



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105338976 B

(45)授权公告日 2018.12.04

(21)申请号 201480023831.9

(22)申请日 2014.03.11

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105338976 A

(43)申请公布日 2016.02.17

(30)优先权数据  
61/790,231 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.10.27

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2014/023299 2014.03.11

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/150451 EN 2014.09.25

(73)专利权人 梅里亚股份有限公司  
地址 美国佐治亚  
专利权人 根茨美公司

(72)发明人 S·M·卡迪 I·盖尔斯卡  
P·K·达尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038  
代理人 徐达

(51)Int.Cl.  
A61K 31/16(2006.01)  
A61K 31/435(2006.01)  
C08G 69/00(2006.01)

(56)对比文件  
WO 2009/111838 A1,2009.09.17,  
US 4070400 A,1978.01.24,  
WO 00/00023 A1,2000.01.06,  
WO 01/96380 A2,2001.12.20,  
审查员 刘军政

权利要求书4页 说明书47页

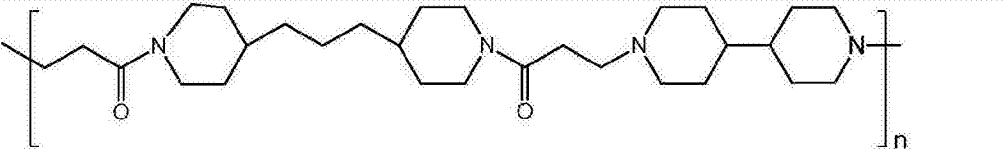
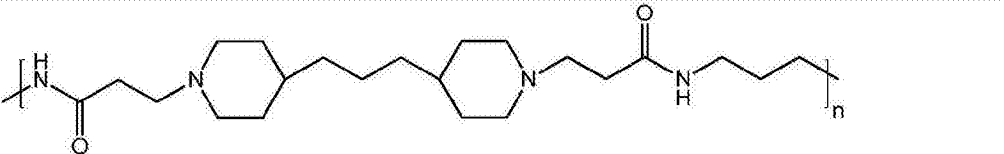
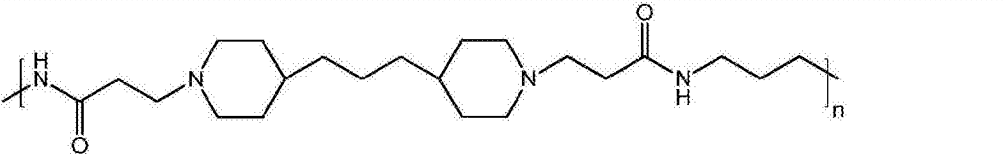
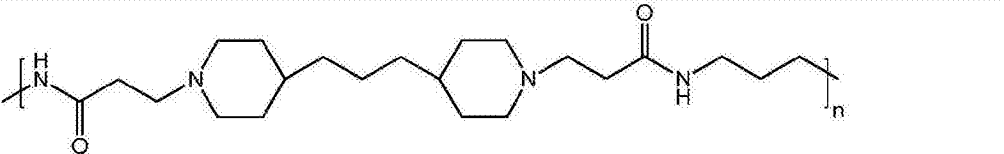
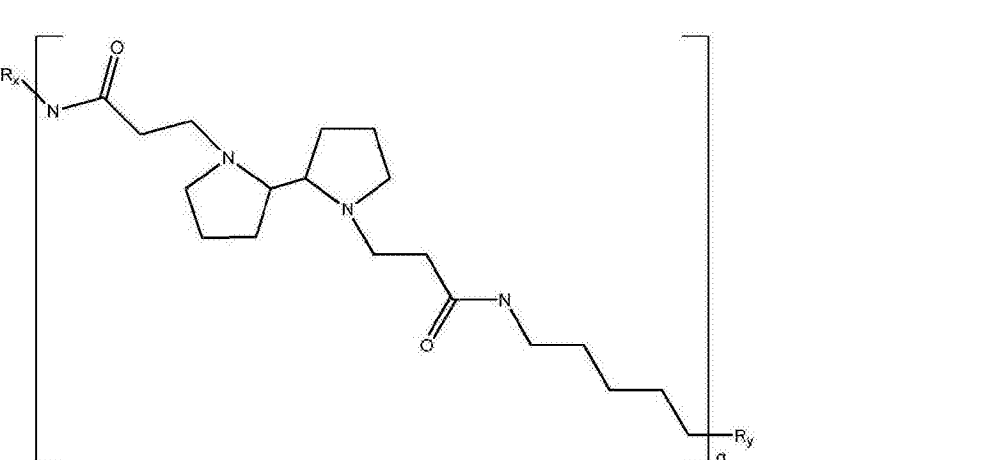
(54)发明名称

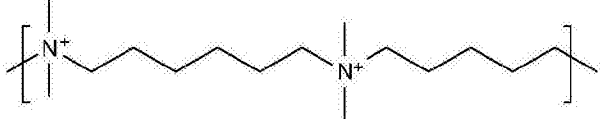
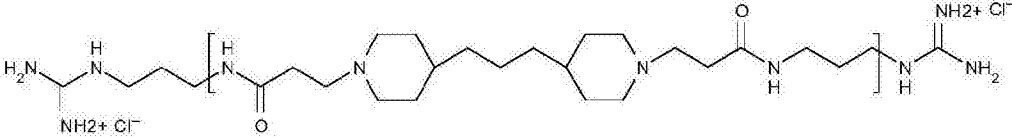
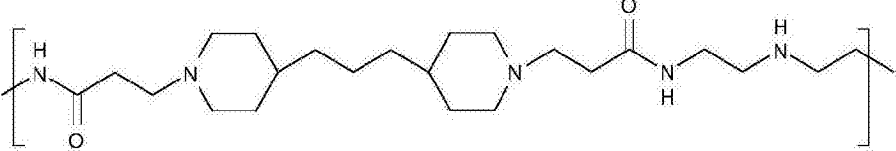
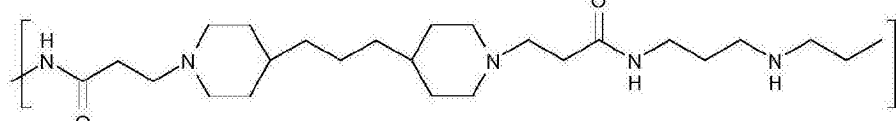
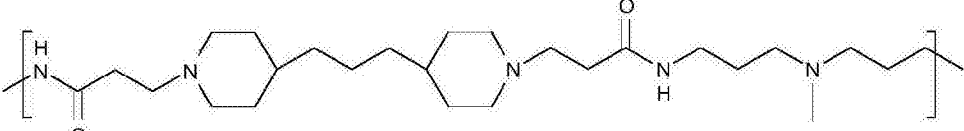
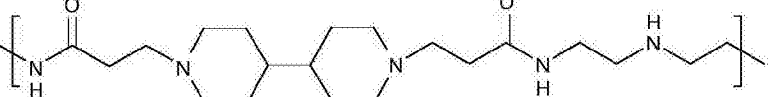
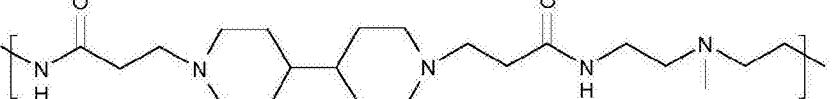
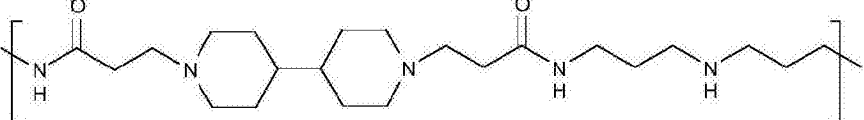
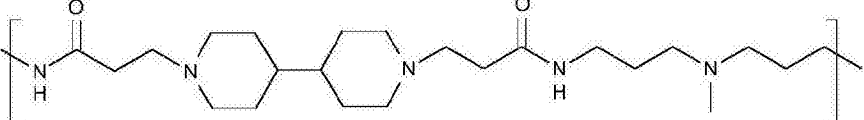
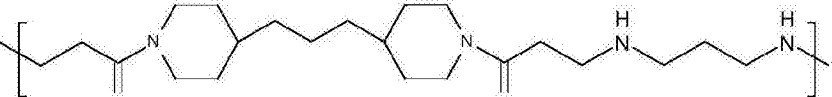
抗微生物聚酰胺组合物和乳腺炎治疗

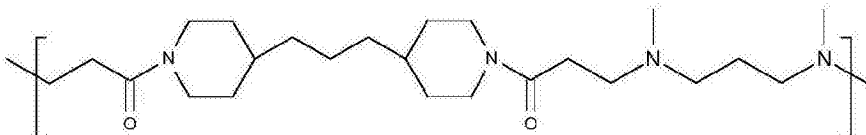
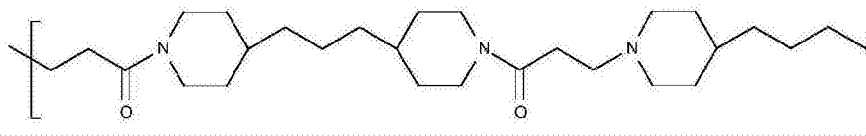
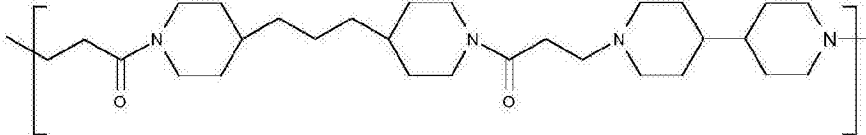
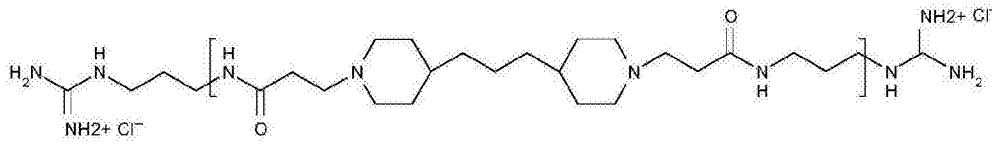
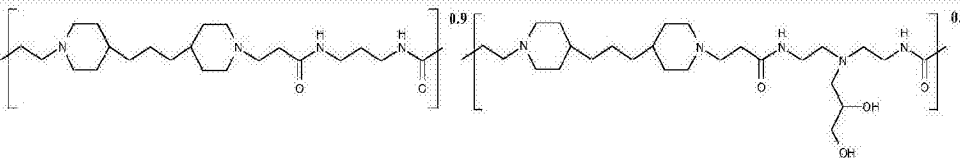
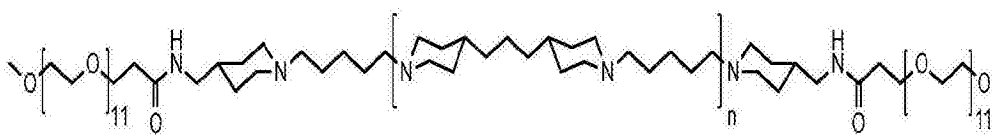
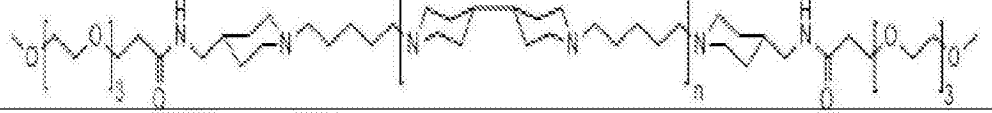
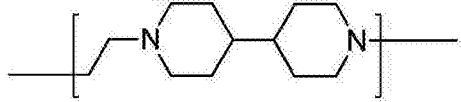
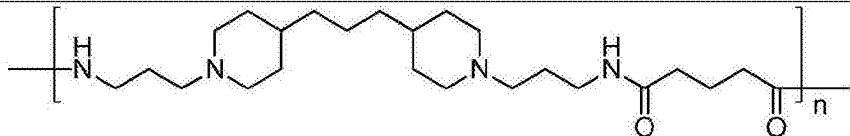
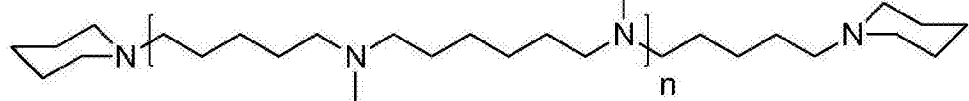
(57)摘要

本发明涉及兽医学组合物和治疗和/或预防非人类哺乳动物中的乳腺炎的方法。更特别地,本发明涉及治疗牛的乳腺炎。兽医学组合物包含水可溶的、局部起作用的抗微生物胺官能聚酰胺聚合物。

1. 用于治疗或预防非人类动物中的感染的兽医学组合物, 包含适宜的兽医学载体和至少一种抗微生物化合物; 和其中化合物以杀菌有效量存在, 从而组合物有效地治疗或预防由下述病原体中的至少一种引起的感染或疾病状态: 葡萄球菌属 (*Staphylococcus* spp.), 链球菌属 (*Streptococcus* spp.), 牛支原体 (*Mycoplasma bovis*), 和大肠杆菌, 其中化合物选自:

ID #	结构	重均分子量 (kDa)
A		10.6
B		7.76
C		3.35
D		2.5
E		3.0

F		4.2
G		2.0
H		3-10
I		5.0
J		5.0
K		7.0
L		5.0
M		5.4
N		5.5
O		10.0

P		5.4
Q		7.5
R		3-10
S		4.9
T		4.5
U		~10
V		8.4
W		~10
X		5-10
Y		5-10

其中R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>各自独立地是药学上可接受的端基，及其组合。

2. 权利要求1的兽医学组合物，其中用于治疗一个乳房区的一剂量组合物含有20至3000mg聚酰胺。

3. 权利要求2的兽医学组合物，其中该剂量含有100至2000mg聚酰胺。

4. 权利要求2的兽医学组合物，其中该剂量含有200至1500mg聚酰胺。

5. 权利要求2的兽医学组合物,其中该剂量含有250至1000mg聚酰胺。
6. 权利要求2的兽医学组合物,其中该剂量含有300至500mg聚酰胺。
7. 权利要求2的兽医学组合物,其中该剂量含有300mg聚酰胺。
8. 权利要求1的兽医学组合物,其中兽医学可接受的载体包含增稠剂或流变学调节剂(TRM),其中所述TRM是纤维素衍生物,其选自羟基丙基纤维素(HPC),羟基丙基甲基纤维素(HPMC),羟基乙基纤维素(HEC),乙基纤维素及其组合。
9. 权利要求8的兽医学组合物,其中所述组合物具有在20℃测量的200cP至8,000cP的粘度;和其中粘度用纺锤体粘度计测量。
10. 权利要求8的兽医学组合物,其中所述组合物具有在20℃测量的4,000cP至6,000cP的粘度;和其中粘度用纺锤体粘度计测量。
11. 权利要求9的兽医学组合物,其中所述TRM是HPMC,该HPMC具有86kDa的WAMW,按该HPMC计28至30%的甲氧基含量和7至12%的羟基丙氧基含量;和其中该HPMC具有9004-65-3的CAS号。
12. 权利要求11的兽医学组合物,其中在温度从20℃升至33℃或至泌乳动物乳房温度的情况下粘度降低,并且其中粘度在20℃是4,000至5,000Cp;在25℃是3,000至4,000Cp;和在33℃是2,000至3,000Cp。
13. 权利要求11的兽医学组合物,其中粘度在20℃是1300至1500Cp;在25℃是900至1,200Cp;和在33℃是600至800Cp。
14. 权利要求1的兽医学组合物,其中兽医学可接受的载体包含增稠剂或流变学调节剂(TRM),其中在温度从20℃升至33℃或至泌乳动物乳房温度的情况下TRM导致组合物粘度增加,其中所述TRM是泊洛沙姆。
15. 权利要求1的兽医学组合物,其中所述组合物是糊剂,包含抗微生物聚酰胺,凝胶基质和非毒性重金属盐;其中凝胶基质包含液状石蜡而重金属盐包含碱式硝酸铋。
16. 权利要求15的兽医学组合物,其包含抗氧化剂,该抗氧化剂选自 $\alpha$ 生育酚,维生素C,抗坏血酸基棕榈酸酯,富马酸,苹果酸,维生素C钠,焦亚硫酸钠,没食子酸正丙酯,BHA,BHT和硫代甘油;并且包含防腐剂,该防腐剂选自羟苯酯类,苯扎氯铵,苜索氯铵,苯甲酸,苯甲醇,溴硝醇,西曲溴铵,氯己定,三氯叔丁醇,氯甲酚,甲酚,咪脲,苯酚,苯氧乙醇,苯基乙醇,醋酸苯汞,硼酸苯汞,硝酸苯汞,山梨酸钾,苯甲酸钠,丙酸钠,山梨酸,和硫柳汞。
17. 根据前述权利要求中任一项的兽医学组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防非人类动物中的乳腺炎。
18. 权利要求17的用途,其中所述非人类动物是泌乳动物或处于其不产奶的干奶期,并且其中所述动物经历每日重复给予,持续至少3天。

## 抗微生物聚酰胺组合物和乳腺炎治疗

[0001] 援引加入

[0002] 本申请要求于2013年3月15日提交的临时申请USSN 61/790,231的优先权,通过援引将其全部并入本文。将本文引用或参考的全部文献(“本文所引文献”),和本文所引文献中引用或参考的全部文献,以及本文或通过援引加入本文中的任意文献中提及的任意产品的任意生产商指南、说明书、产品说明书和产品说明页,通过援引并入本文,并且可以用于实施本发明。

### 发明领域

[0003] 本发明最一般地涉及水可溶的、抗微生物的胺官能聚酰胺在制备安全和有效兽医学组合物中的用途。本发明还涉及用这些组合物来预防和治疗动物包括奶牛中的乳腺炎。预想的是,本公开组合物还可以用来预防和治疗由病原体引起的感染,所述病原体经由易感性粘膜、创伤或经由术后/内程序进入动物。

