



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110785082 B

(45) 授权公告日 2021.12.28

(21) 申请号 201880037491.3

(22) 申请日 2018.04.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110785082 A

(43) 申请公布日 2020.02.11

(30) 优先权数据
62/482,106 2017.04.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.12.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/026320 2018.04.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/187615 EN 2018.10.11

(73) 专利权人 库扎环球有限责任公司
地址 美国犹他州
专利权人 犹他州立大学研究基金会

(72) 发明人 R·E·卢珀 D·威廉姆斯
P·R·塞巴哈尔 T·J·霍森内尔
H·R·K·雷迪

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 陈润杰 黄革生

(51) Int. Cl.
C07C 211/27 (2006.01)
A01N 33/04 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 105407729 A, 2016.03.16

WO 2012151554 A1, 2012.11.08

WO 2004030672 A1, 2004.04.15

Michela Rosini 等. Structure-Activity Relationships of Methoctramine-Related Polyamines as Muscular Nicotinic Receptor Noncompetitive Antagonists. 2.1 Role of Polymethylene Chain Lengths Separating Amine Functions and of Substituents on the Terminal Nitrogen Atoms. 《J. Med. Chem.》. 2002, 第45卷 (第9期), 1860-1878.

Klink, Stephen I. 等. A Systematic Study of the Photophysical Processes in Polydentate Triphenylene-Functionalized Eu³⁺, Tb³⁺, Nd³⁺, Yb³⁺, and Er³⁺ Complexes. 《J. Phys. Chem. A》. 2000, 第104卷 (第23期), 5457-5468.

Strekowski, Lucjan 等. Quantitative structure-activity relationship analysis. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 1991, 第34卷 (第2期), 580-588.

Sutar, Papri 等. Tunable emission in lanthanide coordination polymer gels based on a rationally designed blue emissive gelator. 《Chemical Communications》. 2015, 第51卷 (第48期), 9876-9879.

审查员 王莉敏

权利要求书7页 说明书54页 附图8页

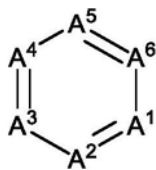
(54) 发明名称
包含三芳基聚胺的组合物和方法

(57) 摘要

描述了包含聚胺化合物的化合物、组合物和方法,其可以用于杀灭、分散、处理或减少生物膜或抑制或基本上防止生物膜形成。在一些方面,本发明涉及具有针对能够形成生物膜的各种菌株的抗微生物或分散活性的聚胺化合物。在一些

方面,本发明涉及包含聚胺化合物的组合物和方法。在一些方面,所述化合物、组合物和方法促进伤口愈合。

1. 三芳基聚胺化合物及其盐, 选自 A^{1-6} 环

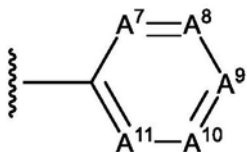


其中:

A^{1-6} 环成员 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 各自独立地选自N、 CR^t 、 CR^a 和 CR^b ;

其中 A^{1-6} 环成员的两个各自为独立选择的 CR^t ;

R^t 各自为独立选择的 A^{7-11} 环

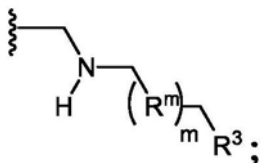


A^{7-11} 环成员 A^7 、 A^8 、 A^9 、 A^{10} 和 A^{11} 各自独立地选自 CR^a 和 CR^b ;

其中对于每个 R^t , 一个 A^{7-11} 环成员为独立选择的 CR^a ;

其中所述三芳基聚胺化合物包含两个独立选择的 CR^a 或三个独立选择的 CR^a ; 且

R^a 各自为独立选择的式III基团:



III

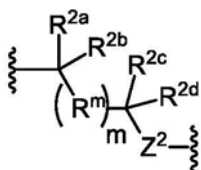
R^m 各自为 $-CH_2-$;

m 各自为1;

R^3 各自为独立地选自 $-Z^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-Y^2-R^4$ 和 $-Z^1-Y^1-Y^2-Y^3-R^4$ 的成员;

R^4 各自为独立地选自正丁基、异丁基、2-乙基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、异己基和2-乙基己基;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自为独立选择的式IA的基团:



IA

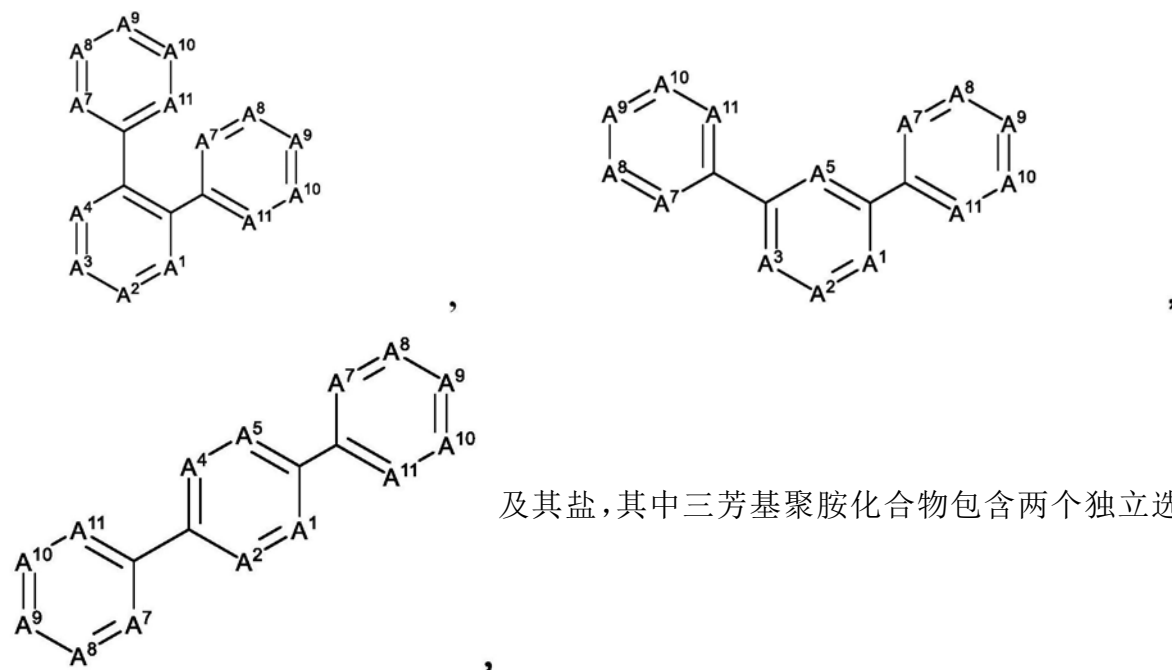
R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自为氢;

Z^1 和 Z^2 各自为 $-NH-$; 且

R^b 各自为独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、芳基、芳氧基、卤素、氟烷基和氟烷氧基的成员;

其中三芳基聚胺化合物包含至少六个伯或仲氨基。

2. 权利要求1的化合物, 其中该化合物选自



及其盐,其中三芳基聚胺化合物包含两个独立选择的

CR^a 或三个独立选择的 CR^a ;

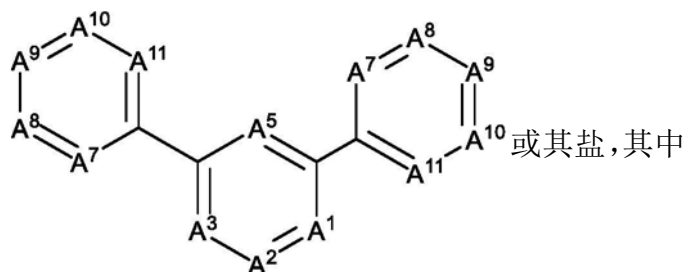
其中对于每个 A^{7-11} 环,一个 A^{7-11} 环成员为独立选择的 CR^a ;

每个 R^a 是 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_n]_p\text{NHR}^4$;

每个 n 是3;且

每个 p 是独立地选自1-3的整数。

3. 权利要求1或权利要求2的化合物,其中该化合物为



或其盐,其中

三芳基聚胺化合物包含两个独立选择的 CR^a ;

其中对于每个 A^{7-11} 环,一个 A^{7-11} 环成员为独立选择的 CR^a ;且

每个 R^a 是 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_3]_2\text{NHR}^4$ 。

4. 权利要求1的化合物,其中 A^9 各自为 CR^a 。

5. 权利要求1的化合物,其中每个 A^8 或每个 A^{10} 为 CR^a 。

6. 权利要求1的化合物,其中 R^3 各自为独立地选自 $-\text{Z}^1-\text{R}^4$ 和 $-\text{Z}^1-\text{Y}^1-\text{R}^4$ 的成员。

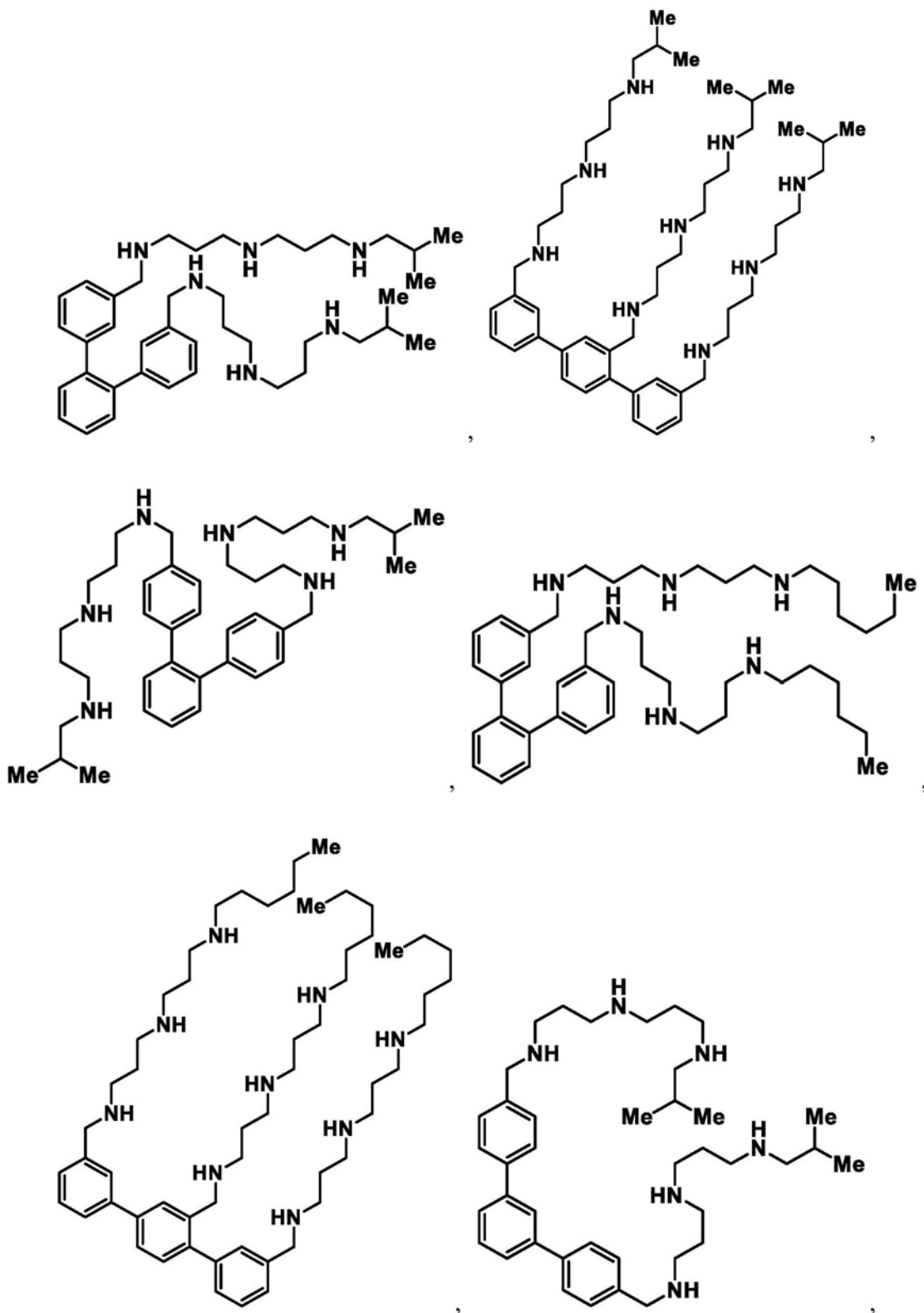
7. 权利要求1的化合物,其中 R^3 各自为独立选择的 $-\text{Z}^1-\text{Y}^1-\text{R}^4$ 。

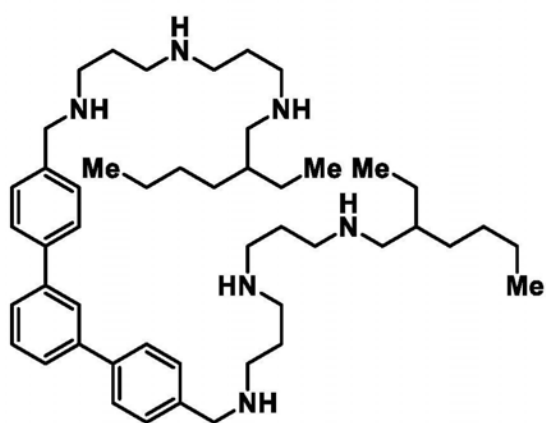
8. 权利要求1的化合物,其中 R^b 各自为独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、芳基和芳氧基的成员。

9. 权利要求1的化合物,其中 R^b 各自为独立地选自烷基、羟基、烷氧基、芳基、芳氧基、卤素、氟烷基和氟烷氧基的成员。

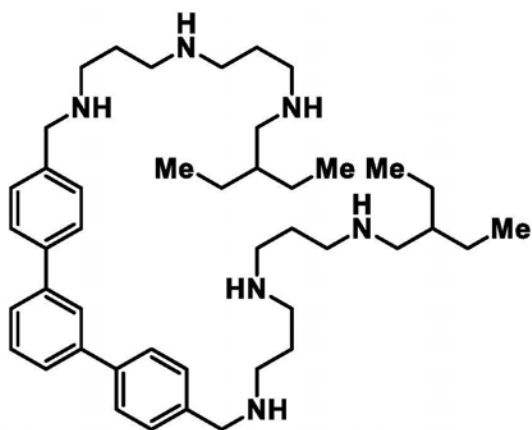
10. 权利要求1的化合物,其中 A^2 是 CR^b ,且其中 A^2 R^b 是烷基,选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和异戊基。

11. 权利要求10的化合物, 其中 A^2 R^b 是叔丁基。
12. 权利要求1或2的化合物, 其中 A^2 是 CR^b , 且其中 A^2 R^b 是烷基, 选自甲基、乙基和正丙基。
13. 权利要求1的化合物, 其中所述 R^4 为异丁基或正己基。
14. 权利要求1的化合物, 其中该化合物选自

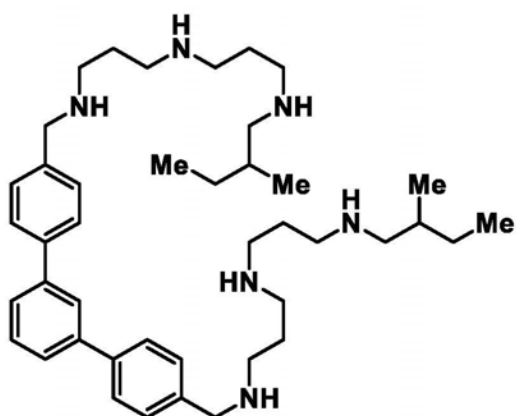




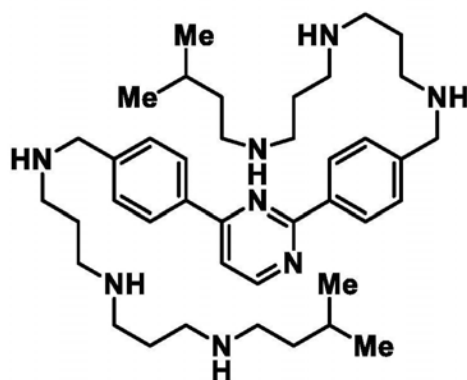
,



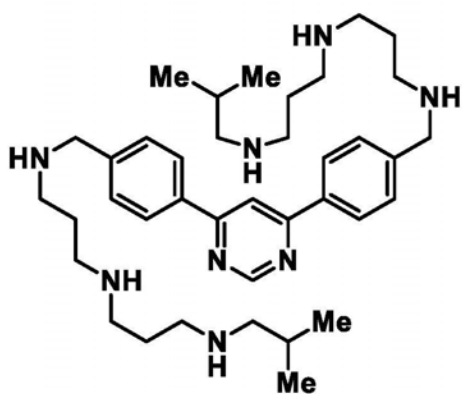
,



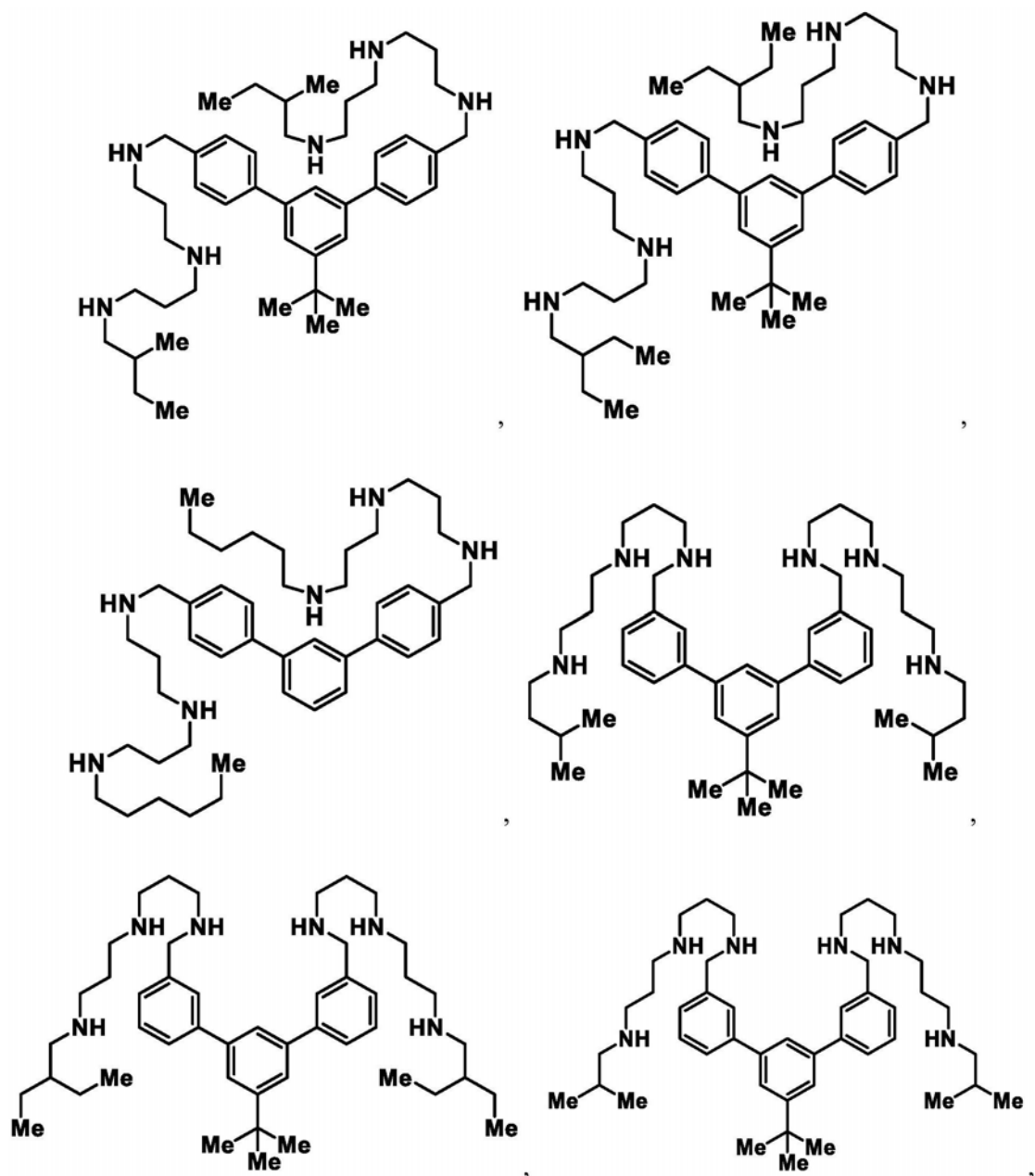
,



,

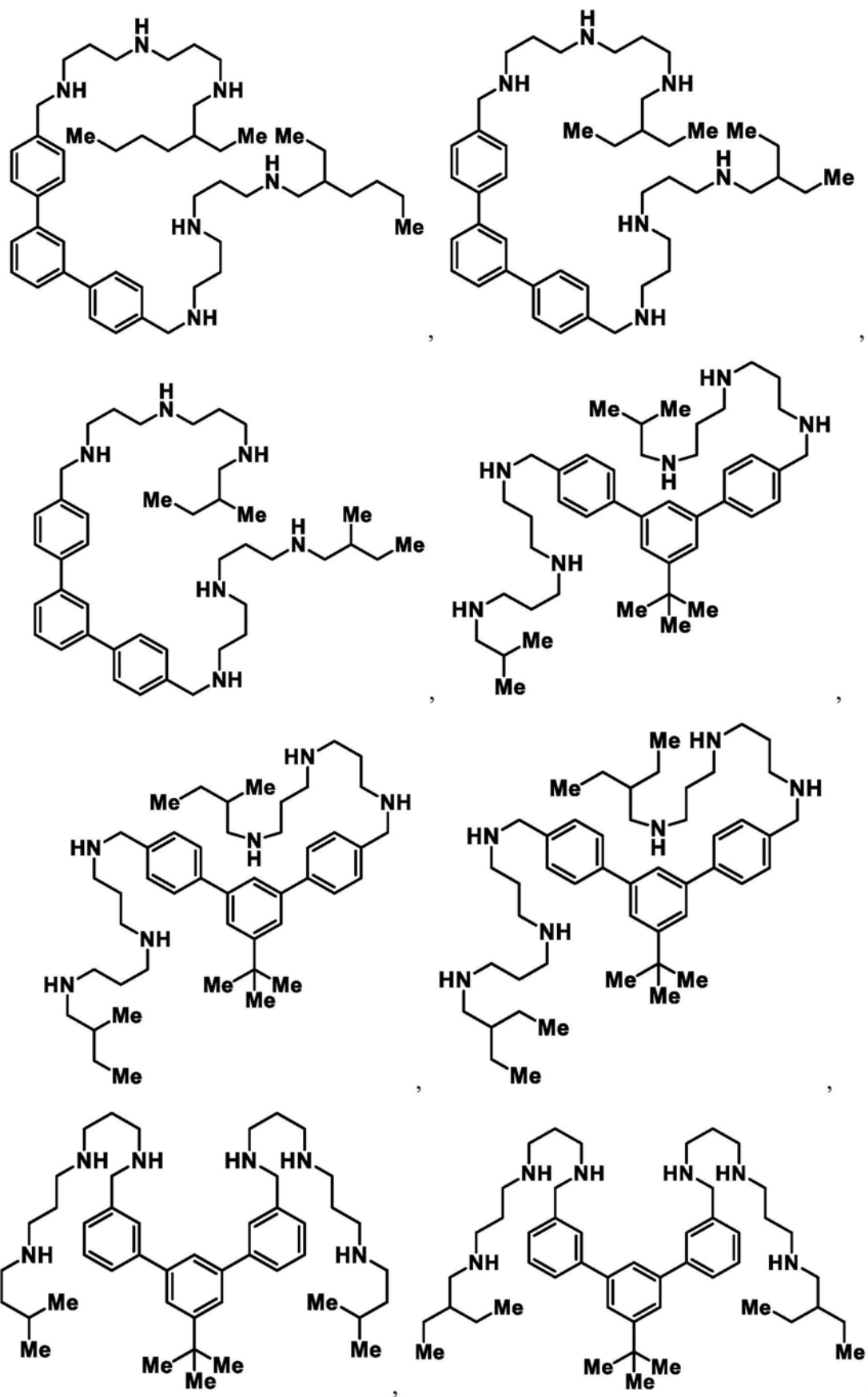


,



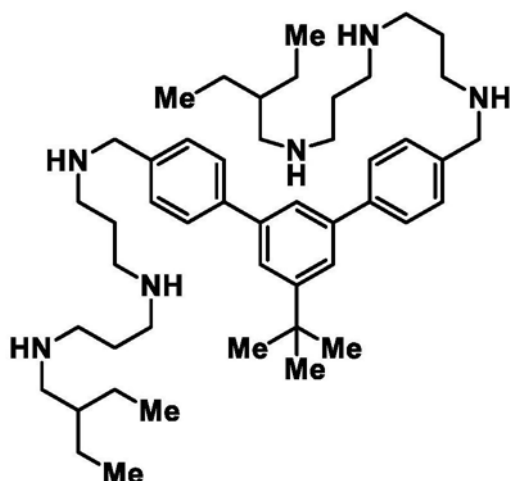
及其盐。

15. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:



及其盐。

16. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物是



或其盐。

17. 组合物, 该组合物包含: 权利要求1-2任一项的化合物或其盐, 和赋形剂。

18.抑制生物膜形成的方法,该方法包含用权利要求17的组合物处理浮游生物细菌的步骤,由此抑制浮游生物细菌掺入生物膜。

19. 权利要求18的方法,其中该方法包含用所述组合物处理接触镜片的步骤。

20. 权利要求18的方法,其中该方法包含用所述组合物处理管道的步骤。

21. 权利要求18的方法,其中该方法包含用所述组合物处理加热或冷却塔的步骤。

22. 权利要求18的方法,其中该方法包含用所述组合物涂布目标物的步骤。

23. 权利要求20至22任一项的方法,其中所述组合物为涂料。

24. 权利要求18的方法,其中所述生物膜包含抗生素抗性的细菌种类。

25. 权利要求1或2的化合物或其盐或权利要求17的组合物在制备用于治疗或预防患者的生物膜相关障碍的药物中的用途。

26. 权利要求1或2的化合物或其盐或权利要求17的组合物在制备用于促进患者的伤口愈合的药物中的用途。

包含三芳基聚胺的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请号62/482,106 (2017年4月5日提交) 的权益。为所有目的而将该申请作为引用整体并入。

[0003] 关于联邦政府资助的研究与开发下完成的发明权利的声明

[0004] 使用由Henry M.Jackson Foundation为Advancement of Military Medicine(资助号HU0001-15-2-0003) 和Veterans Affairs Medical Center(资助号1I01RX002287-01) 提供的美国政府支持进行产生本发明的部分工作。因此, 美国政府在本发明中拥有一定权利。

发明领域

[0005] 本发明涉及三芳基聚胺化合物、组合物和方法, 其优选具有针对能够形成生物膜的各种细菌菌株的抗微生物或分散活性。不同的方面和实施方案一般涉及三芳基聚胺化合物和制备和使用这类化合物的方法。

[0006] 发明背景

[0007] 抗微生物化合物如传统抗生素, 具有杀死或阻止细菌、真菌和其他微生物生长的能力。一些抗微生物化合物也对病毒有效。抗菌化合物在全球范围内广泛用于各种临床环境、工业应用、食品生产设施和环境应用中, 以尝试降低例如人类细菌定殖和疾病发展的风险。

[0008] 传统的抗生素主要是细菌、植物或真菌分泌的天然化合物的衍生物或合成模拟物。这些化合物典型地具有针对细菌的细胞壁/膜成分或代谢途径中的酶/蛋白质的非常特定的作用方法。市场上传统抗生素的例子包括青霉素、苯唑西林(oxacillin)、万古霉素、庆大霉素、利福平和阿莫西林等。

[0009] 由于细菌因基因突变或靶向抗生素特定活性的获得性防御机制而具有对这些抗生素产生抗性基因的能力, 因此细菌典型地具有对传统抗生素产生抗性的能力。越来越普遍的细菌耐药性使传统抗生素在各种应用中变得越来越无效。

[0010] 细菌对抗生素的耐药性代表对现代社会最被忽视的威胁之一。参见Zhang 等人 Antibiotic resistance as a global threat:Evidence from China,Kuwait and the United States, Global Health 2,6 (2006)。当前, 超过90%的金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) 临床分离株表现出对青霉素的抗性。参见Balaban等人, Control of Biofilm Infections by Signal Manipulation, Ch.1, 1-11 (Springer, 2008)。最近的报道甚至表明, 自然生态系统中的细菌将抗生素作为能源代谢。参见Leslie, Germs Take a Bite Out of Antibiotics, Science 320,33 (2008)。如几乎每天的科学出版物和抗生素抗性超级病例如碳青霉烯-抗性肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)、万古霉素抗性肠球菌属 (Enterococci)、多重耐药性铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa) 和抗甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 菌的世界新闻报道所示, 细菌抗性的趋势持续增加。参见例如FoxNews.com.Europe in the Grip of Drug-Resistant Superbugs (2011); Melnick,

