

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7041166号

(P7041166)

(45)発行日 令和4年3月23日(2022.3.23)

(24)登録日 令和4年3月14日(2022.3.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 211/27 (2006.01)

C 0 7 C 211/27

C S P

C 0 7 D 239/26 (2006.01)

C 0 7 D 239/26

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/02

請求項の数 21 (全81頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-554606(P2019-554606)

(86)(22)出願日 平成30年4月5日(2018.4.5)

(65)公表番号 特表2020-520893(P2020-520893

A)

(43)公表日 令和2年7月16日(2020.7.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/026320

(87)国際公開番号 WO2018/187615

(87)国際公開日 平成30年10月11日(2018.10.11)

審査請求日 令和3年4月5日(2021.4.5)

(31)優先権主張番号 62/482,106

(32)優先日 平成29年4月5日(2017.4.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 517063204

カーザ グローバル, リミティド ライア

ビリティ カンパニー

アメリカ合衆国, ユタ 8 4 6 0 4, プ

ロボ, エッジウッド ドライブ 5 1 5 2

, スイート 3 7 5

(73)特許権者 510019624

ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ フ

ァウンダーション

アメリカ合衆国, ユタ 8 4 1 1 2, ソ

ルト レイク シティ, サウス プレジデ

ンツ サークル 2 0 1, ルーム 2 0 9

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トリアリールポリアミンを含む組成物および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

A 1 ~ 6 環およびその塩からなる群から選択されるトリアリールポリアミン化合物

【化1】

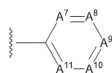


であって、式中、

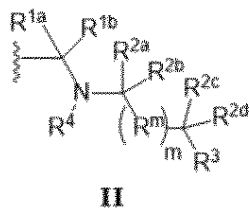
各 A 1 ~ 6 環メンバー A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、および A 6 は、独立して、N、C R t、C R a、および C R b からなる群から選択され、ここで前記 A 1 ~ 6 環メンバーの 2 つはそれぞれ、独立して選択される C R t であり、

各 R t は、独立して選択される A 7 ~ 1 1 環であり、

【化2】

式中、各 A 7 ~ 1 1 環メンバー A 7、A 8、A 9、A 1 0、および A 1 1 は、独立して、C R a および C R b からなる群から選択され、ここで各 R t について、1 つの A 7 ~ 1 1 環メンバーは、独立して選択される C R a であり、ここで前記トリアリールポリアミン化合物は、2 つの独立して選択される C R a または 3

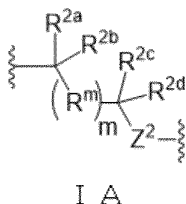
つの独立して選択される  $\text{C R}_a$  を含み、  
 各  $\text{R}_a$  は、独立して選択される式 I I の基であり、  
 【化 3】



10

各  $\text{R}_{1a}$  および  $\text{R}_{1b}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、  
 各  $\text{R}_{2a}$ 、 $\text{R}_{2b}$ 、 $\text{R}_{2c}$ 、および  $\text{R}_{2d}$  は、水素、アルキル、およびフルオロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、  
 各  $\text{R}_m$  は、 $-\text{C R}_{2a} \text{R}_{2b}-$  および  $-\text{C}(\text{R}_{2a})(\text{R}_{2b})-\text{L}-\text{C}(\text{R}_{2c})(\text{R}_{2d})-$  からなる群から独立して選択されるメンバーであり、  
 各  $m$  は、1 ~ 3 から独立して選択される整数であり、  
 各  $\text{L}$  は、結合であり、  
 各  $\text{R}_3$  は、 $-\text{Z}_1-\text{R}_4$ 、 $-\text{Z}_1-\text{Y}_1-\text{R}_4$ 、 $-\text{Z}_1-\text{Y}_1-\text{Y}_2-\text{R}_4$ 、および  $-\text{Z}_1-\text{Y}_1-\text{Y}_2-\text{Y}_3-\text{R}_4$  からなる群から独立して選択されるメンバーであり、  
 各  $\text{R}_4$  は、水素およびアルキルから独立して選択されるメンバーであり、  
 各  $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 、および  $\text{Y}_3$  は、独立して選択される式 I A の基であり、  
 【化 4】

20



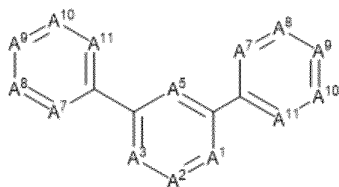
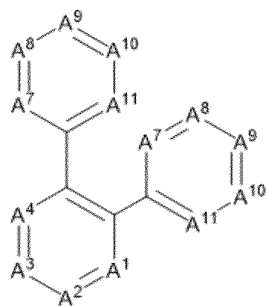
30

各  $\text{Z}_1$  および  $\text{Z}_2$  は、独立して選択される  $-\text{N}(\text{R}_4)-$  であり、そして各  $-\text{N}(\text{R}_4)_2$  は、 $-\text{NH}(\text{R}_4)-$  であり、ここで前記  $\text{R}_4$  は、独立して選択されるアルキルであり、  
 そして  
 各  $\text{R}_b$  は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリール、アリーロキシ、ハロ、フルオロアルキル、およびフルオロアルキルオキシから独立して選択されるメンバーであり、  
 ここで前記トリアリールポリアミン化合物は、少なくとも 6 つの第一級または第二級アミノ基を含む、化合物。  
 【請求項 2】  
 前記化合物が、

40

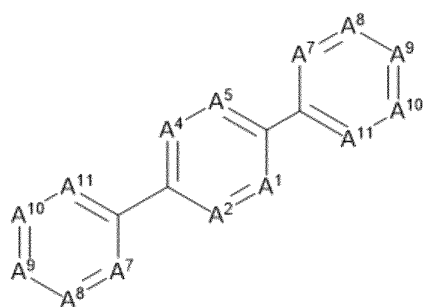
50

## 【化 5】



、および

10

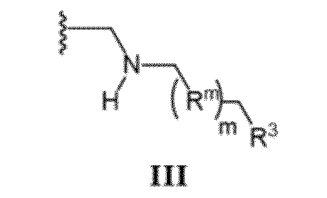


20

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで  
 前記トリアリールポリアミン化合物は、2つの独立して選択される  $CR^a$  または 3つの独立して選択される  $CR^a$  を含み、  
 各  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、および  $A^5$  は、独立して、N、 $CR^a$ 、および  $CR^b$  からなる群から選択され、  
 各  $A^7$ 、 $A^8$ 、 $A^9$ 、 $A^{10}$ 、および  $A^{11}$  は、独立して、 $CR^a$  および  $CR^b$  からなる群から選択され、ここで各  $A^7 \sim 11$  環について、 $A^7 \sim 11$  環メンバーの1つは、独立して選択される  $CR^a$  であり、  
 各  $R^a$  は、独立して選択される式 I I I の基であり、

30

## 【化 6】

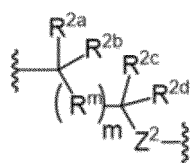


40

各  $R^m$  は、 $-CH_2-$  であり、  
 各  $m$  は、1～2 から独立して選択される整数であり、  
 各  $R^3$  は、 $-Z^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-R^4$ 、および  $-Z^1-Y^1-Y^2-R^4$  からなる群から独立して選択されるメンバーであり、  
 各  $R^4$  は、 $n$ -ブチル、イソブチル、2-エチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、および 2-エチルヘキシルからなる群から独立して選択され、  
 各  $Y^1$  および  $Y^2$  は、独立して選択される式 I A の基であり、

50

## 【化 7】



IA

各  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  は、水素であり、  
 各  $Z^1$  および  $Z^2$  は、 $-NH-$  であり、そして  
 各  $R^b$  は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、およびハロから独立して選択されるメンバーであり、  
 ここで前記トリアリールポリアミン化合物は、少なくとも 6 つの第一級または第二級アミノ基を含む、化合物。

## 【請求項 3】

各  $m$  が 1 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

各  $R^b$  が、水素およびアルキルから独立して選択されるメンバーである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

各  $R^a$  が  $-CH_2-[NH(CH_2)_n]_pNHR^4$  であり、

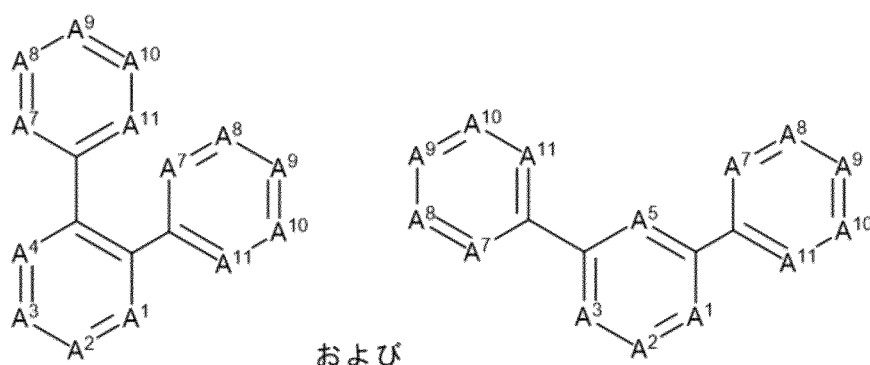
各  $n$  が 3 であり、そして

各  $p$  が、1 ~ 3 から独立して選択される整数である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

前記化合物が、

## 【化 8】



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物であって、こ  
 で、

前記トリアリールポリアミン化合物は、2 つの独立して選択される  $CR^a$  を含み、

各  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、および  $A^5$  は、独立して、 $N$  および  $CR^b$  からなる群から選  
 択され、

各  $A^7$ 、 $A^8$ 、 $A^9$ 、 $A^{10}$ 、および  $A^{11}$  は、独立して、 $CR^a$  および  $CR^b$  からなる  
 群から選択され、ここで各  $A^7 \sim A^{11}$  環について、 $A^7 \sim A^{11}$  環メンバーの 1 つは、独立  
 して選択される  $CR^a$  であり、

各  $R^a$  は、 $-CH_2-[NH(CH_2)_3]_2NHR^4$  であり、

各 R<sup>4</sup> は、n - ブチル、イソブチル、2 - エチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、n - ヘキシル、イソヘキシル、および 2 - エチルヘキシルからなる群から独立して選択され、そして

各 R<sup>b</sup> は、水素およびアルキルから独立して選択されるメンバーである、化合物。

【請求項 7】

各 A<sup>8</sup> または各 A<sup>10</sup> が C R<sup>a</sup> である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

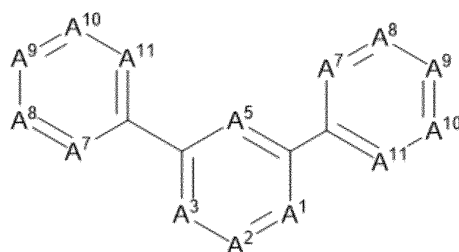
【請求項 8】

各 A<sup>9</sup> が C R<sup>a</sup> である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、

【化 9】



またはその塩である、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

A<sup>2</sup> が C R<sup>b</sup> である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記 A<sup>2</sup> R<sup>b</sup> が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル、n - ペンチル、およびイソペンチルからなる群から選択されるアルキルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記 A<sup>2</sup> R<sup>b</sup> アルキルが t - ブチル である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R<sup>4</sup> が、イソブチルまたはヘキシル である、請求項 2 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

前記化合物が、

10

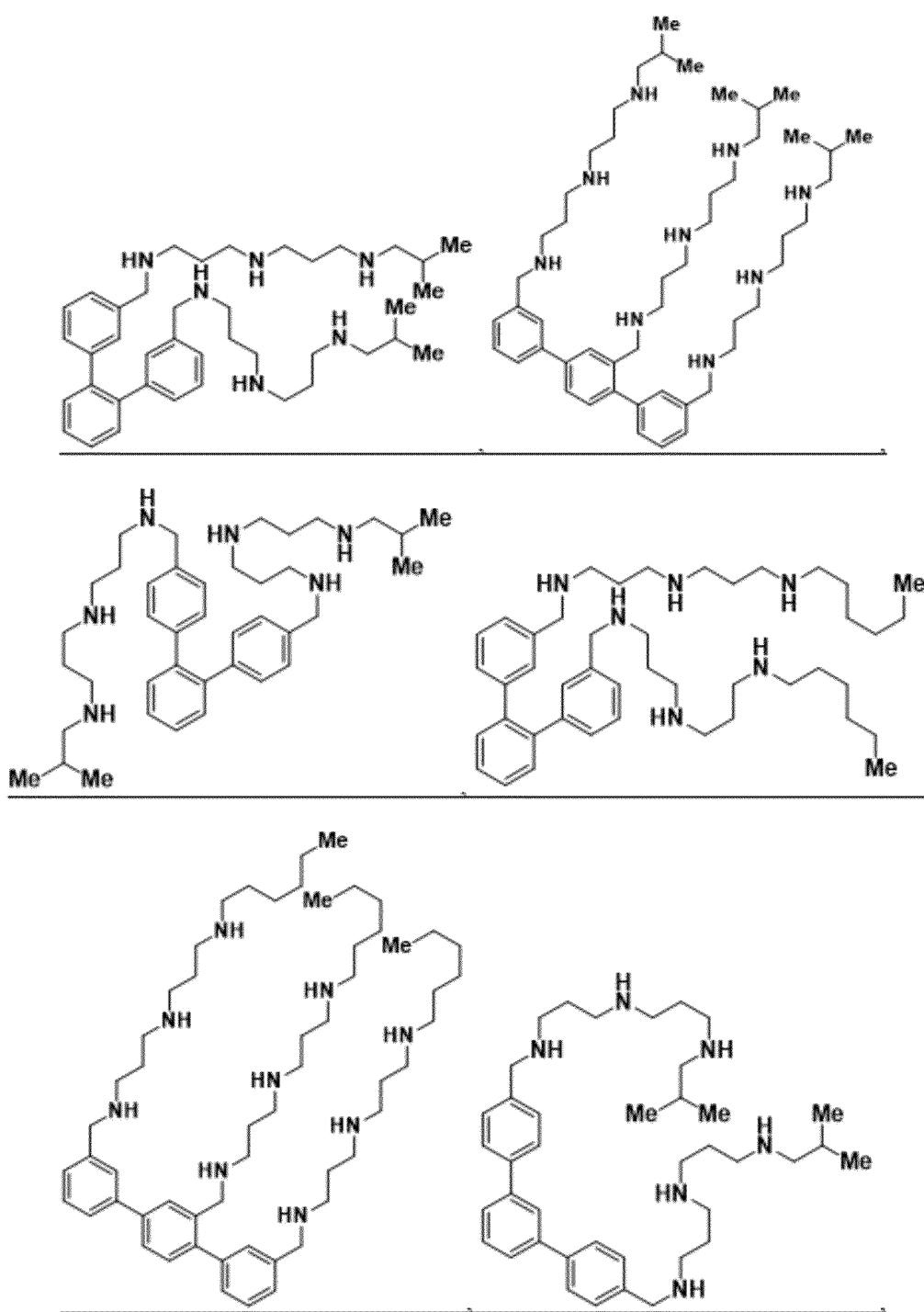
20

30

40

50

【化 1 0 - 1】



10

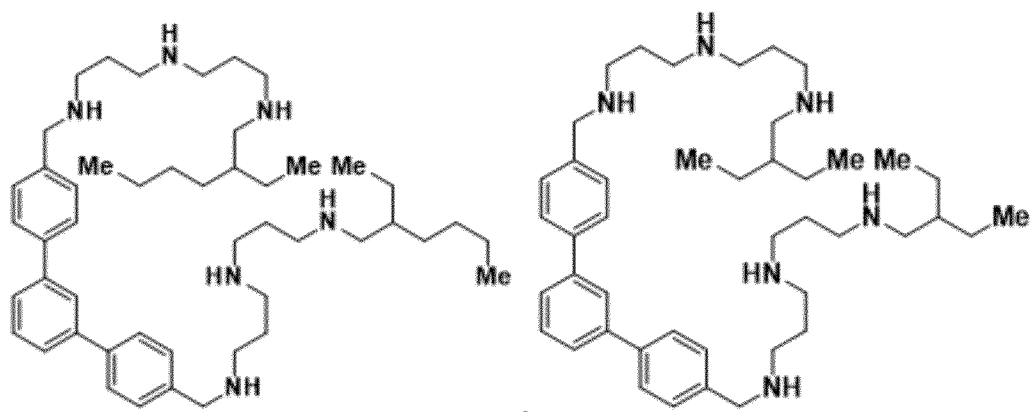
20

30

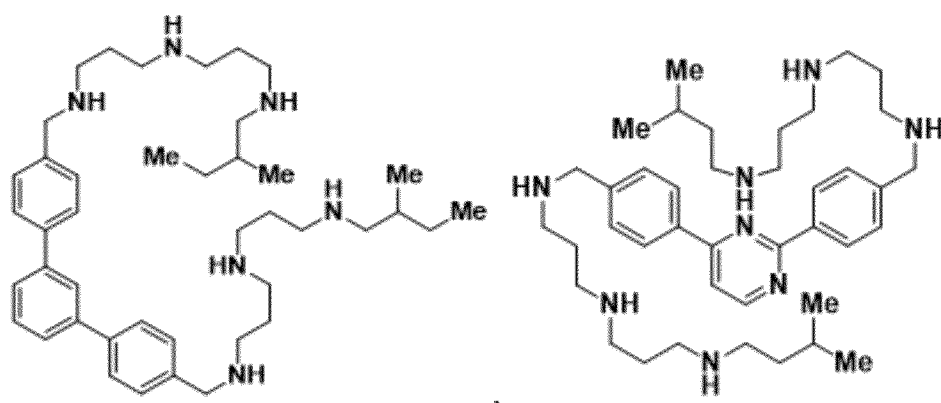
40

50

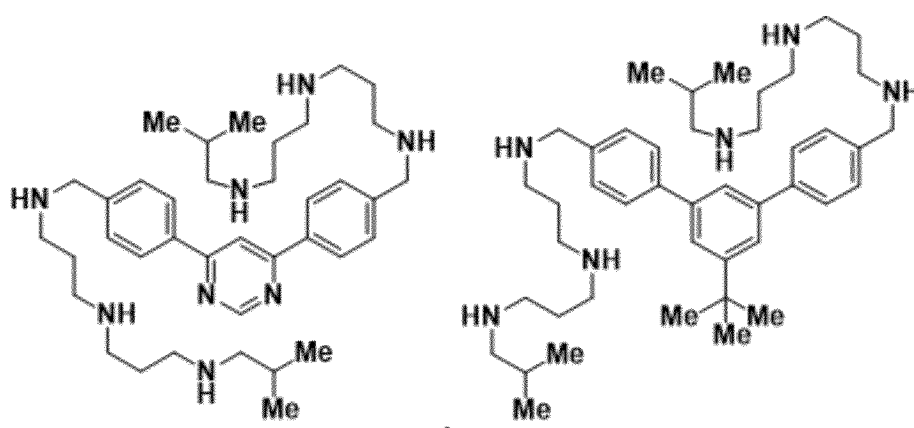
【化 1 0 - 2】



10



20

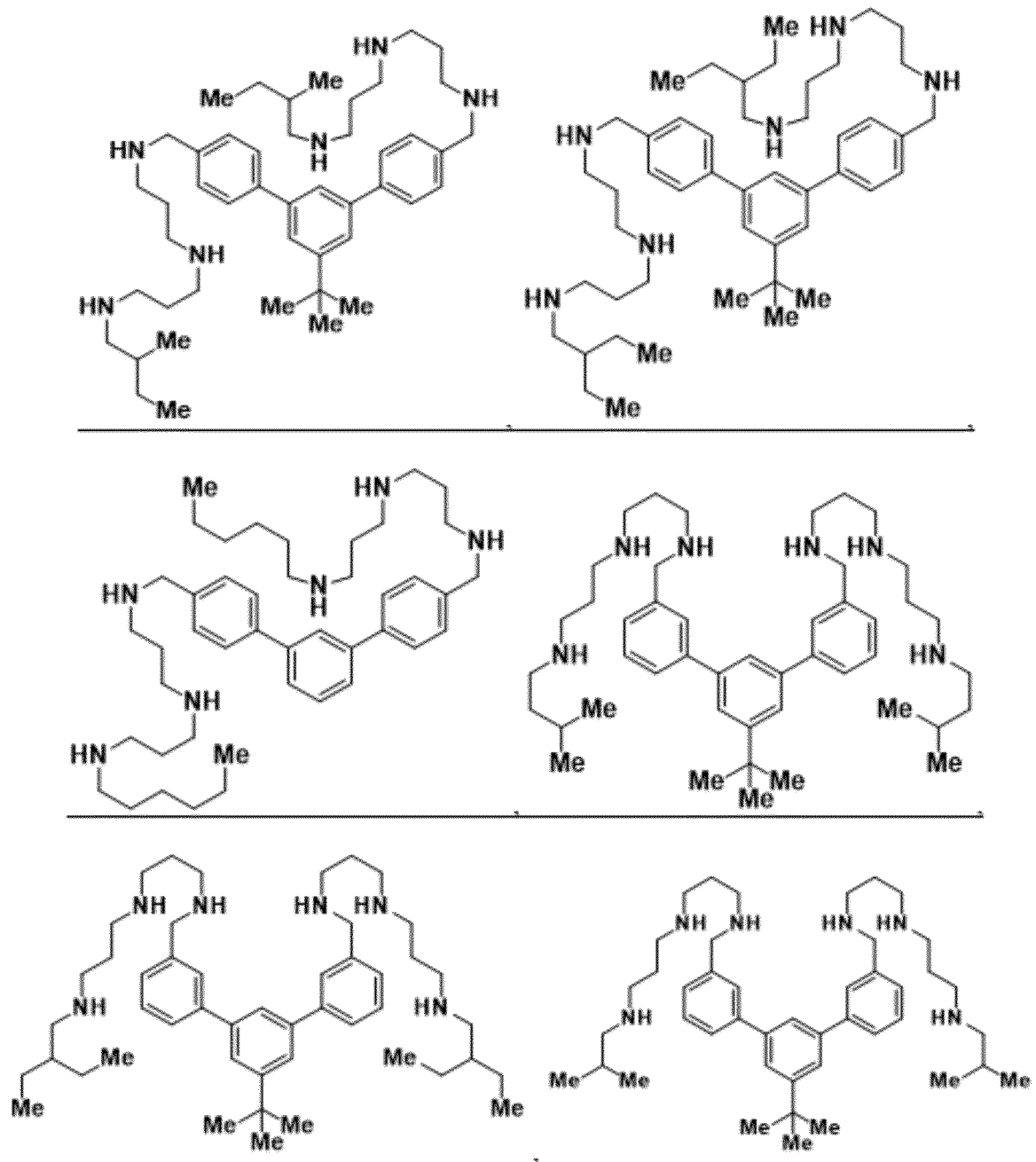


30

40

50

【化 10 - 3】



およびその塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、および賦形剤を含む、組成物。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の組成物で浮遊性細菌を処置し、それによりバイオフィームへの前記浮遊性細菌の取り込みを阻害するステップを含む、バイオフィームの形成を阻害する非治療的方法。

【請求項 17】

(a) コンタクトレンズを前記組成物で処置するステップ。

(b) パイプを前記組成物で処置するステップ、

(c) 加熱塔または冷却塔を前記組成物で処置するステップ、または

(d) 物体を前記組成物でコーティングするステップ



を含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

バイオフィルム関連障害を処置または予防する方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む組成物であって、前記方法が、有効量の前記組成物を前記処置または予防を必要とする対象に投与することを含む、組成物。

【請求項 1 9】

バイオフィルム関連障害を処置または予防する方法における使用のための請求項 1 5 に記載の組成物であって、前記方法が、有効量の前記組成物を前記処置または予防を必要とする対象に投与することを含む、組成物。

【請求項 2 0】

創傷の治癒を促進する方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む組成物であって、前記方法が、前記組成物で患者を処置し、それにより前記患者の創傷の治癒を促進するステップを含む、組成物。

【請求項 2 1】

創傷の治癒を促進する方法における使用のための請求項 1 5 に記載の組成物であって、前記方法が、前記組成物で患者を処置し、それにより前記患者の創傷の治癒を促進するステップを含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮出願第 6 2 / 4 8 2 , 1 0 6 号 ( 2 0 1 7 年 4 月 5 日出願 ) の利益を主張する。本出願は、あらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれる。

【0 0 0 2】

連邦政府支援による研究開発の下でなされた発明の権利に関する陳述

本発明に至る研究の一部は、ヘンリー・M・ジャクソン軍事医学振興財団 ( 助成第 H U 0 0 0 1 - 1 5 - 2 - 0 0 0 3 号 ) および退役軍人医療センターによって提供された米国政府の支援により実施された。総務医療センター ( 助成 1 I 0 1 R X 0 0 2 2 8 7 - 0 1 号 ) 。したがって、米国政府は本発明に一定の権利を有する。

【0 0 0 3】

本発明は、好ましくはバイオフィルムを形成することができる様々な細菌株に対して抗菌活性または分散活性を有する、トリアリールポリアミン化合物、組成物、および方法に関する。様々な態様および実施形態は、一般に、トリアリールポリアミン化合物およびそのような化合物を調製または使用する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

従来の抗生物質などの抗菌化合物は、細菌、真菌、および他の微生物を死滅させるか、またはその増殖を遅らせる能力を有する。いくつかの抗菌化合物はまた、ウイルスに対しても有効である。抗菌化合物は、例えば、細菌の定着 ( colonization ) および人々における疾患発症のリスクを低減させるために、非常に様々な臨床環境、産業用途、食品製造施設、および環境用途において世界中で使用されている。

【0 0 0 5】

従来の抗生物質は、主に、細菌、植物、または真菌によって分泌される天然化合物の誘導体または合成模倣物である。これらの化合物は、典型的には、細菌の細胞壁 / 膜成分または代謝経路中の酵素 / タンパク質に対する非常に特異的な作用方法を有する。市販されている従来の抗生物質の例には、特に、ペニシリン、オキサシリン、バンコマイシン、ゲンタマイシン、リファンピシン、およびアモキシシリンなどが含まれる。

【0 0 0 6】

細菌は、抗生物質の特定の活性を標的とする遺伝的変異または後天的な防御機構の結果として、これらの抗生物質に対する耐性遺伝子を発現させる能力を有するため、細菌は典型

10

20

30

40

50

的には、従来の抗生物質に対する耐性を発現させる能力を有する。細菌耐性が増々より広く行き渡ると、従来の抗生物質は様々な用途での有効性がより低下する。

#### 【 0 0 0 7 】

抗生物質に対する細菌耐性は、現代社会に対する最も過小評価されている脅威の1つである。Zhangら, Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States, *Global Health* 2, 6 (2006)を参照のこと。現在、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の臨床分離菌の90%超がペニシリン耐性を示す。Balabanら, Control of Biofilm Infections by Signal Manipulation, Ch. 1, 1-11 (Springer, 2008)を参照のこと。最近の報告では、自然生態系での細菌が抗生物質をエネルギー源として代謝することさえ示されている。Leslie, Germs Take a Bite Out of Antibiotics, *Science* 320, 33 (2008)を参照のこと。カルバペネム耐性腸内細菌、バンコマイシン耐性腸球菌、多剤耐性緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの抗生物質耐性スーパーバグ (superbug) についての殆ど毎日の科学的出版物および世界のニュース報告によって示されるように、細菌耐性傾向が増加し続けている。例えば、FoxNews.com. Europe in the Grip of Drug-Resistant Superbugs (2011); Melnick, M., TIME (2010); Ariasら, The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance, *Nat Rev Microbiol* 10, 266-278 (2012); Jain, R. ら, Veterans affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *N Engl J Med* 364, 1419-1430 (2011); Nordmannら, The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria, *Lancet Infect Dis* 9, 228-236 (2009); Aloushら, Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact, *Antimicrob Agents Chem* 50, 43-48 (2006)を参照のこと。

#### 【 0 0 0 8 】

バイオフィルム損傷 (biofilm-impaired) 創傷および抗生物質耐性は、世界中の軍隊および民間医療機関にとって重大な懸念事項である。イラクの自由作戦 / 不朽の自由作戦からの複数の報告では、多剤耐性菌および抗生物質耐性が軍事場での治療において最も当惑させる状況の一つであることが示されている。例えば、Calhounら, Multidrug-resistant Organisms in Military Wounds from Iraq and Afghanistan, *Clinical Orthopaedics and Related Research* 466, 1356-1362 (2008); Murrayら, Bacteriology of War Wounds at the Time of Injury, *Military Medicine* 171, 826-829 (2006); Hujerら, Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter* sp. Isolates from Military and Civilian Patients Treated at the Walter Reed Army Medical Center, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50, 4114-4123 (2006)を参照のこと。A. バウマニ (*A. baumannii*) は、バイオフィルムを形成する性質について周知である、イラクおよびアフガニスタンでの現紛争から戻ってきた負傷戦士によく見られる複雑な生物である。その多剤耐性の特性により、負傷兵士の治療が困難になり、創傷の治癒の遅れおよび多くの他の合併症が引き起こされている。この生物については限られた治療選択肢しかない。

#### 【 0 0 0 9 】

複数の要因が、抗生物質の効果に耐性を有する細菌細胞の能力に寄与する。例えば、Moritaら, Antibiotic Inducibility of the MexXY Multidrug Efflux System of *Pseudomonas aeruginosa*: Involvement of the Antibiotic-Inducible PA5471 Gene Product, *Journal of Bacteriology* 188, 1847-1855 (2006); Tranら, Heat-Shock Protein ClpL/HSP100 Increases Penicillin Tolerance in *Streptococcus pneumoniae*, *Advances in Oto-rhino-laryngology* 72, 126-128 (2011); Livorsiら, Virulence Factors of Gram-Negative Bacteria in Sepsis With a Focus on *Neisseria meningitidis*, *Contributions to Microbiology* 17, 31-47 (2011); Nostroら, Specific Ion Effects on the Growth Rates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Physical Biology* 2, 1-7 (2005)を参照のこと。これらの要因の中には、バ

クテリアがバイオフィルムを発達させる能力がある。例えば、Costertonら, How bacteria stick, *Sci Am* 238, 86-95 (1978); Lawrenceら, Optical sectioning of microbial biofilms, *J Bacteriol* 173, 6558-6567 (1991); ZoBell, The Effect of Solid Surfaces upon Bacterial Activity, *Journal of Bacteriology* 46, 39-56 (1943)を参照のこと。バイオフィルムは、抗生物質への曝露を含む様々な攪乱に対して耐えるまたは防御できるという独特の特性を有する。

#### 【 0 0 1 0 】

バイオフィルムは、表面に付着した細菌集合体であり、多菌性である場合が多く、この細菌集合体はそれらをカプセル化する粘液性の菌体外多糖物質 (EPS) を生成する。EPSは保護を提供し、Leidら, The Exopolysaccharide Alginate Protects *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Bacteria from IFN- $\gamma$ -Mediated Macrophage Killing, *The Journal of Immunology* 175, 7512-7518 (2005)、ならびに生命を維持するための栄養素、水、および微量元素の蓄えを提供する。Costertonら, The Bacterial Glycocalyx in Nature and Disease, *Annual Review of Microbiology* 35, 299-324 (1981)。バイオフィルムは、自然の生態系における細菌の優性な表現型である。グラム陰性菌、グラム陽性菌、およびマイコバクテリアは、他の単細胞生物に加えて、バイオフィルムを生成することができる。

