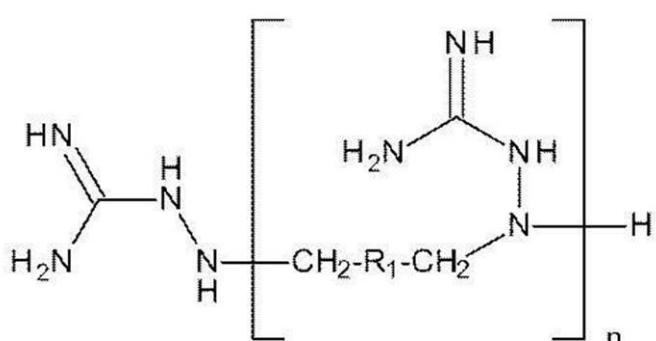
【化 2】



10

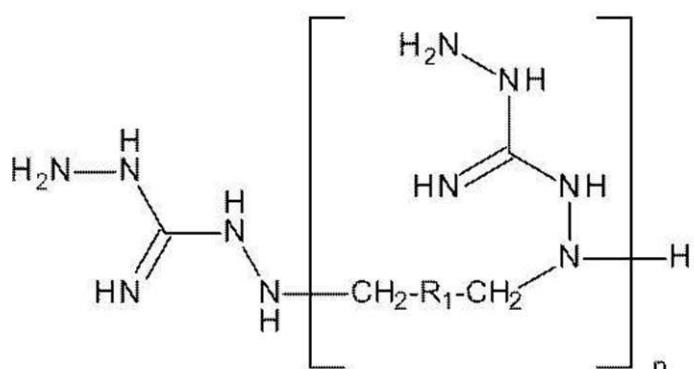
(I)

20



30

(II)



40

(III)

50

に対応するポリグアニジン、若しくは対応するグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの、又は上記ポリグアニジンの塩を提供する方法。

**【請求項 2】**

R<sub>1</sub>が、置換されていてもよいベンゼン、ジビニルベンゼン、フラン、ピロール、チオフェン、ピリジン、ピフェニル、フルオレン又はエチレンの2価の残基から選ばれることを特徴とする請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

R<sub>1</sub>が、ベンゼン、ジビニルベンゼン、ピリジン、ピフェニル又はエチレンの2価の残基から選ばれることを特徴とする請求項2に記載の方法。 10

**【請求項 4】**

脱離基が、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トリフラート又はトシレートから選ばれることを特徴とする請求項1～3の何れか1項に記載の方法。

**【請求項 5】**

少なくとも1のベンジル又はアリル誘導体BAを、反応物質をその融解温度以上の温度に加熱することにより、グアニジン、アミノグアニジン又はジアミノグアニジンGと反応させることを特徴とする請求項1～4の何れか1項に記載の方法。

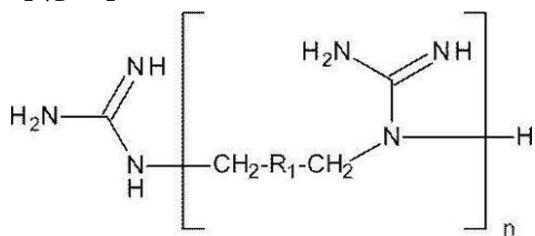
**【請求項 6】**

反応を、少なくとも2時間の期間行うことを特徴とする請求項1～5の何れか1項に記載の方法。 20

**【請求項 7】**

下記式(I)：

**【化3】**



30

(I)

[式中、R<sub>1</sub>は、O、N及びSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、-CH<sub>2</sub>-X基が結合する1又は2個のビニル基で置換されていてもよい少なくとも1個の芳香環を伴う芳香環系を示すか、或いはエチレンを示し、nは、2である。]

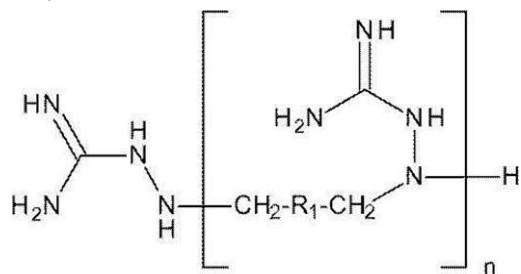
のポリグアニジン、若しくはグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの。

**【請求項 8】**

下記式(II)：

40

## 【化4】



(II)

10

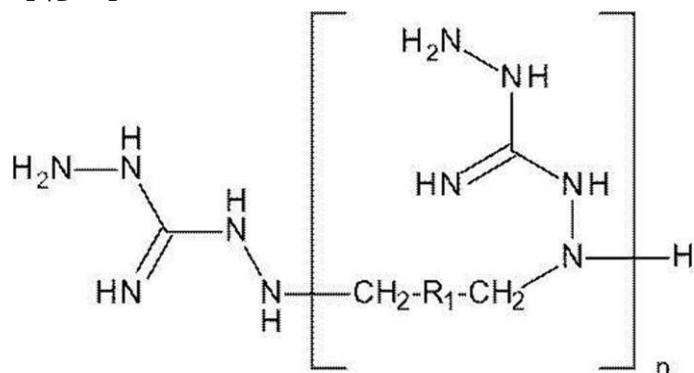
[式中、R<sub>1</sub>は、O、N及びSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、-CH<sub>2</sub>-X基が結合する1又は2個のビニル基で置換されていてもよい少なくとも1個の芳香環を伴う芳香環系を示すか、或いはエチレンを示し、nは、2である。]のポリグアニジン、若しくはアミノグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの。

## 【請求項9】

下記式(III)：

## 【化5】

20



30

(III)

[式中、R<sub>1</sub>は、O、N及びSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、-CH<sub>2</sub>-X基が結合する1又は2個のビニル基で置換されていてもよい少なくとも1個の芳香環を伴う芳香環系を示すか、又はエチレンを示し、nは、2である。]のポリグアニジン、若しくはジアミノグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの。

## 【請求項10】

40

R<sub>1</sub>が、置換されていてもよいベンゼン、ジビニルベンゼン、フラン、ピロール、チオフェン、ピリジン、ピフェニル、フルオレン又はエチレンの二価の残基から選ばれることを特徴とする請求項7～9の何れか1項に記載のポリグアニジン。

## 【請求項11】

R<sub>1</sub>が、ベンゼン、ジビニルベンゼン、ピリジン、ピフェニル又はエチレンの二価の残基から選ばれることを特徴とする請求項10の記載のポリグアニジン。

## 【請求項12】

抗感染剤として使用するための請求項7～11の何れか1項に記載のポリグアニジン。

## 【請求項13】

ポリグアニジンが、任意で局所投与又は全身投与によって、および任意で薬剤又は医薬

50

組成物の形態で、ヒト又は動物患者における細菌感染、ウイルス感染又は真菌感染と戦うためのものであることを特徴とする請求項 1 2 に記載の使用のためのポリグアニジン。

**【請求項 1 4】**

e x v i v o での抗菌剤としての請求項 7 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載のポリグアニジンの使用であって、該ポリグアニジンが、任意で抗菌性顔料、コーティング剤、ホイル、又は膜の活性成分として機能する、使用。

**【請求項 1 5】**

抗感染剤として請求項 7 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載のポリグアニジンを含むヒト又は動物患者における細菌感染症と戦うための薬剤又は医薬組成物。

**【請求項 1 6】**

さらに、少なくとも 1 種の医薬上許容される担体又は賦形剤を含み、任意で 1 種以上のアジュバント及び / 又は 1 種以上のさらなる活性剤を含むことを特徴とする請求項 1 5 に記載の薬剤又は医薬組成物。

**【請求項 1 7】**

抗感染効果も有する少なくとも 1 種のさらなる活性剤および / または細菌感染症以外の病態に対して有効な少なくとも 1 種のさらなる活性剤を含むことを特徴とする請求項 1 6 に記載の薬剤又は医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

本発明は、ポリグアニジンの新規の製造方法、それにより製造される重縮合生成物、及び抗菌剤又は抗感染剤としてのそれらの使用に関する。

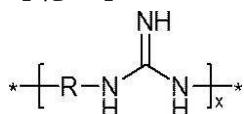
**【背景技術】**

**【0 0 0 2】**

下記式のポリグアニジン及びその様々な誘導体が、長い間知られている。

**【0 0 0 3】**

**【化 1】**



**【0 0 0 4】**

1943 年にはすでに、特許文献が、米国特許第 2,325,586 号において、i) グアニジン若しくはその塩、ii) シアノハライド、iii) ジシアナミド、又は iv) イソシアニドジハライドとジアミンとの重縮合、或いは v) 2 つのジシアンジアミドが一緒に重縮合（シアノ置換ポリグアニジンが得られる）による様々なポリグアニジンのいくつかの製造方法、並びにこのように製造されたポリグアニジンの染色助剤としての使用を開示している。

**【0 0 0 5】**

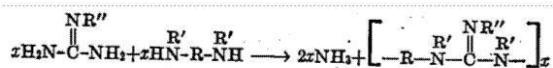
10

20

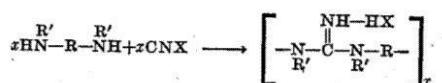
30

## 【化2】

i)

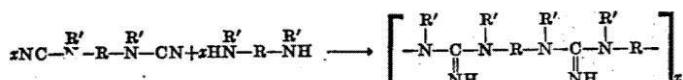


ii)

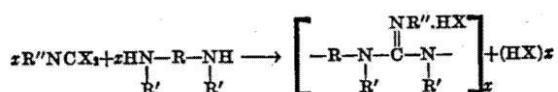


iii)

10

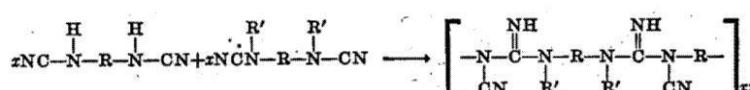


iv)



v)

20



## 【0006】

すでにその時点で、反応 i) ~ iv) における使用のために開示されたジアミンは、アルキレン及びフェニレンジアミン並びにオキシアルキレン又はポリエーテルジアミン（のちに、Jeffamine（登録商標）として知られるもの）であった。