M., TIME (2010); Arias 等人, The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance, Nat Rev Microbiol 10, 266-278 (2012); Jain, R. 等人, Veterans affairs initiative to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, N Engl J Med 364, 1419-1430 (2011); Nordmann 等人, The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria, Lancet Infect Dis 9, 228-236 (2009); Aloush 等人, Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: risk factors and clinical impact, Antimicrob Agents Chem 50, 43-48 (2006)。

[0011] 生物膜受损的伤口和抗生素耐药性成为全球军事和平民医疗保健组织持续关注的重大问题。伊拉克自由行动/持久自由行动 (Operation Iraqi Freedom/Operation Enduring Freedom) 的多份报告表明, 多重耐药性细菌和抗生素耐药性构成了军事战区治疗最令人不安的方面之一。参见例如 Calhoun 等人, Multidrug-resistant Organisms in Military Wounds from Iraq and Afghanistan, Clinical Orthopaedics and Related Research 466, 1356-1362 (2008); Murray 等人, Bacteriology of War Wounds at the Time of Injury, Military Medicine 171, 826-829 (2006); Hujer 等人, 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)。鲍氏不动杆菌 (*A. baumannii*) 是从伊拉克和阿富汗目前的冲突中返回的受伤战士中常见的复杂生物体, 该生物体以其生物膜形成特性而闻名。它的多药耐药性使受伤的士兵难以治疗, 导致伤口愈合延迟和许多其他并发症。该生物体存在有限的治疗选择。

[0012] 多种因素有助于细菌细胞抵抗抗生素的作用。参见例如 Morita 等人, 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 等人, Heat-Shock Protein ClpL/HSP100 Increases Penicillin Tolerance in Streptococcus pneumonia, advances in Otorhino-laryngology 72, 126-128 (2011); Livorsi 等人, Virulence Factors of Gram-Negative Bacteria in Sepsis With a Focus on Neisseria meningitidis, Contributions to Microbiology 17, 31-47 (2011); Nostro, 等人, Specific Ion Effects on the Growth Rates of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa, Physical Biology 2, 1-7 (2005)。在这些因素中, 有细菌出现生物膜的能力。参见例如 Costerton 等人, How bacteria stick, Sci Am 238, 86-95 (1978); Lawrence 等人, Optical sectioning of microbial biofilm, J Bacteriol 173, 6558-6567 (1991); ZoBell, The Effect of Solid Surfaces upon Bacterial Activity, Journal of Bacteriology 46, 39-56 (1943)。生物膜具有独特的特征, 其可以使它们抵御或防御各种干扰, 包括暴露于抗生素。

[0013] 生物膜是细菌的表面附着群落, 通常是多种微生物, 其可产生将其包裹的粘液状胞外多糖物质 (EPS)。EPS 提供防御, Leid 等人, The Exopolysaccharide Alginate Protects Pseudomonas aeruginosa Biofilms Bacteria from IFN- γ -Mediated Macrophage Killing, The Journal of Immunology 175, 7512-7518 (2005), 以及营养物、水和微量元

素的储库以维持生命。Costerton等人, *The Bacterial Glycocalyx in Nature and Disease*, *Annual Review of Microbiology* 35, 299-324 (1981)。生物膜为天然生态系统中细菌的主要表型。除另外的单细胞生物体外, 革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和分支杆菌也可以产生生物膜。

[0014] 在生物膜群落中, 细菌可能有几种方法可以保护自己免受抗生素的杀生物作用。首先, 它们在数量上有优势。生物膜可能以极少量的体积包含数百万或数万亿个细胞。其次, 生物膜中的细菌具有迅速转移遗传物质(例如质粒)的能力, 该物质特异性地编码保护其免受抗生素侵害的分子。Lujan等人, *Disrupting Antibiotic Resistance Propagation by Inhibiting the Conjugative DNA Relaxase*, *PNAS* 104, 12282-12287 (2007); Lederberg等人, *Gene Recombination in Escherichia coli*, *Nature* 158, 529-564 (1946)。已经证实生物膜中质粒转移的速率远高于在浮游生物细菌中, 后者为在环境中自由漂浮的。Hausner等人, *High Rates of Conjugation in Bacterial Biofilms as Determined by Quantitative In Situ Analysis*, *Applied and Environmental Microbiology* 65, 3710-3713 (1999)。第三, 作为生物膜群落成熟物, 它生成氧梯度, 使得富含氧的环境存在于生物膜的外围, 而丧失氧的或厌氧的区域存在于生物膜的最深部分中。Walters等人, *Contributions of Antibiotic Penetration, Oxygen Limitation and Low Metabolic Activity to Tolerance of Pseudomonas aeruginosa biofilm to Ciprofloxacin and Tobramycin*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47, 317-323 (2003); Borriello等人, *Oxygen Limitation Contributes to Antibiotic Tolerance of Pseudomonas aeruginosa in biofilm*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 2659-2664 (2004)。这可以导致定居于生物膜内部的那些细胞中的代谢活性减少。重要地, 传统抗生素典型地对快速分裂即生长对数期中的细菌细胞有效。Mandell, *Interaction of Intraleukocytic Bacteria and Antibiotics*, *The Journal of Clinical Investigation* 52, 1673-1673 (1973); Gilbert等人, *Influence of Growth Rate on Susceptibility to Antimicrobial Agents: Biofilm, Cell Cycle, Dormancy and Stringent Response*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34, 1865-1868 (1990)。第四, 在成熟生物膜中, 水通道在群落中遍在形成。Stoodley等人, *Liquid flow in biofilm systems*, *App Env Microbiol* 60, 2711-2716 (1994)。这些水通道具有扩散、去除或防止有毒副产物以及抗生素与生物膜中细胞相互作用的能力。为了使新型抗微生物剂长期有效, 解决这四个特征的每一个可以增加包括医疗保健、工业、环境、农业和卫生产业在内的各种应用中成功的潜力。此外, 生物膜倾向于分泌生成胞外基质的蛋白聚糖物质, 该基质具有潜在结合和阻碍抗生素活性的能力。这些条件会降低传统抗生素药的功效, 从而使它们对生物膜的活性降低至多1,000倍。

[0015] 杀死细菌的替代方法包括使用对细菌细胞膜具有快速作用和非特异性活性模式的抗微生物剂。这些替代化合物包括去污剂、角鲨胺、季铵化合物和天然存在的抗微生物肽等。通过以非特异性方式以更快地速率对细胞膜进行攻击和去极化, 攻击细胞膜的活性剂可以在细菌有时间上调防御机制之前杀死细菌。另外, 这些替代抗微生物剂的作用方式不限于代谢途径内的特异性蛋白质或酶。

[0016] 生物膜表多糖的标志是具有来自重复的葡萄糖醛酸基元和丙酮酸衍生的乙缩醛

的酸性残基。Losick等人已证明,简单的聚胺精胺和去甲亚精胺 (norspermidine) 是天然存在的生物膜形成的抑制剂,其可响应营养限制条件和成熟表膜中的废物积累而以高浓度 (50-80 μ M) 内源性方式产生 (Kolodkin-Gal, I. 等人, A self-produced trigger for biofilm disassembly that targets exopolysaccharide. Cell 149 (2012))。在这项研究中,他们能够证明去甲亚精胺能够在25 μ M抑制生物膜形成,并表明,在相似浓度下,它可以分散基质的表多糖成分而不是蛋白质成分。有意义地,亚脲胺仅在高得多的浓度(**\sim 1mM**)时才具有活性,从而使他们提出了其活性原理在于聚胺定期结合基质中的酸性残基的能力。

[0017] 与杀死细菌和防止其引起人类或动物感染或污染工业、农业或环境应用中有害过程的能力同样重要,当细菌附着在表面上时,有时不仅可以杀死细菌,还可以是更为有益的,使细菌从表面“脱落”,例如分散或清除生物膜群落中的细菌。在一些方面,本发明提供了化合物、组合物和方法,已证明它们能够在生物膜中分散或清除细菌细胞,从而使细胞不再能够重新附着并形成新的生物膜群落,并且值得注意的是,相同的化合物、组合物和方法基本上会杀死生物膜中的所有细菌细胞。

[0018] 通过分散生物膜并杀死其中的细胞,至少提供了两个益处。考虑到以下事实,这一点尤其重要:尽管可能附着在表面的生物膜中的细菌可以被抗微生物剂杀死,但死细胞和胞外基质残留物可能为活菌提供了附着点以便重新粘附并再次形成具有更大亲和力的生物膜。如果生物膜被分散和杀死,被引入到表面的活菌将降低优先附着在该区域的能力。这在其中在表面上形成生物膜可能会成为问题的工业应用和在其中细菌可能会粘附在医疗设备的表面上的医学应用中尤其重要。

[0019] 因此,因此需要新颖的化合物、组合物和方法,它们具有对多种细菌菌株有效的抗微生物和抗生物膜活性,尤其是在高细菌浓度和抗生素抗性细菌的情况下。在抗生素功效降低的时代,开发了一种新型的对鲍氏不动杆菌和其他生物体有活性的抗生物膜剂是很重要的。添加可以与护理标准结合并且改善它们的局部疗法是有利的,其有可能解决生物膜伤口相关感染处置中的当前临床局限性。

[0020] 发明概述

[0021] 本发明的目的在于提供新化合物、组合物和方法,其对能够形成生物膜的各种细菌菌株具有抗微生物活性和分散活性。在一些优选的方面,本发明提供针对抗生素抗性细菌生物膜有效的化合物、组合物和方法。

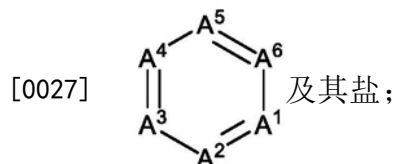
[0022] 已经发现,本发明的化合物、组合物和方法迅速分散生物膜和杀灭微生物如细菌,使得这些微生物没有机会上调其防御机制。因此,可以降低细菌产生对本发明的化合物、组合物和方法的抗性的风险。此外,此类化合物、组合物和方法可能不限于根除处于对数生长期的细菌。本发明的化合物、组合物和方法分散生物膜、同时展现抗微生物活性的能力可以解决许多使生物膜群落难以使用传统抗生素治疗的特征。更具体地,通过分散和杀死在生物膜中的细菌,水通道和细菌群落作为整体可能会破裂,从而允许将抗微生物剂更广泛地分布到更多乃至几乎所有在生物膜中的细胞中。

[0023] 本公开各方面的特征在于杀死、分散、驱除、处理和减少生物膜以及防止或抑制生物膜形成的方法。在一些实施方案中,该方法包含将生物膜暴露于有效量的本发明组合物,从而杀死、分散、驱除、治疗、减少、预防或抑制细菌生物膜。

[0024] 在一些方面,本发明的化合物、组合物和方法具有根除生物膜内细菌的巨大潜力以及引起生物膜分散或迁移的潜力,从而导致在多种环境下的多种潜在应用。本发明的化合物、组合物和方法可减少传统抗生素常见的产生抗生素耐药性的风险,并且它们还可以提供针对生物膜的靶向类型的化合物。在一些方面,它们可有效治疗或预防由充分建立的生物膜导致的生物膜损伤的伤口。

[0025] 在一些实施方案中,本发明提供了三芳基聚胺化合物。

[0026] 在一些实施方案中,本发明提供了选自包括 A^{1-6} 环的组的化合物,

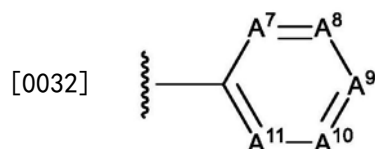


[0028] 其中:

[0029] A^{1-6} 环成员 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 各自独立地选自包括N、 CR^t 、 CR^a 和 CR^b 的组;或者,可替代地,一对相邻的 A^{1-6} 环成员连接成独立选择的芳基、环烷基、杂环基或杂环芳基 B^1 环,其与 A^{1-6} 环在该对的相邻 A^{1-6} 环位置上稠合;

[0030] 其中 A^{1-6} 环成员的两个为各自独立选择的 CR^t ;

[0031] R^t 各自为独立选择的 A^{7-11} 环

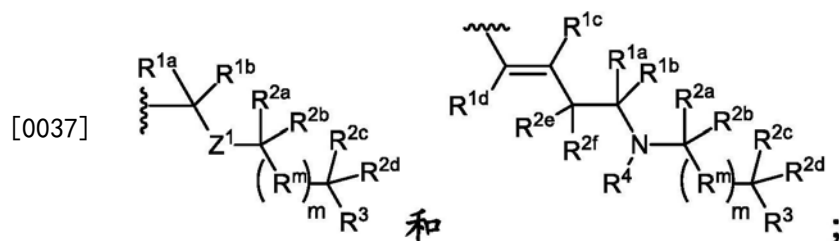


[0033] A^{7-11} 环成员 A^7 、 A^8 、 A^9 、 A^{10} 和 A^{11} 各自独立地选自包括N、 CR^t 、 CR^a 和 CR^b 的组;或者,可替代地,一对相邻的 A^{7-11} 环成员连接成独立选择的芳基、环烷基、杂环基或杂环芳基 B^2 环,其与 A^{7-11} 环在该对的相邻 A^{7-11} 环位置上稠合;

[0034] 其中对于每个 R^t ,一个 A^{7-11} 环成员为独立选择的 CR^a ;

[0035] B^1 或 B^2 环如果存在,各自任选地被至多一个 R^a 基团和至多三个独立选择的 R^5 基团取代;

[0036] R^a 各自为独立地选自如下的成员,包括



[0038] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、氟、烷基和氟烷基;或者,可替代地, R^{1a} 和 R^{1b} 连接成氧代基团;

[0039] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基;或者,独立地选自 R^{2a} 和 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 和 R^{2e} 和 R^{2f} 的、来自相同 R^a 基团的一对 R^2 成员连接成独立地选自包括螺环烷基、螺杂环和氧代的成员;或者,可替代地,来自相同的 R^a 基团的 R^{2a} 和 R^{2c} 连接成独立地选自包括环烷基和杂环的

环;

[0040] R^m 各自为独立地选自如下的成员,包括 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 、 $-CR^{2c}R^{2d}-$ 、 $-C(R^{2a})=(R^{2b})-$ 、 $-CC-$ 和 $-C(R^{2a})(R^{2b})-L-C(R^{2c})(R^{2d})-$;

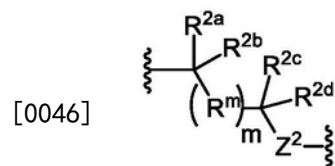
[0041] m 各自为独立地选自1-20的整数;

[0042] L 各自为独立地选自如下的成员,包括价键、 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 和 $-C(O)NR^4-$;

[0043] R^3 各自为独立地选自如下的成员,包括 $-Z^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-Y^2-R^4$ 和 $-Z^1-Y^1-Y^2-Y^3-R^4$;

[0044] R^4 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、芳基烷基、环烷基烷基和杂芳基烷基;或者,可替代地,对于 $-N(R^4)_2$ 基团,该基团中的两个 R^4 之一为选自包括 $-(CO)OR^{6a}$ 、 $-(CO)N(R^{6a})(R^{6b})$ 和 $-C(NR^{6a})N(R^{6b})(R^{6c})$ 的成员;或者,可替代地,对于 $-N(R^4)_2$ 基团,两个 R^4 基团连接成杂环;

[0045] Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自为独立选择的式IA的基团:



IA

[0047] Z^1 和 Z^2 各自为独立地选自如下的成员,包括 $-N(R^4)-$ 和 $-O-$;且

[0048] R^b 各自为独立地选自氢或 R^5 的成员;

[0049] R^5 各自为独立地选自如下的成员,包括烷基、羟基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、芳基氨基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环氧基、杂环氨基、卤素、卤代烷基、氟烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷基氨基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷基氨基;羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基;

[0050] R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基和环烷基烷基;或者,可替代地,两个 R^{6n} 成员 R^{6a} 和 R^{6b} 或 R^{6a} 和 R^{6c} 连接成杂环;

[0051] 其中聚胺化合物包含至少两个伯或仲氨基。

[0052] 在一些实施方案中,本发明提供了抗微生物组合物,该组合物包含如下成分、由如下成分组成或主要由如下成分组成:如本文任一实施方案、方面或方面的组合中举出的聚胺化合物;和赋形剂。

[0053] 在一些实施方案中,本发明提供了抑制生物膜形成的方法,包含下列步骤、由下列步骤组成或主要由下列步骤组成:施用如本文的实施方案、方面或方面的组合任一项中举出的聚胺化合物或包含聚胺化合物的组合物;由此抑制浮游生物细菌掺入生物膜。

[0054] 在一些实施方案中,本发明提供了促进伤口愈合的方法,包含下列步骤、由下列步骤组成或主要由下列步骤组成:用如本文的实施方案、方面或方面的组合任一项中举出的聚胺化合物或包含聚胺化合物的组合物治疗患者,由此促进患者伤口愈合。

[0055] 在一些实施方案中,本发明提供了制备如本文的实施方案、方面或方面的组合任

一项中举出的聚胺化合物或包含聚胺化合物、主要由聚胺化合物组成或由聚胺化合物组成的组合物的方法。

[0056] 在一些实施方案中,包含疗法组合例如IV+局部的本发明方法可以提供治疗或预防与生物膜相关的感染的优势。

[0057] 当阅读如下详细描述和附图时,这些和另外的目的、方面和实施方案将变得更显而易见。

[0058] 附图简述

[0059] 参照编号的附图显示和描述了本发明的不同实施方案和方面。然而,技术人员将理解,可以在不采用这些具体细节的情况下实施以下描述的发明,或者它们可以用于除本文描述的目的之外的目的。实际上,根据本公开,它们可以被修改并且可以与本领域技术人员已知的产品和技术结合使用。附图和说明旨在示例本发明的各个方面,而并非旨在缩小所附权利要求的范围。此外,可以理解,附图可以单独显示本发明的方面,并且一个附图中的要素可以与其他附图中所示的要素结合使用。

[0060] 图1A和1B显示来自实施例3的伤口愈合研究的材料。图1A显示在猪背部上手术生成的部分厚度的伤口。将细菌接种在50 μ L PBS中或胶原蛋白垫上。

[0061] 图2B显示在胶原蛋白垫表面上生长的鲍氏不动杆菌生物膜的扫描电子显微镜(SEM)图像。

[0062] 图2A-图2D显示来自实施例3的伤口愈合研究的方法和结果。图2A显示使用浮游生物细菌的伤口接种,而图2B显示浮游生物伤口感染结果。图2C显示使用生物膜的伤口接种,而图2D显示生物膜伤口感染结果。

[0063] 图3显示来自具有对照的实施例3的浮游生物接种的伤口闭合率。

[0064] 图4显示来自具有对照的实施例3的生物膜接种的伤口闭合率。

[0065] 图5提供每只猪、接种模式和所给予的抗微生物治疗的示意图。给每只猪左侧腹上的伤口接种浮游生物细菌并且给每只猪右侧腹上的伤口接种充分建立的生物膜。将每只猪背上的伤口分成2-4个部分,其中n=8个伤口/部分。

[0066] 图6提供术后3-4天的感染伤口的有代表性的图像。接种浮游生物细菌的伤口如左图所示。接种充分建立的生物膜的伤口如右图所示。在猪1(右图)中,显示了已经适度清洗出溢液并且用其上生长生物膜的新鲜胶原蛋白垫接种的伤口。猪2中与浮游生物细菌接种物相比,使用生物膜在伤口边周围发生更显著地发红。猪3和4的生物膜伤口与存在明显的浆液性溢液的浮游生物伤口相比显示大量化脓。

[0067] 图7提供浮游生物细菌接种的伤口在检测期间内的测量值。分别表示猪背部每一部分及其治疗方案(参见图5)并且以汇总图比较。数据显示用IV抗生素治疗的伤口以最缓慢的速率闭合。猪1、2&4的伤口直径从第1-3周轻度变化,但到终点时类似。

[0068] 图8提供生物膜细菌接种的伤口在检测期间内的测量值。分别表示猪背部每一部分及其治疗方案(参见图5)并且以汇总图比较。类似于浮游生物伤口,数据显示用IV抗生素治疗的伤口以最缓慢的速率闭合。猪1、2&4的伤口直径从第1-3周轻度变化,但到终点时类似。

[0069] 可以理解,附图为示例性的且并不限定本发明的范围,本发明的范围由待批权利要求定义。所示实施方案可以实现本发明的不同方面和目的;然而,应当理解,另外的方面、

特征或变型可以属于待批权利要求的范围。可以理解,并不能在单一附图中清楚地显示本发明的每个要素和方面,照此,提供多张附图以便以更清楚的方式单独地示例本发明的不同细节。类似地,并不要求每个实施方案都能够实现本发明的所有优点。

[0070] 发明详述

[0071] 将要理解的是,在整个说明书中对各方面、特征、优点或类似语言的引用并不意味着本发明可以实现的所有方面和优点应在本发明的任何单一实施方案中。而是,提及方面和优点的语言应理解是指结合实施方案描述的特定方面、特征、优点或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在整个说明书中对方面和优点和类似语言的讨论可以但不必一定涉及相同的实施方案。

[0072] 在一个或多个另外的实施方案中,本发明的所描述的方面、特征、优点和特性可以以任何适合的方式组合。此外,相关领域的技术人员将认识到,可以在没有特定实施方案的一个或多个特定方面或优点的情况下实施本发明。在其他情况中,可以在一些实施方案中认识和要求保护其他方面、特征和优点,而这些方面、特征和优点可能不存在于本发明的所有实施方案中。

[0073] 定义

[0074] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实施或测试中,但是以下描述了适合的方法和材料。另外,材料、方法和示例仅是示例性的,而并不预期具有限定作用。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用整体并入本文,包括美国申请号61/482,522;61/482523;61/591,601;61/616,944;61/826,453;61/826,761;61/836,555;61/834,149;13/379,191;14/076,143;14/076,149;14/507,701;14/683,075;和15/222,576;以及国际专利申请公开号WO 2010/148390、2012/151555和2013/148230和PCT申请号PCT/US14/39039。在发生冲突的情况下,以包括这些定义的本说明书为准。

[0075] 如本文所用,术语“一个”、“一种”和“该”不仅包括具有一个成员的方面,而且还包括具有一个以上成员的方面。例如,包括“聚胺化合物和赋形剂”的实施方案应理解为提供了具有至少第二种聚胺化合物、至少第二种赋形剂或它们两者的一些方面。

[0076] 如本文所用,用于修饰数值的术语“约”表示围绕该值的限定范围。如果“X”为该值,则“约X”通常可以表示0.90X-1.10X的值。任何“约X”的称谓特别地表示至少数值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和1.10X。因此,“约X”预期教导并且提供对例如“0.98X”请求限定的书面描述支持。当量值“X”仅包括整数值(例如“X个碳”)时,“约X”表示(X-1)-(X+1)。在这种情况下,如本文所用,“约X”特别地表示至少数值X、X-1和X+1。

[0077] 当“约”应用于数值范围开始时,它适合于该范围的两端。因此,“约5-20”等同于“约5-约20”。当“约”应用于一组数值的第一个值时,它适用于该组数值中的所有值。因此,“约7、9或11”等同于“约7、约9或约11”。

[0078] 如本文所用,术语“酰基”包括如本文所定义的烷基酰基、芳基酰基、杂环基或杂芳基酰基。酰基的实例包括但不限于乙酰基、苯甲酰基和烟酰基。

[0079] 如本文所用,术语“烷基酰基”包括烷基-C(O)-基团,其中烷基如本文所定义。烷基酰基

的实例包括但不限于乙酰基和丙酰基。

[0080] 如本文所用,术语“试剂”包括在添加到组合物中时倾向于对组合物的特性产生特定影响的化合物或化合物的混合物。例如,包含增稠剂的组合物能够比另外相同的相差无几的但不含增稠剂的组合物更具有粘性。

[0081] 如本文所用,术语“烯基”包括包含至少一个碳-碳双键的直链或支链烃。所述链可以包含所示数量的碳原子。例如,“C₁-C₁₂烯基”表示可以具有1-12个(包括)碳原子和至少一个碳-碳双键的基团。当所示数量的碳原子为1时,C₁烯基为键合至碳的双键(即等同于氧代基团的碳)。在一些方面,所述链包括1-12、约2-15、约2-12、约2-8或约2-6个碳原子。烯基的实例可以包括但不限于乙烯基(即乙基)、烯丙基、丙烯基、丁烯基、巴豆基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十二碳烯基、环戊烯基、环己烯基、2-异戊烯基、丙二烯基(Allenyl)、丁二烯基、戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)和己二烯基。

[0082] 烯基可以未被取代或任选地被取代。当被任选取代时,烯基的一个或多个氢原子(例如1-4、1-2或1个)可以被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代(thio)和烷硫基的部分替代,条件是碳-碳双键上无氢原子取代基被羟基、氨基或硫代替代。在一些方面,烯基未被取代或未被任选地取代。

[0083] 如本文所用,术语“烷基”包括可以为直链或支链的脂族烃链。该链可以包含所示数量的碳原子:例如C₁-C₁₂表示可以具有1-12个(包括)碳原子的基团。如果没有另外指示,则烷基包含1-约20个碳原子。在一些方面,烷基在链上具有1-约12个碳原子。在一些方面,烷基(“低级烷基”)在链上具有1-约6个碳原子。实例可以包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基(iPr)、1-丁基、2-丁基、异丁基(iBu)、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基或十二烷基。

[0084] 烷基可以未被取代或任选地被取代。当被任选取代时,烷基的一个或多个氢原子(例如1-4、1-2或1个)可以被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基的部分替代。在一些方面,烷基未被取代或未任选地被取代。

[0085] 如本文所用,术语“烷氧基”包括在醚基(例如EtO-)上包含至少一个氧原子的直链或支链饱和或不饱和烃。该链可以包含所示数量的碳原子。例如,“C₁-C₁₂烷氧基”表示该基团可以具有1-12个(包括)碳原子和至少一个氧原子的基团。C₁-C₁₂烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基和己氧基。

[0086] 烷氧基可以未被取代或任选地被取代。当被任选取代时,烷氧基的一个或多个氢原子(例如1-4、1-2或1个)可以被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基的部分替代,条件是无醚氧的α氢原子被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面,烷氧基未被取代或未任选地被取代。

[0087] 如本文所用,术语“炔基”包括包含至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状烃。实例可以包括但不限于乙炔基、炔丙基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基或癸炔基。

[0088] 炔基可以未被取代或任选地被取代。当被任选取代时,炔基的一个或多个氢原子(例如1-4、1-2或1个)可以被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基的部分替代,条件是无sp-杂化氢原子取代基被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面,炔基未被取代或未任选地被取代。

[0089] 如本文所用,术语“芳酰基”包括芳基-CO-基团,其中芳基如本文所定义。实例包括但不限于苯甲酰基、萘甲-1-酰基和萘甲-2-酰基。

[0090] 如本文所用,术语“芳基”包括包含6-18个碳的环状芳族碳环系统。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、并四苯(tetracenyl)基、联苯基和菲基。

[0091] 芳基可以未被取代或任选地被取代。当被任选取代时,芳基的一个或多个氢原子(例如1-5、1-2或1个)可以被独立地选自烷基、氰基、酰基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基的部分替代。在一些方面,烷氧基未被取代或未任选地被取代。

[0092] 如本文所用,术语“芳基烷基”或“芳烷基”包括如本文所定义的烷基,其中至少一个氢取代基被如本文所定义的芳基替代。实例包括但不限于苄基、1-苯乙基、4-甲基苄基和1,1,-二甲基-1-苯甲基。

[0093] 芳基烷基或芳烷基可以未被取代或根据其组成基团的不同任选地被取代。例如但不限于,芳基烷基的芳基可以被取代,例如4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、4-叔丁基苄基、4-异丙基苄基等。在一些方面,该基团未被取代或未任选地被取代,尤其是如果包括定义的取代基,例如羟基烷基或烷基氨基烷氧基。

[0094] 如本文所用,连接术语“包含”或“包括”为非封闭式的。例如,“包含A的组合物”必然包括至少一个要素A,但还可以包括一个或多个另外的要素(例如B;B和C;B、C和D等)。

[0095] 包含某些要求保护的要素的组合物或方法提供了由那些请求保护的要素组成的方面,和主要由那些请求保护的要素组成的方面。例如,包含步骤A的方法的描述预期提供(并且为其提供支持)由步骤A组成的方法和主要由步骤A组成的方法。