#### 【 0 0 1 1 】

バイオフィルム集合体内では、細菌は、抗生物質の殺生物効果に対して自身を防御するいくつかの方法を有し得る。第1に、細菌は数の上で強みを有する。バイオフィルムは、非常に少ない体積中に数百万個または数兆個の細胞を含み得る。第2に、バイオフィルム中の細菌は、抗生物質に対してそれらを保護する分子の生成を特にコードするプラスミドなどの遺伝物質を迅速に移動させる (transfer) 能力を有する。Lujanら, Disrupting Antibiotic Resistance Propagation by Inhibiting the Conjugative DNA Relaxase, *PNAS* 104, 12282-12287 (2007); Lederbergら, Gene Recombination in *Escherichia coli*, *Nature* 158, 529-564 (1946)。バイオフィルム中でのプラスミドの移動速度は、環境中で浮遊している浮遊性 (planktonic) 細菌間よりもはるかに高いことが示されている。High Rates of Conjugation in Bacterial Biofilms as Determined by Quantitative In Situ Analysis, *Applied and Environmental Microbiology* 65, 3710-3713 (1999)。第3に、バイオフィルム集合体が成熟するにつれて、酸素が豊富な環境がバイオフィルムの外縁に存在するが、酸素欠乏または嫌気性領域がバイオフィルムの最深部に存在するような酸素勾配が作り出される。Waltersら, Contributions of Antibiotic Penetration, Oxygen Limitation, and Low Metabolic Activity to Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to Ciprofloxacin and Tobramycin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47, 317-323 (2003); Borrielloら, Oxygen Limitation Contributes to Antibiotic Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in Biofilms, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 2659-2664 (2004)。これにより、バイオフィルムの内部に存在するそれらの細胞の代謝活性が低下し得る。重要なことに、従来の抗生物質は、典型的には、急速に分裂している、すなわち対数増殖期の細菌細胞に対して有効である。Mandell, Interaction of Intraleukocytic Bacteria and Antibiotics, *The Journal of Clinical Investigation* 52, 1673-1673 (1973); Gilbertら, Influence of Growth Rate on Susceptibility to Antimicrobial Agents: Biofilms, Cell Cycle, Dormancy, and Stringent Response, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34, 1865-1868 (1990)。第4に、成熟したバイオフィルムでは、集合体全体に水路 (water channel) が形成される。Stoodleyら, Liquid flow in biofilm systems, *App Env Microbiol* 60, 2711-2716 (1994)。これらの水路は、毒性の副産物を放散、除去、または防止するだけでなく、抗生物質がバイオフィルム中の細胞と相互作用することを放散、除去、または防止する能力がある。新規な抗菌剤が長期にわたって効果的であるためには、これら4つの特性のそれぞれに対処することによって、ヘルスケア、産業、環境、農業、および衛生産業などの様々な用途で成功する可能性を高めること

10

20

30

40

50

ができる。さらに、バイオフィルムは、細胞外マトリックスを作り出すプロテオグリカン物質を分泌する傾向があり、この細胞外マトリックスは、抗生物質に潜在的に結合して、その活性を妨げる能力を有する。これらの条件は、従来の抗生物質の効力を低下させ、バイオフィルムに対する活性を最大で 1 , 0 0 0 倍低下させる。

#### 【 0 0 1 2 】

細菌を死滅させるための別のアプローチには、細菌の細胞膜に対して速効性かつ非特異的な活性様式を有する抗菌剤の使用が含まれる。これらの代替化合物には、特に、界面活性剤、スクアラミン、四級アンモニウム化合物、および天然に存在する抗菌ペプチドが含まれる。より速い速度で非特異的な様式により細胞膜を攻撃および脱分極することにより、細胞膜を全体的に攻撃する剤は、細菌が防御メカニズムをアップレギュレートする時間を  
10

#### 【 0 0 1 3 】

バイオフィルムの菌体外多糖 (exopolysaccharide) の特徴は、反復したグルコロン酸モチーフおよびビルビン酸由来のアセタールからの酸性残基の提示である。L o s i c k らは、単純なポリアミンであるスペルミンおよびノルスペルミジンは、栄養制限条件と成熟したペリクルの廃棄物蓄積に応答して、高濃度 ( 5 0 ~ 8 0  $\mu$  M ) で内因的に生成されるバイオフィルム形成の天然に存在する阻害剤であることを実証した ( Kolodkin-Gal, I. ら, A self-produced trigger for biofilm disassembly that targets exopolysaccharide. Cell 149 (2012) )。この研究では、彼らはノルスペルミジンが 2 5  $\mu$  M でバイオフィルム形成を阻害できることを実証することができ、同様の濃度において、マトリックスの菌体外多糖成分を分散できるが、タンパク質成分は分散できないことを示した。興味深いことに、スペルミジンははるかに高い濃度 ( 約 1 m M ) でのみ活性であり、これにより、規則的な間隔でマトリックス中の酸性残基に関与するポリアミンの能力におけるこの活性の理論的根拠を提案するに至った。  
20

#### 【 0 0 1 4 】

しかしながら、バクテリアが表面に付着している場合、バクテリアを死滅させ、かつヒトおよび動物で感染を引き起こす能力または産業、農業、もしくは環境用途において望ましくないプロセスを混入する能力を防ぐことと同じくらい重要なこととして、バクテリアを死滅させるだけでなく、バクテリアを表面から「落とす (fall off) 」こと、例えば、バイオフィルム集合体中のバクテリアを分散または除去することが同様に、より有益である場合がある。いくつかの態様では、本発明は、細胞が再付着して新しいバイオフィルム集合体を形成できなくするようなバイオフィルム中の細菌細胞を分散または除去する能力を示した化合物、組成物、および方法を提供し、留意すべきことに、同化合物、組成物、および方法は、バイオフィルム中の実質的にすべての細菌細胞を死滅させる。  
30

#### 【 0 0 1 5 】

バイオフィルムを分散させ、その中の細胞を死滅させることにより、少なくとも 2 つの利点が提供される。このことは、表面に付着し得るバイオフィルム中の細菌を抗菌剤によって死滅させることができるが、死細胞および細胞外マトリックス残留物が生菌が再付着する付着点を提供し、より大きな親和性でバイオフィルムを再形成し得るという事実を考慮する場合、特に重要である。バイオフィルムが分散して死滅した場合、表面に導入された生菌は、その領域に優先的に付着する能力が低下する。このことは、表面上でのバイオフィルムの形成が問題となり得る工業用途、および細菌が医療デバイスの表面に付着し得る医療用途で特に重要であり得る。  
40

#### 【 0 0 1 6 】

したがって、様々な細菌株に対して、特に、高い細菌濃度において、および抗生物質耐性細菌に対して、強力な抗菌活性および抗バイオフィルム活性を有する新規な化合物、組成物、および方法が必要とされている。抗生物質の有効性が低下した時期では、A . パウマニおよび他の生物に対して活性である新しいクラスの抗バイオフィルム剤の開発が重要である。標準治療と併せて使用することができ、これを改善することができる局所療法を加  
50

えることは有益であり、バイオフィルム創傷関連感染症の管理に対する現在の臨床的限界に対処し得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明の目的は、バイオフィルムを形成することができる非常に様々な細菌株に対して抗菌活性および分散活性を有する新規な化合物、組成物、および方法を提供することである。いくつかの好ましい態様では、本発明は、抗生物質耐性細菌バイオフィルムに対して有効な化合物、組成物、および方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の化合物、組成物、および方法は、微生物が防御機構をアップレギュレートする機会を有さないように、バイオフィルムを迅速に分散させ、細菌などの微生物を死滅させることが発見された。したがって、細菌が本発明の化合物、組成物、および方法に対する耐性を発現させるリスクが低減され得る。さらに、そのような化合物、組成物、および方法は、対数増殖期にある細菌を根絶することに限定され得ない。本発明の化合物、組成物、および方法が抗菌活性を示すと同時にバイオフィルムを分散させる能力は、従来の抗生物質を使用してバイオフィルム集合体の処置を困難にしている多くの特徴に対処し得る。より具体的には、バイオフィルム中の細菌を分散および死滅させることにより、水路および細菌集合体が全体として破壊されてバラバラにすることができ、これにより、バイオフィルム内のより多数のまたは実質的にすべての細胞に抗菌剤をより広範に分布させることが可能となる。

【0019】

本開示の態様は、バイオフィルムを死滅させ、分散させ、除去し、処置し、および低減する方法、ならびにバイオフィルム形成を防止または阻害する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、方法は、バイオフィルムを有効量の本発明の組成物に曝露し、それにより、細菌バイオフィルムを死滅させ、分散させ、除去し、処置し、低減し、予防し、または阻害することを含む。

【0020】

いくつかの態様では、本発明の化合物、組成物、および方法は、バイオフィルム内の細菌を根絶するだけでなく、バイオフィルムを分散または除去する重要な能力を有し、これは複数の状況 (setting) での潜在的な用途をもたらす。本発明の化合物、組成物、および方法は従来の抗生物質によく見られる抗生物質耐性発現のリスクを低減することができ、それらはバイオフィルムに対する化合物の標的化クラスを提供することもできる。いくつかの態様では、それらは、既成の (well-established) バイオフィルムによって引き起こされるバイオフィルム損傷創傷の治療または予防に有効である。

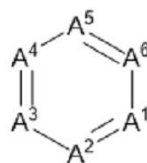
【0021】

いくつかの実施形態では、本発明は、トリアリールポリアミン化合物を提供する。

【0022】

いくつかの実施形態では、本発明は、A<sup>1</sup> ~ 6 環を含む群から選択される化合物

【化1】



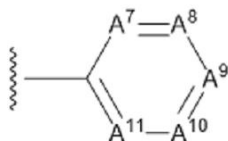
およびその塩を提供し、式中、

各 A<sup>1</sup> ~ 6 環メンバー A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>、および A<sup>6</sup> は、独立して、N、C<sup>Rt</sup>、C<sup>Ra</sup>、および C<sup>Rb</sup> を含む群から選択され、あるいは隣接する A<sup>1</sup> ~ 6 環メンバ

一の対が結合して、独立して選択されるアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または対の隣接する A<sup>1</sup> ~ 6 環の位置で A<sup>1</sup> ~ 6 環と縮合されたヘテロシクロアリール B<sup>1</sup> 環を形成し、

A<sup>1</sup> ~ 6 環メンバーのうちの 2 つはそれぞれ、独立して選択される C R<sup>t</sup> であり、  
各 R<sup>t</sup> は、独立して選択される A<sup>7</sup> ~ 11 環であり、

【化 2】



10

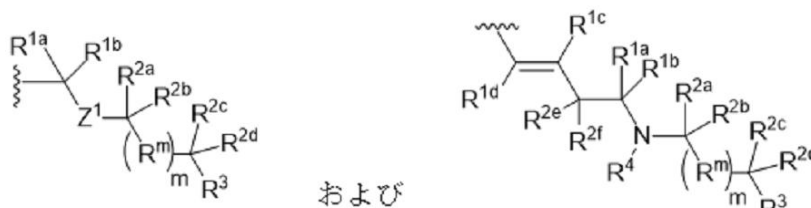
各 A<sup>7</sup> ~ 11 環メンバー A<sup>7</sup>、A<sup>8</sup>、A<sup>9</sup>、A<sup>10</sup>、および A<sup>11</sup> は、独立して、N、C R<sup>t</sup>、C R<sup>a</sup>、および C R<sup>b</sup> を含む群から選択され、あるいは隣接する A<sup>7</sup> ~ 11 環メンバーの対が結合して、独立して選択されるアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または対の隣接する A<sup>7</sup> ~ 11 環の位置で A<sup>7</sup> ~ 11 環と縮合されたヘテロシクロアリール B<sup>2</sup> 環を形成し、

各 R<sup>t</sup> について、1 つの A<sup>7</sup> ~ 11 環メンバーは、独立して選択される C R<sup>a</sup> であり、  
各 B<sup>1</sup> または B<sup>2</sup> 環は、存在する場合、最大 1 つの R<sup>a</sup> 基および最大 3 つの独立して選択される R<sup>5</sup> 基で任意選択により置換され、

20

各 R<sup>a</sup> は、

【化 3】



および

を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

30

各 R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、および R<sup>1d</sup> は、水素、フルオロ、アルキル、およびフルオロアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるいは R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> は結合してオキシ基を形成し、

各 R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、および R<sup>2f</sup> は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるいは基 R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup> および R<sup>2d</sup>、ならびに R<sup>2e</sup> および R<sup>2f</sup> から独立して選択される同じ R<sup>a</sup> 基由来の R<sup>2</sup> メンバーの対が結合して、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、およびオキシを含む群から独立して選択されるメンバーを形成し、  
あるいは同じ R<sup>a</sup> 基由来の R<sup>2a</sup> および R<sup>2c</sup> が結合して、シクロアルキルおよびヘテロシクリルを含む群から独立して選択される環を形成し、

40

各 R<sup>m</sup> は、- C R<sup>2a</sup> R<sup>2b</sup> -、- C R<sup>2c</sup> R<sup>2d</sup> -、- C ( R<sup>2a</sup> ) = ( R<sup>2b</sup> ) -、  
- C C -、および - C ( R<sup>2a</sup> ) ( R<sup>2b</sup> ) - L - C ( R<sup>2c</sup> ) ( R<sup>2d</sup> ) - を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各 m は、1 ~ 20 から独立して選択される整数であり、

各 L は、結合、- O -、- C ( O ) O -、- N R<sup>4</sup> -、- N R<sup>4</sup> C ( O ) -、および - C ( O ) N R<sup>4</sup> - を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各 R<sup>3</sup> は、- Z<sup>1</sup> - R<sup>4</sup>、- Z<sup>1</sup> - Y<sup>1</sup> - R<sup>4</sup>、- Z<sup>1</sup> - Y<sup>1</sup> - Y<sup>2</sup> - R<sup>4</sup>、および - Z<sup>1</sup> - Y<sup>1</sup> - Y<sup>2</sup> - Y<sup>3</sup> - R<sup>4</sup> を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

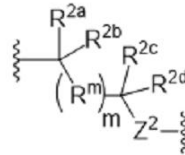
各 R<sup>4</sup> は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シ

50

クロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるいは - N ( R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> 基について、基中の 2 つの R <sup>4</sup> のうちの 1 つは、 - ( C O ) O R <sup>6 a</sup> - 、 - ( C O ) N ( R <sup>6 a</sup> ) ( R <sup>6 b</sup> ) 、および - C ( N R <sup>6 a</sup> ) N ( R <sup>6 b</sup> ) ( R <sup>6 c</sup> ) を含む群から選択されるメンバーであり、あるいは - N ( R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> 基について、2 つの R <sup>4</sup> 基が結合して複素環を形成し、

各 Y <sup>1</sup>、Y <sup>2</sup>、および Y <sup>3</sup> は、独立して選択される式 I A の基であり、

【化 4】



I A

各 Z <sup>1</sup> および Z <sup>2</sup> は、 - N ( R <sup>4</sup> ) - および - O - を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各 R <sup>b</sup> は、水素または R <sup>5</sup> から独立して選択されるメンバーであり、

各 R <sup>5</sup> は、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各 R <sup>6 a</sup>、R <sup>6 b</sup>、および R <sup>6 c</sup> は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるいは 2 つの R <sup>6 n</sup> メンバーである R <sup>6 a</sup> および R <sup>6 b</sup> または R <sup>6 a</sup> および R <sup>6 c</sup> が結合してヘテロ環を形成し、

ポリアミン化合物は、少なくとも 2 つの第一級または第二級アミノ基を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書の実施形態、態様、または態様の組み合わせのいずれかに記載のポリアミン化合物および賦形剤を含む、それらからなる、またはそれらから本質的になる、抗菌組成物を提供する。

【0024】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書の実施形態、態様、または態様の組み合わせのいずれかに記載のポリアミン化合物またはポリアミン化合物を含む組成物を投与し、それにより、浮遊性細菌のバイオフィームへの取り込みを阻害するステップを含む、それらからなる、またはそれらから本質的になる、バイオフィームの形成を阻害する方法を提供する。

【0025】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書の実施形態、態様、または態様の組み合わせのいずれかに記載のポリアミン化合物またはポリアミン化合物を含む組成物で患者を処置し、それにより、患者における創傷の治癒を促進するステップを含む、それらからなる、またはそれらから本質的になる、創傷治癒を促進する方法を提供する。

【0026】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書の実施形態、態様、または態様の組み合わ

せのいずれかに記載のポリアミン化合物またはポリアミン化合物を含む、それから本質的になる、またはそれからなる組成物を製造する方法を提供する。

【0027】

いくつかの実施形態では、療法の組み合わせ、例えば、I V + 局所を含む本発明の方法は、バイオフィーム関連感染症を処置または予防する利点を提供し得る。

【0028】

これらのおよび他の目的、態様、および実施形態は、以下の詳細な説明および図面を読むことにより明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0029】

本発明の様々な実施形態および態様が、番号付けされた図面を参照して示され、説明される。しかしながら、当業者は、以下に説明される本発明がこれらの特定の詳細を使用することなく実施され得ること、または本明細書に記載した目的以外の目的のために使用され得ることを理解するであろう。実際には、本発明は、本開示に照らして、改変され、当業者に既知の製品および技術と組み合わせて使用され得る。図面および説明は、本発明の様々な態様の例示であることを意図しており、付随する特許請求の範囲を狭めることを意図していない。さらに、図面は本発明の態様を単独で示すことができ、1つの図中の要素は他の図に示される要素と組み合わせて使用され得ることが理解されるであろう。

【0030】

【図1】図1Aおよび1Bは、実施例3の創傷治癒研究からの材料を示す。図1Aは、ブタの背中において外科的に形成された部分的な厚さの創傷を示す。細菌を50  $\mu$ LのPBSまたはコラーゲンプラグに接種した。図2Bは、コラーゲンプラグの表面上で増殖したA. バウマニのバイオフィームの走査型電子顕微鏡 (SEM) 画像を示す。

【図2】図2Aから図2Dは、実施例3の創傷治癒研究からの方法および結果を示す。図2Aは、浮遊性細菌による創傷への接種を示し、図2Bは、浮遊性創傷感染の結果を示す。図2Cは、バイオフィームによる創傷への接種を示し、図2Dは、バイオフィーム創傷感染の結果を示す。

【図3】図3は、実施例3の浮遊性接種による創傷閉鎖率 (wound closures rate) を対照とともに示す。

【図4】図4は、実施例3のバイオフィーム接種による創傷閉鎖率を対照とともに示す。

【図5】図5は、各ブタ、接種パターン、および与えた抗菌処置の概略図を提供する。各ブタの左脇腹の創傷に浮遊性細菌を接種し、各ブタの右脇腹の創傷に既成のバイオフィームを接種した。創傷を各ブタ背部で2~4つの切片に分け、n = 8の創傷/切片とした。

【図6】図6は、外科手術の3~4日後の感染した創傷の代表的な画像を提供する。浮遊性細菌を接種した創傷は左パネルに示されている。既成のバイオフィームを接種した創傷は、右のパネルに示されている。ブタ1 (右パネル) では、放電をわずかに取り除き (lightly cleansed of discharg)、バイオフィームが増殖した新鮮なコラーゲンプラグを接種した創傷が示されている。ブタ2は、浮遊性細菌の接種に対してバイオフィームの接種により、創傷の境界周囲に顕著に発赤が起こった。ブタ3および4の創傷は、主に漿液状分泌物を有する浮遊性創傷と比較して、バイオフィームの創傷では顕著な量の膿 (purulence) を示している。

【図7】図7は、モニタリング期間の経過にわたる浮遊性細菌を接種した創傷の測定値を提供する。ブタ背中各切片およびその処置レジメン (図5を参照) は、個別に、および集合的グラフとの比較で表される。データにより、I V 抗生物質で処置した創傷が最も遅い速度で閉鎖したことが示された。ブタ1、2、および4での創傷の直径は、1週目~3週目までわずかに変動があったが、終点では同様であった。

【図8】図8は、モニタリング期間の経過にわたるバイオフィームを接種した創傷の測定値を提供する。ブタ背中各切片各切片およびその処置レジメン (図5を参照) は、個別に、および集合的グラフとの比較で表される。浮遊性創傷と同様に、データにより、I V 抗生物質で処置した創傷が最も遅い速度で閉鎖したことが示された。ブタ1、2、および

10

20

30

40

50



4での創傷の直径は、1週目～3週目までわずかに変動があったが、終点では同様であった。

【0031】

図面は例示であり、付随する特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。示される実施形態は、本発明の様々な態様および目的を達成するが、他の態様、特徴、または改変が付随する特許請求の範囲内にあり得ることが理解されるであろう。本発明の各要素および態様を単一の図で明確に示すことは不可能であり、したがって、複数の図を提示して、本発明の様々な詳細をより明確に個別に示すものと理解されたい。同様に、すべての実施形態が本発明のすべての利点を達成する必要はない。

10

【発明を実施するための形態】

【0032】

本明細書全体を通して、態様、特徴、利点、または類似する用語への言及は、本発明で実現され得るすべての態様および利点が、本発明の単一の実施形態におけるものでなければならぬことまたは本発明の単一の実施形態におけるものであることを意味しないことを理解されたい。むしろ、態様および利点に言及する用語は、実施形態に関連して説明される特定の態様、特徴、利点、または特性が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味すると理解される。したがって、本明細書全体を通しての態様および利点ならびに同様の用語の議論は、必ずしもそうではないが、同じ実施形態を指し得る。

【0033】

20

本発明の説明された態様、特徴、利点、および特性は、1つ以上のさらなる実施形態では任意の好適な形式で組み合わせられてもよい。さらに、関連する技術分野の当業者は、特定の実施形態の1つ以上の特定の態様または利点なしで、本発明を実施できることを認識するであろう。他の例では、本発明のすべての実施形態に存在してなくてもよいいくつかの実施形態では、追加の態様、特徴、および利点が認識され、請求され得る。

【0034】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験に使用することができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。さらに、材料、方法、および例は単に例示であり、限定することを意図していない。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれ、米国特許出願第61/482,522号、同第61/482,523号、同第61/591,601号、同第61/616,944号、同第61/826,453号、同第61/826,761号、同第61/836,555号、同第61/834,149号、同第13/379,191号、同第14/076,143号、同第14/076,149号、同第14/507,701号、同第14/683,075号、および同第15/222,576号、ならびに国際特許公開第WO2010/148390号、同第2012/151555、および同第2013/148230号、およびPCT出願第PCT/US14/39039号が含まれる。矛盾する場合、これらの定義を含む本明細書が優先される。

30

40

【0035】

本明細書で使用される「a」、「an」、および「the」という用語は、1つのメンバーの態様だけでなく、2つ以上のメンバーの態様も含む。例えば、「ポリアミン化合物および賦形剤」を含む実施形態は、少なくとも1つの第2のポリアミン化合物、少なくとも1つの第2の賦形剤、またはその両方を含むいくつかの態様を提供すると理解されるべきである。

【0036】

本明細書で数値を修飾するために使用される「約」という用語は、その値の周囲の定義された範囲を示す。「X」が値の場合、「約X」は一般に、0.90X～1.10Xの値を

50

示す。「約X」への言及は、具体的には、少なくとも値X、 $0.90X$ 、 $0.91X$ 、 $0.92X$ 、 $0.93X$ 、 $0.94X$ 、 $0.95X$ 、 $0.96X$ 、 $0.97X$ 、 $0.98X$ 、 $0.99X$ 、 $1.01X$ 、 $1.02X$ 、 $1.03X$ 、 $1.04X$ 、 $1.05X$ 、 $1.06X$ 、 $1.07X$ 、 $1.08X$ 、 $1.09X$ 、および $1.10X$ を示す。したがって、「約X」は、例えば「 $0.98X$ 」の、特許請求の範囲の制限に対する実施可能要件のサポートを教示および提供することを意図する。量「X」が整数の値のみを含む場合（例えば「X個の炭素」）、「約X」は $(X-1)$ から $(X+1)$ を示す。この場合、本明細書で使用される「約X」は、具体的には、少なくとも値X、 $X-1$ 、および $X+1$ を示す。

#### 【0037】

「約」は、数値範囲の最初に適用される場合、範囲の両端に適用される。したがって、「約5～20」は「約5～約20」と同等である。「約」が一連の数値の最初の値に適用されると、その一連のすべての数値に適用される。したがって、「約7、9、または11」は「約7、約9、または約11」と同等である。

10

#### 【0038】

本明細書で使用される「アシル」という用語には、本明細書で定義されるアルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、またはヘテロアロイル基が含まれる。アシル基の例には、アセチル、ベンゾイル、およびニコチノイルが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0039】

本明細書で使用される「アルカノイル」という用語には、アルキル-C(=O)-基が含まれ、該アルキル基は本明細書で定義される通りである。アルカノイル基の例には、アセチルおよびプロパノイルが含まれるが、これらに限定されない。

20

#### 【0040】

本明細書で使用される「剤」という用語には、組成物に添加されたときに、組成物の特性に対して特定の効果をもたらす傾向がある化合物または化合物の混合物が含まれる。例えば、増粘剤を含む組成物は、増粘剤を含まない他の点では同一の比較組成物よりも粘性が高い可能性が高い。

#### 【0041】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語には、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素が含まれる。鎖は、示された数の炭素原子を含んでもよい。例えば、「 $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル」は、その基が1～12個（両端を含む）の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有することを示す。示された炭素原子の数が1である場合、 $C_1$ アルケニルは炭素（すなわち、オキシ基と等価な炭素）に二重結合している。いくつかの態様では、鎖は1～12個、約2～15個、約2～12個、約2～8個、または約2～6個の炭素原子を含む。アルケニル基の例には、エテニル（すなわちビニル）、アリル、プロペニル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ドデセニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、2-イソペンテニル、アレニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、およびヘキサジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0042】

アルケニル基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、アルケニル基の1個以上の水素原子（例えば、1～4個、1～2個、または1個）は、炭素-炭素二重結合上の水素原子置換基がヒドロキシ、アミノ、またはチオ基で置換されていないことを条件として、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルケニル基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

40

#### 【0043】

本明細書で使用される「アルキル」という用語には、直鎖状でもまたは分枝状でもよい脂肪族炭化水素鎖が含まれる。この鎖は、示された数の炭素原子を含んでもよい。例えば、 $C_1 \sim C_{12}$ は、基がその中に1～12個（両端を含む）の炭素原子を含んでもよいこと

50

を示す。別段で明記しない限り、アルキル基は1～約20個の炭素原子を含む。いくつかの態様では、アルキル基は、鎖中に1～約12個の炭素原子を有する。いくつかの態様では、アルキル基（「低級アルキル」）は、鎖中に1～約6個の炭素原子を有する。例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル（iPr）、1-ブチル、2-ブチル、イソブチル（iBu）、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、またはドデシルが含まれてもよいが、これらに限定されない。

【0044】

アルキル基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、アルキル基の1つ以上の水素原子（例えば、1～4個、1～2個、または1個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルキル基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

10

【0045】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語には、エーテル基（例えば、EtO-）中に少なくとも1個の酸素原子を含む直鎖または分枝鎖の飽和または不飽和炭化水素が含まれる。この鎖は、示された数の炭素原子を含んでもよい。例えば、「C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルコキシ」は、基が1～12個（両端を含む）の炭素原子および少なくとも1個の酸素原子を有してもよいことを示す。C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0046】

アルコキシ基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、アルコキシ基の1個以上の水素原子（例えば、1～4個、1～2個、または1個）は、エーテル酸素に対してアルファの水素原子がヒドロキシ、アミノ、またはチオ基で置換されていないことを条件として、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルコキシ基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

【0047】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語には、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖状、分枝状、または環状炭化水素が含まれる。例には、エチニル、プロパルギル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、またはデシニルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0048】

アルキニル基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、アルキニル基の1個以上の水素原子（例えば、1～4個、1～2個、または1個）は、sp混成（sp-hybridized）水素原子置換基がヒドロキシ、アミノ、またはチオ基で置換されていないことを条件として、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルキニル基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

40

【0049】

本明細書で使用される「アロイル」という用語には、アリール-CO-基が含まれ、該アリールは本明細書で定義される通りである。例には、ベンゾイル、ナフト-2-オイル、およびナフト-1-オイルが含まれるが、これらに限定されない。

【0050】

本明細書で使用される「アリール」という用語には、6～18個の炭素を含む環状芳香族炭素環系が含まれる。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、テトラセニル、ピフェニル、およびフェナントレニルが含まれるが、これらに限定されない。

50

## 【 0 0 5 1 】

アリール基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、アリール基の 1 個以上の水素原子（例えば、1 ~ 5 個、1 ~ 2 個、または 1 個）は、アルキル、シアノ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、アルコキシ基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

## 【 0 0 5 2 】

本明細書で使用される「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、少なくとも 1 個の水素置換基が本明細書で定義されるアリール基で置換された本明細書で定義されるアルキル基が含まれる。例には、ベンジル、1 - フェニルエチル、4 - メチルベンジル、および 1, 1, - ジメチル - 1 - フェニルメチルが含まれるが、これらに限定されない。

10

## 【 0 0 5 3 】

アリールアルキルまたはアラルキル基は、非置換であるか、またはその成分基ごとに任意選択により置換され得る。例えば、限定するものではないが、アリールアルキル基のアリール基は、4 - メチルベンジル、2, 4, 6 - トリメチルベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、4 - イソプロピルベンジルなどのように置換され得る。いくつかの態様では、この基は、特にヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノアルコキシ基などの定義された置換基を含む場合、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

20

## 【 0 0 5 4 】

本明細書で使用される「含む (comprising)」または「含む (comprise)」という関連用語は閉鎖型ではない。例えば、「A を含む組成物」には、少なくとも成分 A が含まれていなければならないが、1 つ以上の他の成分 (B ; B および C ; B、C、および D など) が含まれていてもよい。

## 【 0 0 5 5 】

特定の請求項要素を含む組成物または方法は、それらの請求項要素からなる態様およびそれらの請求項要素から本質的になる態様を提供する。例えば、ステップ A を含む方法の記載は、ステップ A からなる方法およびステップ A から本質的になる方法を提供する（およびそれらの方法の支持 (support) を提供する）ことを目的としている。

30

## 【 0 0 5 6 】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語には、示された数の炭素原子を含んでもよい環状炭化水素基が含まれる。例えば、C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> は、基がその中に 3 ~ 12 個（両端を含む）の炭素原子を有してもよいことを示す。別段で明記しない限り、シクロアルキル基は約 3 ~ 約 20 個の炭素原子を含む。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、基中に 3 ~ 約 12 個の炭素原子を有する。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、基中に 3 ~ 約 7 個の炭素原子を有する。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、およびシクロヘプチルが含まれるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 5 7 】

シクロアルキル基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、シクロアルキル基の 1 個以上の水素原子（例えば、1 ~ 4 個、1 ~ 2 個、または 1 個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、置換シクロアルキル基は、環外または環内 (exo- or endocyclic) アルケンを組み込むことができる（例えば、シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル）。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

40

## 【 0 0 5 8 】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキルアルキル」には、アルキル基が 1 つ以上のシ

50

クロアルキル置換基（典型的には１つ）を含むアルキル基が含まれる。例には、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、およびシクロプロピルメチルが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 9 】

「障害」、「疾患」、および「状態」という用語は、本明細書では、対象における状態について互換的に使用される。障害とは、対象の身体の正常な機能に影響を及ぼす混乱または攪乱である。疾患とは、識別可能な症状群によって特徴付けられる感染、遺伝的欠陥、または環境ストレスなどの様々な原因に起因する臓器、身体部分、またはシステムの病的状態である。障害または疾患は、疾患に関連する細菌増殖を特徴とするバイオフィーム関連障害または浮遊性細菌表現型によって引き起こされる障害を指し得る。

10

【 0 0 6 0 】

本明細書で使用される「有効量」または「有効用量」という用語は、所望の結果を達成するのに十分な量を含み、したがって、成分およびその所望の結果に依存する。それでもなお、所望の効果が特定されると、有効量を決定することは当業者の技術の範囲内である。