## 【0007】

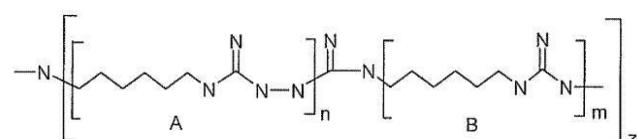
10年後には、このようなポリグアニジンが、優れた殺生物剤であることが証明されている。Oskar Schmidt の周りのグループにより、WO 99/54291 A1において、殺菌性ポリヘキサメチレンジアミンの製造が、WO 01/85676 A1において、グアニジンとポリオキシアルキレンとの縮合により製造された殺菌性ポリグアニジンが、WO 2006/047800 A1において、グアニジンと、アルキレンジアミン及びオキシアルキレンジアミンの混合物との重縮合により形成される、2つのタイプの二価の残基 R<sub>1</sub> のうち1つのみを含むポリマーより低い毒性を有すると言われる、殺生物剤（特に殺菌剤）として作用するポリグアニジン誘導体が開示されている。

## 【0008】

WO 02/30877 A1 により、殺菌剤として、鎖中にフェニレン部分をさらに含む同様のポリグアニジンが開示される。ロシアの研究員のグループ（Tets, Tets, and Krasnov）により、WO 2011/043690 A1 (US 2011/0269936 A1 及び EP 2,520,605 A1 が派生する)において、ヒドラジン水和物の存在下でのグアニジンとヘキサメチレンジアミンとの重縮合により製造される下記式の殺菌性ポリグアニジンが開示される。

## 【0009】

## 【化3】



30

40

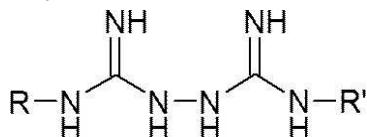
50

## 【0010】

したがって、重縮合の間、少なくとも正式には、1つのみか又は2つのグアニジン部分のアミノ基がヒドラジンにより置き換えられ、ポリ(ヘキサメチレングアニジン)プロックがポリ(ヘキサメチレンアミノグアニジン)プロックと交互にあり、2つのプロックタイプが、以下に示すようなグアニジン二量体を介して結合しているプロック共重合体をもたらすと言われている。

## 【0011】

## 【化4】



10

## 【0012】

これらのポリマー及びその酸付加塩は、細菌、ウイルス及び真菌に対する殺生物剤として作用するとも言われている。しかしながら、7種の異なるポリマーを製造するこれらの出願の実施例には、実施例1の生成物が「固体のほぼ無色透明な物質」であるという情報を除いて、得られた生成物のいかなる物理データも含まれていない。

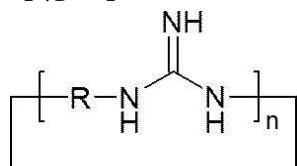
## 【0013】

グアニジンとジアミンとの重縮合の間でとることができると可能な構造に関し、グラーツ工科大学の研究員のグループによるいくつかの記事が存在する。例えば、「Albert et al., Biomacromolecules 4(6), 1811-1817 (2003)」および「Feiertag et al., Macromol. Rap. Comm. 24(9), 567-570 (2003)」。出発モノマーの何れか1つで線状ポリマー鎖を終結するいくつかの可能性に加えて、通常、以下の一般式の環状分子もまた、無視できない部分で形成し、とりわけ、ジアミンの鎖長に依存する。

20

## 【0014】

## 【化5】



30

## 【0015】

実際に上述のポリグアニジン誘導体の全ての主な欠点は、一方では、これらの生成物の無視できない毒性、並びに高い反応性の成分を用いる場合のそれらの比較的に煩雑な製造方法に関連し、その一方で、ヒドラジンのような毒生物学的観点から問題のある成分の使用に関連し、これが、本発明者らが解決のために研究を開始した理由である。

## 【0016】

それらの研究の過程で、発明者らにより、アミノ及びジアミノグアニジンとアミンとの重縮合生成物は、驚くべきことに構造的に同様のグアニジンとの重縮合物よりも実質的に低い毒性を示すということが見出されたが（上記で引用した文献WO 2011 / 043690 A1、US 2011 / 0269936 A1、及びEP 2,520,605 A1から）、効果的な抗菌性物質であることも見出された。

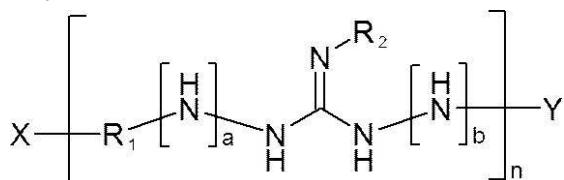
40

## 【0017】

これらの結果は、下記式のポリグアニジン誘導体及びその塩を特許請求する係属中の特許出願AT-A53/2013及びPCT/AT2014/050026に開示されている。

## 【0018】

## 【化6】



## 【0019】

[式中、

Xは、-NH<sub>2</sub>、アミノグアニジノ、及び1,3-ジアミノグアニジノから選ばれ；Yは、-H及び-R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>から選ばれるか；或いは

X及びYが、一緒になって、化学結合を形成し、環状構造を与え；

R<sub>1</sub>は、1個以上の炭素原子がO又はNで置き換えられていてもよい2~20個の炭素原子を有する二価の有機残基から選ばれ；

a及びbは、それぞれ、0又は1であり（ただし、1,3-ジアミノグアニジン単位を含まない場合はa+b=2である。）；

R<sub>2</sub>は、-H及び-NH<sub>2</sub>から選ばれ（ただし、a+b=0の場合は、R<sub>2</sub>が-NH<sub>2</sub>であり、a+b=1の場合は、R<sub>2</sub>が-H又は-NH<sub>2</sub>であり、a+b=2の場合は、R<sub>2</sub>が-Hである。）；

nは、2である。】。

10

## 【0020】

当時周知の技術水準と同様に、これらの新規のポリ(ジ)アミノグアニジンの製造方法は、加熱による対応するジアミンとアミノ及び/又はジアミノグアニジンとの重縮合からなる。

## 【0021】

理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、アミノ及びジアミノグアニジノ部分（以下において、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、まとめて「アミノグアニジン」と呼ぶ。）が、グアニジノ部分、特に、上記に示されるヒドラゾ架橋グアニジン二量体を含むそれらのポリマーに比べて、ヒトの真核細胞により良好に耐容するものと想定する。

## 【0022】

30

しかしながら、これらの新規のアミノグアニジン化合物のいくつかは、それらの抗菌有効性又は毒性に関して完全に満足のいくものではないことが証明されている。また、特定のジアミンの使用は、溶融重合のために非常に高い温度を必要とし、依然として、時として問題のある残留モノマーの含有を伴うため、製造方法を改善する必要もある。

## 【0023】

したがって、本発明の目的は、さらにより優れた性質を有するポリグアニジン誘導体並びにその有利な製造方法を提供することである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0024】

【図1】本発明の新規のポリグアニジンが非常に低い毒性を示すことを示す。

40

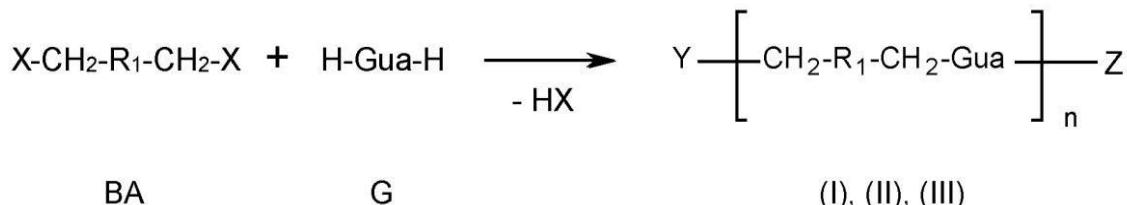
## 【発明の概要】

## 【0025】

第一の形態では、本発明は、以下の反応スキームに従う、グアニジン、アミノグアニジン又はジアミノグアニジンGと、1以上のベンジル又はアリル誘導体BAとの重縮合生成物の製造方法を提供することにより、この目的を達成する。

## 【0026】

## 【化7】



## 【0027】

[式中、

10

各Xは、独立して、脱離基を示し；

各R<sub>1</sub>は、独立して、O、N及びSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、-CH<sub>2</sub>-X基が結合する1又は2個のビニル基で置換されていてもよい少なくとも1個の芳香環を伴う芳香環系を示すか、或いはエチレンを示し；

Guaは、グアニジンジイル、アミノグアニジンジイル又はジアミノグアニジンジイル残基を示し；

Yは、H-Guaを示し、

Zは、Hを示すか；或いは

Y及びZが、一緒になって、化学結合を示し、環状構造を与える。】。

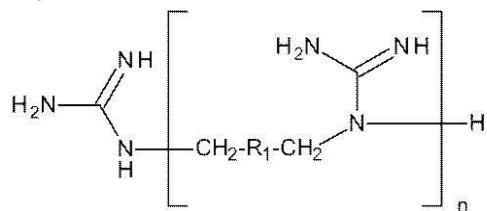
## 【0028】

20

ここで、少なくとも1のベンジル又はアリル誘導体BAは、HXの脱離を伴う過剰なグアニジン、アミノグアニジン又はジアミノグアニジンGとの重縮合反応を受け、下記式(I)、(II)又は(III)に対応するポリグアニジン、若しくは対応するグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの、又は上記ポリグアニジンの塩を提供する。

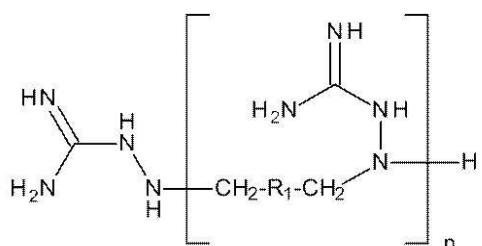
## 【0029】

## 【化 8】



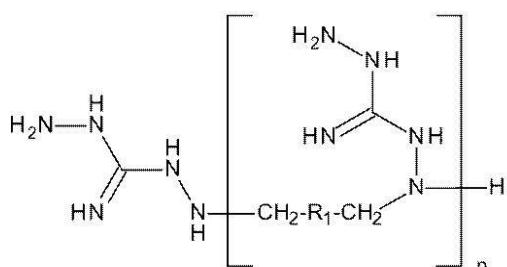
(I)