[0004] 发明背景

[0005] 乳腺炎是最常见奶牛病。在商业种群中,由于奶质降低的成本能够是极为显著的。该成本可以是由于减少的产量和将污染奶从处理流分开的需要。乳腺炎是由于某些形式的伤害(最常见的细菌感染)的乳房组织的炎性应答。炎性应答包括血液蛋白质和白血细胞在乳房组织和奶中的增加。体细胞计数SCC从约200,000SC/mL奶(未感染)增加至超过300,000SC/mL奶(发炎/感染的)。该应答的目的在于破坏刺激物,修复受损组织和使乳房恢复正常功能。炎症的表征是:(a)乳房肿胀,其中持续的炎症导致组织损害和乳房中的分泌组织被替换为非生产性的结缔组织,(b)奶的凝块,其中这些凝块是凝结的白细胞、分泌细胞和蛋白质和(c)更低的产奶量。此外,奶污染将人类消费者暴露于包括结核、咽喉痛、Q-热、布鲁杆菌病、钩端螺旋体病等的疾病。

[0006] 在细菌通过乳头管并进入称为乳头池的乳头部分之后开始发生乳腺炎。显著致乳腺炎病原体包括但不限于葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.) (包括金黄色葡萄球菌),链球菌属(*Streptococcus* spp.) (包括无乳链球菌和停乳链球菌,和乳房链球菌)和大肠杆菌。这能够在两个主要时间段发生:在泌乳时间段期间或在非泌乳(干奶)时间段期间。在泌乳时间段期间,乳头侵害通常发生在挤奶期间。在挤奶之后,乳头管仍保持扩大1-2小时,而受损乳头管可以保持一直部分打开。这使得环境中的有机体或受伤皮肤上的那些较容易进入乳头管。细菌对衬垫组织的乳头池和导管的粘附可以阻止在挤奶期间的冲洗并帮助建立感染。细菌最终进入腺组织,它们在那里影响肺泡细胞。细菌产生的毒素导致泌奶上皮细胞的死亡或损害,并且这些细胞向血流中产生增加血管渗透性的物质。这允许白细胞从血液进入肺泡,它们在那里发挥吞食细菌的作用。

[0007] 在泌乳时间段结束和一旦挤奶季停止时,则乳头管借助形成天然角蛋白乳头塞而封闭。这一般发生在2-3周期间内。然而,在形成该乳头塞之前,乳头管是打开且高度易受细菌感染影响的。类似地,如果乳头塞发展不佳,则存在发生感染的机会。实际上,绝大多数牛都需要1至9周来形成该乳头塞,并且多至5%的牛从不形成。一般地,在干奶10天之后,50%

的乳头可以仍是“打开的”(参见,例如,Williamson JH, Woolford MW, Day AM. The prophylactic effect of a dry cow antibiotic against *Streptococcus uberis*. *New Zealand Veterinary Journal* (1995) 43, 228-234)。

[0008] 为了在干奶期期间预防新的乳腺炎,许多农业人员用乳房内抗生素的预防性治疗来处理牛。其以注有抗生素的糊剂或凝胶形式给予。用注射器来将物质经由乳头基部的开口直接插入乳头管。乳腺炎的预防依赖于充足的抗生素保留在乳头管内以杀灭可以在干奶期进入乳头管的任何细菌。然而,最近传统抗生素(例如β-内酰胺,大环内酯等)在奶牛中的使用带来增加的顾虑。这是由于两个原因:(a) 奶中的抗生素残留可能,其能够在产生基于培养的乳品中导致奶处理问题和(b) 对抗生素发展出从动物传至人类品系的细菌抗性的可能。因此,将高度希望的是开发新的抗微生物剂和递送其的方法和组合物,其不受这些缺点影响,以应对奶牛乳腺炎带来的高成本问题。所述改善的抗微生物剂能同样良好地保护动物免受各种病原体影响,包括经由易感性膜(例如口、鼻、肺等),创伤和术后切口进入的那些。

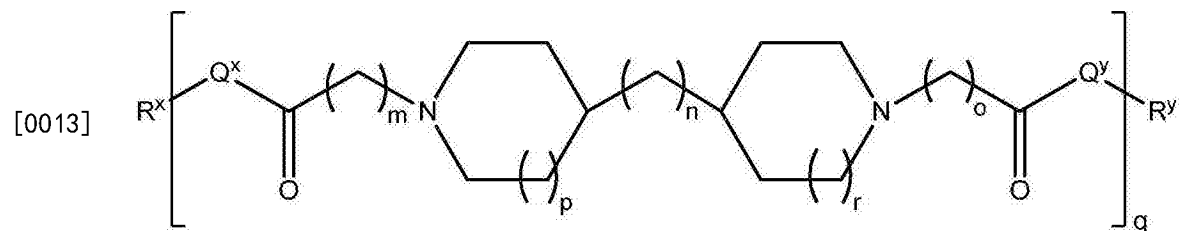
[0009] 对于虑及现有技术的额外背景,可以参照Merial Limited的US2010/0143510A1; the University of Saskatchewan的US6740322B2;和Bayer Animal Health的WO 2014/001353 A1。

### 发明概要

[0010] 在一个方面,本发明提供安全和有效的兽医学组合物,包含水可溶的、抗微生物的胺官能聚酰胺,其具有式I-V的通式结构。也提供数种特定合成方法,但是既然抗微生物聚酰胺类已公开,本领域技术人员能够用常规技术来制备许多其它聚酰胺种类。

[0011] 在又一方面,本发明提供用组合物来治疗和预防有需要的动物中的微生物感染的方法。在特别的实施方式中,精巧且良好地调整局部起作用的抗微生物组合物,用于治疗 and 预防奶牛中的乳腺炎。

[0012] 在一种实施方式中,聚酰胺是式(I)化合物:



[0014] (I)

[0015] 其中:

[0016] i) m是0、1、2或3;

[0017] ii) n是0、1、2或3;

[0018] iii) o是0、1、2或3;

[0019] iv) p是0或1;

[0020] v) r是0或1;

[0021] vi) q是1至400的整数;

[0022] vii) Q<sup>x</sup>是NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-

C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基;

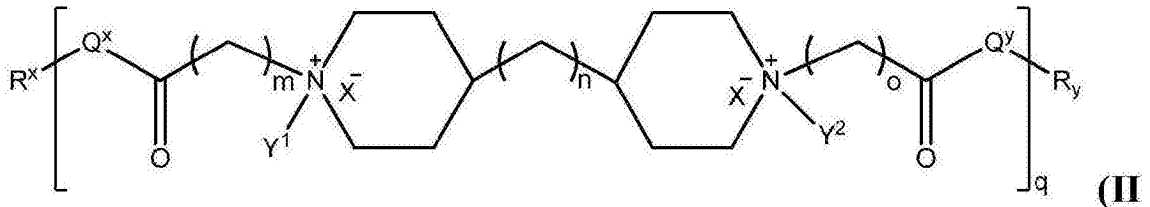
[0023] viii) Q<sup>y</sup> 是 NH-R<sup>w</sup>, NH-CH<sub>2</sub>-R<sub>w</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, 或 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基,

[0024] 其中 R<sup>w</sup> 是不存在或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, 或 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基;

[0025] ix) R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 各自独立地是药学上可接受的端基。

[0026] 在又一实施方式中, 聚酰胺具有式 (II) 结构:

[0027]



)

[0028] 其中:

[0029] i) m 是 0、1、2 或 3;

[0030] ii) n 是 0、1、2 或 3;

[0031] iii) o 是 0、1、2 或 3;

[0032] iv) p 是 0 或 1;

[0033] v) r 是 0 或 1;

[0034] vi) q 是 1 至 400 的整数;

[0035] vii) Q<sup>x</sup> 是 NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基;

[0036] viii) Q<sup>y</sup> 是 NH-R<sup>w</sup>, NH-CH<sub>2</sub>-R<sub>w</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, 或 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基,

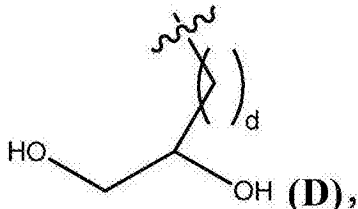
[0037] 其中 R<sup>w</sup> 是不存在或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, 或 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基;

[0038] ix) R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 各自独立地是药学上可接受的端基;

[0039] x) X<sup>-</sup> 各自独立地是卤代或任何药学上可接受的阴离子;

[0040] xi) Y<sup>1</sup> 和 Y<sup>2</sup> 各自独立地是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, 任选由一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基胺, -S-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, -O (C- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基-COOH, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-COOH, - (O) CH<sub>3</sub>, -OH, 酰胺, 式 (D) 代表的二羟基,

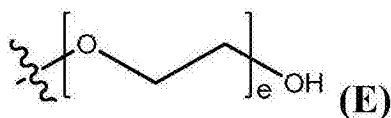
[0041]



[0042] 其中 d 是 0 至 25 的整数, 或

[0043] 式 (E) 代表的聚乙二醇基团

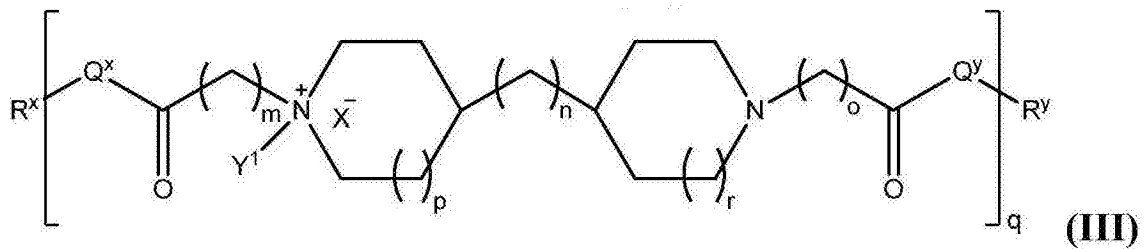
[0044]



[0045] 其中 e 是 1 至 25 的整数。

[0046] 在又一实施方式中,聚酰胺具有式(III)结构:

[0047]



[0048] 其中:

[0049] i) m是0、1、2或3;

[0050] ii) n是0、1、2或3;

[0051] iii) o是0、1、2或3;

[0052] iv) p是0或1;

[0053] v) r是0或1;

[0054] vi) q是1至400的整数;

[0055] vii) Q<sup>x</sup>是NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基;

[0056] viii) Q<sup>y</sup>是NH-R<sup>w</sup>, NH-CH<sub>2</sub>-R<sub>w</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, 或 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基,

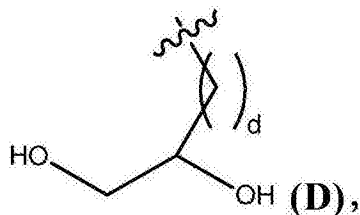
[0057] 其中R<sup>w</sup>是不存在或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, 或 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基;

[0058] i) R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>各自独立地是药学上可接受的端基;

[0059] ix) X<sup>-</sup>是卤代或任何药学上可接受的阴离子;

[0060] x) Y<sup>1</sup>是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, 任选由一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基胺, -S-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, -O(O)C-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基-COOH, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-COOH, -(O)CH<sub>3</sub>, -OH, 酰胺, 式(D)代表的二羟基,

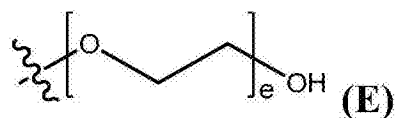
[0061]



[0062] 其中d是0至25的整数, 或

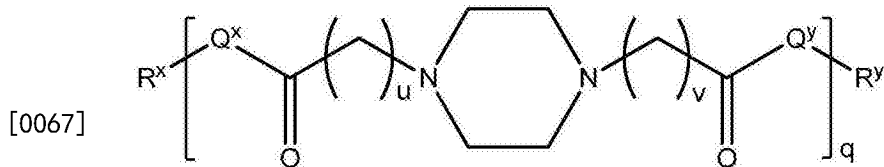
[0063] 式(E)代表的聚乙二醇基团,

[0064]



[0065] 其中e是1至400的整数。

[0066] 在又一实施方式中,聚酰胺具有式(IV)结构:

**(IV)**

[0068] 其中：

[0069] i) u是0、1、2或3；

[0070] ii) v是0、1、2或3；

[0071] iii) q是1至400的整数；

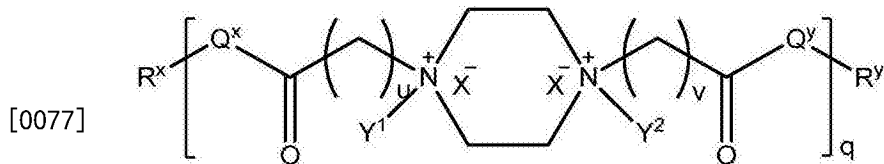
[0072] iv) Q<sup>x</sup>是NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基；

[0073] v) Q<sup>y</sup>是NH-R<sup>w</sup>, NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>w</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, 或 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基,

[0074] 其中R<sup>w</sup>是不存在或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, 或 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基；

[0075] vi) R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>各自独立地是药学上可接受的端基。

[0076] 在又一实施方式中, 聚酰胺具有式 (V) 结构：

**(V)**

[0078] 其中：

[0079] i) u是0、1、2或3；

[0080] ii) v是0、1、2或3；

[0081] iii) q是1至400的整数；

[0082] iv) Q<sup>x</sup>是NH, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基；

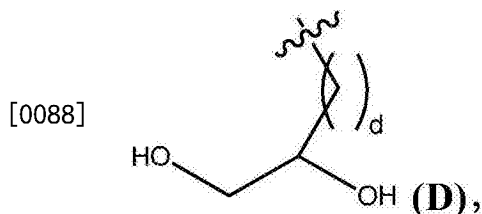
[0083] v) Q<sup>y</sup>是NH-R<sup>w</sup>, NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>w</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, 或 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基,

[0084] 其中R<sup>w</sup>是不存在或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, 或 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基；

[0085] vi) R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>各自独立地是药学上可接受的端基；

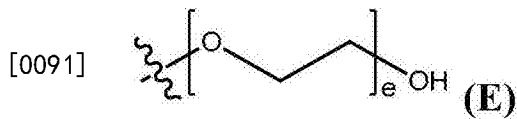
[0086] vii) X<sup>-</sup>独立地是卤代或任何药学上可接受的阴离子,

[0087] viii) Y<sup>1</sup>和Y<sup>2</sup>独立地是H或 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基任选由一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基胺, -S-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, -O (O) C- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基-COOH, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-COOH, - (O) CH<sub>3</sub>, -OH, 酰胺, 式 (D) 代表的二羟基,



[0089] 其中d是0至25的整数,或

[0090] 式(E)代表的聚乙二醇基团



[0092] 其中e是1至400的整数。

[0093] 本发明目的并不在于在本发明中涵盖任意事先已知的产品、制备产品的过程或使用产品的方法,因此申请人保留权利并在此处公开对任意事先已知产品、过程或方法的放弃。还应注意,本发明不倾向在本发明范围内涵盖不符合USPTO (35U.S.C. §112, 第一段) 或EPO (EPC第83条) 书面描述和实施要求的任意产品、方法或产品的制备或使用产品的方法,从而申请人保留权利并在此处公开对于上述任意产品、方法或产品的制备或使用产品的方法的放弃。

[0094] 这些和其它实施方式由下述详述部分公开或阐明并被其涵盖。

## 附图说明

[0095] 本公开不含图或附图。

[0096] 发明详述

[0097] 在本发明的一个方面中,提供兽医学组合物,其包含水可溶的、抗微生物的胺官能聚酰胺,并且其用于治疗 and 预防乳腺炎。抗微生物聚酰胺可以是式I, II, III, IV或V代表的任何聚酰胺。在特别的实施方式中,聚酰胺选自列于表1的25种聚合物(A-Y)之一。除了本文展示的特别有效抗微生物聚酰胺种类之外,本领域技术人员还能够通过应用非常规实验鉴定公开种类的额外活性成员。

[0098] 如下文实例的说明,聚酰胺B和C特别有效地对抗宽范围的致乳腺炎病原体,其水平低至0.25µg/mL。聚酰胺U和W特别有效地对抗牛支原体 (*Mycoplasma bovis*) (导致顽固呼吸系统感染,中耳炎,关节炎,乳腺炎和牛的各种其它疾病),和聚酰胺B-D和G特别有效地对抗牛莫拉氏菌 (*Moraxella bovis*) (导致牛角膜结膜炎或“粉眼病”)。

[0099] 重要地,表1中的“MW”值指“重均分子量”,通过尺寸排阻色谱法(SEC)测定,其是GPC的含水形式。如本文所用,例如“聚合物B”期望涵盖含有聚合物B的组合物,所述聚合物B具有约7.76kDa的重均MW。此外,“MW”期望意指“重均分子量”,除非另有清楚说明。

[0100] 如表1所指,聚合物B、C和D各自具有相同的重复结构(本文定义为聚(4,4-三亚甲基联哌啶双丙酸-二氨基丙烷)),但是不同的重均MW。此外,MIC数据显示聚合物B、C和D倾向于可比较地有效对抗一系列病原体。从而,申请人已显示宽范围的聚(4,4-三亚甲基联哌啶双丙酸-二氨基丙烷)MW等级都是活性的抗微生物剂(也即至少约2.5g/mol到至少约10.6g/ml的MW等级)。