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用する場合、「フルオロアルキル」には、アルキル基が１つ以上のフルオロ置換基を含むアルキル基が含まれる。例には、トリフルオロメチルが含まれるが、これに限定されない。

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用する場合、「ジェミナル」置換には、同じ原子に直接結合する２つ以上の置換基が含まれる。例は、シクロヘキシルまたはスピロシクロヘキシル環上の３，３ - ジメチル置換である。

20

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードが含まれる。

【 0 0 6 4 】

「ヘテロアリアル」という用語には、少なくとも１個のヘテロ原子を含む約４～約１４個の環原子（例えば、４～１０個または５～１０個の原子）の単環式および二環式芳香族基が含まれる。ヘテロアリアルという用語において使用されるヘテロ原子は、酸素、硫黄、および窒素を指す。ヘテロアリアルの窒素原子は、任意選択により、対応するＮ - オキシドに酸化される。例には、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、１，２，４ - チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[１，２ - a]ピリジン、イミダゾ[２，１ - b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、１，２，４ - トリアジニル、およびベンゾチアゾリルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 6 5 】

ヘテロアリアル基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、ヘテロアリアル基の１個以上の水素原子（例えば、１～５個、１～２個、または１個）は、アルキル、シアノ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、ヘテロアリアル基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

40

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基には、少なくとも１個のヘテロ原子を含む約４～約１４個の環原子（例えば、４～１０個または５～１０個の原子）の単環式および二環式芳香族基が含まれるが、ヘテロアリアル基が置換基である部位に結合された６員環を

50

有するそのような基（すなわち、「非 6 員ヘテロアリール」または「n 6 mヘテロアリール」）は含まれない。例えば、非 6 員ヘテロアリール置換基を有する基 A の場合、A は、インドール窒素、2 位、または 3 位でインドリル部分に結合できるが、インドリルのフェニル環（すなわち 6 員環）上の位置で結合できない。

【0067】

本明細書で使用される「ヘテロアロイル」という用語には、ヘテロアリール - C (O) - 基が含まれ、該ヘテロアリールは本明細書で定義される通りである。ヘテロアロイル基には、チオフェノイル、ニコチノイル、ピロール - 2 - イルカルボニル、およびピリジノイルが含まれるが、これらに限定されない。

【0068】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語には、ヘテロシクリル - C (O) - 基が含まれ、該ヘテロシクリルは本明細書で定義される通りである。例には、N - メチルプロリノイルおよびテトラヒドロフラノイルが含まれるが、これらに限定されない。

【0069】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」には、約 3 ~ 約 10 個の環原子（例えば、5 ~ 約 10 個の環原子、または 3 ~ 約 6 個の環原子）の非芳香族飽和単環式または多環式環系が含まれ、該環系中の 1 個以上の原子は、炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素、または硫黄である。ヘテロシクリル基は、任意選択により、少なくとも 1 個の sp<sup>2</sup> 混成原子（例えば、カルボニル、環内オレフィン、または環外オレフィンを組み込んだ環）を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルの窒素または硫黄原子は、任意選択により、対応する N - オキシド、S - オキシドまたは S, S - ジオキシドに酸化される。単環式ヘテロシクリル環の例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニル、およびテトラヒドロチオピラニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0070】

ヘテロシクリル基は、非置換であるか、または任意選択により置換され得る。任意選択により置換される場合、基の 1 個以上の水素原子（例えば、1 ~ 4 個、1 ~ 2 個、または 1 個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、およびアルキルチオから独立して選択される部分で置換されてもよい。いくつかの態様では、置換ヘテロシクリル基は、環外または環内アルケンを組み込むことができる（例えば、シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル）。いくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、非置換であるか、または任意選択により置換されていない。

【0071】

本明細書で使用される「疎水性部分」または「疎水性基」という用語には、水をはじく部分または官能基が含まれる。例には、5 個以上の炭素を有する非置換アルキル基、フェニル基、およびアントラセニル基などの非極性アルキル部分が含まれるが、これらに限定されない。

【0072】

本明細書で使用する場合、「親水性部分」または「親水性基」という用語には、水に対して強い親和性を有する部分または官能基が含まれる。例には、カチオン性部分またはアニオン性部分などの荷電 (charged) 部分、またはアルコキシ基またはアミン基などの極性非荷電 (uncharged) 部分が含まれるが、これらに限定されない。

【0073】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」という用語には、少なくとも 1 つの水素置換基がアルコール (-OH) 基で置換されているアルキル基が含まれる。いくつかの態様では、ヒドロキシアルキル基は、1 つのアルコール基を有する。いくつかの態様では、ヒドロキシアルキル基は、異なる炭素原子上にそれぞれ、1 つまたは 2 つのアルコール基を有する。いくつかの態様では、ヒドロキシアルキル基は 1、2、3、4、5、または 6 個のアルコール基を有する。例には、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、およ

10

20

30

40

50

び 1 - ヒドロキシエチルが含まれ得るが、これらに限定されない。

【 0 0 7 4 】

任意の 2 つの置換基または同じ置換基の任意の 2 つの例が代替の列挙から「独立して選択される」場合、基は同じでもまたは異なってもよい。例えば、 $R^a$  および  $R^b$  が、アルキル、フルオロ、アミノ、およびヒドロキシアルキルから独立して選択される場合、2 つの  $R^a$  および 2 つの  $R^b$  基を有する分子基は、すべてアルキル基である基（例えば、4 つの異なるアルキル基）を有し得る。あるいは、第 1 の  $R^a$  はアルキルであり得、第 2 の  $R^a$  はフルオロであり得、第 1 の  $R^b$  はヒドロキシアルキルであり得、第 2 の  $R^b$  はアミノ（またはこの基から取られた任意の他の置換基）であり得る。あるいは、両方の  $R^a$  および第 1 の  $R^b$  がフルオロであり得、第 2 の  $R^b$  がアルキルであり得る（すなわち、置換基のいくつかの対は同じであってもよく、他の対は異なってもよい）。

10

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用する場合、「ポリアミン」には、同じでもまたは異なってもよい少なくとも 2 個のアミン基を有する化合物が含まれる。アミン基は、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、または第四級アンモニウム塩であってもよい。例には、1, 3 - ジアミノプロパン、1, 4 - ジアミノブタン、ヘキサメチレンジアミン、ドデカン - 1, 12 - ジアミン、スペルミン、スペルミジン、ノルスペルミン、およびノルスペルミジンが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用する場合、「または」は、一般に、非排他的に解釈されるべきである。例えば、「A または B を含む組成物」の実施形態は、典型的には、A および B の両方を有する組成物の態様を示し、「バイオフィルムを分散または死滅させる方法」の実施形態は、分散させる、死滅させる、またはその両方の組み合わせであり得る。しかし、「または」は、矛盾なしに組み合わせることができない提示された態様（例えば、9 ~ 10 または 7 ~ 8 である組成物の pH）を除外するように解釈されるべきである。

20

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用する場合、「スピロシクロアルキル」には、炭素原子上のジェミナル置換基が 1, 1 置換環を形成する際に結合するように置換されたシクロアルキルが含まれる。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部である - C ( $R^1$ ) ( $R^2$ ) - 基の場合、 $R^1$  および  $R^2$  が結合して、 $R^1$  および  $R^2$  が結合した炭素を組み込んだシクロプロピル環が形成されたとき、これはスピロシクロアルキル基（すなわち、スピロシクロプロピル）であろう。

30

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用する場合、「塩」という用語は、化合物の酸塩または塩基塩を指すが、ポリアミン化合物については、塩は一般にポリアミンの酸塩である。薬学的に許容される酸塩の例は、鉱酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、および有機スルホン酸（メタンスルホン酸）の塩である。いくつかの態様では、塩は、アルキル化剤（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）との反応により生成される第四級アンモニウム塩であってもよい。好適な薬学的に許容される塩についての追加の情報は、Remington's, Pharmaceutical Sciences(現行版), Mack Publishing Co., ペンシルベニア州イーストンに見出すことができ、これは参照により本明細書に組み込まれる。

40

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用する場合、式 A、B、C またはそれらの塩の組成物への言及は、A、A の塩、B、B の塩、C、または C の塩を示し得る。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用する場合、「スピロヘテロシクリル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が 1, 1 置換環を形成する際に結合するように置換されたヘテロシクロアルキルを含む。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部である - C ( $R^1$ ) ( $R^2$ ) - 基の場合、 $R^1$  および  $R^2$  が結合して、 $R^1$  と  $R^2$  が結合した炭素を組み込んだピロリジン環が形

50

成されるとき、これはスピロヘテロシクリル基であろう。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用する場合、「処置する (treat)」、「処置する (treating)」、または「処置 (treatment)」という用語には、障害もしくはその症状を改善するか、または障害もしくはその症状の進行を予防し、遅らせ、もしくは遅延させるのに有効な量、形式 (例えば、投与スケジュール)、または様式 (例えば、投与経路) で組成物 (例えば、本明細書に記載の組成物) を投与または適用することが含まれる。そのような改善には、部分的または全体的に関わらず、かつ検出可能または検出不能に関わらず、1 つ以上の症状または状態の緩和または改善、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化 (すなわち悪化しない)、疾患の伝播または伝播の防止、疾患の進行の遅滞または遅延、疾患状態の改善または緩和 (palliation)、疾患の再発の減少、および寛解が含まれるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 8 2 】

これは、例えば、バイオフィームもしくはバイオフィームに関連する障害またはその兆候もしくは症状、バイオフィームに関連する産業、農業、環境など、状態に関連するパラメーターを、例えば統計的に有意な程度までまたは当業者が検出可能な程度まで改善することによって明示することができる。例えば、浮遊性細菌をポリアミン組成物で「処置する」ことは、ポリアミン組成物を含まない同様の系と比較して、浮遊性細菌からのバイオフィーム形成の速度または程度の減少をもたらし得る。有効な量、様式、または形式は、表面、用途、または対象に依存して変動し得、表面、用途、または対象に合わせて調整され得る。処置により、バイオフィームを根絶するか、あるいはバイオフィームもしくはバイオフィームに関連する障害またはその兆候もしくは症状、またはバイオフィームに関連する産業、農業、環境など、状態の進行を予防または遅延させることによって、罹患表面上または罹患対象もしくは診断対象におけるバイオフィームもしくはバイオフィームに関連する障害またはその兆候もしくは症状、またはバイオフィームに関連する産業、農業、環境など、状態に起因する悪化または劣化 (corrosion) を予防または遅延させることができる。

20

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用される「処置 (treating)」および「処置 (treatment)」には、いくつかの実施形態における予防的処置も含まれる。いくつかの実施形態では、処置方法は、治療有効量の本発明の組成物を対象に投与することを含む。投与ステップは、単回投与からなってもよく、または一連の投与を含んでもよい。処置期間の長さは、状態の重症度、患者の年齢、組成物中の活性剤の濃度、処置に使用される組成物の活性、またはそれらの組み合わせなどの様々な要因に依存する。処置または予防に使用される薬剤の有効投与量は、特定の処置または予防レジメンの過程にわたって増加または減少してもよいことも理解されるであろう。投与量の変化が生じて、当該技術分野で既知の標準的な診断アッセイによって明らかにされてもよい。いくつかの態様では、長期にわたる投与が必要になり得る。例えば、患者を処置するのに十分な量および期間で、組成物が対象に投与される。

30

【 0 0 8 4 】

上記の発明の概要、詳細な説明、および以下の特許請求の範囲において、方法のステップを含む本発明の特定の特徴および態様が参照される。本明細書における本発明の開示は、開示される本発明の実施形態内のそのような特定の特徴のすべての可能な組み合わせを少なくともそのような組み合わせが矛盾しない範囲で含む。例えば、詳細な説明が実施形態の態様 A、B、および C を提示している場合、これは、態様 A および B の両方、態様 B および C の両方、および態様 A および C の両方を含む特定の実施形態、ならびに態様 A、B、および C を含む実施形態も開示することが理解される。

40

【 0 0 8 5 】

ポリアミド化合物および組成物

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載の方法の実施形態または態様のいずれかで使用されるポリアミン化合物を含む、それから本質的になる、またはそれからなる化合

50

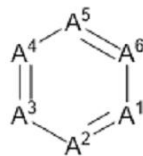


物または組成物を提供する。

【0086】

いくつかの態様では、本発明は、A<sup>1</sup>～6環を含む群から選択される化合物

【化5】



10

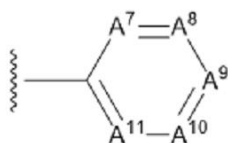
およびその塩を提供し、式中、

各A<sup>1</sup>～6環メンバーA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>、およびA<sup>6</sup>は、独立して、N、C R<sup>t</sup>、C R<sup>a</sup>、およびC R<sup>b</sup>を含む群から選択され、あるいは隣接するA<sup>1</sup>～6環メンバーの対が結合して、独立して選択されるアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または対の隣接するA<sup>1</sup>～6環の位置でA<sup>1</sup>～6環と縮合されたヘテロシクロアリールB<sup>1</sup>環を形成し、

A<sup>1</sup>～6環メンバーのうちの2つはそれぞれ、独立して選択されるC R<sup>t</sup>であり、

各R<sup>t</sup>は、独立して選択されるA<sup>7</sup>～11環であり、

【化6】



20

各A<sup>7</sup>～11環メンバーA<sup>7</sup>、A<sup>8</sup>、A<sup>9</sup>、A<sup>10</sup>、およびA<sup>11</sup>は、独立して、N、C R<sup>t</sup>、C R<sup>a</sup>、およびC R<sup>b</sup>を含む群から選択され、あるいは隣接するA<sup>7</sup>～11環メンバーの対が結合して、独立して選択されるアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または対の隣接するA<sup>7</sup>～11環の位置でA<sup>7</sup>～11環と縮合されたヘテロシクロアリールB<sup>2</sup>環を形成し、

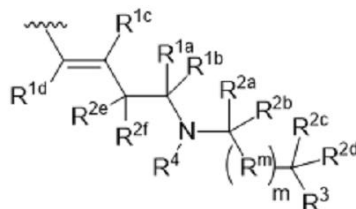
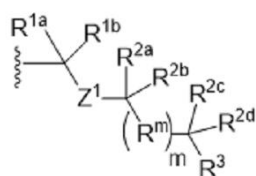
30

各R<sup>t</sup>について、1つのA<sup>7</sup>～11環メンバーは、独立して選択されるC R<sup>a</sup>であり、

各B<sup>1</sup>またはB<sup>2</sup>環は、存在する場合、最大1つのR<sup>a</sup>基および最大3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基で任意選択により置換され、

各R<sup>a</sup>は、

【化7】



および

40

を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、およびR<sup>1d</sup>は、水素、フルオロ、アルキル、およびフルオロアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるいはR<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は結合してオキシ基を形成し、

各R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるい

50

は基  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  および  $R^{2d}$ 、ならびに  $R^{2e}$  および  $R^{2f}$  から独立して選択される同じ  $R^a$  基由来の  $R^2$  メンバーの対が結合して、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクリル、およびオキソを含む群から独立して選択されるメンバーを形成し、あるいは同じ  $R^a$  基由来の  $R^{2a}$  および  $R^{2c}$  が結合して、シクロアルキルおよびヘテロシクリルを含む群から独立して選択される環を形成し、

各  $R^m$  は、 $-C R^{2a} R^{2b}-$ 、 $-C R^{2c} R^{2d}-$ 、 $-C(R^{2a}) = (R^{2b})-$ 、 $-CC-$ 、および  $-C(R^{2a})(R^{2b})-L-C(R^{2c})(R^{2d})-$  を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各  $m$  は、 $1 \sim 20$  から独立して選択される整数であり、

各  $L$  は、結合、 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、および  $-C(O)NR^4-$  を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

10

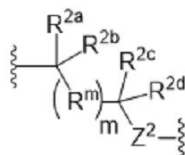
各  $R^3$  は、 $-Z^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-Y^2-R^4$ 、および  $-Z^1-Y^1-Y^2-Y^3-R^4$  を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各  $R^4$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるいは  $-N(R^4)_2$  基について、基中の 2 つの  $R^4$  のうちの 1 つは、 $-(CO)OR^{6a}-$ 、 $-(CO)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、および  $-C(NR^{6a})N(R^{6b})(R^{6c})$  を含む群から選択されるメンバーであり、あるいは  $-N(R^4)_2$  基について、2 つの  $R^4$  基が結合して複素環を形成し、

20

各  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および  $Y^3$  は、独立して選択される式 I A の基であり、

【化 8】



I A

各  $Z^1$  および  $Z^2$  は、 $-N(R^4)-$  および  $-O-$  を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

30

各  $R^b$  は、水素または  $R^5$  から独立して選択されるメンバーであり、

各  $R^5$  は、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、

40

各  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、および  $R^{6c}$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、あるいは 2 つの  $R^{6n}$  メンバーである  $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  または  $R^{6a}$  および  $R^{6c}$  が結合してヘテロ環を形成し、

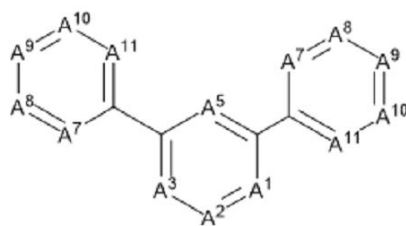
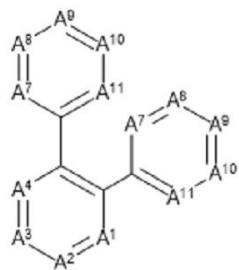
ポリアミン化合物は、少なくとも 2 つの第一級または第二級アミノ基を含む。

【0087】

いくつかの態様では、化合物は、

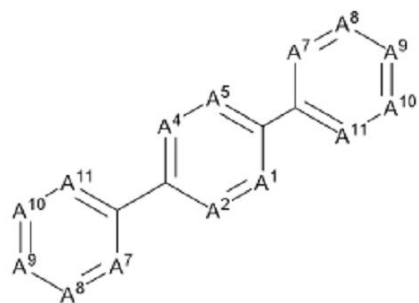
50

【化 9】



および

10



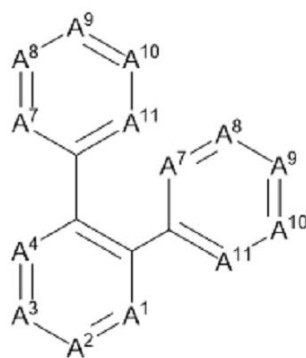
またはその塩を含む群から選択される。

20

【 0 0 8 8 】

いくつかの態様では、化合物は、

【化 1 0】



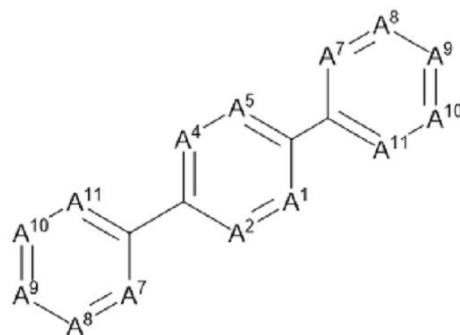
30

またはその塩である。

【 0 0 8 9 】

いくつかの態様では、化合物は、

【化 1 1】



40

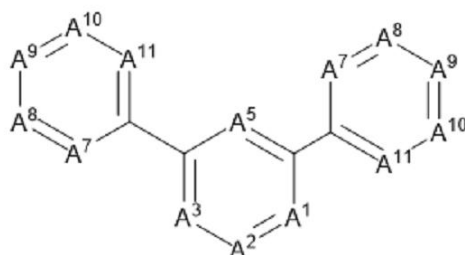
またはその塩である。

50

【 0 0 9 0 】

いくつかの態様では、化合物は、

【 化 1 2 】



10

またはその塩である。

【 0 0 9 1 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのA<sup>9</sup>はC R<sup>a</sup>である。いくつかの態様では、各A<sup>9</sup>はC R<sup>a</sup>である（例えば、A<sup>9</sup>メンバーの対は両方とも、同じC R<sup>a</sup>である）。

【 0 0 9 2 】

いくつかの態様では、A<sup>2</sup>はC R<sup>b</sup>である。いくつかの特定の態様では、A<sup>2</sup> R<sup>b</sup>は、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリールアルキル、およびアリールアルコキシを含む群から選択される。いくつかのより具体的な態様では、A<sup>2</sup> R<sup>b</sup>は、アルキル、アルコキシ、およびアリールアルコキシを含む群から選択される。

20

【 0 0 9 3 】

いくつかの態様では、A<sup>2</sup> R<sup>b</sup>はアルコキシである。いくつかのより具体的な態様では、A<sup>2</sup> R<sup>b</sup>アルコキシは、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、t - ブトキシ、n - ペントキシ、およびイソペントキシを含む群から選択される。

【 0 0 9 4 】

いくつかの態様では、A<sup>2</sup> R<sup>b</sup>は、アルキル（例えば、低級アルキル）である。いくつかのより具体的な態様では、A<sup>2</sup> R<sup>b</sup>アルキルは、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル、n - ペンチル、およびイソペンチルを含む群から選択される。いくつかのより具体的な態様では、A<sup>2</sup> R<sup>b</sup>アルキルはt - ブチルである。

30

【 0 0 9 5 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのA<sup>1</sup> ~ 6 環メンバーはC R<sup>b</sup>である。いくつかの態様では、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、またはA<sup>3</sup>の少なくとも1つはC R<sup>b</sup>である。

【 0 0 9 6 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのA<sup>7</sup> ~ 11 環メンバーはC R<sup>b</sup>である。いくつかの態様では、A<sup>8</sup>またはA<sup>10</sup>のうちの少なくとも1つはC R<sup>b</sup>である。いくつかの態様では、A<sup>7</sup> ~ 11 環メンバーの対（例えば、両方のA<sup>8</sup>メンバーまたは両方のA<sup>10</sup>メンバー）はC R<sup>b</sup>である。

40

【 0 0 9 7 】

いくつかの特定の態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリールアルキル、およびアリールアルコキシを含む群から選択される。いくつかのより具体的な態様では、上記R<sup>b</sup>は、アルキル、アルコキシ、およびアリールアルコキシを含む群から選択される。

【 0 0 9 8 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、アルコキシである。いくつかのより具体的な態様では、上記R<sup>b</sup>アルコキシは、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロ

50

ポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、t - ブトキシ、n - ペントキシ、およびイソペン  
トキシを含む群から選択される。

【0099】

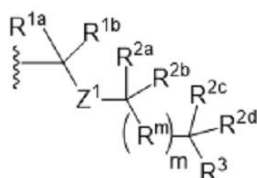
いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、アルキル（例えば、低級アルキル）であ  
る。いくつかのより具体的な態様では、上記R<sup>b</sup>アルキルは、メチル、エチル、n - プロ  
ピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル、n - ペンチル、およびイソ  
ペンチルを含む群から選択される。いくつかのより具体的な態様では、上記R<sup>b</sup>アルキル  
はt - ブチルである。

【0100】

いくつかの態様では、少なくとも1つのA<sup>9</sup>はC R<sup>a</sup>である。いくつかの態様では、各R<sup>a</sup>  
は、独立して選択される

10

【化13】



20

である。

【0101】

いくつかの態様では、各A<sup>7</sup> ~ 11メンバーは、独立して、C R<sup>a</sup>およびC R<sup>b</sup>を含む群  
から選択される。いくつかの態様では、各A<sup>1</sup> ~ 6メンバーは、独立して、C R<sup>t</sup>、C R<sup>a</sup>  
、およびC R<sup>b</sup>からなる群から選択される。

【0102】

いくつかの態様では、化合物は、2つの独立して選択されるC R<sup>a</sup>を含む。いくつかの態  
様では、化合物は、3つの独立して選択されるC R<sup>a</sup>を含む。

【0103】

いくつかの態様では、各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、およびR<sup>1d</sup>は、水素、フルオロ、アル  
キル、およびフルオロアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いく  
つかの態様では、各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、およびR<sup>1d</sup>は、水素およびアルキルを含  
む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、  
R<sup>1c</sup>、およびR<sup>1d</sup>は水素である。

30

【0104】

いくつかの態様では、各R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は、水素、フルオロ、アルキル、およびフル  
オロアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  
R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は、水素およびアルキルから独立して選択されるメンバーである。いく  
つかの態様では、各R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は水素である。

【0105】

いくつかの態様では、各R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>は、水  
素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール  
、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメ  
ンバーである。いくつかの態様では、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、および  
R<sup>2f</sup>は、水素、アルキル、フルオロアルキル、およびアリールアルキルから独立して選  
択されるメンバーである。いくつかの態様では、各R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、  
およびR<sup>2f</sup>は水素である。

40

【0106】

50

いくつかの態様では、各  $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^2c$ 、および  $R^2d$  は、水素、アルキル、およびフルオロアルキルから独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^2c$ 、および  $R^2d$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、およびアリールアルキルから独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^2c$ 、および  $R^2d$  は、水素、アルキル、およびフルオロアルキルから独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^2c$ 、および  $R^2d$  は水素である。

【0107】

いくつかの態様では、各  $m$  は、1 ~ 8 から独立して選択される整数である。いくつかの態様では、各  $m$  は、1 ~ 6 から独立して選択される整数である。いくつかの態様では、各  $m$  は、1 ~ 3 から独立して選択される整数である。

10

【0108】

いくつかの態様では、各  $m$  は 1 である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $m$  は 1 である。いくつかの態様では、各  $m$  は 2 である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $m$  は 2 である。

【0109】

いくつかの態様では、各  $L$  は、結合、 $-O-$ 、および  $-NR^4$  を含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $L$  は結合である。

【0110】

いくつかの態様では、各  $R^3$  は、 $-Z^1-R^4$  および  $-Z^1-Y^1-R^4$  を含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^3$  は、独立して選択される  $-Z^1-Y^1-R^4$  である。

20

【0111】

いくつかの態様では、各  $R^4$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^4$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^4$  は、水素、アルキル、アリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。

30

【0112】

いくつかの態様では、各  $-N(R^4)_2$  基（例えば、ポリアミン側鎖の末端アミン）について、 $R^4$  は、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかのより具体的な態様では、上記  $R^4$  は、アルキル、アリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかのより具体的な態様では、上記  $R^4$  は、 $n$ -ブチル、イソブチル、2-エチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、および 2-エチルヘキシルを含む群から独立して選択されるメンバーである。

40

【0113】

いくつかの態様では、各  $-N(R^4)_2$  基（例えば、ポリアミン側鎖の末端アミン）について、 $-N(R^4)_2$  基は  $-NH(R^4)$  であり、上記  $R^4$  は、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から選択される独立したメンバーである。いくつかのより具体的な態様では、上記  $R^4$  は、アルキル、アリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかのより具体的な態様では、上記  $R^4$  は、 $n$ -ブチル、イソブチル、2-エチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、および 2-エチルヘキシルを含む群から独立して選択されるメンバーである。

50

## 【 0 1 1 4 】

いくつかの態様では、少なくとも 1 対の  $R^4$  (例えば、2つのポリアミン側鎖の末端  $R^4$ ) は両方とも、アルキル、アリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から選択されるメンバーである。いくつかのより具体的な態様では、上記少なくとも 1 対の  $R^4$  は両方とも、アルキル (例えば、同じアルキル基) である。

## 【 0 1 1 5 】

いくつかの態様では、各  $R^4$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであるか、あるいは、 $-N(R^4)_2$  基について、基中の 2 つの  $R^4$  のうちの 1 つは、 $-(CO)OR^6a-$ 、 $(CO)N(R^6a)(R^6b)$ 、および  $-C(NR^6a)N(R^6b)(R^6c)$  であり、各  $R^b$  は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。

## 【 0 1 1 6 】

いくつかの態様では、各  $R^b$  は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^b$  は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、アリール、アリールオキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、フルオロアルキルオキシ、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^b$  は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アリール、アリールオキシ、シクロアルキルアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、フルオロアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、およびヒドロキシアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^b$  は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、ハロ、フルオロアルキル、およびフルオロアルキルオキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。

## 【 0 1 1 7 】

いくつかの態様では、各  $Z^1$  および  $Z^2$  は、独立して選択される  $-N(R^4)-$  (例えば、 $-NH-$ ) である。

## 【 0 1 1 8 】

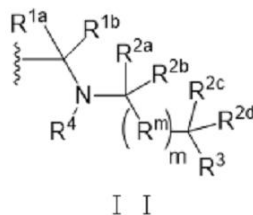
いくつかの態様では、各  $R^6a$ 、 $R^6b$ 、および  $R^6c$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各  $R^6a$ 、 $R^6b$ 、および  $R^6c$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、

各  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、および  $R^{6c}$  は、水素およびアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。

【0119】

いくつかの態様では、各  $R^a$  は、独立して、式 I I の基であり、

【化14】



10

各  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、および  $R^{1d}$  は、水素、フルオロ、アルキル、およびフルオロアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、および  $R^{2f}$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各  $m$  は、1 ~ 2 から独立して選択される整数であり、

各  $R^3$  は、独立して選択される - Z<sup>1</sup> - Y<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> であり、

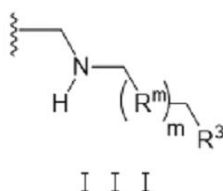
各 Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> は、独立して選択される NR<sup>4</sup> である。

20

【0120】

いくつかの態様では、各  $R^a$  は、独立して選択される式 I I I の基である。

【化15】



30

【0121】

いくつかの態様では、1 ~ 3 つの  $R^b$  は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、およびアリールアルコキシを含む群から選択される。

【0122】

いくつかの態様では、 $R^m$  は、- CH<sub>2</sub> - である。

【0123】

いくつかの態様では、 $m$  は、1 である。

【0124】

いくつかの態様では、 $R^a$  は、- CH<sub>2</sub> [ NH ( CH<sub>2</sub> )<sub>3</sub> ]<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> である。

40

【0125】

いくつかの態様では、各  $R^4$  は、水素およびアルキルから独立して選択されるメンバーである。

【0126】

いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、少なくとも4つの第一級または第二級アミノ基を含む。いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、少なくとも6つの第一級または第二級アミノ基を含む。

【0127】

いくつかの態様では、 $R^m$  は、- CH<sub>2</sub> - である。いくつかの態様では、 $R^a$  は、- CH<sub>2</sub> [ NH ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> ]<sub>p</sub> NH<sub>2</sub> であり、各  $n$  は、3 ~ 12 から独立して選択される整数

50



であり、各  $p$  は、1 ~ 3 から独立して選択される整数である。いくつかの態様では、 $m$  は 1 である。いくつかの態様では、各  $m$  は 1 である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $m$  は 1 である。いくつかの態様では、各  $m$  は 2 である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $m$  は 2 である。

【0128】

いくつかの態様では、 $R^5$  は水素である。いくつかの態様では、 $L^1$  は、結合および 0 から選択される。いくつかの態様では、 $R^m$  は、 $-CH_2-$  である。いくつかの態様では、 $m$  は 1 である。いくつかの態様では、各  $m$  は 1 である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $m$  は 1 である。いくつかの態様では、各  $m$  は 2 である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $m$  は 2 である。

10

【0129】

いくつかの態様では、 $R^a$  は、 $-CH_2[NH(CH_2)_n]_pNH_2$  であり、各  $n$  は、3 ~ 12 から独立して選択される整数であり、各  $p$  は、1 ~ 3 から独立して選択される整数である。

【0130】

いくつかの態様では、 $R^a$  は、 $-CH_2[NH(CH_2)_n]_pNHR^4$  であり、各  $n$  は、3 ~ 12 から独立して選択される整数であり、各  $p$  は、1 ~ 3 から独立して選択される整数である。いくつかの態様では、 $n$  は 3 である。いくつかの態様では、上記  $R^4$  は、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり、好ましくは、 $R^4$  は、アルキルである。いくつかの態様では、上記  $R^4$  は、イソブチルまたはヘキシルである。