[0096] 如本文所用,术语“环烷基”包括可以包含所示数量碳原子的环状烃基。例如, C_3 - C_{12} 表示该基团在其上可以具有3-12个(包括)碳原子。如果没有另外指示,则环烷基包括约3-约20个碳原子。在一些方面,环烷基在该基团上具有3-约12个碳原子。在一些方面,环烷基在该基团上具有3-约7个碳原子。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4,4-二甲基环己基和环庚基。

[0097] 环烷基可以未被取代或任选地被取代。当被任选取代时,环烷基的一个或多个氢原子(例如1-4、1-2或1个)可以被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基的部分替代。在一些方面,取代的环烷基可以并入外环-或内环烯(例如环己-2-烯-1-基)。在一些方面,环烷基未被取代或未任选地被取代。

[0098] 如本文所用,“环烷基烷基”包括烷基,其中烷基包括一个或多个环烷基取代基(典型地为1个)。实例包括但不限于环己基甲基、环戊基甲基和环丙基甲基。

[0099] 如本文所用,“障碍”、“疾病”和“病症”对于受试者状况而言可以互换使用。障碍为侵害受试者身体正常功能的干扰或紊乱。疾病为因不同原因如感染、遗传缺陷或环境应激导致的器官、身体部分或系统的病理状况,特征在于可鉴定的症状组。障碍或疾病可以指生物膜相关障碍或浮游生物细菌表型导致的障碍,特征在于与疾病相关的细菌生长。

[0100] 如本文所用,术语“有效量”或“有效剂量”包括足以实现期望效果的用量,且由此依赖于成分及其期望的效果。尽管如此,一旦鉴定了期望效果,则确定有效量属于本领域技术人员范围内。

[0101] 如本文所用,“氟烷基”包括烷基,其中烷基包括一个或多个氟-取代基。实例包括但不限于三氟甲基。

[0102] 如本文所用,“孪位”取代包括直接连接至同一原子的两个或多个取代基。实例为环己基或螺环己基环上的3,3-二甲基取代。

[0103] 如本文所用,“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴或碘。

[0104] 术语“杂芳基”包括包含至少一个杂原子的约4-约14个环原子(例如4-10 或5-10个原子)的单环和双环芳族基团。如术语杂芳基中所用的杂原子是指氧、硫和氮。杂芳基的氮原子任选地别氧化成相应的N-氧化物。实例包括但不限于吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹喔啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基和苯并噻唑基。

[0105] 杂芳基可以未被取代或任选地被取代。当任选地被取代时,杂芳基的一个或多个氢原子(例如1-5、1-2或1个)可以被独立地选自烷基、氰基、酰基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基的部分替代。在一些方面,杂芳基未被取代或未被任选地取代。

[0106] 在一些实施方案中,杂芳基包括包含至少一个杂原子的约4-约14个环原子(例如4-10或5-10个原子)的单和双环芳族基团,但没有这类基团具有6-元环,其键合至杂芳基为取代基的位置(即“非-6-元杂芳基”或“n6m杂芳基”)。例如,对于具有非-6-元杂芳基取代的基团A,A可以在吲哚氮、2-位或3-位、但不在吲哚基的苯环(即6-元环)上的位置键合至吲哚基部分。

[0107] 如本文所用,术语“杂芳酰基”包括杂芳基-C(O)-基团,其中杂芳基如本文所定义。杂芳酰基包括但不限于噻吩酰基(thiophenoyl)、烟酰基、吡咯-2-基羰基和吡啶酰基。

[0108] 如本文所用,术语“杂环酰基”包括杂环基-C(O)-基团,其中杂环基如本文所定义。实例包括但不限于N-甲基脯氨酸基和四氢呋喃酰基(tetrahydrofuranoyl)。

[0109] 如本文所用,“杂环基”包括约3-约10个环原子(例如5-约10个环原子或3-约6个环原子)的非芳族饱和单环或多环系统,其中环系上的原子的一个或多个为非碳的元素,例如氮、氧或硫。杂环基任选地包含至少一个sp²-杂化原子(例如并入羰基、内环烯烃或外环烯烃的环)。在一些实施方案中,杂环基的氮或硫原子任选地被氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。单环杂环基环的实例包括但不限于哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二噻烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和四氢噻喃基。

[0110] 杂环基可以未被取代或任选地被取代。当任选地被取代时,该基团的一个或多个氢原子(例如1-4、1-2或1个)可以被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫代和烷硫基的部分替代。在一些方面,取代的杂环基可以掺入外环或内环烯烃(例如环己-2-烯-1-基)。在一些方面,杂环基未被取代或未被任选地取代。

[0111] 如本文所用,术语“疏水部分”或“疏水基团”包括排斥水的部分或官能团。实例包括但不限于非极性烷基部分,例如具有5个以上碳的未取代的烷基;苯基;和蒎基。

[0112] 如本文所用,术语“亲水部分”或“亲水基团”包括具有对水强亲和力的部分或官能团。实例包括但不限于带电荷的部分,例如阳离子部分或阴离子部分或极性不带电荷部分,

例如烷氧基或胺基。

[0113] 如本文所用,术语“羟基烷基”包括烷基,其中至少一个氢取代基被醇(-OH)基团替代。在一些方面,羟基烷基具有一个醇基。在一些方面,羟基烷基具有一个或两个醇基,它们各自在不同的碳原子上。在一些方面,羟基烷基具有1、2、3、4、5或6个醇基。实例可以包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基和1-羟基乙基。

[0114] 当任意两个取代基或相同取代基的任意两种情况是“独立地选自”可替代列表时,所述基团可以相同或不同。例如,如果 R^a 和 R^b 独立地选自烷基、氟、氨基和羟基烷基,则具有两个 R^a 基团和两个 R^b 基团的分子可以具有为烷基的所有基团(例如4个不同烷基)。或者,第一个 R^a 可以为烷基,第二个 R^a 可以为氟,第一个 R^b 可以为羟基烷基,且第二个 R^b 可以为氨基(或来自该基团的任意另外的取代基)。或者,两个 R^a 和第一个 R^b 可以为氟,而第二个 R^b 可以为烷基(即取代基的一些对可以相同,而另外的对可以不同)。

[0115] 如本文所用,“聚胺”包括至少两个胺基的化合物,其可以相同或不同。胺基可以为伯胺、仲胺、叔胺或季铵盐。实例包括但不限于1,3-二氨基丙烷、1,4-二氨基丁烷、六亚甲基二胺、十二烷-1,12-二胺、精胺、亚精胺、去甲精胺(norspermine)和去甲亚精胺(norspermidine)。

[0116] 如本文所用,“或”通常应解释为不排他的。例如,“包含A或B的组合物”的实施方案可以典型地提供具有包含A和B的组合物的方面,且“分散或杀死生物膜的方法”的实施方案是指分散或杀死或它们两者。然而,“或”应当预期排除提供没有抵触、不能合并的那些方面(例如为9-10或7-8的组合物 pH)。

[0117] 如本文所用,“螺环烷基”包括环烷基,其中碳原子上的季位取代基被替代以连接成1,1-取代的环。例如但不限于,对于为较长碳链的部分的 $-C(R^1)(R^2)-$ 基团,如果 R^1 和 R^2 连接成环丙基环,其并入 R^1 和 R^2 键合的碳,则这可以为螺环烷基(即螺环丙基)。

[0118] 如本文所用,术语“盐”是指化合物的酸式盐或碱式盐,不过对于聚胺化合物,该盐通常为聚胺的酸式盐。药学上可接受的酸式盐的示例性实例为无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机羧酸(例如乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐和有机磺酸(甲磺酸)盐。在一些方面,盐可以为通过与烷基化剂(例如碘甲烷、碘乙烷等)反应产生的季铵盐。有关适合的药学上可接受的盐的额外信息可以在Remington's Pharmaceutical Sciences(最新版),Mack Publishing Co., Easton,PA中找到,其通过引用并入本文。

[0119] 如本文所用,涉及式A、B、C或其盐的组合物可以表示A、A的盐、B、B的盐、C或C的盐。

[0120] 如本文所用,“螺杂环基”包括杂环烷基,其中碳原子上的季位取代基被替代以连接成1,1-取代的环。例如但不限于, $-C(R^1)(R^2)-$ 基团,其为较长碳链的部分,如果 R^1 和 R^2 连接成吡咯烷环,其并入了 R^1 和 R^2 所键合的碳,这可以为螺杂环基。

[0121] 如本文所用,术语“治疗”包括以一定的用量、方式(例如施用方案)和模式(例如施用途径)施用或应用组合物(例如本文所述的组合物),所述用量、方式和模式有效地改善障碍或其症状,或预防、阻止或减缓障碍或其症状进展。这类改善可以包括但不限于一种或多种症状的缓解或改善、疾病程度的减轻、疾病状态的稳定(即不恶化)、预防疾病传播或扩散、延缓或减缓疾病进展、疾病状态的改善或缓和、疾病复发的减少,和消退,无论是部分还是完全且无论是可检测到还是不能检测到的。

[0122] 这可以通过例如与生物膜或与生物膜相关的病症或其适应症或症状、与生物膜相关的工业、农业、环境等条件的参数改善至例如统计学上有意义的程度或对本领域技术人员而言的程度来证明。例如，与没有聚胺组合物的类似系统相比，用聚胺组合物“处理”浮游生物细菌，可以降低由浮游生物细菌形成生物膜的速率或程度。有效量、方式或模式可以根据表面、应用或受试者的不同而变化，并且可以根据表面、应用或受试者量身定制。通过消除生物膜或预防或减缓生物膜或与生物膜有关的疾病或其适应症或症状或与生物膜有关的工业、农业、环境等状况的发展，治疗可以预防或减缓因生物膜或生物膜相关疾病或其病症或症状引起的、受感染表面或患病受试者或诊断受试者的恶化或腐蚀。

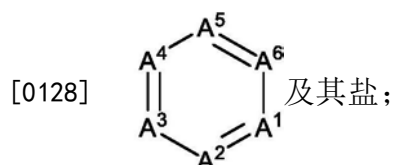
[0123] 如本文所用，在一些实施方案中，“治疗”还包括预防性治疗。在一些实施方案中，治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明组合物。施用步骤可以由单一施用组成，或者可以包括一系列施用。治疗期的长短取决于多种因素，例如疾病的严重程度、患者的年龄、组合物中活性剂的浓度、用于治疗的组合物的活性或它们的组合。还应理解，用于治疗或预防的药剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。剂量的变化可能通过本领域已知的标准诊断测定法形成并且变得明显。在一些方面，可能需要长期施用。例如，将组合物以足以治疗患者的量和持续时间施用于受试者。

[0124] 在以上发明概述、详细描述和以下权利要求中，涉及本发明的特定特征和方面、包括方法步骤。本说明书中的本发明的公开内容包括在所公开的本发明的实施方案内的这些特定特征的所有可能的组合，至少在这种组合不矛盾的程度。例如，如果详细描述给出了实施方案的方面A、B和C，则应当理解，也公开了特定的实施方案，包括方面A和B，方面B和C和方面A和C，以及具有方面A、B和C的实施方案。

[0125] 聚胺化合物和组合物

[0126] 在一些方面，本发明提供化合物或组合物，其包含用于本文所述方法的任一实施方案或方面的聚胺化合物或组合物、主要由其组成或由其组成。

[0127] 在一些方面，本发明提供选自包括 A^{1-6} 环的化合物

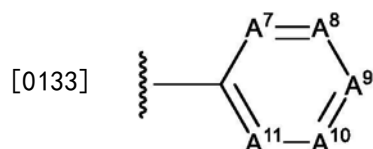


[0129] 其中：

[0130] A^{1-6} 环成员 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 各自独立地选自包括N、 CR^t 、 CR^a 和 CR^b 的组；或者，可替代地，一对相邻的 A^{1-6} 环成员连接成独立选择的芳基、环烷基、杂环基或杂环芳基 B^1 环，其在所述对的相邻 A^{1-6} 环位置上与 A^{1-6} 环稠合；

[0131] 其中 A^{1-6} 环成员的两个各自为独立选择的 CR^t ；

[0132] R^t 各自为独立选择的 A^{7-11} 环



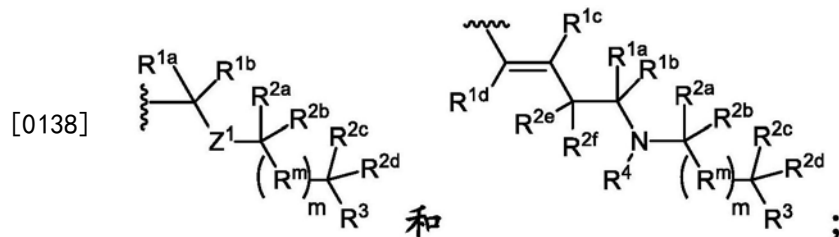
[0134] A^{7-11} 环成员 A^7 、 A^8 、 A^9 、 A^{10} 和 A^{11} 各自独立地选自下组，包括N、 CR^t 、 CR^a 和 CR^b ；或者，可替代地，一对相邻的 A^{7-11} 环成员连接成独立选择的芳基、环烷基、杂环基或杂环芳基 B^2 环，其

在所述对的相邻 A^{7-11} 环位置上与 A^{7-11} 环稠合；

[0135] 其中对于每个 R^t ，一个 A^{7-11} 环成员为独立选择的 CR^a ；

[0136] B^1 或 B^2 环如果存在，各自任选地被至多一个 R^a 基团和至多三个独立选择的 R^5 基团取代；

[0137] 每个 R^a 为独立地选自如下的成员，包括



[0139] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自为独立地选自如下的成员，包括氢、氟、烷基和氟烷基；或者，可替代地， R^{1a} 和 R^{1b} 连接成氧代基团；

[0140] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自为独立地选自如下的成员，包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基；或者，独立地选自基团 R^{2a} 和 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 和 R^{2e} 和 R^{2f} 的、来自同一 R^a 基团的一对 R^2 成员连接成独立地选自基团包括螺环烷基、螺杂环和氧代的成员；或者，可替代地，来自同一 R^a 基团的 R^{2a} 和 R^{2c} 连接成独立地选自包括环烷基和杂环的组的环；

[0141] R^m 各自为独立地选自如下的成员，包括 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 、 $-CR^{2c}R^{2d}-$ 、 $-C(R^{2a}) = (R^{2b}) -$ 、 $-CC-$ 和 $-C(R^{2a})(R^{2b})-L-C(R^{2c})(R^{2d})-$ ；

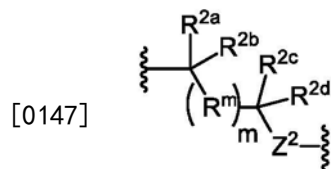
[0142] m 各自为独立地选自1-20的整数；

[0143] L 各自为独立地选自如下的成员，包括价键、 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 和 $-C(O)NR^4-$ ；

[0144] R^3 各自为独立地选自如下的成员，包括 $-Z^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-R^4$ 、 $-Z^1-Y^1-Y^2-R^4$ 和 $-Z^1-Y^1-Y^2-Y^3-R^4$ ；

[0145] R^4 各自为独立地选自如下的成员，包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、芳基烷基、环烷基烷基和杂芳基烷基；或者，可替代地，对于 $-N(R^4)_2$ 基团，该基团中的两个 R^4 之一为选自包括 $-(CO)OR^{6a}-$ 、 $-(CO)N(R^{6a})(R^{6b})$ 和 $-C(NR^{6a})N(R^{6b})(R^{6c})$ 的组的成员；或者，可替代地，对于 $-N(R^4)_2$ 基团，两个 R^4 基团连接成杂环；

[0146] Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自为独立选择的式IA的基团：



IA

[0148] Z^1 和 Z^2 各自为独立地选自如下的成员，包括 $-N(R^4)-$ 和 $-O-$ ；且

[0149] R^b 各自为独立地选自氢或 R^5 的成员；

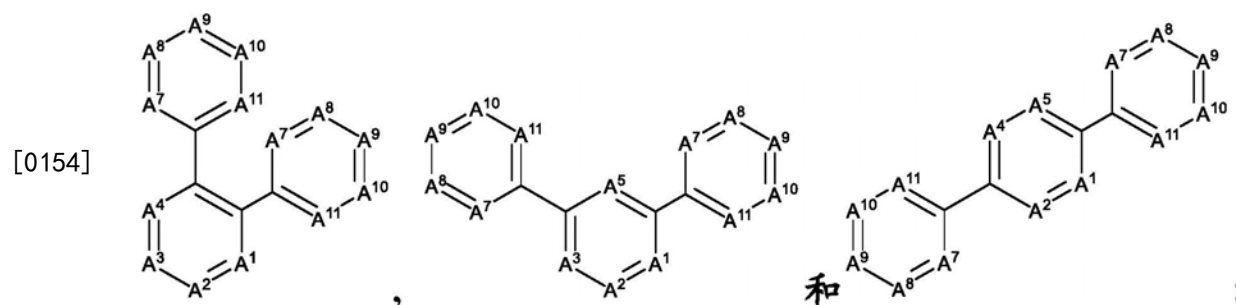
[0150] R^5 各自为独立地选自如下的成员，包括烷基、羟基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、芳基氨基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环氧基、杂环氨基、卤素、卤代烷基、氟烷氧基、

杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷基氨基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷基氨基；羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基；

[0151] R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为独立地选自如下的成员，包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基和环烷基烷基；或者，可替代地，两个 R^{6n} 成员 R^{6a} 和 R^{6b} 或 R^{6a} 和 R^{6c} 连接成杂环；

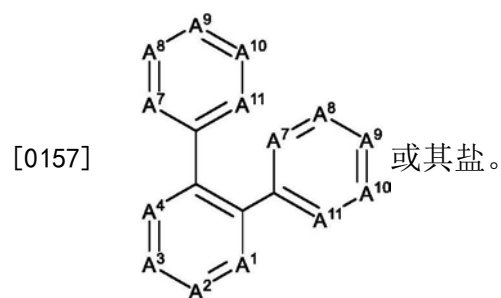
[0152] 其中聚胺化合物包含至少两个伯或仲氨基，其中聚胺化合物包含至少两个伯或仲氨基。

[0153] 在一些方面，化合物选自下组，包括：

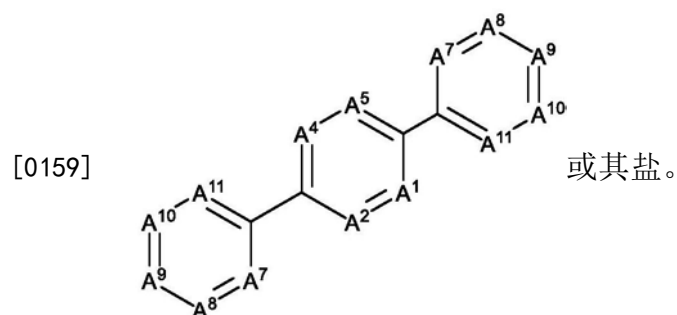


[0155] 或其盐。

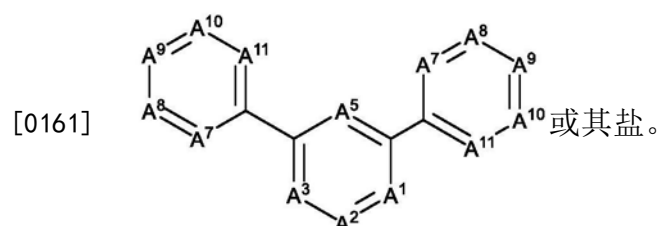
[0156] 在一些方面，化合物为



[0158] 在一些方面，化合物为



[0160] 在一些方面，化合物为



[0162] 在一些方面，至少一个 A^9 为 CR^a 。在一些方面， A^9 各自为 CR^a (例如 A^9 成员的对均为相

同的 CR^a)。

[0163] 在一些方面, A^2 为 CR^b 。在一些具体方面, $A^2 R^b$ 选自下组,包括烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、芳基烷基和芳基烷氧基。在一些更具体的方面, $A^2 R^b$ 选自下组,包括烷基、烷氧基和芳基烷氧基。

[0164] 在一些方面, $A^2 R^b$ 为烷氧基。在一些更具体的方面, $A^2 R^b$ 烷氧基选自下组,包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和异戊氧基。

[0165] 在一些方面, $A^2 R^b$ 为烷基(例如低级烷基)。在一些更具体的方面, $A^2 R^b$ 烷基选自下组,包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和异戊基。在一些更具体的方面, $A^2 R^b$ 烷基为叔丁基。

[0166] 在一些方面,至少一个 A^{1-6} 环成员为 CR^b 。在一些方面, A^1 、 A^2 或 A^3 的至少一个为 CR^b 。

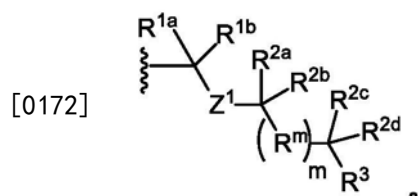
[0167] 在一些方面,至少一个 A^{7-11} 环成员为 CR^b 。在一些方面, A^8 或 A^{10} 的至少一个为 CR^b 。在一些方面,一对 A^{7-11} 环成员为 CR^b (例如两个 A^8 成员或两个 A^{10} 成员)。

[0168] 在一些具体的方面,至少一个 R^b 选自包括烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、芳基烷基和芳基烷氧基的组。在一些更具体的方面,所述 R^b 选自包括烷基、烷氧基和芳基烷氧基的组。

[0169] 在一些方面,至少一个 R^b 为烷氧基。在一些更具体的方面,所述 R^b 烷氧基选自包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和异戊氧基的组。

[0170] 在一些方面,至少一个 R^b 为烷基(例如低级烷基)。在一些更具体的方面,所述 R^b 烷基选自包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和异戊基的组。在一些更具体的方面,所述 R^b 烷基为叔丁基。

[0171] 在一些方面,至少一个 A^9 为 CR^a 。在一些方面, R^a 各自为独立选择的



[0173] 在一些方面, A^{7-11} 成员各自独立地选自包括 CR^a 和 CR^b 的组。在一些方面,其中 A^{1-6} 成员各自独立地选自 CR^t 、 CR^a 和 CR^b 。

[0174] 在一些方面,化合物包含两个独立选择的 CR^a 。在一些方面,其中化合物包含三个独立选择的 CR^a 。

[0175] 在一些方面, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、氟、烷基和氟烷基。在一些方面, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自为独立地选自氢和烷基的成员。在一些方面, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自为氢。

[0176] 在一些方面, R^{1a} 和 R^{1b} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、氟、烷基和氟烷基。在一些方面, R^{1a} 和 R^{1b} 各自为独立地选自氢和烷基的成员。在一些方面, R^{1a} 和 R^{1b} 各自为氢。

[0177] 在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基。在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 为独立地选自氢、烷基、氟烷基和芳基烷基的成员。在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自为独立地选自氢、烷基和氟烷基的成员。在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自

为氢。

[0178] 在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自为独立地选自氢、烷基和氟烷基的成员。在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自为独立地选自氢、烷基、氟烷基和芳基烷基的成员。在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自为独立地选自氢、烷基和氟烷基的成员。在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自为氢。

[0179] 在一些方面, m 各自为独立地选自 1-8 的整数。在一些方面, m 各自为独立地选自 1-6 的整数。在一些方面, m 各自为独立地选自 1-3 的整数。

[0180] 在一些方面, m 各自为 1。在一些方面, 至少一个 m 为 1。在一些方面, m 各自为 2。在一些方面, 至少一个 m 为 2。

[0181] 在一些方面, L 各自为独立地选自如下的成员, 包括价键、 $-O-$ 和 $-NR^4-$ 。在一些方面, L 各自为价键。

[0182] 在一些方面, R^3 各自为独立地选自如下的成员, 包括 $-Z^1-R^4$ 和 $-Z^1-Y^1-R^4$ 。在一些方面, R^3 各自为独立选择的 $-Z^1-Y^1-R^4$ 。

[0183] 在一些方面, R^4 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、芳基烷基、环烷基烷基和杂芳基烷基。在一些方面, R^4 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基烷基和环烷基烷基。在一些方面, R^4 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、芳基烷基和环烷基烷基。

[0184] 在一些方面, 对于每个 $-N(R^4)_2$ 基团 (例如聚胺侧链的末端胺), R^4 之一为独立地选自如下的成员, 包括烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、芳基烷基、环烷基烷基和杂芳基烷基。在一些更具体的方面, 所述 R^4 为独立地选自如下的成员, 包括烷基、芳基烷基和环烷基烷基。在一些更具体的方面, 所述 R^4 为独立地选自如下的成员, 包括正丁基、异丁基、2-乙基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、异己基和 2-乙基己基。

[0185] 在一些方面, 对于每个 $-N(R^4)_2$ 基团 (例如聚胺侧链的末端胺), $-N(R^4)_2$ 基团为 $-NH(R^4)$, 且所述 R^4 为独立地选自如下的成员, 包括烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、芳基烷基、环烷基烷基和杂芳基烷基。在一些更具体的方面, 所述 R^4 为独立地选自如下的成员, 包括烷基、芳基烷基和环烷基烷基。在一些更具体的方面, 所述 R^4 为独立地选自如下的成员, 包括正丁基、异丁基、2-乙基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、异己基和 2-乙基己基。

[0186] 在一些方面, 至少一对 R^4 (例如两个聚胺侧链的末端 R^4) 均为选自包括烷基、芳基烷基和环烷基烷基的组的成员。在一些更具体的方面, 所述至少一对 R^4 均为烷基 (例如相同的烷基)。

[0187] 在一些方面, R^4 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基; 或者, 可替代地, 对于 $-N(R^4)_2$ 基团, 基团中的两个 R^4 之一为选自 $-(CO)OR^{6a}$ 、 $(CO)N(R^{6a})(R^{6b})$ 和 $-C(NR^{6a})N(R^{6b})(R^{6c})$ 的成员; 且 R^b 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、羟基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、芳基氨基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、杂环基、杂环氧基、杂环氨基、卤素、卤代烷基、氟烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷基氨基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷基氨基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。

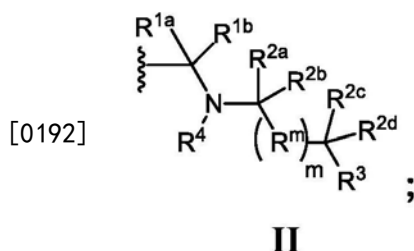
[0188] 在一些方面, R^b 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、羟基、烷氧基、烷基

氨基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、芳基氨基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、杂环基、杂环氧基、杂环氨基、卤素、卤代烷基、氟烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷基氨基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷基氨基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面, R^b 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、羟基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷氧基、芳基、芳氧基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、卤素、氟烷基、氟烷氧基、杂芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面, R^b 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、羟基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基、芳基、芳氧基、环烷基烷氧基、卤素、氟烷基、氟烷氧基、芳基烷氧基和羟基烷基。在一些方面, R^b 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、羟基、烷氧基、芳基、芳氧基、卤素、氟烷基和氟烷氧基。

[0189] 在一些方面, Z^1 和 Z^2 各自为独立选择的 $-N(R^4)-$ (例如 $-NH-$)。

[0190] 在一些方面, R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基和环烷基烷基。在一些方面, R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基和芳基烷基。在一些方面, R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢和烷基。

[0191] 在一些方面, R^a 各自独立地为式II的基团:



[0193] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、氟、烷基和氟烷基;

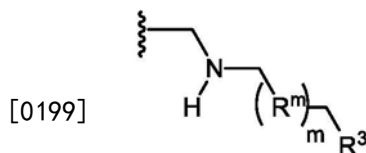
[0194] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

[0195] m 各自为独立地选自1-2的整数;

[0196] R^3 各自为独立选择的 $-Z^1-Y^1-R^4$; 且

[0197] Z^1 和 Z^2 各自为独立选择的 NR^4 。

[0198] 在一些方面, R^a 各自为独立选择的式III的基团:



[0200] 在一些方面, 1-3个 R^b 选自包括烷基、羟基、烷氧基、环烷氧基和芳基烷氧基的组。

[0201] 在一些方面, R^m 为 $-CH_2-$ 。

[0202] 在一些方面, m 为1。

[0203] 在一些方面, R^a 为 $-CH_2[NH(CH_2)_3]_2NH_2$ 。

[0204] 在一些方面, R^4 各自为独立地选自氢和烷基的成员。

[0205] 在一些方面, 聚胺化合物包含至少四个伯或仲氨基。在一些方面, 聚胺化合物包含

至少六个伯或仲氨基。

[0206] 在一些方面, R^m 为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些方面, R^a 为 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_n]_p\text{NH}_2$; n 各自为独立地选自 3-12 的整数; 且 p 各自为独立地选自 1-3 的整数。在一些方面, m 为 1。在一些方面, m 各自为 1。在一些方面, 至少一个 m 为 1。在一些方面, m 各自为 2。在一些方面, 至少一个 m 为 2。