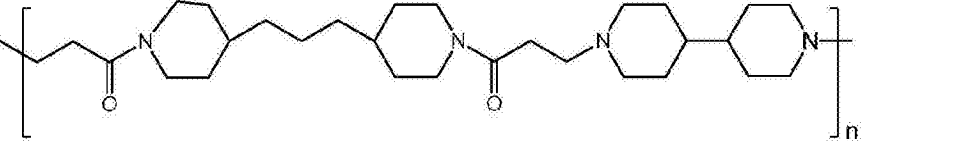
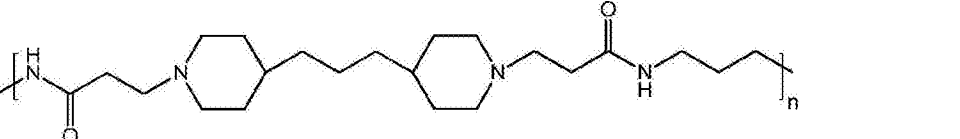
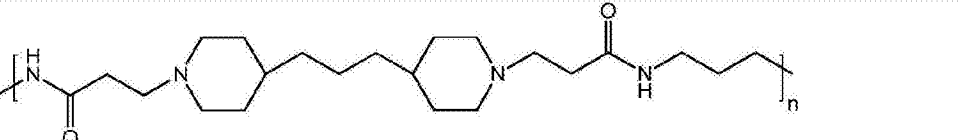
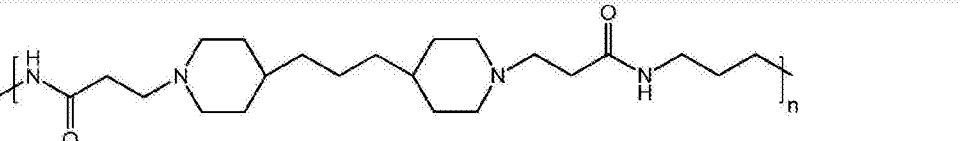
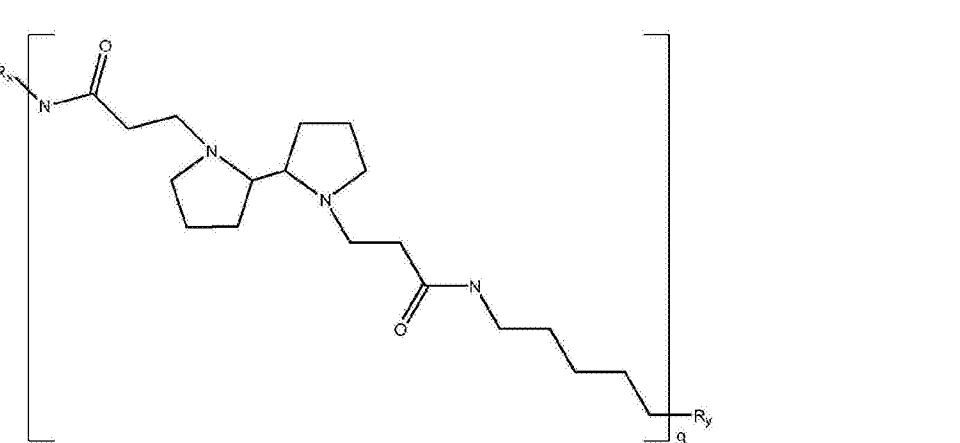
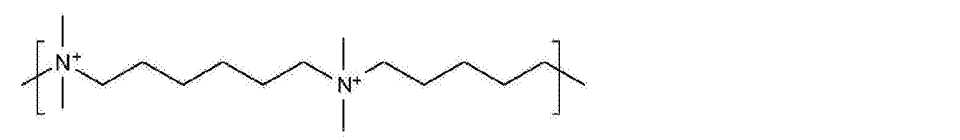
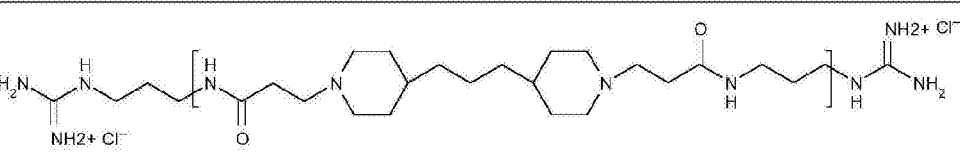
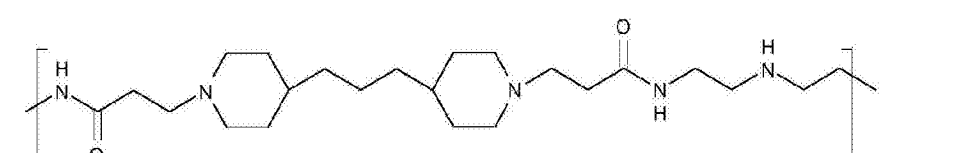
[0101] 如本文所用,聚合物含有下述重复单元:A[4,4-三亚甲基联哌啶双丙酸-4,4'-联哌啶];B-D[4,4-三亚甲基联哌啶双丙酸-二氨基丙烷];E[2,2'-联吡咯烷双丙酸-五二胺];G[4,4-三亚甲基联哌啶双丙酸-二氨基丙烷];H[4,4-三亚甲基联哌啶双丙酸-N(2-氨基乙基)-二氨基乙烷];I[4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-N(3-氨基丙基)1,3-丙烷二胺];J[4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-3,3'-二氨基-N-甲基-二丙胺];K[4,4'-联哌啶双丙酸-2,2'-二

氨基二乙胺];L[4,4'-联哌啶双丙酸-2,2'-二氨基N-甲基二乙胺];M[4,4'-联哌啶双丙酸-3,3'-二氨基-二丙胺];N[4,4'-联哌啶双丙酸-3,3'-二氨基-N-甲基-二丙胺];O[4,4'-三亚甲基联哌啶-1,3-二氨基丙烷-N,N'-二-3-丙酸];P[4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸--N,N'-二甲基-1,3-二氨基丙烷];R[4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-4,4'-联哌啶];S[4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-二氨基丙烷];和T[4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-N-缩水甘油二亚乙基三胺]。

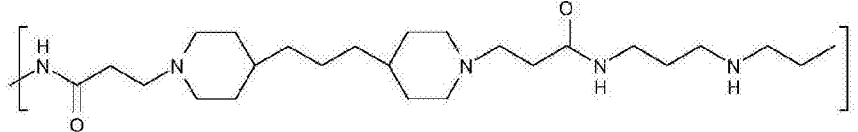
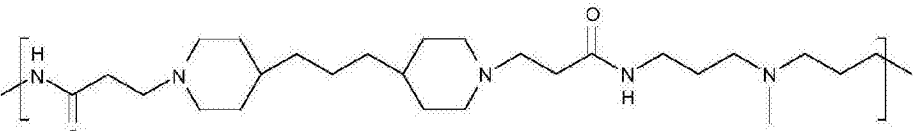
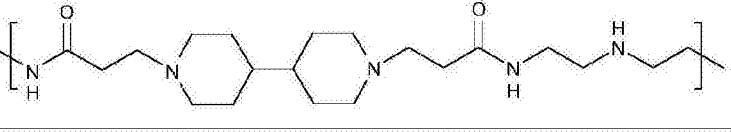
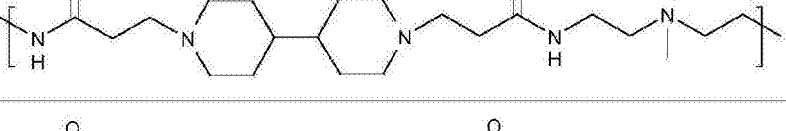
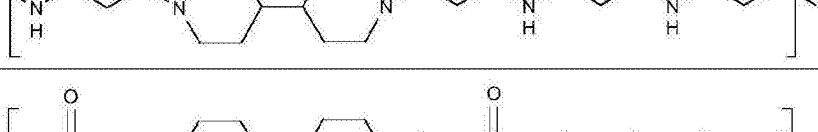
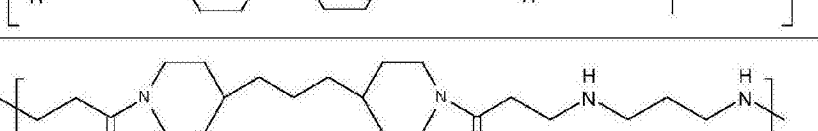
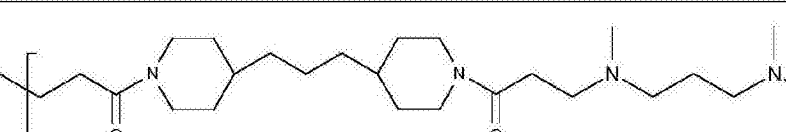
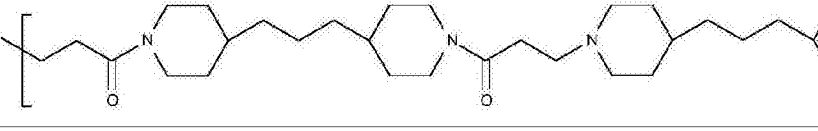
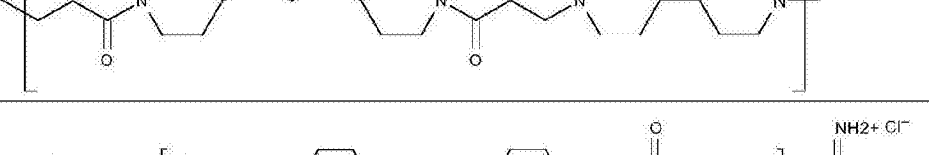
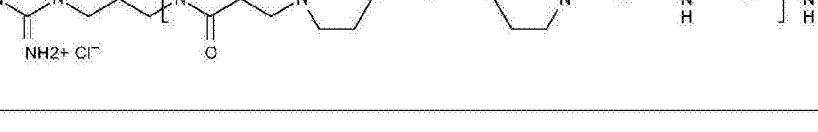
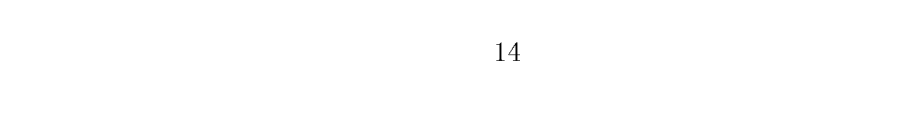
[0102] 从而,本发明提供新的和非显而易见的抗微生物聚酰胺组合物,和用其治疗和预防非人类动物中的乳腺炎的方法。该方法一般包括向感染的动物给予有效量的兽医学组合物以完全或基本上消除或治愈致乳腺炎病原体。如下文详述,聚酰胺化合物也高度活性地对抗宽范围的其它显著的人类和动物病原体。此外,聚酰胺已经显示在小鼠和大鼠中良好耐受。例如,4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷的最大耐受剂量是约5mg/kg (IP) 和40mg/kg (IV)。

[0103] 表1 25种抗微生物胺官能聚酰胺。“MW”=重均分子量

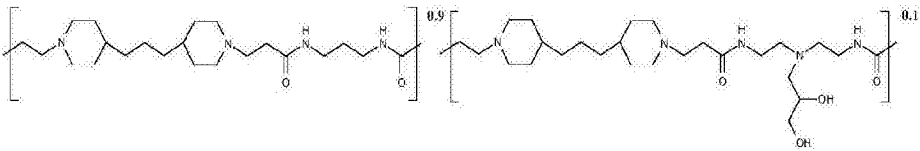
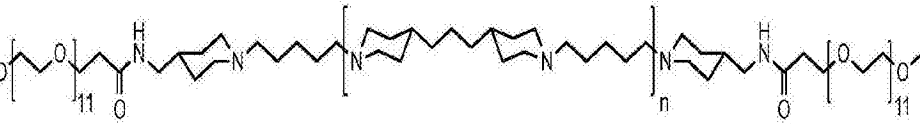

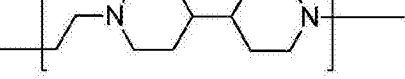
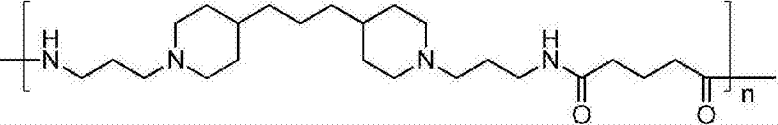
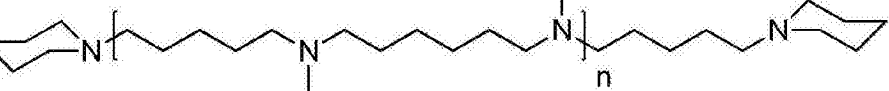
[0104]

ID #	结构	MW (kDa)
A		10.6
B		7.76
C		3.35
D		2.5
E		3.0
F		4.2
G		2.0
H		3-10

[0105]

<b>I</b>		<b>5.0</b>
<b>J</b>		<b>5.0</b>
<b>K</b>		<b>7.0</b>
<b>L</b>		<b>5.0</b>
<b>M</b>		<b>5.4</b>
<b>N</b>		<b>5.5</b>
<b>O</b>		<b>10.0</b>
<b>P</b>		<b>5.4</b>
<b>Q</b>		<b>7.5</b>
<b>R</b>		<b>3-10</b>
<b>S</b>		<b>4.9</b>

[0106]

T		4.5
U		~10
V		8.4
W		~10
X		5-10
Y		5-10

[0107] 本发明的兽医学组合物可以呈粘稠(或粘度改性的)溶液,凝胶,软膏剂,悬浮剂,糊剂或任意其它适宜剂型的形式。例如,配制剂可以是凝胶,其是安全和容易给予奶牛乳头的。上述凝胶的粘度可以通过任何兽医学上或药理学上安全和有效的流变学/粘度调节剂来调节。在一种实施方式中,兽医学凝胶可以是触变的,其中在施加剪切力(例如挤压牙膏管使得糊剂流动)时其粘度降低。从而,在一种实施方式中,组合物可以是剪切稀化的。

[0108] 在其它实施方式中,本发明组合物可以包含一种或多种额外的活性剂。例如,在组合物于泌乳末期(也即干奶期开始)给予奶牛的情况下,可以希望的是包括刺激角蛋白塞形成的试剂。在包括牛乳头括约肌的情况下,可以使用较高粘度的组合物来改善乳腺中的保留。还可以将抗微生物聚合物加至其它目前已知或仍待开发的干奶期糊剂或凝胶组合物。组合物的粘度可以例如用Brookfield LV-E数字粘度计测量;可以使用不同的测量速度。

[0109] 组合物应理想地灭菌以确保良好的贮藏稳定性。在一种实施方式中,灭菌前组合物的粘度高于灭菌后组合物的粘度,以容纳在灭菌期间可以发生的粘度损失。在又一实施方式中,灭菌前组合物的粘度较低,以容纳灭菌导致的粘度增加。

[0110] 在一种实施方式中,组合物粘度是相对乳房内条件包括温度、pH或两者响应性或“可调”的。在特别的实施方式中,在暴露于乳腺内典型奶pH的情况下组合物粘度增加。在又一实施方式中,组合物是热可逆的水基组合物,其在给药前高度可流动,但是受动物乳房温度影响快速凝胶化。所述条件或环境依赖性的粘度可以实现如下:在组合物中包括各种离子强度、热或pH-可调的聚合物。pH-响应性微凝胶流变学调节剂的非穷举实例包括粉化的**CARBOPOL®**聚合物和碱-可膨胀乳剂(ASE)聚合物,其含有羧酸部分。这些物质的关键特征是,在pH提高到高于酸基团pKa的情况下,单个交联聚合物颗粒的直径大幅增加。其

它流变学调节剂可以包含交联的烷基丙烯酸类和羟基烷基酯的两性共聚物,其被各种表面活性剂活化。

[0111] 从而,为了实现所需的流变学和粘度特性,组合物可以还包含兽医学上可接受的增稠剂或流变学调节剂(TRM)。TRM非排它地包括:纤维素衍生物,甲基纤维素(MC),乙基纤维素(EC),EC N50,羟基甲基纤维素(HMC),羟基丙基纤维素(HPC),羟基丙基甲基纤维素(HPMC),羟基乙基纤维素(HEC),聚乙二醇类(PEGs),泊洛沙姆,嵌段共聚物,交联的丙烯酸基聚合物,卡波姆,**CARBOPOL**<sup>®</sup>聚合物,碱-可膨胀乳剂(ASE)聚合物,多糖,改性多糖,改性淀粉,部分或预胶化淀粉,硬脂酸铝,12-羟基硬脂,**THIXCIN**<sup>®</sup>,蜂蜡,,乳化蜡,氢化花生油,蓖麻油,氢化蓖麻油,硬/软石蜡,脂肪酸金属盐,粘膜粘着剂,烷基三铵甲硫酸盐,辛酸鲸蜡硬脂基酯,聚乙烯醇,甘油,几丁聚糖,几丁聚糖衍生物,三甲基化的几丁聚糖,黄原胶,瓜耳胶,透明质酸,热-胶凝剂,剪切-稀化剂,剪切-胶凝剂,聚卡波非,聚氧乙烯,二氧化硅,蒸气沉积二氧化硅,任何热解的金属氧化物,非毒性重金属盐,氢化油,氢化蓖麻油及其组合。

[0112] 对于纤维素基的TRMs(HPMC,HEC,HPC等),胶凝化或增稠效果取决于:至少1)可以形成H-键的羟基数;和2)聚合物的MW。一般地,很高MW级的纤维素基TRMs形成显著更高粘度的溶液,相对其较低MW级的对应物(条件是溶液中相同的w/v百分比)。技术人员知晓这些特征,和理解如何“微调”组合物粘度以在任何合理温度凝胶化。从而,在一种实施方式中,“微调”组合物使其在泌乳动物乳房温度凝胶化。

[0113] 在又一实施方式中,在组合物从约20°C的温度移动至约33°C的温度时,纤维素基TRM在组合物中的存在与粘度轻度降低有关(在相同数量级内)。在所述实施方式中,组合物仍然很好地保留在乳房中,但同时由于其增加的乳房流体可混合性(由于其降低的粘度),API可以相对更快速地释放。发明人预见常规实施的组合物粘度的热、压力/剪切和/或pH-调节的全部方式,其可以用来实现所希望的粘度特征。

[0114] 组合物还可以增稠至被视为“糊剂”的程度。糊剂质地可以实现如下:加入足量二氧化硅或其它适宜的增稠物质。粘膜粘着剂和糊剂-形成剂可以促进更长乳房保留时间,尤其用于“干奶牛”施用。在特别的实施方式中,粘膜粘着剂可以是交联的丙烯酸基聚合物,聚卡波非,几丁聚糖(或其衍生物比如三甲基化的几丁聚糖),聚氧乙烯,或其组合。

[0115] 在一种实施方式中,糊剂组合物可以包含至少一种非毒性重金属盐,包括碱式硝酸铋。兽医学上适宜的糊剂还可以包含凝胶基(包含液状石蜡),硬脂酸铝和硅藻土。蒸气沉积二氧化硅比如**二氧化硅气凝胶**<sup>®</sup>是特别有用TRM和触变剂。然而,任何兽医学上可接受的热解金属氧化物都可以用于实施本发明。

[0116] 兽医学组合物可以还包含一种或多种抗氧化剂,选自 $\alpha$ 生育酚,维生素C,抗坏血酸基棕榈酸酯,富马酸,苹果酸,维生素C钠,焦亚硫酸钠,没食子酸正丙酯,BHA,BHT和硫代甘油。组合物还可以包含一种或多种防腐剂,选自羟苯酯类,苯扎氯铵,苄索氯铵,苯甲酸,苯甲醇,溴硝醇,西曲溴铵,氯己定,三氯叔丁醇,氯甲酚,甲酚,咪唑,苯酚,苯氧乙醇,苯基乙醇,醋酸苯汞,硼酸苯汞,硝酸苯汞,山梨酸钾,苯甲酸钠,丙酸钠,山梨酸和硫柳汞。