10



(II)

20



(III)

## 【0030】

30

現状の技術に反して、この製造方法における重縮合は、アンモニアを切断することによってではなく、脱離基Xを切断（好ましくは、ハロゲン化水素、例えば、HCl又はHBr、又はスルホン酸、例えば、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OH（MSOH）の形態）することによって起こる。これは、分子に存在するアミノ又はイミノ基と酸付加塩を形成するため、酸捕捉剤の使用が不要となる。

## 【0031】

40

また、これは、工程上の経済的理由により、溶融重合が、本発明にとっての好ましい反応経路ではあるが、重縮合が必ずしも溶融状態で行われる必要がないことを意味する。したがって、好ましい実施形態では、少なくとも1のベンジル又はアリル誘導体BAを、反応物質をその融点以上の温度に加熱することにより、グアニジン、アミノグアニジン又はジアミノグアニジンGと反応させ、重合反応を、好ましくは、少なくとも2時間、より好ましくは、少なくとも3時間の期間行う。特に、変換を可能な限り完結させ、それにより、鎖長をより長くし、同時に残留モノマー含量をより少なくすることを保証するために、以前の本発明者の方針と同様に、1つ目がより低温で2つ目がより高温の異なる温度の2工程で反応を行う。

## 【0032】

しかしながら、驚くべきことに、本発明者らは、ベンジル構造又はアリル構造の使用が、現状の技術で知られたものとは異なる構造を有する重縮合生成物の混合物の形成をもたらすことを見出した。しかしながら、モノ置換窒素が、好ましくは2回反応して、式(I)～(III)の上記の構造を形成するように思われる所以、主な生成物は、モノ置換窒

50

素のみを含む本発明者らの先の出願で知られた構造に対応しない。

**【0033】**

理論に束縛されるものではないが、本発明者らにより、主に形成したモノ置換窒素付加物の増加した反応性と共に、遊離体の反応性（ベンジル又はアリルのメチレン基における求核置換の過程での遷移状態のメソメリーア安定化によるもの）は、所定の窒素二重置換をもたらすと想定されており、それは、同様の効果が、少なくとも大部分の既知のベンジル構造及びアリル構造、即ち、芳香環又は二重結合に結合した1個のメチレン基を有する構造又はその組み合わせ（即ち、シンナミル構造の場合）で期待され、ベンジル残基に関しては、一見したところ既知のビニロジー効果が起こるようであるとのさらなる仮定を導く（下記の実施例8を参照）。また、もちろん、後者は、脂肪族の残基における共役二重結合（例えば、エチレンの代わりにブタジエンの場合）にも適用できる。したがって、各環の芳香族性が排除されず、芳香環又は二重結合における電子密度が、実質的に変化しない限り（特に、ケト／エノール、イミン／エン-アミン等のような互変異性効果の場合）、これらの芳香環及び二重結合上の任意のさらなる置換基は、現時点では具体的に限定されない。10

**【0034】**

式（I）～（III）の所定の構造において、グアニジン又はアミノグアニジン単位は、鎖に二重に結合した窒素原子を介して鎖の外側に位置し、分光学的証拠に従って、形成したオリゴマー種の大部分における式（I）、（II）又は（III）の構造型をもたらす。20

**【0035】**

得られた新規のポリグアニジンの結合型は、HMB-C-NMRを用いて測定した。実施例1のポリアミノグアニジンについて、例えば、窒素を介して結合するベンジルのCH<sub>2</sub>プロトンの対応する遠隔カップリング（3.8及び4.2 ppmのABシステム）は、オリゴマー鎖に結合したそのようなN原子及び2個のベンジルの炭素原子（64 ppmのもの）により検出可能である。より大きく分枝した二次成分の指標（<sup>1</sup>H-NMRによる～15%）として、イミノ官能性を超えるさらなるグアニジン窒素のベンジル化に関連するシグナルが見出された（4.3及び4.5 ppmのABシステム、160 ppmのグアニジン炭素領域のHMB-C長距離シグナル）。ベンジルのイミノ官能性のNMRシグナルのさらなる群（8 ppmの<sup>1</sup>Hシフト、150 ppmの<sup>13</sup>Cシフト）は、ソムレー酸化型のオリゴマー対応物に関連し、質量分析データ（全てのオリゴマーについてのm/zタイプ[M-2]のダブルレット）に対応する。30

**【0036】**

本発明者らは、それらのこれまでのポリアミノグアニジンに比べて、この新規の構造型でより優れた抗菌活性を期待し、実際に、以下の代表的な本発明の実施形態で示されるように、殺菌活性の明らかな増加と同時に、より低い毒性が確認された。

**【0037】**

理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、後者が、これまでのポリアミノグアニジンよりも長い平均鎖長及びより少ない残留モノマー含量から生じると推定している。

**【0038】**

反応条件を最適化するため、そして、反応時間、鎖長及び残留モノマー含量の間の最良の妥協点を見出すために、本発明者らは、ベンジル又はアリル誘導体BAとグアニジンGの様々な比、様々な温度、並びに様々な反応時間を用いて試験シリーズを行い、2を少し下回るG/BA比が、最良の生物学的結果を示す生成物をもたらすことを見出した（ここで、反応混合物は、好ましくは、まず、およそ150～170の温度に2～3時間加熱し、次いで、180～190の温度に1～2時間加熱する。）。

**【0039】**

第二の形態では、本発明は、下記式（I）～（III）に対応する新規のポリグアニジンを提供する。即ち、下記式（I）：

**【0040】**

10

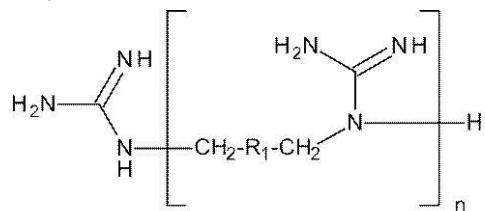
20

30

40

50

【化9】



(I)

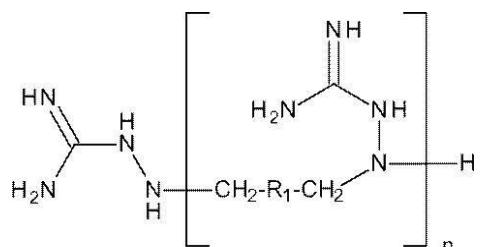
【0041】

10

に対応するポリグアニジン、又はグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの、下記式(II)：

【0042】

【化10】



20

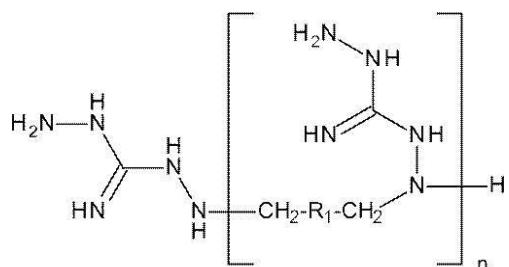
(II)

【0043】

に対応するポリグアニジン、又はアミノグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの、及び下記式(III)：

【0044】

【化11】



30

(III)

【0045】

に対応するポリグアニジン、又はジアミノグアニジンの脱離を伴う環化により得られる環状構造を有するもの。

40

【0046】

ここで、R<sub>1</sub>は、O、N及びSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、-CH<sub>2</sub>-X基が結合する1又は2個のビニル基で置換されていてもよい少なくとも1個の芳香環を伴う芳香環系を示すか、或いはエチレンを示す。好ましい実施形態では、置換されていてもよいベンゼン、ジビニルベンゼン、フラン、ピロール、チオフェン、ピリジン、ピフェニル、フルオレン又はエチレンの二価の残基から選ばれ、より好ましくは、ベンゼン、ジビニルベンゼン、ピリジン、ピフェニル又はエチレンの二価の残基から選ばれ、これらの残基は、すでに優れた結果を提供している。

【0047】

新規の構造の高い抗菌有効性により、本発明は、第三の形態において、抗生剤又は抗感

50

染剤として使用するための、好ましくは、ヒト又は動物患者における細菌感染、ウイルス感染又は真菌感染に拮抗するための上記定義の新規のポリグアニジンを提供する。ポリグアニジンは、局所投与又は全身投与、好ましくは、薬剤又は医薬組成物の形態での投与に役立ち得る。

#### 【0048】

あるいは、新規のポリグアニジンは、抗菌剤、好ましくは、抗菌性顔料、コーティング剤、ホイル、又は膜等の活性成分として ex vivo で使用することもできる。

#### 【0049】

したがって、第四の形態では、本発明は、抗感染剤として少なくとも 1 種の新規のポリグアニジンを含み、好ましくは、少なくとも 1 種の医薬上許容される担体又は賦形剤も含み、1 種以上のアジュバント及び / 又は 1 種以上のさらなる活性剤を含んでいてもよい、ヒト又は動物患者における細菌感染、ウイルス感染又は真菌感染に拮抗するための薬剤又は医薬組成物を提供する。

#### 【0050】

好ましくは、薬剤又は医薬組成物は、効果を増大し、可能性のある相乗効果を利用するための抗菌効果も示す少なくとも 1 種のさらなる活性剤を含む。少なくとも 1 種のさらなる活性剤は、細菌感染症以外の病態に対して有効であり得る。例えば、止瀉薬及びいわゆる胃保護剤が含まれる。