20

【0131】

いくつかの態様では、 $R^a$  は、 $-CH_2[NH(CH_2)_n]_pNHR^4$  であり、各  $n$  は、3 ~ 12 から独立して選択される整数であり、各  $p$  は、1 ~ 3 から独立して選択される整数である。好ましくは、 $n$  は 3 である。より好ましくは、上記  $R^4$  は水素ではない。

【0132】

いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、少なくとも 4 つの第一級または第二級アミノ基を含む。いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、少なくとも 6 つの第一級または第二級アミノ基を含む。いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、少なくとも 8 つの第一級または第二級アミノ基を含む。いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、少なくとも 9 つの第一級または第二級アミノ基を含む。

30

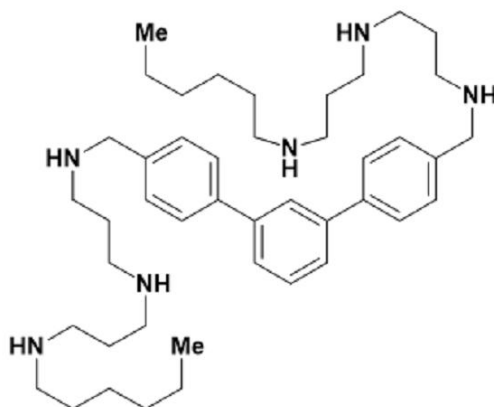
【0133】

いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、ハロゲン化水素塩（例えば、化合物の各アミノ基の塩酸塩などの塩酸塩）である。

【0134】

いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、

【化16】



40

またはその塩（例えばハロゲン化水素塩、六塩酸塩（hexahydrochloride）など）である。

50

## 【 0 1 3 5 】

いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、実施例 1 の構造体またはその塩である。

## 【 0 1 3 6 】

いくつかの態様では、各  $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^2c$ 、 $R^2d$ 、 $R^2e$ 、および  $R^2f$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであるか、あるいは基  $R^2a$  および  $R^2b$ 、 $R^2c$  および  $R^2d$ 、ならびに  $R^2e$  および  $R^2f$  から独立して選択される同じ  $R^a$  基由来の  $R^2n$  メンバーの対が結合して、スピロシクロアルキルおよびスピロヘテロシクリルを含む群から独立して選択される環を形成し、あるいは  $R^a$  基由来の  $R^2a$  および  $R^2c$  が結合して、シクロアルキルおよびヘテロシクリルを含む群から独立して選択される環を形成し、

各  $m$  は、1 ~ 3 から独立して選択される整数であり、

各  $R^3$  は、 $-Z^1-Y^1-R^4$  および  $-Z^1-Y^1-Y^2-R^4$  を含む群から独立して選択されるメンバーであり、

各  $Z^1$  および  $Z^2$  は、独立して選択される  $NR^4$  である。

## 【 0 1 3 7 】

いくつかの態様では、 $R^4$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、アルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、アルキル（例えば、低級アルキル、イソブチル、ブチル、プロピル、イソプロピル）である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、アルケニル（例えば、アリル、メタリル）である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、アルキニル（例えばプロパルギル）である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロヘキシルメチル）である。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、アリールアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、ヘテロアリールアルキルである。

## 【 0 1 3 8 】

いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、フルオロアルキルオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルから独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、およびフルオロアルキルオキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。

## 【 0 1 3 9 】

いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、ヒドロキシル、アルコキシ、およびフルオロアルキルオキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、ヒドロキシである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、アルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、フルオロアルキルオキシである。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの  $R^b$  は、アミノアルコキ

10

20

30

40

50

シおよびアルキルアミノアルコキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、アミノアルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アルキルアミノアルコキシである。

【0140】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、シクロアルコキシおよびシクロアルキルアルコキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、シクロアルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、シクロアルキルアルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、アリールアルキルオキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、ヘテロアリールオキシおよびヘテロアリールアルキルオキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、ヘテロアリールオキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、ヘテロアリールアルキルオキシである。

10

【0141】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、ヒドロキシアシルである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、アミノアルキルまたはアルキルアミノアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>b</sup>は、アミノアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アルキルアミノアルキルである。

20

【0142】

いくつかの態様では、各R<sup>b</sup>は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリル、ハロ、フルオロアルキル、フルオロアルキルオキシ、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルから独立して選択されるメンバーである。

【0143】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、フルオロアルキルオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヒドロキシアシル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルから独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、およびフルオロアルキルオキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、各R<sup>5</sup>は水素である。

30

40

【0144】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヒドロキシル、アルコキシ、およびフルオロアルキルオキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヒドロキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、フルオロアルキルオキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アミノアルコキシおよびアルキルアミノアルコキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アミノアルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アルキルアミノアルコキシである。

50

## 【 0 1 4 5 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、シクロアルコキシおよびシクロアルキルアルコキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、シクロアルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、シクロアルキルアルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アリールアルキルオキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヘテロアリールオキシおよびヘテロアリールアルキルオキシを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヘテロアリールオキシである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヘテロアリールアルキルオキシである。

10

## 【 0 1 4 6 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、ヒドロキシアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アミノアルキルまたはアルキルアミノアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アミノアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>5</sup>は、アルキルアミノアルキルである。

## 【 0 1 4 7 】

いくつかの態様では、各R<sup>5</sup>は、水素、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリル、ハロ、フルオロアルキル、フルオロアルキルオキシ、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルキルアミノアルキルから独立して選択されるメンバーである。

20

## 【 0 1 4 8 】

いくつかの態様では、各Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、独立して選択される-N(R<sup>4</sup>)-であり、各R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、およびR<sup>6c</sup>は、水素およびアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。

## 【 0 1 4 9 】

いくつかの態様では、各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、およびR<sup>1d</sup>は水素であり、各R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、およびR<sup>2f</sup>は水素であり、各R<sup>3</sup>は、独立して選択される-Z<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>であり、各Lは、結合および-O-を含む群から独立して選択されるメンバーである。

30

## 【 0 1 5 0 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、アルキル、アリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、アルキル（例えばイソブチル）である。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、アリールアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、シクロアルキルアルキル（例えば、シクロヘキシルメチル）である。

## 【 0 1 5 1 】

いくつかの態様では、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、アルキル、アリールアルキル、およびシクロアルキルアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーである。

40

## 【 0 1 5 2 】

いくつかの態様では、R<sup>a</sup>は、-CH<sub>2</sub>[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>NH(R<sup>4</sup>)である。

## 【 0 1 5 3 】

いくつかの態様では、R<sup>a</sup>は、-CH<sub>2</sub>[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>]<sub>p</sub>NR<sup>4</sup>であり、式中、各nは、3～12から独立して選択される整数であり、各pは、1～3から独立して選択される整数である。いくつかの態様では、nは3または4である。いくつかの態様では、R<sup>4</sup>は、低級アルキル（例えば、イソブチル）である。いくつかの態様では、nは3または4であり、R<sup>4</sup>はイソブチルである。

## 【 0 1 5 4 】

50

いくつかの態様では、各  $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^2c$ 、および  $R^2d$  は、水素、アルキル、およびフルオロアルキルを含む群から独立して選択されるメンバーであり、ポリアミン化合物は、少なくとも 4 つの第一級または第二級アミノ基を含む。

【0155】

いくつかの態様では、 $m$  は 1 または 2 である。いくつかの態様では、 $L$  は結合である。いくつかの態様では、 $m$  は 1 または 2 であり、 $L$  は結合である。

【0156】

いくつかの態様では、各  $R^1a$  および  $R^1b$  は、水素、フルオロ、アルキル、およびフルオロアルキルから独立して選択されるメンバーである。

【0157】

いくつかの態様では、各  $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^2c$ 、および  $R^2d$  は、水素、アルキル、フルオロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから独立して選択されるメンバーである。

【0158】

いくつかの態様では、各  $R^m$  は、 $-CR^2aR^2b-$  および  $-C(R^2a)(R^2b)-L^2-C(R^2c)(R^2d)-$  から独立して選択されるメンバーである。

【0159】

いくつかの態様では、各  $R^6a$ 、 $R^6b$ 、および  $R^6c$  は、水素およびアルキルから独立して選択されるメンバーであり、 $R^4$  が  $-C(O)OR^6a$  である場合、 $R^6a$  はアルキルである。

【0160】

いくつかの態様では、各  $L^1$  は、結合および  $-O-$  から独立して選択されるメンバーであり、各  $L^2$  は、結合、 $-O-$ 、および  $-NR^4-$  から独立して選択されるメンバーである。

【0161】

さらにいくつかの態様では、 $R^2$  は水素である。

【0162】

いくつかの態様では、本発明の化合物は抗菌剤であり、細菌およびバイオフィルムに対して 3 つの作用を提供する。有利には、本発明の抗菌化合物は、バイオフィルムに対して特定の活性を有する。

【0163】

いくつかの態様では、本発明の化合物は、増加した数の鎖を有し、 $A$ ：バウマニに対するより有効な化合物を生成する。例えば、4 つのポリアミン鎖を有する化合物は、 $Pd(II)$  媒介による 5 - プロモイソフタルアルデヒドの二量体化、続いて還元的アミノ化により生成することができる (図 26)。

【0164】

いくつかの態様では、本発明の化合物は、疎水性骨格をカチオン性尾部と組み合わせ、これはバイオフィルム形成を阻害し、既成のバイオフィルムを破壊し、出現した浮遊性細菌を死滅させる機能を有する。いくつかの態様では、ポリアミン化合物は、疎水性部分の頭部およびポリアミン基を含む少なくとも 1 つの親水性部分の尾部を含んでもよい。ポリアミン化合物が 2 つ以上の親水性部分の尾部を含む場合、親水性部分の尾部は同じであってもよいし、あるいは親水性部分の尾部は異なってもよい。

【0165】

いくつかの実施形態では、抗菌組成物は、ポリアミン化合物および少なくとも 1 つの添加剤を含んでもよい。様々な添加剤を抗菌組成物に使用してもよい。非限定的な例として、添加剤は、バイオフィルム中の微生物の分散をさらに増強し、分散した微生物に対して抗菌効果を与え、バイオフィルムへの抗菌組成物の適用 / 投与を促進し、抗菌組成物の安定性を改善し、バイオフィルムへの抗菌組成物の放出 / 適用を制御するなどし得る。抗菌効果をさらに増強するための添加剤の非限定的な例は、殺生物剤および他の殺菌剤であり得る。非限定的な例として、抗菌組成物の投与を促進するための添加剤は、医療または医薬品用途に典型的に使用される薬学的に許容される担体、産業用途に典型的に使用される乳

10

20

30

40

50

化剤または分散剤を含んでもよい。

【0166】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書の態様および実施形態のいずれかに記載の化合物および賦形剤を含む抗菌組成物を提供する。いくつかの態様では、賦形剤は薬学的に許容される。

【0167】

抗菌組成物は、ポリアミン化合物および他の添加剤を選択することにより、および抗菌組成物中の各成分の量を調整することにより、バイオフィルムに対する所望のレベルの抗菌効果を提供するように製剤化され得る。いくつかの実施形態では、抗菌組成物は、バイオフィルムの形成を阻害するように製剤化され得る。いくつかの実施形態では、抗菌組成物は、バイオフィルムを破壊するように製剤化され得る。さらに他の実施形態では、抗菌組成物は、バイオフィルム中の実質的にすべての微生物を根絶するように製剤化され得る。

10

【0168】

任意の好適な量のポリアミンを本発明の組成物および方法で 사용할 ことができる。一般に、ポリアミンは、約 1 ppm ~ 約 100,000 ppm の範囲の濃度で使用される。本発明の組成物または方法で使用されるポリアミンの濃度は、例えば、約 1 ~ 約 100,000 ppm、もしくは約 10 ~ 約 10,000 ppm、もしくは約 100 ~ 約 1,000 ppm、もしくは約 1 ~ 約 100 ppm、もしくは約 1,000 ~ 約 10,000 ppm、または約 10,000 ~ 約 100,000 ppm であり得る。ポリアミンの濃度は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000、12,500、15,000、17,500、20,000、22,500、25,000、27,500、30,000、32,500、35,000、37,500、40,000、42,500、45,000、47,500、50,000、52,500、55,000、57,500、60,000、62,500、65,000、67,500、70,000、72,500、75,000、77,500、80,000、82,500、85,000、87,500、90,000、92,500、95,000、97,500、または約 100,000 ppm であり得る。ポリアミンの他の濃度は、使用される特定のポリアミン、もしあれば増強剤 (potentiating agent) の存在、または標的とされる微生物種を含む要因に一部依存して、本発明の組成物および方法に有用であり得る。

20

30

【0169】

上述のように、本明細書に示される例示的なポリアミン化合物および組成物は限定することを意図するものではない。

【0170】

合成

合成の一般的な手順を実施例 1 に示す。

40

【0171】

ジアミノプロパン置換骨格の合成は、既知のモノ - Boc 保護されたジアミノプロパンおよび市販のアルデヒドから容易になされる。この 3 つのステップの合成手順は、還元的アミノ化 (Baxter, E. W. & Reitz, A. B. Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents. Org Reac 1, 59 (2004))、および Boc 基の酸性除去を介して進める。ノルスペルミジン類似体 R<sup>a</sup> 側鎖は、モノ - Boc 保護ノルスペルミジンから同様の方法で調製することができる。HCl 塩の最終的な再結晶まで精製は必要なく、これにより、これらの化合物を大規模に簡単に調製するこ

50

とが可能となる。

【0172】

合成方法は、ポリアミンをジ-*t*-ブチルジカーボネート化合物[(Boc)<sub>2</sub>O]と反応させて、ポリアミンの少なくとも1つの末端アミン基を保護する一方で、ポリアミンの少なくとも1つの末端アミン基を保護しないでおくことを含み得る。少なくとも1つの保護されていない末端アミンを有する得られたBoc-ポリアミンを置換アリールアルデヒドと反応させる。次いで、得られた生成物を水素化物還元剤(例えば、NaBH<sub>4</sub>またはLiAlH<sub>4</sub>)などで還元して、少なくとも1つの親水性ポリアミン鎖上の末端アミン基がBoc保護されている対応するポリアミン結合体を提供する。次いで、Boc保護末端アミン基は、酸加水分解などにより脱保護され、ポリアミン化合物に疎水性アリール基および少なくとも1つの親水性ポリアミン鎖を提供する。

10

【0173】

用途および関連する組成物

本明細書に記載されるように、バイオフィームはまた、非常に様々な生物学的操作、医学的操作、および処理操作に影響を及ぼすことができる。ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせを使用する方法および処置には、バイオフィームを死滅させ、分散させ、処置し、低減させること、またはバイオフィーム形成を防止もしくは阻害することが含まれ得る。

【0174】

いくつかの実施形態では、本発明は、バイオフィームを分散または死滅させる方法を提供し、この方法は、バイオフィームを抗バイオフィーム組成物で処理し、それにより、バイオフィームを効果的に分散または死滅させるステップを含み、この方法は、本明細書に記載の実施形態または態様のいずれかに記載のポリアミン化合物または組成物の使用を含む、それから本質的になる、またはそれからなる。

20

【0175】

いくつかの態様では、バイオフィームを抗バイオフィーム組成物で処置するステップは、バイオフィームを効果的に分散させる。

【0176】

別の実施形態では、本発明は、バイオフィームの形成を阻害する方法を提供し、この方法は、本明細書の実施形態または態様のいずれかに記載のポリアミン組成物で浮遊性細菌を処置し、それにより、バイオフィームへの浮遊性細菌の取り込みを阻害するステップを含む。

30

【0177】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物は、グラム陰性またはグラム陽性細菌から構成されるバイオフィームに対して増強された抗菌効果を示し得る。ポリアミン化合物は、マイコバクテリアからなるバイオフィームに対して増強された抗菌効果を示し得る。

【0178】

いくつかの態様では、バイオフィームを死滅させ、分散させ、除去し、処置し、もしくは低減し、またはバイオフィーム形成を防止もしくは阻害する方法は、バイオフィームを有効量の本発明の組成物と接触させることを含む。

40

【0179】

いくつかの態様では、バイオフィームの形成が阻害される。他の態様では、既に形成されたバイオフィームが分散される。さらに他の態様では、バイオフィームを含む実質的にすべての細胞を死滅させる。

【0180】

いくつかの実施形態では、本発明は、バイオフィームを死滅させ、分散させ、処置し、もしくは低減し、またはバイオフィーム形成を防止もしくは阻害する方法を提供し、この方法は、バイオフィームまたは表面上にバイオフィームが配置された該表面を有効量のポリアミン化合物と接触させることを含む。

【0181】

50

いくつかの態様では、表面は、医療デバイス、創傷被覆材 (wound dressing)、コンタクトレンズ、または口腔デバイス (oral device) を含む。いくつかの態様では、医療デバイスは、クランプ、鉗子、はさみ、スキンフック (skin hook)、チューブ、針、開創器、スケーラー、ドリル、ノミ、やすり、のこぎり、カテーテル、整形外科用デバイス、人工心臓弁、人工関節、人工音声、ステント、シャント、ペースメーカー、手術用ピン、人工呼吸器 (respirator)、人工呼吸器 (ventilator)、内視鏡、およびそれらの組み合わせから選択される。

【0182】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書の実施形態または態様のいずれかに記載のポリアミン化合物または組成物を使用することを含む、それから本質的になる、またはそれからなる。

10

【0183】

いくつかの態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態または態様のいずれかからのポリアミン化合物または組成物を使用することを含む、それから本質的になる、またはそれからなる方法を提供する。

【0184】

いくつかの実施形態では、本発明は、創傷治癒を促進する方法を提供し、この方法は、患者を抗菌組成物で処置し、それにより、患者における創傷の治癒を促進するステップを含み、ここで、抗バイオフィーム組成物は、本明細書に記載の実施形態または態様のいずれかから選択されるポリアミン化合物を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる。

20

【0185】

いくつかの実施形態では、本発明は、バイオフィームを分散または死滅させる方法を提供し、この方法は、バイオフィームを抗バイオフィーム組成物で処理し、それにより、バイオフィームを効果的に分散または死滅させるステップを含み、ここで、抗バイオフィーム組成物は、本明細書に記載の実施形態または態様のいずれかから選択されるポリアミン化合物を含む、それから本質的になる、またはそれからなる。

【0186】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物との組み合わせは、グラム陰性細菌およびグラム陽性細菌 (従来の抗生物質に耐性である株を含む)、マイコバクテリア (マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*))、エンベロープ形成 (enveloped) ウイルス、真菌、さらには形質転換細胞または癌細胞を処置するために使用され得る。

30

【0187】

本明細書に記載の化合物、組成物、および方法は、バイオフィームを死滅させる、分散させる、処置する、減少させる、またはバイオフィーム形成を予防もしくは阻害するために使用することができる。例示的な方法では、バイオフィームは、バイオフィーム形成細菌によって形成される。細菌は、グラム陰性細菌種またはグラム陽性細菌種であり得る。そのような細菌の非限定的な例には、アクチノバチルス属のメンバー (アクチノバチルス・アクチノミセテムコミタンス (*Actinobacillus actinomyces* comitans) など)、アシネトバクター属のメンバー (アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*) など)、エロモナス属のメンバー、ボルデテラ属のメンバー (百日咳菌 (*Bordetella pertussis*))、ボルデテラ・ブロンキセプティカ (*Bordetella bronchiseptica*)、またはボルデテラ・パラパーツシス (*Bordetella parapertussis*) など)、プレビバチルス属のメンバー、ブルセラ属のメンバー、バクテロイデス属のメンバー (バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*) など)、パークホルデリア属のメンバー (パークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) またはパークホルデリア・シュードマレイ (*Burkholderia pseudomallei*) など)、ボレリア属のメンバー (ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*) など)、バチルス属のメンバー (バチルス・アンシラシス (*Bacillus anthracis*))、またはバチルス・サブチリス (*Bacillus subtilis*)

40

50



) など)、カンピロバクター属のメンバー(カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*) など)、カブノサイトファーガ属のメンバー、カルジオバクテリウム属のメンバー(カルジオバクテリウム・ホミニス(*Cardiobacterium hominis*) など)、シトロバクター属のメンバー、クロストリジウム属のメンバー(破傷風菌(*Clostridium tetani*) またはクロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*) など)、クラミジア属のメンバー(クラミジア・トラコマチス(*Chlamydia trachomatis*)、肺炎クラミジア(*Chlamydia pneumoniae*)、またはオウム病クラミジア(*Chlamydia psittaci*) など)、エイケネラ属のメンバー(エイケネラ・コロデンス(*Eikenella corrodens*) など)、エンテロバクター属のメンバー、エンテロバクター属のメンバー、エシェリヒア属のメンバー(大腸菌(*Escherichia coli*) など)、フランシセラ属のメンバー(フランシセラ・ツラレンシス(*Francisella tularensis*) など)、フソバクテリウム属のメンバー、フラボバクテリウム属のメンバー、ヘモフィルス属のメンバー(軟性下疳菌(*Haemophilus ducreyi*) またはヘモフィルス・インフルエンザ(*Haemophilus influenzae*) など)、ヘリコバクター属のメンバー(ヘリコバクター・ピロリなど)、キングラ属のメンバー(キングラ・キング(*Kingella kingae*) など)、クレブシエラ属のメンバー(クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*) など)、レジオネラ属のメンバー(レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*) など)、リステリア属のメンバー(リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*) など)、レプトスピラ属のメンバー、モラクセラ属のメンバー(モラクセラ・カタラーリス(*Moraxella catarrhalis*) など)、モーガネラ属のメンバー、マイコプラズマ属のメンバー(マイコプラズマ・ホミニス(*Mycoplasma hominis*) またはマイコプラズマ・ニューモニエ(*Mycoplasma pneumoniae*) など)、マイコバクテリウム属のメンバー(結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・レプラエ(*Mycobacterium leprae*) など)、ナイセリア属のメンバー(淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*) または髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*))、パストツレラ属のメンバー(パストツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*) など)、プロテウス属のメンバー(プロテウス・ブルガリス(*Proteus vulgaris*) またはプロテウス・ミラビリス(*Proteus mirabilis*) など)、プレボテラ属のメンバー、プレシオモナス属のメンバー(プレシオモナス・シゲロイデス(*Plesiomonas shigelloides*) など)、シュードモナス属のメンバー(緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) など)、プロビデンシア属のメンバー、リケッチア属のメンバー(斑点熱リケッチア(*Rickettsia rickettsii*) または発疹熱リケッチア(*Rickettsia typhi*) など)、ステノトロホモナス属のメンバー(ステノトロホモナス・マルトフィリア(*Stenotrophomonas maltophilia*) など)、スタフィロコッカス属のメンバー(黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) または表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*) など)、ストレプトコッカス属のメンバー(緑色連鎖球菌(*Streptococcus viridans*)、膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)(A群)、溶血性連鎖球菌(*Streptococcus agalactiae*)(B群))、ストレプトコッカス・ボビス、または肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*))、ストレプトマイセス属のメンバー(ストレプトマイセス・ハイグロスコピカス(*Streptomyces hygroscopicus*) など)、サルモネラ属のメンバー(サルモネラ・エンテリティディス(*Salmonella enteritidis*)、サルモネラ・チフス(*Salmonella typhi*)、またはサルモネラ・ティフィムリウム(*Salmonella typhimurium*) など)、セラチア属のメンバー(セラチア・マルセッセンス(*Serratia marcescens*)) など)、シゲラ属のメンバー、スピリルム属のメンバー(スピリルム・マイナス(*Spirillum minus*) など)、トレポネーマ属のメンバー(梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum*) など)、バイヨネラ属のメンバー、ビブリオ属のメンバー(ビブリオ・コレラ(*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリティカス(*Vibrio parahaemolyticus*)、ビブリオ・バルニフィカス(*Vibrio vulnificus*) など)、エルシニア属のメンバー(エルシニア・エンテロコリチカ(*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスティス(*Yersinia pestis*)、またはエルシニア・シュードツベルクローシス(*Yersinia pseudotuberculosis*) など)、およびキサントモナス属のメンバー(キサントモナス・マルトフィリア(*Xan*

10

20

30

40

50

thomonas maltophilia) など) が含まれる。

【0188】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物、組成物、または方法に曝露されるバイオフィルムは、グラム陰性細菌またはグラム陽性細菌を含んでもよい。いくつかの実施形態では、細菌はマイコバクテリアである。

【0189】

いくつかの態様では、バイオフィルムは抗生物質耐性細菌種を含む。

【0190】

ポリアミン化合物を含む抗菌化合物、組成物、および方法は、様々な環境においてバイオフィルムを制御し、予防し、または死滅させるために使用され得る。いくつかの実施形態では、それらは、ヒトまたは他の動物を含む対象におけるバイオフィルムを処置するために使用され得る。いくつかの実施形態では、それらは、医療デバイス、創傷包帯、コンタクトレンズ、口腔機器などの医療用途でバイオフィルムを処置するために使用され得る。いくつかの実施形態では、バイオフィルム関連障害を処置または予防するために使用され得る。いくつかの実施形態では、それらは、石油パイプライン、水パイプライン、製造現場での水処理、工業用フラッシュ (flush) 溶液、工業用洗浄水、工業用コーティングなどの工業用途においてバイオフィルムを処理するために使用され得る。いくつかの実施形態では、それらは、家庭用および衛生用途のために使用され得る。いくつかの実施形態では、それらは、水質浄化、作物処理などの農業用途に使用され得る。いくつかの実施形態では、それらは、肉用スプレー剤 (meat sprays)、果物および野菜の消毒剤などの食品調製用途に使用され得る。

【0191】

いくつかの態様では、方法は、物体を抗バイオフィルム組成物でコーティングするステップを含む。いくつかの態様では、方法は、コンタクトレンズを抗バイオフィルム組成物で処置するステップを含む。

【0192】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物の組み合わせは、工業用途、例えば、石油パイプライン、水処理、水パイプライン、フラッキング水衛生 (fracking water sanitation)、乳生産施設パイプラインのフラッシュ溶液 (flush solution)、油田、紙およびパルプの生産、機械加工液 (machining fluids)、船舶のコーティング、出荷、塗料、手すり消毒剤、水濾過、生物付着 (biofouling) および生物腐食、天然ガスパイプライン処理、HVACユニットなどでの使用に関する。

【0193】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物との組み合わせは、家庭用用途、例えば、消毒用ワイプ (sanitizing wipes)、クレンザー、便器インサート (toilet bowl inserts)、ベビーケア製品、玩具などでの使用に関する。

【0194】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物との組み合わせは、環境用途、例えば農業、水質浄化、水処理、作物処理などでの使用に関する。

【0195】

いくつかの態様では、方法は、パイプを抗バイオフィルム組成物で処置するステップを含む。いくつかの態様では、方法は、加熱塔または冷却塔を抗バイオフィルム組成物で処置するステップを含む。

【0196】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物との組み合わせは、食品製造、例えば、果物および野菜の消毒剤、食品製造施設での水システム、肉用スプレー剤、冷却システムの消毒剤、空気濾過ユニット、飼料、

10

20

30

40

50

包装などでの使用に関する。

【0197】

いくつかの態様では、抗バイオフィルム組成物は塗料である。

【0198】

いくつかの態様では、方法は、バイオフィルム関連障害を有する患者を処置するステップを含む。いくつかの態様では、患者は免疫不全ではない。いくつかの代替の態様では、患者は免疫不全（例えば、糖尿病）である。

【0199】

本開示のいくつかの態様は、有効量の本発明のポリアミン化合物を対象に投与することを含む、バイオフィルム関連障害の処置を必要とする対象においてバイオフィルム関連障害を処置する方法に関する。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、組成物は、真皮および粘膜表面ならびにそれらの組み合わせの群から選択される対象の表面に投与される。他の実施形態では、表面は、口腔表面、皮膚表面、尿路表面、膣路表面、または肺表面である。

【0201】

いくつかの実施形態では、組成物は、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、経口、経鼻、または局所投与、およびそれらの組み合わせにより対象に投与される。

【0202】

いくつかの態様では、対象が処置される。対象は、霊長類（例えば、カニクイザルなどのサル、チンパンジー、およびヒト）を含むがこれらに限定されない哺乳類であり得る。対象は、トリ（ウズラ、ニワトリ、七面鳥など）、家畜（例えば、ウシ、ヤギ、ウマ、ブタ、ヒツジ）、ペット（例えば、ネコ、イヌ、またはモルモット、ラット、もしくはマウス）、または実験動物（例えば、障害用の動物モデル）などの非ヒト動物であり得る。非限定的な代表的対象は、ヒトの乳児、思春期前の小児、青年、成人、または高齢者／高齢成人であり得る。

20

【0203】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0204】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする対象は、本明細書に記載の1つ以上の感染症または障害を患っている対象であり得る。いくつかの態様では、対象は、生物学的に関連する表面上または表面でバイオフィルムを発達させるリスクがあるか、またはそのようなバイオフィルムを既に発達させている。リスクのあるそのような対象は、バイオフィルム産生関連障害／状態の発症もしくは発達を阻害するために、またはバイオフィルム関連障害もしくは状態の再発、発症、もしくは発達を予防するために、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせによる処置の候補であり得る。そのような対象は、当業者には臨床的に明らかであるかまたは検出可能であるが、まだ十分に形成されていない、未熟なバイオフィルムを宿し得る。バイオフィルムを発達させるリスクのある対象は、医療デバイスなどの留置デバイスの埋め込みが予定されている対象でもあり得る。バイオフィルムを発達させるリスクは、バイオフィルム関連疾患（嚢胞性線維症に関連するチャネルトランスポーター変異の存在など）を発症する傾向によるものであり得る。そのような対象では、バイオフィルム関連障害は初期段階であり得、例えば、細菌感染またはバイオフィルム形成はまだ検出されない。

30

40

【0205】

いくつかの実施形態では、バイオフィルム関連障害は、細菌感染、肺炎、嚢胞性線維症、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患、および尿路感染、ならびにそれらの組み合わせを伴う創傷から選択される。他の実施形態では、バイオフィルム関連障害は医療デバイス関連感染症である。さらなる実施形態では、バイオフィルム関連障害は、歯周病、例えば、歯肉炎、歯周炎、または口臭である。なおさらなる実施形態では、バイオフィルム関連障害は細菌によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、細菌は、グラム陰性細菌またはグラム

50

陽性細菌である。さらに他の実施形態では、細菌は、アクチノバチルス属、アシネトバクター属、エロモナス属、ボルデテラ属、プレビバチルス属、ブルセラ属、バクテロイデス属、バークホルデリア属、ボレリア属、バチルス属、カンピロバクター属、カブノサイトファーガ属、カルディオバクテリウム属、シトロバクター属、クロストリジウム属、クラミジア属、エイケネラ属、エンテロバクター属、エシェリヒア属、エンテムバクター (Entembacter) 属、フランシセラ属、フソバクテリウム属、フラボバクテリウム属、ヘモフィルス属、ヘリコバクター属、キングラ属、クレブシエラ属、レジオネラ属、リステリア属、レプトスピラ属、モラクセラ属、モルガネラ属、マイコプラズマ属、マイコバクテリウム属、ナイセリア属、パスツレラ属、プロテウス属、プレボテラ属、プレシオモナス属、シュードモナス属、プロビデンシア属、リケッチア属、ステノトロホモナス属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、ストレプトマイセス属、サルモネラ属、セラチア属、シゲラ属、スピリルム属、トレポネーマ属、ベイロネラ属、ビブリオ属、エルシニア属、またはキサントモナス属のものである。