[0117] 在特别的实施方式中,流变学调节剂可以选自12-羟基硬脂(**THIXCIN**<sup>®</sup>),硬脂酸铝,纤维素衍生物(例如羟基丙基纤维素(HPC);羟基丙基甲基纤维素(HPMC);羟基乙基纤

纤维素(HEC);乙基纤维素(ECN50)),蜂蜡,氢化花生油,蓖麻油,硬/软石蜡,脂肪酸金属盐,及其组合。如本文所用,“按重量计”意指占总组合物的百分比重量。

[0118] 表2.包含HEC的代表性组合物

[0119]

	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
HEC (NATRASOL 250HX)	20	20	0	0	0
HEC (NATRASOL 250MX)	0	0	25	25	15
甘油	80	40	75	35	35
水	0	40	0	40	50

[0120] 在特别的实施方式中,兽医学组合物包含羟基丙基甲基纤维素(HPMC),其具有约200cP至约8,000cP的粘度。在特别的实施方式中,粘度为约4,000cP至约6,000cP,或约5,600cP。流变学改性的技术人员熟知能够通过改变聚合物分子量(MW)或浓度或改变两者来实现各种组合物粘度。特别有用的HPC是CAS号9004-65-3的那种,但是任何其它兽医学上-可接受的改性纤维素或淀粉都可以用于实施本发明。全部MW范围等级的改性纤维素(或其组合)可以用来提供需要的配制剂粘度和API释放特征。例如,离子胶凝剂可以用来修饰API释放,和广泛交联的改性纤维素可以用来增加乳房保留。

[0121] 表3.温度和剪切速率对HPMC溶液粘度的效果。MW是约86kDa;CAS号是9004-65-3

[0122]

	浴温(°C)	速度(rpm)	转矩(%)	粘度(cps)
<b>A0263-69A</b> (2% HPMC, 在 H <sub>2</sub> O 中)	20	3	44.9	4479
	20	6	84.8	4239
	25	3	35.2	3519
	25	6	66.9	3344
	33	3	24.9	2499
	33	6	47.0	2354
<b>A0263-69B</b>	20	3	14.5	1450

[0123]

<b>(~1.6% HPMC, 在 H<sub>2</sub>O 中)</b>	20	6	28.1	1405
	25	3	11.0	1090
	25	6	23.1	1160
	33	3	7.0	690
	33	6	14.6	725

[0124] 增稠的羟基丙基纤维素水溶液(HPC/KLUCEL)被评价为含水溶液的粘度调节剂。如表4中所示,溶液粘度能够通过聚合物的浓度和等级(也即MW)加以调节。

[0125] 表4. **KLUCEL®**水溶液的粘度(cP),在25或33°C测量

[0126]

KLUCEL溶液	粘度,在25°C (cP)	粘度,在33°C (cP)
EF 2.5%	<20	<20
EF 5%	<20	<20
EF 10%	~400	~300
GF 1%	<10	<10
GF 2.5%	~360	~210

GF 5%	~1120	~900
ELF 2.5%	<5	<5
ELF 5%	<10	<5
ELF 10%	~200	~140

[0127] 在又一实施方式中,兽医学组合物还包含泊洛沙姆,其是聚氧乙烯-聚氧丙烯<sub>b</sub>-聚氧乙烯<sub>a</sub>[PEO<sub>a</sub>-PPO<sub>b</sub>-PEO<sub>a</sub>]的三嵌段共聚物。该类聚合物的各种成员例如泊洛沙姆188和泊洛沙姆407显示在生理学温度范围内的颠倒的热敏感性。从而,这些聚合物在低温可溶于水溶液,但在较高温度凝胶化。泊洛沙姆407是生物可相容的聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物,具有约12,500的平均分子量和约30%的聚氧丙烯级分。所述可逆胶凝化的系统可用于任何希望处理流体状态的、但是优选在凝胶化或更粘稠状态发挥作用的物质。

[0128] 在又一实施方式中,兽医学组合物包含兽医学上可接受的矿物油或天然来源的脂肪酸酯或其混合物,其适于携带抗微生物聚酰胺,和完全可接受乳房内输注。

[0129] 矿物油是液体烃的混合物,在医药领域已知为液状石蜡、轻液状石蜡或石油,例如美国药典(USP)或英国药典(BP)中的那些。特别良好的结果已用液状石蜡实现。液状石蜡(矿物油)是来自石油的液体饱和烃的混合物。

[0130] 天然来源的脂肪酸酯方便制备如下:获得脂肪酸,随后用给定的醇将这些酸酯化。具有所希望组成的分馏的植物油是可商购的。例如,**MIGLYOL**<sup>®</sup>812(癸酸/辛酸甘油三酯)和**MIGLYOL**<sup>®</sup>840(丙二醇二辛酸酯/癸酸酯)。

[0131] 在一种实施方式中,兽医学组合物包含微晶蜡,油酰基聚氧基甘油酯和棉籽油。在又一实施方式中,组合物包含氢化花生油,一硬脂酸铝和花生油。在希望乳液(例如掺入油性组分)的情况下,可以将包括油酰基聚乙二醇-6甘油酯的表面活性剂加入组合物。从而,在一种实施方式中,组合物可以是乳液,其中API抗微生物聚合物溶于水相。

[0132] 额外地,配制剂可以含有其它非API成分比如pH调节剂、抗氧化剂、防腐剂和着色剂。这些化合物是配制剂领域所熟知的。抗氧化剂比如 $\alpha$ 生育酚,抗坏血酸,棕榈酸抗坏血酸酯,富马酸,苹果酸,抗坏血酸钠,焦亚硫酸钠,正没食子酸丙酯,BHA(丁基化的羟基茴香醚),BHT(丁基化的羟基甲苯)一硫代甘油等,可以加入本发明配制剂。一般地,抗氧化剂以按配制剂总重量计约0.01至约2.0%的量加入配制剂,特别优选约0.05至约1.0%。防腐剂比如羟苯酯类(羟苯甲酯和/或羟苯丙酯)以约0.01至约2.0%的量适宜地用于配制剂中,特别优选约0.05至约1.0%。其它防腐剂包括苯扎氯铵,苜索氯铵,苯甲酸,苜醇,溴硝醇,羟苯丁酯,溴化十六烷基三甲铵,氯己定,氯丁醇,氯甲酚,甲酚,羟苯乙酯,咪脲,羟苯甲酯,酚,苯氧基乙醇,苯基乙醇,乙酸苯基汞,硼酸苯基汞,硝酸苯基汞,山梨酸钾,苯甲酸钠,丙酸钠,山梨酸,硫柳汞等。这些化合物的范围包括约0.01%至约5%(w/w)的最终组合物。还可以加入着色剂以促进配制剂的完全施用和乳房保留中的可视化,或感染乳区的标记。优选范围包括约0.5%至约25%(w/w)。

[0133] 在又一实施方式中,聚酰胺组合物有效地对抗伴侣动物包括犬中的耳炎。包含聚合物B至D中任一种的兽医学组合物显示对通常存在于犬耳部的葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.)的良好效力。聚合物是水可溶的和能够容易地配制于粘合或原位胶凝化特性的媒介物(例如热可调聚合物)中。从而,本发明的具体实施方式提供可以在接触耳道时凝胶化的软膏剂(或其它适宜的粘合聚酰胺组合物),用于治疗犬或猫耳炎。

[0134] 在一种实施方式中,组合物可以配制为喷雾剂或粘合带,用于粉眼病和需要外部施用的其它适应症。喷雾剂可以包含粘膜粘着剂,粘度调节剂,快速蒸发的溶剂组分,或其组合。喷雾剂可以配制以在溶剂蒸发后凝胶化。在一种实施方式中,粘合带(例如储库或基质)可以施用在靶标区域(例如眼部,粉眼病)附近和/或其上,使得API以受控和/或延长的方式释放。

[0135] “取代”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,氧和硫。

[0136] “未经取代”意指基团仅含氢和碳。

[0137] 术语“聚合物”意指分子包括重复单元。术语“重复单元”或“单体”意指聚合物中的基团在聚合物中重复或出现多次。聚合物可以是共聚物,如果重复单元或“共聚单体”化学上和结构上彼此不同。

[0138] 术语“药学上可接受的阴离子”意指适于药物用途的阴离子。药学上可接受的阴离子包括但不限于卤化物,碳酸盐,碳酸氢盐,硫酸盐,硫酸氢盐,氢氧化物,硝酸盐,过硫酸盐,亚硫酸盐,乙酸盐,抗坏血酸盐,苯甲酸盐,柠檬酸盐,柠檬酸二氢盐,柠檬酸氢盐,草酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐,牛磺胆酸盐,甘氨酸胆酸盐,和胆酸盐。

[0139] 术语“药学上可接受的端基”意指适于药物用途的端基。药学上可接受的端基的实例包括但不限于H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂环烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 杂芳基, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基胺, -O(O)C-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基-COOH, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-COOH, -(O)CH<sub>3</sub>, -OH, 酰胺, 胍基, 胍阳离子氯化物基团, 胍基苯基团, 二羟基, 和聚乙二醇基团。

[0140] 所公开的胺官能聚酰胺的术语“有效量”是这样的量,其足以实现对治疗的特定病况的治疗和/或预防性效果,比如引起与乳腺炎有关的症状的预防或减少的量。给予的本公开胺官能聚酰胺的精确量取决于治疗的乳腺炎或感染的类型和严重性和动物的特征比如一般健康、年龄、体重和对药物的耐受。

[0141] 从而,在特别的实施方式中,本发明涉及兽医学聚酰胺组合物,和这些组合物预防或治疗非人类产奶哺乳动物的乳腺炎的用途。兽医学组合物非常适合在产奶期或干奶期间乳房内(IMM)给药。组合物特别良好地适于IMM施用,原因在于抗微生物聚酰胺基本上无法穿过“奶血屏障”(由于其电荷和相对大的分子量)。例如,“聚合物B”聚酰胺的平均分子量是熟知全身起效抗生素头孢噻吩的10倍以上。穿过血奶屏障的药物一般是经由被动扩散。在约6.4至约6.8的奶pH,抗微生物聚合物的端基应保持带电,从而将它们阻止于全身循环以外。

[0142] 在方法的一种实施方式中,将有效量的聚酰胺组合物IMM给予至感染动物,以在动物中产生非全身性/局部的聚酰胺暴露水平,所述水平足以消除或治愈致乳腺炎感染。在特别的实施方式中,局部(例如乳头管)暴露水平足以完全消除或治愈微生物感染。在更特别的实施方式中,聚酰胺保持充足地非全身性的,从而仅需要最少的停止取奶时间。在甚至更特别的实施方式中,仅需小于约24小时的停止取奶时间。理想地,在用局部起作用的聚酰胺组合物治疗乳头管之后需要约为零的停止取奶时间。

[0143] 根据本发明的又一方面,提供治疗乳腺炎的方法,包括向患乳腺炎的非人类哺乳动物给药有效量的包含胺官能聚酰胺聚合物的兽医学组合物。

[0144] 根据本发明的又一方面,提供预防乳腺炎的方法,包括向非人类哺乳动物给药有效量的包含抗微生物胺官能聚酰胺聚合物的兽医学组合物。

[0145] 根据本发明的又一方面,提供包含抗微生物胺官能聚酰胺的兽医学组合物用于治疗或预防非人类哺乳动物的乳腺炎的用途。

[0146] 根据本发明的又一方面,提供胺官能聚酰胺用于制备乳房内兽医学组合物的用途,所述组合物用于治疗或预防非人类哺乳动物的乳腺炎。

[0147] 根据制备用途的具体实施方式,组合物优选兽医学组合物包含抗微生物胺官能聚酰胺。

[0148] 如本文所用,“完全治愈”意指给定的治疗方案已引起感染病原体的实质减少,并且病原体导致的临床指征不再反复。例如,“完全治愈”(导致乳腺炎的)细菌的牛将恢复至低于300,000SC/mL的奶。由于SCC指示动物自身对病原体的免疫应答,期望的是SCC在组合物已治愈感染之后保持“乳腺炎峰水平”一段时间段。从而,在本文中描述治疗后SCC浓度的情况下,假定的是已经经过充足的时间段使得牛返回感染前的基线SCC奶浓度。基线SCC可以在不同种间、在单一品种的不同成员间变化,但是技术人员能够评价治疗后SCC是否与感染牛vs非感染牛相符。

[0149] 在特别的实施方式中,完全治愈牛具有小于250,000SC/mL。在甚至更特别的实施方式中,在适宜的恢复时间(治疗后)之后,完全治愈的牛具有不超过约200,000SC/mL的奶。在任何事件中,治疗后的牛具有与非感染的同期组群(例如大致相同品种且大致同龄的共舍奶牛)大致相同的SC/mL。

[0150] 药物组合物

[0151] 按照本发明,用于该治疗中的兽医学组合物包含水可溶的、抗微生物聚酰胺聚合物。特别有效的聚酰胺包括聚合物B,C,D,U和T。

[0152] 兽医学组合物期望是局部起作用的乳房内产品。优选的乳房内抗微生物聚酰胺不进入全身循环,或仅以可以忽视地小程度进入全身循环。在一种实施方式中,兽医学组合物是乳房内产品,其经由乳头口给予以治疗或预防非人类、产奶哺乳动物的乳腺炎。

[0153] 如本文所用,术语“兽医学上有效量”是指这样的剂量,其足以预防或治疗给予组合物的动物中的乳腺炎。剂量取决于活性成分,治疗的动物,病况状态和病况严重性。那些因素的确定完全属于本领域技术人员的水平以内。本发明优选制备为乳房内软膏剂、悬浮剂、溶液或凝胶。

[0154] 方法

[0155] 本发明的兽医学组合物可以用于预防或治疗动物中的乳腺炎。乳腺炎可以与数种病原体相关,包括大肠杆菌(*E. coli*),克雷白氏杆菌属(*Klebsiella* spp.),肠杆菌属(*Enterobacter* spp.),沙门氏菌属(*Salmonella* spp.),柠檬酸杆菌属(*Citrobacter* spp.),赛氏杆菌属(*Serratia* spp.),志贺氏菌属(*Shigella* spp.),爱德华氏菌属(*Edwardsiella* spp.),哈夫尼菌属(*Hafnia* spp.),摩根氏菌属(*Morganella* spp.),普罗威登斯菌属(*Providencia* spp.),耶尔森氏菌属(*Yersinia* spp.),金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.),假单胞菌属(*Pseudomonas* spp.),无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*),停乳链球菌(*Streptococcus dysgalactiae*),链球菌属(*Streptococcus* spp.),肠球菌,棒杆菌属

(*Corynebacterium* spp.), 隐密杆菌属 (*Arcanobacterium* spp.), 放线菌属 (*Actinomyces* spp.), 分枝杆菌属 (*Mycobacterium* spp.), 原壁菌属 (*Prototheca* spp.), 支原体 (*Mycoplasma* spp.), 欧文氏菌属 (*Erwinia* spp.), 乳杆菌属 (*Lactobacillus* spp.), 等。

[0156] 组合物还可以用于预防或治疗在其它动物中由其它病原体引起的感染。

[0157] 兽医学组合物可以用于各种施用, 其施用途径和给药方案取决于挤奶频率和/或动物的乳腺条件。

[0158] 兽医学组合物能够施用至需要治疗或预防乳腺炎的全部非人类的产奶哺乳动物, 比如牛、骆驼、水牛、山羊或绵羊, 然而其产奶供人类食用反刍动物中特别重要, 比如牛、水牛、绵羊和山羊。

[0159] 乳腺炎的治疗是治愈或改善患乳腺炎的动物, 也即减少乳腺炎的至少一种症状。乳腺炎是指乳腺炎症。其表征为奶中的物理、化学和通常细菌学变化和腺组织的病理学变化。腺变化常常引起许多症状性病况比如, 奶褪色, 出现凝块和出现大量白细胞。临床上, 乳腺炎表现为乳腺中的肿胀、发热、疼痛和硬结, 常常引起乳房变形。发炎的乳房能够可被观察到或通过触诊乳房确定。在许多情况中, 亚临床感染的诊断大致取决于间接测试, 其又取决于奶的白细胞含量 (薄片、凝块或浆状奶), 在来自乳房的至少100mL奶中检测到至少1个细菌, 通常高于300,000细胞/mL的升高体细胞计数 (SCC) 和/或奶电导率增加超过正常值。乳腺炎的预防意指预防感染的出现。预防也包括治疗并未展示任何乳腺炎征兆的牛, 但是该牛暴露于已具有至少一种乳腺炎征兆的其它牛, 以最小化或预防乳腺炎在牛之间的传播或潜在传播。

[0160] 兽医学组合物在治疗动物乳腺炎中的有效性定量为清洁乳腺 (即来自一个乳头的奶不含任何细菌) 的百分比。在一种实施方式中, 兽医学组合物清洁至少50%的动物乳腺。在又一实施方式中, 兽医学组合物清洁约50%至约100%的动物乳腺。在又一实施方式中, 兽医学组合物清洁约75%至约100%的动物乳腺。

[0161] 兽医学组合物可以乳腺内地 (IMM) 通过乳头口给予至乳腺内腔及其有关的导管系统内。兽医学组合物可以呈软膏剂, 悬浮剂, 溶液或凝胶形式。

[0162] 治疗一个乳房区的聚酰胺剂量可以含有约20至约3000mg; 约100至约2000mg; 约200至约1500mg; 约250至约1000mg; 约300至约500mg; 或约300mg聚酰胺。

[0163] 治疗或预防剂量可以在1至8天的期间内反复给予。在一种实施方式中, 剂量在2至8天期间内每天给予1次或2次。在又一实施方式中, 剂量在4至6天期间内每天给予1次或2次。据信的是, 剂量和时机的精确组合可以进行宽范围的变化, 并且有效地治疗或预防疾病的许多组合能够容易地由本领域普通技术人员在参阅本公开之后确立。

[0164] 鉴于上述内容, 可以发现本发明的数种目的均得以实现并且获得其它的有利结果。因为能对上述配制剂、产品和方法进行各种变化而不背离本发明范围, 期望的是包含于上述说明书和示于表中的全部内容都被理解为是示例性的且并非限制性的。