#### 【0051】

以下、本発明は、非限定的な実施例によってさらに詳細に説明されるだろう。

#### 【実施例】

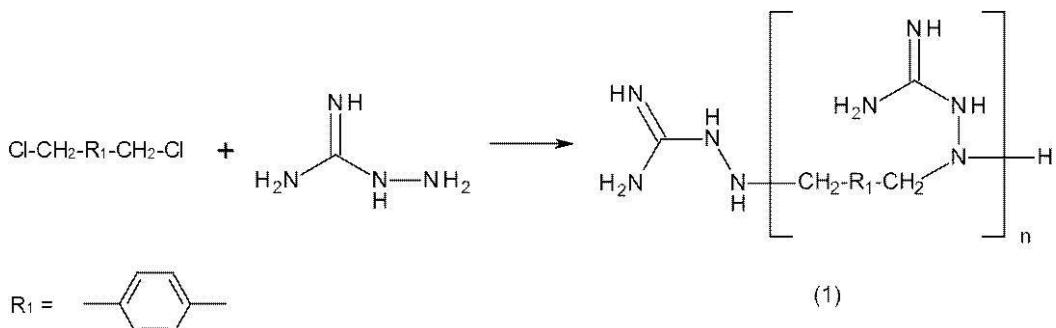
#### 【0052】

##### 実施例 1

##### ポリアミノグアニジン(1)の調製

#### 【0053】

#### 【化12】



#### 【0054】

, , ' -ジクロロ - p - キシレン ( 880 mg , 5.03 mmol ) 及び 1.95 当量のアミノグアニジン塩酸塩 ( 1083 mg , 9.80 mmol ) を、オーブン反応容器中で 160 °C に 3 時間攪拌しながら加熱し、続いて 180 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を 80 °C 未満に冷却した後、10 倍量の水を反応生成物に加え、攪拌又は超音波処理によって十分に混合した後、痕跡量の固形分を伴う透明の淡黄色溶液を得た。0.2 μm の PTFE メンブレンでろ過し、次いで留去し、黄色の非晶質固体としてポリグアニジン(1)を得た。

#### 【0055】

分析のために、試料を 10 倍量の D<sub>2</sub>O に溶解した。<sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C NMR スペクトルを記録する場合、内部標準として参照用に DSS ( 4,4 -ジメチル -4 -シラペンタン -1 -スルホン酸 ) を加えた。

#### 【0056】

<sup>1</sup>H NMR ( D<sub>2</sub>O ) , ( ppm ) : 3.72 - 3.91 ( ad , CH<sub>2</sub>A - N ( Guia ) - CH<sub>2</sub>A , J<sub>A</sub> , B = 12.4 Hz , CH<sub>2</sub>A 鎖 ) , 3.93 - 4.05 ( as

, C H<sub>2</sub> - N H - G u a , C H<sub>2</sub> 末端) , 4 . 1 0 - 4 . 2 3 ( a d , C H<sub>2</sub><sub>B</sub> - N ( G u a ) - C H<sub>2</sub><sub>B</sub> , J<sub>A</sub> , <sub>B</sub> = 1 2 . 4 H z , C H<sub>2</sub><sub>B</sub> 鎖) , 4 . 2 9 - 4 . 3 9 ( m , C H<sub>2</sub><sub>A</sub> - G u a ) , 4 . 4 5 - 4 . 5 2 ( m , C H<sub>2</sub><sub>B</sub> - G u a ) , 7 . 3 0 - 7 . 8 3 ( m , = C H A r ) , 8 . 0 8 ( a s , N = C H ) .

## 【0057】

<sup>1</sup> <sup>3</sup> C NMR ( D<sub>2</sub>O ) , ( p p m ) : 4 6 . 2 5 , 4 6 . 5 6 , 4 6 . 9 4 ( C H<sub>2</sub> - G u a ) , 5 6 . 9 0 , 5 6 . 9 7 , 5 7 . 0 3 ( C H<sub>2</sub> 末端) , 6 3 . 8 7 , 6 4 . 0 2 ( C H<sub>2</sub> - N ( G u a ) - C H<sub>2</sub> 鎖) , 1 2 8 . 9 3 , 1 2 9 . 0 4 , 1 2 9 . 5 7 , 1 2 9 . 6 3 , 1 2 9 . 7 8 , 1 2 9 . 8 4 , 1 3 0 . 2 0 , 1 3 0 . 3 2 , 1 3 0 . 4 9 , 1 3 0 . 6 6 , 1 3 2 . 1 0 , 1 3 2 . 1 7 , 1 3 2 . 3 0 , 1 3 2 . 4 0 , 1 3 2 . 6 2 , 1 3 2 . 6 7 , 1 3 2 , 7 5 , 1 3 2 . 8 3 , 1 3 2 . 9 2 , 1 3 3 . 2 0 ( C H A r ) , 1 3 5 . 0 2 , 1 3 5 . 1 9 , 1 3 7 . 5 4 , 1 3 7 . 9 2 , 1 3 8 . 1 3 , 1 3 8 . 5 0 , 1 3 9 . 0 7 , 1 3 9 . 2 3 , 1 4 1 . 3 1 , 1 4 2 . 5 3 ( C<sub>q</sub> A r ) , 1 5 0 . 2 1 , 1 5 1 . 0 5 , 1 5 1 . 1 2 ( N = C H ) , 1 5 7 . 6 0 , 1 5 9 . 6 7 , 1 5 9 . 7 3 , 1 6 0 . 8 5 ( C<sub>q</sub> G u a ) .

## 【0058】

3 . 7 2 - 3 . 9 1 p p m 及び 4 . 1 0 - 4 . 2 3 p p m の範囲 ( <sup>1</sup> H 軸) 及び 6 4 . 0 2 p p m ( <sup>1</sup> <sup>3</sup> C 軸) の N M R シグナルは、二重置換されたアミノグアニジンの窒素原子の存在を裏付ける。

## 【0059】

M A L D I - M S - M A L D I - T O F ( 陽性イオンモード ( m a t r i x s u p p r e s s i o n o f f ) ) ; s c a n 2 0 - 3 0 0 0 m / z ( d e f l e c t i o n o f f ) ; マトリクス: A C H ( - シアノ - 4 - ヒドロキシ桂皮酸) ; ( m / z ) : 2 4 7 . 3 , 2 4 9 . 3 , 2 5 1 . 4 , 4 2 5 . 3 , 4 2 7 . 3 , 6 0 1 . 4 , 6 0 3 . 4 , 7 7 7 . 5 , 7 7 9 . 5 , 9 5 3 . 7 , 9 5 5 . 7 , 1 1 2 9 . 8 , 1 1 3 1 . 9 , 1 3 0 6 . 0 , 1 3 0 8 . 0 , 1 4 8 2 . 1 , 1 4 8 4 . 1 , 1 6 5 8 . 0 , 1 6 6 0 . 0 , 1 8 3 4 . 1 , 1 8 3 6 . 1 , 2 0 1 0 . 2 , 2 0 1 2 . 2 , 2 1 8 6 . 3 , 2 1 8 8 . 3 , 2 3 6 2 . 4 .

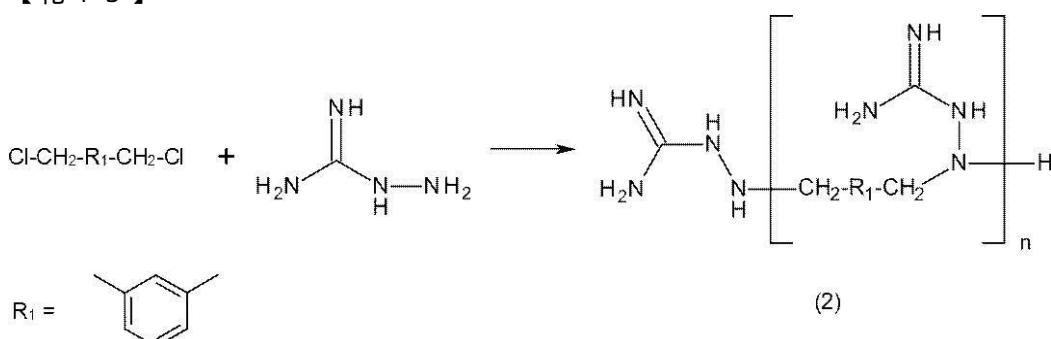
## 【0060】

## 実施例 2

ポリアミノグアニジン ( 2 ) の調製

## 【0061】

## 【化 13】



## 【0062】

実施例 1 と同様に、 , , ' - ジクロロ - m - キシレン及びアミノグアニジン塩酸塩からポリグアニジン ( 2 ) を調製し、黄色がかった非晶質の完全に水溶性の固体を得た。

## 【0063】

<sup>1</sup> H NMR ( D<sub>2</sub>O ) , ( p p m ) : 3 . 7 3 - 3 . 9 2 ( a d , C H<sub>2</sub><sub>A</sub> - N ( G u a ) - C H<sub>2</sub><sub>A</sub> , J<sub>A</sub> , <sub>B</sub> = 1 2 . 7 H z , C H<sub>2</sub><sub>A</sub> 鎖) , 3 . 9 4 - 4 . 0 5 ( a s , C H<sub>2</sub> - N H - G u a , C H<sub>2</sub> 末端) , 4 . 1 0 - 4 . 2 3 ( a d , C H<sub>2</sub><sub>B</sub> - N ( G u a ) - C H<sub>2</sub><sub>B</sub> , J<sub>A</sub> , <sub>B</sub> = 1 2 . 7 H z , C H<sub>2</sub><sub>B</sub> 鎖) , 4 . 2 9 - 4 . 3 8 ( m ,

20

30

40

50

$\text{CH}_{2\text{A}}$  - Gu a), 4.45 - 4.53 (m,  $\text{CH}_{2\text{B}}$  - Gu a), 7.23 - 7.85 (m, = CHAr), 8.10 (as, N=CH).