10

#### 【0206】

バイオフィルム関連障害の非限定的な例には、中耳炎、前立腺炎、膀胱炎、気管支拡張症、細菌性心内膜炎、骨髄炎、齲蝕、歯周病、感染性腎結石、に座瘡、在郷軍人病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、および嚢胞性線維症が含まれる。1つの特定の例では、嚢胞性線維症を有する対象は、肺および消化管においてバイオフィルムの蓄積を示す。肺気腫および慢性気管支炎などのCOPDを患っている対象は、気道を通して、その後に肺から出る気流が慢性的に閉塞する、気道の特徴的な炎症を示す。

20

#### 【0207】

バイオフィルム関連障害は、埋め込み/挿入デバイスに由来する感染、胆管ステントからの感染などの医療デバイス関連感染、整形外科用インプラント感染、およびカテーテル関連感染 (腎臓、血管、腹膜) も包含し得る。感染は、皮膚または軟部組織の完全性が損なわれた部位からも発生し得る。非限定的な例には、皮膚炎、末梢血管疾患からの潰瘍、熱傷、および外傷が含まれる。例えば、肺炎連鎖球菌などのグラム陽性菌は、そのような組織において日和見感染を引き起こし得る。熱傷部位に感染する肺炎連鎖球菌の能力は、例えば、皮膚の破壊、熱傷に関連する免疫欠如、および抗生物質選択により増強される。

#### 【0208】

さらに他の実施形態では、バイオフィルム関連障害は、肺炎、嚢胞性線維症、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患、または尿路感染症である。いくつかの実施形態では、バイオフィルム関連障害は、医療デバイス関連感染症である。

30

#### 【0209】

他の態様では、本開示は、ポリアミン化合物を1つ以上の追加の活性組成物と組み合わせて含む工業用、治療用、または医薬組成物などの、化合物、組成物、または方法の特徴とする。

#### 【0210】

いくつかの例では、ポリアミン化合物は、単独でまたは第2の薬剤、例えば殺生物剤、抗生物質、または抗菌剤と組み合わせて投与され、それにより、細菌のバイオフィルムを死滅させ、分散させ、処置し、低減し、予防し、または阻害することとができる。抗生物質は、逐次的または同時のいずれかでポリアミン化合物と共投与することができる。

40

#### 【0211】

抗生物質は、細菌の増殖を阻害するか、または細菌を死滅させることができる当業者に既知の任意の化合物であり得る。抗生物質の有用な非限定的な例には、リンコサミド (クリンドマイシン) ; クロラムフェニコール ; テトラサイクリン (テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリンなど) ; アミノグリコシド (ゲンタマイシン、トブラマイシン、ネチルマイシン、スミカシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ネオマイシンなど) ; -ラクタム (ペニシリン、セファロスポリン、イミペネム、アズトレオナムなど) ; 糖ペプチド抗生物質 (バンコマイシンなど) ; ポリペプチド抗生物質 (バシトラシンなど) ; マクロライド

50

(エリスロマイシン)、アンホテリシン；スルホンアミド(スルファニルアミド、スルファメトキサゾール、スルファセタミド、スルファジアジン、スルフィソキサゾール、スルファシチン、スルファドキシム、マフェニド、p - アミノ安息香酸、トリメトプリム - スルファメトキサゾールなど)；メテナミン；ニトロフラントイン；フェナゾピリジン；トリメトプリム；リファンピシン；メトロニダゾール；セファゾリン；リンコマイシン；スベクチノマイシン；ムピロシン；キノロン(ナリジキシン酸、シノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、ペルフロキサシン、オフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、レボフロキサシンなど)；ノボピオシン；ポリミキシン；グラミシジン；および抗シュードモナール(カルベニシリン、カルベニシリンインダニル、チカルシリン、アズロシリン、メズロシリン、ピペラシリンなど)またはそれらの塩もしくは変形物(variant)が含まれる。このような抗生物質は、例えば、第一三共(ニュージャージー州パーシッパニー)、メルク(ニュージャージー州ホワイトハウスステーション)、ファイザー(ニューヨーク州ニューヨーク)、グラクソスミスクライン(リサーチトライアングルパーク、ノースカロライナ州)、ジョンソン&ジョンソン(ニュージャージー州ニューブランズウィック)、アストラゼネカ(デラウェア州ウィルミントン)、ノバルティス(ニュージャージー州イーストハノーバー)、およびサノフィ・アベンティス(ニュージャージー州ブリッジウォーター)から市販されている。使用される抗生物質は、細菌感染の種類によって異なる。

10

#### 【0212】

追加の既知の殺生物剤には、ピグアニド、クロルヘキシジン、トリクロサン、二酸化塩素などが含まれる。

20

#### 【0213】

抗菌剤の有用な例には、ピリチオン、特に亜鉛錯体(ZPT)；Octopirox(登録商標)；ジメチルジメチロールヒダントイン(Glydant(登録商標))；メチルクロロイソチアゾリノン/メチルイソチアゾリノン(KathonCG(登録商標))；亜硫酸ナトリウム；亜硫酸水素ナトリウム；イミダゾリジニル尿素(Germall 115(登録商標))、ジアゾリジニル尿素(Germall II(登録商標))；ベンジルアルコール；2 - プロモ - 2 - ニトロプロパン - 1, 3 - ジオール(Bronopol(登録商標))；ホルマリン(ホルムアルデヒド)；ヨードプロペニルブチルカルバメート(Polyphase PI00(登録商標))；クロロアセトアミド；メタンアミン；メチルジプロモニトリルグルタロニトリル(1, 2 - ジプロモ - 2, 4 - ジシアノブタンまたはTektamer(登録商標))；グルタルアルデヒド；5 - プロモ - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジオキサン(Bronidox(登録商標))；フェネチルアルコール；o - フェニルフェノール/ナトリウムo - フェニルフェノール；ヒドロキシメチルグリシン酸ナトリウム(Suttocide A(登録商標))；ポリメトキシ二環式オキサゾリジン(Nuosept C(登録商標))；ジメトキサン；チメロサル；ジクロロベンジルアルコール；カプタン(captan)；クロルフェネシン；ジクロロフェン；クロルブタノール；ラウリン酸グリセリル；ハロゲン化ジフェニルエーテル；2, 4, 4' - トリクロロ - 2' - ヒドロキシ - ジフェニルエーテル(Triclosan(登録商標)またはTCS)；2, 2' - ジヒドロキシ - 5, 5' - ジプロモ - ジフェニルエーテル；フェノール化合物；フェノール；2 - メチルフェノール；3 - メチルフェノール；4 - メチルフェノール；4 - エチルフェノール；2, 4 - ジメチルフェノール；2, 5 - ジメチルフェノール；3, 4 - ジメチルフェノール；2, 6 - ジメチルフェノール；4 - n - プロピルフェノール；4 - n - ブチルフェノール；4 - n - アミルフェノール；4 - tert - アミルフェノール；4 - n - ヘキシルフェノール；4 - n - ヘプチルフェノール；モノおよびポリアルキルおよび芳香族ハロフェノール；p - クロロフェノール；メチルp - クロロフェノール；エチルp - クロロフェノール；n - プロピルp - クロロフェノール；n - ブチルp - クロロフェノール；n - アミルp - クロロフェノール；sec - アミルp - クロロフェノール；シクロヘキシルp - クロロフェノール；n - ヘプチルp - クロロフェノール；n - オクチルp - クロロフェノール；o - クロロフェノール；メチルo - クロロフェノール

30

40

50

ール；エチル *o* - クロロフェノール；*n* - プロピル *o* - クロロフェノール；*n* - ブチル *o* - クロロフェノール；*n* - アミル *o* - クロロフェノール；*tert* - アミル *o* - クロロフェノール；*n* - ヘキシル *o* - クロロフェノール；*n* - ヘプチル *o* - クロロフェノール；*o* - ベンジル *p* - クロロフェノール；*o* - ベンジル - *m* - メチル *p* - クロロフェノール；*o* - ベンジル - *m*，*m* - ジメチル - *p* - クロロフェノール；*o* - フェニルエチル - *p* - クロロフェノール；*o* - フェニルエチル - *m* - メチル *p* - クロロフェノール；3 - メチル *p* - クロロフェノール；3，5 - ジメチル *p* - クロロフェノール；6 - エチル - 3 - メチル *p* - クロロフェノール；6 - *n* - プロピル - 3 - メチル - *p* - クロロフェノール；6 - イソプロピル - 3 - メチル - *p* - クロロフェノール；2 - エチル - 3，5 - ジメチル *p* - クロロフェノール；6 - *sec* - ブチル - 3 - メチル *p* - クロロフェノール；2 - イソプロピル - 3，5 - ジメチル *p* - クロロフェノール；6 - ジエチルメチル - 3 - メチル *p* - クロロフェノール；6 - イソプロピル - 2 - エチル - 3 - メチル *p* - クロロフェノール；2 - *sec* - アミル - 3，5 - ジメチル *p* - クロロフェノール；2 - ジエチルメチル - 3，5 - ジメチル *p* - クロロフェノール；6 - *sec* - オクチル - 3 - メチル *p* - クロロフェノール；*p* - クロロ - *m* - クレゾール；*p* - プロモフェノール；メチル *p* - プロモフェノール；エチル *p* - プロモフェノール；*n* - プロピル *p* - プロモフェノール；*n* - ブチル *p* - プロモフェノール；*n* - アミル *p* - プロモフェノール；*sec* - アミル *p* - プロモフェノール；*n* - ヘキシル *p* - プロモフェノール；シクロヘキシル *p* - プロモフェノール；*o* - プロモフェノール；*tert* - アミル *o* - プロモフェノール；*n* - ヘキシル *o* - プロモフェノール；*n* - プロピル - *m*，*m* - ジメチル - *o* - プロモフェノール；2 - フェニルフェノール；4 - クロロ - 2 - メチルフェノール；4 - クロロ - 3 - メチルフェノール；4 - クロロ - 3，5 - ジメチルフェノール；2，4 - ジクロロ - 3，5 - ジメチルフェノール；3，4，5，6 - テトラプロモ - 2 - メチル - フェノール；5 - メチル - 2 - ペンチルフェノール；4 - イソプロピル - 3 - メチルフェノール；*p* - クロロ - *m* - キシレノール（PCMX）；クロロチモール；フェノキシエタノール；フェノキシイソプロパノール；5 - クロロ - 2 - ヒドロキシジフェニルメタン；レゾルシノールおよびその誘導体；レゾルシノール；メチルレゾルシノール；エチルレゾルシノール；*n* - プロピルレゾルシノール；*n* - ブチルレゾルシノール；*n* - アミルレゾルシノール；*n* - ヘキシルレゾルシノール；*n* - ヘプチルレゾルシノール；*n* - オクチルレゾルシノール；*n* - ノニルレゾルシノール；フェニルレゾルシノール；ベンジルレゾルシノール；フェニルエチルレゾルシノール；フェニルプロピルレゾルシノール；*p* - クロロベンジルレゾルシノール；5 - クロロ 2，4 - ジヒドロキシジフェニルメタン；4' - クロロ 2，4 - ジヒドロキシジフェニルメタン；5 - プロモ 2，4 - ジヒドロキシジフェニルメタン；4' - プロモ 2，4 - ジヒドロキシジフェニルメタン；ビスフェノール化合物；2，2' - メチレンビス - （4 - クロロフェノール）；2，2' - メチレンビス - （3，4，6 - トリクロロフェノール）；2，2' - メチレンビス（4 - クロロ - 6 - プロモフェノール）；ビス（2 - ヒドロキシ - 3，5 - ジクロロフェニル）スルフィド；ビス（2 - ヒドロキシ - 5 - クロロベンジル）スルフィド；安息香酸エステル（パラベン）；メチルパラベン；プロピルパラベン；ブチルパラベン；エチルパラベン；イソプロピルパラベン；イソブチルパラベン；ベンジルパラベン；メチルパラベンナトリウム；プロピルパラベンナトリウム；ハロゲン化カルバニリド；3，4，4' - トリクロロカルバニリド（例えば、Tri clo car ban（登録商標）またはTCC）；3 - トリフルオロメチル - 4，4' - ジクロロカルバニリド；3，3'，4 - トリクロロカルバニリド；クロロヘキシジンおよびそのジグルコネート；二酢酸塩および二塩酸塩；ウンデセン酸；チアベンダゾール、ヘキセチジン；およびポリ（ヘキサメチレンピグアニド）塩酸塩（Cosmo cil（登録商標））が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0214】

本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態では、方法は、殺生物剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、殺生物剤は抗生物質である。

## 【0215】

10

20

30

40

50

ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせを対象に投与する場合、本明細書の化合物または組成物を医薬組成物に組み込むことができる。ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせは、薬学的に許容される塩または誘導体として医薬組成物に組み込むことができる。本発明のポリアミン化合物のいくつかの薬学的に許容される誘導体は、水溶性を増加させる化学基を含んでもよい。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」とは、本明細書に記載のポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせとともに対象に投与することができる、その薬理活性を破壊しない担体を意味する。薬学的に許容される担体には、例えば、薬学的投与に適合する溶媒、結合剤、分散媒、コーティング、防腐剤、着色剤、等張剤、および吸収遅延剤などが含まれる。補助的な活性化合物も組成物に組み込むことができる。

10

#### 【0216】

使用することができる薬学的に許容される担体の非限定的な例には、ポリ(エチレン - c o - 酢酸ビニル)、PVA、部分加水分解ポリ(エチレン - c o - 酢酸ビニル)、ポリ(エチレン - c o - 酢酸ビニル - c o - ビニルアルコール)、架橋ポリ(エチレン - c o - 酢酸ビニル)、架橋部分加水分解ポリ(エチレン - c o - 酢酸ビニル)、架橋ポリ(エチレン - c o - 酢酸ビニル - c o - ビニルアルコール)、ポリ-D, L - 乳酸、ポリ-L - 乳酸、ポリグリコール酸、PGA、乳酸とグリコール酸との共重合体(PLGA)、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン、ポリ(無水物)、ポリカプロラクトンとポリエチレングリコールとの共重合体、ポリ乳酸とポリエチレングリコールとの共重合体、ポリエチレングリコール、ならびにそれらの組み合わせおよび混合物が含まれる。

20

#### 【0217】

他の担体には、例えば、水性ゼラチン、水性タンパク質、ポリマー担体、架橋剤、またはそれらの組み合わせが含まれる。他の例では、担体は、マトリックスである。さらに別の例では、担体には、水、薬学的に許容可能な緩衝塩、薬学的に許容可能な緩衝液、薬学的に許容可能な抗酸化剤、アスコルビン酸、1つ以上の低分子量の薬学的に許容可能なポリペプチド、約2 ~ 約10個のアミノ酸残基を含むペプチド、1つ以上の薬学的に許容されるタンパク質、1つ以上の薬学的に許容されるアミノ酸、ヒトに必須のアミノ酸、1つ以上の薬学的に許容される炭水化物、1つ以上の薬学的に許容される炭水化物由来材料、非還元糖、グルコース、スクロース、ソルビトール、トレハロース、マンニトール、マルトデキストリン、デキストリン、シクロデキストリン、薬学的に許容されるキレート剤、EDTA、DTPA、二価金属イオン用のキレート剤、三価金属イオン用のキレート剤、グルタチオン、薬学的に許容される非特異的血清アルブミン、またはそれらの組み合わせが含まれる。

30

#### 【0218】

他の実施形態では、組成物はまた、薬学的に許容される担体を含むことができる。さらに他の実施形態では、有効量は、バイオフィーム関連障害を処置または予防するのに有効な量である。いくつかの実施形態では、有効量は、表面上のバイオフィームを処置または予防するのに有効な量を含む。

#### 【0219】

いくつかの実施形態では、本明細書で論じられる組成物は、表面への適用に好適な薬剤をさらに含む。他の実施形態では、組成物は、洗浄液、被覆剤(dressing)、創傷用ゲル、または合成組織として製剤化される。さらなる実施形態では、組成物は、錠剤、丸剤、トローチ剤、カプセル剤、エアロゾルスプレー、溶液、懸濁剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、または気泡剤として製剤化される。一部の実施形態では、組成物は、非経口(例えば、静脈内)、皮内、皮下、経口(例えば吸入)、経皮(局所)、経粘膜、腔、または直腸投与用に製剤化される。

40

#### 【0220】

本開示の別の態様は、生体液およびポリアミン化合物と接触する可能性が高い表面を含む、バイオフィーム耐性医療デバイスに関する。いくつかの実施形態では、医療デバイスは

50

、上記表面上にコーティングするかまたは上記表面に浸透させるポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物との組み合わせをさらに含む。

【0221】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物との組み合わせは、徐放性製剤として製剤化される。

【0222】

いくつかの実施形態では、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と少なくとも1つの他の組成物との組み合わせは、医療用途、例えば医療デバイス用の能動放出または受動抗菌コーティング、開いた創傷用の洗浄液、口腔内洗浄剤、練り歯磨き添加剤、手の消毒剤、全身予防用抗生物質、カテーテル用のロック溶液(lock solutions)、灌注およびコンタクトレンズクリーナー用点眼液、予防用の歯科用インサート材、高レベルの消毒剤、赤痢菌、クリプトスポリジウム、コレラ菌、またはクロストリジウム・ディフィシレによって引き起こされる感染症処置用の消化管(GI)経口薬、多発性骨髄腫、骨肉腫、リンパ腫、または他の形態の癌を含む癌処置、感染症、口内炎、乾癬、ヘルペス、慢性創傷、おむつかぶれ、爪真菌症(水虫)、爪白癬(足の爪の真菌)、潰瘍、または座瘡などの皮膚合併症を処置するための局所軟膏などでの使用に関する。

10

【0223】

いくつかの実施形態では、基剤は、液体、ゲル、ペースト、または粉末から選択される。さらなる実施形態では、組成物は、シャンプー、入浴剤、ヘアケア製剤、石鹸、ローション、クリーム、消臭剤、スキンケア製剤、化粧品パーソナルケア製剤、肌に直接触れる(intimate)衛生製剤、フットケア製剤、光保護製剤、皮膚の日焼け用製剤、防虫剤、制汗剤、シェービング製剤、脱毛製剤、香料製剤、歯のケア、義歯ケア、口腔ケア製剤、およびそれらの組み合わせから選択される。

20

【0224】

ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせを含む医薬組成物は、当業者に既知であるその意図された投与経路に適合するように製剤化することができる。投与経路の非限定的な例には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口(例えば、吸入)、経皮(局所)、経粘膜、腔、および直腸投与が含まれる。非経口、皮内、または皮下投与に使用される溶液または懸濁液には、次の成分が含まれる:注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤;ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤;アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムなどの酸化防止剤;エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤;酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度調整剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基を使用して調整することができる。非経口製剤は、アンプル、使い捨てシリンジ、またはガラスもしくはプラスチック製の複数用量用のバイアルに封入することができる。

30

【0225】

注射での使用に好適な医薬組成物には、滅菌水溶液(水溶性の場合)または分散液、および滅菌注射用溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。静脈内投与の場合、好適な担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL(商標)(BASF、ニュージャージー州パーシッパニー)、またはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)が含まれる。すべての場合において、組成物は無菌であり得、注射容易性(easy syringability)が存在する程度まで流動性であり得る。組成物は製造および保管条件下で安定しているべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合は必要な粒子サイズの維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラ

40

50



ベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、または塩化ナトリウムを組成物に含めることが望ましい場合がある。注射用組成物の長期の吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物に含めることにより達成することができる（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, Gennaro, ed. (2006)を参照のこと）。

#### 【0226】

滅菌注射用溶液は、ポリアミン化合物、またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせを、必要に応じて、上に列挙した成分の1つまたは組み合わせとともに適切な溶媒に必要な量で組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、活性化合物を、基本的な分散媒および上記の列挙からの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルに組み込むことにより調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、調製方法は、限定するものではないが、真空乾燥および凍結乾燥を含み、これにより、活性成分および任意の追加の所望の成分の粉末が先に滅菌濾過したその溶液から得られる。

10

#### 【0227】

経口用組成物は、不活性希釈剤もしくは食用担体または結合剤を含んでもよい。経口治療投与の目的のために、ポリアミン、もしくはポリアミン化合物の組み合わせ、またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせは、賦形剤に組み込まれ、錠剤、丸剤、トローチ剤、またはカプセル剤、例えばゼラチンカプセル剤の形態で使用され得る。口腔用組成物は、口内洗浄剤として使用するために液体担体を使用して調製することもできる。薬学的に適合する結合剤、または補助材料を組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分のいずれか、または同様の性質の化合物のいずれかを含むことができる：微結晶セルロース、トラガカントゴム、またはゼラチンなどの結合剤；デンプンまたはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、Primogel、またはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはSterotesなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤（glidant）；ショ糖またはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ風味などの風味剤。

20

30

#### 【0228】

吸入による投与の場合、ポリアミン化合物、またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせは、好適な噴射剤、例えば二酸化炭素などの気体を含む加圧容器もしくはディスペンサーまたはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達することができる。

#### 【0229】

全身投与は、経粘膜的または経皮的手段によるものでもあり得る。経粘膜または経皮投与の場合、浸透する障壁に適した浸透剤が製剤に使用される。そのような浸透剤は一般に当該技術分野で既知であり、例えば、経粘膜投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が含まれるが、これらに限定されない。経粘膜投与は、経鼻スプレーまたは坐剤の使用により達成することができる。経皮投与の場合、活性化合物および組成物は、当該技術分野で一般に既知である軟膏、膏剤（salves）、ゲル、またはクリームなどの薬学的に許容される製剤の実施形態に製剤化される。

40

#### 【0230】

急性または慢性創傷の処置のために、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物の組み合わせは、被覆剤、洗浄液、ゲル、または合成組織などとして製剤化することができる。

#### 【0231】

ポリアミン化合物、またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせを含む医薬組成物は、直腸送達用の坐剤（例えば、ココアバターおよび他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含む）または停留浣腸剤の形態で調製することもできる。

50

## 【 0 2 3 2 】

ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせを含むいくつかの医薬組成物は、例えばTanら, Pharm. Res. 24:2297-2308 (2007)に記載されるようなインプラントおよびマイクロカプセル化 (microencapsulated) 送達システムを含む制御放出製剤などのように、ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせを身体からの急速な排泄から保護する担体とともに調製することがきできる。

## 【 0 2 3 3 】

さらに、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製方法は当業者に明らかである。材料はまた、商業的に入手することができる (例えば、カリフォルニア州マウンテンビューのAlza Corp. から)。リポソーム懸濁液 (細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体を使用して特定の細胞を標的とするリポソームを含む) も薬学的に許容される担体として使用することができる。これらは、例えば米国特許第 4, 522, 811号に記載されるような当業者に既知の方法に従って調製することができる。

10

## 【 0 2 3 4 】

このような化合物および組成物の毒性および治療効果は、例えばLD<sub>50</sub> (集団の50%超の致死用量) およびED<sub>50</sub> (集団の50%において治療的に有効な用量) を決定するために、細胞培養物または実験動物での標準的な製薬手順によって決定することができる。毒性効果と処置効果との間の用量比は治療指数であり、比LD<sub>50</sub> / ED<sub>50</sub>として表すことができる。毒性の副作用を示す化合物および組成物を使用することができるが、正常細胞への潜在的な損傷を最小限に抑え、それにより副作用を低減させるために、活性成分を罹患組織の部位へと標的化させる送達システムを設計するように留意すべきである。

20

## 【 0 2 3 5 】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトで使用するための投与量範囲の策定に使用することができる。そのような化合物および組成物の投与量は一般に、毒性がほとんどまたは全くないED<sub>50</sub>を含む循環濃度の範囲内である。投与量は、使用される剤形および利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。本明細書に記載の方法で使用される任意の化合物または組成物について、治療有効用量は細胞培養アッセイから最初に推定することができる。細胞培養物において決定されるIC<sub>50</sub> (すなわち、症状の最大阻害の半分を達成する試験化合物または組成物の濃度) を含む循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデルにおいて用量を製剤化することができる。このような情報は、ヒトでの有用な投与量をより正確に決定するために使用することができる。血漿中のレベルは、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。そのような組成物を調製および試験するための情報は、当該技術分野で既知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Gennaro, ed. (2006)を参照のこと。

30

## 【 0 2 3 6 】

疾患または障害の重症度、以前の処置、対象の全身の健康状態または年齢、および他の病気の存在を含むがこれらに限定されない特定の要因が、対象を効果的に処置するのに必要な投与量に影響を及ぼし得ることを医師は理解するであろう。さらに、治療有効量のポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせによる対象の処置は、単一の処置または一連の処置を含むことができる。

40

## 【 0 2 3 7 】

化合物または医薬組成物を、投与のための説明書とともに容器、パック、またはディスペンサー中に含めることができる。当業者は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を単回用量バイアルとして製剤化することができることを理解するであろう。

## 【 0 2 3 8 】

ポリアミン化合物またはポリアミン化合物と別の化合物との組み合わせは、パーソナルケア製剤、例えばシャンプー、入浴剤、ヘアケア製剤、液体石鹸および固体石鹸 (合成界面

50

活性剤および飽和または不飽和脂肪酸の塩をベースとする)、ローションおよびクリーム、消臭剤、他の水溶液またはアルコール溶液、例えば肌のクレンジング溶液、湿ったクリーニング用クロス、オイル、または粉末中での抗バイオフィーム活性物質として好適であり得る。

#### 【0239】

任意の適切な量のポリアミンを本発明の組成物および方法で 사용할 ことができる。一般に、ポリアミンは、約 1 ppm ~ 約 100,000 ppm またはそれ以上の範囲の濃度で使用される。本発明の組成物または方法で使用されるポリアミンの濃度は、例えば、約 1 ~ 約 100,000 ppm、もしくは約 10 ~ 約 10,000 ppm、もしくは約 100 ~ 約 1,000 ppm、もしくは約 1 ~ 約 100 ppm、もしくは約 1,000 ~ 約 10,000 ppm、もしくは約 10,000 ~ 約 100,000 ppm であり得る。ポリアミンの濃度は、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000、12,500、15,000、17,500、20,000、22,500、25,000、27,500、30,000、32,500、35,000、37,500、40,000、42,500、45,000、47,500、50,000、52,500、55,000、57,500、60,000、62,500、65,000、67,500、70,000、72,500、75,000、77,500、80,000、82,500、85,000、87,500、90,000、92,500、95,000、97,500、または約 100,000 ppm であり得る。使用される特定のポリアミン、もしある場合には他の活性剤の存在、または標的とされる微生物種を含む要因に一部依存して、ポリアミンの他の濃度が本発明の組成物および方法で有用であり得る。

#### 【0240】

したがって、バイオフィームを形成することができる様々な細菌株に対する抗菌活性および分散活性を有する新規なポリアミン化合物またはポリアミン化合物と他の化合物との組み合わせ、およびその使用方法を含む、化合物、組成物、または方法が開示されている。

#### 【実施例】

#### 【0241】

以下の実施例は、本開示の実施形態をより詳細に説明するのに役立つ。これらの例は、本開示の範囲に関して網羅的または排他的であると解釈されるべきではない。

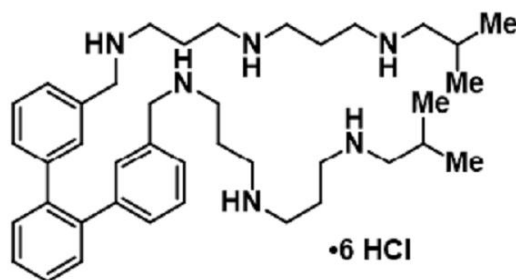
#### 【0242】

実施例 1：ポリアミンの一般的な調製手順

0 の MeOH (100 mL) および DCE (25 mL) 中のジカルバルデヒド (例えば、5' - (tert - ブチル) - [1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 4, 4' - ジカルバルデヒドの攪拌溶液：2.12 g、6.22 mmol、1 当量) に、ジアミン (例えば、N1 - (3 - アミノプロピル) - N3 - (2 - エチルブチル) プロパン - 1, 3 - ジアミン：3.61 g、16.79 mmol、2.7 当量) を 20 分間にわたって何回かに分けて添加した。次いで、溶液を 16 時間攪拌した。その後、NaBH<sub>4</sub> (0.95 g、24.88、1 当量) を 20 分間にわたって何回かに分けて添加し、反応物をさらに 1 時間攪拌した。次いで溶媒を蒸発させ、粗固体を EtOAc (500 mL) と 10% NaOH (250 mL) との間で分配した。次いで NaOH 相を EtOAc (500 mL) で洗浄し、合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。所望する場合、(300 : 16 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : NH<sub>4</sub>OH) で始まる勾配条件を使用してカラムクロマトグラフィーを行うことができる。遊離塩基を MeOH 中の HCl (100 mL) で酸性化し、

次いで 0 で 1 時間置いて沈殿させた。対応する沈殿物を濾過し、乾燥させて、粗 HCl 塩を白色固体として得た (25 ~ 52%)。その後の HCl 塩が不純物のままである場合、H<sub>2</sub>O (溶媒) および iPrOH (貧溶媒) で再結晶することにより純度の確保に役立つ。

【化 17】



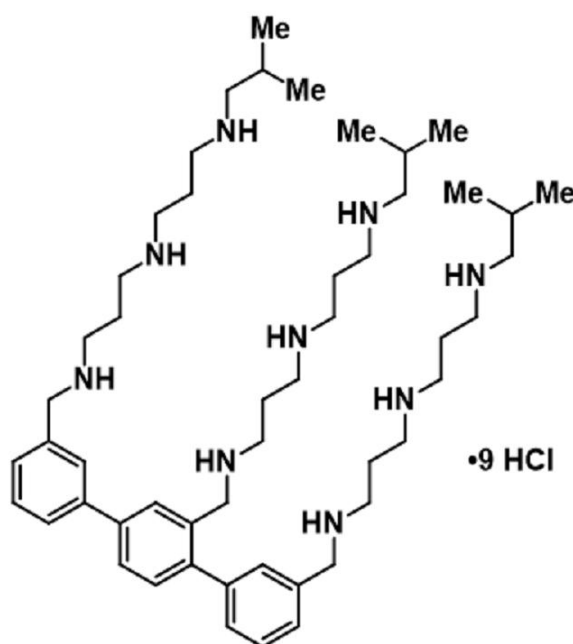
10

【0243】

CZ-01-152: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ([1, 1': 2', 1'' - ターフェニル] - 3, 3' - ジイルビス(メチレン))ビス(N<sup>3</sup> - (3 - (イソブチルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.64 - 7.58 (m, 4H)、7.43 - 7.38 (m, 6H)、7.30 - 7.28 (m, 2H)、4.23 (s, 4H)、3.24 - 3.13 (m, 16H)、2.97 (d, J = 7.5 Hz, 4H)、2.22 - 2.14 (m, 8H)、2.06 (七重項, J = 6.5 Hz, 2H)、1.04 (d, J = 7.0 Hz, 12H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 142.0、139.4、131.2、131.1、130.5、130.4、128.9、128.4、128.1、54.9、51.0、48.9、44.7、44.6、43.8、25.6、22.6、22.5、19.0。LRMS m/z C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 629.5 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 315.2 [M + H]<sup>+</sup> / 2。

20

【化 18】



30

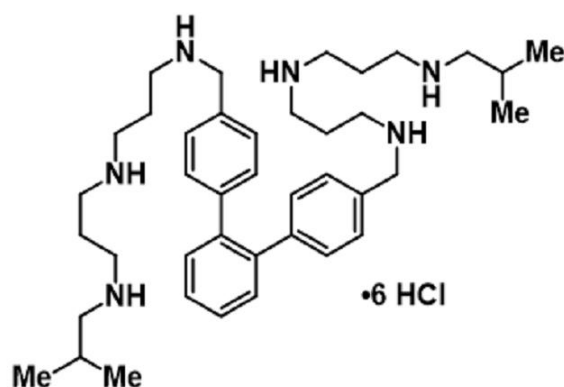
40

【0244】

CZ-01-153: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup>, N<sup>1''</sup> - ([1, 1': 4', 1'' - ターフェニル] - 50