[0165] 在描述本发明的要素或其优选实施方式, 措辞“一个”、“一种”、“该”和“所述”期望表示存在一个或多个这样的要素。术语“包含”、“包括”和“具有”期望是包含式的并且表示可以存在不同于所列要素的额外要素。此外, 术语“基本上由...组成”期望表示可以存在不同于所列要素的额外要素, 但并不存在会被视为“活性成分”的那些 (例如非活性赋形剂)。最后, 术语“由...组成”期望表示仅包括所列的要素。

[0166] 除非另有指明,技术术语根据常规用法使用。分子生物学一般术语的定义可以参见Benjamin Lewin,Genes V.,Oxford University Press出版,1994 (ISBN 0-19-854287-9);Kendrew et al.(eds.),The Encyclopedia of Molecular Biology,Blackwell Science Ltd.出版,1994 (ISBN0-632-02182-9);和Robert A.Meyers(ed.),Molecular Biology and Biotechnology:a Comprehensive Desk Reference,VCH Publishers,Inc.出版,1995 (ISBN 1-56081-569-8)。

[0167] 下述实施例仅期望进一步说明和解释本发明。因此,这些实施例不应视为限制本发明或其实施方式的范围。

## 实施例

[0168] 实施例1.肉汤中的最小抑制性浓度(MIC)

[0169] 25种抗微生物聚合物(和红霉素)的抗微生物效力用MIC测试来评价。为了各研究,于2X最终浓度范围制备双倍稀释浓度的各抗微生物聚合物(0.12至16 $\mu$ g/mL),并将100 $\mu$ L不含API的配制剂分配入阴性对照孔。总的来说,含抗微生物聚合物的组合物对病原体的表现,与红霉素(ERY)相比,可比较地良好或更佳。

[0170] 表5A.用于MIC测试的细菌、培养基和温育条件的描述

[0171]

有机体	易感性测试信息			
	培养基	温育		
		温度( $^{\circ}$ C)	气氛	时间(hr)
大叶性肺炎放线杆菌 ( <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> )	VFM	36 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2% CO <sub>2</sub>	20-24
支气管败血性包特氏菌 ( <i>Bordetella bronchiseptica</i> )	MHB	36 $\pm$ 2	需氧	16-20
肠杆菌属( <i>Enterobacter</i> )种类	MHB	36 $\pm$ 2	需氧	16-20
大肠杆菌( <i>Escherichia coli</i> )	MHB	36 $\pm$ 2	需氧	16-20
睡眠嗜组织菌( <i>Histophilus somni</i> )	VFM	36 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2% CO <sub>2</sub>	20-24
克雷白氏杆菌属( <i>Klebsiella</i> )种类	MHB	36 $\pm$ 2	需氧	16-20
溶血性曼海姆菌( <i>Mannheimia haemolytica</i> )	MHB	36 $\pm$ 2	需氧	18-24

[0172]

牛莫拉氏菌( <i>Moraxella bovis</i> )	MHB	36±2	需氧	16-24
牛支原体( <i>Mycoplasma bovis</i> )	HBAN	36±2	需氧	20-24
出血败血性巴氏杆菌 ( <i>Pasteurella multocida</i> ) (犬/犬 齿和 BRD)	MHB	36±2	需氧	18-24
奇异变形菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )	MHB	36±2	需氧	16-20
绿脓杆菌 ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	MHB	36±2	需氧	16-20
粘质塞氏杆菌 ( <i>Serratia marcescens</i> )	MHB	36±2	需氧	16-20
金黄色葡萄球菌 ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) (包括 MRSA)	MHB	36±2	需氧	16-20
伪中间葡萄球菌 ( <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> ) (包括 MRSP)	MHB	36±2	需氧	16-20
凝固酶阴性的葡萄球菌属 ( <i>Staphylococcus</i> )种类	MHB	36±2	需氧	16-20
无乳链球菌 ( <i>Streptococcus agalactiae</i> )	LHB	36±2	需氧	20-24
狗链球菌 ( <i>Streptococcus canis</i> )	LHB	36±2	需氧	20-24
停乳链球菌 ( <i>Streptococcus dysgalactiae</i> )	LHB	36±2	需氧	20-24
乳房链球菌 ( <i>Streptococcus uberis</i> )	LHB	36±2	需氧	20-24

[0173] MHB=Mueller Hinton肉汤, LHB=Mueller Hinton肉汤, 含3%溶解的马血, VFM=兽医学

[0174] 难养培养基, HBAN=修饰的Hayflick肉汤, 含Alamar 蓝<sup>®</sup>和β-NAD

[0175] 表5B. 额外的细菌详细信息

[0176]

ID #	样品 ID	来源	分离 ID	疾病/动物
1-10	N/A	各种	大肠杆菌	乳腺炎
11-20	创伤	犬	大肠杆菌	伴侣动物
21-27	N/A	CO 乳品	肠杆菌属 ( <i>Enterobacter spp.</i> )	乳腺炎
28-32	N/A	CO 乳品	克雷白氏杆菌属 ( <i>Klebsiella spp.</i> )	乳腺炎
33	N/A	CO 乳品	产酸克雷伯氏菌 ( <i>K. oxytoca</i> ) (SIM 0.38)	乳腺炎
34-35	N/A	CO 乳品	产酸克雷伯氏菌 ( <i>K. oxytoca</i> )	乳腺炎
36-37	N/A	CO 乳品	肺炎杆菌 ( <i>K. pneumoniae</i> )	乳腺炎

[0177]

38-47	N/A	各种	肺炎杆菌( <i>K. pneumoniae</i> )	伴侣动物
48-57	创伤	犬	奇异变形菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )	伴侣动物
58-67	创伤	犬	绿脓杆菌( <i>P. aeruginosa</i> )	伴侣动物
68-77	N/A	各种	粘质塞氏杆菌 ( <i>Serratia marcescens</i> )	乳腺炎
78-87	肺, 呼吸系统的	犬/猫	支气管败血性包特氏菌	伴侣动物
88-97	N/A	各种	牛莫拉氏菌 ( <i>Moraxella bovis</i> )	牛
98	N/A	各种	金黄色葡萄球菌	乳腺炎
108-122	人类(各种)	N/A	MR 金黄色葡萄球菌	人类
123	犬鼻	N/A	MR 金黄色葡萄球菌	伴侣动物
124-127	人类	N/A	MR 金黄色葡萄球菌	人类
128-137	创伤	犬	中间葡萄球菌 ( <i>S. intermedius</i> )	伴侣动物
138-147	犬	ISU	MR 伪中间葡萄球菌	伴侣动物
148-157	N/A	CO 乳品	凝固酶-阴性 Staph	乳腺炎
158-167	N/A	各种	溶血性曼海姆菌	BRD
168-177	创伤	犬	出血败血性巴氏杆菌	伴侣动物
178-187	N/A	各种	出血败血性巴氏杆菌	BRD
188-197	N/A	CO 乳品	无乳链球菌 ( <i>Strep. agalactiae</i> )	乳腺炎
198-207	创伤	犬	狗链球菌	伴侣动物
208-213	N/A	各种	停乳链球菌	乳腺炎
214	N/A	ISU	停乳链球菌	牛关节
215-216	N/A	N/A	停乳链球菌	乳腺炎
217	N/A	犬	停乳链球菌	伴侣动物
218-227	牛	各种	乳房链球菌	乳腺炎
228-237	猪肺	各种	大叶性肺炎放线杆菌	SRD
238-247	N/A	各种	睡眠嗜组织菌 ( <i>Histophilus somni</i> )	BRD
248-257	7368	CO 乳品	牛支原体 ( <i>Mycoplasma bovis</i> )	乳腺炎

[0178] 表6-1.26种化合物对所选细菌的MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

[0179]

化合物	金黄色葡萄球菌 (Sta-3) ATCC 29213		粪肠球菌 (E. faecalis) (Str-15) ATCC 29212		肺炎链球菌 (S. pneumoniae) (Str-53) ATCC 49619		M. bovis (MB-1) ATTC 25523	大叶性 肺炎放 线杆菌 (A. pleuro) · (AC-1) ATTC 27090	睡眠嗜 组织菌 (H. somni) (H-15) ATTC 700025
	MIC (µg/m L)	已知 范围	MIC (µg/m L)	已知 范围	MIC (µg/m L)	已知 范围	MIC (µg/mL )	MIC (µg/m L)	MIC (µg/mL )
A	16	---	16	---	16	---	8	>16	>16
B	2	---	2	---	2	---	>16	>16	>16
C	1	---	1	---	2	---	>16	>16	>16
D	2	---	2	---	4	---	>16	>16	>16
E	>16	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
F	8	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
G	2	---	4	---	4	---	>16	>16	>16
H	4	---	8	---	16	---	>16	>16	>16
I	2	---	8	---	>16	---	>16	>16	>16
J	4	---	>16	---	16	---	>16	>16	>16
K	4	---	16	---	>16	---	>16	>16	>16
L	16	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
M	4	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
N	4	---	16	---	>16	---	>16	>16	>16
O	8	---	16	---	16	---	>16	>16	>16
P	>16	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
Q	>16	---	16	---	8	---	4	>16	>16
R	>16	---	16	---	16	---	8	>16	>16
S	2	---	2	---	2	---	>16	>16	>16
T	2	---	2	---	2	---	>16	>16	>16
U	8	---	4	---	2	---	2	>16	>16
V	4	---	8	---	16	---	>16	>16	>16
W	4	---	>16	---	>16	---	0.5	>16	>16
X	8	---	8	---	8	---	>16	>16	>16
Y	4	---	>16	---	>16	---	>16	>16	>16
Ery	0.5	0.25-1	2	1-4	0.06	.03-.1 2	4, >8	8	1

[0180] 表6-2. 对大叶性肺炎放线杆菌 (Actinobacillus pleuropneumoniae) 的MIC

[0181]

#	化合物A-Y	红霉素 (Ery)
228-231, 235	>16	4
232-236	>16	8
237	>16	2

[0182] 表6-3. 对支气管败血性包特氏菌 (Bordetella bronchiseptica) 的MIC

[0183]

#	A, C-F, H-O, R-T	W, Y	B	G	P, Q	U	V	X	Ery

78	≥16	16	8	16	16	16	8	8
79	≥16	8	8	16	16	16	8	8
80	≥16	16	8	16	8	16	8	2
81	≥16	8	8	16	16	16	8	8
82	≥16	8	8	16	8	16	8	2
83	≥16	16	8	16	8	8	8	8
84	≥16	8	16	16	8	8	8	8
85	≥16	8	8	16	8	16	8	>8
86	≥16	16	16	16	8	16	8	>8
87	≥16	8	8	8	8	16	8	8

[0184] 表6-4.对肠杆菌属(Enterobacter)种类的MIC

[0185]

#	A	B	C	D	E, K-M	F	G	H, P, X	I	J	N	O, Q	R	S, T	U	V, Y	W	Ery
21	8	4	4	8	≥16	8	4	8	8	8	16	8	16	4	8	8	16	>8
22	>16	2	2	4	≥16	8	4	8	8	8	16	16	16	4	4	16	8	>8
23	16	2	2	4	≥16	>16	4	8	8	8	16	8	8	4	4	8	16	>8
24	16	4	2	4	≥16	8	4	8	4	8	8	8	16	2	4	8	8	>8
25	16	2	2	4	≥16	16	4	8	4	8	16	8	16	2	4	8	8	>8
26	16	2	2	4	≥16	16	4	8	4	4	8	8	16	2	4	8	16	>8
27	8	2	2	2	≥16	8	2	8	4	4	8	8	16	2	2	8	16	>8

[0186] 表6-5.对大肠杆菌(Escherichia coli)的MIC

[0187]

#	A	B	C	D	E, L, M	F	G	H	I	J	K	N
1	8	4	4	8	>16	8	4	8	8	8	16	16
2	8	4	4	8	>16	8	8	8	8	16	16	16
3	16	4	4	8	>16	8	8	8	8	8	16	16
4	16	4	4	8	>16	16	8	8	16	16	16	16
5	8	4	4	8	>16	8	4	8	8	8	16	16
6	8	4	4	8	>16	8	8	8	8	8	16	8
7	16	4	8	16	>16	16	8	8	8	8	>16	16
8	16	2	2	4	>16	16	4	8	8	8	8	16
9	8	4	4	8	>16	16	4	8	8	16	16	16
10	16	2	2	4	>16	8	4	8	4	8	16	16
11	8	4	4	8	>16	16	8	8	8	16	16	16
12	16	4	4	8	>16	16	4	8	8	8	16	16
13	16	4	4	8	>16	16	8	8	8	8	16	16
14	8	4	4	8	>16	16	8	8	16	16	16	16
15	16	4	4	8	>16	16	8	8	8	8	16	16
16	16	8	8	16	>16	16	8	8	8	16	16	16
17	16	8	8	16	>16	16	8	8	8	16	16	16
18	16	8	8	16	>16	16	8	16	8	16	16	16
19	8	4	4	16	>16	16	8	8	8	16	16	16
20	16	4	4	8	>16	16	8	8	8	8	16	16

[0188]

#	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
1	8	8	8	16	4	4	8	8	16	8	8	2
2	16	8	8	16	8	8	8	8	16	8	8	>8
3	8	4	8	8	4	8	8	8	16	8	8	>8
4	8	8	8	16	4	4	8	8	16	8	8	>8
5	8	4	8	8	4	4	4	8	16	8	8	>8
6	16	8	8	8	4	4	8	8	>16	8	8	>8
7	8	8	8	8	4	8	8	8	16	8	8	>8
8	16	8	16	16	4	4	8	8	8	8	8	>8
9	8	8	8	16	4	4	8	16	>16	8	16	>8
10	16	8	8	16	4	4	4	8	16	8	8	>8
11	8	8	8	16	4	8	8	8	>16	8	16	>8
12	16	8	8	16	4	4	8	8	16	8	16	>8
13	8	4	8	16	8	4	8	8	>16	8	16	>8
14	8	8	8	16	8	4	8	16	>16	8	8	>8
15	8	8	8	16	8	4	8	16	16	8	16	>8
16	8	8	8	16	8	8	8	16	>16	16	16	>8
17	8	8	8	16	8	8	8	8	>16	8	16	>8
18	16	4	8	16	8	8	8	8	>16	8	8	>8
19	8	8	8	8	8	4	8	8	>16	8	16	>8
20	8	8	8	8	8	4	8	16	16	8	16	>8

[0189] 表6-6. 对克雷白氏杆菌属 (*Klebsiella*) 种类的MIC

[0190]

#	A	B	C	D	E, L-M, R	F	G	H	I	J	K	N
28	16	2	2	4	≥16	16	2	8	8	8	16	16
29	16	2	2	2	≥16	16	2	8	4	8	16	16
30	16	4	2	4	≥16	8	2	8	8	8	16	16
31	8	2	2	2	≥16	>16	2	8	4	8	16	16
32	16	1	1	2	≥16	16	2	16	4	8	16	16
33	16	4	2	2	≥16	8	2	8	4	8	8	8
34	16	2	2	4	≥16	8	2	8	4	8	16	16
35	16	4	2	4	≥16	8	4	8	4	8	16	16
36	16	4	2	4	≥16	16	4	8	8	8	16	16
37	16	2	2	4	≥16	16	2	8	4	8	16	16
38	16	4	2	4	≥16	8	2	8	8	8	16	8
39	8	2	2	4	≥16	8	4	8	8	8	8	8
40	16	4	2	4	≥16	8	4	8	8	8	16	16
41	16	2	2	4	≥16	8	2	8	8	8	16	16
42	16	2	2	4	≥16	8	2	8	8	8	16	8
43	16	4	2	4	≥16	8	4	8	8	8	16	8
44	>16	4	2	4	≥16	>16	4	8	8	8	16	16
45	16	4	2	4	≥16	8	4	8	8	8	16	16
46	16	4	2	2	≥16	8	2	8	4	4	16	8
47	16	4	2	4	≥16	16	4	8	8	8	16	16
#	O	P	Q	S	T	U	V	W	X	Y	Ery	
28	16	8	16	4	2	8	16	16	8	16	>8	
29	8	8	16	4	2	4	8	16	8	16	>8	
30	16	16	16	4	2	8	8	16	8	16	>8	
31	16	8	16	4	2	4	8	16	8	16	>8	

[0191]

32	16	16	16	2	1	4	8	8	8	16	>8	
33	8	8	8	4	4	8	8	16	8	8	>8	
34	16	8	16	4	4	8	8	16	8	8	>8	
35	16	8	8	4	2	4	8	8	8	8	>8	
36	16	16	16	4	4	8	8	16	8	16	>8	
37	16	16	16	4	2	4	8	16	8	16	>8	
38	16	16	16	4	4	4	8	16	8	8	>8	
39	8	8	8	4	2	8	8	8	4	8	>8	
40	16	8	16	4	4	8	8	16	4	8	>8	
41	16	16	16	2	2	4	8	16	8	8	>8	
42	8	16	8	2	2	4	8	8	4	8	>8	
43	16	8	8	4	2	4	8	16	8	8	>8	
44	16	>16	16	4	4	8	8	16	8	16	>8	
45	16	16	16	4	4	8	8	8	8	8	>8	
46	16	8	16	4	4	8	8	8	8	8	>8	
47	16	16	16	8	4	8	8	16	8	8	>8	

[0192] 表6-7.对睡眠嗜组织菌(*Histophilus somni*)的MIC

[0193]

#	化合物A-Y	ERY
238-240, 243, 246	≥16	>8

241, 247	$\geq 16$	0.5
242, 244, 245	$\geq 16$	1

[0194] 表6-8.对牛支原体 (*Mycoplasma bovis*) 的MIC

[0195]

#	A	B-F, H-P, X-Y, S-T, V	G	Q	R	U	W	Ery
248	16	$\geq 16$	>16	4	8	1	0.5	>8
249	8	$\geq 16$	16	4	8	1	1	>8
250	16	$\geq 16$	>16	8	8	4	1	>8
251	16	$\geq 16$	>16	4	8	4	2	>8
252	8	$\geq 16$	>16	2	4	1	0.5	>8
253	16	$\geq 16$	8	4	8	1	0.25	4
254	8	$\geq 16$	16	8	4	0.5	0.5	>8
255	16	$\geq 16$	16	4	8	0.25	0.25	>8
256	8	$\geq 16$	16	8	4	2	0.5	>8
257	8	$\geq 16$	8	4	4	2	0.25	>8

[0196] 表6-9.对溶血性曼海姆菌 (*Mannheimia haemolytica*) 的MIC

[0197]

#	A, E-F, K, L-N, R, V, X-Y	B-D	G	H	I	J	O	P	Q	S, T	U	Ery
158	$\geq 16$	1-2	4	8	4	8	16	8	16	2	4	4
159	$\geq 16$	1-2	4	8	4	4	8	16	8	2	4	>8
160	$\geq 16$	1-2	4	8	4	4	16	16	16	2	4	4
161	$\geq 16$	1-2	2	8	4	4	16	8	16	2	4	>8
162	$\geq 16$	1-2	2	8	4	$\leq 0.12$	16	16	16	4	4	2
163	$\geq 16$	1-2	2	8	4	8	16	8	8	2	4	4

[0198]

164	$\geq 16$	1-2	4	8	4	8	8	8	8	2	4	>8
165	$\geq 16$	1-2	4	8	4	4	8	8	8	2	4	>8
166	$\geq 16$	1-2	2	8	2	4	16	16	16	2	4	1
167	$\geq 16$	1-2	4	8	4	8	8	8	16	2	4	4

[0199] 表6-10.对牛莫拉氏菌 (*Moraxella bovis*) 的MIC

[0200]

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
88	4	0.5	0.3	0.3	≥16	2	0.3	2	0.5	1	4	4	1
89	8	0.5	0.3	0.3	≥16	8	0.3	2	1	1	4	8	4
90	8	0.5	0.3	0.5	≥16	4	0.5	2	1	2	4	8	4
91	4	1	0.5	0.5	≥16	8	0.5	2	1	2	8	16	4
92	4	0.5	0.3	0.3	≥16	8	0.5	2	1	1	4	8	4
93	8	1	0.5	0.5	≥16	2	0.3	2	1	2	4	4	4
94	8	1	1	0.5	≥16	8	0.5	4	2	2	4	8	4
95	4	1	0.5	0.5	≥16	2	0.5	2	1	2	4	8	4
96	4	0.5	0.5	0.3	≥16	2	0.3	2	1	1	4	4	4
97	8	0.5	0.5	0.5	≥16	4	0.3	2	1	1	4	8	4
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
88	1	2	4	4	4	0.5	0.5	0.1	4	2	2	2	0.3
89	4	8	4	4	8	1	0.5	2	8	4	2	4	0.5
90	4	8	4	4	8	2	1	2	8	4	4	8	0.5
91	4	8	4	8	8	1	1	2	8	4	4	8	1
92	4	8	4	8	8	1	1	2	8	4	4	8	0.5
93	2	8	4	4	8	1	1	2	8	2	2	2	0.3
94	4	8	4	4	8	1	1	2	8	4	4	8	0.5
95	4	8	4	4	4	1	1	2	4	2	2	4	0.5
96	2	8	4	4	4	1	1	2	4	2	2	2	0.5
97	4	8	4	8	8	1	1	2	8	2	2	4	0.5

[0201] 表6-11.对奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)的MIC

[0202]

#	A,E-F,H,J-R,W,Y	B	C	D	G,I	S,X	T	U	V	Ery
48	>16	8	8	16	16	16	16	8	16	>8
49	>16	8	8	8	16	16	16	8	16	>8
50	>16	8	4	8	8	8	8	8	16	>8
51	>16	8	4	8	8	16	8	8	16	>8
52	>16	8	4	8	8	16	8	8	16	>8
53	>16	8	4	8	8	16	8	8	16	>8
54	>16	8	8	8	8	16	8	8	16	>8
55	>16	8	4	8	8	16	8	8	8	>8
56	>16	16	8	16	16	16	16	8	16	>8
57	>16	16	8	16	16	16	16	8	16	>8

[0203] 表6-12.对出血败血性巴氏杆菌(*Pasteurella multocida*)的MIC

[0204]

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
168	8	1	1	1	>16	8	1	4	2	2	8	8	8
169	8	2	2	4	>16	8	4	8	2	4	2	8	4

[0205]

170	8	4	2	8	>16	16	4	8	2	4	2	8	2
171	8	1	1	2	>16	8	2	4	2	4	8	>16	8
172	8	4	2	4	>16	8	2	8	2	4	2	16	2
173	16	8	8	16	>16	16	8	8	2	4	2	16	2
174	4	1	1	0.5	8	2	1	4	1	1	4	8	4
175	8	2	2	4	>16	8	2	8	2	4	2	8	2
176	8	4	4	4	>16	8	2	8	2	4	2	8	2
177	16	4	4	8	>16	16	8	8	2	8	2	>16	4
178	8	4	4	8	>16	>16	8	16	2	8	2	>16	2
179	16	4	4	8	>16	>16	8	8	2	4	2	8	2
180	8	4	4	8	>16	>16	4	8	2	4	2	8	2
181	8	4	4	8	>16	>16	8	8	2	4	$\leq 0.1$ 2	8	2
182	8	4	4	8	>16	>16	8	16	2	8	2	>16	2
183	8	4	8	16	>16	>16	16	16	4	8	2	>16	4
184	16	4	4	8	>16	16	8	8	2	4	1	8	2
185	8	4	4	8	>16	>16	8	8	2	4	2	16	2
186	16	4	4	8	>16	>16	8	16	2	4	2	16	2
187	8	1	1	1	>16	16	1	4	1	2	1	8	1
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
168	4	16	8	8	16	2	2	4	8	4	4	8	0.5
169	4	16	16	16	16	4	4	4	8	16	4	8	1
170	4	16	16	16	16	4	4	4	8	>16	8	8	1
171	4	8	8	8	16	2	2	2	8	4	4	8	0.5
172	4	8	16	8	16	4	4	4	8	>16	8	8	1
173	4	16	16	16	16	8	8	8	8	>16	8	>16	2
174	2	8	4	4	8	1	1	4	4	4	4	2	8
175	4	8	16	8	16	4	4	4	8	16	4	8	1
176	4	8	16	8	16	4	4	4	8	8	4	8	0.5
177	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	4	>16	2
178	8	16	8	16	16	8	4	4	8	>16	8	>16	4
179	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	>16	2
180	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	16	2
181	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	16	2
182	4	16	16	16	16	8	4	4	8	>16	8	>16	2
183	4	16	16	16	16	8	8	4	8	>16	8	>16	>8
184	4	16	16	16	16	8	4	8	8	8	8	16	2
185	4	16	16	16	16	8	4	4	8	16	8	8	>8
186	4	16	16	16	16	8	4	4	8	16	8	16	2
187	4	8	4	4	8	2	2	2	8	8	4	8	>8

[0206] 表6-13.对绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的MIC

[0207]

#	A, K, M-N, P-R, V, W, Y	B	C	D	E, L, O	F	G	H	I	J	S	T	U	X	Ery
58	>16	8	8	>16	≥16	16	>16	>16	>16	>16	16	16	>16	16	>8
59	8	2	1	2	≥16	8	2	4	1	2	4	4	4	4	>8
60	>16	8	16	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	16	16	16	>8

[0208]

61	>16	8	16	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	16	16	16	>8
62	>16	4	8	16	≥16	8	>16	16	>16	>16	8	8	16	16	>8
63	>16	4	8	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	8	16	8	>8
64	>16	8	8	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	8	8	16	16	>8
65	>16	8	16	>16	≥16	16	>16	16	>16	4	16	16	>16	16	>8
66	>16	4	8	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	8	8	16	8	>8
67	>16	8	16	>16	≥16	8	>16	16	>16	>16	16	8	>16	16	>8

[0209] 表6-14.对金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) 包括MRSA的MIC

[0210]

#	A, E, P-R	B	C	D	F	G	H	I	J	K	L
98	≥16	4	2	4	16	4	4	4	8	4	16
99	≥16	4	2	2	8	4	4	4	4	4	16
100	≥16	4	2	2	8	2	4	2	4	4	16
101	≥16	2	2	2	8	2	4	2	4	4	>16
102	≥16	4	1	2	8	2	4	4	4	4	16
103	≥16	4	2	2	16	4	4	2	4	4	16
104	≥16	4	2	2	8	4	4	2	4	8	16
105	≥16	2	1	1	8	1	4	2	4	4	16
106	≥16	2	2	2	8	2	4	4	4	4	>16
107	≥16	2	1	1	16	2	4	2	4	4	16
108	≥16	4	2	2	8	2	4	4	4	4	8
109	≥16	2	1	1	8	2	4	2	4	4	16
110	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	4	8
111	≥16	4	2	2	16	4	8	4	4	4	>16
112	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	2	8
113	≥16	1	0.5	1	8	0.5	4	1	2	4	8
114	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	4	16
115	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	8	16
116	≥16	2	1	1	8	1	4	2	2	4	8
117	≥16	2	1	2	16	2	4	2	4	4	16
118	≥16	4	1	2	8	2	4	2	2	2	16
119	≥16	4	2	4	8	4	4	2	4	4	>16
120	≥16	2	1	1	8	1	4	2	4	4	8
121	≥16	4	2	4	8	4	4	2	4	4	16
122	≥16	2	1	1	8	1	4	2	2	4	8
123	≥16	2	1	2	16	2	4	4	4	4	16
124	≥16	2	2	2	8	4	4	2	4	4	16
125	≥16	2	1	2	8	2	4	2	4	4	>16
126	≥16	2	2	4	8	4	8	2	4	4	>16
127	≥16	2	2	4	16	4	8	4	4	4	>16
#	M	N	O	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
98	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0.25
99	4	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0.25
100	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0.25
101	8	4	16	4	4	8	4	8	8	8	0.25
102	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0.25
103	8	4	16	4	2	4	4	8	8	8	0.25

[0211]

104	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	0.25
105	8	4	16	2	2	8	4	8	8	8	0.25
106	8	4	16	4	4	8	4	8	8	8	0.25
107	8	4	16	4	2	8	4	8	8	4	0.25
108	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
109	4	4	8	2	2	8	4	4	8	4	1
110	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
111	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	>8
112	4	2	8	4	4	8	4	8	8	4	0.5
113	4	4	8	2	4	8	4	4	8	8	>8
114	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
115	4	4	8	4	4	8	4	8	8	4	>8
116	4	4	8	4	2	8	4	8	8	4	>8
117	4	4	8	4	2	8	4	8	8	8	>8
118	4	4	16	4	2	8	4	8	8	4	>8
119	4	4	8	4	4	8	4	8	8	8	>8
120	4	4	8	2	2	8	4	8	8	4	>8
121	4	4	16	4	2	8	4	8	8	4	>8
122	4	4	8	2	1	8	4	8	8	4	>8
123	4	4	8	4	2	8	4	8	8	8	>8
124	4	4	16	4	4	8	4	8	8	4	>8
125	8	4	>16	4	4	8	4	8	8	4	>8
126	8	4	16	4	4	8	4	8	8	8	>8
127	8	4	8	4	4	8	4	8	8	8	>8

[0212] 表6-15.对无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 的MIC

[0213]

#	A	B	C	D	E, L	F	G	H	I	J	K	M	Ery
188	8	0.5	1	2	≥16	>16	2	2	2	1	4	8	0.03
189	16	0.5	2	2	≥16	>16	2	4	2	2	8	8	0.06
190	4	0.5	0.5	1	≥16	>16	2	2	2	2	4	4	0.03
191	8	0.5	1	4	≥16	>16	4	8	4	2	16	>16	0.03
192	8	1	1	2	≥16	>16	2	16	8	4	16	16	0.06
193	4	0.5	0.5	2	≥16	8	2	2	2	1	8	8	0.06
194	8	0.5	1	2	≥16	>16	2	4	2	2	4	8	0.03
195	4	0.25	0.5	2	≥16	>16	4	1	2	2	2	4	0.03
196	4	0.25	0.5	1	≥16	>16	2	2	2	1	4	4	0.03
197	8	1	2	4	≥16	>16	4	8	8	4	8	>16	0.03
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
188	8	8	8	8	8	1	1	0.5	4	8	4	8	0.03
189	16	4	8	8	8	1	1	0.5	4	8	4	16	0.06
190	8	8	8	4	8	1	0.5	1	4	8	4	8	0.03
191	>16	8	16	8	8	2	1	2	8	8	2	>16	0.03
192	8	8	16	4	8	2	1	4	8	8	8	>16	0.06
193	8	8	8	4	8	1	1	1	8	4	2	8	0.06
194	8	8	8	4	8	0.5	1	0.5	4	8	4	16	0.03
195	8	4	8	4	8	0.5	0.5	1	4	8	4	16	0.03
196	8	8	8	8	8	1	1	1	2	8	2	8	0.03
197	16	4	16	4	8	1	2	2	8	8	8	>16	0.03

[0214] 表6-16.对伪中间葡萄球菌 (*Staphylococcus pseudintermedius*) (+MRSP) 的MIC  
[0215]

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
128	8	1	1	2	8	2	2	2	2	4	4	8	8
129	8	2	1	2	16	2	2	4	2	4	4	16	8
130	8	1	1	2	8	2	1	2	1	2	4	8	8
131	8	1	1	2	16	2	2	4	2	2	4	8	8
132	8	1	1	2	16	4	2	4	2	2	4	16	8
133	8	1	1	1	8	2	1	2	2	2	4	8	8
134	8	1	1	2	8	2	1	2	2	2	4	16	8
135	4	1	1	2	8	2	2	2	2	2	4	16	16
136	8	1	1	2	16	2	2	2	2	2	4	16	8
137	4	1	1	2	16	2	2	2	2	2	4	16	8
138	8	2	1	2	>16	4	2	4	1	2	4	8	4
139	8	2	1	2	16	2	1	4	2	4	4	8	8
140	8	2	2	2	>16	4	2	4	2	4	4	16	8
141	8	2	2	2	16	2	2	4	2	4	4	16	8
142	8	1	1	1	16	4	1	4	1	2	4	4	4
143	8	2	2	4	>16	4	2	4	2	4	8	16	8
144	8	2	2	2	16	2	2	4	2	4	4	16	8
145	8	2	2	2	16	2	2	4	2	4	4	8	8
146	8	2	1	2	>16	4	2	4	2	4	4	16	8
147	8	2	1	2	>16	2	2	4	2	4	4	8	8
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
128	4	4	8	8	8	2	2	2	4	8	4	2	0.25
129	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0.25
130	4	4	8	8	8	2	2	8	4	4	4	2	0.25
131	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0.25
132	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	4	0.25
133	4	8	8	8	8	2	2	2	2	4	2	1	0.25
134	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	1	0.25
135	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0.12
136	4	8	8	8	8	2	2	4	4	8	4	2	0.25
137	4	4	8	8	8	2	2	4	4	4	4	1	0.12
138	4	8	16	16	8	4	2	16	4	4	4	2	>8
139	4	8	8	8	8	2	2	4	2	4	2	2	0.25
140	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
141	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
142	4	8	4	8	8	1	1	4	2	4	2	2	>8
143	4	4	4	8	8	2	2	4	4	8	4	2	>8
144	4	4	4	8	8	2	2	4	4	4	4	1	>8
145	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
146	4	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8
147	4	4	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	>8

[0216] 表6-17.对粘质塞氏杆菌 (*Serratia marcescens*) 的MIC

[0217]

#	A, E, F, H, J-R, Y	B	C	D	G	I	S	T	U	V	W	X	Ery
68	≥16	4	4	8	8	8	4	4	8	8	16	16	>8

[0218]

69	≥16	4	4	8	16	16	4	4	8	8	16	8	>8
70	≥16	8	8	8	4	16	4	4	8	16	16	>16	>8
71	≥16	2	4	8	4	16	4	4	8	16	16	16	>8
72	≥16	4	4	8	8	16	8	4	8	16	16	16	>8
73	≥16	2	2	4	4	8	4	4	8	8	8	8	>8
74	≥16	4	4	8	8	8	8	4	8	16	16	16	>8
75	≥16	4	4	8	8	16	8	4	8	16	16	16	>8
76	≥16	4	4	8	8	8	8	4	8	16	16	16	>8
77	≥16	4	2	4	4	16	4	4	8	16	16	>16	>8

[0219] 表6-18.对狗链球菌 (*Streptococcus canis*) 的MIC

[0220]

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
198	8	0.5	0.5	1	>16	8	2	4	4	2	8	>16	8
199	4	0.5	1	1	>16	>16	2	4	2	1	16	>16	8
200	4	0.25	0.25	0.5	>16	16	2	4	2	2	8	>16	8
201	4	0.25	0.5	1	>16	16	2	4	4	2	8	>16	8
202	4	0.5	0.5	1	>16	8	2	4	2	2	8	16	4
203	4	0.5	0.5	2	>16	8	2	4	2	2	8	>16	8
204	8	0.25	0.5	1	>16	16	2	4	2	2	8	>16	8
205	8	0.5	0.5	1	>16	4	1	4	4	2	8	>16	8
206	8	0.25	1	1	>16	8	2	4	4	4	8	16	4
207	8	0.25	1	1	>16	>16	2	8	4	2	8	>16	8
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
198	4	8	4	8	8	1	0.5	1	4	4	4	8	0.06
199	8	8	8	4	8	1	0.5	1	8	8	4	16	0.06
200	8	8	8	4	8	0.5	0.25	0.5	8	4	4	8	0.12
201	4	8	8	4	8	0.5	0.5	1	8	4	8	16	0.06
202	4	4	4	4	4	0.5	0.5	1	4	4	4	8	0.06
203	8	8	8	4	8	0.5	0.5	1	8	4	4	8	0.06
204	8	8	8	8	8	1	0.5	1	8	4	4	8	0.06
205	4	8	8	4	8	0.5	0.5	1	8	4	4	8	0.06
206	4	4	8	4	8	1	0.5	1	8	4	4	8	0.06
207	8	4	8	4	8	1	0.5	1	8	4	4	16	0.06

[0221] 表6-19.对凝固酶阴性葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 种类的MIC

[0222]

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
148	8	0.5	0.25	≤0.1 2	8	2	≤0.1 2	2	0.5	1	2	2	2
149	8	1	0.5	0.5	8	2	1	2	1	1	2	8	4
150	8	0.5	0.5	0.5	8	2	0.5	2	1	2	2	8	4
151	16	2	1	2	>16	8	2	4	2	4	4	8	8
152	8	2	1	1	>16	4	1	2	1	2	2	8	4
153	8	1	0.5	0.5	16	1	0.5	2	0.5	1	2	8	2

[0223]

15 4	16	2	1	1	>16	4	2	4	2	4	4	>16	8
15 5	16	2	2	2	>16	8	4	4	4	4	4	16	4
15 6	8	1	1	2	16	4	2	2	2	2	2	16	4
15 7	4	0.25	$\leq 0.1$ 2	$\leq 0.1$ 2	8	1	$\leq 0.1$ 2	2	0.25	0.5	0.5	2	2
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
14 8	2	4	4	4	8	0.5	0.5	4	4	2	2	2	0.12
14 9	2	4	8	8	8	1	1	4	2	4	2	2	0.12
15 0	2	8	16	8	16	2	1	4	2	2	2	1	0.25
15 1	4	8	16	16	16	4	4	8	4	8	8	4	0.25
15 2	2	8	8	8	8	2	2	4	4	4	4	2	0.25
15 3	2	8	16	8	8	1	1	2	2	4	2	2	0.5
15 4	4	8	16	8	16	2	2	4	4	4	4	4	0.5
15 5	4	8	>16	16	8	4	2	8	4	8	8	4	0.25
15 6	4	8	8	8	8	1	1	4	4	4	4	2	0.25
15 7	1	4	4	4	8	0.5	0.5	2	2	2	2	2	0.12

[0224] 表6-20.对乳房链球菌 (*Streptococcus uberis*) 的MIC

[0225]

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
218	8	0.5	1	2	>16	>16	2	4	2	2	4	16	4
219	4	0.25	1	2	>16	16	4	2	2	1	4	8	4
220	8	0.25	0.5	1	>16	>16	1	2	1	1	4	8	4
221	4	0.25	≤0.12	0.25	>16	4	0.5	2	1	1	2	4	1
222	4	0.25	1	1	>16	16	1	2	1	1	4	8	4
223	4	0.5	0.5	0.5	>16	>16	4	2	1	1	4	8	4
224	4	≤0.12	0.5	1	>16	>16	1	2	1	1	4	16	4
225	2	≤0.12	1	0.25	>16	8	0.5	1	1	0.5	4	8	4
226	2	≤0.12	0.5	0.5	>16	>16	1	2	1	1	4	8	2
227	2	≤0.12	≤0.12	0.5	>16	4	0.5	1	0.5	0.5	2	8	1
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
218	8	8	8	8	8	1	0.5	0.5	4	8	2	16	0.06
219	4	8	8	8	8	1	0.5	1	4	4	2	16	0.5
220	4	4	4	4	4	0.5	0.25	0.25	4	4	1	16	0.06
221	2	4	1	4	2	0.25	≤0.12	0.25	4	2	4	8	1
222	2	4	4	4	4	0.5	1	1	4	4	2	8	0.06
223	4	8	8	4	4	0.5	0.5	0.5	4	4	2	8	0.06
224	4	4	4	4	4	1	0.5	0.5	4	4	2	16	0.06

[0226]

225	4	4	4	4	4	0.5	0.5	0.25	2	2	2	16	2
226	4	4	2	4	4	0.5	0.25	0.5	4	4	1	16	0.06
227	2	2	4	4	4	0.25	0.25	0.25	2	2	1	8	2

[0227] 表6-21.对停乳链球菌 (*Streptococcus dysgalactiae*) 的MIC

[0228]

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
208	4	0.5	0.5	1	>16	16	1	2	2	1	2	8	4
209	8	0.5	1	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	16
210	8	0.5	1	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	>16
211	8	≤0.12	1	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	>16
212	8	0.5	2	1	>16	>16	1	8	8	4	16	>16	>16
213	8	0.25	0.5	2	>16	>16	2	8	8	4	16	>16	16
214	8	1	1	1	>16	16	2	8	8	4	16	>16	16
215	8	0.5	1	2	>16	16	2	8	4	4	16	>16	8
216	8	1	1	1	>16	8	2	8	4	4	16	>16	8
217	4	0.5	0.5	1	>16	>16	2	8	2	4	8	>16	8
#	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Ery
208	4	4	2	4	4	0.5	0.5	0.5	4	2	4	4	0.06
209	8	8	16	4	8	1	1	1	8	8	8	>16	0.06
210	16	8	16	4	8	1	1	1	8	8	8	>16	0.12
211	16	8	8	4	8	1	1	1	8	8	8	>16	0.06
212	16	8	16	8	4	1	1	2	8	8	8	>16	0.12
213	8	8	8	4	8	0.5	1	1	8	8	8	>16	0.12
214	8	8	8	4	4	1	1	2	8	8	8	>16	0.06
215	8	8	8	4	8	0.5	0.5	1	8	4	4	16	0.12
216	8	8	8	4	8	1	1	1	8	8	8	16	0.06
217	8	8	4	4	8	1	0.5	1	8	4	4	16	0.12

[0229] 实施例2.UHT奶中的最小抑制性浓度(MIC)

[0230] 研究如实施例1的描述进行,除了用UHT奶来代替肉汤。“MIC”定义为不允许细菌浓度与接种浓度相比显著增加(与接种相比小于1 log的增加)的最低抗微生物浓度。“MBC”定义为观察到与接种浓度相比减少至少3logs的最低浓度。由于奶中的MIC期望 $\geq$ 肉汤中的MIC,测试0.12-32 $\mu$ g/mL的浓度。鉴定为典型的分离物用于测试3种化合物(B、T、U)的易感性。总的来说,组合物在奶中是活性且稳定的。尤其是,最佳效果API(聚合物B)的两种浓度在滤器灭菌之后保留了其抗微生物活性。

[0231] 表7.用于MIC测试的细菌、培养基和温育条件的描述

[0232]

有机体	重复	易感性测试信息			
		培养基	温育		
			温度( $^{\circ}$ C)	气氛	时间(hr)
大肠杆菌( <i>Escherichia coli</i> ) (EC)	3-5	奶	36 $\pm$ 2	需氧	16-20

[0233]

牛支原体( <i>Mycoplasma bovis</i> ) (MB)	3-5	奶	36 $\pm$ 2	需氧	22-28
金黄色葡萄球菌( <i>Staphylococcus aureus</i> ) (SA)	3-5	奶	36 $\pm$ 2	需氧	16-20
金黄色葡萄球菌( <i>Staphylococcus aureus</i> ) (MRSA)	3-5	奶	36 $\pm$ 2	需氧	16-20
无乳链球菌( <i>Streptococcus agalactiae</i> ) (SG)	3-5	奶	36 $\pm$ 2	需氧	20-24
停乳链球菌( <i>Streptococcus dysgalactiae</i> ) (SY)	3-5	奶	36 $\pm$ 2	需氧	20-24
乳房链球菌( <i>Streptococcus uberis</i> ) (SU)	3-5	奶	36 $\pm$ 2	需氧	20-24

[0234] 实施例3.评价各种配制剂的给药容易度和保留

[0235] 研究了约32至54月龄的3头健康泌乳成年Holstein牛以评价各种媒介物配制剂对于乳房内输注(相对盐水)的可接受性和保留。在第0天,各自来自3头泌乳奶牛的3个乳区进行3种处理之一:第1组(LFQ)=8mL盐水;第2组(RFQ)=8mL A0202-93A;第3组(LRQ)=8mLA0202-93B。A0202-93A是2%w/w HPMC水溶液,含有约300mg聚合物A每8mL;而A0202-93B是1.5%w/w HPMC溶液,含有约300mg聚合物B每8mL。对于全部处理组,用一次性注射器乳腺内地(IMM)对于每头动物的各乳区给予1次处理。从第0天开始观察每日健康。

[0236] 给药容易度和输注保留在给予处理时进行测定。输注保留和对处理的不利反应在治疗后大约30分钟测定。表8列出动物数据,给药处理容易度和输注保留得分。表9列出输注保留和不利反应,在治疗后30分钟。

[0237] 对于全部动物,全部处理组都获得1的给药得分(可接受的;容易给予的)。对于全部处理组和全部动物,在给予处理时间和处理后大约30分钟的输注保留得分是1(保留的)。于治疗后30分钟,并未观察到给予处理导致的不利反应。

[0238] 表8.动物数据,处理容易度和输注保留

[0239]

ID	乳腺外观	输注的乳区 (LF, RF, LR, RR) <sup>1</sup>	组 <sup>2</sup>	IMM 剂量 (mL)	给予容易度 得分 <sup>3</sup>	输注保留得 分 <sup>4</sup>
247 8	正常	LF	1	8.0	1	1
		RF	2	8.0	1	1
		LR	3	8.0	1	1

[0240]

165 4	正常	LF	1	8.0	1	1
		RF	2	8.0	1	1
		LR	3	8.0	1	1
297 9	正常	LF	1	8.0	1	1
		RF	2	8.0	1	1
		LR	3	8.0	1	1

[0241] <sup>1</sup>LF=左前乳区(qtr),RF=右前乳区,LR=左后乳区,RR=右后乳区

[0242] <sup>2</sup>第1组=8mL/qtr盐水;第2组=8mL/qtr A0202-93A;第3组=8mL/qtr A0202-93B

[0243] <sup>3</sup> 1=可接受的(容易给予的);2=无法接受的(难以给予的)

[0244] <sup>4</sup> 1=保留;2=最低药物损失;3=适中药物损失;4=药物未能保留

[0245] 表9.处理后30分钟,输注保留和不利反应

[0246]

动物 ID	乳区外观(正常/异常)	输注保留 得分 <sup>1,2</sup>	不利反应 (临床病征等)
2478	全部输注的乳区正常	LF = 1	无不利反应
		RF = 1	无不利反应
		LR = 1	无不利反应
1654	全部输注的乳区正常	LF = 1	无不利反应
		RF = 1	无不利反应
		LR = 1	无不利反应
2979	全部输注的乳区正常	LF = 1	无不利反应
		RF = 1	无不利反应
		LR = 1	无不利反应

[0247] 实施例4.抗微生物组合物在泌乳奶牛中的临床效力

[0248] 找到各自具有至少一个受急性乳腺炎影响的乳区的5头泌乳奶牛,并且纳入该研究。在第0-2天,向牛在一个乳区中给予8mL配制剂("B"聚合物)。配制剂在1.75%HPMC水溶液中含有3.75%w/v聚合物B。评价配制剂的效力、安全、给予容易度和保留。

[0249] 在PM挤奶之后给予乳房内输注,并在给药后立即评价给予容易度以及保留。在处理30分钟(+15分钟),评价保留和对处理的任何不利反应。在研究期间每日对动物进行1次临床评价(在AM挤奶时),包括评价乳腺和奶(挤奶前)。在第0天(治疗前)和第3、5和7天温育牛乳腺的4个乳区(在AM挤奶时)。从而,牛在研究期间每日挤奶两次。

[0250] 在给予处理之前,单独评价各动物的乳区。仅确定患有急性乳腺炎的乳区用于给药(1个乳区/牛)。经由IMM给予8mL配制剂(含有300mgAPI)。在第0天(输注前)和第3、5和7天,培养来自各乳区的擦拭物。类似地,在补充七叶苷的血液琼脂(5%绵羊血液)和支原体琼脂上培养奶样品。琼脂板在大约37°C温育(为支原体培养物加入CO<sub>2</sub>)。在接种后,血液琼脂于24和48小时检查,而支原体琼脂在第4天和第10天检查。评价动物,列于表10。

[0251] 表10. 动物评价的打分系统

给予容易度	1 = 可接受的(容易的)
	2 = 无法接受的(困难)
输注保留	1 = 保留
	2 = 最低损失
	3 = 适中损失
	4 = 未保留
肿胀	0 = 正常/健康
	1 = 轻度肿胀
	2 = 适中肿胀
	3 = 极度肿胀
疼痛, (4个乳区)	0 = 否
	1 = 是
奶得分(来自4个乳区)	0 = 正常
	1 = 稀薄
	2 = 粘稠
	3 = 无乳

[0253] 提供了部分奶得分结果(肿胀、疼痛和奶)。1头牛从(肿胀3;疼痛1;奶1)改善为在第7天全部为“0”。约半数经处理的牛展示改善,因此更高水平的API和/或额外的处理天数可以用于完全消除致乳腺炎感染。良好耐受、高度可溶的抗微生物聚酰胺良好地适于这种更高API水平和更长期的治疗方案。

[0254] 实施例5. 合成胺官能聚酰胺

[0255] 实施例5-1: 合成4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐

[0256] 向5.0g的4,4'-三亚甲基联哌啶的20mL甲醇溶液(20mL)滴加4.6g的丙烯酸甲酯。所得反应混合物在室温下搅拌16小时。减压除去溶剂,残余物通过柱色谱法纯化,用包含100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度溶剂系统。减压除去溶剂,产生7g的希望产物,是白色固体。

[0257] 实施例5-2: 合成4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐

[0258] 向溶于80mL甲醇的10.0g的4,4'-联哌啶HCl加入12.6g的碳酸钾。在室温下搅拌反应混合物3小时,期间缓慢加入8.03g的丙烯酸甲酯。然后,就所得反应溶液在室温下搅拌18小时。过滤反应混合物,将滤液减压蒸发至干。残余物用300mL乙酸乙酯处理。所得悬浮液在室温下搅拌2小时,随后过滤。滤液减压蒸发至干。所得团块在室温下减压干燥,提供11.34g的希望产物,是米白色固体。

[0259] 实施例5-3: 合成哌嗪二丙酸乙酸盐

[0260] 向溶于40mL甲醇的10g的哌嗪六水合物滴加9.97g的丙烯酸甲酯。在室温下搅拌反应混合物18小时。在该时间结束时,就反应混合物减压蒸发至干。残余物从己烷/二氯甲烷(1:1v/v)重结晶。在过滤之后,在室温下减压干燥,获得12.2g的希望产物,是白色固体。

[0261] 实施例5-4:合成1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶

[0262] 在0℃,向溶于50mL二氯甲烷的3.8g的丙烯酰氯滴加4.0g的4,4'-三亚甲基联哌啶溶于20mL二氯甲烷的溶液。用注射器向该溶液缓慢加入4.23g的三乙基胺。所得反应混合物搅拌18小时,让其温热至室温。过滤反应混合物,收集滤液。在减压除去溶剂之后,残余物用100mL乙酸乙酯处理。溶液用1M HCl(1x 100mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(2x 100mL)和最终用盐水(2x 100mL)萃取。收集有机层,在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥。在过滤之后,减压蒸发滤液至干。残余物通过柱色谱法纯化,用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度溶剂系统。除去溶剂后,获得3g的希望产物,是粘稠的油状物。

[0263] 实施例5-5:合成2,2'-联吡咯烷二丙酸乙酸盐

[0264] 向5g的2,2'-联吡咯烷的20mL甲醇溶液滴加6.9g的丙烯酸甲酯(6.9g,80mmol)。所得反应混合物在室温下搅拌16小时。蒸发反应混合物至干,产生10g的希望产物,是粘稠的油状物。

[0265] 实施例5-6:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0266] 将由1g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-1)和0.387g的1,3-二氨基丙烷组成的反应混合物在100℃在氮气氛下加热18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。在过滤溶剂之后,将残余物溶于20mL去离子(DI)水。加入HCl,将溶液pH调节至2。所得溶液对去离子水透析24小时,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析袋中剩余的溶液,产生90mg希望产物,是浅黄色固体。

[0267] 实施例5-7:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-二氨基乙烷)

[0268] 将含有0.5g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-1)和0.157g的二氨基乙烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生50mg希望产物,是浅黄色固体。

[0269] 实施例5-8:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,4-二氨基丁烷)

[0270] 将含有0.5g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.23g的1,4-二氨基丁烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,然后在50mL乙酸乙酯中沉淀。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生60mg希望产物,是浅黄色固体。

[0271] 实施例5-9:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,2-二(2-氨基乙氧基)乙烷)

[0272] 将含有0.5g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.26g的1,2-二(2-氨基乙氧基)乙烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生60mg希望产

物,是浅黄色固体。

[0273] 实施例5-10:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,4-二(氨基甲基)苯

[0274] 将含有0.5g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.7g的1,4-二(氨基甲基)苯(0.7g,5.1mmol)的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生40mg希望产物,是浅黄色固体。

[0275] 实施例5-11:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-2,2'二氨基二乙胺

[0276] 将含有0.5g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.35g的2,2'二氨基二乙胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生63mg希望产物,是浅黄色固体。

[0277] 实施例5-12:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-N-甲基-2,2'二氨基二乙胺

[0278] 将含有1g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.61g的N-甲基-2,2'二氨基二乙胺(0.61g,5.2mmol)的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生130mg希望产物,是浅黄色固体。

[0279] 实施例5-13:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-N-(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺

[0280] 将含有1g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.68g的N-(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺(0.68g,5.2mmol)的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生180mg希望产物,是浅黄色固体。

[0281] 实施例5-14:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-3,3'-二氨基-N-甲基二丙胺

[0282] 将含有1g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.76g的3,3'-二氨基-N-甲基二丙胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生110mg希望产物,是浅黄色固体。

[0283] 实施例5-15:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基-2-丙醇

[0284] 将含有1g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.47g的1,3-二氨基-2-丙醇(0.47g,5.2mmol)的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生60mg

希望产物,是浅黄色固体。

[0285] 实施例5-16:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-4-(4-氨基-丁氧基)-丁基胺

[0286] 将4-(4-氨基-丁氧基)-丁基胺HCl盐(1g)溶于20mL甲醇。向该溶液加入0.72g的氢氧化钠水溶液(50%w/w)。反应混合物在室温下搅拌1小时。在过滤固体之后,蒸发滤液至干。残余物用20mL乙醇处理。过滤反应混合物,蒸发滤液至干,产生0.55g的米白色固体。将该固体与0.75g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐合并,将所得反应混合物在100°C在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生90mg希望产物,是浅黄色固体。

[0287] 实施例5-17:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-3,5-二氨基-1,2,4-三唑

[0288] 将含有1g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.31g的3,5-二氨基-1,2,4-三唑的反应混合物用1mL DMSO处理。所得反应混合物在100°C在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生10mg希望产物,是浅黄色固体。

[0289] 实施例5-18:合成聚(哌嗪双丙酸-co-二氨基乙烷)

[0290] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和0.47g的二氨基乙烷的反应混合物在100°C在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生10mg希望产物,是浅黄色固体。

[0291] 实施例5-19:合成聚(哌嗪双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0292] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和0.5g的1,3-二氨基丙烷的反应混合物在100°C在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生30mg希望产物,是浅黄色固体。

[0293] 实施例5-20:合成聚(哌嗪双丙酸-co-1,4-二氨基丁烷)

[0294] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和0.6g的1,4-二氨基丁烷的反应混合物在100°C在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生60mg希望产物,是浅黄色固体。

[0295] 实施例5-21:合成聚(哌嗪双丙酸-co-1,2-二(2-氨基乙氧基)乙烷

[0296] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和1.15g的1,2-二(2-氨基乙氧基)乙烷的反应混合物在100°C在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生30mg希望产物,是浅黄色固体。

[0297] 实施例5-22:合成聚(哌嗪双丙酸-co-2,2'-二氨基二乙胺

[0298] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和0.8g的2,2'-二氨基二乙胺的反应

混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生60mg希望产物,是浅黄色固体。

[0299] 实施例5-23:合成聚(哌嗪双丙酸-co-N-甲基-2,2'-二氨基二乙胺)

[0300] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和0.9g的N-甲基-2,2'-二氨基二乙胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生50mg希望产物,是浅黄色固体。

[0301] 实施例5-24:合成聚(哌嗪双丙酸-co-N-(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺)

[0302] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和1.02g的N-(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生90mg希望产物,是浅黄色固体。

[0303] 实施例5-25:合成聚(哌嗪双丙酸-co-3,3'-二氨基-N-甲基二丙胺)

[0304] 将含有1g的哌嗪二丙酸乙酸盐(实施例5-3)和1.12g的3,3'-二氨基-N-甲基二丙胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生120mg希望产物,是浅黄色固体。

[0305] 实施例5-26:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-二氨基乙烷)

[0306] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-2)和0.31g的二氨基乙烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生90mg希望产物,是浅黄色固体。

[0307] 实施例5-27:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0308] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-2)和0.38g的1,3-二氨基丙烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生60mg希望产物,是浅黄色固体。

[0309] 实施例5-28:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-1,4-二氨基丁烷)

[0310] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-2)和0.45g的1,4-二氨基丁烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生90mg希望产物,是浅黄色固体。

[0311] 实施例5-29:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-1,2-二(2-氨基乙氧基)乙烷)

[0312] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-2)和0.76g的1,2-二(2-氨基乙氧基)乙烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生100mg希望产物,是浅黄色固体。

[0313] 实施例5-30:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-2,2'-二氨基二乙胺

[0314] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐和0.45g的2,2'-二氨基二乙胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生310mg希望产物,是浅黄色固体。

[0315] 实施例5-31:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-N-甲基-2,2'-二氨基二乙胺

[0316] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐和0.52g的N-甲基-2,2'-二氨基二乙胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生480mg希望产物,是浅黄色固体。

[0317] 实施例5-32:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-N-(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺

[0318] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐和0.58g的N-(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生540mg希望产物,是浅黄色固体。

[0319] 实施例5-33:合成聚(4,4'-联哌啶双丙酸-co-3,3'-二氨基-N-甲基二丙胺

[0320] 将含有1g的4,4'-联哌啶二丙酸乙酸盐和0.64g的3,3'-二氨基-N-甲基二丙胺的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生420mg希望产物,是浅黄色固体。

[0321] 实施例5-34:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-1,3-二氨基丙烷

[0322] 将含有1g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.35g 1,3-二氨基丙烷和1mL甲醇的反应混合物在室温下搅拌18小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生640mg希望产物,是浅黄色固体。

[0323] 实施例5-35:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-N,N'-二甲基-1,3-丙烷二胺

[0324] 将含有1g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.36g的N,N'-二甲基-1,3-丙烷二胺和1mL甲醇的反应混合物在60℃搅拌24小时。减压除去溶剂,将残余物溶于20mL去

离子水。加入HCl将溶液pH调节至2。将聚合物溶液对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生180mg希望产物,是浅黄色固体。

[0325] 实施例5-36:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-4,4'-三亚甲基联哌啶)

[0326] 将含有1g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.99g的4,4'-三亚甲基联哌啶,1mL甲醇的反应混合物在60℃搅拌12小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生220mg希望产物,是浅黄色固体。

[0327] 实施例5-37:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-哌嗪)

[0328] 将含有1g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.91g的哌嗪六水合物和1mL甲醇的反应混合物在60℃搅拌12小时。所得产物溶于5mL二氯甲烷,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生80mg希望产物,是浅黄色固体。

[0329] 实施例5-38:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-4,4'-联哌啶)

[0330] 将含有1.14g的4,4'-联哌啶HCl和5mL甲醇的溶液用1.14g碳酸钾处理。反应混合物在室温下搅拌2小时。过滤反应混合物,将滤液与溶于3mL甲醇的1g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶合并。所得反应混合物在60℃搅拌15小时。将所得产物倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生140mg希望产物,是浅黄色固体。

[0331] 实施例5-39:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-组胺)

[0332] 将含有1g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.5g的组胺和1mL甲醇的反应混合物在60℃搅拌18小时。将所得产物倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生120mg希望产物,是浅黄色固体。

[0333] 实施例5-40:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-3-(二甲基氨基)-1-丙胺)

[0334] 将含有1g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.53g的3-(二甲基氨基)-1-丙胺和1mL甲醇的反应混合物在50℃搅拌10小时。将所得产物倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生1g的希望产物,是浅黄色固体。

[0335] 实施例5-41:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-丙基胺)

[0336] 将含有0.64g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.35g的丙基胺,和1mL甲醇的反应混合物在60℃搅拌20小时。将所得产物倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生740mg希望产物,是浅黄色固体。

[0337] 实施例5-42:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-1-氨基丁基-3-

### 氨基甲酰基吡啶鎓

[0338] 将含有0.5g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.35g的1-氨基丁基-3-氨基甲酰基吡啶鎓和3mL甲醇的反应混合物在50℃搅拌20小时。将所得产物倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生20mg希望产物,是浅黄色固体。

[0339] 实施例5-43:合成聚(1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶-co-1-氨基丁基-3-氨基甲酰基吡啶鎓)-co-4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-2-羟基-1,3-二氨基丙烷)

[0340] 将含有1.0g的1,1'-二丙烯酰基-4,4'-三亚甲基联哌啶,0.36g的1-氨基丁基-3-氨基甲酰基吡啶鎓,0.27g单N-boc-1,3-二氨基丙烷和3mL甲醇的反应混合物在50℃搅拌20小时。将反应混合物倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀。残余物用乙酸乙酯(3x 50mL)洗涤,减压干燥。

[0341] 将上述产物溶于5mL甲醇,与0.5g的4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸和0.25mL浓HCl混合。所得反应混合物在50℃搅拌6小时。将所得产物倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生210mg希望产物,是浅黄色固体。

[0342] 实施例5-44:合成聚(2,2'-联吡咯烷双丙酸-co-二氨基乙烷)

[0343] 将含有1.0g的2,2'-联吡咯烷二丙酸乙酸盐和0.38g二氨基乙烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌20小时。所得产物溶于3mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生10mg希望产物,是浅黄色固体。

[0344] 实施例5-45:合成聚(2,2'-联吡咯烷双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0345] 将含有1.0g的2,2'-联吡咯烷二丙酸乙酸盐和0.47g的1,3-二氨基丙烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌20小时。所得产物溶于3mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生540mg希望产物,是浅黄色固体。

[0346] 实施例5-46:合成聚(2,2'-联吡咯烷双丙酸-co-1,3-二氨基丁烷)

[0347] 将含有1.0g的2,2'-联吡咯烷二丙酸乙酸盐和0.56g的1,4-二氨基丁烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌20小时。所得产物溶于3mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生380mg希望产物,是浅黄色固体。

[0348] 实施例5-47:合成聚(2,2'-联吡咯烷双丙酸-co-1,5-二氨基戊烷)

[0349] 将含有1.0g的2,2'-联吡咯烷二丙酸乙酸盐和0.65g的1,5-二氨基戊烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌20小时。所得产物溶于3mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生10mg希望产物,是浅黄色固体。

[0350] 实施例5-48:合成聚(2,2'-联吡咯烷双丙酸-co-1,6-二氨基己烷)

[0351] 将含有1.0g的2,2'-联吡咯烷二丙酸乙酸盐和0.74g的1,6-二氨基己烷的反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌20小时。所得产物溶于3mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分

离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生10mg希望产物,是浅黄色固体。

[0352] 实施例5-49:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷)

[0353] 实施例5-49(a):合成4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷

[0354] 在5mL乙醇中加入1g的1,7-二-Boc-1,4,7-三氮杂庚烷和0.3g的缩水甘油,将反应混合物回流15小时。所得产物通过柱色谱法纯化,用100%己烷至100%的梯度溶剂系统,产生0.4g的1,7-二-boc-4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷。向溶于2mL甲醇的0.4g的1,7-二-boc-4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷加入0.3mL浓HCl。在50℃搅拌反应混合物24小时。在减压除去溶剂之后,将残余物溶于10mL的甲醇:水(1:1v/v)。向该溶液加入5.0g的Amberlyst OH 26树脂。在室温下搅拌3小时之后,滤出树脂。减压蒸发溶剂。冻干所得油状物至无水,提供0.15g的希望产物,是粘稠的液体。

[0355] 实施例5-49(b):合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷)

[0356] 将含有0.288g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.15g的4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷(实施例5-49(a))的反应混合物在100℃搅拌18小时。所得产物溶于3mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生160mg希望产物,是浅黄色固体。

[0357] 实施例5-50:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷-co-1,3-二氨基丙烷)

[0358] 将含有0.25g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐,0.09g的4-(1,2-二醇)-1,4,7-三氮杂庚烷(实施例5-49(a))和0.05g的1,3-二氨基丙烷的反应混合物在100℃搅拌18小时。所得产物溶于3mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。过滤分离沉淀,溶于20mL去离子水。在调节溶液pH至2之后,将其对去离子水透析,用1000Da分子量截断的透析膜。冻干透析膜中剩余的溶液至干,产生150mg希望产物,是浅黄色固体。

[0359] 实施例5-51:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-5-(1,2-二醇)-1,5,9-三氮杂壬烷)

[0360] 实施例5-51(a):合成5-(1,2-二醇)-1,5,9-三氮杂壬烷

[0361] 将含有1.5g的1,9-二-Boc-1,5,9-三氮杂壬烷,0.34g的缩水甘油和10mL乙醇的反应混合物回流15小时。在除去溶剂之后,残余物通过柱色谱法纯化,用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度溶剂系统,产生0.7g的1,9-二-boc-5-(1,2-二醇)-1,5,9-三氮杂壬烷。向溶于2mL甲醇的0.7g的1,9-二-boc-5-(1,2-二醇)-1,5,9-三氮杂壬烷加入0.25mL浓HCl,在50℃搅拌反应混合物24小时。在减压除去溶剂之后,将残余物溶于10mL的甲醇/水(1:1)混合物,向其加入5g的Amberlyst OH 26树脂。在室温下搅拌3小时之后,滤出树脂。减压除去溶剂,冻干残余物至干,产生0.28g的希望产物,是浅黄色油状物。

[0362] 实施例5-51(b):合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-5-(1,2-二醇)-1,5,9-三氮杂壬烷)

[0363] 将含有0.23g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐和0.15g的5-(1,2-二醇)-1,

5,9-三氮杂壬烷的反应混合物在100℃搅拌18小时。所得反应混合物溶于5mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。在过滤溶剂之后,将残余物溶于20mL去离子水。加入稀HCl将溶液pH调节至2,用Microsep膜滤器离心溶液,采用1000Da的分子量截断。收集分子量高于1000Da的级分,冻干至干,产生100mg希望产物,是浅黄色固体。

[0364] 实施例5-52:合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-5-(1,2-二醇)-1,5,9-三氮杂壬烷-co-1,3-二氨基丙烷)。

[0365] 将含有0.125g 4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-1),0.05g的5-(1,2-二醇)-1,5,9-三氮杂壬烷(实施例5-51(a)),和0.3g的1,3-二氨基丙烷的反应混合物在100℃搅拌18小时。所得反应混合物溶于5mL甲醇,倾至50mL乙酸乙酯中。在过滤溶剂之后,将残余物溶于20mL去离子水。加入稀HCl将溶液pH调节至2,用Microsep膜滤器离心溶液,采用1000Da的分子量截断。收集分子量高于1000Da的级分,冻干至干,产生90mg希望产物,是浅黄色固体。

[0366] 实施例5-53:合成缩水甘油修饰的聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0367] 向溶于2mL乙醇的0.26g聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)(实施例5-6)加入16.5mg缩水甘油。反应混合物在140℃用微波反应器加热30分钟。所得反应混合物倾至50mL乙酸乙酯中。在过滤之后,残余物用乙酸乙酯(3x 50mL)洗涤。随后,将其溶于10mL去离子水,用Microsep膜滤器离心,采用1000Da的分子量截断。收集分子量高于1000Da的级分,冻干至干,产生126mg希望产物,是浅黄色固体。

[0368] 实施例5-54:合成胍终止的聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0369] 向溶于2mL甲醇的0.3g聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)(实施例5-6)加入0.1g的1H-吡唑-1-甲脒和0.11g的N,N'-二异丙基乙胺。在60℃搅拌反应混合物8小时。所得反应混合物倾至50mL乙酸乙酯中。在过滤之后,残余物用乙酸乙酯(3x 50mL)洗涤。所得固体溶于2mL去离子水,通过PD-10Sephadex柱。收集希望的级分,冻干至干,产生0.19g的聚合物,是浅黄色固体。

[0370] 实施例5-55:合成聚乙二醇(PEG-4)封端的聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)。

[0371] 向0.128g聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)(实施例5-6)溶于5mL甲醇的溶液加入0.2mL三乙基胺、随后0.075g的m-dPEG4-NHS酯。反应溶液在室温下搅拌22小时。所得反应混合物倾至50mL乙酸乙酯中。在过滤之后,残余物用乙酸乙酯(5x 50mL)洗涤。随后,将残余物溶于2mL去离子水,用稀HCl将所得溶液pH调节至2,用Microsep膜滤器进行离心,用1000Da的分子量截断。收集分子量高于1000Da的级分,冻干至干,产生50mg希望产物,是浅黄色固体。

[0372] 实施例5-56:合成聚乙二醇(PEG-12)封端的聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0373] 向溶于5mL甲醇的0.1g聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)(实施例5-6)加入0.2mL三乙基胺、随后0.12g的m-dPEG12-NHS酯。反应溶液在室温下搅拌22小时。所得反应混合物倾至50mL乙酸乙酯中。在过滤之后,残余物用乙酸乙酯(5x 50mL)洗涤。

随后,将残余物溶于2mL去离子水,用稀HCl将所得溶液pH调节至2。用Microsep膜滤器离心,采用1000Da的分子量截断.收集分子量高于1000Da的级分,冻干至干,产生60mg希望产物,是浅黄色固体。

[0374] 实施例5-57:合成单分散的聚合物(七聚物):聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)

[0375] 实施例5-57(a):合成4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-1,3-二氨基丙烷三聚体

[0376] 将含有3g的4,4'-三亚甲基联哌啶二丙酸乙酸盐(实施例5-2)和4.1g的单N-boc-1,3-二氨基丙烷的反应混合物在100℃搅拌18小时。所得反应混合物通过柱色谱法纯化,用胺修饰的二氧化硅柱和100%己烷至乙酸乙酯/己烷(50/50)的梯度溶剂系统。收集适当级分,减压除去溶剂,产生2.6g的4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-二-BOC-1,3-二氨基丙烷。

[0377] 向溶于5mL甲醇的0.55g的4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-二-boc-1,3-二氨基丙烷加入0.5mL浓HCl,在50℃搅拌反应混合物10小时。在减压除去溶剂之后,将残余物溶于10mL的甲醇/水(1:1),用5g的Amberlyst OH 26树脂处理。在室温下搅拌3小时之后,滤出树脂。蒸发滤液至干,冻干残余物,产生0.5g产物,是白色固体。

[0378] 实施例5-57(b):合成1-BOC-4,4'-三亚甲基-1'-丙酸

[0379] 向2g的1-BOC-4,4'-三亚甲基-1'丙酸甲基酯加入0.9g的50重量%的氢氧化钠水溶液,在60℃搅拌反应混合物15小时。向该反应混合物加入浓HCl直至反应pH达到7.5。蒸发反应混合物至干,冻干残余物至完全干燥。向该无水残余物加入10mL二氯甲烷,所得混合物在室温下搅拌30分钟。在过滤不溶颗粒之后,蒸发滤液至干,提供0.7g白色固体产物。

[0380] 实施例5-57(c):合成二-boc-4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-1,3-二氨基丙烷五聚物

[0381] 向溶于2mL二氯甲烷/DMF(1:1v/v)的90mg的1-boc-4,4'-三亚甲基-1'-丙酸(实施例5-57(b))加入38mg的1,1-羰基二咪唑。在室温下搅拌1小时之后,将0.05g的4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-1,3-二氨基丙烷三聚体(实施例5-57(a))加入反应混合物。所得反应混合物在室温下搅拌20小时。在减压除去溶剂之后,残余物通过柱色谱法纯化,用胺修饰的二氧化硅柱,用100%乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇(95/5)的梯度溶剂系统,产生80mg产物,是无色油状物。将该油状物溶于2mL甲醇,随后加入0.5mL浓HCl。在50℃搅拌反应混合物10小时。减压蒸发除去溶剂,冻干残余物至无水,产生60mg希望产物,是黄色粘稠的油状物。

[0382] 实施例5-57(d):合成聚(4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-co-1,3-二氨基丙烷)七聚物

[0383] 向溶于1mL甲醇的35mg的4,4'-三亚甲基联哌啶双丙酸-1,3-二氨基丙烷五聚物(实施例5-57(c))加入0.08mL三乙基胺和24mg的boc-(3-丙烯酰胺基)丙基胺。反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物倾至10mL乙酸乙酯中。过滤分离残余物,用乙酸乙酯(3x 10mL)洗涤。残余物在室温下减压干燥,产生40mg白色固体。向该固体残余物加入2mL甲醇和0.5mL浓HCl。所得反应混合物在50℃搅拌添加10小时。在减压除去溶剂之后,残余物通过制备型HPLC纯化,产生10mg希望产物,是浅黄色粘稠油状物。

[0384] \*\*\*

[0385] 虽然如上详细描述了本发明的优选实施方式,应理解上述实例定义的本发明并不局限于上述说明书中的具体细节,原因是其许多明显变化是可能的而并不背离本发明的主

旨或范围。