[0207] 在一些方面, R^5 为氢。在一些方面, L^1 选自价键和 0。在一些方面, R^m 为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些方面, m 为 1。在一些方面, m 各自为 1。在一些方面, 至少一个 m 为 1。在一些方面, m 各自为 2。在一些方面, 至少一个 m 为 2。

[0208] 在一些方面, R^a 为 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_n]_p\text{NH}_2$; n 各自为独立地选自 3-12 的整数; 且 p 各自为独立地选自 1-3 的整数。

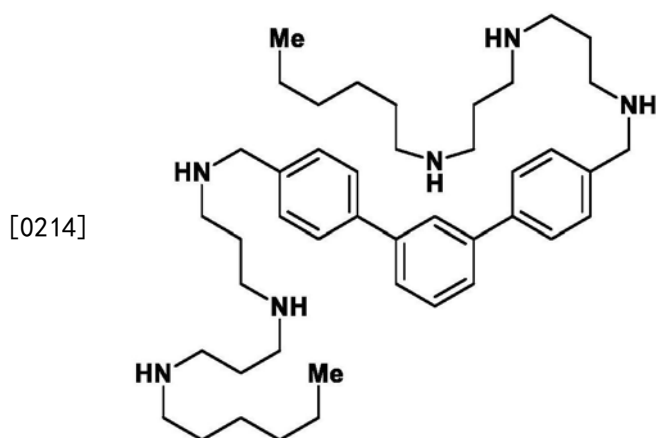
[0209] 在一些方面, R^a 为 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_n]_p\text{NHR}^4$; n 各自为独立地选自 3-12 的整数; 且 p 各自为独立地选自 1-3 的整数。在一些方面, n 为 3。在一些方面, 所述 R^4 为烷基、环烷基或芳基烷基; 优选地, R^4 为烷基。在一些方面, 所述 R^4 为异丁基或己基。

[0210] 在一些方面, R^a 为 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_n]_p\text{NHR}^4$; n 各自为独立地选自 3-12 的整数; 且 p 各自为独立地选自 1-3 的整数。优选地, n 为 3。更优选地, 所述 R^4 不为氢。

[0211] 在一些方面, 聚胺化合物包含至少四个伯或仲氨基。在一些方面, 聚胺化合物包含至少六个伯或仲氨基。在一些方面, 聚胺化合物包含至少八个伯或仲氨基。在一些方面, 聚胺化合物包含至少九个伯或仲氨基。

[0212] 在一些方面, 聚胺化合物为卤化氢盐 (例如盐酸盐, 例如每个化合物的氨基上的盐酸盐)。

[0213] 在一些方面, 聚胺化合物为



[0215] 或其盐 (例如卤化氢盐, 例如六盐酸盐)。

[0216] 在一些方面, 聚胺化合物为实施例 1 的结构或其盐。

[0217] 在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自为独立地选自如下的成员, 包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基; 或者, 独立地选自 R^{2a} 和 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 和 R^{2e} 和 R^{2f} 的、来自 R^a 基团的一对 R^{2n} 成员连接成环, 其独立地选自包括螺环烷基和螺杂环的组; 或者, 可替代地, 来自 R^a 基团的 R^{2a} 和 R^{2c} 连接成环, 其独立地选自包括环烷基和杂环的组;

[0218] m 各自为独立地选自 1-3 的整数;

[0219] R^3 各自为独立地选自如下的成员, 包括 $-\text{Z}^1-\text{Y}^1-\text{R}^4$ 和 $-\text{Z}^1-\text{Y}^1-\text{Y}^2-\text{R}^4$; 且

[0220] Z^1 和 Z^2 各自为独立选择的 NR^4 。

[0221] 在一些方面, R^4 为独立地选自如下的成员,包括氢、烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、芳基烷基、环烷基烷基和杂芳基烷基。在一些方面,至少一个 R^4 为独立地选自如下的成员,包括烷基、氟烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、芳基烷基、环烷基烷基和杂芳基烷基。在一些方面,至少一个 R^4 为烷基(例如低级烷基;异丁基;丁基;丙基;异丙基)。在一些方面,至少一个 R^4 为烯基(例如烯丙基;甲基烯丙基)。在一些方面,至少一个 R^4 为炔基(例如炔丙基)。在一些方面,至少一个 R^4 为环烷基烷基(例如环己基甲基)。在一些方面,至少一个 R^4 为芳基烷基。在一些方面,至少一个 R^4 为杂芳基烷基。

[0222] 在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自如下的成员,包括烷基、羟基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷氧基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、卤素、氟烷基、氟烷氧基、芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自以下的成员,羟基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、氟烷氧基、芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自如下的成员,包括烷基、羟基、烷氧基、卤素、氟烷基和氟烷氧基。

[0223] 在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自如下的成员,包括羟基、烷氧基和氟烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为羟基。在一些方面,至少一个 R^b 为烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为氟烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自如下的成员,包括氨基烷氧基和烷基氨基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为氨基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为烷基氨基烷氧基。

[0224] 在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自如下的成员,包括环烷氧基和环烷基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为环烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为环烷基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为芳基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自如下的成员,包括杂芳氧基和杂芳基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为杂芳氧基。在一些方面,至少一个 R^b 为杂芳基烷氧基。

[0225] 在一些方面,至少一个 R^b 为独立地选自如下的成员,包括羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^b 为羟基烷基。在一些方面,至少一个 R^b 为氨基烷基或烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^b 为氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^5 为烷基氨基烷基。

[0226] 在一些方面, R^b 各自为独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、烷基氨基、芳基、芳氧基、杂环基、卤素、氟烷基、氟烷氧基、杂芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基的成员。

[0227] 在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自如下的成员,包括烷基、羟基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷氧基、环烷基、环烷氧基、环烷基烷氧基、卤素、氟烷基、氟烷氧基、芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自以下的成员:羟基、烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、氟烷氧基、芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自如下的成员,包括烷基、羟基、烷氧基、卤素、氟烷基和氟烷氧基。在一些方面, R^5 各自为氢。

[0228] 在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自如下的成员,包括羟基、烷氧基和氟烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为羟基。在一些方面,至少一个 R^5 为烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为氟烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自如下的成员,包括氨基烷氧基和烷基氨基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为氨基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为烷基氨基烷氧基。

[0229] 在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自如下的成员,包括环烷氧基和环烷基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为环烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为环烷基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为芳基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自如下的成员,包括杂芳氧基和杂芳基烷氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为杂芳氧基。在一些方面,至少一个 R^5 为杂芳基烷氧基。

[0230] 在一些方面,至少一个 R^5 为独立地选自如下的成员,包括羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^5 为羟基烷基。在一些方面,至少一个 R^5 为氨基烷基或烷基氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^5 为氨基烷基。在一些方面,至少一个 R^5 为烷基氨基烷基。

[0231] 在一些方面, R^5 各自为独立地选自氢、烷基、羟基、烷氧基、烷基氨基、芳基、芳氧基、杂环基、卤素、氟烷基、氟烷氧基、杂芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、羟基烷基、氨基烷基和烷基氨基烷基的成员。

[0232] 在一些方面, Z^1 和 Z^2 各自为独立选择的 $-N(R^4)-$;且 R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢和烷基。

[0233] 在一些方面,每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 为氢; R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 和 R^{2f} 各自为氢; R^3 各自为独立选择的 $-Z^1-Y^1-R^4$;且 L 各自为独立地选自如下的成员,包括价键和 $-O-$ 。

[0234] 在一些方面,至少一个 R^4 为独立地选自如下的成员,包括烷基、芳基烷基和环烷基烷基。在一些方面,至少一个 R^4 为烷基(例如异丁基)。在一些方面,至少一个 R^4 为芳基烷基。在一些方面,至少一个 R^4 为环烷基烷基(例如环己基甲基)。

[0235] 在一些方面,至少一个 R^4 为独立地选自如下的成员,包括烷基、芳基烷基和环烷基烷基。

[0236] 在一些方面, R^a 为 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_3]_2\text{NH}(R^4)$ 。

[0237] 在一些方面, R^a 为 $-\text{CH}_2[\text{NH}(\text{CH}_2)_n]_p\text{NR}^4$;其中 n 各自为独立地选自3-12的整数;且其中 p 各自为独立地选自1-3的整数。在一些方面, n 为3或4。在一些方面, R^4 为低级烷基(例如异丁基)。在一些方面, n 为3或4,且 R^4 为异丁基。

[0238] 在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自为独立地选自如下的成员,包括氢、烷基和氟烷基;且聚胺化合物包含至少四个伯或仲氨基。

[0239] 在一些方面, m 为1或2。在一些方面, L 为价键。在一些方面, m 为1或2,且 L 为价键。

[0240] 在一些方面, R^{1a} 和 R^{1b} 各自为独立地选自氢、氟、烷基和氟烷基的成员。

[0241] 在一些方面, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自为独立地选自氢、烷基、氟烷基、芳基和芳基烷基的成员。

[0242] 在一些方面, R^m 各自为独立地选自 $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})-\text{L}^2-\text{C}(\text{R}^{2c})(\text{R}^{2d})-$ 的成员。

[0243] 在一些方面, R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为独立地选自氢和烷基的成员;其中如果 R^4 为 $-\text{C}$

(O) OR^{6a}, 则R^{6a}为烷基。

[0244] 在一些方面, L¹各自为独立地选自价键和-O-的成员; 且L²各自为独立地选自价键、-O-和-NR⁴-的成员。

[0245] 仍然在某些方面, R²为氢。

[0246] 在一些方面, 本发明的化合物为抗微生物的并且提供对细菌和生物膜的三重作用。有利地。本发明的抗微生物化合物对生物膜具有特异性活性。

[0247] 在一些方面, 本发明的化合物具有增加的链数量, 产生对鲍氏不动杆菌更有效的化合物。例如, 可以使用Pd (II) 介导的5-溴异邻苯二醛 (5-bromoisophthalaldehyde) 二聚化、然后进行还原氨基化生成具有四个聚胺链的化合物。

[0248] 在一些方面, 本发明的化合物合并了疏水性骨架与阳离子尾, 具有抑制生物膜的官能性、破坏建立的生物膜和杀死新出现的浮游生物细菌。在一些方面, 聚胺化合物可以包含疏水性部分头和至少一个包含聚胺基团的亲水性部分尾。当聚胺化合物包含一个以上亲水性部分尾时, 该亲水性部分尾可以相同, 或者, 该亲水性部分尾可以不同。

[0249] 在一些实施方案中, 所述抗微生物组合物可以包含聚胺化合物和至少一种添加剂。各种添加剂可以用于抗微生物组合物。作为非限制性实例, 添加剂可以进一步增强微生物在生物膜中的分散, 赋予对分散的微生物的抗微生物作用, 促进抗微生物组合物向生物膜的应用/施用, 改善抗微生物组合物的稳定性, 控制抗微生物组合物向生物膜的释放/施用率等。用于进一步增强抗微生物效果的添加剂的非限制性实例可以是杀生物剂和其他杀菌剂。作为非限制性实例, 用于促进抗微生物组合物施用的添加剂可以包括典型地用于医疗或制药应用的药学上可接受的载体, 典型地用于工业化应用的乳化剂或分散剂。

[0250] 在一些实施方案中, 本发明提供了一种抗微生物组合物, 其包含如本文任何方面和实施方案中所述的化合物; 以及赋形剂。在一些方面, 所述赋形剂是药学上可接受的。

[0251] 通过选择聚胺化合物和其他添加剂以及通过调节抗微生物组合物中各成分的含量, 可以配制抗微生物组合物以对生物膜提供所需水平的抗菌作用。在一些实施方案中, 可以配制抗微生物组合物以抑制生物膜的形成。在一些实施方案中, 可以配制抗微生物组合物以破坏生物膜。在其他实施方式中, 抗微生物组合物可以被配制为根除生物膜中的基本上所有微生物。

[0252] 适合量的聚胺可以用于本发明的组合物和方法。通常, 聚胺以约1ppm-约 100,000ppm或以上的浓度使用。例如, 在本发明的组合物或方法中使用的聚胺的浓度可以是例如约1-约100,000ppm或约10-约10,000ppm或约100-约1,000 ppm或约1-约100ppm或约1,000-约10,000ppm或约10,000-约100,000ppm。聚胺的浓度可以约为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;或约100,000ppm。其他浓度的聚胺可用于本发明的组合物和方法

中,部分取决于包括使用的特定聚胺、增强剂(如果有的话)的存在或所针对的微生物种类在内的因素。

[0253] 如上所述,本文所示的示例性聚胺化合物和组合物并不预期为限制性的。

[0254] 合成

[0255] 将用于合成的通用方法提供在实施例1中。

[0256] 由已知的单-Boc保护的二氨基丙烷和可商购的醛直接合成二氨基丙烷取代的主链。该三步合成方法通过还原胺化(Baxter,E.W.&Reitz,A.B.Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents.Org Reac 1,59 (2004))和酸性去除Boc基团进行。可以以类似的方式从单-Boc保护的N-去甲亚精胺(norspermidine)制备去甲亚精胺类似物R^a侧链。在HCl盐最终重结晶之前,无需纯化,这使得可以便利地大规模制备这些化合物。

[0257] 合成方法可以包括使聚胺与二碳酸二叔丁酯化合物[(Boc)₂O]反应,以保护聚胺的至少一个末端胺基,而使聚胺的至少一个末端胺基不受保护。所得的具有至少一个未保护的末端胺的Boc-聚胺与取代的芳基醛反应。然后,例如通过氢化物还原剂(例如NaBH₄或LiAlH₄)还原所得产物,得到相应的在至少一个Boc-被保护的亲水性聚胺链上具有末端胺基的聚胺缀合物。Boc保护的末端胺基随后如通过酸水解脱保护,得到聚胺化合物疏水芳基基团和至少一个亲水聚胺链。

[0258] 应用和相关组合物

[0259] 如本文所述,生物膜还可以影响多种生物学、医学和加工操作。使用聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合的方法和/或治疗可能包括杀死、分散、治疗、减少生物膜或预防或抑制生物膜形成。

[0260] 在一些实施方案中,本发明提供一种分散或杀死生物膜的方法,该方法包括以下步骤:用抗生物膜组合物处理生物膜,从而有效地分散或杀死生物膜;其中该方法包括、基本上由以下组成或由以下组成:使用本文所述的任何实施方案或方面举出的聚胺化合物或组合物。

[0261] 在一些方面,用抗-生物膜组合物处理生物膜的步骤有效地分散生物膜。

[0262] 在另一个实施方案中,本发明提供一种抑制生物膜形成的方法,该方法包含下列步骤:使用本文所述的任何实施方案或方面举出的聚胺组合物处理浮游生物细菌,由此抑制浮游生物细菌并入生物膜。

[0263] 在一些实施方案中,聚胺化合物可以表现出对由革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌组成的生物膜的增强的抗微生物作用。聚胺化合物可以表现出对由分支杆菌组成的生物膜的增强的抗微生物作用。

[0264] 在一些方面,杀死、分散、驱逐、处理或减少生物膜或预防或抑制生物膜形成的方法包括使生物膜接触有效量的本发明的组合物。

[0265] 在一些方面,抑制生物膜形成。在另外的方面,分散预先形成的生物膜。在另外的方面,杀死包含生物膜的基本上所有的细胞。

[0266] 在一些实施方案中,本发明提供杀死、分散、驱逐、处理或减少生物膜、或预防或抑制生物膜形成的方法,该方法包含使生物膜或其上排列生物膜的表面接触有效量的本发明的聚胺化合物。

[0267] 在一些方面,表面包括医疗器械、伤口敷料、接触镜片或口腔器械。在某些方面,该医疗器械选自夹具、镊子、剪刀、皮肤钩、管子、针头、牵开器、刮器(scaler)、钻头、骨凿、锉刀、锯、导管、矫形外科装置、人工心脏瓣膜、假关节、语音假体(voice prosthetic)、支架、分流器、起搏器、手术插头、呼吸机、换气机和内窥镜及其组合。

[0268] 在一些方面,本文所述的方法包含使用来自本文所述任意实施方案或方面的聚胺化合物或组合物、主要由其组成或由其组成。

[0269] 在一些方面,本发明提供包含使用来自本文所述任意实施方案或方面的聚胺化合物或组合物、主要由其组成或由其组成的方法。

[0270] 在一些实施方案中,本发明提供用于强化伤口愈合的方法,该方法包含用抗菌组合物治疗患者的步骤,由此增强患者的伤口愈合;其中抗-生物膜组合物包含选自本文所述的任意实施方案或方面的聚胺化合物、主要由其组成或由其组成。

[0271] 在一些实施方案中,本发明提供用于分散或杀死生物膜的方法,该方法包含用抗生物膜组合物处理生物膜的步骤,由此有效地分散或杀死生物膜;其中抗-生物膜组合物包含选自本文所述的任意实施方案或方面的聚胺化合物、主要由其组成或由其组成。

[0272] 在一些实施方案中,聚胺化合物或聚胺化合物和至少另一种组合物的组合可以用于处理革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌(包括对常规抗生素产生抗性的菌株)、分支杆菌(包括结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*))、包膜病毒、真菌和甚至转化的或癌细胞。

[0273] 本文所述的化合物、组合物和方法可以用于杀伤、分散、治疗、减少生物膜或预防或抑制生物膜形成。在示例性的方法中,生物膜由形成生物膜的细菌形成。该细菌可以为革兰氏阴性菌种类或革兰氏阳性菌种类。这类细菌的非限制性示例包括如下属的成员:放线杆菌属(*Actinobacillus*)的成员(例如伴放线菌放线杆菌(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*))、不动杆菌属(*Acinetobacter*)的成员(例如鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*))、气单胞菌属(*Aeromonas*)的成员、博德特菌属(*Bordetella*)的成员(例如百日咳博德特菌(*Bordetella pertussis*)、支气管炎博德特菌(*Bordetella bronchiseptica*)或副百日咳博德特氏菌(*Bordetella parapertussis*))、芽孢杆菌属(*Brevibacillus*)的成员、布鲁杆菌属(*Brucella*)的成员、拟杆菌属(*Bacteroides*)的成员(例如脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*))、伯霍尔德杆菌属(*Burkholderia*)的成员(例如洋葱伯霍尔德杆菌(*Burkholderia cepacia*)或类鼻疽伯霍尔德杆菌(*Burkholderia pseudomallei*))、*Borelia*属的成员(例如*Borelia burgdorferi*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)的成员(例如炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)或枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*))、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)的成员(例如空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*))、噬二氧化碳细胞菌属(*Capnocytophaga*)的成员、心杆菌属(*Cardiobacterium*)的成员(例如人心杆菌(*Cardiobacterium hominis*))、柠檬酸杆菌属(*Citrobacter*)的成员、梭菌属(*Clostridium*)的成员(例如破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)或*Clostridium difficile*)、衣原体属(*Chlamydia*)的成员(例如沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)或*Chlamydia psittaci*)、艾肯菌属(*Eikenella*)的成员(例如啮蚀艾肯菌(*Eikenella corrodens*))、肠杆菌属(*Enterobacter*)的成员、埃希氏菌属(*Escherichia*)的成员(例如大肠杆菌(*Escherichia coli*))、弗朗西丝菌属

(*Francisella*) 的成员 (例如土拉弗朗西丝菌 (*Francisella tularensis*))、梭杆菌属 (*Fusobacterium*) 的成员、黄杆菌属 (*Flavobacterium*) 的成员、嗜血菌属 (*Haemophilus*) 的成员 (例如杜克雷嗜血杆菌 (*Haemophilus ducreyi*) 或流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*))、螺杆菌属 (*Helicobacter*) 的成员 (例如幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*))、金氏杆菌属 (*Kingella*) 的成员 (例如金氏金氏杆菌 (*Kingella kingae*))、克雷伯菌属 (*Klebsiella*) 的成员 (例如肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*))、军团病杆菌属 (*Legionella*) 的成员 (例如嗜肺军团病杆菌 (*Legionella pneumophila*))、利斯特菌属 (*Listeria*) 的成员 (例如单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*))、*Leptospirae* 属的成员、莫拉菌属 (*Moraxella*) 的成员 (例如卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*))、摩根菌属 (*Morganella*) 的成员、支原体属 (*Mycoplasma*) 的成员 (例如人型支原体 (*Mycoplasma hominis*) 或肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*))、分枝杆菌属 (*Mycobacterium*) 的成员 (例如结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 或麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*))、奈瑟球菌属 (*Neisseria*) 的成员 (例如淋病奈瑟球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 或脑膜炎奈瑟球菌 (*Neisseria meningitidis*))、巴斯德菌属 (*Pasteurella*) 的成员 (例如多杀巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*))、变形杆菌属 (*Proteus*) 的成员 (例如普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*) 或 (*Proteus mirabilis*))、普里沃菌属 (*Prevotella*) 的成员、邻单胞菌属 (*Plesiomonas*) 的成员 (例如类志贺邻单胞菌 (*Plesiomonas shigelloides*))、假单胞菌属 (*Pseudomonas*) 的成员 (例如铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*))、普罗威登斯菌属 (*Providencia*) 的成员、立克次体属 (*Rickettsia*) 的成员 (例如立氏立克次体 (*Rickettsia rickettsii*) 或斑疹伤寒立克次体 (*Rickettsia typhi*))、寡养单胞属 (*Stenotrophomonas*) 的成员 (例如 *Stenotrophomonas maltophilia*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 的成员 (例如金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 或表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*))、链球菌属 (*Streptococcus*) 的成员 (例如草绿色链球菌 (*Streptococcus viridans*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) (A型)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) (B 型)、牛链球菌 (*Streptococcus bovis*) 或肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*))、链霉菌属 (*Streptomyces*) 的成员 (例如潮解性链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*))、沙门菌属 (*Salmonella*) 的成员 (例如肠炎沙门氏菌 (*Salmonella enteritidis*)、伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*) 或鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*))、沙雷菌属 (*Serratia*) 的成员 (例如粘质沙雷菌 (*Serratia marcescens*))、志贺菌属 (*Shigella*) 的成员、螺旋菌属 (*Spirillum*) 的成员 (例如鼠咬热螺旋体 (*Spirillum minus*))、密螺旋体属 (*Treponema*) 的成员 (例如苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*))、韦荣球菌属 (*Veillonella*) 的成员、弧菌属 (*Vibrio*) 的成员 (例如霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*) 或创伤弧菌 (*Vibrio vulnificus*))、耶尔森菌属 (*Yersinia*) 的成员 (例如小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏杆菌 (*Yersinia pestis*) 或假结核病耶尔森菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)) 和黄单胞菌属 (*Xanthomonas*) 的成员 (例如嗜麦芽黄单胞菌 (*Xanthomonas maltophilia*))。

[0274] 在一些实施方案中,暴露于本发明化合物、组合物或方法的生物膜可以包含革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌。在一些实施方案中,细菌为分支杆菌。

[0275] 在一些方面,生物膜包含抗生素抗性细菌种类。

[0276] 包含聚胺化合物的抗微生物化合物、组合物和方法可用于控制、预防或杀死各种环境中的生物膜。在一些实施方案中,它们可用于治疗包括人或其他动物在内的受试者的生物膜。在一些实施方案中,它们可用于处理医学应用中的生物膜,例如医疗器械、伤口敷料、接触镜片、口腔器械等。在一些实施方案中,它们可用于治疗或预防生物膜相关疾病。在一些实施方案中,它们可用于在工业应用中处理生物膜,例如输油管道、输水管道、生产现场的水处理、工业冲洗液、工业洗涤水、工业涂料等。在一些实施方案中,它们可用于家庭和卫生应用。在一些实施方案中,它们可用于农业应用,例如水修复(water remediation)、作物处理等。在一些实施方案中,它们可以用于食品制品应用,例如肉喷雾剂、水果和蔬表消毒剂。

[0277] 在一些方面,该方法包含用抗-生物膜组合物涂覆物体的步骤。在一些方面,该方法包含用抗-生物膜组合物处理接触镜片的步骤。

[0278] 在一些实施方案中,聚胺化合物或聚胺化合物和至少另一种组合物的组合被定向用于工业应用,例如石油管道、水处理、水管道、压裂水卫生、牛奶生产设施管道冲洗液、油田、造纸和纸浆生产、加工液、船舶涂料、船舶、涂料 (paint)、扶手消毒剂、水过滤、生物淤积和生物腐蚀、天然气管道处理、HVAC 装置等。

[0279] 在一些实施方案中,聚胺化合物或聚胺化合物和至少另一种组合物的组合被定向用于家庭应用,例如消毒擦拭物、清洁剂、厕缸嵌入物、婴儿护理产品、玩具等。

[0280] 在一些实施方案中,聚胺化合物或聚胺化合物和至少另一种组合物的组合被定向用于环境应用,例如农业、水修复、水处理、作物处理等。

[0281] 在一些方面,所述方法包含用抗-生物膜组合物处理管道的步骤。在一些方面,所述方法包含用抗-生物膜组合物处理加热或冷却塔的步骤。

[0282] 在一些实施方案中,聚胺化合物或聚胺化合物和至少另一种组合物的组合被定向用于食品应用,例如水果和蔬菜消毒剂、食品生产设施中的给水系统、肉类喷雾剂、冷却系统消毒剂、空气过滤装置、饲料、包装物等。

[0283] 在一些方面,抗-生物膜组合物为涂料。

[0284] 在一些方面,所述方法包含治疗具有生物膜相关障碍的患者的步骤。在一些方面,所述患者不是免疫受损的。在一些可选方面,所述患者为免疫受损的(例如糖尿病)。

[0285] 本公开的一些方面涉及治疗有此需要的受试者的生物膜相关障碍的方法,该方法包含对所述受试者施用有效量的本发明的聚胺化合物。

[0286] 在一些实施方案中,将组合物施用于选自皮肤和粘膜表面及其组合的受试者表面。在另外的实施方案中,所述表面为口腔表面、皮肤表面、泌尿道表面、阴道表面或肺表面。

[0287] 在一些实施方案中,通过皮下、肌肉、腹膜内、静脉内、口服、鼻部或局部施用及其组合将组合物施用于受试者。

[0288] 在一些方面,治疗受试者。受试者可以为哺乳动物,包括但不限于灵长类(例如猴子,例如猕猴、黑猩猩和人)。受试者可以为非人的动物,例如鸟类(例如鹌鹑、小鸡或火鸡)、耕作动物(例如牛、山羊、马、猪或绵羊)、宠物(例如猫、狗或豚鼠、大鼠或小鼠)或实验室动物(例如疾病动物模型)。非限制性的有代表性的受试者可以为人类婴儿、青春期前儿童、青

少年、成年人或老年/中老年成人。

[0289] 在一些实施方案中,受试者为人。

[0290] 在某些情况下,需要治疗的受试者可能患有本文所述的一种或多种感染或障碍。在一些方面,该受试者有在生物相关表面上或生物相关表面中发展生物膜的风险,或已经出现了这样的生物膜。这样的处危受试者可以是聚胺化合物治疗的候选者,或聚胺化合物与另一种化合物的组合治疗的候选者,以抑制与生物膜生产相关的障碍/病症的发生或发作,或预防生物膜相关障碍或病症的一种或多种症状的复发、发生或发展。这样的受试者可能包含不成熟的生物膜,该膜对于本领域技术人员而言是临床上显而易见或可检测,但尚未完全形成。有发展生物膜风险的受试者也可以是计划将植入装置例如医疗装置植入的受试者。发展生物膜的风险也可能是由于发生生物膜相关疾病的倾向导致(例如存在与囊性纤维化相关的通道转运蛋白突变)。在此类受试者中,与生物膜相关的疾病可处于早期阶段,例如尚未检测到细菌感染或生物膜形成。