、3,3'-トリイルトリス(メチレン))トリス N(3-(イソブチルアミノ)プロピル)プロパン-1,3-ジアミン), 塩酸塩:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 7.94 - 7.90 (m, 3H)、7.81 - 7.80 (m, 2H)、7.75 - 7.60 (m, 6H)、4.44 - 4.43 (m, 6H)、3.36 - 3.06 (m, 24H)、2.98 - 2.97 (m, 6H)、2.29 - 2.03 (m, 15H)、1.05 (d,  $J = 6.5$  Hz, 18H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 142.5、140.9、140.2、140.1、131.3、131.2、130.7、130.3、130.0、129.4、128.5、128.4、127.7、127.1、54.9、51.2、48.0、44.8、44.6、44.7、44.5、44.3、44.2、44.1、25.6、22.6、22.5、19.0。LRMS についての計算値  $\text{C}_{51}\text{H}_{89}\text{N}_9\text{m/z}$  828.7  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、実測値 414.8  $[\text{M} + \text{H}]^+ / 2$ 。

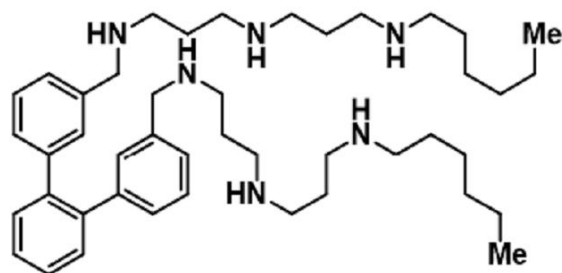
【化19】



【0245】

CZ-01-154:  $\text{N}^1, \text{N}^{1'}$ -([1,1':2',1''-ターフェニル]-4,4''-ジイルビス(メチレン))ビス(N<sup>3</sup>-(3-(イソブチルアミノ)プロピル)プロパン-1,3-ジアミン), 塩酸塩:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 7.63 - 7.58 (m, 4H)、7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H)、7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 4H)、4.29 (s, 4H)、3.26 - 3.18 (m, 16H)、2.97 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H)、2.23 - 2.13 (m, 8H)、2.08 (七重項,  $J = 7.0$  Hz, 2H)、1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 12H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 142.5、139.4、130.6、130.5、129.5、128.9、128.3、54.9、50.9、44.8、44.6、43.9、25.6、22.6、22.5、19.0。LRMS  $\text{m/z}$   $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_6$  についての計算値 629.6  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、実測値 629.5。

【化20】



【0246】

10

20

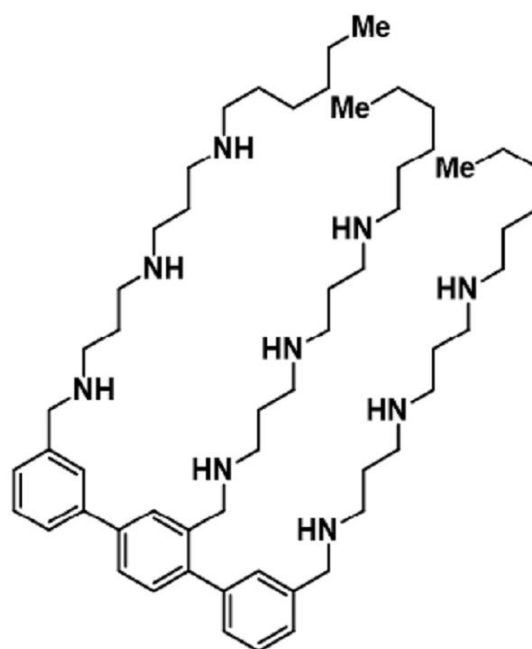
30

40

50

CZ - 01 - 155 : N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ([1, 1' : 2', 1'' - ターフェニル] - 3, 3'' - ジイルビス(メチレン))ビス(N<sup>3</sup> - (3 - (ヘキシルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.63 - 7.58 (m, 4H)、7.44 - 7.38 (m, 6H)、7.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、4.24 (s, 4H)、3.27 - 3.11 (m, 20H)、2.22 - 2.16 (m, 8H)、1.74 (pent, J = 7.0 Hz, 4H)、1.45 - 1.36 (m, 12H)、0.93 (t, J = 6.0 Hz, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 142.0、139.4、131.2、131.1、130.6、130.4、128.9、128.4、128.1、51.0、47.9、44.7、44.6、44.2、43.8、30.4、25.4、25.3、22.6、22.6、21.7、13.2。LRMS m/z C<sub>44</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 685.6 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 685.4。

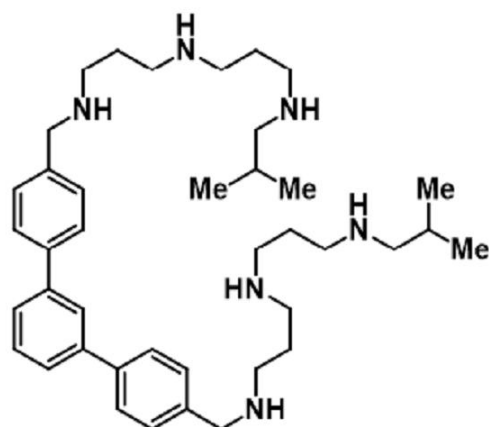
【化21】



【0247】

CZ - 01 - 156 : N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup>, N<sup>1''</sup> - ([1, 1' : 4', 1'' - ターフェニル] - 2', 3, 3'' - トリイルトリス(メチレン))トリス(N(3 - (ヘキシルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.92 - 7.88 (m, 3H)、7.81 - 7.78 (m, 2H)、7.74 - 7.66 (m, 3H)、7.63 - 7.60 (m, 3H)、4.45 - 4.43 (m, 6H)、3.37 - 3.06 (m, 30H)、2.31 - 2.06 (m, 12H)、1.76 - 1.71 (m, 6H)、1.44 - 1.34 (m, 18H)、0.92 (t, J = 6.5 Hz, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 142.5、140.9、140.2、140.0、131.3、131.2、130.8、130.7、130.4、130.0、129.8、129.4、129.3、128.5、128.3、127.6、127.1、51.2、51.2、48.0、47.9、44.7、44.7、44.5、44.3、44.2、44.2、44.1、30.4、25.4、25.3、22.7、22.6、22.5、21.7、13.2。LRMS m/z C<sub>57</sub>H<sub>101</sub>N<sub>9</sub> についての計算値 912.8 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 456.8 [M + H]<sup>+</sup> / 2。

## 【化 2 2】



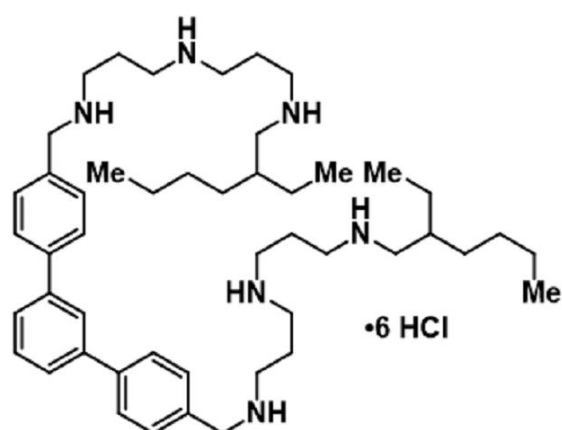
10

## 【0248】

CZ - 01 - 157 : N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ([1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 4, 4'' - ジイルビス(メチレン))ビス(N<sup>3</sup> - (3 - (イソブチルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.97 (s, 1H)、7.86 (d, J = 8.0 Hz, 4H)、7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.68 - 7.64 (m, 5H)、4.38 (s, 4H)、3.31 - 3.17 (m, 16H)、2.96 (d, J = 7.5 Hz, 4H)、2.25 - 2.15 (m, 8H)、2.06 (七重項, J = 7.0 Hz, 2H)、1.03 (d, J = 6.5 Hz, 12H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 141.5、140.4、130.5、129.9、129.8、127.7、126.6、125.4、54.9、50.9、44.8、44.6、43.9、25.6、22.6、22.5、19.0。LRMS m/z C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>についての計算値 629.5 [M+H]<sup>+</sup>、実測値 629.5。

20

## 【化 2 3】



30

CZ-01-161

40

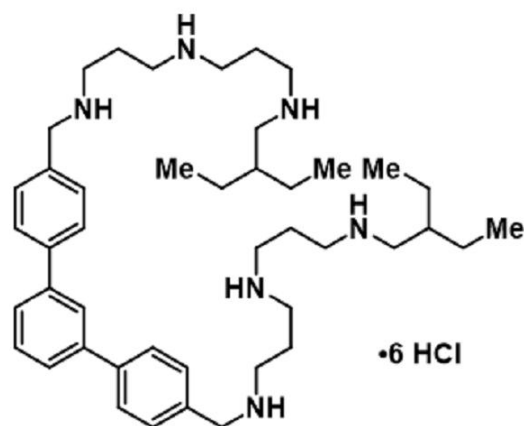
## 【0249】

CZ - 01 - 161 : N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ([1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 4, 4'' - ジイルビス(メチレン))ビス(N<sup>3</sup> - (3 - ((2 - エチルヘキシル)アミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 8.06 (t, J = 1.5 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 8.0 Hz, 4H)、7.84 - 7.82 (m, 2H)、7.72 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.68 (d, J = 8.0 Hz, 4H)、4.41 (s, 4H)、3.30 (t, J = 8.0 Hz

50

, 4 H)、3.26 - 3.17 (m, 12 H)、3.04 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4 H)、2.25 - 2.18 (m, 8 H)、1.76 (七重項,  $J = 6.0$  Hz, 2 H)、1.48 - 1.33 (m, 16 H)、0.94 - 0.91 (m, 12 H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 141.4、140.3、130.5、129.8、129.7、127.7、126.6、125.4、51.3、50.8、44.8、44.5、43.8、36.1、29.4、27.5、22.8、22.5、22.4、22.1、13.2、9.3。LRMS  $m/z$   $\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{N}_6$  についての計算値 741.6  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、実測値 371.3  $[\text{M} + \text{H}]^+ / 2$ 。

【化 2 4】

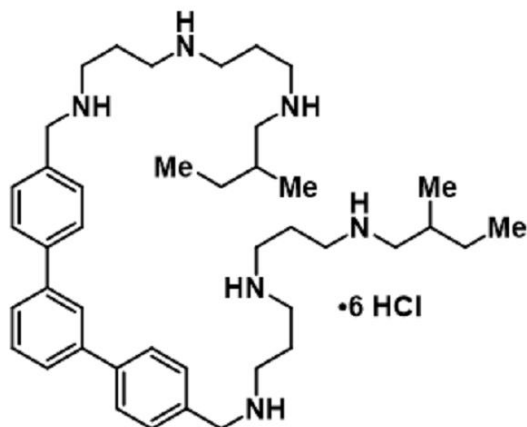


【0 2 5 0】

CZ - 01 - 164 :  $\text{N}^1, \text{N}^{1'}$  - ([1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 4, 4'' - ジイルビス(メチレン))ビス( $\text{N}^3$  - (3 - ((2 - エチルブチル)アミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩 :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 7.97 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H)、7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4 H)、7.75 - 7.73 (m, 2 H)、7.64 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H)、7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4 H)、4.33 (s, 4 H)、3.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4 H)、3.19 - 3.10 (m, 12 H)、2.97 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4 H)、2.19 - 2.08 (m, 8 H)、1.64 (七重項,  $J = 6.5$  Hz, 2 H)、1.37 (p,  $J = 7.0$  Hz, 8 H)、0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 12 H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 141.5、140.4、130.4、129.8、129.7、127.7、126.6、125.5、50.9、50.8、44.8、44.5、43.8、37.6、22.6、22.3、22.4、9.3。LRMS  $m/z$   $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_6$  についての計算値 685.6  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、実測値 343.1  $[\text{M} + \text{H}]^+ / 2$ 。



## 【化 2 5】



10

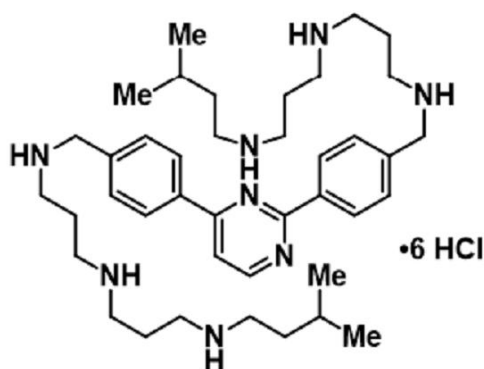
## 【0251】

CZ-01-166: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ([1, 1': 3', 1'' - ターフェニル] - 4, 4'' - ジイルビス(メチレン))ビス(N<sup>3</sup> - (3 - ((2 - メチルブチル)アミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.86 (t, J = 1.5 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 8.5 Hz, 4H)、7.71 - 7.67 (m, 2H)、7.63 - 7.58 (m, 6H)、4.36 (s, 4H)、3.31 - 3.18 (m, 16H)、3.07 (dd, J = 6.0, 12 Hz, 2H)、2.93 (dd, J = 8.5, 12.5 Hz, 2H)、2.26 - 2.17 (m, 8H)、1.89 - 1.82 (m, 2H)、1.52 - 1.44 (m, 2H)、1.34 - 1.25 (m, 2H)、1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H)、0.95 (t, J = 8.0 Hz, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 141.4、140.3、130.5、129.8、129.7、127.7、126.6、125.4、53.5、50.9、44.8、44.6、43.9、31.8、26.2、22.6、22.5、16.0、10.1。IR (ニート): 3342 (bs)、2963、2766、1457 (すべて) cm<sup>-1</sup>。融点分解 (232 - 234)。LRMS m/z C<sub>42</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 657.6 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 657.4。

20

30

## 【化 2 6】



40

## 【0252】

CZ-01-174: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ((ピリミジン - 2, 4 - ジイルビス(4, 1 - フェニレン))ビス(メチレン))ビス(N<sup>3</sup> - (3 - (イソペンチルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 8.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、8.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 7.0 Hz, 4H)、4.43 (s, 2H)、4.42 (s, 2H)、3.3

50

【化 2 7】



20

30

40

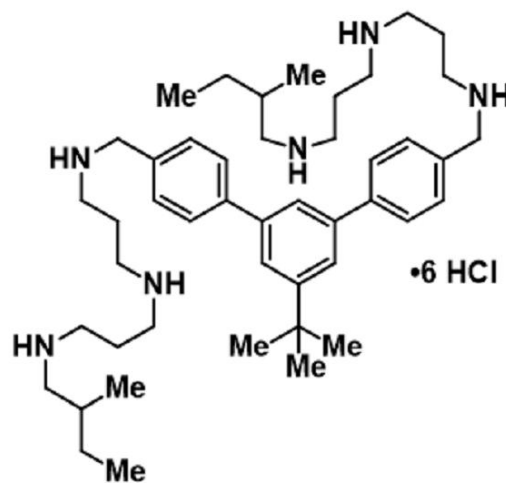
50

## 【0254】

CZ-01-177: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ((5' - (tert - ブチル) - [1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 4, 4'' - ジイル)ビス(メチレン))ビス(-N(3 - (イソブチルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 4H)、7.74 (d, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.60 (d, J = 8.0 Hz, 4H)、4.34 (s, 4H)、3.28 - 3.14 (m, 16H)、2.93 (d, J = 7.0 Hz, 4H)、2.22 - 2.12 (m, 8H)、2.02 (七重項, J = 7.0 Hz, 2H)、1.39 (s, 9H)、1.00 (d, J = 6.5 Hz, 12H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 153.4、141.8、140.5、130.4、129.7、127.8、123.8、122.9、54.9、50.9、44.7、44.6、43.9、34.5、30.5、25.5、22.6、22.5、19.0。LRMS m/z C<sub>44</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 685.6 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 343.3 [M + H]<sup>+</sup>/2。

10

## 【化29】



20

30

## 【0255】

CZ-01-178: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ((5' - (tert - ブチル) - [1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 4, 4'' - ジイル)ビス(メチレン))ビス(-N(3 - ((2 - メチルブチル)アミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 4H)、7.59 (s, 2H)、7.57 - 7.52 (m, 5H)、4.27 (s, 4H)、3.22 - 3.09 (m, 16H)、2.98 (dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 2H)、2.84 (dd, J = 8.5, 12.0 Hz, 2H)、2.18 - 2.09 (m, 8H)、1.77 (hex, J = 6.0 Hz, 2H)、1.39 (七重項, J = 7.0 Hz, 2H)、1.27 (s, 9H)、1.23 - 1.19 (m, 2H)、0.94 (d, J = 6.0 Hz, 6H)、0.86 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 153.2、141.7、140.2、130.4、129.6、127.7、123.6、122.8、53.4、50.9、48.8、44.8、44.6、43.9、34.4、31.7、30.5、26.2、22.6、22.5、15.9、10.0。LRMS m/z C<sub>46</sub>H<sub>76</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 713.6 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 356.6 [M + H]<sup>+</sup>/2。

40

50

CZ-1-179: N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>' - ( ( 5' - ( tert - ブチル ) - [ 1 , 1' : 3' , 1' ' - ターフェニル ] - 4 , 4' ' - ジイル ) ビス ( メチレン ) ) ビス ( N - ( 3 - ( ( 2 - エチルブチル ) アミノ ) プロピル ) プロパン - 1 , 3 - ジアミン ) , 塩酸塩 : <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , D<sub>2</sub>O ) ppm 7.78 - 7.69 ( m , 7 H ) , 7.61 ( bs , 4 H ) , 4.38 ( s , 4 H ) , 3.26 - 3.20 ( m , 16 H ) , 3.01 ( s , 4 H ) , 2.17 ( bs , 8 H ) , 1.67 ( bs , 2 H ) , 1.38 ( bs , 17 H ) , 0.88 ( s , 12 H ) 。 <sup>13</sup>C NMR ( 125 MHz , D<sub>2</sub>O ) ppm 153.4 , 141.8 , 140.4 , 130.4 , 129.7 , 127.8 , 123.8 , 122.9 , 50.9 , 50.9 , 44.9 , 44.6 , 43.9 , 37.6 , 34.4 , 30.5 , 22.6 , 22.4 , 22.4 , 9.4 。 IR ( ニート ) : 3334 ( bs ) , 2963 , 2766 , 1457 ( すべて ) cm<sup>-1</sup> 。 融点分解 ( 180 ~ 184 ) 。 L RMS m/z C<sub>48</sub>H<sub>80</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 741.6 [ M + H ]<sup>+</sup> , 実測値 370.7 [ M + H ]<sup>+</sup> / 2 。

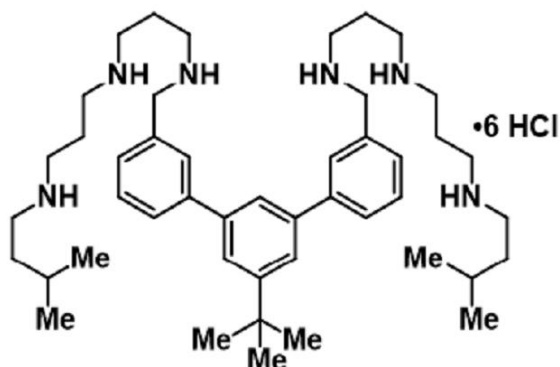
The chemical structure shows a central biphenyl core where each phenyl ring is substituted at the 2 and 6 positions with a 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-pyridinediyl group. The pyridine rings are connected to the biphenyl at their 3 and 5 positions. Each pyridine ring has four methyl groups at the 2 and 6 positions. The ligand is shown as a neutral molecule, and the text indicates it is associated with six hydrochloride counterions (•6 HCl).

CZ - 01 - 180 : N1 , N1' - ( [ 1 , 1' : 3' , 1'' - ターフェニル ] - 4 , 4' - ジイルビス ( メチレン ) ) ビス ( N3 - ( 3 - ( ヘキシルアミノ ) プロピル ) プロパン - 1 , 3 - ジアミン ) , 塩酸塩 : <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , D<sub>2</sub>O ) ppm 8 . 62 - 8 . 55 ( m , 1 H ) 、 8 . 50 ( d , J = 8 . 5 Hz , 4 H ) 、 8 . 39 ( d , J = 7 . 5 Hz , 2 H ) 、 8 . 34 - 8 . 29 ( m , 5 H ) 、 4 . 87 ( s , 4 H ) 、 3 . 77 ( t , J = 7 . 5 Hz , 4 H ) 、 3 . 72 - 3 . 64 ( m , 12 H ) 、 3 . 57 ( t , J = 7 . 5 Hz , 4 H ) 、 2 . 75 - 2 . 62 ( m , 8 H ) 、 2 . 28 - 2 . 22 ( m , 50

50

4 H)、1.99 - 1.88 (m, 12 H)、1.53 (t, J = 6.5 Hz, 6 H)。  
LRMS m/z C<sub>44</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 685.6 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 342.5 [M + H]<sup>+</sup> / 2。

【化32】



10

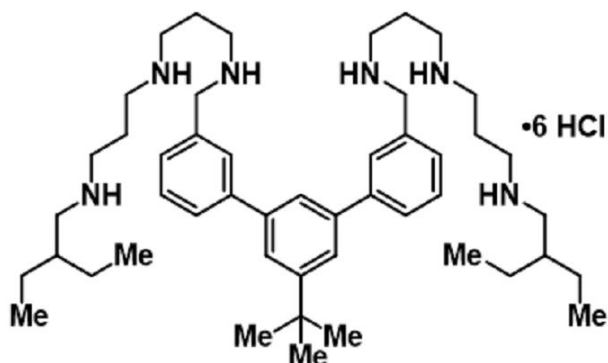
【0258】

CZ-01-182: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ((5' - (tert - ブチル) - [1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 3, 3'' - ジイル)ビス(メチレン))ビズ(-N(3 - (イソペンチルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.86 - 7.82 (m, 6 H)、7.63 (t, J = 7.5 Hz, 2 H)、7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2 H)、4.37 (s, 4 H)、3.26 - 3.05 (m, 20 H)、2.20 - 2.07 (m, 8 H)、1.65 (七重項, J = 6.5 Hz, 2 H)、1.57 - 1.53 (m, 4 H)、1.43 (s, 9 H)、0.90 (d, J = 7.0 Hz, 12 H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 153.6、141.5、140.8、131.1、129.8、128.9、128.6、128.5、123.8、123.1、51.2、46.3、44.5、44.1、43.9、34.5、34.1、30.5、25.1、22.6、22.6、21.2。IR (ニート): 3367 (bs)、2957、1457 (すべて) cm<sup>-1</sup>。融点分解 (218 ~ 220)。LRMS m/z C<sub>46</sub>H<sub>76</sub>N<sub>6</sub> についての計算値 713.6 [M + H]<sup>+</sup>、実測値 713.5 [M + H]<sup>+</sup>。

20

30

【化33】



40

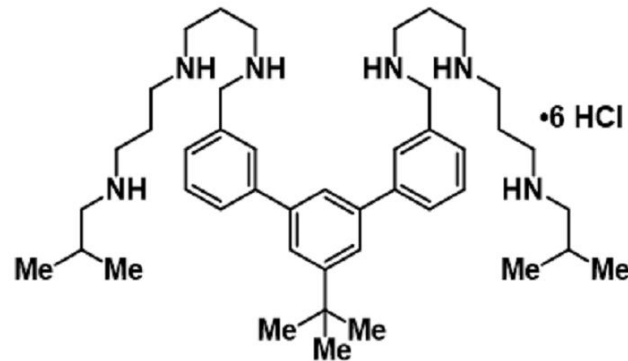
【0259】

CZ-01-183: N<sup>1</sup>, N<sup>1'</sup> - ((5' - (tert - ブチル) - [1, 1' : 3', 1'' - ターフェニル] - 3, 3'' - ジイル)ビス(メチレン))ビズ(-N(3 - ((2 - エチルブチル)アミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 7.80 - 7.68 (m, 7 H)、7.59 - 7.50 (m, 4 H)、4.32 (s, 4 H)、3.24 - 3.13 (m, 16 H)、2.99 (d, J = 6.5 Hz, 4 H)、2.18 - 2.14 (m, 8 H)、1.66 (pen

50

t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 17H), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 153.4, 141.4, 140.5, 131.0, 129.8, 128.9, 128.5, 128.3, 123.6, 122.9, 51.2, 50.9, 44.8, 44.6, 43.9, 37.6, 34.5, 30.5, 22.6, 22.4, 22.4, 9.4. LRMS m/z  $\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{N}_6$  についての計算値 741.6 [M+H]<sup>+</sup>、実測値 741.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【化34】



【0260】

CZ-01-184: N1, N1' - ((5' - (tert-ブチル) - [1, 1': 3', 1'' - ターフェニル] - 3, 3'' - ジイル)ビス(メチレン))ビス(-N(3 - (イソブチルアミノ)プロピル)プロパン - 1, 3 - ジアミン), 塩酸塩:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm 7.75 (s, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.23 - 3.10 (m, 16H), 2.89 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 8H), 1.98 (七重項, J = 6.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 12H). LRMS m/z  $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_6$  についての計算値 685.6 [M+H]<sup>+</sup>、実測値 685.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0261】

実施例2: トリアリールポリアミンの抗菌活性

ポリアミン化合物を、4つの細菌株: MRS A、緑膿菌 (*P. aeruginosa*)、A. マウマニ、および大腸菌 (*E. coli*) に対する抗菌活性について試験した。

【0262】

材料および方法

関節鏡視下膝関節手術を受けた患者から分離され、ユタ州ソルトレイクシティの ARUP Laboratories によって特徴付けられた MRS A の臨床分離株を、緑膿菌 ATCC 27853 およびアルカニボラックス・ボルクメンシス (*Alcanivorax borkumensis*) ATCC 700651 に加えて、本研究に使用した。緑膿菌を BHI プロスに再懸濁し、37 で一晩増殖させ、-80 で保存するために 30% グリセロールを含む新鮮な BHI に移した。MRS A 分離株も同様に -80 で 30% グリセロールを含む BHI 中で保存した。留意すべきことに、臨床 MRS A 分離株を試験前または試験中に 3 回より多く継代しなかった。MIC 分析およびバイオフィーム実験を行う前に、MRS A および緑膿菌の凍結ストックをコロンビア血液寒天プレート上で綿状にとし、37 で一晩増殖させた。A. ボルクメンシス ATCC 700651 を凍結乾燥ベレットからマリンプロスに再懸濁し、30 で一晩増殖させ、実験前にマリンス天プレート上で継代した。

【0263】

MIC 分析

ポリアミン化合物の MIC を決定するために、本明細書に記載のプロトコルを使用した。

M I C は、溶液中の細菌数を 24 時間で  $10^5$  コロニー形成単位 (C F U) / m L から  $10^2$  C F U / m L へと減少させるのに必要な抗菌剤の濃度 ( $\mu$  g / m L) として定義される。

#### 【0264】

簡単に言えば、各細菌分離株の 0.5 マクファーランドを作成した。0.5 マクファーランドは、約  $1 \times 10^8$  C F U / m L を含む液体試料中の濁度の尺度である。0.5 マクファーランド標準液を陽イオン調整した (cation adjusted) ミューラーヒントンブロス (C A M H B) で希釈し、50  $\mu$  L のブросを 96 ウェルプレートのウェルに添加した。さらに、所望の濃度の抗菌剤を含む 50  $\mu$  L の C A M H B もウェルに添加して、100  $\mu$  L の最終体積および約  $5 \times 10^4$  C F U / ウェル (これは約  $5 \times 10^5$  C F U / m L と同等である) の最終濃度とした。M I C を実験的に決定するために、各ウェルには所望の量のポリアミン化合物が含まれている。各 96 ウェルプレートを 37 で 24 時間インキュベートした。各ウェルの内容物を、トリプチケースソイ寒天培地 (T S A) 上でプレーティングした。T S A プレート を 37 で 24 時間インキュベートした後、C F U の数を計数し、様々な濃度の化合物への曝露後に残存した C F U / m L を計算するために使用した。この手順を、抗菌剤の各濃度について  $n = 8$  回繰り返した。24 時間で細菌を  $10^5$  C F U / m L から  $10^2$  C F U / m L へと減少させたポリアミン化合物の濃度を M I C とみなした。

#### 【0265】

選択されたトリアリールポリアミン化合物の M I C を表 1 および 2 に提供する。

#### 【表 1】

表 1 : M R S A および緑膿菌に対するポリアミンの M I C、M B E C、および E B E C

| 化合物      | M R S A              |                      |                       | 緑膿菌                  |                      |                       |
|----------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|          | MIC<br>( $\mu$ g/mL) | MBC<br>( $\mu$ g/mL) | EBEC<br>( $\mu$ g/mL) | MIC<br>( $\mu$ g/mL) | MBC<br>( $\mu$ g/mL) | EBEC<br>( $\mu$ g/mL) |
| CZ-1-152 | 16                   | 16                   |                       | 32                   | 32                   |                       |
| CZ-1-153 | 16                   | 16                   |                       | >64                  | >64                  |                       |
| CZ-1-154 | 4                    | 4                    |                       | 32                   | >32                  |                       |
| CZ-1-155 | 16                   | 16                   |                       | 16                   | 16                   |                       |
| CZ-1-156 | 2                    | 2                    |                       | 32                   | 32                   |                       |
| CZ-1-157 | 4                    | 4                    | >750                  | 16                   | 16                   |                       |
| CZ-1-161 | 1                    | 2                    |                       | 16                   | 16                   |                       |
| CZ-1-164 | 1                    | 1                    |                       | 16                   | 16                   |                       |
| CZ-1-166 | 1                    | 1                    |                       | 4                    | 8                    |                       |
| CZ-1-174 | 8                    | 16                   |                       | 64                   | >64                  |                       |
| CZ-1-176 | 32                   | 32                   |                       | 64                   | 64                   |                       |
| CZ-1-177 | 1                    | 1                    | 250                   | 1                    | >4                   |                       |
| CZ-1-178 | 1                    | 1                    | <250                  | 1                    | >4                   |                       |
| CZ-1-179 | 0.5                  | 1                    | 250                   | 4                    | 4                    |                       |
| CZ-1-180 |                      |                      |                       |                      |                      |                       |
| CZ-1-182 | 0.25                 |                      | 100                   | 4                    |                      | 150                   |
| CZ-1-183 | 0.5                  |                      |                       | 8                    |                      |                       |
| CZ-1-184 | 0.5                  |                      |                       | 16                   |                      |                       |

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2 : A. バウマニおよび大腸菌に対するポリアミンのMIC、MBEC、およびEBEC

| 化合物      | A. バウマニ                     |                             |                              | 大腸菌                         |                             |                              |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|          | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | MBC<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | EBEC<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | MBC<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | EBEC<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
| CZ-1-152 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-153 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-154 |                             |                             |                              | 16                          | 16                          |                              |
| CZ-1-155 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-156 |                             |                             |                              | 16                          | 16                          |                              |
| CZ-1-157 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-161 | 4                           | 4                           |                              | 1                           | 1                           |                              |
| CZ-1-164 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-166 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-174 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-176 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-177 | 8                           | 16                          | 500                          |                             |                             |                              |
| CZ-1-178 | 2                           | 4                           | 500                          |                             |                             |                              |
| CZ-1-179 | 2                           | 4                           | 500                          |                             |                             |                              |
| CZ-1-180 |                             |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-182 | 32                          |                             | 300                          |                             |                             |                              |
| CZ-1-183 | 16                          |                             |                              |                             |                             |                              |
| CZ-1-184 | 64                          |                             |                              |                             |                             |                              |