【0064】

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ), (ppm): 46.36, 46.66, 47.01 ( $\text{CH}_{2}$  - Gu a), 57.01, 57.04, 57.12, 57.14 ( $\text{CH}_2$  末端), 63.94 ( $\text{CH}_2$  - N (Gu a) -  $\text{CH}_2$  鎮), 129.63, 129.75, 130.09, 130.20, 130.83, 131.38, 131.44, 131.53, 131.57, 131.67, 131.82, 131.89, 132.18, 132.34, 132.73, 133.52, 134.23, 134.52, 135.29 (CHAr), 135.72, 135.81, 136.12, 138.59, 138.69, 138.73, 139.13, 139.77, 139.90, 140.30 ( $\text{C}_q$  Ar), 151.24 (N=CH), 157.67, 159.78, 159.81, 160.86 ( $\text{C}_q$  Gu a). 10

【0065】

3.73 - 3.92 ppm 及び 4.10 - 4.23 ppm の範囲 ( $^1\text{H}$  軸) 及び 63.94 ppm ( $^{13}\text{C}$  軸) の NMR シグナルは、再び二重置換されたアミノグアニジンの窒素原子の存在を裏付ける。

【0066】

MALDI - MS - MALDI - TOF (m/z): 247.3, 249.3, 251.4, 425.3, 427.3, 601.4, 603.4, 777.5, 779.5, 953.7, 955.7, 1129.8, 1131.9, 1306.0, 1308.0, 1482.1, 1484.1, 1658.0, 1660.0, 1834.1, 1836.1, 2010.2, 2012.2, 2186.3, 2188.3. 20

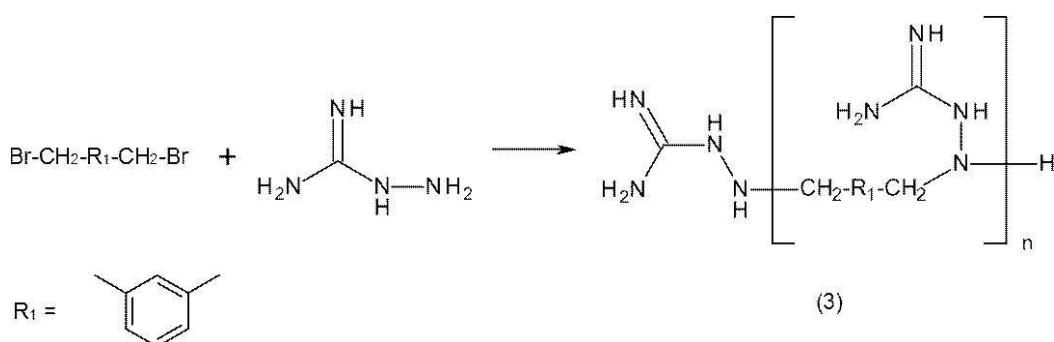
【0067】

実施例 3

ポリアミノグアニジン (3) の調製

【0068】

【化14】



【0069】

実施例 2 と同様に、132 mg (0.5 mmol) の , , -ジブロモ - m - キシレン (ジクロロ誘導体の代わり) 及び 1.75 当量のアミノグアニジン塩酸塩 (97 mg, 0.88 mmol) からポリグアニジン (3) を調製し、茶色がかった非晶質の水溶性固体を得た。 40

【0070】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ), (ppm): 3.63 - 3.95 (m,  $\text{CH}_{2\text{A}}$  - N (Gu a) -  $\text{CH}_{2\text{A}}$ ,  $\text{CH}_{2\text{A}}$  鎮), 3.95 - 4.08 (as,  $\text{CH}_2$  - NH - Gu a,  $\text{CH}_2$  末端), 4.13 - 4.24 (ad,  $\text{CH}_{2\text{B}}$  - N (Gu a) -  $\text{CH}_{2\text{B}}$ ,  $J_{\text{A}, \text{B}} = 12.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{B}}$  鎮), 4.31 - 4.40 (m,  $\text{CH}_{2\text{A}}$  - Gu a), 4.47 - 4.55 (m,  $\text{CH}_{2\text{B}}$  - Gu a), 7.17 - 7.86 (m, = CHAr), 8.12 (as, N=CH). 50

【0071】

<sup>1</sup> <sup>3</sup> C NMR (D<sub>2</sub>O), (ppm) : 46.38, 46.64, 46.99 (CH<sub>2</sub>-Gu a), 56.98, 57.11, 57.48 (CH<sub>2</sub>末端), 63.90 (CH<sub>2</sub>-N(Gua)-CH<sub>2</sub>鎖), 128.58, 129.08, 129.64, 129.76, 130.05, 130.20, 130.81, 130.98, 131.35, 131.41, 131.51, 131.71, 131.80, 131.87, 132.16, 132.33, 132.69, 133.49, 134.21, 134.51, 135.29 (CHAR), 135.66, 135.76, 136.06, 138.68, 138.98, 139.07, 139.25, 139.72, 139.85, 140.25 (C Ar), 150.46, 151.29 (N=CH), 159.73, 160.84 (CH Gu a). 10

## 【0072】

3.63 - 3.95 ppm 及び 4.13 - 4.24 ppm の範囲 (<sup>1</sup>H 軸) 及び 63.90 ppm (<sup>13</sup>C 軸) の NMR シグナルは、再び二重置換されたアミノグアニジンの窒素原子の存在を裏付ける。

## 【0073】

MALDI-MS-MALDI-TOF (m/z) : 247.3, 249.3, 251.4, 425.3, 427.3, 601.4, 603.4, 777.5, 779.5, 953.7, 955.7, 1129.8, 1131.9, 1306.0, 1308.0, 1482.1, 1484.1, 1658.0, 1660.0, 1834.1, 1836.1, 2010.2, 2012.2, 2186.3, 2188.3. 20

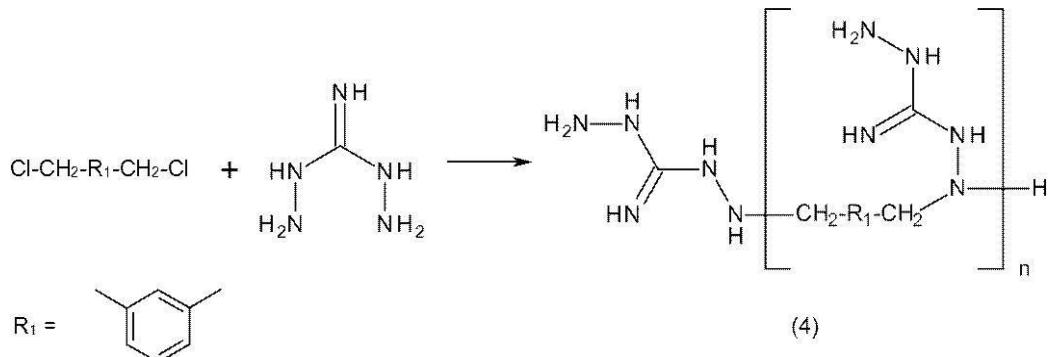
## 【0074】

## 実施例 4

## ポリジアミノグアニジン(4)の調製

## 【0075】

## 【化15】



## 【0076】

実施例 2 と同様に、88 mg (0.5 mmol) の , , -ジクロロ-m-キシレン及び 1 当量のジアミノグアニジン塩酸塩 (68 mg, 0.5 mmol) からポリグアニジン(4)を調製し、黄色がかった非晶質の水溶性固体を得た。 30

## 【0077】

<sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C NMR による構造決定は、実施例 1 ~ 3 において見られる生成物種に加えて、イミノ官能性を上回って他のグアニジン窒素がベンジル化したより大きな割合の高分枝成分の存在も示す。 40

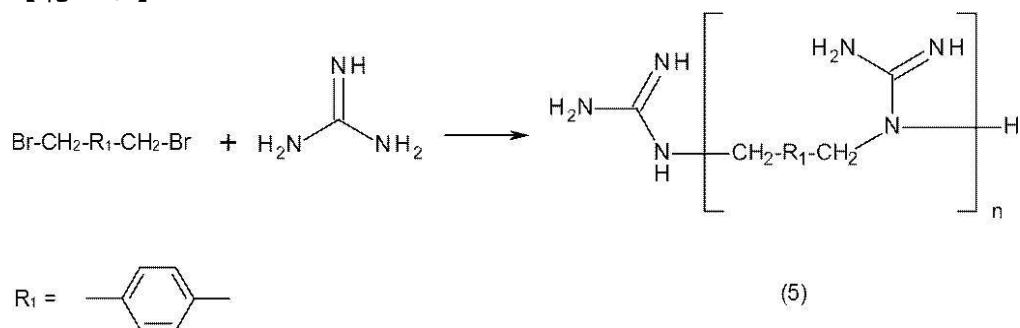
## 【0078】

## 実施例 5

## ポリグアニジン(5)の調製

## 【0079】

## 【化16】



10

## 【0080】

実施例3と同様に、132mg(0.5mmol)の、'、'-ジブロモ-p-キシリレン及び1.75当量のグアニジン塩酸塩(83mg, 0.88mmol)から、ポリグアニジン(5)を調製し、水溶性の赤みがかった非晶質固体を得た。

## 【0081】

<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>C NMRによる構造決定は、実施例1～3において見られる生成物種に加えて、イミノ官能性を上回って他のグアニジン窒素をベンジル化したより大きな割合の高分枝成分の存在も示す。

## 【0082】

MALDI-MS-MALDI-TOF(m/z): 355.3, 382.3, 516.4, 543.4, 677.3, 704.5, 838.5, 865.5, 999.6, 1026.6, 1160.7, 1187.7, 1321.8, 1348.8, 1483.9, 1510.9, 1672.0, 1833.1, 1995.2.

20

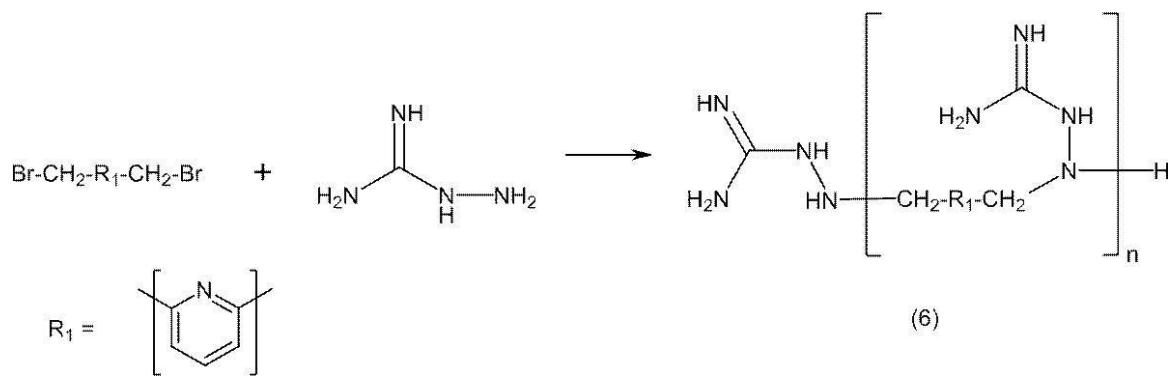
## 【0083】

## 実施例6

## ポリアミノグアニジン(6)の調製

## 【0084】

## 【化17】



30

## 【0085】

2,6-ビス(ブロモメチル)ピリジン(265mg, 1mmol)及び1.95当量のアミノグアニジン塩酸塩(216mg, 1.95mmol)を、オープン反応容器中で160℃に1.5時間攪拌しながら加熱し、続いて180℃に1.5時間加熱した。反応混合物を80mL未満に冷却した後、水(4.81mL)を反応生成物に加え、攪拌又は超音波処理により十分に混合した後、0.2μmのPFTFEメンブレンでろ過し、透明の暗褐色溶液を得た。

## 【0086】

MALDI-MS-MALDI-TOF(m/z): 248.4, 250.4, 252.4, 421.4, 423.4, 425.4, 427.4, 429.4, 598.4, 600

40

50

0 . 4 , 6 0 2 . 4 , 6 0 4 . 4 .

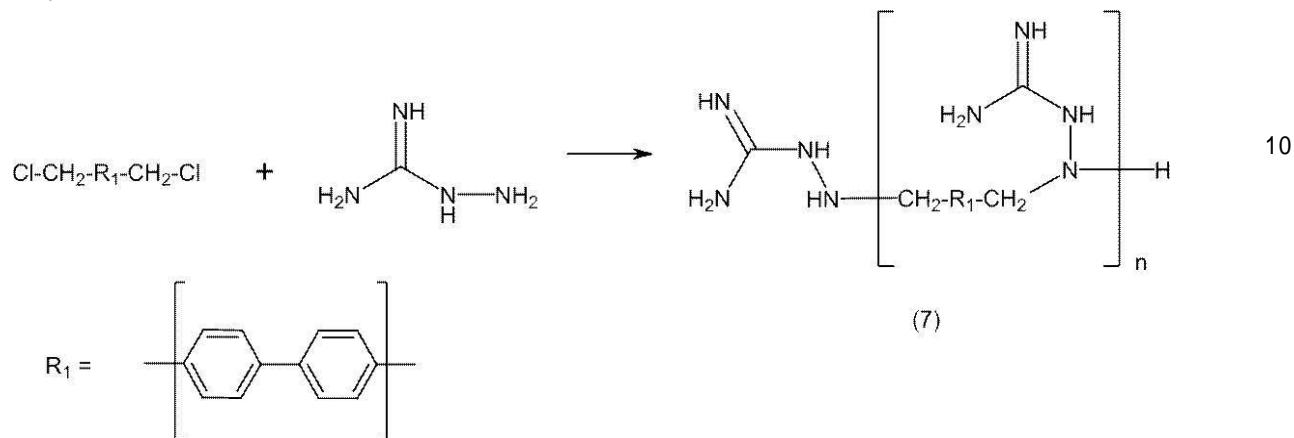
【0087】

実施例7

ポリアミノグアニジン(7)の調製

【0088】

【化18】



【0089】

実施例2と同様に、4,4'-ビス(クロロメチル)ビフェニル(251mg, 1mmol)及び1.95当量のアミノグアニジン塩酸塩(216mg, 1.95mmol)からポリグアニジン(7)を調製し、黄色がかった非晶質固体を得た。少量の固体残渣を除いて、易水溶性であった。

【0090】

MALDI-MS-MALDI-TOF (m/z) : 323.4, 325.4, 327.4, 575.4, 577.4, 579.4, 827.6, 829.6, 831.6.

【0091】

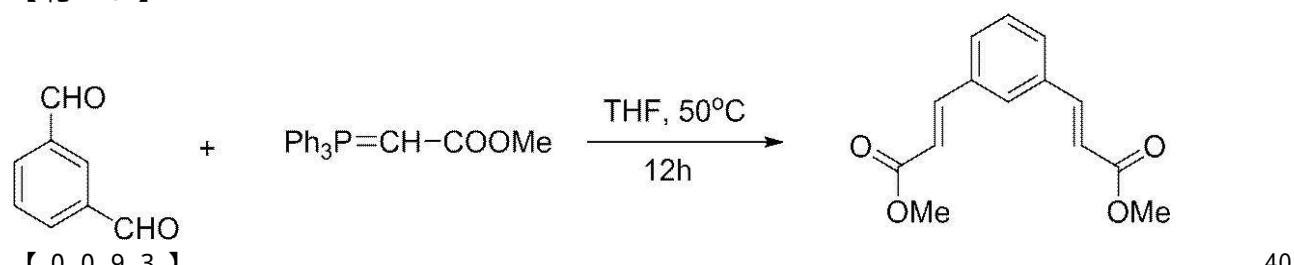
実施例8

ポリアミノグアニジン(8)の調製

8.1 ジメチル-3,3'-(1,3-フェニレン)-(2E,2'E)-ジアクリレートの調製

【0092】

【化19】



【0093】

0.75mmolのイソフタルアルデヒドの10mlのTHF溶液に、2.05当量の(メトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン(1.54mmol)の15mlのTHF溶液を、空気を排除して加えた。反応混合物を50℃で12時間攪拌し、次いで濃縮した。クロマトグラフ精製(シリカ、ジクロロメタン)により、0.62mmol(83%o.t.h.)の白色固体を得た。

【0094】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.82 (s, 6H), 6.47 (d, J = 16Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.7 + 7.7Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 + 1.7Hz, 2H), 7.64 (t, J = 1.7Hz, 1H), 7.69 (d, J = 16Hz, 2H).

40

20

30

40

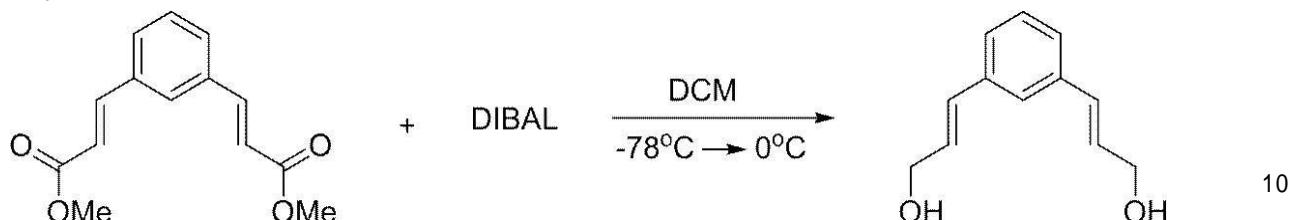
50

## 【0095】

8.2 (2E, 2'E)-3,3'-(1,3-フェニレン)-ビス(プロパ-2-エン-1-オール)の調製

## 【0096】

## 【化20】



## 【0097】

シュレンク容器で、1.50 mmolのジメチル-3,3'-(1,3-フェニレン)- (2E, 2'E)-ジアクリレートを、30mlの無水ジクロロメタンに溶解した。-78℃で、4.5当量の水素化ジイソブチルアルミニウムを1Mトルエン溶液(6.75ml)としてゆっくり滴下した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで0℃でメタノールを用いて加水分解した。得られた白色析出物をろ過し、ろ液を濃縮し、クロマトグラフで精製(シリカ, DCM:EE 1:1)し、1.05mmol(70% o.t.h.)の白色固体を単離した。

## 【0098】

20

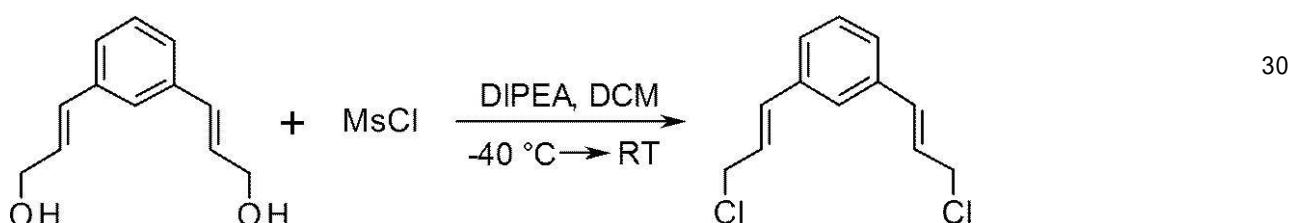
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 4.26 (m, 4H), 6.33 (dm, J = 16 Hz, 2H), 6.56 (br, d, J = 16 Hz, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.34 (brs, 1H).

## 【0099】

8.3 1,3-ビス((E)-3-クロロプロパ-1-エン-1-イル)ベンゼンの調製

## 【0100】

## 【化21】



## 【0101】

シュレンク容器において、20mlのジクロロメタン中の0.95mmolのジメチル-3,3'-(1,3-フェニレン)- (2E, 2'E)-ジアクリレート及び3当量のジイソプロピルエチルアミン(DIPEA, 2.85mmol)を準備し、-40℃に冷却し、続いて、2.38mmolのメタンスルホニルクロリドを加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗生成物を、クロマトグラフィー(シリカ, DCM)で精製し、0.57mmol(60% o.t.h.)の白色の結晶質固体を単離した。

40

## 【0102】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 4.25 (dd, J = 7.1 + 1.2 Hz, 4H), 6.34 (dt, J = 15.7 + 7.1 Hz, 2H), 6.65 (dt, J = 15.7 + 1.2 Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 1H).

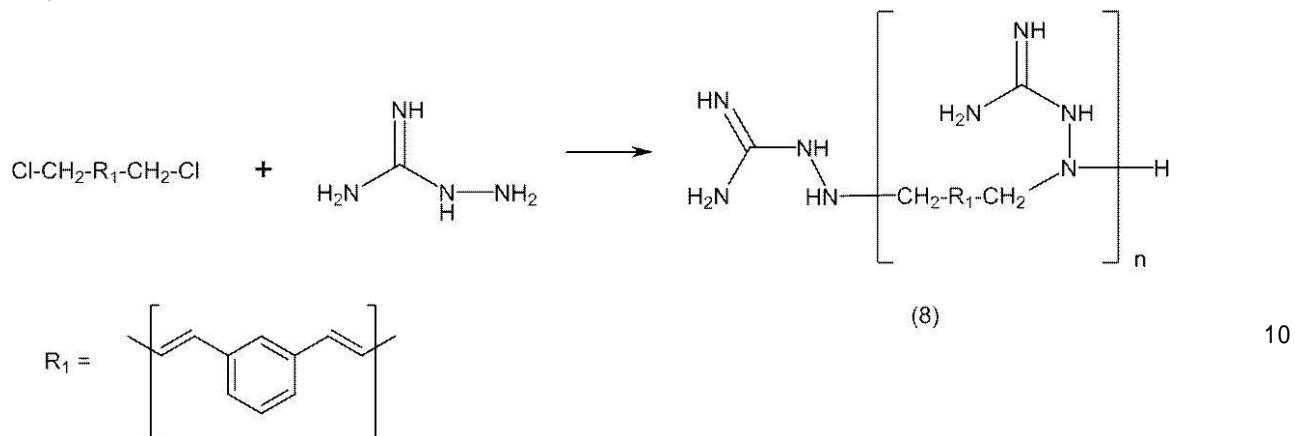
## 【0103】

8.4 ポリアミノグアニジン(8)の調製

## 【0104】

50

## 【化22】



## 【0105】

実施例2と同様に、1,3-ビス((E)-2-クロロビニル)ベンゼン(200mg, 1mmol)及び1.95当量のアミノグアニジン塩酸塩(216mg, 1.95mmol)からポリグアニジン(8)を調製し、黄色がかった半透明の水溶性ゲルを得た。

## 【0106】

MALDI-MS-MALDI-TOF (m/z) : 303.3, 531.4, 759.6, 833.7, 987.8, 1061.9, 1216.0.

20

## 【0107】

実施例9

ポリアミノグアニジン(9)の調製

9.1 cis-1,4-ビス(メチルスルホニルオキシ)ブタ-2-エンの調製

## 【0108】

## 【化23】



## 【0109】

30

10gのcis-ブタ-2-エン-1,4-ジオール(113mmol)及び3.0当量のジイソプロピルエチルアミン(44g, 340mmol, 60ml)を、250mlのジクロロメタンに溶解し、アルゴン雰囲気下で-40℃に冷却し、2.4当量のメタンスルホニルクロリド(30.9g, 270mmol, 20.9ml)を、少しづつ加えた後、反応混合物を+10℃に1時間昇温した。透明の黄色溶液を500ml冰冷水に注ぎ、有機相をさらなる500mlの冷水で洗浄し、次いで200mlの2N HClで洗浄し、次いでそれぞれ200mlの飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で2回洗浄し、最後に再びそれ200mlの水で2回洗浄した。生成物のジクロロメタン溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、白色析出物が現れるまで溶媒を真空下で除去し、その後、最小量のジクロロメタンを加えて、再び透明溶液を得た。25mlのジエチルエーテルを加えた後、生成物をそのままにして溶液から-20℃で結晶化し、その後、10gのcis-1,4-ビス(メチルスルホニルオキシ)-ブタ-2-エンを結晶質の白色固体として単離した。

40

## 【0110】

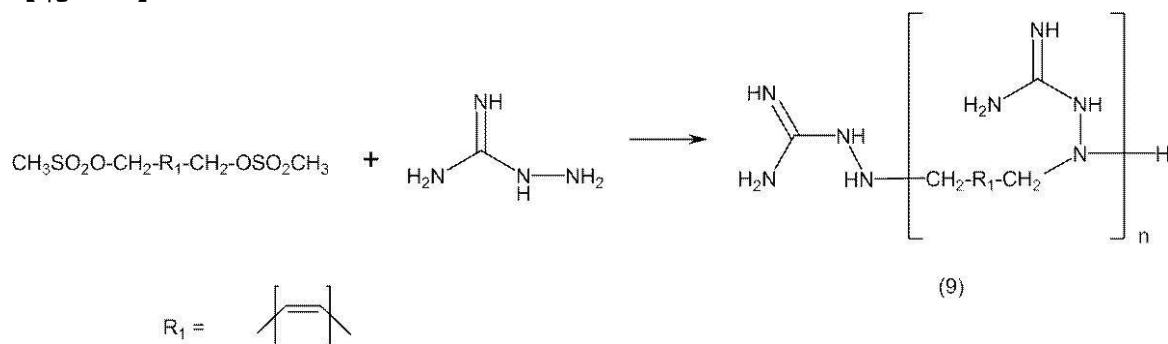
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 3.04 (s, 3H), 4.84 (m, 2H), 5.95 (m, 1H).

## 【0111】

9.2 ポリアミノグアニジン(9)の調製

## 【0112】

## 【化24】



## 【0113】

c i s - 1 , 4 - ピス ( メチルスルホニルオキシ ) ブタ - 2 - エン ( 2 4 6 m g , 1 m mol ) 及び 1 . 9 5 当量のアミノグアニジン塩酸塩 ( 2 1 6 m g , 1 . 9 5 m m o l ) を、密閉容器中、アルゴン雰囲気下で 1 6 0 °C に 3 時間攪拌しながら加熱し、次いで 1 8 0 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を 8 0 °C 未満に冷却した後、水 ( 4 . 6 7 m l ) を反応生成物に加え、透明の黄赤色溶液を得た。

## 【0114】

M A L D I - M S - M A L D I - T O F ( m / z ) : 2 0 1 . 3 , 2 5 1 . 3 , 2 5 3 . 3 , 2 9 7 . 2 , 3 2 5 . 3 , 3 2 7 . 3 , 3 4 9 . 2 , 3 7 7 . 3 , 4 2 3 . 3 , 4 5 1 . 3 , 4 5 3 . 3 , 5 1 9 . 3 .

20

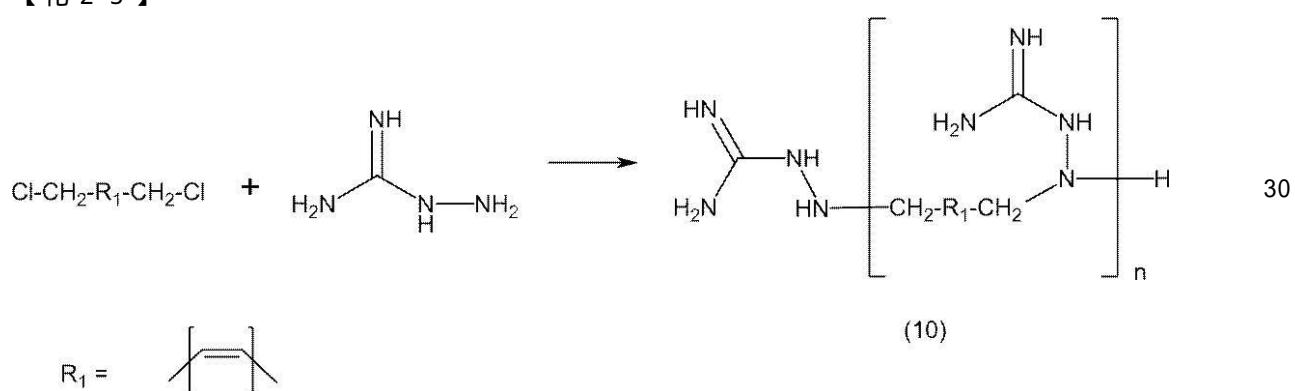
## 【0115】

実施例 1 0

ポリアミノグアニジン ( 1 0 ) の調製

## 【0116】

## 【化25】



## 【0117】

1 , 4 - ジクロロ - 2 - プテン ( 2 6 2 m g , 1 . 3 m m o l ) 及び 1 . 9 5 当量のアミノグアニジン塩酸塩 ( 2 1 6 m g , 1 . 9 5 m m o l ) を、アルゴン雰囲気下、密閉反応容器中で、新しいアルゴンで雰囲気を繰り返し置換 ( 1 時間につき 3 回 ) し、攪拌しながら 1 5 0 °C に 2 時間、次いで 1 7 0 °C に 1 時間加熱した。反応混合物を 8 0 °C 未満に冷却した後、水 ( 4 . 6 7 m l ) を反応生成物に加え、透明の黄赤色溶液を得た。

40

## 【0118】

M A L D I - M S - M A L D I - T O F ( m / z ) : 2 0 1 . 3 , 2 5 1 . 3 , 2 5 3 . 3 , 2 9 7 . 2 , 3 2 5 . 3 , 3 2 7 . 3 , 3 7 7 . 3 , 4 2 3 . 3 , 4 5 1 . 3 , 4 5 3 . 3 .

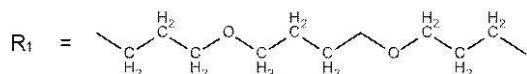
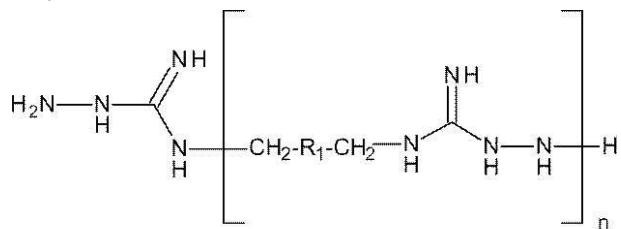
## 【0119】

比較例 1

ジアミン及びアミノグアニジンからのポリアミノグアニジンの調製

## 【0120】

## 【化26】



10

## 【0121】

23 mmol の 1,3-ジアミノグアニジニウム塩酸塩及び 24 mmol の 4,9-ジオキサドデカン-1,12-ジアミンを、乾燥管で密閉された反応容器内で 120℃ に 90 分間攪拌しながら加熱した。その後、180℃ に 100 分間昇温し、その反応時間の終わりに、45 分間減圧した (50 mbar)。反応混合物を 80 mL 未満に冷却した後、25 mL の水をゲル状反応生成物に加えた。数時間後、透明溶液を得た。

## 【0122】

得られた水溶液の試料から水を留去し、得られた残渣を真空乾燥し、赤みがかった粘性液体を得た。2 mL の D<sub>2</sub>O (重水素化度 > 99.5%) に溶解し、<sup>1</sup>H 核共鳴 (<sup>1</sup>H NMR) スペクトルを記録した。したがって、識別可能な R<sub>1</sub> 残基のメチレンプロトン群の位置は、以下の通りである。

20

## 【0123】

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O), (ppm): 1.54 - 1.67 (m, OCH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O), 1.80 - 1.95 (m, NCH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—), 3.23 - 3.38 ppm (m, NCH<sub>2</sub>—), 3.42 - 3.65 ppm (m, CH<sub>2</sub>—OCH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—).

## 【0124】

これは、使用したジアミン成分 4,9-ジオキサドデカン-1,12-ジアミンの構造を裏付ける。

## 【0125】

30

## 実施例 11

## 活性測定：抗菌 / 抗真菌 / 抗ウイルス効果

新規化合物の活性を、各数回実施するスクリーニングシステムで試験した。抗菌活性及び抗真菌活性を M I C 試験により試験した。M I C は、「最小阻害濃度」を意味し、微生物の増殖が肉眼で認識できない物質の最低濃度をいう。物質を希釈し、次いで病原体を加えるいわゆるタイタープロセスで M I C を決定した。

## 【0126】

これは、通常、単に菌種の増殖を阻害する抗生素の濃度を決定するのに役立つ。D i e M I C は、ミリリッターあたりのマイクログラム (μg / mL) 又は体積に準拠する % で表され、希釈は、通常 10 g 2 ステップで行われる。この点で、出発濃度 1% を毎回 2 倍に希釈し、試験濃度を 0.5%、0.25%、0.125% 等とした。したがって、低い値は、抗感染剤としてのより優れた活性を表す。

40

## 【0127】

E U C A S T (欧洲抗菌薬感受性試験法検討委員会) が要求する基準に従い、欧洲臨床微生物感染症学会 (E S C M I D) が規定する A F S T (「抗真菌薬感受性試験法」) に従って試験を行った。

## 【0128】

ウイルスのスクリーニングシステムは、宿主細胞を *in vitro* で感染させ、試験物質を感染前後に加え、続いてその活性を決定する感染システムである。全てのこれらの試験を、抗菌 / 抗真菌試験と同様の希釈系列を用いて、薬剤スクリーニングのための S e

50

a L i f e P h a r m a の内部標準規定に従って行った。

【 0 1 2 9 】

以下の表 1 ~ 3 では、いくつかの多耐性細菌及び真菌並びにウイルスに対する実施例 1、3、4 及び 5 並びに比較例 1 の本発明の新規化合物の抗感染効果についての試験結果を示す。データは複数の測定の平均値である。

【 0 1 3 0 】

本発明の新規化合物が、グラム陽性病原体並びにグラム陰性病原体に対して優れた活性を示すことは明らかである。

【 0 1 3 1 】

実施例 1 2

10

毒性試験

添付の図 1 は、さらに、Y 軸上の細胞モデルとしての曝露された H a C a T 細胞株の生存細胞の割合から明確に示されるように、優れた抗菌活性を示す濃度で本発明の新規のボリグアニジンが非常に低い毒性を示すことを示す。

【 0 1 3 2 】

表 1 - グラム陽性病原体及びグラム陰性病原体に対する効果

【 0 1 3 3 】

【表1】

MIC [%]	MRSA	腸球菌	肺炎球菌	皮膚常在菌	大腸菌	肺炎桿菌	エンテロバクター	緑膿菌	クロストリジウム def.	サルモネラ菌
実施例 1	>0.0016	>0.0002	>0.0016	>0.0008	>0.0016	>0.025	>0.003	>0.003	>0.008	>0.003
実施例 2	>0.0008	>0.0008	>0.0008	>0.0002	>0.0008	>0.025	>0.0008	>0.0016	>0.004	>0.0008
実施例 3	>0.0004	>0.0008	>0.0008	>0.0004	>0.0008	n.d.	>0.0016	>0.003	>0.004	>0.0008
実施例 4	>0.003	>0.003	>0.003	>0.0016	>0.0063	n.d.	>0.0125	>0.0125	>0.003	>0.0125
実施例 5	>0.0008	>0.0002	>0.0004	>0.0004	>0.0016	>0.0125	>0.0016	>0.003	>0.004	>0.0016
実施例 6	>0.025	>0.0125	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05
実施例 7	>0.0002	>0.0002	>0.0002	>0.0002	>0.0008	>0.0004	>0.0008	>0.0008	>0.008	>0.0008
実施例 8	>0.0004	>0.0004	>0.0004	>0.0004	>0.0008	>0.0008	>0.0008	>0.0008	>0.008	>0.0008
実施例 9	>0.0125	>0.003	>0.0125	>0.0125	>0.0008	>0.0008	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025
実施例 10	>0.0125	>0.0125	>0.0125	>0.0125	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025
比較例 1	>0.001	>0.008	>0.004	>0.001	>0.016	>0.02	>0.008	>0.02	n.d.	>0.03

【0 1 3 4】

表2 - 真菌及び酵母に対する効果  
【0135】

【表2】

MIC [%]	カンジダ・アルビカ ンス	カンジダ・パピロ ニス	カンジダ・グラブ ラタ	カンジダ・クルセ イ	アスペル ギルス・テレウス	アスペ ルギル ス・フ ミガーテス	ザリ ウム・ ロセイ	トリコフィ トンsp.	アルタ ナリア sp.	ミクロスボ ルム・カニ ス	デマチア セア sp.
実施例 1	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.025	>0.025	>0.025
実施例 2	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.025	>0.05	>0.025	>0.05
実施例 3	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.025	>0.05	>0.025	>0.05
実施例 4	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.1	>0.1	>0.1	>0.05	>0.05	>0.05	>0.1
実施例 5	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.025	>0.05	>0.025	>0.05
実施例 6	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.025	>0.05	>0.025	>0.05
実施例 7	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.025	>0.05	>0.025	>0.05
実施例 8	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.025	>0.05	>0.025	>0.05
実施例 9	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
実施例 10	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
比較例 1	>0.008	>0.03	>0.02	>0.02	>0.02	>0.03	>0.03	>0.02	>0.02	>0.03	>0.02

【 0 1 3 6 】

表3 - ウィルスに対する効果

【 0 1 3 7 】

【表3】

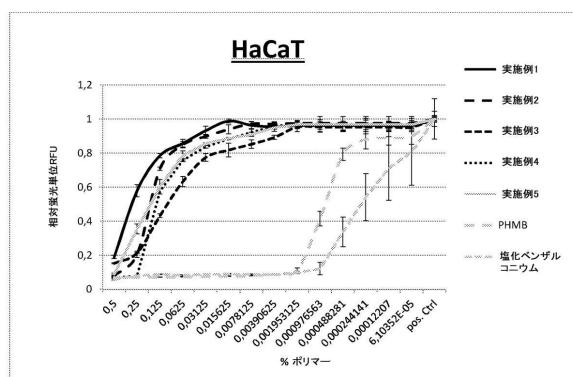
MIC [%]	A型イソフルエンザ	B型インフルエンザ	ヒトライノウイルス
<b>実施例 1</b>	>0.0016	>0.0016	>0.0016
<b>実施例 2</b>	>0.0016	>0.0016	>0.0016
<b>実施例 3</b>	>0.0016	>0.0016	>0.0016
<b>実施例 4</b>	>0.003	>0.003	>0.003
<b>実施例 5</b>	>0.0016	>0.0016	>0.0016
<b>実施例 6</b>	>0.025	>0.05	>0.025
<b>実施例 7</b>	>0.0016	>0.0016	>0.0016
<b>実施例 8</b>	>0.0032	>0.0016	>0.0032
<b>実施例 9</b>	>0.0125	>0.0125	>0.0125
<b>実施例 10</b>	>0.0125	>0.0125	>0.0125
<b>比較例 1</b>	>0.035	>0.008	>0.008

10

20

〔 1 〕

#### 毒性試驗 – HaCaT 細胞株：



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	31/12	(2006.01) A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	31/10	(2006.01) A 6 1 P 31/10
C 0 7 C	281/16	(2006.01) C 0 7 C 281/16
A 0 1 N	61/00	(2006.01) A 0 1 N 61/00 D
A 0 1 N	47/44	(2006.01) A 0 1 N 47/44
A 0 1 P	1/00	(2006.01) A 0 1 P 1/00
A 0 1 P	3/00	(2006.01) A 0 1 P 3/00
C 0 9 D	179/02	(2006.01) C 0 9 D 179/02
C 0 9 D	5/14	(2006.01) C 0 9 D 5/14

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 ブレッチ、アレクサンダー

オーストリア国、2002 グロースムーグル、ローゼルドルフ 48

(72)発明者 ナグル、ミカエル

オーストリア国、1020 ウィーン、ノヴァラガッセ 51/19

(72)発明者 ウィーズナー、クリストフ

オーストリア国、1160 ウィーン、ブルネンガッセ 69/18

(72)発明者 ホラース、ラルフ

オーストリア国、1170 ウィーン、サンクト-ペーター-ガッセ 22

(72)発明者 ゲノヴ、ミロスラフ

オーストリア国、3430 トゥルン、ツァイゼルヴェーク 3/2/23

審査官 岡谷 祐哉

(56)参考文献 特開昭47-000369(JP,A)

特公昭49-026320(JP,B1)

特表2006-520329(JP,A)

米国特許出願公開第2006/0093573(US,A1)

中国特許出願公開第1569923(CN,A)

特表2007-502883(JP,A)

韓国公開特許第10-2005-0019173(KR,A)

Dafu Wei et al., Condensation between guanidine hydrochloride and diamine/multi-amine and its influence on the structures and antibacterial activity of oligoguanidines, e-P olymers, 2012年, no.072, 1-10

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

C 0 7 B

C 0 7 C

C 0 8 G