[0291] 在一些实施方案中,生物膜相关疾病选自具有细菌感染的伤口、肺炎、囊性纤维化、中耳炎、慢性阻塞性肺疾病和尿路感染及其组合。在其他实施方案中,生物膜相关障碍为医疗器械相关感染。在其他实施方案中,生物膜相关障碍为牙周疾病,例如牙龈炎、牙周炎或呼吸异味。在另外的实施方案中,生物膜相关障碍由细菌引起。在一些实施方案中,细菌是革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌。在其他实施方案中,细菌是放线杆菌属(*Actinobacillus*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)、气单胞菌属(*Aeromonas*)、博德特氏菌属(*Bordetella*)、短杆菌属(*Brevibacillus*)、布鲁氏菌属(*Brucella*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、伯霍尔德杆菌属(*Burkholderia*)、疏螺旋体(*Borelia*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)、噬二氧化碳细胞菌属(*Capnocytophaga*)、心杆菌属(*Cardiobacterium*)、柠檬酸杆菌属(*Citrobacter*)、梭菌属(*Clostridium*)、衣原体属(*Chlamydia*)、艾肯菌属(*Eikenella*)、肠杆菌属(*Enterobacter*)、埃希氏菌属(*Escherichia*)、*Entebacter*、弗朗西丝菌属(*Francisella*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)、黄杆菌属(*Flavobacterium*)、嗜血菌属(*Haemophilus*)、幽门杆菌属(*Helicobacter*)、金氏杆菌属(*Kingella*)、克雷伯菌属(*Klebsiella*)、军团病杆菌属(*Legionella*)、利斯特菌属(*Listeria*)、*Leptospirae*、莫拉菌属(*Moraxella*)、摩根菌属(*Morganella*)、支原体属(*Mycoplasma*)、分枝杆菌属(*Mycobacterium*)、奈瑟球菌属(*Neisseria*)、巴斯德菌属(*Pasteurella*)、变形杆菌属(*Proteus*)、普里沃菌属(*Prevotella*)、邻单胞菌属(*Plesiomonas*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、普罗威登斯菌属(*Providencia*)、立克次体属(*Rickettsia*)、寡养单胞菌属(*Stenotrophomonas*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、链球菌属(*Streptococcus*)、链霉菌属(*Streptomyces*)、沙门菌属(*Salmonella*)、沙雷菌属(*Serratia*)、志贺菌属(*Shigella*)、螺旋菌属(*Spirillum*)、密螺旋体属(*Treponema*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)、弧菌属(*Vibrio*)、耶尔森菌属(*Yersinia*)或黄单胞菌属(*Xanthomonas*)。

[0292] 与生物膜相关的障碍的非限制性例子包括中耳炎、前列腺炎、膀胱炎、支气管扩张、细菌性心内膜炎、骨髓炎、龋齿、牙周病、感染性肾结石、痤疮、军团病(*Legionnaire's disease*)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和囊性纤维化。在一个特定的例子中,患有囊性纤维化的受试者在肺和消化道中显示出生物膜的积累。患有COPD如肺气肿和慢性支气管炎的受试

者表现出特征性的气道炎症,其中气流通过这种气道、然后随后从肺部流出被慢性阻塞。

[0293] 与生物膜相关的障碍还可以包括源自植入/插入的器械的感染、医疗器械相关的感染如胆道支架感染、整形外科植入物感染和导管相关的感染(肾脏、血管、腹膜)。感染也可能源于皮肤或软组织完整性受到损害的部位。非限制性实例包括皮炎、周围血管疾病引起的溃疡、烧伤和创伤。例如,革兰氏阳性细菌如肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)可在此类组织中引起机会性感染。例如,由于皮肤的破裂、与烧伤有关的免疫缺陷和抗生素的选择,增强了肺炎链球菌感染烧伤伤口部位的能力。

[0294] 在其他实施方案中,生物膜相关障碍为肺炎、囊性纤维化、中耳炎、慢性阻塞性肺疾病或尿路感染。在一些实施方案中,生物膜相关障碍为医疗器械相关感染。

[0295] 在另外的方面,本公开的特征在于化合物、组合物或方法,例如工业化、治疗或药物组合物,其包含聚胺化合物与一种或多种另外的活性组分的组合。

[0296] 在一些情况中,可以单独或与第二种活性剂例如杀生物剂、抗生素或抗微生物剂组合施用聚胺化合物,由此杀死、分散、治疗、减少、预防或抑制细菌生物膜。可以将抗生素与聚胺化合物依次或同时共同施用。

[0297] 抗生素可以是本领域普通技术人员已知的能够抑制细菌生长或杀死细菌的任何化合物。有用的非限制性抗生素实例包括林可胺类(克林霉素(*clindomycin*));氯霉素;四环素(例如四环素、金霉素(*chlortetracycline*)、地美环素(*demeclocycline*)、甲烯土霉素(*methacycline*)、强力霉素(*doxycycline*)、米诺环素(*minocycline*));氨基糖苷类(例如庆大霉素、妥布霉素(*tobramycin*)、奈替米星(*netilmicin*)、丁胺卡那霉素(*smikacin*)、卡那霉素、链霉素、新霉素); β -内酰胺类(例如青霉素、头孢菌素、亚胺培南、氨曲南);糖肽类抗生素(例如万古霉素);多肽类抗生素(例如杆菌肽(*bacitracin*));大环内酯类(红霉素);两性霉素;磺酰胺类(磺胺、磺胺甲噁唑、磺胺醋酰、磺胺嘧啶(*sulfadiazine*)、磺胺异噁唑、磺胺西汀(*sulfacytine*)、磺胺多辛(*sulfadoxine*)、磺胺米隆(*mafenide*)、对氨基苯甲酸、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异噁唑合剂);乌洛托品(*methenamin*);呋喃妥因(*nitrofurantoin*);非那吡啶;甲氧苄氨嘧啶;利福平;甲硝唑;头孢唑啉(*cefazolins*);林可霉素;大观霉素(*spectinomycin*);莫匹罗星(*mupirocins*);喹诺酮类(例如萘啶酸、西诺沙星、诺氟沙星、环丙沙星、甲氟哌酸(*perfloracin*)、氧氟沙星、依诺沙星、氟罗沙星、左氧氟沙星);新生霉素(*novobiocins*);多粘菌素;短杆菌肽(*gramicidins*);以及抗假单胞菌(*antipseudomonal*) (例如羧苄西林、卡茆西林(*carbenicillin indanyl*)、替卡西林(*ticarcillin*)、阿洛西林(*azlocillin*)、美洛西林(*mezlocillin*)、哌拉西林(*piperacillin*))或其任何盐或变体。此类抗生素可以商购自例如Daiichi Sankyo, Inc. (Parsipanny, NJ)、Merck (Whitehouse Station, NJ)、Pfizer (New York, NY)、Glaxo Smith Kline (Research Triangle Park, NC)、Johnson & Johnson (New Brunswick, NJ)、AstraZeneca (Wilmington, DE)、Novartis (East Hanover, NJ) 和 Sanofi-Aventis (Bridgewater, NJ)。使用的抗生素取决于细菌感染的类型。

[0298] 另外已知的杀生物剂包括双胍、氯己定、三氯生、二氧化氯等。

[0299] 抗微生物剂的有用实例包括但不限于:Pyrithiones,尤其是锌配合物(ZPT);**Octopirox®**;二甲基二羟甲基乙内酰脲(**Glydant®**);甲基氯异噻唑啉酮/甲基异噻唑啉酮(**Kathon CG®**);亚硫酸钠;亚硫酸氢钠;咪唑烷基脲(**Germall 115®**),双咪唑烷基脲

(**Germall II®**); 苄醇; 2-溴-2-硝基丙-1,3-二醇(**Bronopol®**); 福尔马林(甲醛); 丁基氨基甲酸碘化丙烯酯(**Polyphase PI 00®**); 氯乙酰胺; 甲胺; 甲基二溴腈戊二腈(1,2-二溴-2,4-二氰基丁烷或**Tektamer®**); 戊二醛; 5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷(**Bronidox®**); 苯乙醇; 邻苯基苯酚/邻苯基苯酚钠; 羟基甲基甘氨酸钠(**SuttocideA®**); 聚甲氧基双环噁唑烷(**NuoseptC®**); 咳舒(dimethoxane); 硫柳汞(thimersal); 二氯苄醇; 克菌丹(captan); chlorphenenesin; 双氯酚(dichlorophene); 三氯叔丁醇(chlorbutanol); 月桂酸甘油酯; 卤代二苯醚; 2,4,4'-三氯-2'-羟基-二苯醚(**Triclosan®**或TCS); 2,2'-二羟基-5,5'-二溴二苯醚; 酚类化合物; 苯酚; 2-甲酚; 3-甲酚; 4-甲酚; 4-乙苯酚; 2,4-二甲酚; 2,5-二甲酚; 3,4-二甲酚; 2,6-二甲酚; 4-正丙基苯酚; 4-正丁基苯酚; 4-正戊基苯酚; 4-叔戊基苯酚; 4-正-己基苯酚; 4-正-庚基苯酚; 单-和多-烷基和芳族卤代苯酚; 对氯酚; 甲基-对氯酚; 乙基对氯酚; 正-丙基对氯酚; 正丁基对氯酚; 正戊基对氯酚; 仲戊基对氯酚; 环己基对氯酚; 正庚基对氯酚; 正辛基对氯酚; 邻-氯苯酚; 甲基邻氯酚; 乙基邻氯酚; 正-丙基邻氯酚; 正丁基邻氯酚; 正戊基邻氯酚; 叔戊基邻氯酚; 正己基邻氯酚; 正庚基邻氯酚; 邻-苄基对氯酚; 邻-苄基-间-甲基对氯酚; 邻-苄基-m,m-二甲基-对氯酚; 邻-苄基乙基-对氯酚; 邻-苄基乙基-间-甲基对氯酚; 3-甲基对氯酚; 3,5-二甲基对氯酚; 6-乙基-3-甲基对氯酚; 6-正-丙基-3-甲基对氯酚; 6-异丙基-3-甲基对氯酚; 2-乙基-3,5-二甲基对氯酚; 6-仲丁基-3-甲基对氯酚; 2-异丙基-3,5-二甲基对氯酚; 6-二乙基甲基-3-甲基对氯酚; 6-异丙基-2-乙基-3-甲基对氯酚; 2-仲戊基-3,5-二甲基对氯酚; 2-二乙基甲基-3,5-二甲基对氯酚; 6-仲辛基-3-甲基对氯酚; p-氯-间-甲酚; 对溴苯酚; 甲基对溴苯酚; 乙基对溴苯酚; 正-丙基对溴苯酚; 正丁基对溴苯酚; 正戊基对溴苯酚; 仲戊基对溴苯酚; 正己基对溴苯酚; 环己基对溴苯酚; 邻-溴苯酚; 叔戊基邻-溴苯酚; 正己基邻-溴苯酚; 正-丙基-m,m-二甲基-邻-溴苯酚; 2-苯基苯酚; 4-氯-2-甲酚; 4-氯-3-甲酚; 4-氯-3,5-二甲酚; 2,4-二氯-3,5-二甲酚; 3,4,5,6-四溴-2-甲基-苯酚; 5-甲基-2-戊基苯酚; 4-异丙基-3-甲基苯酚; 对-氯-间-二甲苯酚(PCMX); 氯百里酚(chlorbutanol); 苯氧乙醇; 苯氧基异丙醇; 5-氯-2-羟基二苯基甲烷; 间苯二酚及其衍生物; 间苯二酚; 甲基间苯二酚; 乙基间苯二酚; 正-丙基间苯二酚; 正丁基间苯二酚; 正戊基间苯二酚; 正己基间苯二酚; 正庚基间苯二酚; 正辛基间苯二酚; 正壬基间苯二酚; 苯基间苯二酚; 苄基间苯二酚; 苯乙基间苯二酚; 苯基丙基间苯二酚; 对-氯苄基间苯二酚; 5-氯-2,4-二羟基二苯基甲烷; 4'-氯-2,4-二羟基二苯基甲烷; 5-溴-2,4-二羟基二苯基甲烷; 4'-溴-2,4-二羟基二苯基甲烷; 双酚化合物; 2,2'-亚甲基双-(4-氯苯酚); 2,2'-亚甲基双-(3,4,6-三氯苯酚); 2,2'-亚甲基双-(4-氯-6-溴苯酚); 双(2-羟基-3,5-二氯苯基)硫化物; 双(2-羟基-5-氯苄基)硫化物; 苯甲酸酯(对羟基苯甲酸酯); 对羟基苯甲酸甲酯; 对羟基苯甲酸丙酯; 对羟基苯甲酸丁酯; 对羟基苯甲酸乙酯; 对羟基苯甲酸异丙酯; 对羟基苯甲酸异丁酯; 对羟基苯甲酸苄酯; 对羟基苯甲酸甲酯钠; 对羟基苯甲酸丙酯钠; 卤代碳酰替苯胺(halogenated carbanilide); 3,4,4'-三氯碳酰替苯胺(例如**Triclocarban®**或TCC); 3-三氟甲基-4,4'-二氯碳酰替苯胺; 3,3',4-三氯碳酰替苯胺; 氯己定及其二葡萄糖酸盐; 二乙酸盐和二盐酸盐; 十一碳烯酸; 噻苯哒唑(thiabendazole)、海克替啶(hexetidine); 和聚(六亚甲基双胍)盐酸盐(**Cosmocil®**)。

[0300] 在本文所述任意方法的一些实施方案中,该方法还包含施用杀生物剂。在一些实施方案中,杀生物剂为抗生素。

[0301] 在将聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合施用于受试者的情况下,可以将本文的化合物或组合物掺入药物组合物中。聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合可以作为药学上可接受的盐或衍生物掺入药物组合物。本发明的聚胺化合物的一些药学上可接受的衍生物可包括增加水溶性的化学基团。如本文所用,“药学上可接受的载体”是指可以与本文所述的聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合一起施用于受试者的、不破坏其药理活性的载体。药学上可接受的载体包括例如与药物施用相容的溶剂、粘合剂、分散介质、包衣料、防腐剂、着色剂、等渗和吸收延迟剂等。也可以将补充活性化合物掺入组合物中。

[0302] 可以使用的药学上可接受的载体的非限制性实例包括聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)、PVA、部分水解的聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)、聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯-共-乙烯醇)、交联的聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)、交联的部分水解的聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)、交联的聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯-共-乙烯醇)、聚D,L-乳酸、聚-L-乳酸、聚乙醇酸、PGA、乳酸与乙醇酸的共聚物(PLGA)、聚己内酯、聚戊内酯、聚(酸酐)、聚己内酯与聚乙二醇的共聚物、聚乳酸与聚乙二醇的共聚物、聚乙二醇;及其组合和共混物。

[0303] 其他载体包括例如明胶水溶液、蛋白质水溶液、聚合物载体、交联剂或其组合。在其他情况下,载体为基质。在又一情况中,载体包括水、药学可接受的缓冲盐、药学可接受的缓冲溶液、药学可接受的抗氧化剂、抗坏血酸、一种或多种低分子量药学可接受的多肽、包含约2至约10个氨基酸残基的肽、一种或多种可药用蛋白、一种或多种可药用氨基酸、对人体必需的氨基酸、一种或多种可药用碳水化合物、一种或多种可药用碳水化合物衍生材料、非还原糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、海藻糖、甘露糖醇、麦芽糖糊精、糊精、环糊精、药学上可接受的螯合剂、EDTA、DTPA、用于二价金属离子的螯合剂、用于三价金属离子的螯合剂、谷胱甘肽、药学上可接受的非特异性血清白蛋白或其组合。

[0304] 在另外的实施方案中,组合物还可以包含药学上可接受的载体。在另外的实施方案中,有效量为有效治疗或预防生物膜相关障碍的用量。在一些实施方案中,有效量包含有效治疗或预防表面生物膜的用量。

[0305] 在一些实施方案中,本文所述的组合物还包含适合于施用于表面的试剂。在另外的实施方案中,将组合物配制成洗涤溶液、敷料、伤口凝胶或合成组织。在另外的实施方案中,将组合物配制成片剂、丸剂、药片(troches)、胶囊、气雾喷雾剂、溶液、混悬液、凝胶、糊剂、霜剂或泡沫。在一些实施方案中,将组合物配制成用于胃肠外(例如静脉内)、皮内、皮下、口腔(例如吸入)、透皮(局部)、跨粘膜、阴道或直肠施用。

[0306] 本公开的另一个方面涉及生物膜抗性医疗装置,其包含可能接触生物流体和聚胺化合物的表面。在一些实施方案中,医疗装置还包含聚胺化合物或聚胺化合物与至少另一种组合物的组合,其被涂覆在所述表面上或浸渍入所述表面。

[0307] 在一些实施方案中,将聚胺化合物或聚胺化合物与至少另一种组合物的组合配制成缓释制剂。

[0308] 在一些实施方案中,聚胺化合物或聚胺化合物与至少另一种组合物的组合用于医疗应用,例如,用于医疗器械的主动释放或被动抗微生物涂层、用于开放伤口的灌洗液、口

腔漱口水、牙膏添加剂、洗手液、全身性预防性抗生素、导管锁定液、冲洗滴眼液和接触镜片清洁剂、预防性牙科插入物、高水平消毒剂、用于治疗如由志贺菌属、隐孢子虫属、霍乱弧菌或艰难梭菌引起的感染的胃肠道 (GI) 口服药物、癌症治疗 (包括多发性骨髓瘤、骨肉瘤、淋巴瘤或其他形式的癌症)、治疗皮肤病并发症的局部软膏,包括感染、口疮 (canker sore)、银屑病、疱疹、慢性伤口、尿布疹、甲癣 (onychomycosis) (足癣)、甲癣 (tinea unguium) (脚趾甲真菌)、溃疡或粉刺等。

[0309] 在一些实施方案中,基质选自液体、凝胶、糊剂或粉末。在进一步的实施方案中,组合物选自香波、沐浴添加剂、护发制品、肥皂、洗剂、面霜、除臭剂、皮肤护理制品、化妆品个人护理制品、私密卫生制品、足部护理制品、光防护制品、皮肤鞣剂、驱虫剂、止汗剂、剃须剂、脱毛剂、香精制品、牙齿护理产品、假牙护理产品和口腔护理制品及其组合。

[0310] 可以将含有聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合的药物组合物配制为与其本领域普通技术人员已知的预期施用途径相容。施用途径的非限制性实例包括肠胃外,例如静脉内、皮内、皮下、口服 (例如吸入)、透皮 (局部)、跨粘膜、阴道和直肠施用。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或悬浮液可包括以下成分:无菌稀释剂,例如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,例如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和用于调节张力的试剂,例如氯化钠或葡萄糖。可以用酸或碱如盐酸或氢氧化钠调节pH。可以将胃肠外制剂封装入玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0311] 适合于注射应用的药物组合物包括无菌水溶液 (如果是水溶性的) 或分散液和用于临时制备无菌注射液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,适合的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) 或磷酸缓冲盐水 (PBS)。在所有情况下,组合物都可以是无菌的,并且可以流动到存在易于注射的程度。它应在生产和储存条件下保存,且必须防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇 (例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等) 及其适合的混合物。例如,通过使用包衣衣料如卵磷脂,在分散液的情况下通过维持所需的粒径,以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。可以通过各种抗菌和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来预防微生物的作用。可能期望在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇如甘露糖醇、山梨醇或氯化钠。可以通过在组合物中加入延迟吸收的药剂来延长可注射组合物的吸收,例如单硬脂酸铝和明胶 (参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Gennaro, ed. (2006))。

[0312] 无菌注射液可以通过下列步骤制备: 根据需要, 将聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合以所需量在适当的溶剂中与上述一种或多种成分的组合混合, 然后过滤灭菌。通常, 分散体是通过将活性化合物掺入无菌媒介物中而制备, 所述无菌媒介物包含基本分散介质和上述所需的其他成分。对于用于制备无菌注射液的无菌粉末, 制备方法包括但不限于真空干燥和冷冻干燥, 该方法从其预先无菌过滤溶液中产生活性成分和任何其他所需成分的粉末。

[0313] 口服组合物可包括惰性稀释剂或可食用载体或粘合剂。为了口服治疗施用, 可以将聚胺或聚胺化合物的组合或聚胺化合物与另一种化合物的组合与赋形剂混合并以片剂、

丸剂、药片或胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体制备以用作漱口水。药学上相容的粘合剂或辅助材料可以作为组合物的一部分包括在内。片剂、丸剂、胶囊剂、药片等可包含以下任何成分或类似性质的化合物：粘合剂，例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如淀粉或乳糖，崩解剂，例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉；润滑剂，例如硬脂酸镁或Sterote；助流剂，例如胶体二氧化硅；甜味剂，例如蔗糖或糖精；或矫味剂，例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味香精。

[0314] 对于通过吸入施用，聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合可以以气雾剂的形式从加压容器或分配器中递送，该容器或分配器中包含适合的推进剂，例如气体，例如二氧化碳，或雾化剂。

[0315] 全身施用也可以通过透粘膜或透皮方式进行。对于透粘膜或透皮施用，在制剂中使用适合于要渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂在本领域中通常是已知的并且包括但不限于例如对于经粘膜施用而言的洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸 (fusidic acid) 衍生物。跨粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来完成。对于透皮施用，将活性化合物和组合物配制成药学上可接受的制剂实施方案，例如本领域通常已知的软膏、药膏 (salve)、凝胶或乳膏。

[0316] 为了治疗急性或慢性伤口，可将聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合配制为敷料、清洗液、凝胶或合成组织等。

[0317] 包含聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合的药物组合物也可以配制成栓剂形式 (例如与常规栓剂基质，例如可可脂和其他甘油酯) 或用于直肠递送的保留灌肠剂。

[0318] 某些含有聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合的药物组合物可以与保护聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合的载体一起制备，以防止从体内迅速清除，例如控释制剂，包括所述的植入物和微囊递送系统，例如Tan等人, Pharm. Res. 24: 2297-2308 (2007)。

[0319] 另外，可以使用可生物降解的、生物相容性的聚合物，例如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。这类制剂的制备方法对本领域技术人员是显而易见的。这些材料也可以商购获得 (例如来自Alza Corp., Mountain View, Calif)。脂质体悬浮液 (包括用针对细胞表面抗原的单克隆抗体靶向特定细胞的脂质体) 也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备，例如如美国专利4, 522, 811中所述。

[0320] 这些化合物和组合物的毒性和治疗功效可以通过标准药学方法、在细胞培养或实验动物中确定，例如用于确定LD₅₀ (致死50% > 人群的剂量) 和ED₅₀ (在 50% > 人群中有效治疗的剂量)。毒性和疗效之间的剂量比为治疗指数，并且可以表示为LD₅₀/ED₅₀。虽然可以使用具有毒性副作用的化合物和组合物，但应注意设计一种将活性成分靶向受侵害组织部位的递送系统，以最大程度地减少对正常细胞的潜在损害，从而减少副作用。

[0321] 从细胞培养测定法和动物研究中获得的数据可用于制定人类使用的剂量范围。这些化合物和组合物的剂量通常在循环浓度范围内，包括ED₅₀，几乎没有毒性或无毒性。剂量可以在该范围内变化，这取决于所采用的剂型和所采用的施用途径。对于本文所述方法中使用的任何化合物或组合物，治疗有效剂量可以首先从细胞培养测定中估算。可以在动物模型中制定剂量，以达到包括细胞培养中确定的IC₅₀ (即达到症状最大抑制一半的测试化合

物或组合物的浓度) 在内的循环血浆浓度范围。此类信息可用于更准确地确定对人体有用的剂量。例如, 可以通过高效液相色谱法测量血浆中的水平。用于准备和测试这样的组合物的信息在本领域中是已知的。参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams&Wilkins, Gennaro, ed. (2006)。

[0322] 临床医师将理解, 某些因素可影响有效治疗受试者所需的剂量, 包括但不限于疾病或障碍的严重程度、在先的治疗、受试者的总体健康状况或年龄以及所存在的其他疾病。此外, 用治疗有效量的聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合对受试者的治疗可包括单一治疗或一系列治疗。

[0323] 所述化合物或药物组合物可以与施用说明书一起包含在容器、包装或调配器中。本领域普通技术人员将理解, 本文描述的化合物或药物组合物可以配制成单剂量小瓶。

[0324] 聚胺化合物或聚胺化合物与另一种化合物的组合可以适合用作个人护理制品中的抗生物膜活性物质, 例如香波、沐浴添加剂、护发制品、液体和固体肥皂(基于合成表面活性剂和饱和或不饱和脂肪酸的盐)、乳液和面霜、除臭剂、其他水溶液或酒精溶液, 例如皮肤清洁溶液、湿清洁布、油或粉末。

[0325] 聚胺的适合量可以用于本发明的组合物和方法。通常, 聚胺以约1ppm-约100,000ppm或以上的浓度使用。例如, 在本发明的组合物或方法中使用的聚胺的浓度可以在例如约1-约100,000ppm或约10-约10,000ppm或约100-约1,000 ppm或约1-约100ppm或约1,000-约10,000ppm或约10,000-约100,000ppm。聚胺的浓度可以在约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;或约100,000ppm。其他浓度的聚胺可用于本发明的组合物和方法中, 部分取决于包括使用的特定聚胺、存在的其他活性剂(如果有的话)或所针对的微生物种类在内的因素。

[0326] 因此, 公开了包含新颖的聚胺化合物或聚胺化合物与其他化合物的组合的化合物、组合物或方法, 其对多种能够形成生物膜的细菌菌株具有抗微生物活性和分散活性, 及其使用方法。

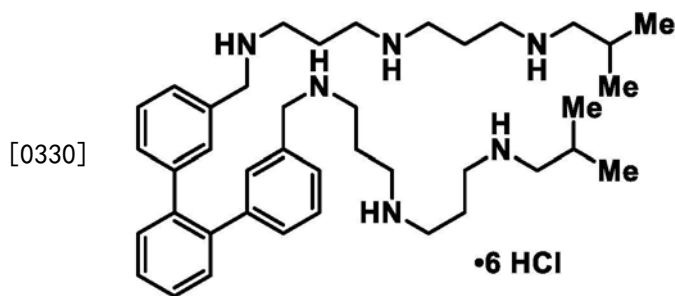
实施例

[0327] 下列实施例用于更详细地解释本公开的实施方案。这些实施例不应被解释为对于本公开范围为穷尽或排他性的。

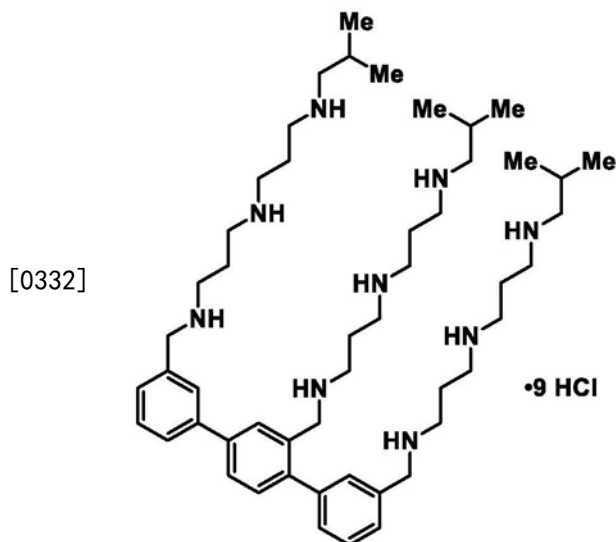
[0328] 实施例1: 用于制备聚胺的通用方法

[0329] 在0℃向搅拌的二醛(例如5'-(叔丁基)-[1,1':3',1''-三联苯]-4,4''-二醛: 2.12g, 6.22mmol, 1当量)在MeOH(100mL)和DCE(25mL)中的溶液中逐步加入二胺(例如N1-(3-氨基丙基)-N3-(2-乙基丁基)丙-1,3-二胺: 3.61g, 16.79mmol, 2.7当量), 历时20min期

限。然后将该溶液保持搅拌16h。随后逐步加入 NaBH_4 (0.95g, 24.88, 1当量), 历时20min期限, 将该反应体系再搅拌1小时。然后蒸发溶剂, 使粗固体分配在 EtOAc (500mL) 与10% NaOH (250mL) 之间。然后用 EtOAc (500mL) 洗涤 NaOH 相, 用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相。如果期望, 可使用以 (300:16:1 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH) 开始的梯度条件进行柱色谱。用 HCl 的 MeOH 溶液 (100mL) 酸化游离碱, 然后置于 0°C 1h以便沉淀。过滤相应的沉淀, 干燥, 得到粗 HCl 盐, 为白色固体 (25-52%)。如果随后 HCl 盐仍然不纯, 则用 H_2O (溶剂) 和 $i\text{PrOH}$ (抗溶剂) 重结晶, 这有助于确保纯度。

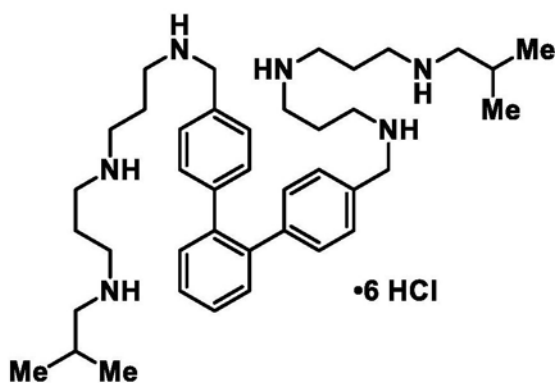


[0331] CZ-01-152: $\text{N}^1, \text{N}^{1'}, 1''$ -([1,1':2',1''-三联苯]-3,3''-二基双(亚甲基))双(N^3 -(3-(异丁基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.64-7.58 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 6H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.23 (s, 4H), 3.24-3.13 (m, 16H), 2.97 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 2.22-2.14 (m, 8H), 2.06 (七重峰, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.04 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 12H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ_{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计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_6$ m/z 629.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值315.2 $[\text{M}+\text{H}]^+/2$.



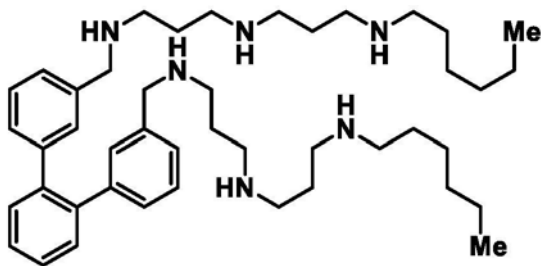
[0333] CZ-01-153: $\text{N}^1, \text{N}^{1'}, \text{N}^{1''}$ -([1,1':4',1''-三联苯]-2',3,3''-三基三(亚甲基))三(N^3 -(3-(异丁基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.94-7.90 (m, 3H), 7.81-7.80 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 6H), 4.44-4.43 (m, 6H), 3.36-3.06 (m, 24H), 2.98-2.97 (m, 6H), 2.29-2.03 (m, 15H), 1.05 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 18H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ_{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计算值 $\text{C}_{51}\text{H}_{89}\text{N}_9$ m/z 828.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值414.8 $[\text{M}+\text{H}]^+/2$.

[0334]



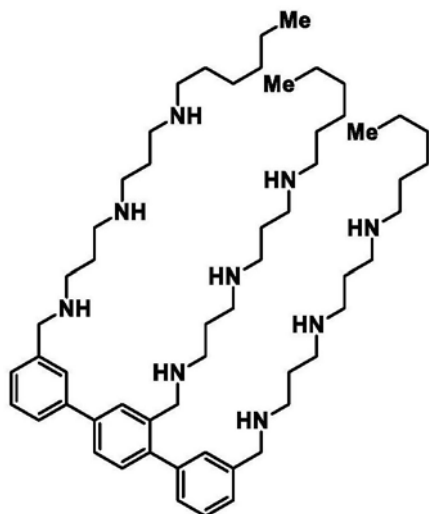
[0335] CZ-01-154: $N^1, N^{1'}$ -([1,1':2',1''-三联苯]-4,4''-二基双(亚甲基))双(N^3 -(3-(异丁基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ ppm 7.63-7.58 (m, 4H), 7.41 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.26-3.18 (m, 16H), 2.97 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 2.23-2.13 (m, 8H), 2.08 (七重峰, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.05 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 12H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ 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计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_6$ m/z 629.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 629.5。

[0336]



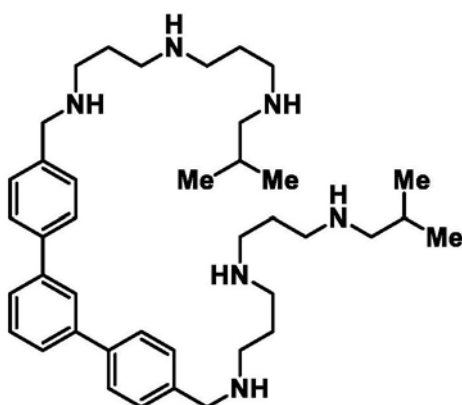
[0337] CZ-01-155: $N^1, N^{1'}$ -([1,1':2',1''-三联苯]-3,3''-二基双(亚甲基))双(N^3 -(3-(己基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ ppm 7.63-7.58 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 6H), 7.29 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.27-3.11 (m, 20H), 2.22-2.16 (m, 8H), 1.74 (pent, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 1.45-1.36 (m, 12H), 0.93 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ 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计算值 $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_6$ m/z 685.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 685.4。

[0338]

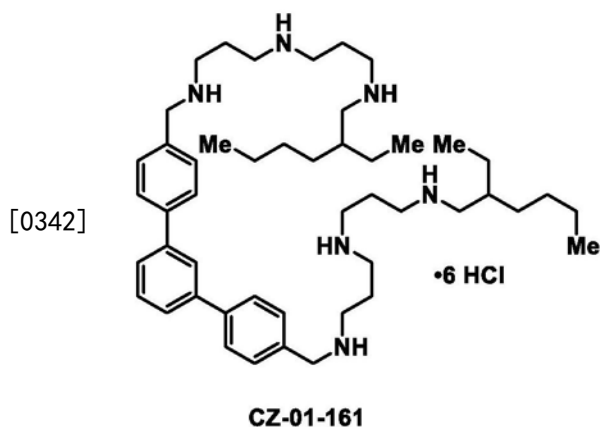


[0339] CZ-01-156: $N^1, N^{1'}, N^{1''}$ -([1,1':4',1''-三联苯]-2',3,3''-三基三(亚甲基))三(N^3 -(3-(己基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ ppm 7.92-7.88 (m, 3H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 6H), 3.37-3.06 (m, 30H), 2.31-2.06 (m, 12H), 1.76-1.71 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 18H), 0.92 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 9H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ 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计算值 $\text{C}_{57}\text{H}_{101}\text{N}_9$ m/z 912.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 456.8 $[\text{M}+\text{H}]^+/2$.

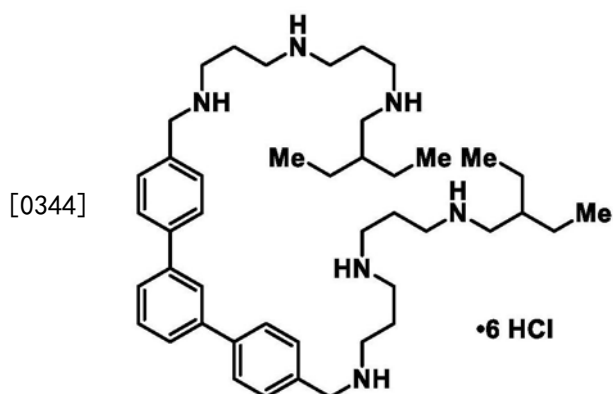
[0340]



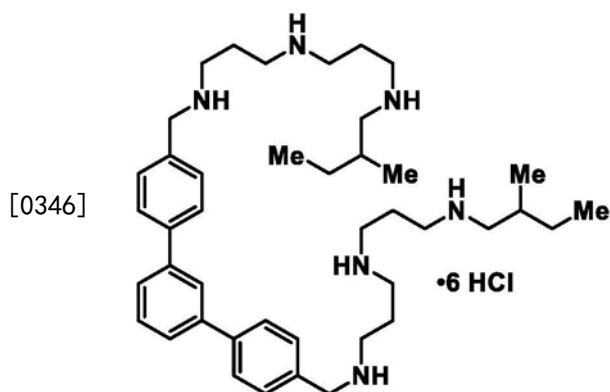
[0341] CZ-01-157: $N^1, N^{1'}$ -([1,1':3',1''-三联苯]-4,4''-二基双(亚甲基))双(N^3 -(3-(异丁基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.77 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.64 (m, 5H), 4.38 (s, 4H), 3.31-3.17 (m, 16H), 2.96 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 2.25-2.15 (m, 8H), 2.06 (sept, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.03 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 12H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ 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计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_6$ m/z 629.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 629.4.



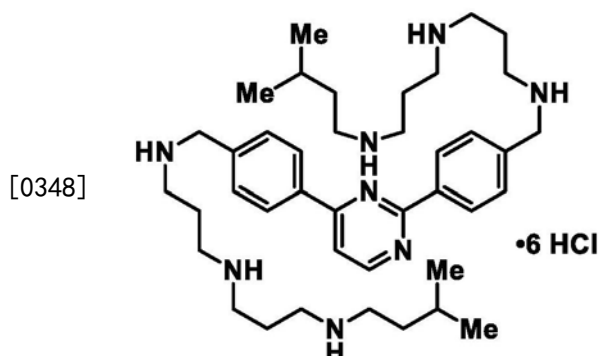
[0343] CZ-01-161: $N^1, N^{1'}$ -([1,1':3',1''-三联苯]-4,4''-二基双(亚甲基))双(N^3 -(3-((2-乙基己基)氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ_{ppm} 8.06 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.72 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 4.41 (s, 4H), 3.30 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 3.26-3.17 (m, 12H), 3.04 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 2.25-2.18 (m, 8H), 1.76 (sept, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.48-1.33 (m, 16H), 0.94-0.91 (m, 12H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ_{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 计算值 $\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{N}_6$ m/z 741.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 371.3. $[\text{M}+\text{H}]^+/2$.



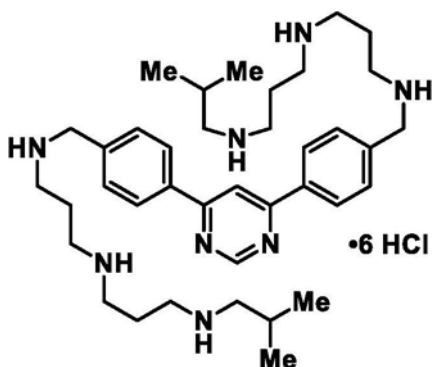
[0345] CZ-01-164: $N^1, N^{1'}$ -([1,1':3',1''-三联苯]-4,4''-二基双(亚甲基))双(N^3 -(3-((2-乙基丁基)氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.97 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.64 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 4.33 (s, 4H), 3.23 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 3.19-3.10 (m, 12H), 2.97 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 2.19-2.08 (m, 8H), 1.64 (sept, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.37 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 8H), 0.85 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 12H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ_{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 计算值 $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_6$ m/z 685.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 343.1 $[\text{M}+\text{H}]^+/2$.



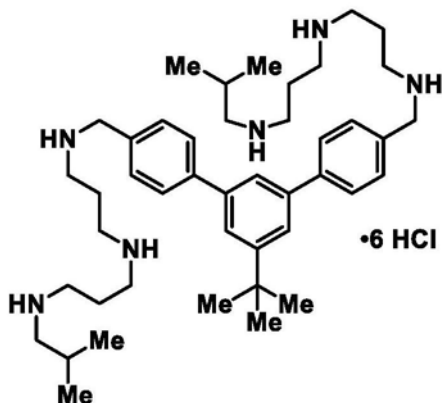
[0347] CZ-01-166: $N^1, N^{1'}$ -([1,1':3',1''-三联苯]-4,4''-二基双(亚甲基))双(N^3 -(3-((2-甲基丁基)氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ ppm 7.86 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 4H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 6H), 4.36 (s, 4H), 3.31-3.18 (m, 16H), 3.07 (dd, $J=6.0, 12\text{Hz}$, 2H), 2.93 (dd, $J=8.5, 12.5\text{Hz}$, 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, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 0.95 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ 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 (neat): 3342 (bs), 2963, 2766, 1457 (all s) cm^{-1} . mp 分解 (232-234 $^{\circ}\text{C}$). LRMS 计算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{N}_6$ m/z 657.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 657.4。



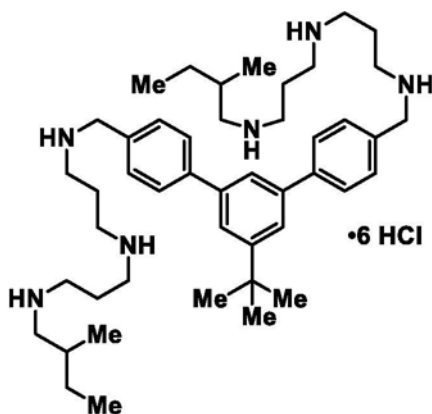
[0349] CZ-01-174: $N^1, N^{1'}$ -((嘧啶-2,4-二基双(4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(N^3 -(3-(异戊基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ ppm 8.91 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.35-3.20 (m, 16H), 3.14 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 2.28-2.16 (m, 8H), 1.72 (sept, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.60 (m, 4H), 0.97 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 12H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ ppm 164.5, 163.4, 157.7, 137.6, 136.9, 133.8, 133.4, 130.5, 130.4, 129.0, 128.4, 116.4, 50.8, 50.8, 46.4, 44.7, 44.6, 44.2, 44.2, 44.1, 34.1, 25.2, 22.6, 21.3. LRMS 计算值 $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{N}_8$ m/z 659.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 659.4。



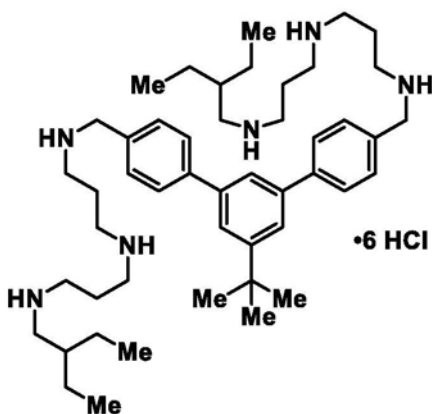
[0352]



47

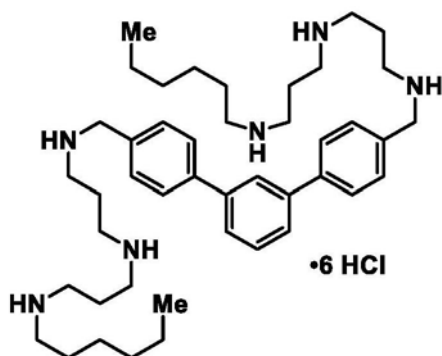


[0356]



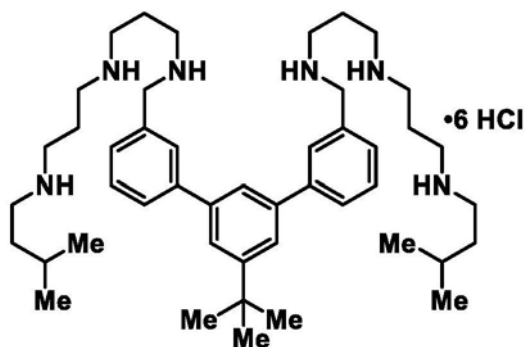
48

[0358]



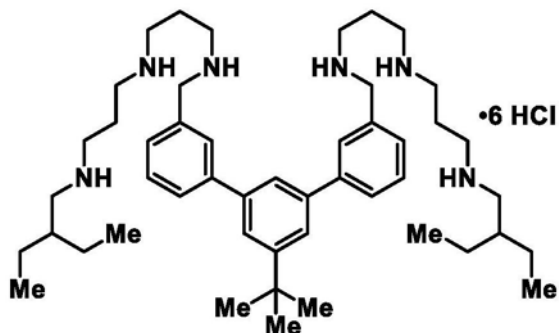
[0359] CZ-01-180: $N^1, N^{1'}$ -([1,1':3',1''-三联苯]-4,4''-二基双(亚甲基))双(N³-(3-(己基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐:¹H NMR (500MHz, D₂O) δ ppm 8.62-8.55 (m, 1H), 8.50 (d, J=8.5Hz, 4H), 8.39 (d, J=7.5Hz, 2H), 8.34-8.29 (m, 5H), 4.87 (s, 4H), 3.77 (t, J=7.5Hz, 4H), 3.72-3.64 (m, 12H), 3.57 (t, J=7.5Hz, 4H), 2.75-2.62 (m, 8H), 2.28-2.22 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 12H), 1.53 (t, J=6.5Hz, 6H). LRMS计算值C₄₄H₇₂N₆ m/z 685.6[M+H]⁺, 测定值342.5[M+H]⁺/2。

[0360]



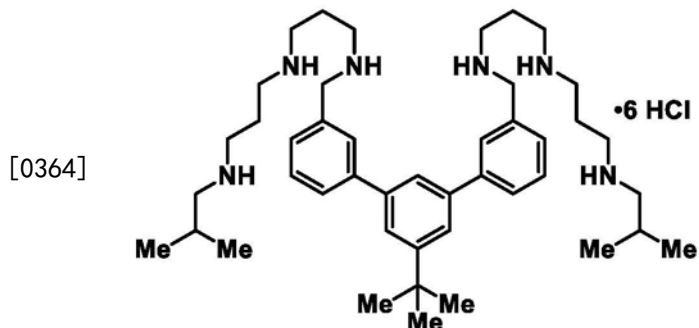
[0361] CZ-01-182: $N^1, N^{1'}$ -((5'-(叔丁基)-[1,1':3',1''-三联苯]-3,3''-二基)双(亚甲基))双(N³-(3-(异戊基氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐:¹H NMR (500MHz, D₂O) δ ppm 7.86-7.82 (m, 6H), 7.63 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.37 (s, 4H), 3.26-3.05 (m, 20H), 2.20-2.07 (m, 8H), 1.65 (sept, J=6.5Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (d, J=7.0Hz, 12H). ¹³C NMR (125MHz, D₂O) δ 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 (纯): 3367 (bs), 2957, 1457 (all s) cm⁻¹. mp分解 (218-220℃). LRMS计算值C₄₆H₇₆N₆ m/z 713.6[M+H]⁺, 测定值 713.5[M+H]⁺。

[0362]



[0363] CZ-01-183: $N^1, N^{1'}$ -((5'-(叔丁基)-[1,1':3',1''-三联苯]-3,3''-二基)双(亚甲基))双(N³-(3-((2-乙基丁基)氨基)丙基)丙-1,3-二胺), 盐酸盐:¹H NMR (500MHz, D₂O) δ

ppm 7.80-7.68 (m, 7H), 7.59-7.50 (m, 4H), 4.32 (s, 4H), 3.24-3.13 (m, 16H), 2.99 (d, J = 6.5Hz, 4H), 2.18-2.14 (m, 8H), 1.66 (pent, J = 5.5Hz, 2H), 1.38 (s, 17H), 0.87 (t, J = 6.5Hz, 12H). ^{13}C NMR (125MHz, D_2O) δ 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 计算值 $\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{N}_6$ m/z 741.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 741.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0365] CZ-01-184: $\text{N}^1, \text{N}^{1'}$ - ((5' - (叔丁基) - [1,1':3',1'' - 三联苯] - 3,3'' - 二基) 双(亚甲基)) 双(N^3 - (3 - (异丁基氨基) 丙基) 丙 - 1,3 - 二胺), 盐酸盐: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ ppm 7.75 (s, 2H), 7.71-7.67 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.46 (d, J = 6.5Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.23-3.10 (m, 16H), 2.89 (d, J = 7.0Hz, 4H), 2.19-2.08 (m, 8H), 1.98 (sept, J = 6.5Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.96 (d, J = 7.0Hz, 12H). LRMS 计算值 $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{N}_6$ m/z 685.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值 685.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0366] 实施例2: 三芳基聚胺的抗菌活性

[0367] 测试聚胺化合物对4种细菌菌株的抗菌活性: MRSA、铜绿假单胞菌、鲍氏不动杆菌和大肠杆菌。

[0368] 材料和方法

[0369] 除铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和食烷菌 (*Alcanivorax borkumensis*) ATCC 700651 外, 还从经历了关节镜膝关节手术并经 ARUP Laboratories, Salt Lake City, UT 鉴定的患者中分离出的 MRSA 临床菌株用于本研究。将铜绿假单胞菌重新混悬于 BHI 肉汤中, 于 37°C 过夜生长, 并转移至含有 30% 甘油的新鲜 BHI 中, 以在 -80°C 储存。将 MRSA 分离株也同样在具有 30% 甘油的 BHI 中、在 -80°C 保存。值得注意的是, 在本研究之前或期间, 临床 MRSA 分离株传代不超过 3 次。在进行 MIC 分析和生物膜实验之前, 将 MRSA 和铜绿假单胞菌的冷冻储备物划线到 Columbia 血琼脂平板上, 并在 37°C 过夜生长。将食烷菌 ATCC 700651 从冻干的沉淀物重悬到海产肉汤中, 在 30°C 生长过夜, 并且在海产琼脂平板上传代, 然后进行实验。

[0370] MIC 分析

[0371] 为了确定聚胺化合物的 MIC, 使用了本文所述的方案。将 MIC 定义为在 24 小时期限内将溶液中细菌数量从 10^5 个菌落形成单位 (CFU) / mL 减少到 10^2 CFU/mL 所需的抗微生物剂的浓度 (以 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 计)。

[0372] 简言之, 制备 0.5McFarland 的每种细菌分离株。0.5McFarland 为含有约 1×10^8 CFU/mL 的液体样品的浊度测量值。将 0.5McFarland 标准品在阳离子调节的 Mueller Hinton 肉汤 (CAMHB) 中稀释, 然后将 50 μL 肉汤添加到 96-孔板的孔中。此外, 还向孔中加入 50 μL 含有期望浓度抗微生物剂的 CAMHB, 最终体积为 100 μL , 最终浓度约为 5×10^4 CFU/孔 (约等于 5×10^5 CFU/mL)。每个孔均包含期望量的聚胺化合物, 以便通过实验确定 MIC。将每个 96-

孔板在 37℃温育24小时。将各孔的内容物在胰蛋白酶大豆琼脂(TSA)上铺板。将TSA 板在 37℃温育24小时,然后计数CFU的数量并用于计算暴露于不同浓度的化合物后剩余的CFU/mL。对每种浓度的抗微生物剂重复此操作n=8次。在24 小时内将细菌从 10^5 CFU/mL降低到 10^2 CFU/mL的聚胺化合物的浓度被视为 MIC。

[0373] 将来自选择的三芳基聚胺化合物的MIC提供在表1和2中。

[0374] 表1:聚胺对MRSA和铜绿假单胞菌的MIC、MBEC和EBEC

化合物	MRSA			铜绿假单胞菌		
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)	EBEC ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)	EBEC ($\mu\text{g/mL}$)
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		

[0377] 表2:聚胺对鲍氏不动杆菌和大肠杆菌的MIC、MBEC和EBEC

[0378]

化合物	鲍氏不动杆菌			大肠杆菌		
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)	EBEC ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MBC ($\mu\text{g/mL}$)	EBEC ($\mu\text{g/mL}$)
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					

[0379] MBEC分析

[0380] 为了测定每种聚胺化合物的MBEC,使用了Innovotech的MBEC接种托盘(以前称为Calgary生物膜装置)。在该装置内,生物膜在聚苯乙烯钉的表面上生长,其中有96个附着在盖子上。将这些钉插入平底96-孔板中。在这种情况下,将分子的MBEC定义为在24小时期限内将 10^5 或 10^6 CFU/peg(生物膜水平因分离物而异)降至 10^2 CFU/peg所需的化合物浓度(以 $\mu\text{g/mL}$ 计)。

[0381] 按照制造商的指导原则,首先通过制备0.5McFarland的每种分离物,使生物膜生长在各个钉(peg)的表面。将0.5McFarland用CAMHB以1:100稀释。将150 μL 肉汤吸到平底96-孔板的各孔中。将板以100rpm振荡24小时(铜绿假单胞菌和鲍氏不动杆菌)或48小时(MRSA)。然后将这些钉置于各孔含有200 μL 磷酸盐缓冲盐水(PBS)的单独的平底96孔板中10秒钟,以除去非贴壁细胞。然后将盖置于96-孔板中,该板中含有不同浓度的抗微生物剂,每孔200 μL 。将该板在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育24小时,然后将100 μL 肉汤铺在TSA上。将TSA板在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育24小时,并计数CFU的数量以计算CFU/peg。在这种情况下,将MBEC 定义为在24小时期限内使 10^5 或 10^6 CFU/peg降至 10^2 CFU/peg所需的抗微生物剂浓度。

[0382] 还将MBEC数据呈现在上表1和2中。

[0383] EBEC分析

[0384] 为了确定聚胺化合物对大量生物膜的效能,使用膜生物膜反应器在聚醚醚酮(PEEK)膜的表面上使生物膜生长。该反应器类似于CDC生物膜反应器,但不是使生物膜生长在试样(coupon)表面,而是对反应器进行了改造,以容纳 PEEK膜。简言之,为了在该系统中生长生物膜,用1mL的0.5McFarland接种500mL脑心浸液(BHI)肉汤。将反应器放置在设定为

34℃的热板上,并使细菌在批条件下生长24小时。按照该方案,生物膜典型地会生长至 10^9 CFU/PEEK 膜,因此各个PEEK膜中均具有大量的生物膜。

[0385] 然后使10%BHI的溶液以6.94mL/min的速率流过反应器再经过24小时。然后将PEEK膜取下,放入2mL CAMHB中,其中包含期望浓度的聚胺化合物或抗生素。将EBEC定义为在24小时期限内将生物膜从约 10^9 CFU/PEEK 膜减少至约 10^2 CFU/PEEK膜所需的抗微生物剂浓度。

[0386] EBEC数据也如上述表1和2中所示。

[0387] 实施例3:伤口愈合研究

[0388] 生物膜受损的、难以治疗的伤口构成了重大挑战,其几乎影响了所有军事和民用医疗设施,并且在褥疮性溃疡(decubitus ulcer)的情况下构成了独特的挑战。Calhoun等人,CORR,2008;Murray,J Trauma,200;Murray,Crit Car Med,2008.Compounding the problem is the current global threat of antibiotic resistance.CDC Threat Report,2013;Wolcott等人,J Wound Care,2010; Williams和Costerton,JBMR,2011。为解决这些问题,已开发出独特的一流的抗生物膜抗生素系列产品,该产品表现出2合1分散和杀死细菌生物膜的能力。这些试剂被称为CZ化合物,并且已显示出具有广谱活性,并降低了对生物膜的抗性风险和集中活性。在本研究中,使用猪切割伤口模型进行体内分析,以评估先导CZ(CZ-1-179)作为对用作初始接种物的浮游生物和成熟生物膜局部用药的效能。

[0389] 方法

[0390] IACUC批准的体内分析利用了猪的伤口切除模型。使用1cm活检打孔器最多可创建32个局部厚度的伤口/动物(图1A)。用浮游生物或生物膜表型中的鲍氏不动杆菌的 $\sim 1 \times 10^8$ 菌落形成单位(CFU)接种伤口。使充分建立的生物膜在改良的CDC生物膜反应器中的生物可吸收胶原蛋白表面上生长8天(图1B)。n=8 个伤口用于每个治疗组。建立了感染的阳性对照,并证实了在接种任何一种表型的伤口中都会发生感染。

[0391] 对于治疗组,允许在每个伤口处建立感染5天,然后开始使用抗微生物药物治疗。在一组伤口中,每天一次应用CZ-1-179(2%浓度配制在透明质酸中),持续2周。每天用磺胺嘧啶银(SSD)治疗第二组伤口,持续2周。在另一只猪中,按上述方法接种伤口,并将粘菌素/亚胺培南的组合(2.5mg/各自)IV施用14天,以与目前鲍氏不动杆菌的临床护理标准进行比较。最后,使用按上述方法接种伤口的最后的猪,IV粘菌素/亚胺培南与局部用CZ-1-179或SSD联合施用。监测猪28天。每天测量伤口大小。定期收集培菌拭子。尸检时,使用5mm活检打孔器收集组织并使用标准微生物学方法计算CFU/g。ANOVA分析用于比较数据差异, $\alpha 0.05$ 。

[0392] 表3:来自接种浮游生物细菌的不同伤口组的组织的CFU/g

(A) 浮游生物表型组	CFU/g组织
阳性对照	2.44×10^4
仅粘菌素/亚胺培南	2.74×10^2
仅SSD	0.00
仅CZ 1-179	0.00
粘菌素/亚胺培南+SSD	0.00
粘菌素/亚胺培南+CZ 1-179	0.00

[0394] 表4:来自接种生物膜细菌的不同伤口组的组织的CFU/g

	B) 生物膜表型组	CFU/g 组织
	阳性对照	5.21 x 10 ⁶
	仅粘菌素/亚胺培南	3.32 x 10 ²
[0395]	仅 SSD	0.00
	仅 CZ 1-179	0.00
	粘菌素/亚胺培南 + SSD	0.00
	粘菌素/亚胺培南 + CZ 1-179	0.00

[0396] 数据表明,仅接受IV治疗的猪的伤口闭合率最低(图4)。平均而言,接种生物膜的伤口要比接种浮游生物细菌的伤口大 $\sim 0.1\text{cm}^2$ (图4)。

[0397] 数据进一步显示,与接种浮游生物细菌的伤口相比,接种充分建立的生物膜的伤口的细菌多 $\sim 2\log_{10}$ 单位($p < 0.05$:参见表3&4)。用IV抗生素治疗的猪的伤口感染得到了解决,但是鲍氏不动杆菌从未被完全根除,伤口床仍然被细菌所占据($\sim 3 \times 10^2 \text{CFU/g}$ 组织)。与CZ-1-179相比,在同时使用IV和局部抗微生物剂治疗的猪中,SSD清除伤口细菌的时间要长2天。

[0398] 在本研究中,接种了生物膜表型中的细菌的伤口可能带有增加数量的细菌,并且闭合速度较慢。数据还表明,例如IV+局部疗法的组合对治疗和预防生物膜相关的感染可能更有益,因为仅IV的治疗即使在治疗2周后仍可使鲍氏不动杆菌保留在伤口中。CZ-1-179显然比SSD能够更快地根除鲍氏不动杆菌。这些数据表明,本发明的抗微生物化合物是用于治疗 and 预防由充分建立的生物膜引起的生物膜受损的伤口的富有前途的进展。实施例4:CZ-1-179的合成

[0399] 在0℃向搅拌的二醛(例如5'-(叔丁基)-[1,1':3',1''-三联苯]-4,4''-二醛:2.12g, 6.22mmol, 1当量)在MeOH(100mL)和DCE(25mL)中的溶液中逐步加入二胺(例如N1-(3-氨基丙基)-N3-(2-乙基丁基)丙-1,3-二胺:3.61g, 16.79mmol, 2.7当量,历时20min期限。然后将该溶液保持搅拌16hr。随后逐步加入 NaBH_4 (0.95g, 24.88, 1当量),历时20min期限,将该反应体系再搅拌1hr。然后蒸发溶剂,使粗固体分配在EtOAc(500mL)与10%NaOH(250mL)之间。然后用EtOAc(500mL)洗涤NaOH相,用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相。如果期望,则可以使用以(300:16:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH)开始的梯度条件进行柱色谱。

[0400] 用HCl的MeOH溶液(100mL)酸化游离碱,然后置于0℃1hr以便沉淀。过滤相应的沉淀,干燥,得到粗HCl盐,为白色固体(25-52%)。如果随后的HCl盐仍然不纯,则用 H_2O (溶剂)和iPrOH(抗溶剂)重结晶以便有助于确保纯度。

[0401] 成功合成CZ-1-179,且产生独特的抗生物膜化合物 $\text{N}^1, \text{N}^{1'} - ((5' - (\text{叔丁基}) - [1, 1' : 3', 1'' - \text{三联苯}] - 4, 4'' - \text{二基}) \text{双}(\text{亚甲基})) \text{双}(\text{N}^3 - (3 - ((2 - \text{乙基丁基}) \text{氨基}) \text{丙基}) \text{丙} - 1, 3 - \text{二胺})$, 盐酸盐,其具有如下特征: ^1H NMR(500MHz, D_2O) δ_{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). ^{13}C NMR(125MHz, D_2O) δ_{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(净): 3334(bs), 2963, 2766, 1457(all s) cm^{-1} . mp分解(180-184℃). LRMS计算值 $\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{N}_6$ m/z 741.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 测定值370.7 $[\text{M}+\text{H}]^+/2$ 。

[0402] 实施例5:CZ-1-179的体外效能

[0403] 在筛选CZ系列期间,CZ-1-179对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的生物膜表现出广谱活性。鉴于其有希望的活性,本研究采用了重点研究方法评估CZ-1-179对浮游生物和生物膜表型中的鲍氏不动杆菌的功效。在体内猪模型中测试CZ-1-179之前,要确定针对鲍氏不动杆菌的体外活性。使用浮游生物和生物膜表型中的分离株进行此操作。

[0404] 方法

[0405] 使用磺胺嘧啶银(SSD)粉末进行体外分析。细菌分离株来自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC)并且为鲍氏不动杆菌 ATCC BAA1605。将分离株维持在Columbia血琼脂上,并根据需要进行传代,并于37℃温育过夜。使用透明质酸钠(HA;Research Grade HA15M 1.01MDa- 1.8MDa)。使用两种尺寸的血管通路(VAP)、VAP导管(7法式尺寸x 36")和随附的Posi-Grip Huber点针(22号规格,在3/4"处)—ClearPort Medium或SwirlPort Max—其中SwirlPort Max为皮下定位装置的更好选择。使用Nikon D90相机采集数字图像。

[0406] 浮游生物效能

[0407] 首先进行了针对浮游生物表型的最小抑菌浓度(MIC)测试。为此,使用了临床和实验室标准协会(CLSI)指南M100的修改方案。简言之,使用新鲜的细菌过夜培养物,用浊度计在PBS中制备0.5McFarland标准液,然后稀释至 $\sim 7.5 \times 10^5$ CFU/mL的浓度。设置96-孔板,使每个孔中的最终体积为100μL。第1列用作生长的阴性对照(仅抗生素,未添加细菌),第11列用作生长的阳性对照(仅细菌,无抗生素)。

[0408] 为此,将仅包含CZ-1-179(含256μg/mL储备液)的100μL CAMHB移入第1列每个孔中。在第2-11列中,将50μL CAMHB加入各孔中。随后,使用多通道移液管将50μL含有浓度为256μg/mL CZ-1-179的CAMHB加入到第2列的各孔中。混合溶液,然后将50μL溶液移出并加到第3列的孔中。该1:2稀释过程继续直到第10列。最后,在第2-11列的各孔中,加入50μL制备的细菌溶液。此过程导致了从64μg/mL到0.0625μg/mL的抗生素测试范围。将96-孔板覆盖粘合剂膜,并在37℃温育24hr。将抑制沉淀形成或浑浊的抗生素浓度视为MIC。MIC的测定同样使用相同的方法用SSD进行。

[0409] 生物膜效能

[0410] 按照制造商的建议,将生物膜在CDC生物膜反应器中的聚碳酸酯试样上生长。一旦组装并高压灭菌后,将反应器接种。为此,将新鲜的鲍氏不动杆菌过夜培养物用于制成细菌分离物的0.5McFarland标准品($\sim 5 \times 10^7$ CFU/mL)。在CDC生物膜反应器中,将1mL的0.5McFarland溶液接种到500mL的BHI中。将反应器放置在设定为34℃和130rpm挡板旋转的热板上24hr。批生长24hr后,使10%BHI以 ~ 6.9 mL/min连续流过反应器,再持续168小时(7天)。

[0411] 在总计生长192hr(8天)后,将试样无菌取出并放入2mL含CZ-1-179的CAMHB中。将CZ-1-179在多种浓度下进行测试—0.00125%(12.5μg/mL)、0.0025%(25μg/mL)、0.005%(50μg/mL)、0.00625%(62.5μg/mL)、0.0125%(125μg/mL)、0.025%(250μg/mL) 0.05%(500μg/mL)、1.0%(10mg/mL)和2.0%(20mg/mL)—以获取体外效能分布图。将生物膜在37℃暴露于CZ-1-179 24hr,然后将试样涡旋1min,在42kHz超声处理10min,然后再次涡旋~

10秒。取出100 μ L的肉汤等分试样,并使用10倍稀释系列进行铺板,以定量残留的CFU/试样。每个浓度重复n=3次进行测试。通过在生长后立即量化n=3个试样/反应器来确定生长的基线。

[0412] 在获得CZ-1-179在肉汤溶液中的抗生物膜效能的初步概况后,进行了另外的测试,以确认当以凝胶形式配制时,CZ-1-179将维持对生物膜的活性。CDC 生物膜反应器再次用于生长生物膜进行分析。在这种情况下,生物膜在可吸收的胶原蛋白上生长,以更紧密地模拟生理环境。为了在胶原蛋白上生长生物膜,对空白反应器臂进行了改进以固定胶原蛋白塞。具体地,在一个空白的聚丙烯支架的下部钻四个直径为8.5mm的孔。将胶原蛋白从包装中无菌取出,并用无菌手术刀切成试样(直径1cm x 0.3cm高)。将试样无菌装载到预先已高压灭菌的改良反应器臂中。一旦组装,则接种CDC生物膜反应器,并按照所述方法使生物膜生长。

[0413] 通过将抗生素粉末在无菌PBS中合并至终浓度2% (20mg/mL),并充分混合,将CZ-1-179制成凝胶状。然后添加HA粉末至终浓度为1.5%,并摇动混合直至溶解。使该制剂在室温胶凝至少2hr,但是当使其胶凝过夜(不再存在气泡)时具有最佳结果。将约1mL CZ-1-179凝胶放入12-孔板的单个孔中。从CDC 生物膜反应器中取出胶原蛋白塞,并放置在凝胶上。然后将胶原蛋白塞再覆盖~1mL凝胶,以使胶原蛋白上的生物膜浸入约2mL凝胶中。将样品在37 $^{\circ}$ C温育24hr,然后如上所述进行定量,以确定剩余的CFU/试样。以n=3次重复采集数据,并且在凝胶制剂中以1%和2%的浓度测试CZ-1-179。

[0414] 为了将CZ-1-179与通常在局部制剂中临床使用的药物进行比较,还确定了 SSD的抗生物膜效能。如所述使生物膜在胶原蛋白上生长。首先按照上述方法在浓度0.05% (500 μ g/mL)和0.025% (250 μ g/mL)、于肉汤溶液中测试SSD的效能。除了肉汤敏感性测试外,还按照与上述相同的12-孔平板方法,使用与临床相关的SSD霜剂(最终浓度为1%SSD)进行效能测试。

[0415] 体外分析

[0416] CZ-1-179对鲍氏不动杆菌的MIC为2 μ g/mL。SSD的MIC也为2 μ g/mL。聚碳酸酯试样上的基线生物膜生长导致~7.5x 10⁷CFU/试样。SEM图像显示鲍氏不动杆菌的生物膜生长到成熟并在表面形成三维片状结构。当暴露于 CAMHB中的CZ-1-179时,浓度从2% (20mg/mL)降至0.005% (50 μ g/mL)可以完全消除生物膜。当暴露于0.0025% (25 μ g/mL)的CZ-1-179时,有~4.8x 10³ CFU/试样(减少~4log₁₀);暴露于0.00125% (12.5 μ g/mL)时,有~9.2x 10⁵CFU/试样(减少~2log₁₀)。CAMHB中暴露于SSD的生物膜尚未完全消除。在0.025% (250 μ g/mL)下,有~5x 10³CFU/试样(减少~4log₁₀),在0.05% (500 μ g/mL)下,有~2.5x 10³CFU/试样(减少~4log₁₀)。

[0417] 胶原蛋白试样上的基线生物膜生长导致~5.8x 10⁷CFU/试样,与聚碳酸酯上的生长水平相似。在1%和2%的浓度下,CZ-1-179凝胶完全消除了鲍氏不动杆菌的生物膜。相反,当暴露于SSD霜剂(1%)时,生物膜减少了~3log₁₀个单位,降至~5.9x 10⁴CFU/试样。体外结果支持CZ-1-179向体内分析的进展。

[0418] 实施例6:CZ-1-179的体内效能

[0419] 在猪切除伤口模型中测试了CZ-1-179的体内效能。主要使用浮游生物细菌作为初始接种物,来开发生物膜受损的伤口感染的动物模型。然而,用生物膜表型中的细菌接种的

伤口可能带有增加数量的细菌,并且闭合速度较慢。

[0420] 将CZ-1-179作为活性成分配制在局部用制剂中,以体内评估其治疗和预防两种浮游生物和生物膜表型中鲍氏不动杆菌引起的伤口感染的能力。为了进行比较,还测试了包括IV(粘菌素/亚胺培南)和局部(磺胺嘧啶银)疗法在内的当前护理标准。

[0421] 动物适应和手术操作

[0422] 对四只体重约40-50kg的Yorkshire猪进行隔离最少7天。每天提供一次正强化(**Swedish Fish®**,药蜀葵(marshmallow),**Snickers®**棒,水果和/或其他零食),以帮助猪习惯于由研究小组成员操纵其背部,例如用软毛刷背部抓挠。在适应期间,还为猪提供了定制外套,以使它们意识到自己身上的覆盖物。

[0423] 在进行外科手术的前一天晚上,将猪禁食。为了进行外科手术,首先用替来他明(tilatamine)-唑拉西泮(zolazepam) (**Telazol®**; 4.4mg/kg)、氯胺酮(2.2 mg/kg)和赛拉嗪(2.2mg/kg)的组合麻醉。将猪插管,给予0.5-5.0%的异氟醚吸入剂,将其转移到手术室中,以胸骨卧位放置,并在可能造成切除伤口的区域修剪/剃毛。将猪旋转至背卧,并使用交替的聚维酮碘(betadine)/异丙醇无菌准备颈静脉区域。一旦准备好,则将该部分无菌覆盖,并植入VAP。为此,做了腹中线切口以分离颈静脉。将导管放置在静脉中并固定。在颈部的背侧进行第二次切口,并沿着从第二次切口至颈静脉的皮下空间形成一条隧道。导管穿过隧道。用不可吸收的缝线(例如Proline)将VAP皮下锚固在背颈空间。导管连接到VAP并固定在颈静脉中。使用可吸收缝合线(例如Vicryl)闭合两个切口部位。四只猪中的一只(即用于阳性和阴性对照伤口的一只)没有植入VAP,因为不需要抽血或注射。

[0424] 在VAP就位的情况下,将猪旋转到胸骨卧位。背部无菌地准备手术,然后覆盖。使用1cm的活检打孔器,切开伤口,每个伤口之间的距离约为2cm。伤口被组织成三个或四个部分,每个部分n=8个伤口(参见图5)。为了减少创面生成过程中的出血,如外科医师所需,用 μL 量的稀肾上腺素(1mg/mL)处理创面。将无菌盐水浸过的纱布海绵放在切开的伤口上,以在产生更多伤口时保持水分。伤口一旦形成,就可以接种浮游生物或生物膜表型的细菌(阴性对照伤口除外)(参见图5)。

[0425] 细菌接种

[0426] 对于用浮游生物细菌接种的伤口,使用浊度计将来自鲍氏不动杆菌的新鲜过夜培养物中的2-3个菌落调整为在无菌PBS中的浊度10% ($\sim 1 \times 10^9 \text{ CFU/mL}$)。将100 μL 移液到动物左肋腹侧的伤口床上(参见图5)。这样就产生了 $\sim 1 \times 10^8 \text{ CFU}$ 的浮游生物细菌/伤口接种物。

[0427] 如所述将生物膜首先在可吸收的胶原蛋白上生长共192hr(8天),然后将其转移至批准容器中的OR。切除伤口一旦形成,就将含有生物膜的胶原蛋白试样无菌放置在动物右肋腹侧的伤口中(一个试样/伤口)(参见图1)。值得注意的是,将来自各个反应器运行的一小部分胶原蛋白试样保存在实验室中并进行定量,以获取生物膜生长的基线。接种后,将安息香酐(benzoin)涂在各个创面的边界,以帮助维持绷带的粘附。用不粘的Telfa垫和Tegaderm包扎伤口。还放置了定制外套,以进一步保护绷带。回收猪并允许其随意进食和饮水。

[0428] 术后,所有伤口每天一次用浮游生物或生物膜细菌再接种,持续3天(共接种4次)。

发现多次接种会导致各伤口组的愈合延迟和感染信号增加。为了进行再接种,每天都要使浮游生物细菌新鲜。同样,依次设置多个生物膜反应器,以使用在每种情况下总共生长8天的生物膜再次接种伤口。

[0429] 研究设计、抗生素施用和绷带改变

[0430] 本研究的体内部分旨在确定CZ-1-179作为独立的局部用凝胶产品和作为与临床相关的IV抗生素的辅助疗法的功效。本研究的另一个目的是比较 CZ-1-179凝胶与临床相关SSD霜剂的效能。总体而言,猪1的伤口用作感染的阳性和阴性对照(参见图1)。用局部CZ-1-179凝胶(2%活性成分)或SSD霜剂(1%活性成分;参见图1)处理猪2中的伤口。猪3仅接受IV抗生素(图1)。猪4的伤口同时使用了局部用产品和IV抗生素治疗(图1)。

[0431] 所有抗生素治疗均在手术后第5天开始。为了概述抗生素施用的具体情况,在猪2中,在部分1和2的各个伤口上分别使用~0.3mL CZ-1-179凝胶,而在部分3和4中的各个伤口上使用约0.3mL的SSD霜剂,每天一次施用14天(参见图1)。在猪3中,粘菌素和亚胺培南IV(通过VAP)联合施用,各自剂量为 2.5mg/kg,每天两次,共14天。对于猪4,遵循相同的方案,在同一猪中同时施用局部和IV抗生素(参见图1)。

[0432] 为了维持具有一个VAP的这些猪中的VAP,最初植入后,将其用肝素溶液(~5mL,肝素浓度100mL/mL)锁定。分别使用后,将其用~5mL肝素溶液冲洗/锁定。不使用时,每7-10天用肝素溶液冲洗一次VAP。

[0433] 每天在每只猪上更换绷带一次。为此,将料槽/桶装装满饲料,并在上面铺上正向强化的食物。当猪食用时,将外套和绷带无菌移除。数码照片分别取自每个伤口部分。将直尺放在皮肤上,以便进行伤口尺寸测量。收集伤口的培菌拭子(每周约两次),以定性确认接种物鲍氏不动杆菌的存在。每个伤口组中的一半伤口用无菌镊子和生理盐水轻轻清创,而另一半则未清创。基本原理是确定清创术对浮游生物或生物膜表型中细菌水平的影响。清创术或无清创术后,应用局部抗生素疗法。将伤口再次包扎好,更换外套。在接受IV抗生素的猪中,在外套就位后施药。

[0434] 尸检和微生物学

[0435] 对每只猪进行监测,直到终点28天,然后分别对它们进行初始镇静(如上所述)并人道实施安乐死。为了进行尸检,无菌除去绷带。取各个伤口部分的培菌拭子,在Columbia血琼脂上铺板,温育过夜,以便进行半定量和形态分析。采集数字图像并测量伤口尺寸(高度和宽度)。然后使用0.5cm活检打孔器收集单个切除伤口的组织样本。对于未清创的伤口,应先去除焦痂(如果存在),然后收集组织打孔。这阻止了可能存在于焦痂中的细菌/生物膜的定量。为了收集组织样本,将无菌活检打孔器的外缘放在原始伤口边缘的最外边缘。称重各个组织样品,然后将其放入装有1mL无菌盐水的组织研磨机管中。将组织研磨约2分钟。取100μL等分试样,并使用10倍稀释系列进行铺板,以定量CFU/g组织。

[0436] 统计学分析

[0437] 使用单尾ANOVA分析(α 水平为0.05),比较各组和各部分之间的细菌计数和伤口测量值。描述性统计和LSD事后分析用于解释。用SPSS v17.0软件分析数据。

[0438] 体内分析

[0439] 感染信号

[0440] 在所有猪中,在各个用任一表型的细菌接种的伤口上均出现了适度的感染阳性信

号。在感染的早期(术后2-3天),接种浮游生物细菌的伤口呈湿润,浆液状分泌物,边界升高,发红和发炎(图6)。相反,接种了生物膜的伤口具有较干燥的伤口床外观,与浮游生物伤口相比,明显化脓,浆液排出较少。通常,接种生物膜的伤口有稍微更明显的刺激,发红和发炎现象,特别是在猪2中(图6)。

[0441] 感染解除、伤口闭合和表皮细胞再生

[0442] 在清创的浮游生物和生物膜伤口中,在猪1(对照伤口)中感染的临床体征分别在第10天和第8天开始得到缓解。截止到此时观察到早期肉芽组织和收缩。到第20天及以后,所有清创的阳性对照伤口均已基本愈合,没有感染的临床迹象。尝试并确定未清创伤口的感染解除点是不准确的,因为焦痂的存在无法可靠地破解创口床、肉芽形成、表皮细胞再生(reepithelialization)和收缩水平。在阴性对照伤口中,肉芽组织到第6天开始形成。截止到第10天,表皮细胞再生和收缩明显。

[0443] 仅在清创伤口上采集猪1的伤口测量值。由于存在焦痂,未清创伤口的测量值可能会偏斜。然而,定性观察表明,未清创的伤口、特别是接种了生物膜的那些,愈合/表皮细胞再生所花费的时间明显更长,长达三周的时间都没有健康的外观,而且培养数据显示,包含更多的细菌数量(见下文)。清创伤口的闭合稳步进行,直到28天(4周)时间点为止(图7和8)。到第3周或第4周,浮游生物和生物膜伤口的伤口直径无统计学显著性差异($p=0.07$)。类似地,到第3周或第4周,阴性对照伤口的直径与阳性对照也没有显著性差异($p=0.06$)。

[0444] 在猪2(仅局部治疗)中,用CZ-1-179凝胶治疗的伤口在第6天(首次应用后 24小时)周围边界处有轻微发红,但没有脓液或分泌物。在浮游生物和生物膜伤口中观察到早期肉芽组织。到第8天,所有CZ-1-179处理的伤口都已明显转向愈合。肉芽组织丰富,所有伤口均已收缩。用SSD霜剂处理的伤口大约需要更多一天的时间才能清除感染。感染的迹象特别是在第7天的浮游生物伤口中出现,沿边界有脓,分泌物和发红。但是,类似于CZ-1-179凝胶处理的伤口,到第8天,用SSD处理的伤口向愈合的方向变化显著。肉芽组织丰富,收缩明显。

[0445] 到第3周时,猪2中的所有伤口几乎全部表皮再生(>90%) (图5和6)。与研究中的其他动物相比,猪2的伤口闭合最快(参见图7和8),并且在视觉上最健康。到终点时,CZ-1-179或SSD处理的伤口之间的直径没有统计学上的显著性差异(在所有情况下, $p>0.09$),或与阳性对照伤口相比时。值得注意的是,CZ-1-179凝胶不会引起皮疹,坏死或对愈合的不良影响。

[0446] 在猪3中(仅使用IV抗生素),在第9天,清创的两个浮游生物和生物膜伤口的感染临床症状均已解决。肉芽组织和收缩也在第9天开始。有意义的是,在IV抗生素施用期间,伤口闭合停滞不前,尤其是在生物膜伤口中(图7和8)。猪3中的伤口直径最大,对于浮游生物和生物膜伤口而言,闭合速度最慢(图7和8),并且截止到终点时,直径与猪1、2和4中的所有伤口相比有显著性差异(在所有情况下 $p<0.008$)。

[0447] 在猪4(IV+局部用产品)中,经局部CZ-1-179治疗的伤口感染迹象在第6天就得到解决。在第7天,无论是接种浮游生物还是生物膜,伤口收缩的开始均为显著性的,且与猪2一样,到第8天愈合就很明显。相反,用SSD处理的伤口在第6天有明显的感染(即脓、分泌物、发红),直到第10天才解决。到第9天,在浮游生物伤口收缩明显,到第10天,生物膜伤口中的收缩明显。到第12天,愈合很明显。截止到终点,猪4的伤口直径的唯一显著性差异在于猪3($p=0.001$)与阴性对照伤口($p=0.007$)之间的差异。

[0448] 总之,在浮游生物或生物膜接种的伤口中,用CZ-1-179凝胶处理的伤口比用SSD霜剂处理的伤口要早1-3天清除感染。CZ-1-179还比单独的宿主提前3-4 天清除了感染迹象。

[0449] 培养数据

[0450] 培养数据显示,猪1的清创和非清创伤口之间存在明显差异。在猪3中,将细菌在整个研究过程中均在所有伤口类型中培养,这表明尽管感染已在用IV 抗生素治疗的猪3伤口中消退,但细菌仍在伤口中定居。猪2和4所用的局部用产品可保持伤口湿润,而清创几乎不需要,因几乎没有或没有焦痂形成。不过,为便于比较,该部分中来自猪2和4的数据显示为清创伤口相对于未清创伤口。表5中提供了清创伤口的培养数据。表6中提供了未清创伤口的数据。

[0451] 在猪1中,在整个28天的监测期内,至少在一个阳性对照伤口中发现了鲍氏不动杆菌(表5)。但是,宿主的免疫系统在很大程度上能够清除清创伤口中的浮游生物细菌。尸检中仅检测到鲍氏不动杆菌的一个菌落,而组织样品为阴性(表5)。相反,尸检时,已清创的用生物膜接种的伤口组织具有大于 10^5 CFU/g 组织(表5)。未清创的伤口带有更多生物膜和浮游生物表型的细菌,而生物膜伤口的生物负荷更高(表6)。

[0452] 从猪2(仅局部用药)采集的培菌拭子显示,术后第6天,CZ-1-179凝胶已根除所有伤口中的大部分鲍氏不动杆菌(表5和6)。在接种浮游生物细菌的2/8伤口和接种生物膜的3/8伤口中检测到鲍氏不动杆菌。第6天以后,用CZ-1-179 处理的伤口中的培菌拭子不再检测到鲍氏不动杆菌。尸检(第28天)时采集的组织样品也对生长呈阴性(表5和6)。对于使用局部SSD进行处理的猪2的伤口,在术后第6天时,鲍氏不动杆菌在接种浮游生物细菌的2/8伤口和接种过生物膜的7/8伤口中培养。第12天之后,鲍氏不动杆菌不再被培养物检测到,尸检时采集的组织样品也为阴性的(表5和6)。

[0453] 在猪3中(仅IV抗生素),在整个28天的监测期内,所有伤口均检测到鲍氏不动杆菌。尸检时采集的组织样本在所有接种了浮游生物或生物膜细菌的伤口中均约为 10^2 CFU/g(表5和6)。

[0454] 来自猪4(IV+局部用产品)的培养数据表明,在第6天时,用CZ-1-179处理的伤口中无一具有可检测到的鲍氏不动杆菌。但是,术后10天,培菌拭子在其中一个生物膜接种的伤口中鉴定出3个鲍氏不动杆菌菌落,术后14天,培养物在第二个生物膜接种的伤口中又鉴定出另外几个菌落,而术后17天,接种了浮游生物细菌的一个伤口鉴定出几个菌落(参见表5和6)。尸检时组织样品的生长阴性(表5和6)。用SSD治疗的猪4中的伤口在术后第6天时均有明显的增长。在第10天时,接种生物膜的一个清创伤口有2个生长菌落,在第15天时,接种浮游生物细菌的伤口中鉴定出单一菌落,在第17天时,在生物膜伤口中鉴定出一个菌落,并且在第28天时,在生物膜伤口中鉴定了单一菌落(表5和6)。尸检时采集和定量的组织样品未显示鲍氏不动杆菌的阳性生长。

[0455] ANOVA分析表明,猪1的未清创生物膜伤口中的细菌数量与所有猪中所有其他伤口组中的细菌数量明显不同(最高 $p=0.001$)。在任何猪的任何其他伤口组之间,均未发现细菌数量的统计学上显著性差异(最低 $p=0.79$)。

[0456] 总之,与单独使用IV抗生素相比,单独使用和组合使用的局部用药产品能够更有效地根除浮游生物和生物膜表型中的细菌。CZ-1-179凝胶在减少浮游生物和生物膜细菌的生物负担方面比SSD霜剂稍快,但两者均能够治疗感染,辅助伤口愈合并且对宿主组织没有

不利影响。

[0457] 讨论

[0458] 幼仔健康猪的感染信号较轻(图6),但足以进行结果评价。猪1能够自然清除浮游生物细菌的感染和伤口,特别是在清创伤口中(表5)。但是,接种了成熟生物膜的伤口在清创和未清创伤口中都包含更多的细菌(表5和6)。这些结果支持了以下推定:用充分建立的生物膜接种的伤口会携带更多细菌,并表明在接种/污染了生物膜的伤口与浮游生物细菌相比,可能需要考虑重要的差异。在绵羊研究中也观察到了类似的差异,其中浮游生物或生物膜细菌被用作初始接种物。

[0459] 来自猪2的体内数据表明,CZ-1-179凝胶是有效的。凝胶保持湿润的伤口床,减少焦痂形成,消除两种表型中的细菌并且快速封闭。SSD霜剂的作用类似,但需要稍微更长的时间间隔,尤其是与IV抗生素联合使用时,以根除细菌。重要的是要注意,CZ-1-179凝胶不会不利地影响伤口愈合或导致坏死组织。

[0460] 用IV抗生素治疗的猪3的伤口难以完全愈合。与清创的阳性对照浮游生物伤口相比,IV粘菌素/亚胺培南抗生素治疗两周的疗程未能在更大程度上减少清创伤口中的浮游生物细菌(表5)。抗生素在其他伤口类型上成功地在更大程度上减少了生物负荷(表5和6)。然而,用IV抗生素治疗的伤口中仍存在浮游生物和生物膜表型的细菌这一发现,可能是重要的考虑因素。更具体地,尽管感染已解决,但伤口仍被细菌定植,这启示IV抗生素疗法可能不足以彻底根除来自伤口的细菌。反复感染可能是伤口的的问题,并且是生物膜相关感染的标志。专门针对浮游生物细菌的经验法则是,以 10^5 CFU/g组织的浓度会发生感染。在这种情况下,IV抗生素将浮游生物细菌减少到少于 10^5 CFU/g组织,但是在接种了充分建立的鲍氏不动杆菌生物膜的伤口中,它们的浓度大于 10^5 CFU/g(表 5和6)。本文采集的数据启示,IV抗生素可能无法完全根除鲍氏不动杆菌的生物膜至可接受的水平。这可能是伤口处置中的重要考虑因素。

[0461] 当CZ-1-179与IV抗生素组合使用时(猪4),生物负荷在两周内完全减少。在用SSD/IV抗生素治疗的至少一个伤口于终点发现了鲍氏不动杆菌。尽管未直接测试,但结果表明CZ-1-179不会对IV抗生素产生不利影响,而是可以改善结果。

[0462] 表5:定期清创的伤口的微生物学结果

猪 #	伤口 断面	细菌表型	治疗	用培菌拭子在至少一个伤口中检测到鲍氏不动杆菌的最后 1 天	
				Log ₁₀ 转化的 CFU/g 尸检(第 28 天)时的组织	
[0463] 1	1	浮游生物	阳性对照	28	0
	2	生物膜	阳性对照	28	5.8 ± 6.1
	3	N/A	阴性对照	0	0
2	1	浮游生物	CZ-1-179	5	0
	2	生物膜	CZ-1-179	5	0
	3	浮游生物	SSD	5	0

[0464]

	4	生物膜	SSD	12	0
3	1	浮游生物	粘菌素/亚胺培南(IV)	28	2.4 ± 2.7
	2	生物膜	粘菌素/亚胺培南(IV)	28	2.5 ± 2.8
4	1	浮游生物	CZ-1-179 + 粘菌素/亚胺培南(IV)	17	0
	2	生物膜	CZ-1-179 + 粘菌素/亚胺培南(IV)	10	0
	3	浮游生物	SSD + 粘菌素/亚胺培南(IV)	7	0
	4	生物膜	SSD + 粘菌素/亚胺培南(IV)	28	0

[0465] 表6:未清创的伤口的微生物学结果

[0466]

猪 #	伤口断面	细菌表型	治疗	在至少一个伤口中检测到鲍氏不动杆菌的最后 1 天	Log ₁₀ 转化的 CFU/g 尸检(第 28 天)时的组织
1	1	浮游生物	阳性对照	28	4.5 ± 4.7
	2	生物膜	阳性对照	28	7.0 ± 7.3
	3	N/A	阴性对照	0	0
2	1	浮游生物	CZ-1-179	5	0
	2	生物膜	CZ-1-179	5	0
	3	浮游生物	SSD	5	0
	4	生物膜	SSD	5	0
3	1	浮游生物	粘菌素/亚胺培南(IV)	28	2.5 ± 2.4
	2	生物膜	粘菌素/亚胺培南(IV)	28	2.5 ± 2.7
4	1	浮游生物	CZ-1-179 + 粘菌素/亚胺培南(IV)	15	0
	2	生物膜	CZ-1-179 + 粘菌素/亚胺培南(IV)	15	0
	3	浮游生物	SSD + 粘菌素/亚胺培南(IV)	17	0
	4	生物膜	SSD + 粘菌素/亚胺培南(IV)	17	0

[0467] 尽管已经在一些实施方案中描述了本发明,但是本发明可以在本公开的精神和范围内进一步修改。因此,本申请旨在涵盖使用其一般原理的本发明的任何变型、用途或改变。此外,本申请旨在覆盖落入本发明所属领域的已知或惯用做法之内的与本公开的这类偏离,其并且落入所附权利要求范围的限制之内。

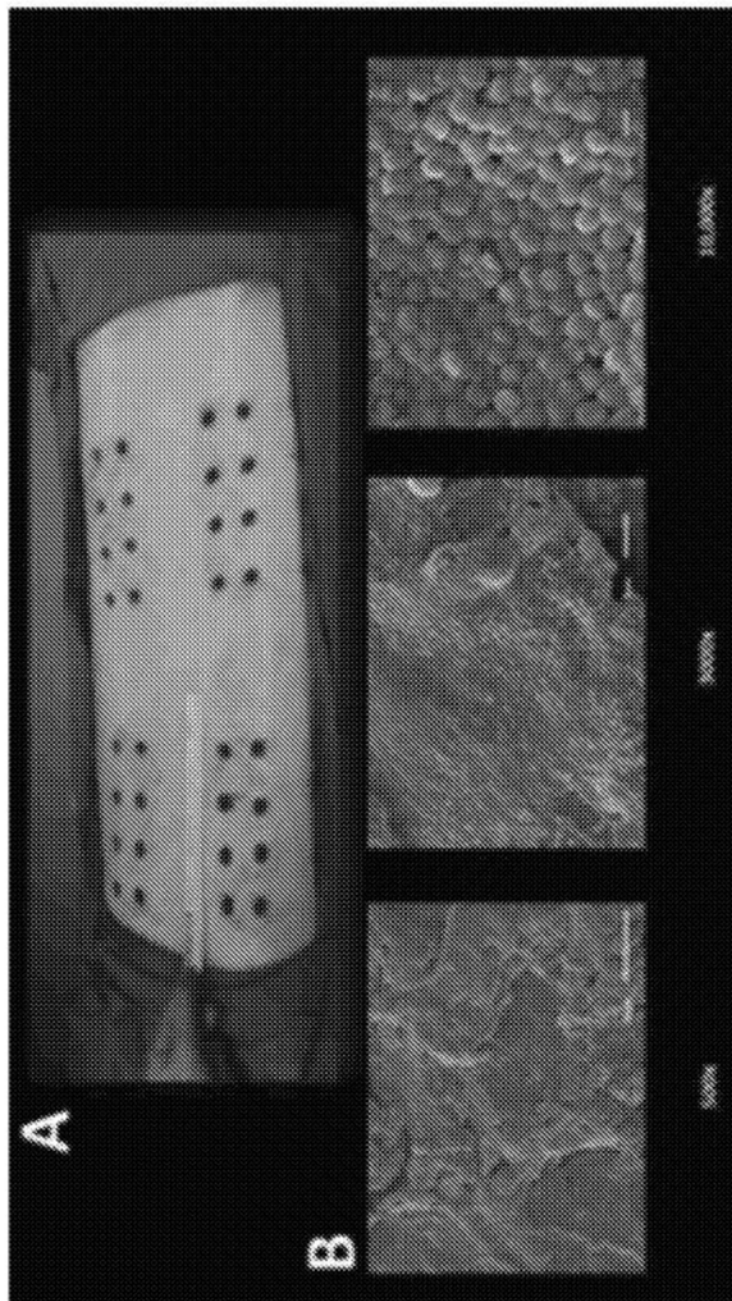


图1

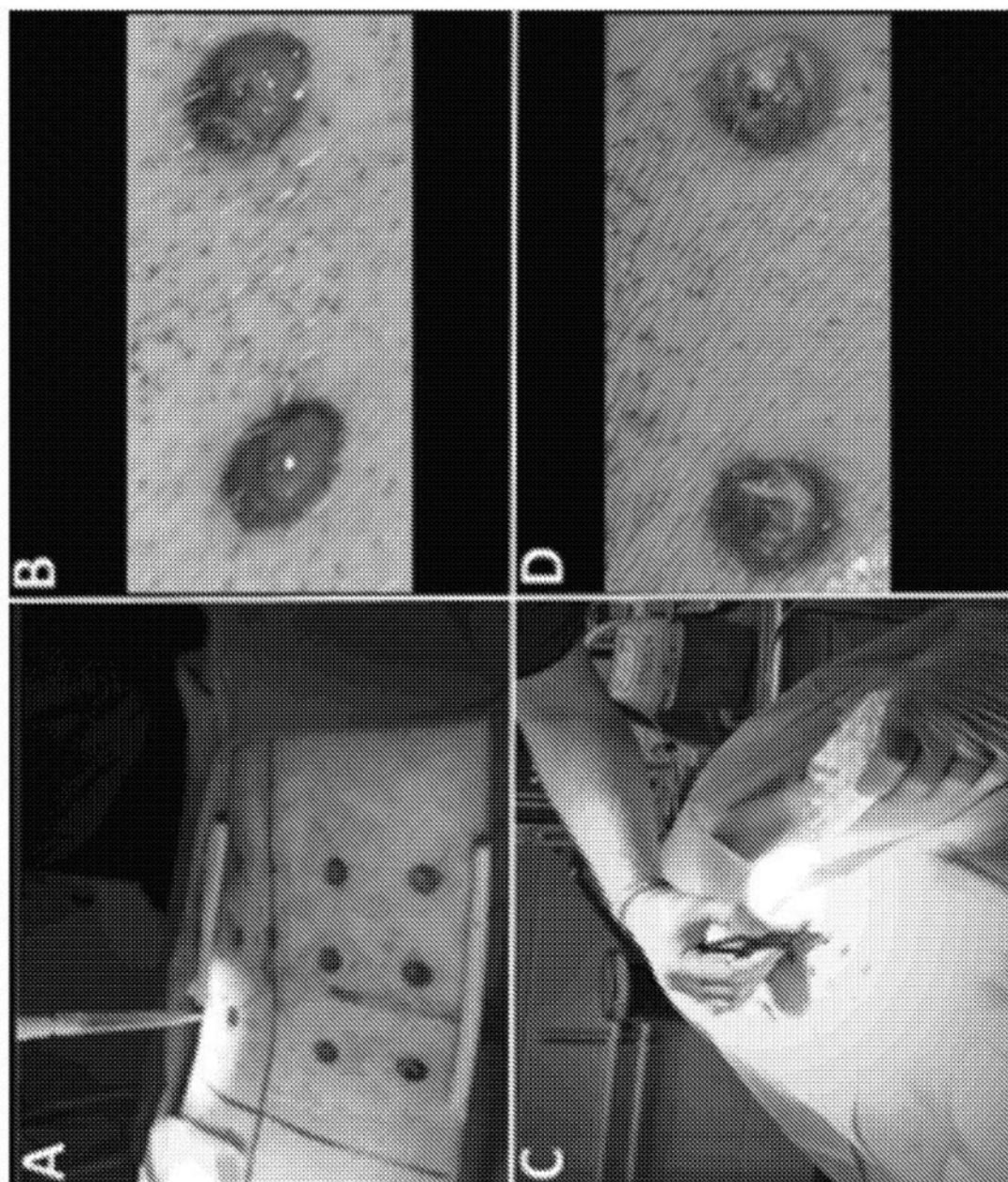


图2

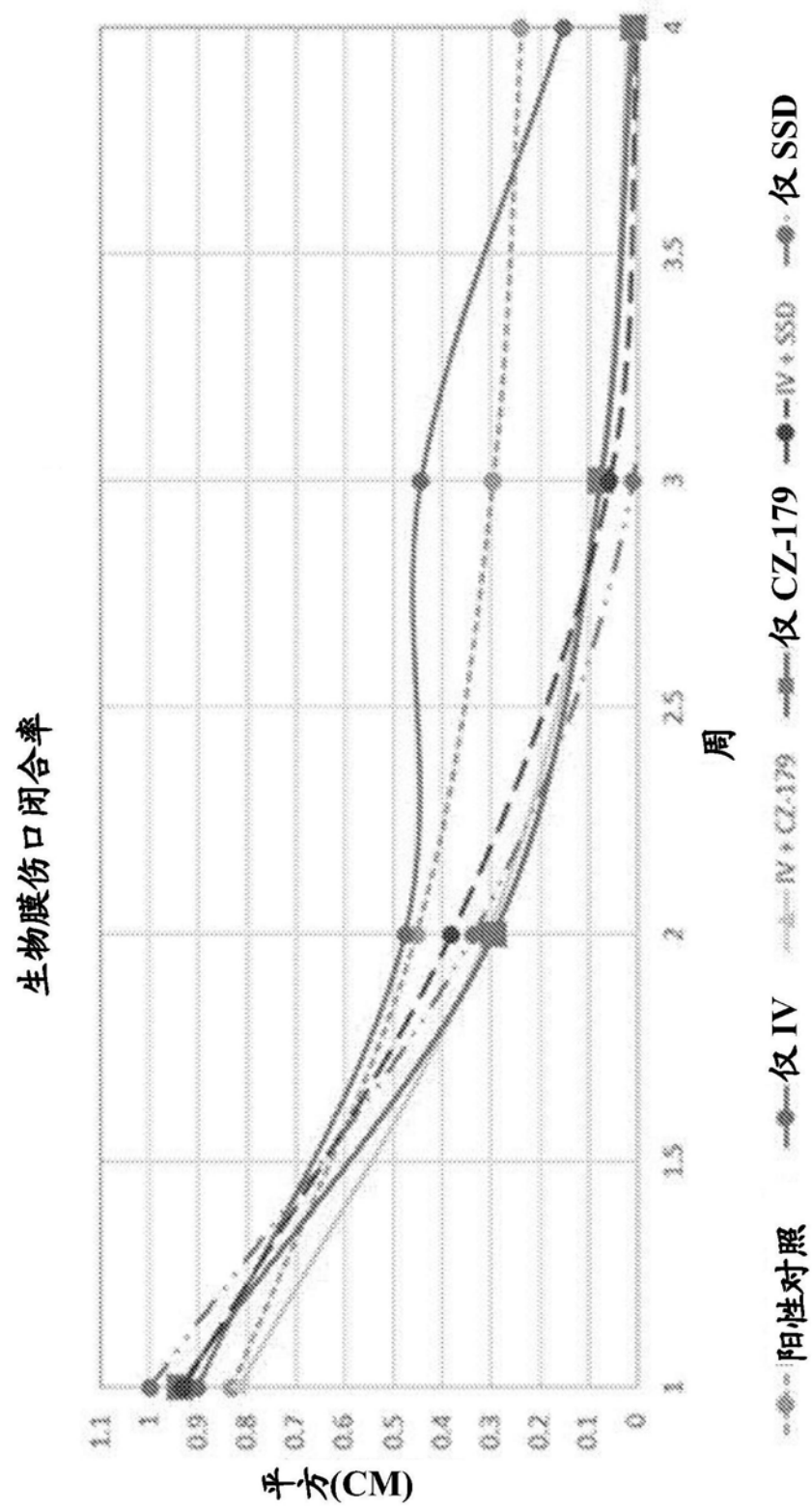


图3

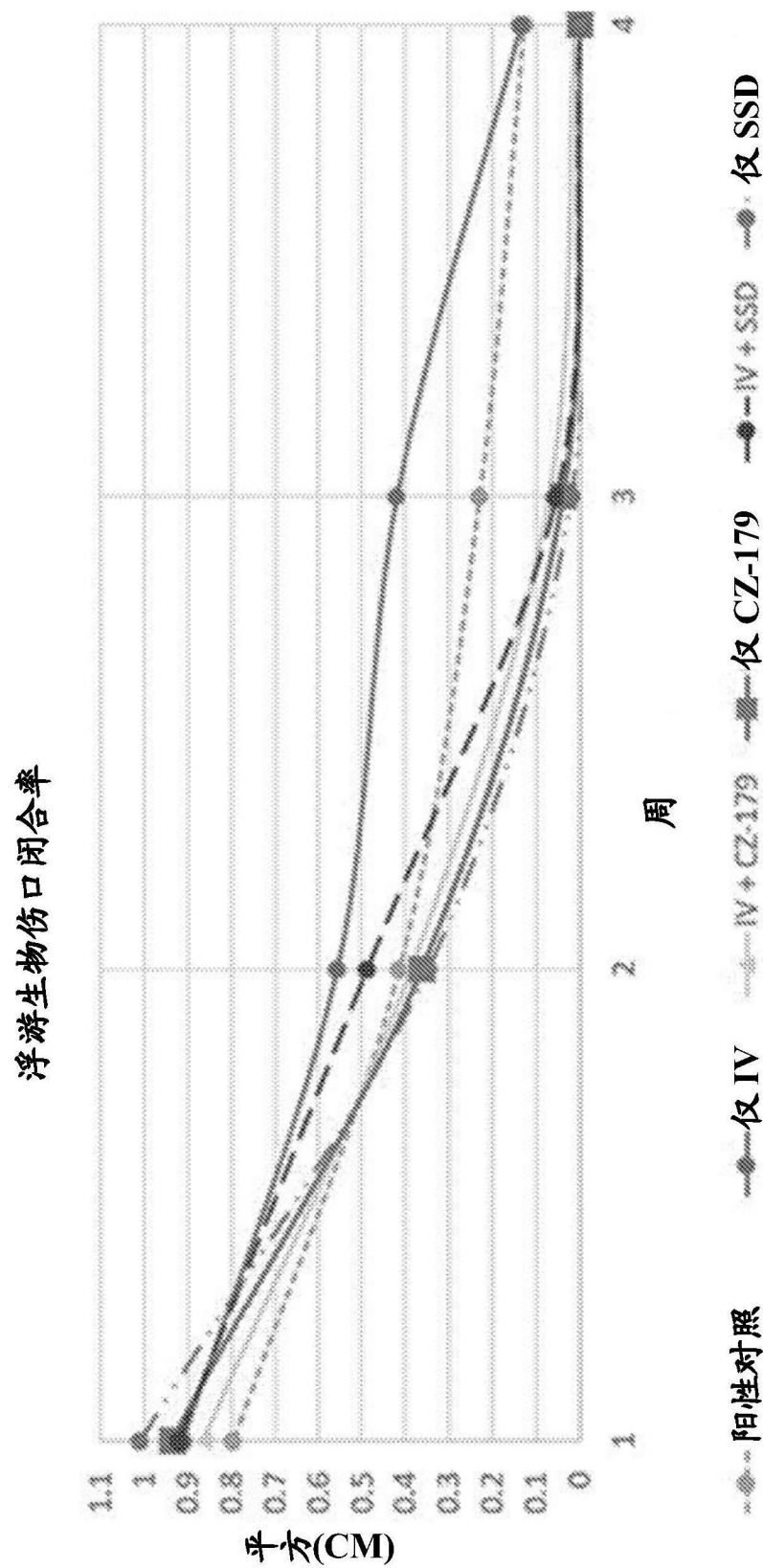


图4

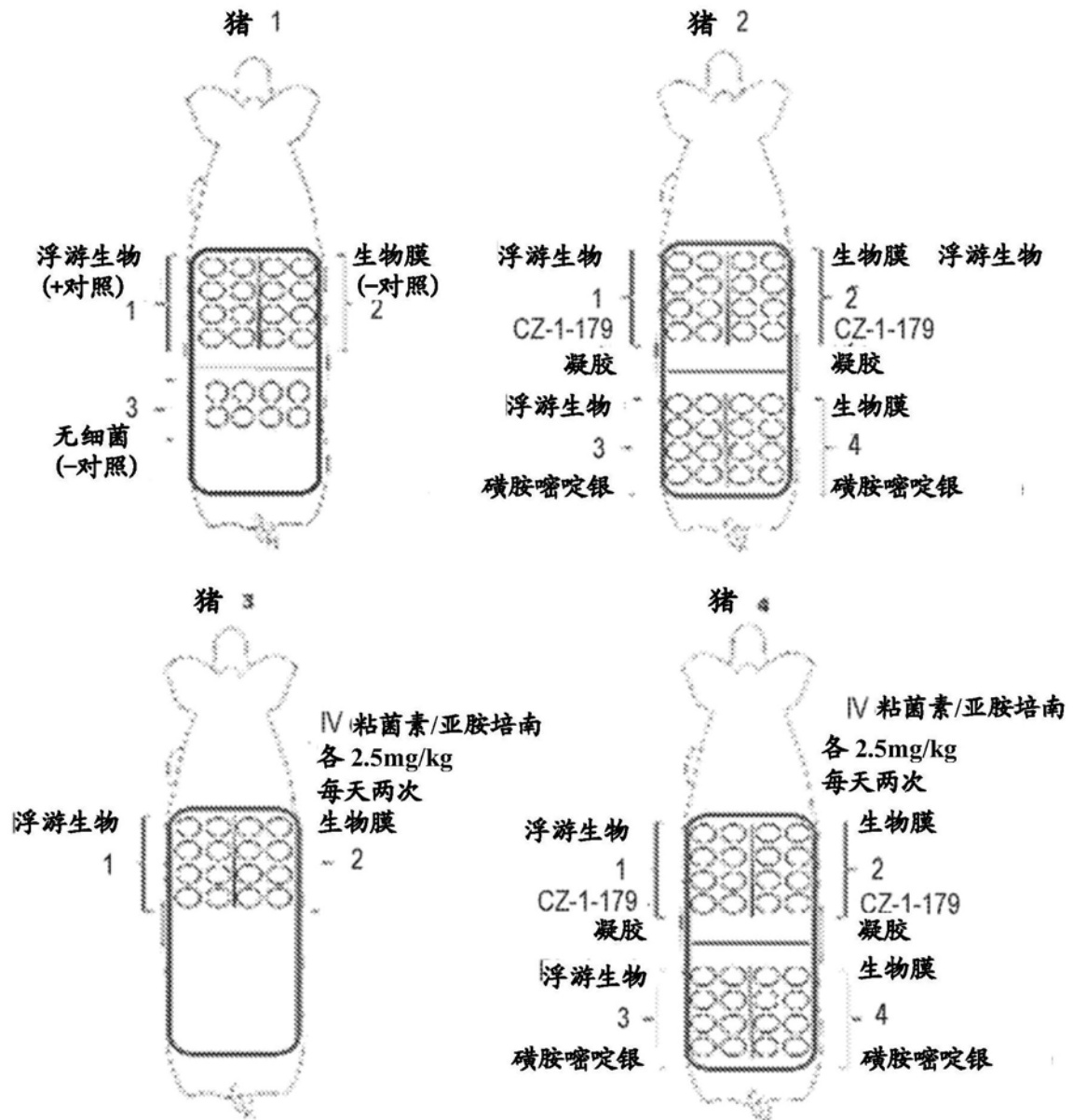


图5

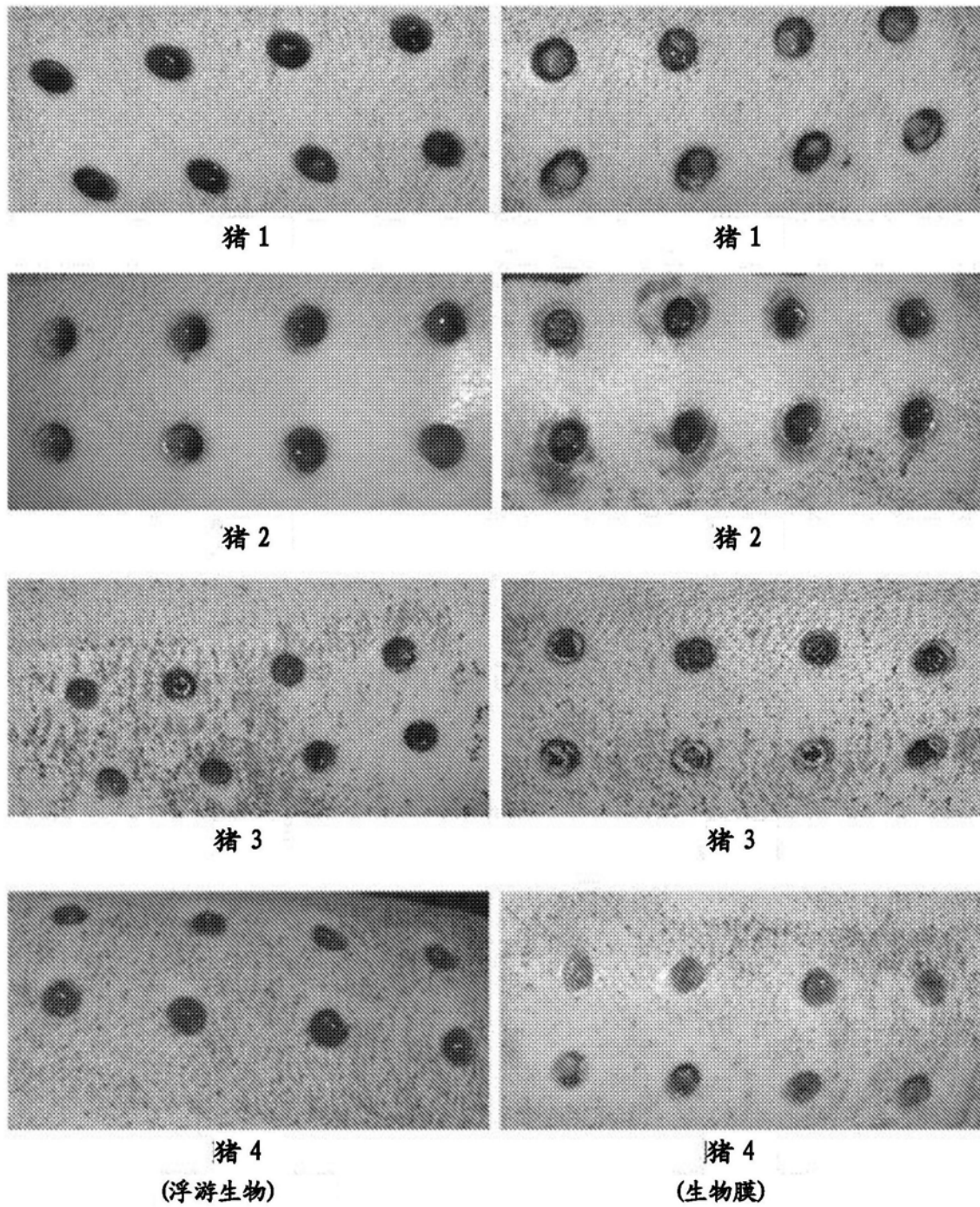


图6

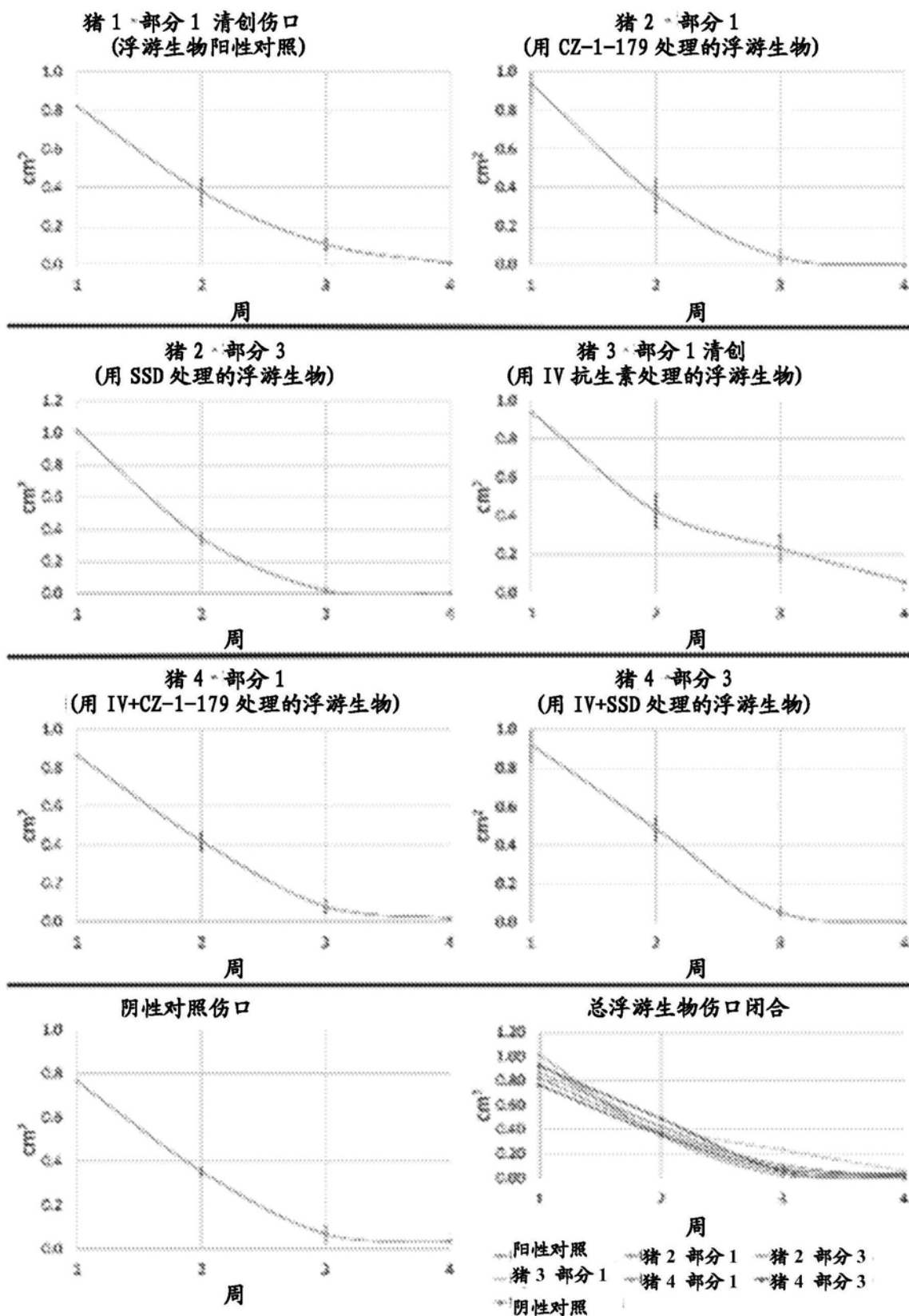


图7