## 【0266】

## MBEC分析

各ポリアミン化合物のMBECを決定するために、以前はCalgaryバイオフィルムデバイスとして既知であったInnovotechのMBEC接種トレイを使用した。このデバイス内で、バイオフィルムをポリスチレンペグ(peg)の表面上で増殖させ、そのうちの96個を蓋に付着させる。これらのペグを平底の96ウェルプレートに挿入する。この場合、分子のMBECは、24時間で $10^5$ または $10^6$ CFU/ペグ(バイオフィルムレベルは分離株によって変動する)を $10^2$ CFU/ペグへと減少させるのに必要な化合物の濃度( $\mu\text{g/mL}$ )として定義された。

## 【0267】

製造業者のガイドラインに従い、0.5マクファーランドの各分離株を最初に作製することにより、バイオフィルムを各ペグの表面上で増殖させた。0.5マクファーランドをCAMHB中で1:100に希釈した。平底96ウェルプレートの各ウェルに、 $150\mu\text{L}$ のプロスをピペットで移した。プレートを100rpmで24時間(緑膿菌およびA.バウマニ)または48時間(MRSA)振盪した。次いで、ペグを、各ウェル中に $200\mu\text{L}$ のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を含む別個の平底96ウェルプレートに10秒間置き、接着していない細胞を除去した。次いで、蓋を、ウェルあたり $200\mu\text{L}$ の様々な濃度の抗菌剤を含む96ウェルプレートに入れた。プレートを37℃で24時間インキュベートした後、 $100\mu\text{L}$ のプロスをTSA上でプレーティングした。TSAプレートを37℃で24時間インキュベートし、CFU数を計数して、CFU/ペグを計算した。この場合、MBECは、24時間で $10^5$ または $10^6$ CFU/ペグを $10^2$ CFU/ペグへと減少させるのに必要な抗菌剤の濃度として定義された。



## 【0268】

M B E C データも上記の表 1 および 2 に示されている。

## 【0269】

## E B E C 分析

多数のバイオフィルムに対するポリアミン化合物の有効性を決定するために、膜バイオフィルムリアクターを使用して、ポリエーテルエーテルケトン (P E E K) 膜の表面上でバイオフィルムを増殖させた。このリアクターは C D C バイオフィルムリアクターと類似するが、試験片表面上でバイオフィルムを増殖させるのではなく、P E E K 膜を保持するようにリアクターを改変した。簡単に述べると、このシステム内でバイオフィルムを増殖させるために、500 mL のブレインハートインフュージョン (B H I) ブロスに 1 mL の 0.5 マクファーランドを接種した。リアクターを 34 に設定したホットプレート上に置き、細菌をバッチ条件下で 24 時間増殖させた。このプロトコルに従って、バイオフィルムは典型的には  $10^9$  C F U / P E E K 膜まで増殖し、各 P E E K 膜は多数のバイオフィルムを有していた。

10

## 【0270】

次いで、10% B H I の溶液を、6.94 mL / 分の速度でさらに 24 時間リアクターに流した。次いで、P E E K 膜を取り出し、所望の濃度のポリアミン化合物または抗生物質を含む 2 mL の C A M H B に入れた。E B E C は、バイオフィルムを 24 時間で約  $10^9$  C F U / P E E K 膜から約  $10^2$  C F U / P E E K 膜にまで減少させるのに必要な抗菌剤の濃度として定義された。

20

## 【0271】

E B E C データも上記の表 1 および 2 に示されている。

## 【0272】

## 実施例 3：創傷治癒研究

処置が困難なバイオフィルム損傷創傷は、ほぼすべての軍事および民間医療施設に影響を及ぼす重大な課題であり、褥瘡性潰瘍の場合には特有の課題を引き起こす。Calhounら, C O R R, 2008; Murray, J Trauma, 200; Murray, Crit Car Med, 2008。問題を悪化させることは、抗生物質耐性の現在の世界的な脅威である。CDC Threat Report, 2013; Wolcottら, J Wound Care, 2010; Williams and Costerton, J B M R, 2011。これらの問題に対処するために、細菌バイオフィルムを分散および死滅させるための 2 - i n - 1 能力 (2-in-1 ability) を示す特有のファーストインクラスの抗バイオフィルム抗生物質シリーズが開発された。これらの薬剤は、C Z 化合物と称され、耐性のリスクが低減され、バイオフィルムに対する集中活性を有し、幅広いスペクトル活性を示すことが示されている。本研究では、最初の接種物として使用した浮遊性および既成のバイオフィルムの両方に対する局所剤としてのリーディング C Z (C Z - 1 - 179) の有効性を評価するために、ブタの切除創傷モデルを使用してインピボ分析を行った。

30

## 【0273】

## 方法

I A C U C に承認されているインピボ分析では、ブタの切除創傷モデルを利用した。1 cm の生検パンチ (biopsy punch) を使用して、動物あたり最大 32 個の部分的な厚さの創傷を作成した (図 1 A)。創傷に、浮遊性またはバイオフィルム表現型の A. バウマニの約  $1 \times 10^8$  コロニー形成単位 (C F U) を接種した。既成のバイオフィルムを、改変した C D C バイオフィルムリアクター中で 8 日間、生体吸収性コラーゲンの表面上で増殖させた (図 1 B)。各処置群について、n = 8 の創傷を使用した。感染の陽性対照が確立され、いずれかの表現型を接種した創傷において感染が発生することが確認された。

40

## 【0274】

処置群では、抗菌剤による処置を開始した後の 5 日間、各創傷について感染を確立させた。第 1 セットの創傷では、C Z - 1 - 179 (ヒアルロン酸中で製剤化された 2% 濃度) を 1 日 1 回 2 週間適用した。第 2 セットの創傷を 2 週間毎日、銀スルファジアジン (S S D) で処置した。別のブタでは、上記のようにして創傷に接種し、A. バウマニに対する

50

現在の臨床標準治療と比較するために、コリスチン／イミペネム（2.5 mg / 各）の組み合わせを14日間IV投与した。最後に、創傷に上記のように接種し、コリスチン／イミペネムを局所CZ-1-179またはSSDと組み合わせてIV投与した最後のブタを使用した。ブタを28日間モニタリングした。創傷のサイズを毎日測定した。培養物スワブを定期的に収集した。剖検時に、5 mmの生検パンチを使用して組織を収集し、標準的な微生物学的手順を使用してCFU / gを計算した。ANOVA分析を使用して、アルファ0.05でデータ差を比較した。

【表3】

表3：浮遊性細菌を接種した様々な創傷セット由来の組織のCFU / g

| (A) 浮遊性表現型群          | CFU/g 組織               |
|----------------------|------------------------|
| 陽性対照                 | 2.44 x 10 <sup>4</sup> |
| コリスチン／イミペネムのみ        | 2.74 x 10 <sup>2</sup> |
| SSDのみ                | 0.00                   |
| CZ 1-179のみ           | 0.00                   |
| コリスチン／イミペネム+SSD      | 0.00                   |
| コリスチン／イミペネム+CZ 1-179 | 0.00                   |

10

【表4】

表4：バイオフィルム細菌を接種した様々な創傷セット由来の組織のCFU / g

| B) バイオフィルム表現型群       | CFU/g組織                |
|----------------------|------------------------|
| 陽性対照                 | 5.21 x 10 <sup>6</sup> |
| コリスチン／イミペネムのみ        | 3.32 x 10 <sup>2</sup> |
| SSDのみ                | 0.00                   |
| CZ 1-179のみ           | 0.00                   |
| コリスチン／イミペネム+SSD      | 0.00                   |
| コリスチン／イミペネム+CZ 1-179 | 0.00                   |

20

30

## 【0275】

データは、IVのみの処置を受けたブタにおいて創傷閉鎖率が最も遅いことを示した（図4）。バイオフィルムを接種した創傷は、浮遊性細菌を接種した創傷よりも平均で約0.1 cm<sup>2</sup>大きかった（図4）。

## 【0276】

データはさらに、既成のバイオフィルムを接種した創傷が、浮遊性細菌を接種した創傷と比較して、約2 log<sub>10</sub>単位多くの細菌を有することを示した（p < 0.05；表3および4を参照のこと）。IV抗生物質で処置したブタの創傷感染は解消したが、A. バウマニは十分に根絶されず、細菌の定着を伴って創傷床が依然として残っていた（約3 x 10<sup>2</sup> CFU / g組織）。IVおよび局所抗菌剤の両方で処置したブタでは、SSDは、CZ-1-179と比較して、創傷における細菌を除去するのに2日長かった。

40

## 【0277】

本研究において、バイオフィルム表現型の細菌を接種した創傷では、細菌数が増加し、閉鎖速度がより遅くなり得る。IVのみの処置では処置の2週間後でもA. バウマニが創傷に定着したままであったことを考慮すれば、IV + 局所などの処置の組み合わせがバイオフィルム関連感染の処置および予防により有益であることもデータにより示された。CZ-1-179は、SSDよりも早くA. バウマニを根絶したようであった。これらのデータは、本発明の抗菌化合物が、既成のバイオフィルムによって引き起こされるバイオフィルム創傷を処置および予防するための有望な進歩となることを実証した。

50

## 【0278】

実施例4：CZ-1-179の合成

0 のMeOH(100mL)およびDCE(25mL)中の4,4''-ジカルバルデヒド(例えば、5'-(tert-ブチル)-[1,1':3',1''-ターフェニル]-4,4''-ジカルバルデヒド：2.12g、6.22mmol、1当量)の攪拌溶液に、ジアミン(例えば、N1-(3-アミノプロピル)-N3-(2-エチルブチル)プロパン-1,3-ジアミン：3.61g、16.79mmol、2.7当量)を20分間にわたって何回かに分けて添加した。次いで、溶液を16時間攪拌した。その後、NaBH<sub>4</sub>(0.95g、24.88、1当量)を20分間にわたって何回かに分けて添加し、反応物をさらに1時間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、粗固体をEtOAc(500mL)と10%NaOH(250mL)との間で分配した。次いで、NaOH相をEtOAc(500mL)で洗浄し、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。所望する場合、(300:16:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)で開始される勾配条件を使用して、カラムクロマトグラフィーを行うことができる。

## 【0279】

遊離塩基をMeOH中のHCl(100mL)で酸性化し、次いで0 で1時間置いて沈殿させた。対応する沈殿物を濾過し、乾燥させて、粗HCl塩を白色固体として得た(25~52%)。その後のHCl塩が不純物のままである場合、H<sub>2</sub>O(溶媒)およびiPrOH(貧溶媒)で再結晶化することにより純度を確保するのに役立てた。

## 【0280】

CZ-1-179の合成は成功し、以下の特徴を有する特有の抗バイオフィルム化合物N1,N1'-(5'-(tert-ブチル)-[1,1':3',1''-ターフェニル]-4,4''-ジイル)ビス(メチレン))ビス(3-((2-エチルブチル)アミノ)プロピル)プロパン-1,3-ジアミン)、塩酸塩が得られた：<sup>1</sup>H NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O) ppm 7.78-7.69(m,7H)、7.61(bs,4H)、4.38(s,4H)、3.26-3.20(m,16H)、3.01(s,4H)、2.17(bs,8H)、1.67(bs,2H)、1.38(bs,17H)、0.88(s,12H)。<sup>13</sup>C NMR(125MHz,D<sub>2</sub>O) ppm 153.4,141.8,140.4,130.4,129.7,127.8,123.8,122.9,50.9,50.9,44.9,44.6,43.9,37.6,34.4,30.5,22.6,22.4,22.4,9.4。IR(ニート):3334(bs)、2963,2766,1457(すべて)cm<sup>-1</sup>。融点分解(180~184)。LRMS m/z C<sub>48</sub>H<sub>80</sub>N<sub>6</sub>についての計算値741.6[M+H]<sup>+</sup>、実測値370.7[M+H]<sup>+</sup>/2。

## 【0281】

実施例5：CZ-1-179のインビトロ有効性

CZシリーズのスクリーニングの際、CZ-1-179は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌および緑膿菌のバイオフィルムに対して広範なスペクトル活性を示した。その有望な活性を考慮すれば、浮遊性およびバイオフィルム表現型におけるアシネトバクター・バウマニに対するCZ-1-179の有効性を評価するために、本研究では焦点を絞った手法を取った。インビトロモデルでCZ-1-179を検査する前に、A.バウマニに対するインビトロ活性を測定した。これは、浮遊性およびバイオフィルム表現型の両方で分離株を使用して行った。

## 【0282】

方法

銀スルファジアジン(SSD)粉末をインビトロ分析に使用した。細菌分離株はAmerican Type Culture Collection(ATCC)から得られ、A.バウマニATCC BAA1605であった。分離株をコロンビア血液寒天上で維持し、必要に応じて37で一晩インキュベートして継代した。ヒアルロン酸ナトリウム(HA;研究等級HA15M 1.01Mda~1.8MDa)を使用した。血管アクセスポ

ート (Vascular access port) (VAP)、VAPカテーテル (7フレンチサイズ×36'') および付属のポジグリップフーバーポイントニードル (Posi-Grip Huber point needle) (3/4''で22ゲージ) を2つのサイズClear Port MediumまたはSwirl Port Maxで使用し、Swirl Port Maxはデバイスを皮下に配置するためのより良い選択肢であった。Nikon D90カメラを使用してデジタル画像を収集した。

#### 【0283】

##### 浮遊性有効性

浮遊性表現型に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 検査を最初に実施した。このようにするために、臨床・検査標準協会 (CLSI) ガイドライン M100 の修正プロトコルを使用した。簡単に述べると、細菌の新鮮な一晚培養物を使用し、比濁計を使用して0.5マクファーランド標準液をPBSで作成し、次いで $7.5 \times 10^5$  CFU/mLの濃度を達成するように希釈した。100  $\mu$ Lの最終体積が各ウェルに存在するように96ウェルプレートを設定した。列1は増殖の陰性対照として機能し (細菌を添加せずに抗生物質のみ)、列11は増殖の陽性対照として機能した (細菌のみ、抗生物質なし)。

#### 【0284】

これを達成するために、CZ-1-179のみ (256  $\mu$ g/mLストック) を含む100  $\mu$ LのCAMHBをカラム1の各ウェルにピペットで移した。カラム2-11に、50  $\mu$ LのCAMHBを各ウェルに添加した。その後、マルチチャネルピペットを使用して、256  $\mu$ g/mLの濃度のCZ-1-179を含む50  $\mu$ LのCAMHBをカラム2の各ウェルに添加した。溶液を混合し、次いで50  $\mu$ Lを除去し、カラム3のウェルに添加した。この1:2希釈プロセスをカラム10を通して続けた。最後に、カラム2-11の各ウェルに、調製した細菌溶液50  $\mu$ Lを添加した。このプロセスは、64  $\mu$ g/mL ~ 0.0625  $\mu$ g/mLの範囲の抗生物質検査をもたらした。96ウェルプレートを粘着フィルムで覆い、37℃で24時間インキュベートした。ペレット形成または濁度を阻害する抗生物質の濃度をMICとみなした。MICの決定は、同じ手順を使用してSSDでも同様に行った。

#### 【0285】

##### バイオフィルム有効性

製造業者の推奨事項に従って、CDCバイオフィルムリアクター中のポリカーボネート試験片 (coupon) 上でバイオフィルムを増殖させた。アSEMBルして (assembled)、オートクレーブしたら、リアクターに接種した。このようにするために、A. バウマニの新鮮な一晚培養物を使用して、細菌分離株の0.5マクファーランド標準液 (約 $5 \times 10^7$  CFU/mL) を作成した。1mLの0.5マクファーランド溶液を、CDCバイオフィルムリアクター中のBHI 500 mLに接種した。リアクターを、340 rpmのバッフル回転数に設定したホットプレート上に24時間置いた。24時間のバッチ増殖後、10% BHIの連続流 (continuous flow) を約6.9 mL/分でさらに168時間 (7日間)、リアクターを通して流した。

#### 【0286】

192時間 (8日間) の全増殖後、試験片を無菌的に取り出し、CZ-1-179を含む2 mLのCAMHBに入れた。インピット口での有効性のプロファイルを得るために、CZ-1-179を複数の濃度0.00125% (12.5  $\mu$ g/mL)、0.0025% (25  $\mu$ g/mL)、0.005% (50  $\mu$ g/mL)、0.00625% (62.5  $\mu$ g/mL)、0.0125% (125  $\mu$ g/mL)、0.025% (250  $\mu$ g/mL) 0.05% (500  $\mu$ g/mL)、1.0% (10 mg/mL)、および2.0% (20 mg/mL) で試験した。バイオフィルムを37℃で24時間CZ-1-179に曝露した後、試験片を1分間ボルテックスし、42 kHzで10分間超音波処理し、約10秒間再度ボルテックスした。残存したCFU/試験片を定量化するために、100  $\mu$ Lのアリコートのプロスを取り出し、10倍希釈系列を使用してプレーティングした。濃度あたりn = 3の繰り返しで検査を行った。増殖のベースラインを、増殖直後にn = 3の試験片/リ

10

20

30

40

50

アクターを定量化することによって決定した。

#### 【0287】

ブロス溶液中のCZ-1-179抗バイオフィルム有効性の初期プロファイルを得た後、ゲル中で製剤化された場合にCZ-1-179がバイオフィルムに対する活性を維持することを確認するための追加試験を行った。CDCバイオフィルムリアクターを再び使用して、分析用のバイオフィルムを増殖させた。この場合には、バイオフィルムを吸収性コラーゲン上で増殖させて、生理学的環境により近づけてモデル化した。コラーゲン上でバイオフィルムを増殖させるために、コラーゲンプラグを保持するように blanks のリアクターアームを改変した。具体的には、直径8.5 mmの4つの穴を blanks のポリプロピレンホルダーの下部に開けた。コラーゲンをパッケージから無菌的に取り出し、滅菌したメスを使用して試験片(直径1 cm × 高さ0.3 cm)へと切り取った。試験片を、既にオートクレーブしてあった改変リアクターアームに無菌的に装填した。アSEMBルしたら、CDCバイオフィルムリアクターに接種し、バイオフィルムを記載のように増殖させた。

10

#### 【0288】

滅菌したPBS中で抗生物質粉末を合わせて2% (20 mg/mL)の最終濃度とし、十分に混合することにより、CZ-1-179をゲル中で製剤化した。次いで、HA粉末を添加して1.5%の最終濃度とし、溶解するまで振盪することによって混合した。製剤を室温で最低2時間にわたってゲル化させたが、一晩ゲル化させたときに最良の結果が得られた(気泡はもはや存在しなかった)。約1 mLのCZ-1-179ゲルを12ウェルプレート1つのウェルに入れた。コラーゲンプラグをCDCバイオフィルムリアクターから取り外し、ゲル上に置いた。次いで、コラーゲン上のバイオフィルムを約2 mLのゲルに沈める(submerged)ように、コラーゲンプラグを追加の約1 mLのゲルで覆った。試料を37℃で24時間インキュベートし、次いで上記のように定量化して残存したCFU/試験片を決定した。データをn=3の繰り返しで収集し、CZ-1-179をゲル製剤中1%および2%の両方の濃度で検査した。

20

#### 【0289】

CZ-1-179を局所製剤において臨床的に一般的に使用される薬剤と比較するために、SSDの抗バイオフィルム有効性も決定した。記載のようにして、バイオフィルムをコラーゲン上で増殖させた。SSDの有効性を、上記の手順に従って、0.05% (500 µg/mL)および0.025% (250 µg/mL)の濃度のブロス溶液で最初に検査した。ブロス感受性試験に加えて、上記で概説した同じ12ウェルプレート方法に従って、臨床的に関連するSSDクリーム(1% SSDの最終濃度)を使用した有効性試験も実施した。

30

#### 【0290】

##### インビトロアッセイ

A. パウマニに対するCZ-1-179のMICは2 µg/mLであった。SSDのMICも2 µg/mLであった。ポリカーボネート試験片上のベースラインのバイオフィルム増殖は、約 $7.5 \times 10^7$  CFU/試験片となった。SEM画像により、A. パウマニのバイオフィルムが増殖して成熟し、表面に三次元のシート様構造を形成したことが示された。CAMHB中のCZ-1-179に曝露した場合、2% (20 mg/mL) ~ 0.005% (50 µg/mL)の濃度でバイオフィルムの完全な根絶が達成された。0.0025% (25 µg/mL)でCZ-1-179に曝露した場合には、約 $4.8 \times 10^3$  CFU/試験片(約4 log<sub>10</sub>の減少)であり、0.00125% (12.5 µg/mL)では、約 $9.2 \times 10^5$  CFU/試験片(約2 log<sub>10</sub>の減少)であった。CAMHB中のSSDに曝露されたバイオフィルムは十分には根絶されなかった。0.025% (250 µg/mL)では、約 $5 \times 10^3$  CFU/試験片(約4 log<sub>10</sub>の減少)であり、0.05% (500 µg/mL)では、約 $2.5 \times 10^3$  CFU/試験片(約4 log<sub>10</sub>の減少)であった。

40

#### 【0291】

コラーゲン試験片上のベースラインバイオフィルム成長は、約 $5.8 \times 10^7$  CFU/試

50

験片となり、これはポリカーボネート上での成長レベルと同様であった。1%および2%の濃度では、CZ-1-179ゲルは、A. バウマニのバイオフィルムを完全に根絶した。対照的に、SSDクリーム(1%)に曝露した場合、バイオフィルムは約 $3 \log_{10}$ 単位減少して約 $5.9 \times 10^4$  CFU/試験片となった。インピボの結果は、インピボ分析に向けたCZ-1-179の進歩を支持した。

#### 【0292】

実施例6：CZ-1-179のインピボでの有効性

CZ-1-179のインピボでの有効性をブタ切除創傷モデルで試験した。バイオフィルム傷害による創傷感染の動物モデルは、主に、浮遊性細菌を最初の接種物として使用して開発された。しかしながら、バイオフィルム表現型で細菌を接種した創傷では、増加した数の細菌が宿り、閉鎖速度がより遅くなり得る。

10

#### 【0293】

CZ-1-179は、浮遊性およびバイオフィルム表現型の両方のA. バウマニによって引き起こされる創傷感染を処置および予防する能力のインピボ評価のために、局所製剤における活性成分として製剤化された。比較のために、IV(コリスチン/イミペネム)および局所(銀スルファジアジン)療法を含む現在の標準治療も検査した。

#### 【0294】

動物の順化および外科的処置

約40~50kgの体重を有するヨークシャーブタ4頭を最低7日間隔離した。研究チームのメンバーによってブタがその背中を操作されること、例えば、軟毛ブラシで背中を掻く(back scratch)ことに慣れるのを助けるために、正の強化(Positive reinforcement)(Swedish Fish(登録商標)、マシュマロ、Snickers(登録商標)バー、果物、および/または他のご馳走)を1日1回提供した。順化期間中、適合するように仕立てたジャケットをブタに取り付けて、身体上にあるカバーを認識できるようにした。

20

#### 【0295】

外科的処置が行われる前夜、ブタを絶食させた。外科的手術を行うために、最初に、ブタにチレタミン-ゾラゼパム(Telazol(登録商標)、4.4mg/kg)、ケタミン(2.2mg/kg)、およびキシラジン(2.2mg/kg)の組み合わせにより麻酔をかけた。ブタに挿管し、0.5~5.0%のイソフルラン吸入剤を与え、外科手術室に搬送し、胸を地面につけて腹這いになる姿勢(sternal recumbency)とし、切除創傷が作成される領域において毛の刈り込み/剃刀での剃毛を行った。ブタを回転させて背殿位(dorsal recumbency)とし、ベタジン/イソプロピルアルコールを交互に使用して頸静脈領域を無菌的に調製した。調製が整ったら、その部位を無菌的に覆布し、VAPを埋め込んだ。このようにするために、腹側正中切開を行って頸静脈を分離した。カテーテルを静脈に入れて固定した。首の背側に2回目の切開を行い、2回目の切開から頸静脈まで皮下スペースに沿ってトンネルを作成した。このトンネルにカテーテルを通した。非吸収性縫合糸(例えば、Prolene)を使用して、VAPを首の背側のスペースに皮下固定した。カテーテルをVAPに接続し、頸静脈に固定した。吸収性縫合糸(例えば、Vicryl)を使用して、両方の切開部位を閉鎖した。4頭のブタのうちの1頭(すなわち、陽性および陰性対照の創傷のために使用されたもの)には、採血または注射の必要がなかったのでVAPを埋め込まなかった。

30

40

#### 【0296】

VAPを所定の位置に置いて、ブタを回転させて胸を地面につけて腹這いになる姿勢とした。背中では外科手術のために無菌的に調製され、次いで覆布した。1cmの生検パンチを使用して、各創傷間を約2cm離して切除創傷を作成した。創傷は、3つまたは4つの切片に編成され、n=8の創傷/切片とした(図5を参照)。創傷作成中の出血を減らすために、外科医が必要に応じてμLの希釈エピネフリン(1mg/mL)で創傷床を処置した。滅菌生理食塩水に浸したガーゼスポンジを切除した創傷の上に置いて、追加の創傷を作成するときの水分を維持した。作成したら、浮遊性またはバイオフィルム表現型のいず

50

れかの細菌を創傷に接種した（陰性対照の創傷を除く）（図5を参照）。

#### 【0297】

##### 細菌接種

浮遊性細菌を接種した創傷において、比濁計を使用して、A・バウマニの新鮮な一晚培養物由来の2～3個のコロニーを滅菌PBS中で10%の濁度（約 $1 \times 10^9$  CFU/mL）に調整した。100  $\mu$ Lを動物の左脇腹の創傷床にピペットで移した（図5を参照）。これにより、約 $1 \times 10^8$  CFUの浮遊性細菌/創傷を接種させた。

#### 【0298】

記載されているように、最初に合計192時間（8日間）にわたって吸収性コラーゲン上でバイオフィルムを増殖させ、承認済み容器中のORに移すことにより、バイオフィルム接種を行った。切除創傷を作成したら、バイオフィルムを含むコラーゲン試験片を、動物の右側腹部の創傷（1試験片/創傷）に無菌的に配置した（図1を参照）。特に、バイオフィルム増殖のベースラインを得るために、各リアクターの実施からのコラーゲン試験片のサブセットをラボに保持し、定量化した。接種後、各創傷部の境界にベンゾインのチンキ剤を適用し、包帯の密着性を維持した。非粘着性のTelfaパッドおよび Tegadermを使用して、創傷に包帯をした。包帯をさらに保護するために、カスタムジャケットも配置した。ブタを回復させ、自由に食飲させた。

#### 【0299】

すべての創傷に、外科的処置後の3日間、1日1回、浮遊性またはバイオフィルム細菌を再接種した（合計4回の接種）。複数の接種により、各創傷セットにおいて治癒が遅れ、感染シグナルが増加することが見出された。再接種を行うために、浮遊性細菌を各々の日に新鮮にした。同様に、複数のバイオフィルムリアクターを順次セットアップし、各々の場合において合計8日間増殖させたバイオフィルムを創傷に再接種した。

#### 【0300】

##### 研究設計、抗生物質投与、および包帯の交換

本研究のインビボ部分は、独立した（stand-alone）局所ゲル製品としての、および臨床的に関連するIV抗生物質による補助療法としてのCZ-1-179の有効性を決定するために設計された。本研究の追加の目的は、CZ-1-179ゲルの有効性を臨床的に関連するSSDクリームと比較することであった。概要として、ブタ1での創傷は感染の陽性および陰性対照として機能させた（図1を参照）。ブタ2での創傷を局所CZ-1-179ゲル（2%活性）またはSSDクリーム（1%活性、図1参照）で処置した。ブタ3にはIV抗生物質のみを享受させた（図1）。ブタ4の創傷を局所製剤およびIV抗生物質の両方で処置した（図1）。

#### 【0301】

すべての抗生物質療法は外科手術後5日目に開始した。抗生物質投与の詳細を説明するために、ブタ2では、1日1回14日間、切片1および2の各創傷に約0.3 mLのCZ-1-179ゲルを適用し、切片3および4の各創傷に約0.3 mLのSSDクリームを適用した（図1を参照）。ブタ3では、コリスチンおよびイミペネムを組み合わせでIV（VAP経由）で投与し、各々、2.5 mg/kgの用量で1日2回14日間投与した。ブタ4についてこれらの同じレジメンを続けて行い、同じブタに局所抗生物質およびIV抗生物質の両方を投与した（図1を参照）。

#### 【0302】

ブタが持つそのVAPを維持するために、最初に埋め込んだ後、ヘパリン溶液（100 IU/mLの濃度のヘパリン約5 mL）でロックした。各使用後、約5 mLのヘパリン溶液でフラッシュ/ロックした。使用しない場合、VAPをヘパリン溶液で7～10日ごとにフラッシュした。

#### 【0303】

ブタの包帯を1日1回交換した。そのようにするために、飼料葉桶/バケツを飼料で満たし、正の強化のためにご馳走で覆った。ブタが食べているとき、ジャケットおよび包帯を無菌的に取り除いた。各創傷部のデジタル写真を撮影した。創傷のサイズを測定できるよ

10

20

30

40

50

うに、定規を皮膚に対して配置した。接種物である A . バウマニの存在を定性的に確認するために、各創傷から培養物スワブを収集した（週に約 2 回）。各創傷セットにおける創傷の半分は滅菌した鉗子および生理食塩水を使用して軽く清拭したが、残りの半分は清拭しないままとした。その理論的根拠は、清拭が浮遊性またはバイオフィルム表現型のいずれかの細菌のレベルに与える影響を決定することであった。清拭または清拭をしないことに続いて、局所抗生物質療法を適用した。創傷を再度包帯で覆い、ジャケットを取り替えた。I V 抗生物質を投与するブタでは、ジャケットを配置した後にブタに投与した。

#### 【 0 3 0 4 】

##### 剖検および微生物学

各ブタを 2 8 日間の終点までモニタリングした後、最初に各ブタに（上記のように）鎮静状態にし、人道的に安楽死させた。剖検を行うために、包帯を無菌的に除去した。半定量的および形態学的分析のために、各創傷部位から培養物スワブを採取し、コロンビア血液寒天上に置き、一晚インキュベートした。デジタル画像を収集し、創傷のサイズ（高さおよび幅）を測定した。次いで、0 . 5 c m の生検パンチを使用して、切除した各創傷の組織試料を収集した。清拭していない創傷については、存在する場合には痂皮を最初に除去し、次いで組織パンチを収集した。これは、痂皮に存在し得る細菌 / バイオフィルムの定量化を妨げた。組織試料を収集するために、滅菌生検パンチの外縁（outer rim）を元の創傷縁（margin）の最も外側のエッジに配置した。各組織試料の重量を測定した後、1 m L の滅菌生理食塩水を含む組織粉碎用チューブに入れた。組織を約 2 分間粉碎した。1 0 0 μ L のアリコートを取り出し、1 0 倍希釈系列を使用してプレーティングして、組織の C F U / g を定量化した。

#### 【 0 3 0 5 】

##### 統計分析

細菌計数値および創傷測定値を、0 . 0 5 のアルファレベルでの一元配置分散分析を使用して、群および切片の間で比較した。記述統計および L S D 事後分析を解釈に使用した。データを S P S S バージョン 1 7 . 0 ソフトウェアで分析した。

#### 【 0 3 0 6 】

##### インビボ分析

##### 感染シグナル

すべてのブタにおいて、幾らかの（modest）感染陽性シグナルが、いずれかの表現型の細菌を接種した各創傷で発生した。感染の初期段階（外科手術の 2 ~ 3 日後）では、浮遊性細菌を接種した創傷は、境界部が高くなっている湿った漿液状分泌物、発赤、および炎症を有していた（図 6）。対照的に、バイオフィルムを接種した創傷は、乾燥した創傷床の外観を有し、浮遊性創傷と比較して漿液状分泌物が少ない顕著な膿を有していた。概して、バイオフィルムを接種した創傷は、特にブタ 2 で、幾らかより明確なかぶれ（irritation）、発赤、炎症を有していた（図 6）。

#### 【 0 3 0 7 】

##### 感染の治癒、創傷閉鎖、および再上皮形成

ブタ 1（対照の創傷）では、感染の臨床的徴候は、清拭した浮遊性およびバイオフィルム創傷においてそれぞれ 1 0 日目および 8 日目までに治癒し始めた。それらの時間までに、初期の肉芽組織および収縮が観察された。2 0 日目までに、すべての清拭した陽性対照創傷はほとんど治癒し、感染の臨床的徴候はなくなった。創傷床、肉芽、再上皮形成、および収縮レベルが痂皮の存在により自信を持って解釈できなかったため、清拭していない創傷において感染が治癒した点を試しかつ定義することは正確なものではなかった。陰性対照創傷では、肉芽組織が 6 日目までに発達し始めた。再上皮形成および収縮は 1 0 日目までに明らかであった。

#### 【 0 3 0 8 】

ブタ 1 の創傷測定値を清拭した創傷のみで収集した。清拭していない創傷の測定値は、痂皮の存在によって歪曲されたものであった。しかしながら、定性的観察では、清拭していない創傷、特にバイオフィルムを接種した創傷は、治癒 / 再上皮形成するのに著しく長く



かかり、最大で3週間にわたって健康な外観を有さず、培養データで示されるように、より多くの細菌が宿していることが示された（以下を参照）。清拭した創傷の閉鎖は、28日（4週間）の時点まで安定的に進行した（図8および9）。浮遊性およびバイオフィルム創傷の創傷直径は、3週目または4週目まで統計的に有意な差はなかった（ $p = 0.07$ ）。同様に、陰性対照の創傷直径は、3週目または4週目まで陽性対照と有意な差はなかった（ $p = 0.06$ ）。

#### 【0309】

ブタ2（局所処置のみ）では、CZ-1-179ゲルで処置した創傷は、6日目（最初の適用の24時間後）に境界周囲に軽度の発赤を有したが、膿または分泌物を有していなかった。初期の肉芽組織が浮遊性およびバイオフィルム創傷で観察された。8日目までに、CZ-1-179で処置されたすべての創傷は治癒への顕著な転換を示した。肉芽組織は豊富にあり、すべての創傷で収縮が進行した。SSDクリームで処置された創傷は、感染を治癒するのに約1日かかった。感染の兆候は、特に7日目での浮遊性創傷に存在し、境界に沿って膿、分泌物、および発赤を伴った。しかしながら、CZ-1-179ゲル処置した創傷と同様に、SSDで処置した創傷は8日目までに治癒への顕著な転換を示した。肉芽組織は豊富にあり、収縮は明白であった。

#### 【0310】

ブタ2におけるすべての創傷は、3週目までにほぼ完全に（ $> 90\%$ ）再上皮形成した（図5および6）。研究上の他の動物と比較して、ブタ2の創傷は最も早く閉じ（図8および9を参照）、視覚的に最も健康であった。CZ-1-179またはSSDで処置した創傷間において、または陽性対照の創傷と比較して、終点までに直径に統計的に有意な差はなかった（すべてのケースで $p > 0.09$ ）。留意すべきことに、CZ-1-179ゲルは発疹、壊死を引き起こさないか、または治癒に悪影響を及ぼさなかった。

#### 【0311】

ブタ3（IV抗生物質のみ）では、清拭した浮遊性およびバイオフィルム創傷の両方における感染の臨床的徴候は9日目までに治癒した。肉芽組織および収縮も9日目までに始まった。興味深いことに、特にバイオフィルム創傷では、IV抗生物質が投与されている期間中は創傷の閉鎖が止まった（図8および9）。ブタ3の創傷は最大の直径を有し、浮遊性創傷およびバイオフィルム創傷の両方で閉鎖するのが最も遅く（図8および9）、ブタ1、2、および4におけるすべての創傷と比較して、終点までに直径に有意に差があった（すべての場合で $p < 0.008$ ）。

#### 【0312】

ブタ4（IV+局所製品）では、局所CZ-1-179で処置された創傷における感染の徴候は6日目までに解消した。創傷収縮の始まりは、浮遊性創傷およびバイオフィルムを接種した創傷の両方で7日目までに顕著であり、バイオフィルムを接種した創傷およびブタ2のように、8日目までに治癒は明確であった。対照的に、SSDで処置した創傷は、6日目に有意な感染（すなわち、膿、分泌物、発赤）を有し、10日目まで解消しなかった。創傷の収縮は、浮遊性創傷において9日目までに顕著であり、バイオフィルム創傷では10日目までに顕著であった。治癒は12日目までに明確であった。終点まででは、ブタ4における創傷直径の唯一の有意な差は、ブタ3（ $p = 0.001$ ）と陰性対照創傷（ $p = 0.007$ ）との間であった。

#### 【0313】

要約すると、CZ-1-179ゲルで処置した創傷では、浮遊性創傷またはバイオフィルムを接種した創傷において、SSDクリームで処置した創傷よりも1~3日早く感染が取り除かれた。CZ-1-179はまた、宿主単独より3~4日早く感染の兆候を取り除いた。

#### 【0314】

##### 培養データ

培養データは、ブタ1における清拭した創傷と清拭していない創傷と間の明確な差を示した。ブタ3では、研究過程の全体にわたり、全ての創傷タイプにおいて細菌を培養し、該

10

20

30

40

50

研究は、I V 抗生物質で処置されたブタ3の創傷では感染が解消したが、細菌は依然として創傷に定着したことを示した。ブタ2および4で使用される局所製品は創傷を湿ったままで保持し、痂皮は殆どないし全く形成されなかったため清拭はほとんど不要であった。それにもかかわらず、この切片でのブタ2および4のデータは、比較を容易にするため、清拭した創傷対清拭していない創傷として示されている。清拭した創傷の培養データを表5に示す。清拭していない創傷のデータを表6に示す。

#### 【0315】

ブタ1では、28日間のモニタリング期間を通して、少なくとも1つの陽性対照創傷でA・バウマニが同定された(表5)。しかしながら、宿主の免疫系は、清拭した創傷における浮遊性細菌をほとんど根絶することができた。A・バウマニのたった1つのコロニーが剖検時の培養物によって検出されたが、組織試料は陰性であった(表5)。対照的に、バイオフィルムを接種して清拭した創傷は、剖検時に $10^5$ 超のCFU/g組織を有していた(表5)。清拭していない創傷は、バイオフィルムおよび浮遊性の表現型の両方においてより多くの細菌を宿し、バイオフィルム創傷は、より高い生物学的負荷(bioburden)を有していた(表6)。

10

#### 【0316】

ブタ2(局所剤のみ)から収集した培養物スワブは、外科手術後6日目に、CZ-1-179ゲルがすべての創傷においてA・バウマニの大部分を根絶したことを示した(表5および6)。A・バウマニは、浮遊性細菌を接種した創傷の2/8で検出され、バイオフィルムを接種した創傷の3/8で検出された。6日目以降では、A・バウマニは、CZ-1-179で処置した創傷での培養物スワブによって検出されなかった。剖検時に収集した(28日目)組織試料も、増殖について陰性であった(表5および6)。局所SSDで処置したブタ2の創傷の場合、外科手術後6日目に、A・バウマニは、浮遊性細菌を接種した創傷の2/8で培養され、バイオフィルムを接種した創傷の7/8で培養された。12日目以降では、A・バウマニは培養物によって検出されず、剖検時に収集された組織試料も陰性であった(表5および6)。

20

#### 【0317】

ブタ3(I V 抗生物質のみ)では、28日間のモニタリング期間を通して、すべての創傷でA・バウマニが検出された。剖検時に収集された組織試料は、浮遊性細菌またはバイオフィルム細菌を接種したすべての創傷において約 $10^2$  CFU/gを有していた(表5および6)。

30

#### 【0318】

ブタ4(I V + 局所製品)からの培養データは、6日目に、CZ-1-179で処置した創傷のいずれも検出可能なA・バウマニを有していないことを示した。しかしながら、外科手術後10日目には、培養物スワブにより、バイオフィルムを接種した創傷のうちの1つにおいてA・バウマニの3つのコロニーが同定され、外科手術後14日目には、培養物により、第2のバイオフィルムを接種した創傷においてさらにいくつかのコロニーが同定され、外科手術後17日目には、浮遊性細菌を接種した1つの創傷により、いくつかのコロニーが同定された(表5および6を参照)。組織試料は、剖検時に増殖について陰性であった(表5および6)。SSDで処置したブタ4における創傷はすべて、外科手術後6日目に有意な増殖を有していた。10日目には、バイオフィルムを接種した1つの清拭した創傷は2つのコロニーの増殖を有し、15日目には、浮遊性細菌を接種した創傷において1つのコロニーが同定され、17日目には、バイオフィルム創傷において1つのコロニーが同定され、28日目には、バイオフィルム創傷において1つのコロニーが同定された(表5および6)。剖検時に収集および定量化された組織試料は、A・バウマニの陽性増殖を示さなかった。

40

#### 【0319】

分散分析により、ブタ1の清拭していないバイオフィルム創傷における細菌数は、すべてのブタ間でのすべての他の創傷群の細菌数と有意に差があることが示された(最高 $p = 0.001$ )。任意のブタの任意の他の創傷群間では、細菌数に統計的に有意な差は見られ

50

なかった（最低  $p = 0.79$ ）。

#### 【0320】

要約すると、単独および組み合わせて使用される局所製品は、IV抗生物質単独よりも効果的に浮遊性およびバイオフィーム表現型の両方において細菌を根絶することができた。CZ-1-179ゲルは、SSDクリームよりわずかに速く浮遊性およびバイオフィーム細菌の生物学的負荷を減少させたが、どちらも感染を処置し、創傷治癒を助け、宿主組織に悪影響を及ぼさなかった。

#### 【0321】

##### 討論

若く健康なブタの感染シグナルは軽度であった（図6）が、結果の測定値を評価するのに十分に有意であった。ブタ1は、特に清拭した創傷において、感染を除去し、浮遊性細菌の創傷を自然に取り除くことができた（表5）。しかしながら、既成のバイオフィームを接種した創傷は、清拭した創傷および清拭されていない創傷の両方においてより多くの細菌を宿していた（表5および6）。これらの結果は、既成のバイオフィームを接種した創傷はより多くの細菌を宿するという仮説を支持し、バイオフィームを接種した/バイオフィームにより汚染された創傷対浮遊性細菌では考慮すべき重要な差異があり得ることを示した。浮遊性細菌またはバイオフィーム細菌を最初の接種物として使用したヒツジの研究でも同様の違いが観察されている。

10

#### 【0322】

ブタ2からのインピボデータは、CZ-1-179ゲルが有効であることを示した。ゲルは湿った創傷床を維持し、痂皮の形成を減少させ、表現型の両方で細菌を根絶し、閉鎖を促進した。SSDクリームも同様に機能したが、特に細菌を根絶するためにIV抗生物質と組み合わせて使用する場合、わずかに長い時間間隔が必要であった。CZ-1-179ゲルが、創傷治癒に悪影響を及ぼさず、または壊死組織を引き起こすことはなかったことに注意することが重要であった。

20

#### 【0323】

IV抗生物質で処置したブタ3における創傷は、十分に治癒するのに苦労した。IVコリスチン/イミペネム抗生物質の2週間の過程では、清拭した創傷の浮遊性細菌を、清拭した陽性対照の浮遊性創傷よりも大幅に減らすことができなかった（表5）。抗生物質は、他の創傷タイプにおいて生物学的負荷をより大幅に減らすことに成功した（表5および6）。それにもかかわらず、浮遊性およびバイオフィーム表現型の両方の細菌がIV抗生物質で処置した創傷に依然として存在しているという発見を考慮することが重要である。より具体的には、感染は解消したが、創傷には依然として細菌が定着しており、IV抗生物質療法は創傷から細菌を完全に根絶するには不十分であり得ることが示唆された。感染の再発は創傷における問題になり得、バイオフィーム関連感染の顕著な指標である。特に浮遊性細菌については、 $10^5$  CFU/g組織の濃度で感染が発生するという経験則がある。この場合、IV抗生物質は浮遊性細菌を $10^5$ 未満のCFU/g組織に減少させたが、A.バウマニの既成のバイオフィームを接種した創傷では、それらは $10^5$ 超のCFU/g濃度であった（表5および6）。ここで収集されたデータは、IV抗生物質がA.バウマニのバイオフィームを許容レベルまで十分に根絶し得ないことを示唆している。これは、創傷管理において重要な考慮事項となり得る。

30

40

#### 【0324】

CZ-1-179をIV抗生物質と組み合わせて使用した場合（図4）、生物学的負荷は2週間以内に完全に低減した。A.バウマニは、SSD/IV抗生物質で処置した少なくとも1つの創傷において、終点で見出された。直接検査していないが、結果は、CZ-1-179がIV抗生物質に悪影響を及ぼさず、むしろ結果を改善することを示した。

【表 5】

表 5：定期的に清拭した創傷の微生物学的結果

| ブタ# | 創傷<br>切片 | 細菌<br>表現型 | 処置                            | 培養物スワブにより、<br>少なくとも1つの<br>創傷でA. バウマニを<br>検出した最終日 | 剖検時のLog <sub>10</sub><br>形質転換<br>CFU/g組織<br>(28日目) |
|-----|----------|-----------|-------------------------------|--|--|
| 1   | 1        | 浮遊性       | 陽性対照                          | 28   | 0  |
|     | 2        | バイオフィルム   | 陽性対照                          | 28   | 5.8 ± 6.1  |
|     | 3        | 該当なし      | 陰性対照                          | 0  | 0  |
| 2   | 1        | 浮遊性       | CZ-1-179                      | 5  | 0  |
|     | 2        | バイオフィルム   | CZ-1-179                      | 5  | 0  |
|     | 3        | 浮遊性       | SSD                           | 5  | 0  |
|     | 4        | バイオフィルム   | SSD                           | 12   | 0  |
| 3   | 1        | 浮遊性       | コリスチン/イミペネム (IV)              | 28   | 2.4 ± 2.7  |
|     | 2        | バイオフィルム   | コリスチン/イミペネム (IV)              | 28   | 2.5 ± 2.8  |
| 4   | 1        | 浮遊性       | CZ-1-179+<br>コリスチン/イミペネム (IV) | 17   | 0  |
|     | 2        | バイオフィルム   | CZ-1-179+<br>コリスチン/イミペネム (IV) | 10   | 0  |
|     | 3        | 浮遊性       | SSD+コリスチン/イミペネム (IV)          | 7  | 0  |
|     | 4        | バイオフィルム   | SSD+コリスチン/イミペネム (IV)          | 28   | 0  |

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6：清拭しなかった創傷の微生物学的結果

| ブタ# | 創傷<br>切片 | 細菌<br>表現型             | 処置   | 培養物スワブにより、<br>少なくとも1つの<br>創傷でA. バウマニを<br>検出した最終日 | 剖検時のLog <sub>10</sub><br>形質転換<br>CFU/g組織<br>(28日目) |
|-----|----------|-----------------------|--|--|--|
| 1   | 1        | 浮遊性                   | 陽性対照   | 28   | 4.5 ± 4.7  |
|     | 2        | バ <sup>+</sup> イofilm | 陽性対照   | 28   | 7.0 ± 7.3  |
|     | 3        | 該当なし                  | 陰性対照   | 0  | 0  |
| 2   | 1        | 浮遊性                   | CZ-1-179   | 5  | 0  |
|     | 2        | バ <sup>+</sup> イofilm | CZ-1-179   | 5  | 0  |
|     | 3        | 浮遊性                   | SSD  | 5  | 0  |
|     | 4        | バ <sup>+</sup> イofilm | SSD  | 5  | 0  |
| 3   | 1        | 浮遊性                   | コリスチン/イミ <sup>+</sup> ペ <sup>+</sup> 私 (IV)              | 28   | 2.5 ± 2.4  |
|     | 2        | バ <sup>+</sup> イofilm | コリスチン/イミ <sup>+</sup> ペ <sup>+</sup> 私 (IV)              | 28   | 2.5 ± 2.7  |
| 4   | 1        | 浮遊性                   | CZ-1-179+<br>コリスチン/イミ <sup>+</sup> ペ <sup>+</sup> 私 (IV) | 15   | 0  |
|     | 2        | バ <sup>+</sup> イofilm | CZ-1-179+<br>コリスチン/イミ <sup>+</sup> ペ <sup>+</sup> 私 (IV) | 15   | 0  |
|     | 3        | 浮遊性                   | SSD+コリスチン/イミ <sup>+</sup> ペ <sup>+</sup> 私 (IV)          | 17   | 0  |
|     | 4        | バ <sup>+</sup> イofilm | SSD+コリスチン/イミ <sup>+</sup> ペ <sup>+</sup> 私 (IV)          | 17   | 0  |

## 【0325】

本発明をいくつかの実施形態で説明したが、本開示の真意および範囲内で本発明をさらに  
 改変することができる。したがって、本出願は、その一般的な原理を使用して、本発明の  
 任意の変形、使用、または適応を包含することを意図している。さらに、本出願は、本発  
 明が属し、付随する特許請求の範囲内にある技術分野で既知であるかまたは慣習の範囲内  
 にあるような本開示からの逸脱を包含することを意図している。

10

20

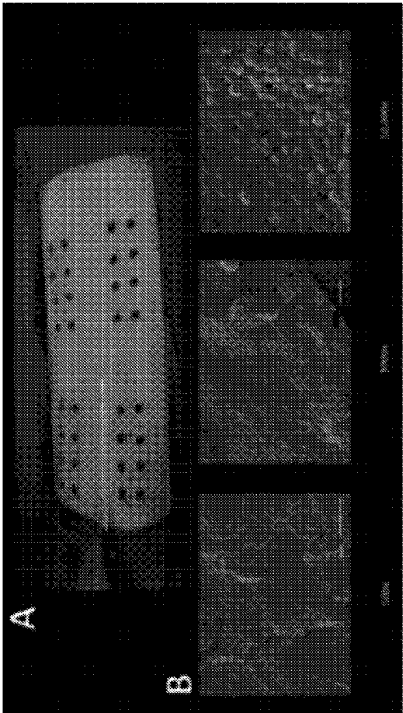
30

40

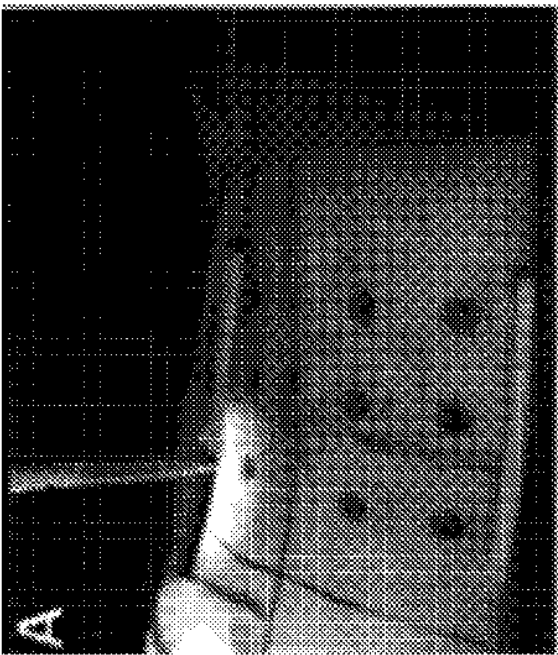
50

【図面】

【図 1】



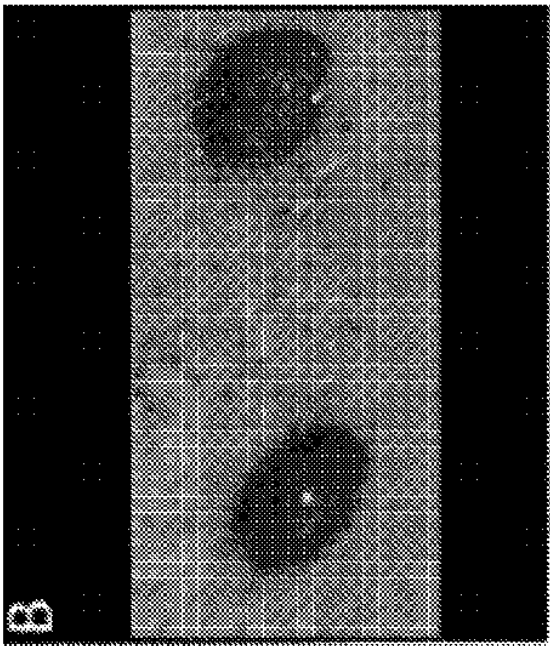
【図 2 A】



10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

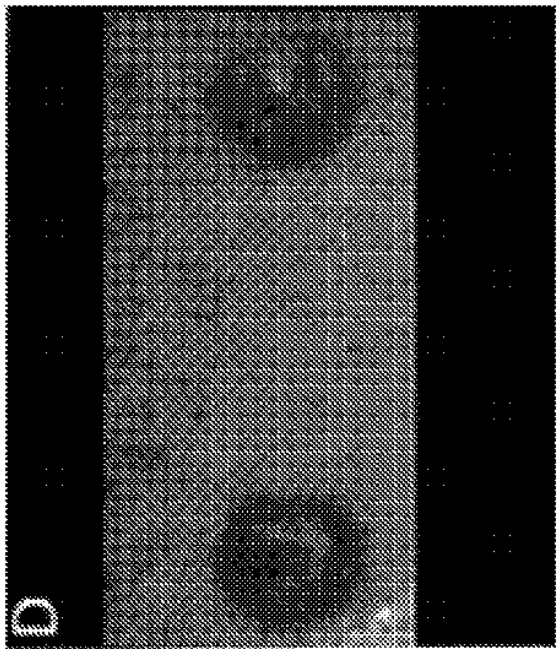


30

40

50

【図 2 D】



【図 3】

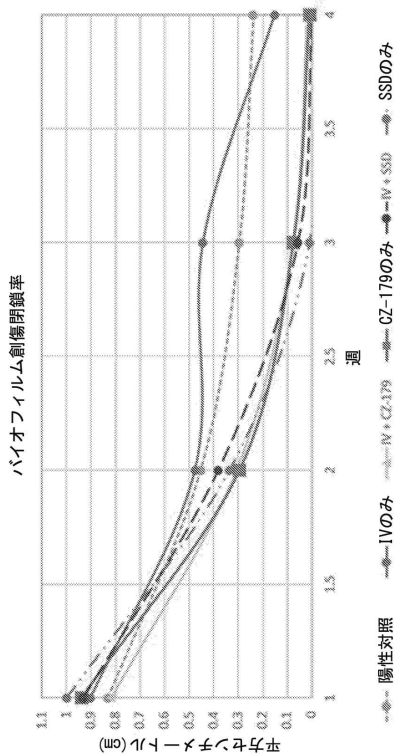
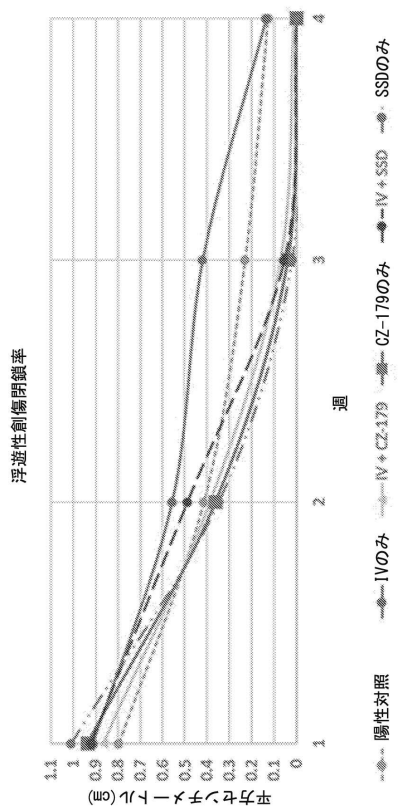


FIG. 3

【図 4】



【図 5】

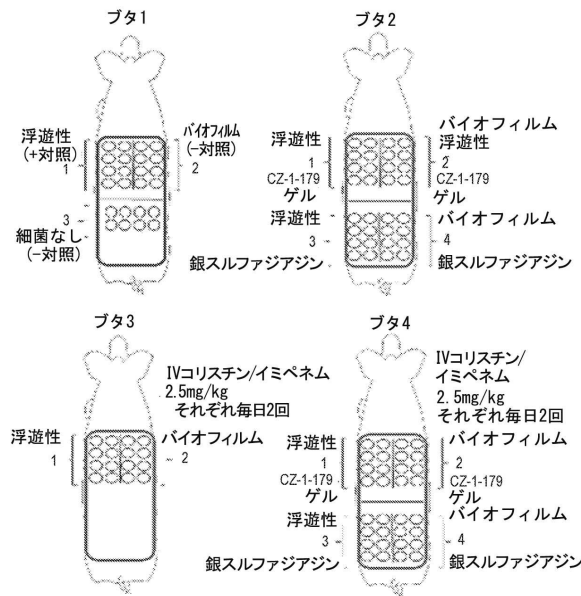


FIG. 4

FIG. 5

10

20

30

40

50

【図 6】

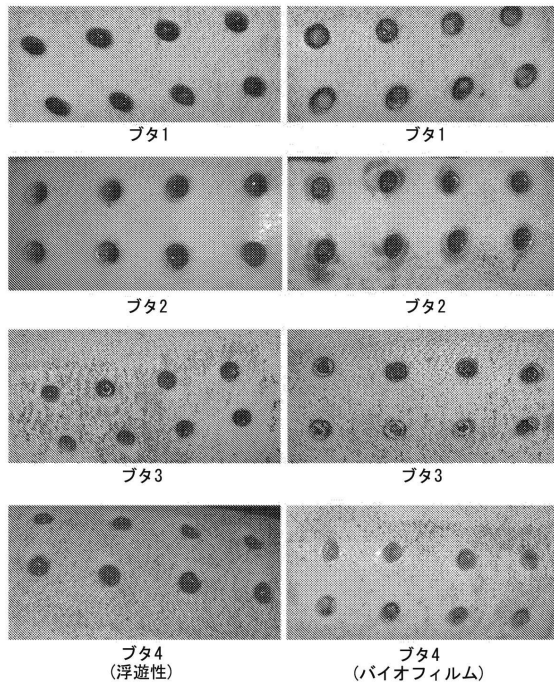


FIG. 6

【図 7】

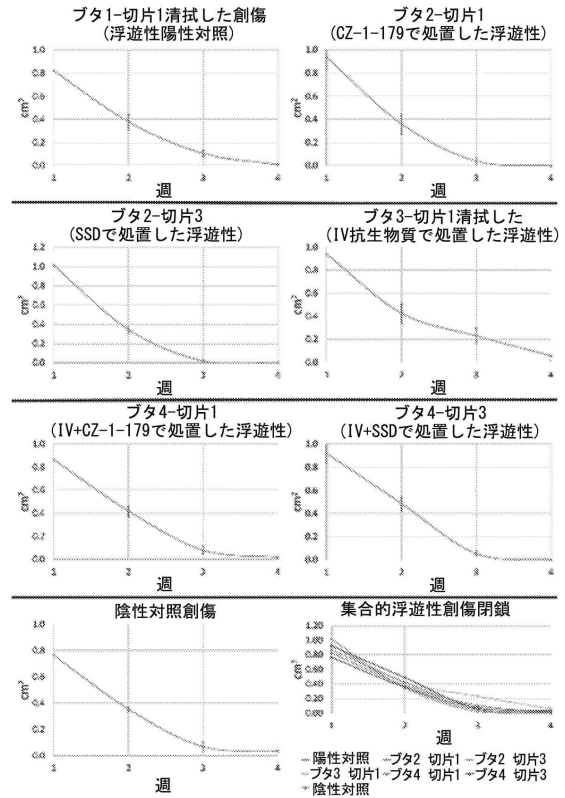


FIG. 7

【図 8】

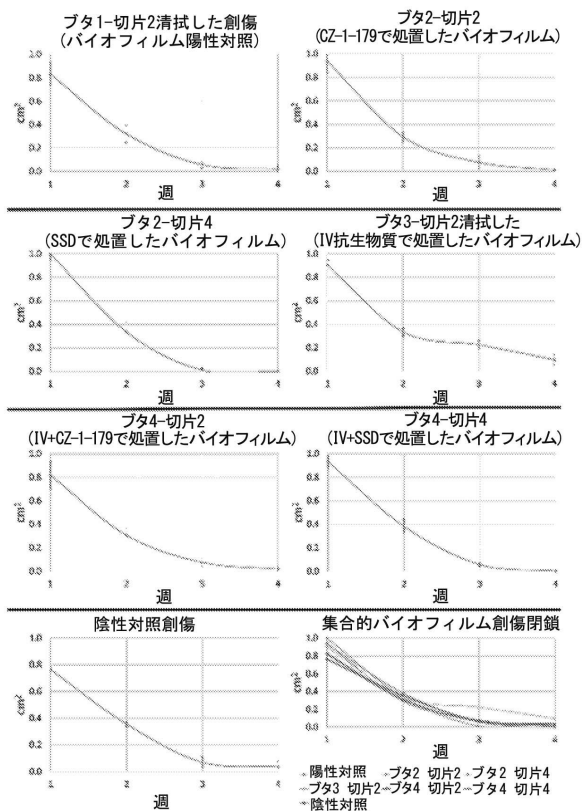


FIG. 8



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

|                |                         |                |               |
|----------------|-------------------------|----------------|---------------|
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/137 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/137</b> |
| <b>A 0 1 N</b> | <b>33/04 (2006.01)</b>  | <b>A 0 1 N</b> | <b>33/04</b>  |
| <b>A 0 1 P</b> | <b>3/00 (2006.01)</b>   | <b>A 0 1 P</b> | <b>3/00</b>   |

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 ライアン イー・ルーパー

アメリカ合衆国, ユタ 8 4 6 0 4 1, プロボ, エッジウッド ドライブ 5 1 5 2, スイート 3 7 5, シーノオー カーザ グローバル, リミティド ライアビリティ カンパニー

(72)発明者 ダスティン ウィリアムズ

アメリカ合衆国, ユタ 8 4 6 0 4 1, プロボ, エッジウッド ドライブ 5 1 5 2, スイート 3 7 5, シーノオー カーザ グローバル, リミティド ライアビリティ カンパニー

(72)発明者 ボール アール・セバハー

アメリカ合衆国, ユタ 8 4 6 0 4 1, プロボ, エッジウッド ドライブ 5 1 5 2, スイート 3 7 5, シーノオー カーザ グローバル, リミティド ライアビリティ カンパニー

(72)発明者 トラビス ジェイ・ホーセナー

アメリカ合衆国, ユタ 8 4 6 0 4 1, プロボ, エッジウッド ドライブ 5 1 5 2, スイート 3 7 5, シーノオー カーザ グローバル, リミティド ライアビリティ カンパニー

(72)発明者 ハリプラサダ アール・カンナ レディ

アメリカ合衆国, ユタ 8 4 6 0 4 1, プロボ, エッジウッド ドライブ 5 1 5 2, スイート 3 7 5, シーノオー カーザ グローバル, リミティド ライアビリティ カンパニー

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 2 6 0 3 8 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 2 0 8 2 1 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 7 / 1 4 7 3 3 5 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 2 / 1 5 1 5 5 4 ( W O , A 1 )

MICHELA ROSINI; ET AL, STRUCTUREACTIVITY RELATIONSHIPS OF METHOCTRAMINE-RELATED POLYAMINES AS MUSCULAR 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2002年04月, VOL:45, NR:9, PAGE(S):1860 - 1878, <http://dx.doi.org/10.1021/jm011067f>, NICOTINIC RECEPTOR NONCOMPETITIVE ANTAGONISTS. 2. 1 ROLE OF POLYMETHYLENE CHAIN 以下省略

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C

C 0 7 D

A 6 1 K

A 0 1 N

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )