

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6765363号  
(P6765363)

(45) 発行日 令和2年10月7日(2020.10.7)

(24) 登録日 令和2年9月17日(2020.9.17)

(51) Int.Cl.		F I
<b>C08G 73/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C08G 73/06
<b>C07D 211/26</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 211/26
<b>A61K 31/787</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/787
<b>A61K 31/4465</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4465
<b>A61K 31/785</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/785

請求項の数 10 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-501288 (P2017-501288)
(86) (22) 出願日	平成27年7月10日 (2015.7.10)
(65) 公表番号	特表2017-526767 (P2017-526767A)
(43) 公表日	平成29年9月14日 (2017.9.14)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/039881
(87) 国際公開番号	W02016/007821
(87) 国際公開日	平成28年1月14日 (2016.1.14)
審査請求日	平成30年6月26日 (2018.6.26)
(31) 優先権主張番号	62/023,330
(32) 優先日	平成26年7月11日 (2014.7.11)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	500034653 ジェンザイム・コーポレーション アメリカ合衆国02142マサチューセツ州 ケンブリッジ、ピニー・ストリート50番
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(72) 発明者	ブラディーブ・ダール アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター. メールコード: 55エー-505エー. コーポレートドライブ55. サノフィ

最終頁に続く

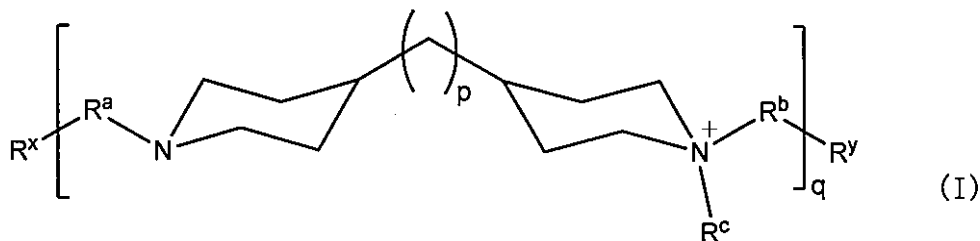
(54) 【発明の名称】 主鎖ポリアミン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の構造を含む化合物

【化1】



10

[式中、

p は、0、1、2、3、または4であり、

q は、2~10、000の整数であり；

R<sup>a</sup>は、不在であり、または(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

；

20

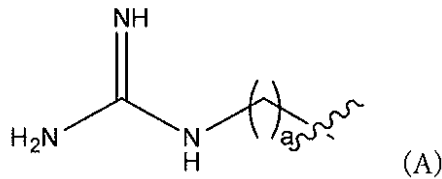
$R^b$ は、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキルから選択される置換もしくは非置換の基であり；

$R^c$ は、H、または $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル-COOH、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

10

$R^x$ および $R^y$ は、それぞれ独立に、H、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキルアミン、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル-COOH、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル-COOH、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミド、式(A)で示されるグアニジノ基

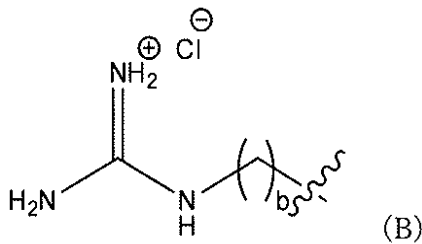
【化2】



20

ここで、 $a$ は0～25の整数、式(B)で示される塩化グアニジニウム基

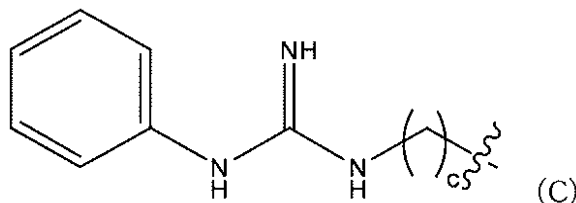
【化3】



30

ここで、 $b$ は0～25の整数、式(C)で示されるグアニジノベンゼン基

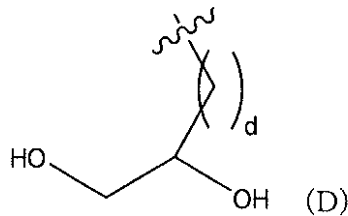
【化4】



40

ここで、 $c$ は0～25の整数、式(D)で示されるジヒドロキシ基

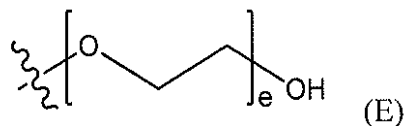
## 【化5】



ここで、dは0～25の整数、あるいは、式(E)で示されるポリエチレングリコール基

10

## 【化6】



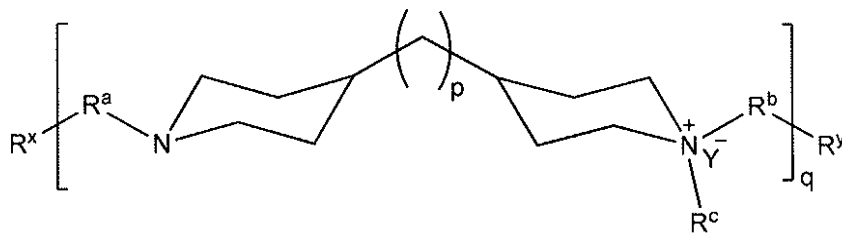
ここで、eは1～400の整数、である、または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項2】

(II)の構造を含む、請求項1に記載の化合物

20

## 【化7】



(II)

30

[式中、

pは、0、1、2、3、または4であり、

qは、2～10、000の整数であり；

R<sup>a</sup>不在であり、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

R<sup>b</sup>は、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルから選択される置換もしくは非置換の基であり；

40

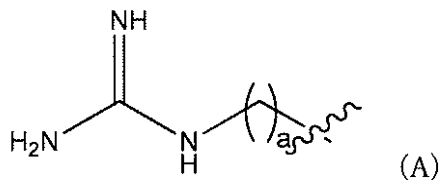
R<sup>c</sup>は、H、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、-O(

50

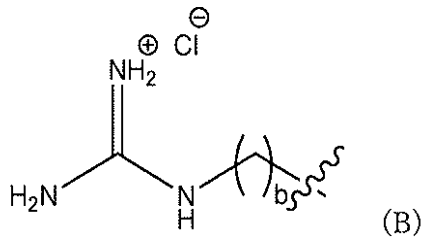
O) C - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル - COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル - COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミド、式(A)で示されるグアニジノ基

【化8】



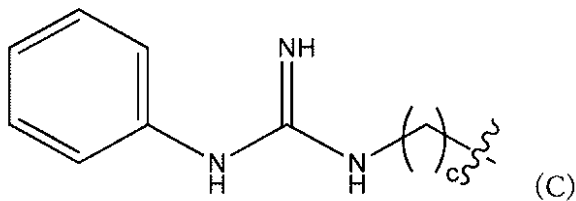
10

ここで、aは0 ~ 25の整数、式(B)で示される塩化グアニジニウム基  
【化9】



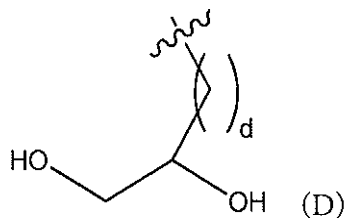
20

ここで、bは0 ~ 25の整数、式(C)で示されるグアニジノベンゼン基  
【化10】



30

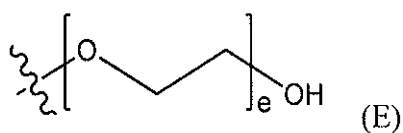
ここで、cは0 ~ 25の整数、式(D)で示されるジヒドロキシ基  
【化11】



40

ここで、dは0 ~ 25の整数、あるいは、式(E)で示されるポリエチレングリコール基

【化12】



ここで、eは1 ~ 400の整数、であり；そして

50

Y<sup>-</sup>は、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

p が 0、1、2、または 3 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>a</sup> が不在であり、または、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

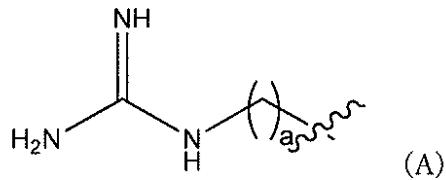
【請求項 5】

R<sup>c</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル または (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

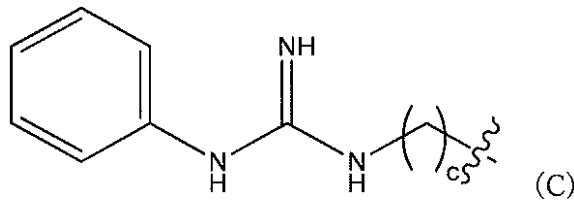
【請求項 6】

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、-(O)CH<sub>3</sub>、式 (A) で示されるグアニジノ基  
【化 1 3】



20

ここで、a は 0 ~ 25 の整数、または、式 (C) で示されるグアニジノベンゼン基  
【化 1 4】



ここで、c は 0 ~ 25 の整数、である、から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

30

【請求項 7】

請求項 1 または 2 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 8】

粘膜炎、口腔粘膜炎、および感染症から選択される状態の治療または予防に使用するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

粘膜炎、口腔粘膜炎、および感染症から選択される状態の治療に使用するための、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

感染症は、手術部位感染症または嚢胞性線維症に関連する肺感染症 である、請求項 9 に記載の使用するための化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年7月11日に出願した、米国特許仮出願第62/023,330号に対する優先権の利益を主張するものであり、これは、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

50

連邦政府資金による研究の記載

非該当

【0003】

共同研究契約の当事者の名称

非該当

【0004】

コンパクトディスクによる提出材料の参照による組み入れ

非該当

【0005】

本発明は、主鎖ポリアミンに関する。主鎖ポリアミンは、ポリマー鎖に沿ってアミンおよびアンモニウム基を含む。主鎖ポリアミンは、様々な感染症の治療のための抗菌薬、抗ウイルス薬および抗真菌薬として使用することができる。本発明はさらに、医薬品としての、および医薬組成物における主鎖ポリアミンの使用に関する。

10

【背景技術】

【0006】

粘膜炎は、消化管における粘膜の炎症および/または潰瘍として定義される。粘膜炎は、胃、腸および口中で起こることがある。障害は、粘膜の損傷で特徴付けられ、損傷は、発赤、腫脹および/または潰瘍性病変の形成を起こす。

【0007】

口腔粘膜炎は、癌に対する薬物および放射線治療に共通の用量制限毒性であり；抗悪性腫瘍薬治療を受けるすべての患者の3分の1を超える程度までに発生する。顆粒球減少性の患者において、粘膜炎に関連する潰瘍は、敗血症または菌血症を引き起こす常在性口腔細菌のための侵入の常習的な入口である。米国において毎年約100万件の口腔粘膜炎の発生が存在する。粘膜炎には、口唇潰瘍または口内炎の場合のような、抗癌治療を受けていない健康な患者に自然に発症する粘膜炎も含まれる。粘膜炎を治療するための治療の改良が必要である。

20

【0008】

手術部位感染（SSI）は、外科手技に関連する感染である。外科的患者において、手術後のSSIは、主要な疾病源であり、一般に死亡に至ることは少ない（非特許文献1）。非特許文献2は、SSIを予防するための勧告を示している。

30

患者の適正な準備、外科チームに対する消毒、感染性疾患の徴候を示す外科要員の管理、および抗菌薬予防を含めた術前の措置。

手術室中の適切な換気、手術環境中の表面の清浄化および消毒、微生物学的サンプリング、手術器具の滅菌、適切な手術衣および覆い布、ならびに適切な無菌法および手術技術を含めた術中の措置。

殺菌された包帯材および包帯材交換後の手洗いを含めた、術後の切り口の適正なケア。

治癒過程の間の手術創の継続的監視。

【0009】

これらの勧告にもかかわらず、SSIは、手術を受けた患者100名毎に約1～3名が発症している（非特許文献3）。これらの感染症は、手術後の入院のコストおよび時間を増大させる重大な合併症を生じさせる可能性がある。したがって、SSIを軽減する新規なアプローチが必要である。

40

【0010】

嚢胞性線維症（CF）は嚢胞性線維症膜コンダクタンズ制御因子（CFTR）タンパク質中の変異によって引き起こされて、異常に濃くおよび粘着性の粘液を生じさせる遺伝性疾患である（非特許文献4）。CF患者の濃い、粘着性の粘液は、粘液排除の障害および肺感染症を引き起こす。慢性気道感染症は、CFの最も一般的なおよび衰弱性の症状の1つである（非特許文献5）。停滞した粘液は、緑膿菌のような細菌のための繁殖地になり、慢性気道感染症の原因になる（非特許文献6）。CF患者における従来の抗菌薬療法の使用にもかかわらず、ほとんどのCF患者は、ティーンエージャーおよび成人時に慢性緑

50

膿菌感染症に罹患し、罹患率および死亡率の増加を招く（非特許文献7）。慢性緑膿菌感染症において、緑膿菌は、バイオフィルムを形成して、抗生物質へのより強い耐性を生じ、治療の困難性を増加させる（非特許文献4）。CF患者における、細菌感染症およびバイオフィルム形成の影響を緩和するための有効で新規な治療法が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Nichols RL、2001

【非特許文献2】The Guideline for Prevention of Surgical Site Infection (1999)

10

【非特許文献3】CDC.gov、2011

【非特許文献4】Yu Qら、2012

【非特許文献5】Tummler BおよびC Kiewitz、1999

【非特許文献6】Moreau-Marquis S、GA O' TooleおよびB A Stanton、2009

【非特許文献7】Hoiby N、B Frederiksen B、T Pressler、2005

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

20

定義

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、窒素原子および1～2個の水素原子を有する官能基を意味する。「アミノ」は、一般に、第一級、第二級、または第三級アミンを表すために本明細書に使用してもよく、当業者には、この用語が本開示中で使用される文脈に照らして、その同定を容易に確定することが可能である。「アミン」もしくは「アミン基」または「アンモニア基」という用語は、アンモニア(NH<sub>3</sub>)から誘導される窒素原子を含む官能基を意味する。アミン基は、第一級アミンであってもよく、窒素が、2個の水素原子および置換または非置換の、アルキル基もしくはアリール基または脂肪族基もしくは芳香族基を含む1個の置換基と結合されていることを意味する。アミン基は、第二級アミンであってもよく、窒素が、1個の水素原子および以下に定義されるように、置換または非置換のアルキル基もしくはアリール基または脂肪族基もしくは芳香族基を含む2個の置換基と結合されていることを意味する。アミン基は、第三級アミンであってもよく、窒素が、置換または非置換のアルキル基もしくはアリール基または脂肪族基もしくは芳香族基を含む3個の置換基と結合されていることを意味する。アミン基はまた、第四級アミンであってもよく、指定されたアミン基が第4の基に結合されて、正荷電のアンモニウム基となっていることを意味する。

30

【0013】

本明細書で使用される場合、「アミド基」という用語は、窒素に結合されたカルボニル基を含む官能基を意味する。「カルボニル基」は、酸素原子に二重結合された炭素原子を含み、(C=O)によって表される官能基を意味する。

40

【0014】

「アルカン」という用語は、単結合によって結合された飽和炭化水素を意味する。アルカンは、直鎖または分枝鎖であり得る。「シクロアルカン」は、単結合によって結合された飽和炭化水素環である。

【0015】

本明細書で使用される場合、「(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル」という用語は、本質的に、1～10個の炭素原子および対応する数の水素原子からなる飽和の、直鎖もしくは分枝鎖または環式炭化水素を意味する。典型的には、直鎖または分枝鎖基は、1から10個の炭素、より典型的には、1から5個の炭素を有する。例示的な(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル基には、メチル(-CH<sub>3</sub>によって表される)、エチル(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>によって表され

50

る)、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル等が含まれる。他の(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル基は、当業者には、本開示の利益を考慮して容易に明らかである。

【0016】

本明細書で使用される場合、「(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル」という用語は、本質的に2 ~ 10個の原子からなり、ここで、2 ~ 9個の原子は炭素であり、残りの原子(単数または複数)は、窒素、硫黄、リンおよび酸素からなる群から選択される、飽和の直鎖もしくは分枝鎖または環式炭化水素を意味する。例示的な(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル基は、当業者には、本開示の利益を考慮して容易に明らかである。

【0017】

本明細書で使用される場合、「(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル」という用語は、非芳香族飽和炭化水素基を意味し、本質的に、3 ~ 10個の炭素原子および対応する数の水素原子から少なくとも1つの環を形成する。(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル基は、単環系または多環式であってもよい。多環式シクロアルキル基の個々の環は、共有結合置換に加えて、様々な連結性、例えば、縮合、橋かけ、スピロ等を有してもよい。例示的な(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルナニル、ビスクロ-オクタニル、オクタヒドロ-ペントレニル、スピロ-デカニル、シクロブチルで置換されたシクロプロピル、シクロペンチルで置換されたシクロブチル、シクロプロピルで置換されたシクロヘキシル等が含まれる。他の(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル基は、当業者には、本開示の利益を考慮して容易に明らかである。

【0018】

本明細書で使用される場合、「(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル」という用語は、少なくとも1つの環を形成する3 ~ 10個の原子を有する非芳香族基を意味し、ここで、2 ~ 9個の環原子は炭素であり、残りの環原子(単数または複数)は、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、単環系または多環式であってもよい。多環式ヘテロシクロアルキル基の個々の環は共有結合置換に加えて、様々な連結性、例えば、縮合、橋かけ、スピロ等を有してもよい。例示的な(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシニル、クロメニル、バルピツリル、イソオキサゾリジニル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1,3-チアゾリジン-3-イル、1,2-ピラゾリジン-2-イル、1,3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1,2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1,3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、1,2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1,3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペリジン-3-オニル、クロマニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、1,4-ジオキサニル、8-アザビスクロ[3.2.1]オクタニル、3-アザビスクロ[3.2.1]オクタニル、3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタニル、2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタニル、オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジニル、3-アザビスクロ[4.1.0]ヘプタニル、3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[4.4]ノナニル、7-オキサ-1-アザ-スピロ[4.4]ノナニル、7-アザビスクロ[2.2.2]ヘプタニル、オクタヒドロ-1H-インドリル等が含まれる。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は典型的には、主構造に炭素原子または窒素原子を介して結合される。他の(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基は、当業者には、本開示の利益を考慮して容易に明らかである。

【0019】

「脂肪族基」または「脂肪族」という用語は、炭素および水素からなる非芳香族基を意味し、場合により、1個またはそれ以上の二重結合および/または三重結合を含んでいて

10

20

30

40

50

もよい。脂肪族基は、直鎖、分枝鎖または環式であってもよく、典型的には約 1 から約 2 4 個の間の炭素原子を含む。

【 0 0 2 0 】

「アリール基」という用語は、「アリール」、「アリール環」、「芳香族」、「芳香族基」および「芳香環」と同義で使用してもよい。アリール基には、典型的には 6 ~ 1 4 個の環炭素原子を有する炭素環式芳香族基が含まれる。アリール基はまた、ヘテロアリール基も含み、これは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を有する典型的には 5 ~ 1 4 個の環原子を典型的に有する。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される場合、「(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール」という用語は、少なくとも 1 個の環を形成する 6 ~ 1 4 個の炭素原子を有する芳香族官能基を意味する。

10

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される場合、「(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール」という用語は、少なくとも 1 個の環を形成する 5 ~ 1 0 個の原子を有する芳香族官能基を意味し、ここで、2 ~ 9 個の環原子は炭素であり、残りの環原子(単数または複数)は、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、単環系または多環式であってもよい。このような多環式ヘテロアリール基の個々の環は、共有結合置換に加えて、様々な連結性、例えば、縮合、橋かけ等を有してもよい。例示的な(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基には、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 5 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1]ピリンジニル、ベンゾ[b]チオフェニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニルおよびベンゾオキサジニル等が含まれる。(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、典型的には、炭素原子を介して主構造に結合されるが、当業者なら、特定の他の原子、例えば、複素環原子が主構造に結合することができることを理解している。他の(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール基は、当業者には、本開示の利益を考慮して容易に明らかである。

20

30

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミン」という用語は、1 個の水素原子の代わりに第一級、第二級または第三級アミン基を含み、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミンおよび((C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル)<sub>2</sub>アミンによって表される(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

【 0 0 2 4 】

「アルキルエステル」という用語は、1 個の水素原子の代わりにエステル基を含み、- O(O)C - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルによって表される(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

40

【 0 0 2 5 】

「アルキル酸」という用語は、1 個の水素原子の代わりにカルボン酸基を含み、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル - COOHによって表される(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルを意味する。

【 0 0 2 6 】

「脂肪酸」という用語は、非芳香族炭化水素の酸を意味し、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル - COOHによって表される。

【 0 0 2 7 】

50

「ハロ」という用語は、フッ素 ( F )、塩素 ( Cl )、臭素 ( Br )、ヨウ素 ( I )、またはアスタチン ( At ) イオンを意味する。

【 0 0 2 8 】

「メトキシ」という用語は、1個の水素原子の代わりに酸素を含む ( C<sub>1</sub> ) アルキルを意味し、 - ( O ) C H<sub>3</sub> によって表される。

【 0 0 2 9 】

「ポリオール」という用語は、複数のヒドロキシル ( - O H ) 基を含むアルコールを意味する。

【 0 0 3 0 】

「置換された」は、アルキル基、複素環基またはアリール基の炭素の1個またはそれ以上の非炭素置換基による置換を意味する。非炭素置換基は、窒素、酸素、リンおよび硫黄から選択される。

【 0 0 3 1 】

「非置換」は、水素および炭素のみからなる基を意味する。

【 0 0 3 2 】

「ポリマー」という用語は、繰返し単位からなる分子を意味する。「繰返し単位」または「モノマー」という用語は、ポリマー中で複数回繰返すまたは出現するポリマー中の群を意味する。ポリマーは、繰返し単位または「コモノマー」が互いに化学的および構造的に異なる場合、コポリマーである。

【 0 0 3 3 】

「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、医薬用途に適しているアニオンを意味する。薬学的に許容されるアニオンには、これらに限定するものではないが、ハロゲン化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、水酸化物、硝酸塩、過硫酸塩、亜硫酸塩、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、クエン酸二水素塩、クエン酸水素塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、タウロコール酸塩、グリココール酸およびコール酸塩が含まれる。

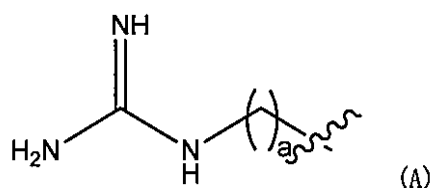
【 0 0 3 4 】

「薬学的に許容される末端基」という用語は、医薬用途に適している末端基を意味する。薬学的に許容される末端基の例には、これらに限定するものではないが、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル、( C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ) ヘテロアルキル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ) シクロアルキル、( C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ) ヘテロシクロアルキル、( C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub> ) アリール、( C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub> ) ヘテロアリール、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキルアミン、- O ( O ) C - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル - C O O H、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ) シクロアルキル - C O O H、- ( O ) C H<sub>3</sub>、- O H、アミド、グアニジノ基、塩化グアニジニウム基、グアニジノベンゼン基、ジヒドロキシ基、およびポリエチレングリコール基が含まれる。

【 0 0 3 5 】

「グアニジノ基」は、式 ( A )

【 化 1 】



[ 式中、a は 0 ~ 2 5 の整数である ] によって表され、

【 0 0 3 6 】

「塩化グアニジニウム基」は式 ( B )

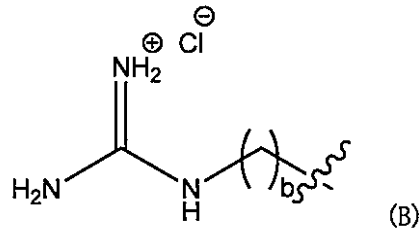
10

20

30

40

## 【化2】

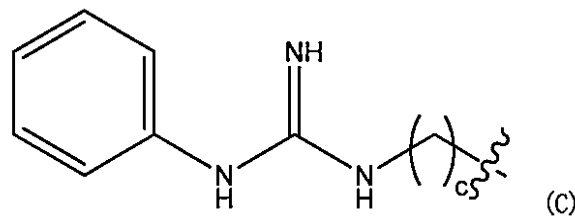


[式中、bは0～25の整数である]によって表され、

【0037】

「グアニジノベンゼン基」は式(C)

## 【化3】

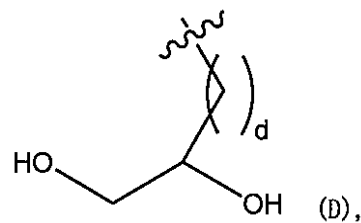


[式中、cは0～25の整数である]によって表され、

【0038】

「ジヒドロキシ基」は、式(D)

## 【化4】

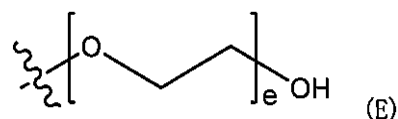


[式中、dは0～25の整数である]によって表され、または

【0039】

「ポリエチレングリコール基」は、式(E)

## 【化5】



[式中、eは1～400の整数である]によって表される。

【0040】

開示されている主鎖ポリアミンの「有効量」という用語は、粘膜炎、口腔粘膜炎、感染症および手術部位感染症、および嚢胞性線維症に関連する肺感染症に関連する症状の予防または低減をもたらす量のような、治療される特定の状態への治療的および/または予防的効果を実現するのに十分な量である。投与される、開示されている主鎖ポリアミンの正確な量は、治療される粘膜炎または感染症のタイプおよび重症度、ならびに全体的な健康、年齢、性別、体重および薬物耐性のような個体の特性により決まる。

10

20

30

40

50

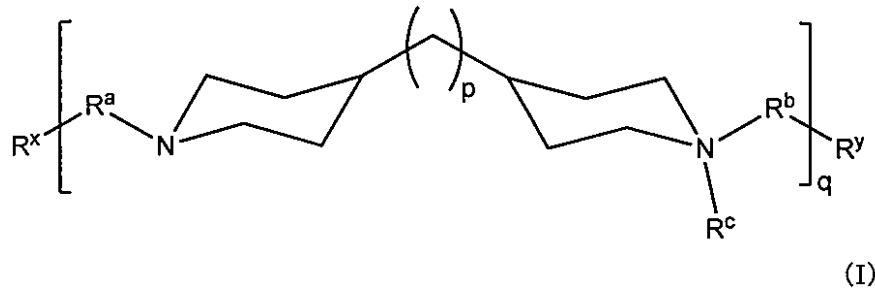
【 0 0 4 1 】

関連技術

非該当

【 0 0 4 2 】

本発明の第 1 の態様において、主鎖ポリアミンは、式 ( I ) の構造を含む化合物  
【化 6】



10

[ 式中、

p は、0、1、2、3、または 4 であり、

q は、2 ~ 10, 000 の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、  
(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテ  
ロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>  
~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>  
~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)  
CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

20

R<sup>c</sup> は、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>  
~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)  
アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニ  
ル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、  
(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択  
される置換もしくは非置換の基であり；

30

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれら  
が結合している炭素と一緒にあって、3 ~ 10 員の環を形成し；

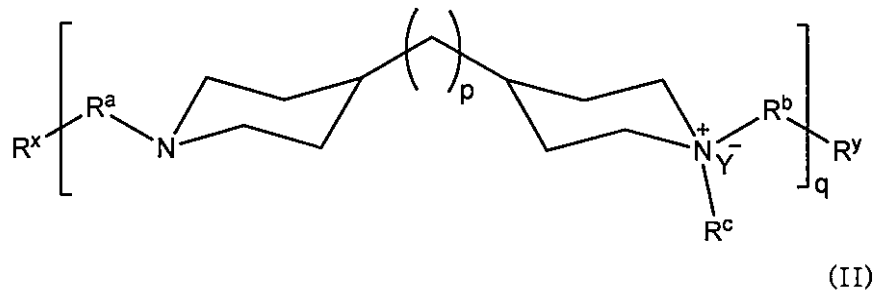
ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合され、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>1</sub>  
0) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub>  
~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロア  
リール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)  
アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-  
COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されてい  
る]、または薬学的に許容されるその塩である。

40

【 0 0 4 3 】

本発明の別の態様において、主鎖ポリアミンは、式 ( I I ) の構造を含む化合物

## 【化7】



10

[ 式中、

p は、0、1、2、3、または4であり、

q は、2～10，000の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

R<sup>c</sup> は、H、または (C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

20

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒にあって、3～10員の環を形成し、

ここで、該3～10員の環は、場合により、ポリマーに結合され、または (C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1～4個の基で置換され、

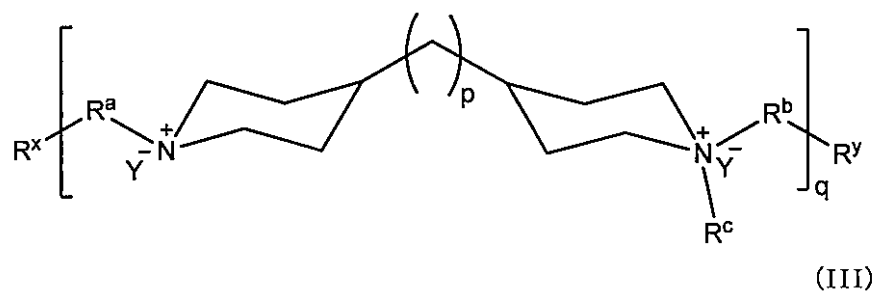
30

Y<sup>-</sup> は、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0044】

本発明の別の態様において、主鎖ポリアミンは、式(III)の構造を含む化合物

## 【化8】



40

[ 式中、

p は、0、1、2、3、または4であり、

q は、2～10，000の整数であり；

50

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立に、不在であり、または ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

$R^c$  は、 $H$ 、または ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

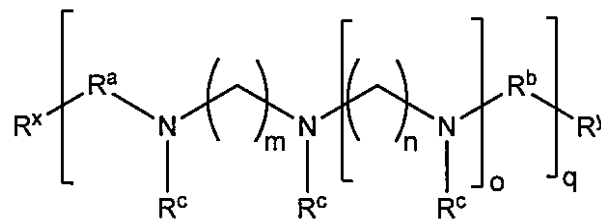
$R^x$  および  $R^y$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10 員の環を形成し、

ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合され、または ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換され、

$Y^-$  はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである ]、または薬学的に許容されるその塩である。

#### 【0045】

本発明のさらに別の態様において、主鎖ポリアミンは、式 (IV) の構造を含む化合物【化9】



(IV)

[ 式中、

$m$  は 0 ~ 15 の整数であり；

$n$  は 0 ~ 15 の整数であり；

$o$  は 0 ~ 10 の整数であり；

$q$  は 2 ~ 10, 000 の整数であり；

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

$R^c$  はそれぞれ独立に、 $H$ 、または ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ ) アリール、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキ

ル - COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル - COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

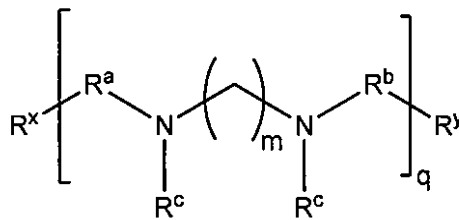
R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10員の環を形成し、

ここで、該3 ~ 10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル - COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル - COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1 ~ 4個の基で置換されている]、または薬学的に許容されるその塩である。

10

## 【0046】

本発明の別の態様において、主鎖ポリアミンは、式(V)の構造を含む化合物【化10】



20

(V)

[式中、

mは0 ~ 15の整数であり；

qは2 ~ 10, 000の整数であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル - COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル - COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

30

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル - COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル - COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10員の環を形成し、

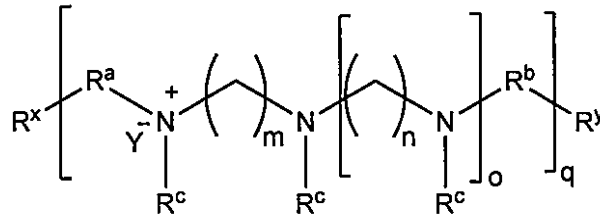
40

ここで、該3 ~ 10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル - COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル - COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1 ~ 4個の基で置換されている]である。

## 【0047】

本発明の一実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(VI)の構造を含む化合物

## 【化 1 1】



(VI)

10

[ 式中、

m は 0 ~ 15 の整数であり；

n は 0 ~ 15 の整数であり；

o は 0 ~ 10 の整数であり；

q は 2 ~ 10, 000 の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

20

R<sup>c</sup> はそれぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10 員の環を形成し、

30

ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

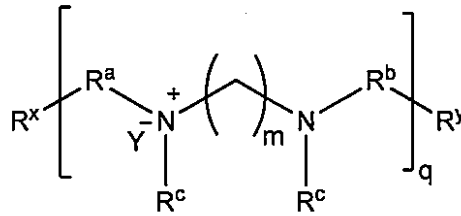
Y<sup>-</sup> は、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0048】

40

本発明の別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式 (VII) の構造を含む化合物

## 【化 1 2】



(VII)

10

[ 式中、

m は 0 ~ 15 の整数であり；

q は 2 ~ 10, 000 の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>c</sup> はそれぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

20

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒にあって、3 ~ 10 員の環を形成し、

ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

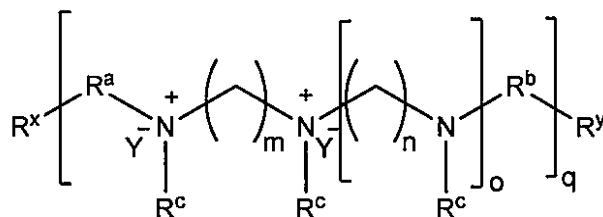
30

Y<sup>-</sup> は、ハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンである ] である。

## 【 0 0 4 9 】

本発明のさらに別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式 (VIIII) の構造を含む化合物

## 【化 1 3】



(VIII)

40

[ 式中、

m は 0 ~ 15 の整数であり；

50

n は 0 ~ 15 の整数であり ;  
 o は 0 ~ 10 の整数であり ;  
 q は 2 ~ 10 , 000 の整数であり ;

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり ;

10

R<sup>c</sup> はそれぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり ;

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒にあって、3 ~ 10 員の環を形成し、

ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており ;

20

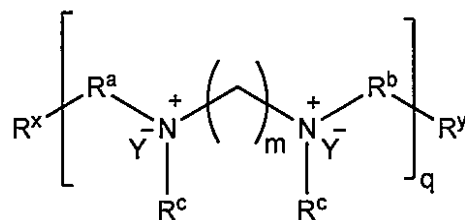
Y<sup>-</sup> はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである ]、または薬学的に許容されるその塩である。

【0050】

別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式 (IX) の構造を含む化合物

【化14】

30



(IX)

[ 式中、

40

m は 0 ~ 15 の整数であり ;  
 q は 2 ~ 10 , 000 の整数であり ;

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり ;

R<sup>c</sup> はそれぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(

50

(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10員の環を形成し、

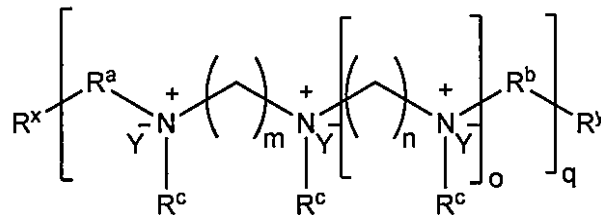
ここで、該3 ~ 10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1 ~ 4個の基で置換されており；

Y<sup>-</sup>はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]である。

### 【0051】

さらに別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(X)の構造を含む化合物

### 【化15】



(X)

[式中、

mは0 ~ 15の整数であり；

nは0 ~ 15の整数であり；

oは0 ~ 10の整数であり；

qは2 ~ 10, 000の整数であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10員の環を形成し、

ここで、該3 ~ 10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~

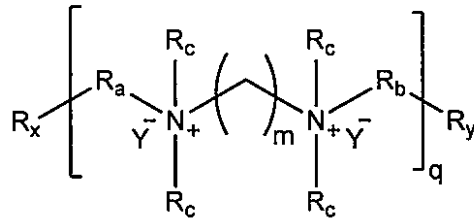
C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1~4個の基で置換されており；

Y<sup>-</sup>はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩である。

【0052】

別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(XI)の構造を含む化合物

【化16】



10

(XI)

[式中、

mは0~15の整数であり；

qは2~10,000の整数であり；

20

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

30

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3~10員の環を形成し、

ここで、該3~10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1~4個の基で置換されており；

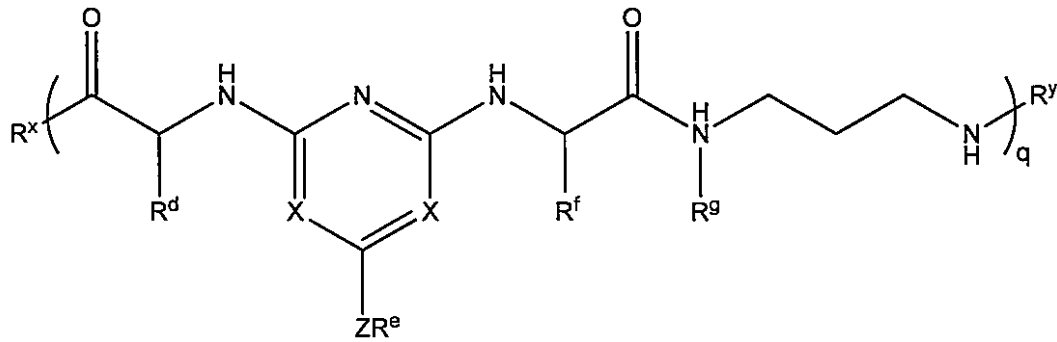
40

Y<sup>-</sup>はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩である。

【0053】

別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(XII)の構造を含む化合物

## 【化17】



(XII)

10

[ 式中、

q は 2 ~ 10, 000 の整数であり；

X はそれぞれ独立に、N または P であり；

Z は、NH、O、または S であり；

R<sup>d</sup> および R<sup>e</sup> は、それぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

20

R<sup>f</sup> および R<sup>g</sup> は、それぞれ独立に、H、もしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり、または R<sup>f</sup> および R<sup>g</sup> は、これらが結合している原子と一緒に 4 ~ 10 員の環を形成し、

30

ここで、該 4 ~ 10 員の環は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-C(O)O-、COOH-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、COOH-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-O-、-OH、-NH<sub>2</sub> から選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に 3 ~ 10 員の環を形成し、

ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている]、または薬学的に許容されるその塩である。

40

## 【0054】

別の実施形態において、本発明は、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

## 【0055】

50

別の態様において、本発明は、粘膜炎の治療に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。別の態様において、本発明は、口腔粘膜炎の治療に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

**【0056】**

別の態様において、本発明は、感染症の治療に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。別の態様において、本発明は、手術部位感染症の治療に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

10

**【0057】**

さらに別の態様において、本発明は、嚢胞性線維症に関連する肺感染症の治療に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、感染症が緑膿菌肺感染症である、嚢胞性線維症に関連する肺感染症の治療に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、バイオフィルムが緑膿菌肺中に存在する、緑膿菌肺感染症の治療に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

20

**【0058】**

別の態様において、本発明は、粘膜炎の予防に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。別の態様において、本発明は、口腔粘膜炎の予防に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

30

**【0059】**

別の態様において、本発明は、感染症の予防に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。別の態様において、本発明は、手術部位感染症の予防に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

40

**【0060】**

さらに別の態様において、本発明は、嚢胞性線維症に関連する肺感染症の予防に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、感染症が緑膿菌肺感染症である、嚢胞性線維症に関連する肺感染症の予防に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

50

(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、バイオフィルムが緑膿菌肺中に存在する、緑膿菌肺感染症の予防に使用するための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)または式(XII)による化合物を含む医薬組成物に関する。

【0061】

別の態様において、本発明は、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)による化合物を投与する工程を含む、粘膜炎、口腔粘膜炎、および感染症から選択される状態を治療する方法に関する。さらに別の態様において、本発明は、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)による化合物を投与する工程を含む、粘膜炎、口腔粘膜炎、および感染症から選択される状態を予防する方法に関する。

10

【0062】

図面の簡単な説明

非該当

【発明を実施するための形態】

【0063】

本発明は、新規な主鎖ポリアミンに関する。主鎖ポリアミンは、様々な構造のポリマーまたはコポリマーであり、ポリマー骨格に沿ってアミンおよびアンモニウム基を含む。

20

【0064】

主鎖ポリアミンは、アミン基の繰返し単位を含む；アミン基は、第二級、第三級、および第四級アンモニウム基であってもよい。アミン基は、脂肪族または芳香族であってもよい。

【0065】

さらに、本発明の主鎖ポリアミンは、様々な分子量である。

【0066】

主鎖ポリアミンは水溶性である。

【0067】

本発明は主鎖ポリアミンのポリマーまたはコポリマーを含む医薬組成物に関する。本発明は、抗菌薬、抗ウイルス薬および抗真菌薬としての主鎖ポリアミンの使用に関する。本発明はまた、主鎖ポリアミンによる粘膜炎および感染症を治療する方法に関する。主鎖ポリアミンのポリマーまたはコポリマーを含む、主鎖ポリアミンおよび医薬組成物は、多様な剤形で、および全身性または局所的投与のために投与することができる。

30

【0068】

本発明は、抗感染症薬として、主鎖ポリアミンのポリマーまたはコポリマーを含む主鎖ポリアミンおよび医薬組成物の使用に関する。主鎖ポリアミンのポリマーまたはコポリマーを含む主鎖ポリアミンおよび医薬組成物は、粘膜炎、感染症および特に手術部位感染症を含めて、細菌、真菌およびウイルス感染症の治療に使用することができる。

40

【0069】

主鎖ポリアミンはまた、感染を防止するために、様々な生体医療デバイスの表面および他の表面に被覆するために使用することができる。

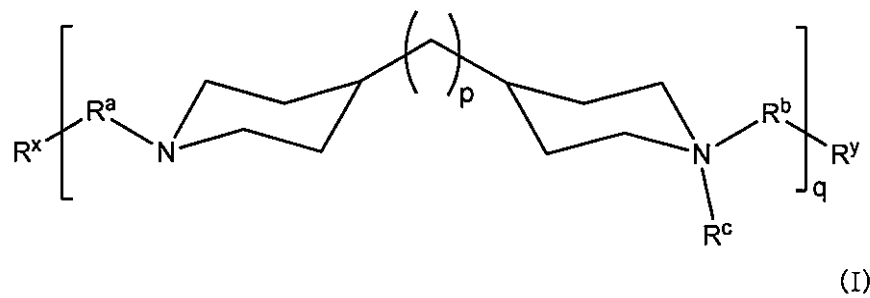
【0070】

特定の実施形態

本発明の一実施形態は、式(I)の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマ

ー

## 【化18】



10

[ 式中、

p は、0、1、2、3、または4であり、

q は、2 ~ 10, 000の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

20

R<sup>c</sup> は、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10員の環を形成し；

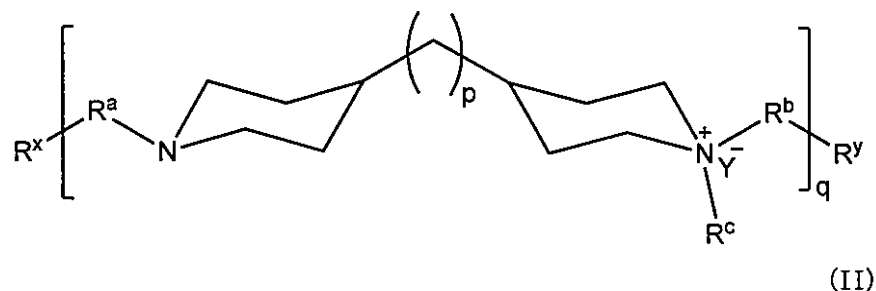
ここで、該3 ~ 10員の環は、場合により、ポリマーに結合され、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1 ~ 4個の基で置換されている]、または薬学的に許容されるその塩である。

30

## 【0071】

本発明の別の実施形態は、式 (II) の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマー

## 【化19】



40

[ 式中、

p は、0、1、2、3、または4であり、

50

q は、2 ~ 10, 000 の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

R<sup>c</sup> は、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10 員の環を形成し、

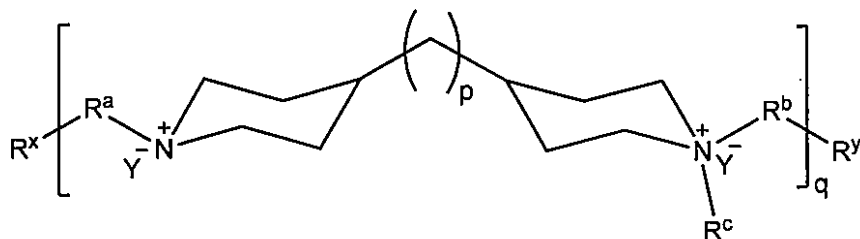
ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合され、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換され、

Y<sup>-</sup> は、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである ]、または薬学的に許容されるその塩である。

#### 【0072】

本発明の別の実施形態は、式 (III) の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマー

#### 【化20】



(III)

[ 式中、

p は、0、1、2、3、または 4 であり、

q は、2 ~ 10, 000 の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

R<sup>c</sup> は、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択

される置換もしくは非置換の基であり；

$R^x$  および  $R^y$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒にあって、3～10員の環を形成し、

ここで、該3～10員の環は、場合により、ポリマーに結合され、または( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ )アリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される1～4個の基で置換され、

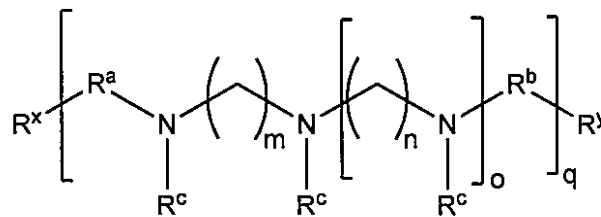
$Y^-$  はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩である。

10

【0073】

本発明の別の実施形態は、式(IV)の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマー

【化21】



(IV)

20

[式中、

$m$  は0～15の整数であり；

$n$  は0～15の整数であり；

$o$  は0～10の整数であり；

$q$  は2～10, 000の整数であり；

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ )アリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

30

$R^c$  はそれぞれ独立に、H、または( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ )アリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

40

$R^x$  および  $R^y$  は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒にあって、3～10員の環を形成し、

ここで、該3～10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ )アリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキルアミン、カルボニル、 $-O(O)C-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル- $COOH$ 、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、アミドから選択される1～4個の基で置換さ

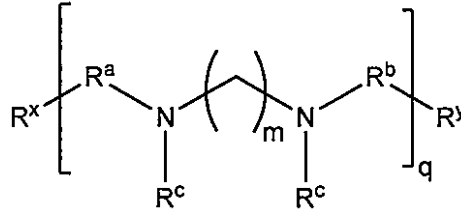
50

れている]、または薬学的に許容されるその塩である。

【0074】

本発明のさらに別の実施形態は、式(V)の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマー

【化22】



10

(V)

[式中、

mは0～15の整数であり；

qは2～10，000の整数であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

20

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3～10員の環を形成し、

30

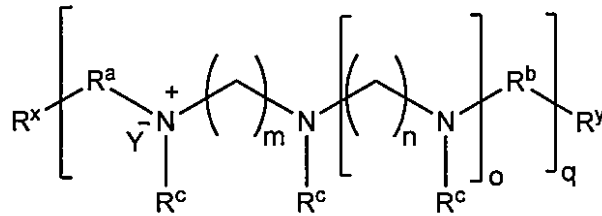
ここで、該3～10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1～4個の基で置換されている]である。

【0075】

本発明の一実施形態は、式(VI)の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマー

40

## 【化23】



(VI)

10

[ 式中、

mは0～15の整数であり；

nは0～15の整数であり；

oは0～10の整数であり；

qは2～10，000の整数であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

20

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3～10員の環を形成し、

30

ここで、該3～10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1～4個の基で置換されており；

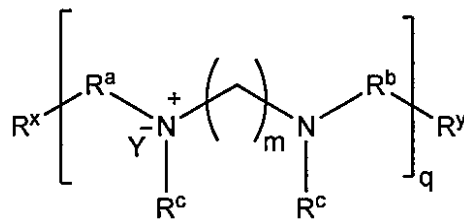
Y<sup>-</sup>は、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0076】

40

本発明の別の実施形態は、式(VII)の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマー

## 【化24】



(VII)

10

[ 式中、

mは0～15の整数であり；

qは2～10，000の整数であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

20

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒にあって、3～10員の環を形成し、

ここで、該3～10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1～4個の基で置換されており；

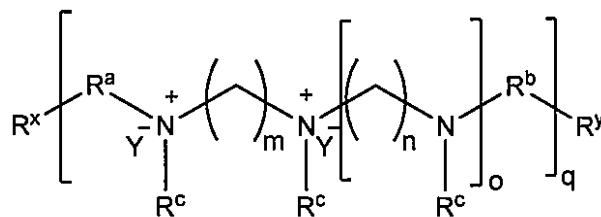
30

Y<sup>-</sup>は、ハロまたは任意の薬学的に許容されるアニオンである]である。

## 【0077】

本発明のさらに別の実施形態は、式(VIII)の構造を含む主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマー

## 【化25】



(VIII)

40

[ 式中、

mは0～15の整数であり；

50

n は 0 ~ 15 の整数であり；

o は 0 ~ 10 の整数であり；

q は 2 ~ 10, 000 の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

10

R<sup>c</sup> はそれぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒にあって、3 ~ 10 員の環を形成し、

ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

20

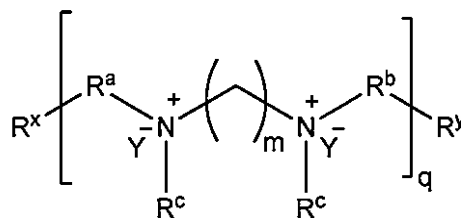
Y<sup>-</sup> はそれぞれ独立に、八員または任意の薬学的に許容されるアニオンである ]、または薬学的に許容されるその塩である。

【0078】

本発明のさらに別の実施形態において、主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマーは、式 (IX) の構造

30

【化26】



(IX)

40

[ 式中、

m は、0 ~ 15 の整数であり；

q は 2 ~ 10, 000 の整数であり；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立に、不在であり、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>c</sup> はそれぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロ

50

アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

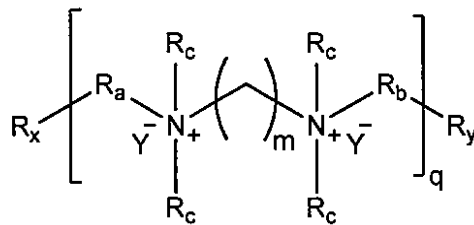
R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10員の環を形成し、

ここで、該3 ~ 10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1 ~ 4個の基で置換されており；

Y<sup>-</sup>はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]を含む。

【0079】

別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(XI)の構造を含む化合物【化27】



(XI)

[式中、

mは0 ~ 15の整数であり；

qは2 ~ 10, 000の整数であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3 ~ 10員の環を形成し、

ここで、該3 ~ 10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~

10

20

30

40

50

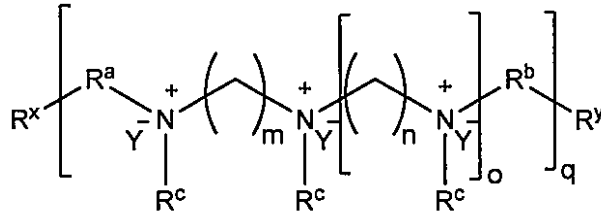
C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1~4個の基で置換されており；

Y<sup>-</sup>はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩である。

【0080】

本発明のさらに別の実施形態において、主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマーは、式(X)の構造

【化28】



(X)

[式中、

mは0~15の整数であり；

nは0~15の整数であり；

oは0~10の整数であり；

qは2~10, 000の整数であり；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それぞれ独立に、不在であり、または置換または非置換の(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>c</sup>はそれぞれ独立に、H、または(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換または非置換の基であり；

R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に、3~10員の環を形成し、

ここで、該3~10員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される1~4個の基で置換されており；

Y<sup>-</sup>はそれぞれ独立に、八口または任意の薬学的に許容されるアニオンである]、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0081】

別の実施形態において、主鎖ポリアミンポリマーまたはコポリマーは、式(XII)の構造

10

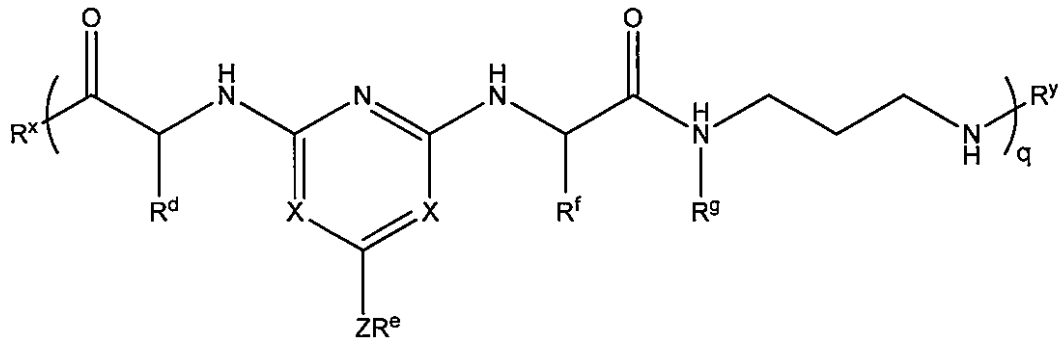
20

30

40

50

## 【化29】



(XII)

10

[ 式中、

q は 2 ~ 10, 000 の整数であり；

X はそれぞれ独立に、N または P であり；

Z は、NH、O、または S であり；

R<sup>d</sup> および R<sup>e</sup> は、それぞれ独立に、H、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり；

20

R<sup>f</sup> および R<sup>g</sup> は、それぞれ独立に、H、もしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される置換もしくは非置換の基であり、または R<sup>f</sup> および R<sup>g</sup> は、これらが結合している原子と一緒に 4 ~ 10 員の環を形成し、

30

ここで、該 4 ~ 10 員の環は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-C(O)O-、COOH-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、COOH-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-O-、-OH、-NH<sub>2</sub> から選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は、それぞれ独立に、薬学的に許容される末端基であり、またはこれらが結合している炭素と一緒に 3 ~ 10 員の環を形成し、

ここで、該 3 ~ 10 員の環は、場合により、ポリマーに結合されており、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルアミン、カルボニル、-O(O)C-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル-COOH、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミドから選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている]、または薬学的に許容されるその塩を含む。

40

## 【0082】

本発明の一実施形態において、主鎖ポリアミンはポリマーである。いくつかの実施形態において、ポリマーは、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、または式 (XII) のいずれかによる繰返し単位を有する化合物を含むモノマーを含んでいて

50

もよい。

【0083】

本発明の一実施形態において、主鎖ポリアミンはコポリマーである。いくつかの実施形態において、コポリマーは、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる少なくとも1種の単位を有する化合物を含むモノマーを含んでいてもよく、これらは1種またはそれ以上の他のモノマーもしくはオリゴマーまたは他の重合性基と共重合される。単独で、または式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる少なくとも1種の単位と組み合わせて使用されて、主鎖ポリアミンを形成してもよい、適したモノマーの非限定的な例を、表1または表2に示す。

10

【0084】

本発明の一態様において、主鎖ポリアミンは、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる2~10,000個の繰返し単位からなるポリマーまたはコポリマーである。いくつかの実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる2~50個の繰返し単位からなるポリマーまたはコポリマーである。さらなる実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる2~25個の繰返し単位からなるポリマーまたはコポリマーである。他の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる2~40個の繰返し単位からなるポリマーまたはコポリマーである。別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる5~30個の繰返し単位からなるポリマーまたはコポリマーである。さらに別の実施形態において、主鎖ポリアミンは、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる5~25個の繰返し単位からなるポリマーまたはコポリマーである。

20

30

【0085】

本発明の一態様において、主鎖ポリアミンは、約25,000g/mol未満の分子量を有する。本発明の別の態様において、主鎖ポリアミンは、約10,000g/mol未満の分子量を有する。本発明のさらなる態様において、主鎖ポリアミンは、約9,000g/mol未満の分子量を有する。本発明のさらに別の態様において、主鎖ポリアミンは、約5,000g/mol未満の分子量を有する。本発明のさらに別の態様において、主鎖ポリアミンは、約3,000g/mol未満の分子量を有する。本発明のさらに別の態様において、主鎖ポリアミンは、約10,000g/mol~約3,000g/molの分子量を有する。

40

【0086】

本発明の一態様において、主鎖ポリアミンは、場合により、薬学的に許容される末端基を独立に末端とする( $R_x$ および $R_y$ )。式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、または式(XII)のいずれかによる主鎖ポリアミンは、これらに限定するものではないが、H、( $C_1 \sim C_{10}$ )アルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアルキル、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_{14}$ )

50

アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルアミン、-O(O)C-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル-COOH、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル-COOH、-(O)CH<sub>3</sub>、-OH、アミド、グアニジノ基、塩化グアニジニウム基、グアニジノベンゼン基、ジヒドロキシ基、およびポリエチレングリコール基を含む末端基(R<sub>x</sub>およびR<sub>y</sub>)を末端としてもよい。

【0087】

本発明の一実施形態において、繰返し単位の数および分子量は、主鎖ポリアミンの合成によって制御される。本発明の好ましい主鎖ポリアミンを製造する方法ならびに繰返し単位の数および分子を制御する方法は、実施例3に記載されている。

【0088】

【表1】

表 1:主鎖ポリアミン	
ポリマーの説明	構造
ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパン)	
ポリ((1,1'-ジペンチル)-4,4'-ジピペリジン) <10KDa/>3KDa	
ポリ((1,1'-ジペンチル)-4,4'-ジピペリジン) Mw = 8034 (1:1)	
ポリ((1,1'-ジペンチル)-4,4'-ジピペリジン) Mw = 8710 (1:1)	
ポリ(1,3-ビス(1,4-シクロヘキシル)ピペリジン-4-イル)プロパン) Mw = 3116	
ポリ(1,3-ビス(1,6-ジメチレンピペリジン)ピペリジン-4-イル)プロパン)	
4,4'-トリメチレンジピペリジン/ジブチルエーテルヘプタメル	

【0089】

10

20

30

40

【表 2】

表1:主鎖ポリアミン		
ポリマーの説明	構造	
ポリ(1,3-ビス(1-ペンチル ピペリジン-4-イル)プロ パン >10 KDa		10
ポリ(1,3-ビス(1-ペンチル ピペリジン-4-イル)プロ パン Mw = <902		20
ポリ(1,3-ビス(1-ペンチル ピペリジン-4-イル)プロ パン Mw = 20667		20
ポリ(1,3-ビス(1-ペンチル ピペリジン-4-イル)プロ パン Mw = 3773		20
ポリ(1,3-ビス(1-ペンチル ピペリジン-4-イル)プロ パン Mw = 2676		20
ポリ(1,3-ビス(1-ペンチル ピペリジン-4-イル)プロ パン Mw = 2159		20
ポリ(1,3-ビスN-(ジメチル レン)ピペリジン-4-イル)ア ロパン) >10KDa		30
ポリ(1,3-ビス(1,5-ジメチ ベンゼン)ピペリジン-4- イル)プロパン) >10KDa		40
ポリ(1,3-ビスN-(1,4-ジメ チベンゼン)ピペリジン-4 -イル)プロパン) >10KDa		40

【 0 0 9 0 】

【表3】

表1:主鎖ポリアミン	
ポリマーの説明	構造
ピリジンエンドキャップ 化ポリ(4,4'-プロパン-1,3- ジイルビス[1-(4-(ブトキシ ブチル)ピペリジン]) <3KDa>1KDa	
ピリジンエンドキャップ 化ポリ(4,4'-プロパン-1,3- ジイルビス[1-(4-(ブトキシ ブチル)ピペリジン]) <3KDa>1KDa	
ピペリジンエンドキャッ プ化ポリ(4,4'-プロパン-1, 3-ジイルビス[1-(4-(ブトキ シブチル)ピペリジン]) <3KDa>1KDa	
グリシドール(1:1)修飾ポ リ(トリメチレンジピペリ ジン/グルタルアルデヒド /ピペリジン) >10KDa; 1:0.8:0.2	
<10KDa>3KDa; 1:0.8:0.2	
ピペリジンエンドキャッ プ化ポリ(1,1'-ジペンチル) -4,4'-ジピペリジン) Mw = 3579; 1:0.8:0.2	
ピペリジンエンドキャッ プ化ポリ(1,1'-ジペンチル) -4,4'-ジピペリジン) Mw = 6954; 1:0.8:0.2	
ピペリジンエンドキャッ プ化ポリ(1,1'-ジペンチル) -4,4'-ジピペリジン) <10KDa>3KDa; 1:0.8:0.2	

【0091】

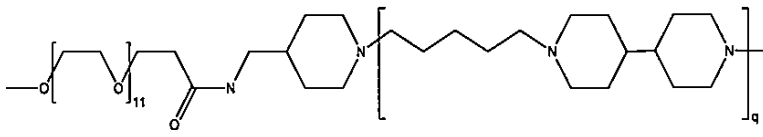
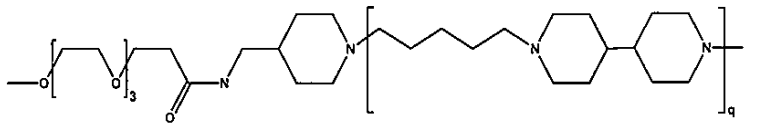
10

20

30

40

【表 4】

表1:主鎖ポリアミン		
ポリマーの説明	構造	
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12 ピペリジン) Mw = 7757; 0.6:1:0.4	 <p>The structure shows a linear polyamine chain. On the left, there is a PEG12 block represented as <math>-(O-CH_2-CH_2)_n-</math> with <math>n=11</math> and a terminal oxygen atom. This is connected via an amide linkage to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a long aliphatic chain that contains two more piperazine rings, forming a bis-piperazine block. The entire chain is enclosed in brackets with a subscript <math>q</math>.</p>	10
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12 ピペリジン) Mw = 4213; 0.8:1:0.2		20
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12 ピペリジン) 0.8:1:0.2		
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12 ピペリジン) Mw = 8423; 0.8:1:0.4		
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12 ピペリジン) Mw = 3301; 0.8:1:0.4		
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12 ピペリジン) <10KDa>3KDa; 0.6:1:0.4		
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12 ピペリジン); >10KDa; 0.8:1:0.2		
ポリ(4,4'-ジピペリジン/ グルタルアルデヒド/ピペ リジン-PEG4 MW = 8322, 1: 0.8:0.2	 <p>The structure is similar to the one above but with a PEG4 block, represented as <math>-(O-CH_2-CH_2)_3-</math> with a terminal oxygen atom. The rest of the chain, including the piperazine rings and the long aliphatic chain, is identical to the previous structures.</p>	30
ポリ(4,4'-ジピペリジン/ グルタルアルデヒド/ピペ リジン-PEG4 MW = 3791, 1: 0.8:0.2		40
ポリ(4,4'-ジピペリジン/ グルタルアルデヒド/ピペ リジン-PEG4 MW = 4368, 1: 0.8:0.4		

【 0 0 9 2 】

【表5】

表1:主鎖ポリアミン	
ポリマーの説明	構造
ポリ(4,4'-ジピペリジン/ グルタルアルデヒド/ピペ リジン-PEG4 MW = 4488, 1: 0.8:0.4	
ポリ(4,4'-ジピペリジン/ グルタルアルデヒド/ピペ リジン-PEG4 MW <10KDa/>3KDa 画 分; 1: 0.8:0.4	
スペルミジン(N4-ブタン 酸アミド)/グリオキサール ポリマー Mw = 3002; 1:1	
スペルミジン(N4-ブタン 酸アミド)/グリオキサール ポリマー Mw = <963; 1:1	
スペルミジン(N4-ヘキサ ン酸アミド)/グリオキサ ールポリマー <10K	
スペルミジン(N4-プロピ オン酸アミド)/グリオキ サルポリマー >10K	
ピペリジンエンドキャッ プ化ポリ(N1,N6-ジメチ ル-N1,N6-ジペンチルヘ キサン-1,6-ジアミン) <3KDa/>1KDa; 1:0.8:0.2	
ピペリジンエンドキャッ プ化ポリ(N1,N6-ジメチ ル-N1,N6-ジエチルヘキ サン-1,6-ジアミン) <3KDa/>1KDa; 1:0.8:0.2	
ピペリジンエンドキャッ プ化ポリ(N1,N6-ジメチ ル-N1,N6-ジブチルヘキ サン-1,6-ジアミン) <3KDa/>1KDa; 1:0.8:0.2	

10

20

30

40

【表 6】

表1:主鎖ポリアミン		
ポリマーの説明	構造	
ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパン) $<10\text{KDa}>3\text{KDa}$ ; 1:0.8:0.2		10
ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパン) $<3\text{KDa}>1\text{KDa}$ ; 1:0.8:0.2		10
ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ブチルピペリジン-4-イル)プロパン) $<10\text{KDa}>3\text{KDa}$ ; 1:0.8:0.2		10
ピペリジンエンドキャップ化ポリ(N1,N6-ジベンジル-N1,N6-ジペンチルヘキサン-1,6-ジアミン)		20
ピペリジンエンドキャップ化ポリ(N1,N6-ジペンチルヘキサン-1,6-ジアミン)		30
4-(テトラエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパン) $<10\text{KDa}>3\text{KDa}$ ; 1:0.8:0.2		40
4-(ドデカエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパン)		40

【 0 0 9 4 】

【表7】

表1:主鎖ポリアミン	
ポリマーの説明	構造
ポリ{N1-エチレン-N1,N1,N6,N6-テトラメチル-N6-プロピレンヘキサン-1,6-ジアミニウムクロリド}	
ポリ(6-((3-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸) <10KDa>3KDa; 1.24:1	

10

表1:主鎖ポリアミン	
ポリマーの説明	構造
ポリ(5-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸) <10KDa>3KDa; 1.2:1	
ポリ(5-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸) >10KDa; 1.2:1	
ポリ(6-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸) <10KDa>3KDa; 1.2:1	
ポリ(6-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸) >10KDa; 1.2:1	
ポリ(8-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-8-オキソオクタン酸) <10KDa>3KDa; 1.2:1	

20

30

40

【表 8】

表1:主鎖ポリアミン	
ポリマーの説明	構造
ポリ(8-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-8-オキソオクタン酸) >10KDa; 1.2:1	
ポリ(1-(3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-(4-ウレイドブチル)尿素) <10KDa/>3KDa; 1.2:1	
ポリ(1-(3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-(4-ウレイドブチル)尿素) >10KDa; 1.2:1	

10

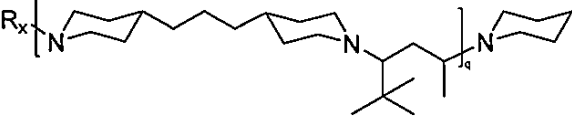
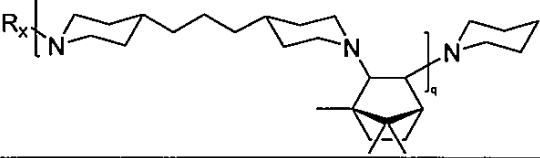
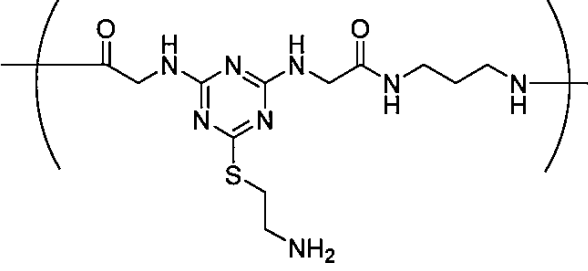
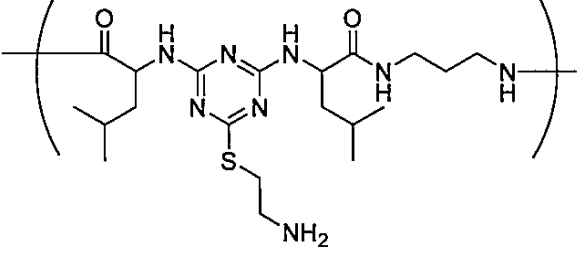
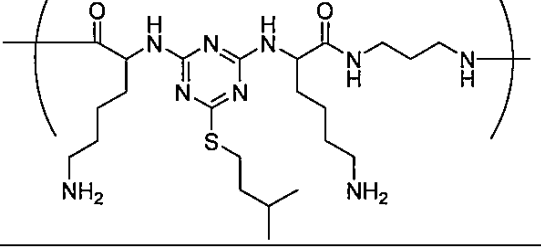
20

【 0 0 9 6 】

【表 9】

表1:主鎖ポリアミン			
ポリマーの説明	構造		
ポリ(1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジイウムブロミド) 1:1 ジエステル/ジアミン		10	
ポリ(1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジイウムブロミド) 1:1 ジエステル/ジアミン			20
ポリ(1-(2-((8-アミノオクチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジイウムブロミド) 1:1 ジエステル/ジアミン			
ポリ(1-(2-((8-アミノオクチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジイウムブロミド) 1:2 ジエステル/ジアミン		40	
ポリ(トリメチレンジピペリジン-co-ピペリジン-co-2,3-ブタンジオン) >10KDa			
ポリ(トリメチレンジピペリジン-co-ピペリジン-co-2,3-ブタンジオン) <10KDa			
ポリ(ジピペリジン-co-ピペリジン-co-2,3-ブタンジオン) >10KDa			

【表10】

表1:主鎖ポリアミン	
ポリマーの説明	構造
ポリ(ジピペリジン-co-ピペリジン-co-2,3-ブタンジオン) <10KDa	
ポリ(トリメチレンジピペリジン:ピペリジン-co-2,2-ジメチル-3,5-ヘキサジオン)	
ポリ(トリメチレンジピペリジン:ピペリジン-co-(±)-カンファ-キノン)	
ポリ((4-((2-アミノエチル)チオ)-6-((2-((3-アミノプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)グリシン) >10KDa	
ポリ((4-((2-アミノエチル)チオ)-6-((2-((3-アミノプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)グリシン) <3KDa>1KDa	
ポリ((4-((2-アミノエチル)チオ)-6-((1-((3-アミノプロピル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ロイシン) <10KDa>3KDa	
ポリ((4-((2-アミノエチル)チオ)-6-((1-((3-アミノプロピル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ロイシン) <3KDa>1KDa	
ポリ((4-((6-アミノ-1-((3-アミノプロピル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)アミノ)-6-(イソペンチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)リシン) <3KDa>1KDa	

10

20

30

40

【0098】

本発明の実施形態において、主鎖ポリアミンは、所望の治療効果を実現するのに有効な量で投与される。当業者なら、治療される個体および状態に応じて主鎖ポリアミンの有効量を決定することが可能である。

【0099】

50

本発明の一実施形態において、主鎖ポリアミンは、あらゆる形態の粘膜炎の治療に使用され、口腔粘膜炎を治療するのに使用される場合特に有効である。治療には、開示されている主鎖ポリアミンの予防的および治療的使用ならびに主鎖ポリアミンを含む開示されている医薬組成物の使用が含まれる。所望の予防効果には、主鎖ポリアミンまたは主鎖ポリアミンを含む医薬組成物の適用または投与を介して、粘膜炎の予防および抑制、粘膜炎の重症度の軽減、粘膜炎の病変のサイズの減少、および粘膜炎発症の可能性の低減が含まれる。所望の治療効果には、粘膜炎に関連する不快感の寛解および/または粘膜炎の病変の治療速度の増加が含まれる。

#### 【0100】

別の実施形態において、主鎖ポリアミンおよび主鎖ポリアミンを含む医薬組成物は、すべての形態のSSIを治療するために使用することができる。治療には、開示されている主鎖ポリアミンの予防的および治療的使用および主鎖ポリアミンを含む開示されている医薬組成物の使用が含まれる。所望の予防的使用は、SSIを発症する可能性を防止および/または低減するための、術後の手術創への主鎖ポリアミンまたは主鎖ポリアミンを含む医薬組成物の即時投与である。別の所望の予防的使用は、SSIを発症する可能性を防止するまたは低減するために、術前の主鎖ポリアミンまたは主鎖ポリアミンを含む医薬組成物の投与である。所望の治療効果には、主鎖ポリアミンまたは主鎖ポリアミンを含む医薬組成物の適用または投与を介した、存在するSSIの治療が含まれる。

#### 【0101】

本発明の主鎖ポリアミンを、単独でまたは主鎖ポリアミンを含む医薬組成物中で投与してもよい。適した医薬組成物は、主鎖ポリアミンおよび1種またはそれ以上の薬学的に許容される添加剤を含んでいてもよい。該ポリマーが投与される形態は、一つには投与される経路に基づいて、例えば、粉剤、錠剤、カプセル剤、液剤、または乳剤である。主鎖ポリアミンは、例えば、局所的に、経口で、鼻腔内に、エアロゾルによってまたは直腸内に投与することができる。適した添加剤には、これらに限定するものではないが、ゼラチン、アルブミン、ラクトース、デンプン、安定剤、融解剤、乳化剤、塩および緩衝剤のような無機または有機物質が含まれる。軟膏剤、クリーム剤およびゲル剤のような局所用製剤のための適した薬学的に許容される添加剤には、これらに限定するものではないが、アルブミン、メチルセルロース、またはコラーゲン基質を加えた、市販されている不活性ゲルまたは液体が含まれる。

#### 【0102】

主鎖ポリアミンおよび主鎖ポリアミンを含む医薬組成物は、単独でまたは1種もしくはそれ以上の追加の薬物と組み合わせて投与してもよい。本発明の、主鎖ポリアミンおよび主鎖ポリアミンを含む医薬組成物と組み合わせて投与される追加の薬物には、抗生物質および粘膜炎およびSSIの治療または予防のために予防的および/または治療的に使用されるものを含めた他の化合物が含まれる。追加の薬物を、主鎖ポリアミンまたは主鎖ポリアミンを含む医薬組成物と同時に投与してもよい。また、追加の薬物を主鎖ポリアミンまたは主鎖ポリアミンを含む医薬組成物と順次に投与してもよい。主鎖ポリアミンを含む医薬組成物はまた、粘膜炎およびSSIの治療または予防のために予防的および/または治療的に使用される薬物をさらに含んでいてもよい。

#### 【実施例】

#### 【0103】

#### 〔実施例1〕

In vitro 試験

実施例1-1: 細胞毒性アッセイ、RPTEC細胞

哺乳動物細胞の細胞毒性アッセイを、ヒト腎臓近位尿細管上皮細胞(RPTEC-Cambrex CC-2553)を用いて実施した。細胞を96ウェルプレートに3,000細胞/ウェル(RPTEC)で播種し、37°Cで一晩インキュベートした。化合物をウェルに添加し、細胞を4日間インキュベートした。アラマブルーを一組のプレートに添加し、4時間インキュベートした。プレートを、化合物を添加した時(時間ゼロ)および

10

20

30

40

50

試験の終端で解読した。製造者の指示書に従って530nm(励起)および590nm(蛍光)を用いて蛍光を解読した。50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)を、極大シグナル-時間ゼロにおける値の50%として計算した。

【0104】

表2は、選択された化合物に対する腎臓近位尿細管上皮細胞IC<sub>50</sub>を示す。

【0105】

実施例1-2:細胞毒性アッセイ、ヒト肺上皮細胞

ヒト肺上皮細胞に対する該ポリマーの細胞毒性を、ヒト肺上皮細胞癌細胞株(A549-ATCC #CCL-185)を用いて実施した。細胞を96ウェルプレートにおいて、5%CO<sub>2</sub>と7で96時間インキュベートした。CellTiter-Glo(登録商標)(Promega)試薬をプレートに添加した。ルシフェリンとATPとのルシフェラーゼ触媒反応に起因するルミネセンスを、製造者の推奨するプロトコールに従って測定することによって、プレートを解読した。ATPの濃度は、細胞生存率に直接的に正比例する;したがって、より高いルミネセンスは高い細胞生存率の尺度となる。

【0106】

表2は、選択された化合物に対するヒト肺上皮細胞IC<sub>50</sub>を示す。

【0107】

実施例1-3:赤血球溶解アッセイ

新鮮な洗浄した赤血球を1%のヘマトリット値で含むダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水中において、化合物を、37で一晩インキュベートした。インキュベーション後、プレートを遠心分離し、上清を平底の96ウェルプレートに移した。上清を、製造者の指示書に従ってQuantiChromヘモグロビン測定キットを用いて評価した。IC<sub>50</sub>値をGraphPad Prismを用いて計算した。

【0108】

表2は、選択された化合物に対するIC<sub>50</sub>値を示す。

【0109】

実施例1-4:最小発育阻止濃度アッセイ

最小発育阻止濃度(MIC)アッセイは、インキュベーション後、試験生物体の増殖を阻害するのに必要な抗菌薬の最小濃度を決定する。抗菌薬活性を有する化合物を特定するために、内部標準生物体パネルに対してMICアッセイを行なった。続いて、MICアッセイを他の特定化された微生物パネルに対して繰り返した。アッセイを以下の臨床関連微生物に対して実施した:スタフィロコッカス・アウレウス亜種アウレアス(*Staphylococcus aureus subsp. aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミス(*Staphylococcus epidermis*)、大腸菌、緑膿菌、およびインフルエンザ菌。該化合物を、殺菌活性、殺菌の時間経過、*in vitro*で増殖された組織の培養細胞に対する毒性に関して試験し、場合によりは*in vivo*での抗菌活性に関して試験した。

【0110】

MICアッセイを、Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 2006, vol. M100-S15, Fifteenth Informational Supplement, NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087に従って実施した。

【0111】

試験されるポリマーを、830または1000μg/mLの最終濃度で0.85%生理食塩水に溶解し、pHを7.0に調整した。次いで、該溶液を0.22μmのフィルターを通してろ過滅菌した。96ウェルマイクロタイタープレート中にカチオンと共に等分されたミューラー-ヒントン培養液中で、ポリマーの2倍の段階希釈を調製した。次いで、プレートに対象とする生物体を5×10<sup>5</sup>細胞/mLで播種し、35で18~24時間インキュベートした。590nmにおいて光学濃度(OD)を読み取り、微生物の増殖を

10

20

30

40

50

評価した ( $OD > 0.1$  は、増殖とみなされる； $OD < 0.1$  は、増殖阻害とみなされる)。MIC 値は、増殖を阻害する化合物の最小濃度である；したがって、より高い MIC 値は、より低い効力を示し、MIC がより低く評価された場合は、より高い効力を示す。

【0112】

臨床的に関連する微生物に対する代表的な主鎖ポリアミンの MIC 値を表 2 に示す。

【0113】

【表11】

表 2: 代表的な主鎖ポリアミンの In vitro の結果  
細胞毒性アッセイ [腎臓上皮  $IC_{50}$ ]、  
赤血球溶解アッセイ [溶血  $IC_{50}$ ]、  
および臨床的に関連する微生物に対する MIC 値

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮 $IC_{50}$ )	肺上皮 $IC_{50}$	赤血球溶解 (溶血 $IC_{50}$ )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス (MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス (MIC)	大腸菌 (MIC)	緑膿菌 (MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/グルタルアルデヒ ド >10K	1.5	3	<6.25	8.0	2.0	8.0	16.0	32.0
4,4'-ジピペリジン/グルタ ルアルデヒド <10K	1.5	5	11	1.0	0.3	4.0	8.0	64.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/1,4-シクロヘキサ ンジオン (1:1) <10K	10	57	4419	128.0	16.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/2,6-ピリジンジカ ルボキサリデヒド >10K	1.5	23	3475	128.0	16.0	16.0	64.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/ジブチルエーテル ヘプタメル	16	12	1310	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/グルタルアルデヒ ド (1:1.5) <10K	4	171	2485	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/グルタルアルデヒ ド (1:1.5) >10K	5	4	1923	8.0	2.0	4.0	16.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/グルタルアルデヒ ド (1:2.5) <10K	2	17	6400	128.0	16.0	32.0	128.0	32.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/グルタルアルデヒ ド (1:3.5) <10K	2	23	6400	128.0	16.0	32.0	128.0	64.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/グルタルアルデヒ ド <10K	331	2859	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/グリオキサール > 10K	1.5	11	40	32.0	8.0	64.0	64.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/イソフタルジカル ボキサリデヒド >10K	1.5	11	33	16.0	8.0	16.0	32.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/テレフタルジカル ボキサリデヒド >10K	1.5	17	36	64.0	8.0	64.0	128.0	128.0

【0114】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解 (溶血IC <sub>50</sub> )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス(MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/ジブチルエーテル ポリマー(ピリジン末端)- 水素化。HCl塩 1-3K	1.5	4	1476	64.0	4.0	8.0	128.0	16.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/ジブチルエーテル ポリマー (ピリジン末端)- 水素化。HCl塩 1-3K	1.5	4	3918	128.0	8.0	32.0	128.0	128.0
4,4'-トリメチレンジピペ リジン/ジブチルエーテルポ リマー (ピペリジン末端)- 水素化。HCl塩 1-3K	2	7	1596	128.0	8.0	16.0	128.0	32.0
グリシドール修飾ポリ4,4' -トリメチレンジピペリジ ン/グルタルアルデヒド (1:1)	1	6	3200	8.0	2.0	16.0	16.0	128.0
ポリ(0.2:0.8:1 Me-PEG12- ピペリジン:ジピペリジン: グルタルアルデヒド); <10K 分子量カット	17	--	>3200	16.0	4.0	64.0	128.0	128.0
ポリ(0.2:0.8:1 Me-PEG4- ピペリジン:ジピペリジ ン:グルタルアルデヒド); <10K 分子量カット	18	--	>3200	32.0	2.0	16.0	32.0	128.0
ポリ(0.2:0.8:1 ピペリジン: ジピペリジン:グルタルア ルデヒド); <10K 分子量 カット	7	--	>3200	2.0	0.5	16.0	64.0	128.0
ポリ(1:1 ジピペリジン:グ ルタルアルデヒド); <10K 分子量カット	2	6	270	32.0	4.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジ ピペリジン/グルタルアル デヒド (1:1)), >10K	2	4	164	1.0	0.3	16.0	32.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジ ピペリジン/グルタルアル デヒド (1:1)), <10K	2	--	203	2.0	0.5	32.0	32.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジ ピペリジン/グルタルアル デヒド/ピペリジン (0.8:1:0.2)), <10K	5	18	3200	1.0	0.3	16.0	32.0	128.0
ポリ(4,4'-トリメチレンジ ピペリジン/グルタルアル デヒド/ピペリジン (0.8:1:0.2)), >10K	1	5	108	0.5	0.1	4.0	8.0	128.0
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グ ルタルアルデヒド/ピペリ ジン-PEG12 (0.8:1:0.2)) Mw <10K	15.5	40.6	>3200	16.0	2.0	128.0	128.0	128.0

10

20

30

40

【表 1 3】

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解 (溶血IC <sub>50</sub> )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス(MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン-PEG12 (0.8:1:0.2)) Mw >10K	6.8	18.8	344	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン-PEG12 (0.8:1:0.4)), Mw <10K	23.8	81.4	>3200	32.0	8.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン-PEG12 (0.8:1:0.4)), Mw >10K	5.7	16.3	355	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン-PEG4 (0.8:1:0.2)), Mw <10K	15.6	44.3	>3200	16.0	4.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン-PEG4 (0.8:1:0.2)), Mw >10K	5.8	17	305	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン-PEG4 (0.8:1:0.4)), Mw <10K	7.1	13.5	1147	8.0	2.0	64.0	128.0	128.0
ポリ(4,4'-ジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン-PEG4 (0.8:1:0.4)), Mw >10K	7.4	20	1383	16.0	2.0	64.0	128.0	128.0
スペルミジン(N4-ブタン酸アミド)/グリオキサールポリマー >10K	48	562	2678	128.0	32.0	128.0	128.0	128.0
スペルミジン(N4-ブタン酸アミド)/グリオキサールポリマー <10K	2199	5119	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
スペルミジン(N4-ヘキサ酸アミド)/グリオキサールポリマー <10K	688	4626	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
スペルミジン(N4-プロピオン酸アミド)/グリオキサールポリマー >10K	1542	5108	>6400	128.0	128.0	128.0	128.0	128.0
ポリ(N,N'-ジメチル-1,6-ジアミノヘキサン/グルタルアルデヒド/ピペリジン) [0.8:1:0.2]	2	23	>3200	8.0	0.5	16.0	128.0	>128
ポリ(N,N'-メチル-1,6-ジアミノヘキサン/グリオキサール/ピペリジン) [0.8:1:0.2]	>512	140	>3200	>128	64.0	>128	>128	>128

10

20

30

40

【表 1 4】

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解 (溶血IC <sub>50</sub> )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス(MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
ポリ(N,N'-ジメチル-1,6-ジアミノヘキサン/コハク酸アルデヒド/ピペリジン) [0.8:1:0.2]	38	302	>3200	>128	32.0	>128	>128	>128
ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン{0.8:1:0.2})	1	0.5	71	4.0	1.0	4.0	16.0	32.0
グリシドール(1:1)修飾ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン{0.8:1:0.2})	1	4	24	1.0	0.3	1.0	16.0	16.0
ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン{0.8:1:0.2})	3	1	455	16.0	2.0	8.0	64.0	>128
ポリ(トリメチレンジピペリジン/コハク酸アルデヒド/ピペリジン{0.8:1:0.2})	29	8	>3200	>128	16.0	>128	>128	>128
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12ピペリジン{0.6:1:0.4})	9	25	>3200	8.0	0.5	32.0	128.0	>128
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG4ピペリジン{0.6:1:0.4})	3	10	144	2.0	0.5	16.0	64.0	>128
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン)	4	8	>3200	4.0	0.3	32.0	128.0	>128
ポリ(N,N'-ジベンジル-1,6-ジアミノヘキサン/グルタルアルデヒド/ピペリジン) [0.8:1:0.2]; +3K -10K 画分	11	29	116	>128	32	64	>128	>128
ポリ(1,6-ジアミノヘキサン/グルタルアルデヒド/ピペリジン)[0.8:1:0.2]; +3K -10K 画分	0.3	1	>3200	0.5	0.1	2.0	4.0	64.0
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12ピペリジン{0.8:1:0.2}); +10K 画分	3	2.6	77	1.0	0.3	8.0	32.0	128.0
ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG4ピペリジン{0.8:1:0.2}); +3K -10K 画分	1	0.5	>3200	8.0	1.0	2.0	32.0	16.0
ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12ピペリジン{0.8:1:0.2}); +3K -10K 画分	1	1	232	8.0	1.0	2.0	32.0	32.0

10

20

30

40

【 0 1 1 7】

【表 15】

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解 (溶血IC <sub>50</sub> )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス(MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン{0.8:1:0.2}); +3K -10K 画分	4	5	>3200	4.0	0.5	32.0	128.0	>128
ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン{0.8:1:0.2}); +3K -10K 画分	1	0.3	16	4.0	1.0	2.0	16.0	32.0
ポリ(N,N'-エタン-1,2-ジイルジピペリジン-4-カルボキサミド/グルタルアルデヒド/ピペリジン)	5	--	>3200					
ポリ(N,N'-エタン-1,2-ジイルジピペリジン-4-カルボキサミド/グルタルアルデヒド/PEG-4ピペリジン)	8	--	>3200					
ポリ{6-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸} <10k/>3k; 1.2:1	3	8	239	16	2	4	64	16
ポリ{6-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸} >10k; 1.2:1	1	2	6	8	1	2	4	>128
ポリ{6-((3-(4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸} <10k/>3k; 1.24:1	>512	>512	2659	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ{8-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-8-オキソオクタン酸} <10k/>3k; 1.2:1	4	15	42	128	4	4	128	16
ポリ{8-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-8-オキソオクタン酸} >10k; 1.2:1	0.4	2	4	16	2	4	16	>128

10

20

30

40

【表 16】

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解 (溶血IC <sub>50</sub> )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス(MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
ポリ{1-(3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-(4-ウレイドブチル)尿素} <10k/>3k; 1.2:1	7	46	>3200	128	16	8	>128	64
ポリ{1-(3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-(4-ウレイドブチル)尿素} >10k; 1.2:1	1	2	8	16	2	2	16	>128
ポリ{5-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸} <10k/>3k; 1.2:1	2	7	811	4	1	4	16	16
ポリ{5-((3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸} >10k; 1.2:1	1	2	10	4	0.5	2	4	>128
ポリ{1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムクロリド} 1:1	10	NA	>3200	>128	16	>128	>128	>128
ポリ{1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムクロリド} 1:1	13	NA	767	16	4	16	128	>128
ポリ{1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムクロリド} 1:2	24	NA	>3200	>128	32	32	>128	>128

10

20

30

40

【表 17】

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解 (溶血IC <sub>50</sub> )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス(MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
ポリ{1-(2-((8-アミノオク チル)アミノ)-2-オキシエ チル)-4-(カルボキシメチ ル)-1,4-ジアザピシクロ[2. 2.2]オクタン-1,4-ジウム クロリド} 1:1	16	NA	>3200	>128	32	>128	>128	>128
ポリ{1-(2-((8-アミノオク チル)アミノ)-2-オキシエ チル)-4-(カルボキシメチ ル)-1,4-ジアザピシクロ[2. 2.2]オクタン-1,4-ジウム クロリド} 1:2	24	NA	>3200	128	16	>128	>128	>128
ポリ{(4-((2-アミノエチル) チオ)-6-((2-((3-アミノプロ ピル)アミノ)-2-オキシエ チル)アミノ)-1,3,5-トリア ジン-2-イル)グリシン} >10KDa	9	69	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ{(4-((2-アミノエチル) チオ)-6-((1-((3-アミノプロ ピル)アミノ)-4-メチル-1- オキシペンタン-2-イル)ア ミノ)-1,3,5-トリアジン-2- イル)ロイシン} <10KDa/>3KDa	284	>512	1620	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ{(4-((2-アミノエチル) チオ)-6-((1-((3-アミノプロ ピル)アミノ)-4-メチル-1- オキシペンタン-2-イル)ア ミノ)-1,3,5-トリアジン-2- イル)ロイシン} <3KDa/>1KDa	214	>512	2381	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ{(4-((2-アミノエチル) チオ)-6-((2-((3-アミノプロ ピル)アミノ)-2-オキシエ チル)アミノ)-1,3,5-トリア ジン-2-イル)グリシン} <3KDa/>1KDa	57	>512	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ{(4-((6-アミノ-1-(3- アミノプロピル)アミノ)-1 -オキシヘキサン-2-イル) アミノ)-6-(イソペンチル チオ)-1,3,5-トリアジン-2- イル)リシン} <3KDa/>1KDa	137	>512	>3200	>128	32	>128	>128	>128

10

20

30

40

【表 1 8】

ポリマーの説明	細胞毒性 (腎臓上皮IC <sub>50</sub> )	肺上皮IC <sub>50</sub>	赤血球溶解 (溶血IC <sub>50</sub> )	スタフィロコッカス・ アウレウス亜種 アウレアス(MIC)	スタフィロコッカス・ エピデルミス(MIC)	大腸菌(MIC)	緑膿菌(MIC)	インフルエンザ菌 (MIC)
ポリ(トリメチレンジピペ リジン-co-ピペリジン-co-2 ,3-ブタンジオン) >10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ(トリメチレンジピペ リジン-co-ピペリジン-co-2 ,3-ブタンジオン) <10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ(ジピペリジン-co-ピ ペリジン-co-2,3-ブタンジ オン) >10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ(ジピペリジン-co-ピ ペリジン-co-2,3-ブタンジ オン) <10KDa	>512	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ(トリメチレンジピペ リジン:ピペリジン-co-2,2- ジメチル-3,5-ヘキサンジ オン)	95	NA	>3200	>128	>128	>128	>128	>128
ポリ(トリメチレンジピペ リジン:ピペリジン-co-(±)- カンファーキノ)	32	NA	1030	>128	>128	>128	>128	>128

10

20

30

【 0 1 2 1】

〔実施例 2〕

In vivo 試験

実施例 2 - 1 : 毒性 - 最大許容用量

化合物の最大許容用量を決定するための急性、24時間、毒性試験を、約8~10週齢の雄性ラットおよびマウスで実施した。動物を標準的なポリカーボネートケージ中に単独で収容し、標準の固形飼料を与えた。1週間の順化後、化合物を、典型的にはPBSビクル中で単回の腹腔内(I.P.)または静脈内(I.V.)投与で投与した。用量は、一般に1mg/kgから400mg/kgまでの範囲である。動物を、投与後1時間に対して、次いで投与後1時間間隔で6時間に対して、疼痛、窮迫、および局所的または全身性の毒性の徴候に関して観察した。次の日、投与後24時間において、動物を屠殺し、血清の化学分析のために血液を採取した。実施した血清の化学分析には以下のものが含まれる: ALT、AST、クレアチニンおよび尿素窒素。主要臓器も異常な徴候について検査した。

40

【 0 1 2 2】

表3は、選択された投与経路における、選択された試験化合物に対する最大許容用量(MTD)を示す。

【 0 1 2 3】

## 【表 19】

表 3:最大許容用量(MTD)

処理	動物モデル	投与経路	MTD
ポリ(0.2:0.8:1 Me-PEG12-ピペリジン:ジピペリジン:グルタルアルデヒド); <10K 分子量カット	ラット	I.P.	≥25 mg/kg
ポリ(1:1 ジピペリジン:グルタルアルデヒド); <10K 分子量カット	ラット	I.P.	≥25 mg/kg
ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG4ピペリジン{0.8:1:0.2}); +3K-10K画分	マウス	I.P.	25 mg/kg
ポリ(トリメチレンジピペリジン/グルタルアルデヒド/PEG12ピペリジン{0.8:1:0.2}); +3K-10K画分	マウス	I.P.	1 mg/kg
ポリ(ビスピペリジン/グルタルアルデヒド/ピペリジン{0.8:1:0.2});+3K-10K画分	マウス	I.V.	10 mg/kg

10

## 【 0 1 2 4 】

## 〔実施例 3〕

20

主鎖ポリアミンの合成

実施例 3 - 1 : ポリ( 1 , 3 - ビス( 1 , 6 - ジメチレンジピペリジン)ピペリジン - 4 - イル)プロパン)の合成

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) をテトラヒドロフラン ( T H F ) 3 0 m L に溶解した。この溶液に、2 , 6 ピリジンジカルバルデヒド 6 4 2 m g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 4 . 0 3 g を反応混合物に添加し、周囲温度で 1 8 時間攪拌し ; 溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 1 0 0 m L に溶解し、4 M 水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成される pH 1 4 に調整した。反応混合物をろ過し、固体を pH 1 になるまで 1 . 2 M 塩酸に溶解した。得られた溶液を 5 , 0 0 0 r p m で 3 0 分間の遠心分離によって、1 0 K D a M a c r o s e p ろ過デバイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。M a c r o s e p フィルター膜を通過させた物質を 3 K D a M a c r o s e p でさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 K D a M a c r o s e p に通過させ、4 つの異なる分子量範囲、> 1 0 K D a 、< 1 0 K D a および > 3 K D a 、< 3 K D a および > 1 K D a 、ならびに < 1 K D a のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

30

## 【 0 1 2 5 】

実施例 3 - 2 : ポリ( 1 , 3 - ビス( 1 , 5 - ジメチルベンゼン)ピペリジン - 4 - イル)プロパン)の合成

40

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 3 0 m L に溶解した。この溶液に、イソフタルアルデヒド 6 3 8 m g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 4 . 0 3 g を反応混合物に添加し、周囲温度で 1 8 時間攪拌し ; 溶媒を減圧下で除去した。固体を水 1 0 0 m L に溶解し、4 M 水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成される pH 1 4 に調整した。反応混合物をろ過し、固体を pH 1 になるまで 1 . 2 M 塩酸に溶解した。得られた溶液を 5 , 0 0 0 r p m で 3 0 分間の遠心分離によって、1 0 K D a M a c r o s e p ろ過デバイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。M a c r o s e p フィルター膜を通過させた物質を 3 K D a M a c r o s e p でさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記の

50

ように1 K D a M a c r o s e pに通過させ、4つの異なる分子量範囲、> 1 0 K D a、< 1 0 K D aおよび> 3 K D a、< 3 K D aおよび> 1 K D a、ならびに< 1 K D aのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

【 0 1 2 6 】

実施例 3 - 3 : ポリ ( 1 , 3 - ビス N - ( 1 , 4 - ジメチルベンゼン ) ピペリジン - 4 - イル ) プロパン ) の合成

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 3 0 m L に溶解した。この溶液に、テレフタルジカルバルデヒド 6 3 8 m g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 4 . 0 3 g を反応混合物に添加し、周囲温度で 1 8 時間攪拌し ; 溶媒を減圧下で除去した。固体を水 1 0 0 m L に溶解し、4 M 水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成される p H 1 4 に調整した。反応混合物をろ過し、固体を p H 1 になるまで 1 . 2 M 塩酸に溶解した。得られた溶液を 5 , 0 0 0 r p m で 3 0 分間の遠心分離によって、1 0 K D a M a c r o s e p ろ過デバイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。M a c r o s e p フィルター膜を通過させた物質を 3 K D a M a c r o s e p でさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 K D a M a c r o s e p に通過させ、4つの異なる分子量範囲、> 1 0 K D a、< 1 0 K D a および > 3 K D a、< 3 K D a および > 1 K D a、ならびに < 1 K D a のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

10

20

【 0 1 2 7 】

実施例 3 - 4 : ポリ ( 1 , 3 - ビス N - ( ジメチレン ) ピペリジン - 4 - イル ) プロパン ) の合成

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 3 0 m L に溶解した。この溶液に 4 0 w t % グリオキサール水溶液 4 4 1 m g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 4 . 0 3 g を反応混合物に添加し、周囲温度で 1 8 時間攪拌し ; 溶媒を減圧下で除去した。固体を水 1 0 0 m L に溶解し、4 M 水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成される p H 1 4 に調整した。反応混合物をろ過し、固体を p H 1 になるまで 1 . 2 M 塩酸に溶解した。得られた溶液を 5 , 0 0 0 r p m で 3 0 分間の遠心分離によって、1 0 K D a M a c r o s e p ろ過デバイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。M a c r o s e p フィルター膜を通過させた物質を 3 K D a M a c r o s e p でさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 K D a M a c r o s e p に通過させ、4つの異なる分子量範囲、> 1 0 K D a、< 1 0 K D a および > 3 K D a、< 3 K D a および > 1 K D a、ならびに < 1 K D a のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

30

【 0 1 2 8 】

実施例 3 - 5 : ポリ ( 1 , 3 - ビス ( 1 , 4 - シクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ) プロパン ) の合成

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 3 0 m L に溶解した。この溶液に 1 , 4 - シクロヘキサンジオン 5 5 3 m g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 4 . 0 3 g を反応混合物に添加し、周囲温度で 1 8 時間攪拌し ; 溶媒を減圧下で除去した。固体を水 1 0 0 m L に溶解し、4 M 水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成される p H 1 4 に調整した。反応混合物をろ過し、固体を p H 1 になるまで 1 . 2 M 塩酸に溶解した。得られた溶液を 5 , 0 0 0 r p m で 3 0 分間の遠心分離によって、1 0 K D a M a c r o s e p ろ過デバイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。M a c r o s e p フィルター膜を通過させた物質を 3 K D

40

50

a Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 KDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、 $> 10$  KDa、 $< 10$  KDaおよび $> 3$  KDa、 $< 3$  KDaおよび $> 1$  KDa、ならびに $< 1$  KDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

#### 【0129】

実施例3-6：ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパンの合成

4,4'-トリメチレンジピペリジン1グラム(1g)をTHF 30 mLに溶解した。この溶液に70 wt%グルタルアルデヒド水溶液537gを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド8.05gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水100 mLに溶解し、4 M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2 M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過させた物質を3 KDa Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 KDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、 $> 10$  KDa、 $< 10$  KDaおよび $> 3$  KDa、 $< 3$  KDaおよび $> 1$  KDa、ならびに $< 1$  KDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

#### 【0130】

実施例3-7：ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパンの合成

4,4'-トリメチレンジピペリジン1グラム(1g)をTHF 30 mLに溶解した。この溶液にピペリジン506 mg、続いて50 wt%グルタルアルデヒド溶液1.9gを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド8.05gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水100 mLに溶解し、4 M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2 M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過させた物質を3 KDa Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 KDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、 $> 10$  KDa、 $< 10$  KDaおよび $> 3$  KDa、 $< 3$  KDaおよび $> 1$  KDa、ならびに $< 1$  KDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

#### 【0131】

実施例3-8：ポリ((1,1'-ジペンチル)-4,4'-ジピペリジン)の合成

4,4'-ジピペリジン1グラム(1g)をTHF 30 mLに溶解した。この溶液に70%水溶液としてグルタルアルデヒド774 mgを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド5.04gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水100 mLに溶解し、4 M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2 M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過させた物質を3 KDa

10

20

30

40

50

Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 KDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDaおよび> 3 KDa、< 3 KDaおよび> 1 KDa、ならびに< 1 KDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

【0132】

実施例3-9：ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,1'-ジベンチル)-4,4'-ジピペリジン)の合成

4,4'-ジピペリジン1グラム(1g)をTHF 30 mLに溶解した。この溶液にピペリジン126 mg、続いて50 wt%グルタルアルデヒド水溶液1.49 gを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド6.30 gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水100 mLに溶解し、4 M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2 M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過させた物質を3 KDa Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 KDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDaおよび> 3 KDa、< 3 KDaおよび> 1 KDa、ならびに< 1 KDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

【0133】

実施例3-10：4-(テトラエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ベンチルピペリジン-4-イル)プロパン)の合成

実施例3-10(a)：4-(テトラエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジン((N-ピペリジン-4-イルメチル)-2,5,8,11-テトラオキサテトラデカン-14-アミド)の合成

ジメチルホルムアミド(DMF)10 mL中の市販の4,7,10,13-テトラオキサテトラデカン酸1.05 g、および2,5-ジオキソ-1-ピロリジニルエステルに、トリエチルアミン1.32 mL、続いて1-boc-4-(アミノメチル)ピペリジン675 mgを添加した。反応混合物を一晩攪拌し、DMFを蒸発させた。粗製残留物を、純粋なジクロロメタンから10%(体積/体積)メタノール/ジクロロエタンの勾配によるシリカを介して精製した。

【0134】

tert-ブチル4-(14-オキソ-2,5,8,11-テトラオキサ-15-アザヘキサデカン-16-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート860 mgをジオキサン10 mLに溶解し、ジオキサン中の4 M塩酸4 mLを添加した。反応混合物を2時間攪拌し；ジオキサンを蒸発させた。得られた残留物を水50 mLと混合した。水溶液を4 M水酸化ナトリウムと混合し、得られた沈殿をジクロロメタン50 mLに抽出した。水相をジクロロメタン50 mLでさらに2回抽出した。組み合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水させ、溶媒を蒸発させた。

【0135】

実施例3-10(b)：4-(テトラエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ベンチルピペリジン-4-イル)プロパン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジン1.34 gをTHF 30 mLに溶解した。この溶液に4-(テトラエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジン(実施例3-10(a))530 mg、続いて50 wt%グルタルアルデヒド水溶液1.59 gを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリ

ド 6.74 g を反応混合物に添加し、周囲温度で 18 時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水 100 mL に溶解し、4 M 水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成される pH 14 に調整した。反応混合物をろ過し、固体を pH 1 になるまで 1.2 M 塩酸に溶解した。得られた溶液を 5,000 rpm で 30 分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosep ろ過デバイス (Pall corp.) に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。Macrosep フィルター膜を通過させた物質を 3 KDa Macrosep でさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 KDa Macrosep に通過させ、4 つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDa および > 3 KDa、< 3 KDa および > 1 KDa、ならびに < 1 KDa のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

10

## 【0136】

実施例 3-11：4-(ドデカエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパン)の合成

実施例 3-11(a)：4-(ドデカエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジン(N-(ピペリジン-4-イルメチル)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-ドデカオキサオクタトリアコンタン-38-アミド)の合成

DMF 10 mL 中の市販の 1-[ (38-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-ドデカオキサオクタトリアコンタン-38-イル)オキシ]ピロリジン-2,5-ジオン 910 g に、トリエチルアミン 555  $\mu$ L、続いて 1-boc-4-(アミノメチル)ピペリジン 284 mg を添加した。反応を一晩攪拌した；DMF を蒸発させた。粗製残留物を、純粋なジクロロメタンから 10% (体積/体積)メタノール/ジクロロメタンの勾配によるシリカを介して精製した。

20

## 【0137】

tert-ブチル 4-(38-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-ドデカオキサ-39-アザテトラコンタン-40-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 990 mg をジオキサン 10 mL に溶解し、ジオキサン中の 4 M 塩酸 4 mL を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、その後ジオキサンを蒸発させた。得られた残留物を水 50 mL と混合した。水溶液を 4 M 水酸化ナトリウムと混合し、得られた沈殿をジクロロメタン 50 mL 中に抽出した。水相をジクロロメタン 50 mL でさらに 2 回抽出した。組み合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水させ、溶媒を蒸発させた。

30

## 【0138】

実施例 3-11(b)：4-(ドデカエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ(1,3-ビス(1-ペンチルピペリジン-4-イル)プロパン)の合成

4,4'-トリメチレンジピペリジン 307 mg を THF 30 mL に溶解した。この溶液に、4-(ドデカエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジン(実施例 3-11(a)) 250 mg、続いて 50 wt% グルタルアルデヒド水溶液 366 mg を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 1.5 g を反応混合物に添加し、周囲温度で 18 時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水 100 mL に溶解し、4 M 水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成される pH 14 に調整した。反応混合物をろ過し、固体を pH 1 になるまで 1.2 M 塩酸に溶解した。得られた溶液を 5,000 rpm で 30 分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosep ろ過デバイス (Pall corp.) に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。Macrosep フィルター膜を通過させた物質を 3 KDa Macrosep でさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 KDa Macrosep に通過させ、4 つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDa および > 3 KDa、< 3 KDa および > 1 KDa、ならびに < 1 KDa のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥さ

40

50

せ、綿毛様の白色固体を得た。

【0139】

実施例3-12：4-(トリエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ((1,1'-ジペンチル)-4,4'-ジピペリジン)の合成

4,4'-ビスピペリジン100mgをTHF 15mLに溶解した。この溶液に、4-(トリエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジン50mg、続いて70wt%グルタルアルデヒド水溶液106mgを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド630gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水10mLに溶解し、4M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000rpmで30分間の遠心分離によって、10kDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過させた物質を3kDa Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1kDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、>10kDa、<10kDaおよび>3kDa、<3kDaおよび>1kDa、ならびに<1kDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

10

【0140】

実施例3-13：4-(ドデカエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジンエンドキャップ化ポリ((1,1'-ジペンチル)-4,4'-ジピペリジン)の合成

4,4'-ビスピペリジン100mgをTHF 15mLに溶解した。この溶液に、4-(4-(ドデカエチレングリコールアミドメチル)-ピペリジン(実施例3-11(a)))102mg、続いて70wt%グルタルアルデヒド水溶液106mgを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド630mgを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水10mLに溶解し、4M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000rpmで30分間の遠心分離によって、10kDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過させた物質を3kDa Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1kDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、>10kDa、<10kDaおよび>3kDa、<3kDaおよび>1kDa、ならびに<1kDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

20

30

【0141】

実施例3-14：ポリ(1,3-ビス(1-ブチルピペリジン-4-イル)プロパン)の合成

スクシナルデヒドビス(ジメチルアセタール)1グラム(1g)を、水1.06mLおよび酢酸3mLと室温で90分間攪拌した。4,4'-トリメチレンジピペリジン1グラム(1g)およびピペリジン101mgをTHF 30mLに溶解した。該スクシナルデヒド溶液を反応に添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド5.04gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水100mLに溶解し、4M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000rpmで30分間の遠心分離によって、10kDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過させた物質を3kDa Macrosepでさらに精製

40

50

し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 K D a M a c r o s e pに通過させ、4つの異なる分子量範囲、 $> 10 \text{ K D a}$ 、 $< 10 \text{ K D a}$ および $> 3 \text{ K D a}$ 、 $< 3 \text{ K D a}$ および $> 1 \text{ K D a}$ 、ならびに $< 1 \text{ K D a}$ のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

【0142】

実施例3-15：ピペリジンエンドキャップ化ポリ(N<sup>1</sup>, N<sup>6</sup>-ジメチル-N<sup>1</sup>, N<sup>6</sup>-ジベンチルヘキサン-1, 6-ジアミン)の合成

N, N'-ジメチル-1, 6-ヘキサジアミン1グラム(1g)をTHF 35 mLに溶解した。この溶液に、グルタルアルデヒドを70%水溶液として1.24g、続いてピペリジン151mgを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド5.87gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水100 mLに溶解し、4 M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2 M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 K D a M a c r o s e pろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。M a c r o s e pフィルター膜を通過させた物質を3 K D a M a c r o s e pでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 K D a M a c r o s e pに通過させ、4つの異なる分子量範囲、 $> 10 \text{ K D a}$ 、 $< 10 \text{ K D a}$ および $> 3 \text{ K D a}$ 、 $< 3 \text{ K D a}$ および $> 1 \text{ K D a}$ 、ならびに $< 1 \text{ K D a}$ のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

【0143】

実施例3-16：ピペリジンエンドキャップ化ポリ(N<sup>1</sup>, N<sup>6</sup>-ジメチル-N<sup>1</sup>, N<sup>6</sup>-ジブチルヘキサン-1, 6-ジアミン)の合成

スクシナルデヒドビス(ジメチルアセタール)1.54gを、水1.54 mLおよび酢酸3 mLと共に室温で120分間攪拌した。4, 4'-N, N'-ジメチル-1, 6-ヘキサジアミン1グラム(1g)およびピペリジン148mgをTHF 30 mLに溶解した。該スクシナルデヒド溶液を反応に添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド7.33gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌し；溶媒を減圧下で除去した。固体を水100 mLに溶解し、4 M水酸化ナトリウムで、白色沈殿が形成されるpH 14に調整した。反応混合物をろ過し、固体をpH 1になるまで1.2 M塩酸に溶解した。得られた溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 K D a M a c r o s e pろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留された物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。M a c r o s e pフィルター膜を通過させた物質を3 K D a M a c r o s e pでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 K D a M a c r o s e pに通過させ、4つの異なる分子量範囲、 $> 10 \text{ K D a}$ 、 $< 10 \text{ K D a}$ および $> 3 \text{ K D a}$ 、 $< 3 \text{ K D a}$ および $> 1 \text{ K D a}$ 、ならびに $< 1 \text{ K D a}$ のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させ、綿毛様の白色固体を得た。

【0144】

実施例3-17：ピペリジンエンドキャップ化ポリ(N<sup>1</sup>, N<sup>6</sup>-ジメチル-N<sup>1</sup>, N<sup>6</sup>-ジエチルヘキサン-1, 6-ジアミン)の合成

N, N'-ジメチル-1, 6-ヘキサジアミン1グラム(1g)をTHF 30 mLに溶解した。この溶液に、40%水溶液としてグリオキサール1.25g、続いてピペリジン148mgを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド7.33gを反応混合物に添加し、周囲温度で18時間攪拌した；溶媒を減圧下で除去した。該固体を1.2 M塩酸に溶解し、次いで4 M水酸化ナトリウムでpHを14に調整し、この時点で油性物質が分離した。油性物質を塩化メチレン中に抽出し、溶媒を蒸発させた。残留物をpH 1になるまで1.2 M塩酸に溶解した。得られた溶液を、5,000 rpmで30分間の遠心分離によって10 K D a M a c

rosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3KDa Macrosepでさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1KDa Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、 $>10\text{KDa}$ 、 $<10\text{KDa}$ および $>3\text{KDa}$ 、 $<3\text{KDa}$ および $>1\text{KDa}$ 、ならびに $<1\text{KDa}$ のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥して、綿毛様の白色固体を得た。

【0145】

実施例3-18: ポリ(N-(4-エチルアミノブチル)-N-(3-エチルアミノプロピル)プロパンアミド)の合成

10

実施例3-18(a): N1, N8-ジ(tert-ブトキシカルボニル)スペルミジンの合成

1, 1'-カルボニルジイミダゾール24.56gをトルエン500mLに溶解した。水酸化カリウム1.7gおよびt-ブタノール11.25gを該溶液に添加し、反応混合物を60℃まで3時間加熱した。スペルミジン11gを添加し、反応混合物を60℃までさらに3時間加熱を継続した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却した。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去し、固体を水200mLに溶解した。水溶液を塩化メチレン100mLで4回抽出した。抽出物を組み合わせ、硫酸マグネシウムで1時間脱水させた。溶液をろ過し、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。収量は、N1, N8-ジ(tert-ブトキシカルボニル)スペルミジン20.22gであった。

20

【0146】

実施例3-18(b): N-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノブチル)-N-(3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピル)-プロパンアミドの合成

プロピオン酸856mgをDMF 40mLに溶解した。溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.72gを添加した。反応フラスコを真空でポンプ排気し、窒素雰囲気を導入した; 真空排気および窒素雰囲気を導入を反復した。反応を氷水浴で0℃まで冷却した。ジソプロピルカルボジイミド1.61gを添加し、反応混合物を0℃で1時間撹拌した。N1, N8-ジ(tert-ブトキシカルボニル)スペルミジン(実施例3-18(a))4gを添加し、続いて直ちにジソプロピルエチルアミン1.94gを添加した。反応混合物を周囲温度まで18時間の間加温させておいた。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。ジエチルエーテル100mLを添加し、白色沈殿が形成された。溶液をろ過し、有機物をブライン25mL(3回)、続いて10%クエン酸25mLおよび最後に4M水酸化ナトリウム25mLによって抽出した後、硫酸マグネシウムで1時間脱水させた。溶液をろ過し、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。さらなる精製を、50gシリカカラム(1CV=66mL、1画分=22mL、50mL/min)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって実施した。

30

【0147】

カラムに3CVに対して5%酢酸エチル/95%ヘキサンを注入した。勾配を1CVの間5%酢酸エチル/95%ヘキサンに維持し、その後10CVの間100%酢酸エチルまで上昇させ、2CVの間100%酢酸エチルに維持した。生成物が、TLCによって画分23~31に見出された。画分を組み合わせ、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。収量は、N-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノブチル)-N-(3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピル)-プロパンアミド1.98gであった。

40

【0148】

実施例3-18(c): N-(4-アミノブチル)-N-(3-エチルアミノプロピル)-プロパンアミドの合成

N-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノブチル)-N-(3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピル)プロパンアミド1.98gを1, 4-

50

ジオキサン中の4 M塩酸20 mLに溶解し、周囲温度で2時間攪拌した。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去し、水75 mLに溶解した。水溶液を4 M水酸化ナトリウムでpH 14に調整し、塩化メチレン50 mLで3回抽出した。有機物を組み合わせ、硫酸マグネシウムで1時間脱水させた。溶液をろ過し、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。収量は、N-(4-アミノブチル)-N-(3-エチルアミノプロピル)-プロパンアミド456 mgであった。

## 【0149】

実施例3-18(d)：ポリ(N-(4-エチルアミノブチル)-N-(3-エチルアミノプロピル)-プロパンアミド)

N-(4-アミノブチル)-N-(3-エチルアミノプロピル)-プロパンアミド456 mgをメタノール3 mLに溶解した。40%水溶液としてグリオキサール211 mgを該溶液に添加し、周囲温度で18時間攪拌した。メタノール5 mLを反応混合物に添加し、45℃まで加熱した。水素化ホウ素ナトリウム644 mgを緩徐に添加した。激しい泡立ちが起こった。加熱を1.5時間続けた後、混合物を周囲温度まで冷却させておいた。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。水25 mLを該反応に添加し、溶解するまで濃塩酸を添加した。4 M水酸化ナトリウムをpH 14になるまで添加した。水相をジクロロメタンで数回抽出した。組み合わせた抽出物をMgSO<sub>4</sub>で脱水させ、溶媒を蒸発させた。粗製物質を1 M塩酸で処理し、その後、エマルジョンが形成された。混合物を水で希釈することによって、エマルジョンを溶解した。pHを1未満に維持した。反応溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって10 KDa Macrosep<sup>®</sup>ろ過デバイスに通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離を4回反復した。この方法で、>10 KDaおよび<10 KDaの画分を得た。各画分を凍結し、凍結乾燥器に収納して乾燥した。各画分に対して綿毛様の白色固体が得られた。

## 【0150】

実施例3-19：ポリ(N-(4-エチルアミノブチル)-N-(3-エチルアミノプロピル)ブタンアミド)の合成

実施例3-19(a)：N-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノブチル)-N-(3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピル)-ブタンアミドの合成

酪酸1.02 gをDMF 40 mLに溶解した；1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.72 gを添加した。反応フラスコを真空でポンプ排気し、窒素雰囲気を導入した(2回反復した)。反応を氷水浴で0℃まで冷却した。ジイソプロピルカルボジイミド1.61 gを添加し、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。N1,N8-ジ(tert-ブトキシカルボニル)スペルミジン4 gを添加し、続いて直ちにジイソプロピルエチルアミン1.94 gを添加した。反応混合物を周囲温度まで18時間の間加熱させておいた。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。ジエチルエーテル100 mLを添加し、白色沈殿が形成された。溶液をろ過し、有機物をブライン25 mL(3回反復した)、続いて10%クエン酸25 mL、次いで4 M水酸化ナトリウム25 mLによって抽出した。次いで、反応混合物を硫酸マグネシウムで1時間脱水させた。溶液をろ過し、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。さらなる精製を、50 gシリカカラム(1 CV = 6 mL、1画分 = 22 mL、50 mL/min)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって実施した。カラムに3 CVに対して5%酢酸エチル/95%ヘキサンを注入した。勾配を、1 CVの間5%酢酸エチル/95%ヘキサンに維持し、その後10 CVの間100%酢酸エチルまで上昇させ、2 CVの間100%酢酸エチルに維持した。生成物が、TLCによって画分23~31に見出された。画分を組み合わせ、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。収量は、N-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノブチル)-N-(3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピル)-ブタンアミド2.01 gであった。

## 【0151】

実施例3-19(b)：N-(4-アミノブチル)-N-(3-アミノプロピル)ブチル

## アミドの合成

N - ( 4 - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノブチル ) - N - ( 3 - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノプロピル ) - ブタンアミド 2 . 0 1 g を 1 , 4 - ジオキサン中の 4 M 塩酸 2 2 0 m L に溶解し、周囲温度で 2 時間攪拌した。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。反応混合物を水 7 5 m L に溶解した。水溶液を 4 M 水酸化ナトリウムで pH 1 4 に調整し、塩化メチレン 5 0 m L で抽出した ( 3 回反復した ) 。有機物を組み合わせ、硫酸マグネシウムで 1 時間脱水させた。溶液をろ過し、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。収量は、N - ( 4 - アミノブチル ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) ブチルアミド 5 2 9 m g であった。

## 【 0 1 5 2 】

実施例 3 - 1 9 ( c ) : ポリ ( N - ( 4 - エチルアミノブチル ) - N - ( 3 - エチルアミノプロピル ) ブタンアミド ) の合成

N - ( 4 - アミノブチル ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) ブチルアミド 5 2 9 m g をメタノール 4 m L に溶解した。4 0 % グリオキサール水溶液 2 2 9 m g を添加し、周囲温度で 1 8 時間攪拌した。反応にメタノール 5 m L を添加し、4 5 まで加熱した。水素化ホウ素ナトリウム 6 9 8 m g を緩徐に添加した。激しい泡立ちが起こった。加熱を 1 . 5 時間続けた後、反応を周囲温度まで冷却させておいた。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。水 2 5 m L を反応に添加し、溶解するまで塩酸を添加した。4 M 水酸化ナトリウムを添加し、白色沈殿が観察される pH 1 4 を得た。反応をろ過し、pH が 1 になるまで 1 . 2 M 塩酸に溶解した。この溶液を、5 , 0 0 0 r p m で 3 0 分間の遠心分離によって 1 0 K D a M a c r o s e p r o 過デバイスに通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離を 4 回反復した。この方法により、> 1 0 K D a および < 1 0 K D a の画分が得られた。各画分を凍結し、凍結乾燥器に収納して乾燥した。各試料に対して綿毛様の白色固体が得られた。

## 【 0 1 5 3 】

実施例 3 - 2 0 : ポリ ( N - ( 4 - エチルアミノブチル ) - N - ( 3 - エチルアミノプロピル ) ヘキサナムド ) の合成

実施例 3 - 2 0 ( a ) : tert - ブチル ( 3 - ( N - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ブチル ) ヘキサナムド ) プロピル ) カルバマートの合成

ヘキサナム酸 3 3 6 m g を DMF 1 0 m L に溶解した ; 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 4 3 0 m g を溶液に添加した。反応フラスコを真空でポンプ排気し、窒素雰囲気を導入した ( 2 回反復した ) 。反応を氷水浴により 0 まで冷却した。ジイソプロピルカルボジイミド 4 0 1 m g を添加し、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。N 1 , N 8 - ジ ( tert - ブトキシカルボニル ) スペルミジン 1 グラム ( 1 g ) 、続いて直ちにジイソプロピルエチルアミン 4 8 6 m g を添加した。反応混合物を、1 8 時間の間周囲温度まで加温させておいた。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去し、ジエチルエーテル 1 0 0 m L を添加し、白色沈殿が形成された。溶液をろ過し、有機物をブライン 2 5 m L ( 3 回反復した ) 、続いて 1 0 % クエン酸 2 5 m L 、次いで 4 M 水酸化ナトリウム 2 5 m L で抽出した。反応混合物を硫酸マグネシウムで 1 時間脱水させた。溶液をろ過し、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。さらなる精製を、5 0 g シリカカラム ( 1 C V = 6 6 m L 、 1 画分 = 2 2 m L 、 5 0 m L / m i n ) を用いたフラッシュクロマトグラフィによって実施した。勾配を 1 C V の間 5 % 酢酸エチル / 9 5 % ヘキサナムに維持し、その後 1 0 C V の間 1 0 0 % 酢酸エチルまで上昇させ、2 C V の間 1 0 0 % 酢酸エチルに維持した。得られた生成物が、T L C によって画分 2 4 ~ 3 5 に見出された。これらの画分を組み合わせ、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。収量は、tert - ブチル ( 3 - ( N - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ブチル ) ヘキサナムド ) プロピル ) カルバマート 8 8 0 m g であった。

## 【 0 1 5 4 】

実施例 3 - 2 0 ( b ) : N - ( 4 - アミノブチル ) - N - ( 3 - アミノプロピル ) ヘキサナムドの合成

tert-ブチル(3-(N-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)ヘキサナムイド)プロピル)カルバマート800mgを、1,4-ジオキサン中の4M塩酸10mLに溶解し、周囲温度で2時間攪拌した。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。得られた反応混合物を水75mLに溶解した。水溶液を4M水酸化ナトリウムでpH 14に調整し、塩化メチレン50mLで抽出した(3回反復した)。有機物を組み合わせ、硫酸マグネシウムで1時間脱水させた。溶液をろ過し、すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。収量は、N-(4-アミノブチル)-N-(3-アミノプロピル)ヘキサナムイド280mgであった。

#### 【0155】

実施例3-20(c):ポリ(N-(4-エチルアミノブチル)-N-(3-エチルアミノプロピル)-ヘキサナムイドの合成

N-(4-アミノブチル)-N-(3-アミノプロピル)ヘキサナムイド280mgをメタノール2mLに溶解した。水中の40%グリオキサール水溶液107mgを添加し、周囲温度で18時間攪拌した。メタノール5mLを反応に添加し、45℃まで加熱した。水素化ホウ素ナトリウム327mgを緩徐に添加した。激しい泡立ちが起こった。加熱を1.5時間続けた後、反応を周囲温度まで冷却させておいた。すべての溶媒を真空下ロトバップによって除去した。水25mLを反応に添加し、溶解するまで塩酸を添加した。4M水酸化ナトリウムをpH 14を得るまで添加し、白色沈殿が観察された。反応をろ過し、pHが1になるまで1.2M塩酸に溶解した。この溶液を、5,000rpmで30分間遠心分離することによって10kDa Macrosepろ過デバイスに通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離を4回反復した。この方法により、>10kDaおよび<10kDaの画分を得た。各画分を凍結し、凍結乾燥器に収納して乾燥した。各試料に対して綿毛様の白色固体が得られた。

#### 【0156】

実施例3-21:ピペリジンエンドキャップ化ポリ(N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-ジベンジル-N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-ジペンチルヘキササン-1,6-ジアミン)の合成

実施例3-21(a):N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-ジベンジルヘキササン-1,6-ジアミンの合成

ベンズアルデヒド4.98gおよび1,6-ジアミノヘキササン2.65gをメタノール100mLに溶解し、硫酸マグネシウム10gを添加した。スラリーを一晩攪拌し、次いでろ過した。ろ液をNaBH<sub>4</sub> 3.45gで処理し、反応を一晩放置した。メタノールを蒸発させ、残留物を水とジクロロメタンの混合物に溶解した。水相をジクロロメタンで2回再抽出し、硫酸マグネシウムで脱水させた、組み合わせた有機相を蒸発させた。粗生成物を、純粋な酢酸エチルから酢酸エチル中の10%メタノール/トリエチルアミン(1:1)の勾配によるシリカを介して精製した。収量は、N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-ジベンジルヘキササン-1,6-ジアミン4.2gであった。

#### 【0157】

実施例3-21(b):ピペリジンエンドキャップ化ポリ(N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-ジベンジル-N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-ジペンチルヘキササン-1,6-ジアミン)の合成

N<sup>1</sup>,N<sup>6</sup>-ジベンジルヘキササン-1,6-ジアミン1グラム(1g)をTHF 17mLに溶解した。50wt%グルタルアルデヒド水溶液703mgおよびピペリジン72mgを添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド2.9gを添加した。得られた反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水100mLに溶解し、4M水酸化ナトリウムでpHを14に調整し、白色沈殿が形成された。反応混合物をろ過し、残留物をpH 1になるまで1.2M塩酸に溶解した。溶液を5,000rpmで30分間の遠心分離によって、10kDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3kDa Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1kDa Macrosepに通過させ、4つの異なる分子量範囲、>10kDa、<10kDaおよび>3kDa、<3kDaおよび>

1 K D a、ならびに < 1 K D a のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

【 0 1 5 8 】

実施例 3 - 2 2 : ピペリジンエンドキャップ化ポリ ( N <sup>1</sup> , N <sup>6</sup> - ジペンチルヘキサン - 1 , 6 - ジアミン ) の合成

ポリ ( N <sup>1</sup> , N <sup>6</sup> - ジペンチル - N <sup>1</sup> , N <sup>6</sup> - ジペンチルヘキサン - 1 , 6 - ジアミン ) の > 1 0 K 画分 1 1 3 m g を、メタノール / 1 m l 塩酸水溶液 7 m l に溶解した。1 0 % P d / C 2 1 0 m g を添加した。P a r r 圧力容器を組み立て、容器を真空排気した。真空を水素により開放し、ポンプ排気 - 解放を 2 回反復した後、P a r r 圧力容器を 1 0 バールまで加圧した。反応を 6 0 まで加熱し、4 8 時間放置した。P a r r 圧力容器中の圧力を開放した後、触媒、P d / C をセライトに通してろ過した。メタノールを蒸発させた。残留物を 1 . 2 M 塩酸に溶解し、凍結し、凍結乾燥器に収納して、凍結乾燥した。

10

【 0 1 5 9 】

実施例 3 - 2 3 : ピリジンエンドキャップ化ポリ ( 4 , 4 ' - プロパン - 1 , 3 - ジイルビス [ 1 - ( 4 - ブトキシブチル ) ピペリジン ] ) の合成

ポリ ( 1 - ( 4 - ブトキシブチル ) - 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( ペンチルオキシ ) ブチル ] ピリジニウム - 4 - イル } プロピル ) ピリジニウムジクロリド ) の < 3 K D a / > 1 K D a 画分 5 1 7 m g をメタノール 4 0 m l に溶解した。酸化白金 1 7 7 m g を添加した。P a r r 圧力容器を組み立て、水素を反応混合物に通して 5 分間バブリングした後、P a r r 圧力容器を 4 0 バールまで加圧した。反応を 6 0 まで加熱し、4 8 時間放置した。P a r r 圧力容器中の圧力を解放後、反応混合物をセライトに通して通過させることによって触媒、白金黒をろ過して分けた。メタノールを蒸発させた。固体を塩酸水溶液に溶解し、8 M 水酸化ナトリウムで p H を 1 4 に調整した；白色沈殿が形成された。反応をろ過し、固体をメタノールに再溶解した。溶液を再度ろ過し、蒸発させた。残留物を 1 . 2 M 塩酸に溶解し、凍結し、凍結乾燥器に収納して、凍結乾燥した。

20

【 0 1 6 0 】

実施例 3 - 2 4 : ピペリジンエンドキャップ化ポリ ( 4 , 4 ' - プロパン - 1 , 3 - ジイルビス [ 1 - ( 4 - ブトキシブチル ) ピペリジン ] ) の合成

ポリ ( 1 - ( 4 - ブトキシブチル ) - 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( ペンチルオキシ ) ブチル ] ピリジニウム - 4 - イル } プロピル ) ピリジニウムジクロリド ) の < 3 K D a / > 1 K D a 画分 5 1 7 m g をメタノール 4 0 m l および 1 . 2 M 塩酸水溶液 2 m l に溶解した。酸化白金 1 7 7 m g を添加した。P a r r 圧力容器を組み立て、水素を反応混合物を通して 5 分間バブリングした後、P a r r 圧力容器を 4 0 バールまで加圧した。反応を 6 0 まで加熱し、4 8 時間放置した。P a r r 圧力容器中の圧力を解放後、反応混合物をセライトに通して通過させることによって触媒、白金黒をろ過して分けた。メタノールを蒸発させた。固体を塩酸水溶液に溶解し、8 M 水酸化ナトリウムで p H を 1 4 に調整した；白色沈殿が形成された。反応をろ過し、固体をメタノールに再溶解した。溶液を再度ろ過し、蒸発させた。残留物を 1 . 2 M 塩酸に溶解し、凍結し、凍結乾燥器に収納して、凍結乾燥した。

30

40

【 0 1 6 1 】

実施例 3 - 2 5 : ポリ ( トリメチレンジピペリジン - c o - ピペリジン - c o - 2 , 3 - ブタンジオン ) の合成

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 3 0 m l に溶解した。2 , 3 - ブタンジオン 5 1 1 m g およびピペリジン 1 0 1 m g を添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 5 . 0 g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水 1 0 0 m l に溶解した。4 M 水酸化ナトリウムで p H を 1 4 に調整し、白色沈殿が形成された。反応混合物をろ過し、残留物を p H が 1 になるまで 1 . 2 M 塩酸に溶解した。溶液を 5 , 0 0 0 r p m で 3 0 分間の遠心分離によって、1 0 K D a M a c r o s e p る過デ

50

バイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3 K D a Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 K D a Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、 $> 10 \text{ K D a}$ 、 $< 10 \text{ K D a}$ および $> 3 \text{ K D a}$ 、 $< 3 \text{ K D a}$ および $> 1 \text{ K D a}$ 、ならびに $< 1 \text{ K D a}$ のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

【 0 1 6 2 】

実施例 3 - 2 6 : ポリ ( ジピペリジン - c o - ピペリジン - c o - 2 , 3 - ブタンジオン ) の合成

4 , 4 ' - ビスピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 2 0 m L およびメタノール 1 0 m L に溶解した。2 , 3 - ブタンジオン 6 3 9 m g およびピペリジン 1 2 7 m g を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 6 . 3 g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水 1 0 0 m L に溶解した。4 M 水酸化ナトリウムでpHを14に調整し、白色沈殿が形成された。反応混合物をろ過し、残留物をpHが1になるまで1 . 2 M 塩酸に溶解した。溶液を5 , 0 0 0 r p m で30分間の遠心分離によって、1 0 K D a Macrosepろ過デバイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3 K D a Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 K D a Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、 $> 10 \text{ K D a}$ 、 $< 10 \text{ K D a}$ および $> 3 \text{ K D a}$ 、 $< 3 \text{ K D a}$ および $> 1 \text{ K D a}$ 、ならびに $< 1 \text{ K D a}$ のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

【 0 1 6 3 】

実施例 3 - 2 7 : ポリ ( トリメチレンジピペリジン : ピペリジン - c o - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 5 - ヘキサンジオン ) の合成

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 3 0 m L に溶解した。2 , 2 - ジメチル - 3 , 5 - ヘキサンジオン 8 4 5 m g およびピペリジン 1 0 1 m g を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 5 . 0 g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を1 . 2 M 塩酸 2 5 m L に溶解した。水相をメチル t e r t - ブチルエーテル 1 0 0 m L で抽出した。4 M 水酸化ナトリウムでpHを14に調整し、水相をジクロロメタン ( D C M ) 1 0 0 m L で抽出した ( 3 回反復した ) 。D C M を乾燥し、ろ過し、蒸発させた。残留物を1 . 2 M 塩酸 1 0 0 m L に溶解した。溶液を5 , 0 0 0 r p m で30分間の遠心分離によって、1 0 K D a Macrosepろ過デバイス ( P a l l c o r p . ) に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3 K D a Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 K D a Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、 $> 10 \text{ K D a}$ 、 $< 10 \text{ K D a}$ および $> 3 \text{ K D a}$ 、 $< 3 \text{ K D a}$ および $> 1 \text{ K D a}$ 、ならびに $< 1 \text{ K D a}$ のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

【 0 1 6 4 】

実施例 3 - 2 8 : ポリ ( トリメチレンジピペリジン : ピペリジン - c o - ( ± ) - カンファークイノンの合成

4 , 4 ' - トリメチレンジピペリジン 1 グラム ( 1 g ) を T H F 3 0 m L に溶解した。( ± ) - カンファークイノン 9 8 7 m g およびピペリジン 1 0 1 m g を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 5 . 0 g を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を1 . 2 M 塩酸 2 5 m L に溶解した。水相をメチル t e r t - ブチルエーテル 1 0 0 m L で

10

20

30

40

50

抽出した。4 M水酸化ナトリウムでpHを14に調整し、水相をジクロロメタン(DCM)100 mLで抽出した(3回反復した)。DCMを乾燥し、ろ過し、蒸発させた。残留物を1.2 M塩酸100 mLに溶解し、溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3 KDa Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 KDa Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、>10 KDa、<10 KDaおよび>3 KDa、<3 KDaおよび>1 KDa、ならびに<1 KDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

10

## 【0165】

実施例3-29:ポリ(5-(3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸)の合成

実施例3-29(a):3,3'-プロパン-1,3-ジイルビス(ピペリジン-4,1-ジイル)ジプロパンニトリルの合成

4,4'-トリメチレンジピペリジン7グラム(7g)を、乳鉢および乳棒で微細な粉末に磨砕し、水80 mLに懸濁させた。スラリーを40℃まで加熱し、アクリロニトリルを反応混合物に滴下で添加した。添加が完了した後、反応を1時間放置し、室温まで冷却させておいた。析出した生成物をろ過し、水洗し、続いて凍結させ、凍結乾燥した。

20

## 【0166】

実施例3-29(b):3,3'-プロパン-1,3-ジイルビス(ピペリジン-4,1-ジイル)ビス(プロパン-1-アミン)の合成

3,3'-プロパン-1,3-ジイルビス(ピペリジン-4,1-ジイル)ジプロパンニトリル4グラム(4g)をメタノール75 mLに溶解し、ラネーコバルト3gを添加した。スラリーをParr反応器中に封止し、水素を溶液に通して5分間緩徐にバブリングした。次いで、反応器を30バールまで加圧し、反応を72時間放置した。反応器を減圧し、反応スラリーをセライトのパッドに通過させた。メタノールを蒸発させ、純粋な生成物が残った。

## 【0167】

実施例3-29(c):ポリ(5-(3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸)の合成

3,3'-プロパン-1,3-ジイルビス(ピペリジン-4,1-ジイル)ビス(プロパン-1-アミン)714 mgをジメチルホルムアミド13 mLに溶解し、ジメチルホルムアミド5 mL中のビス(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)グルタラート597 mgを添加した。反応を50℃で12時間放置し、周囲温度まで冷却した後、メチルtert-ブチルエーテルでトリチュレートした。ポリマーをろ過し、1.2 M塩酸30 mLに溶解し、溶液を5,000 rpmで30分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3 KDa Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1 KDa Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、>10 KDa、<10 KDaおよび>3 KDa、<3 KDaおよび>1 KDa、ならびに<1 KDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥して、綿毛様の白色固体を得た。

30

40

## 【0168】

実施例3-30:ポリ(6-(3-(4-(3-(1-(3-アミノプロピル)ピペリジン-4-イル)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸)の合成

50

3, 3' - (プロパン - 1, 3 - ジイルビス(ピペリジン - 4, 1 - ジイル))ビス(プロパン - 1 - アミン) 389 mg およびビス(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル)アジパート 340 mg をジメチルホルムアミド 7 mL に溶解した。反応を 50 で 12 時間放置し、周囲温度まで冷却した後、メチル tert - ブチルエーテルでトリチュレートした。ポリマーをろ過し、1.2 M 塩酸 20 mL に溶解し、溶液を 5,000 rpm で 30 分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosep ろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。Macrosep フィルター膜を通過した物質を、3 KDa Macrosep によりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 KDa Macrosep に通過させて、4 つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDa および > 3 KDa、< 3 KDa および > 1 KDa、ならびに < 1 KDa のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥して、綿毛様の白色固体を得た。

10

## 【0169】

実施例 3 - 31: ポリ(6 - ((3 - (4 - (3 - (1 - (3 - アミノプロピル)ピペリジン - 4 - イル)プロピル)ピペリジン - 1 - イル)プロピル)アミノ) - 6 - オキソオクタン酸)の合成

3, 3' - (プロパン - 1, 3 - ジイルビス(ピペリジン - 4, 1 - ジイル))ビス(プロパン - 1 - アミン) 185 mg をジメチルホルムアミド 1.4 mL に溶解し、ジメチルホルムアミド 2 mL 中のビス(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル)オクタンジオアート 174 mg を添加した。反応を 50 で 12 時間放置し、周囲温度まで冷却した後、メチル tert - ブチルエーテルでトリチュレートした。ポリマーをろ過し、1.2 M 塩酸 20 mL に溶解し、溶液を 5,000 rpm で 30 分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosep ろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。Macrosep フィルター膜を通過した物質を、3 KDa Macrosep によりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 KDa Macrosep に通過させて、4 つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDa および > 3 KDa、< 3 KDa および > 1 KDa、ならびに < 1 KDa のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥して、綿毛様の白色固体を得た。

20

## 【0170】

実施例 3 - 32: ポリ(1 - (3 - (4 - (3 - (1 - (3 - アミノプロピル)ピペリジン - 4 - イル)プロピル)ピペリジン - 1 - イル)プロピル) - 3 - (4 - ウレイドブチル)尿素)の合成

3, 3' - (プロパン - 1, 3 - ジイルビス(ピペリジン - 4, 1 - ジイル))ビス(プロパン - 1 - アミン) 500 mg を、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン 8.3 mg と共にジメチルホルムアミド 3 mL に溶解し、ジクロロメタン 3 mL 中の 1, 4 - ジイソシアナトブタン 159 mg を添加した。反応を 50 で 12 時間放置し、周囲温度まで冷却した後、メチル tert - ブチルエーテルでトリチュレートした。ポリマーをろ過し、1.2 M 塩酸 30 mL に溶解し、溶液を 5,000 rpm で 30 分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosep ろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。Macrosep フィルター膜を通過した物質を、3 KDa Macrosep によりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 KDa Macrosep に通過させて、4 つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDa および > 3 KDa、< 3 KDa および > 1 KDa、ならびに < 1 KDa のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥して、綿毛様の白色固体を得た。

30

40

## 【0171】

実施例 3 - 33: ポリ(6 - ((3 - (4 - (3 - アミノプロピル)ピペラジン - 1 - イル)プロピル)アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸)の合成

3, 3' - (ピペラジン - 1, 4 - ジイル)ビス(プロパン - 1 - アミン) 250 mg

50

およびビス(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)アジパート343mgをジメチルホルムアミド7mLに溶解した。反応を50℃で12時間放置し、周囲温度まで冷却した後、メチルtert-ブチルエーテルでトリチュレートした。ポリマーをろ過し、1.2M塩酸20mLに溶解し、溶液を5,000rpmで30分間の遠心分離によって、10kDa Macrosepろ過デバイス(Pall corp.)に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3kDa Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1kDa Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、>10kDa、<10kDaおよび>3kDa、<3kDaおよび>1kDa、ならびに<1kDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥して、綿毛様の白色固体を得た。

10

## 【0172】

実施例3-34:ポリ(1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド)の合成

実施例3-34(a):1,4-ビス(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミドの合成

1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン1グラム(1g)をアセトニトリル7mLに溶解した。この溶液に、アセトニトリル7mL中に溶解されたエチル2-プロモアセタート1.5gを添加した。反応を12時間続け、その後溶媒を蒸発させた。残留物を少量の酢酸エチルに溶解し、多量のジエチルエーテルを添加することによって塩をトリチュレートした。塩をろ過し、アセトニトリル7mLに再溶解し、アセトニトリル7mL中に溶解されたエチル2-プロモアセタート1.5gを再度添加した。12時間後、反応をアセトニトリルで希釈し、沈殿をろ過し、乾燥した。

20

## 【0173】

実施例3-34(b):1,4-ビス(2-オキソ-2-フェノキシエチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミドの合成

1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン1グラム(1g)をアセトニトリル7mLに溶解した。この溶液に、アセトニトリル7mLに溶解されたフェニル2-プロモアセタート5.7gを添加した。1時間後、重質の沈殿による攪拌を容易にするために反応をアセトニトリルで希釈した。12時間後、反応をアセトニトリルでさらに希釈し、沈殿物をろ過し、乾燥した。

30

## 【0174】

実施例3-34(c):ポリ(1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド)(1:1ジエステル/ジアミン)の合成

1,4-ビス(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド250mgを、1,6-ジアミノヘキサン65mgと混合し、反応を100℃で24時間加熱した。反応混合物を水数ミリリットルに溶解し、500Da分子量カットオフ透析チューブに移した。反応を水5L中で一晚透析した;水を新たな5Lに取替え、次いで一晚放置した。水溶液を凍結し、乾燥するまで凍結乾燥した。

40

## 【0175】

実施例3-34(d):ポリ(1-(2-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド)(1:1ジエステル/ジアミン)の合成[代替経路]

1,4-ビス(2-オキソ-2-フェノキシエチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド250mgを、1,6-ジアミノヘキサン54mgと混合し、反応を100℃で24時間加熱した。反応混合物を水数ミリリットルに溶解し、500Da分子量カットオフ透析チューブに移した。反応を水5L中で一晚透

50

析した；水を新たな5 Lに取替え、次いで一晩放置した。水溶液を凍結し、乾燥するまで凍結乾燥した。

【0176】

実施例3-34(e)：ポリ(1-(2-(6-アミノヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド)(1:2ジエステル/ジアミン)の合成

1,4-ビス(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド250mgを、1,6-ジアミノヘキサン130mgと混合し、反応を100で24時間加熱した。反応混合物を水数ミリリットルに溶解し、500Da分子量カットオフ透析チューブに移した。反応を水5L中で一晩透

10

析した；水を新たな5 Lに取替え、次いで一晩放置した。水溶液を凍結し、乾燥するまで凍結乾燥した。

【0177】

実施例3-35：ポリ(1-(2-(8-アミノオクチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド)の合成

実施例3-35(a)：ポリ(1-(2-(8-アミノオクチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド)(1:1ジエステル/ジアミン)の合成

1,4-ビス(2-オキソ-2-フェノキシエチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド250mgを、1,6-ジアミノヘキサン81mgと混合し、反応を100で24時間加熱した。反応混合物を水数ミリリットルに溶解し、500Da分子量カットオフ透析チューブに移した。反応を水5L中で一晩透

20

析した；水を新たな5 Lに取替え、次いで一晩放置した。水溶液を凍結し、乾燥するまで凍結乾燥した。

【0178】

実施例3-35(b)：ポリ(1-(2-(8-アミノオクチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(カルボキシメチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド)(1:2ジエステル/ジアミン)の合成

1,4-ビス(2-オキソ-2-フェノキシエチル)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムブロミド250mgを、1,6-ジアミノヘキサン162mgと混合し、反応を100で24時間加熱した。反応混合物を水数ミリリットルに溶解し、500Da分子量カットオフ透析チューブに移した。反応を水5L中で一晩透

30

析した；水を新たな5 Lに取替え、次いで一晩放置した。水溶液を凍結し、乾燥するまで凍結乾燥した。

【0179】

実施例3-36：ポリ((4-(2-アミノエチル)チオ)-6-(1-(3-アミノプロピル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)アミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ロイシン)の合成

実施例3-36(a)：ジメチル2,2'-((6-(クロロ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(4-メチルペンタノアート)の合成

トリアジン738mgおよび重炭酸ナトリウム6.7gをアセトン20mL中でスラリー化し、氷水浴中で冷却した。このスラリーに、アセトン20mL/水20mL混合物中のL-ロイシンメチルエステル塩酸塩溶液1.6gを添加した。反応を冷却浴から取り出し、反応を一晩室温まで上昇させておいた。反応を4M塩酸で酸性にし、アセトンを蒸発させた。純粋な生成物が沈殿し、ろ過によって回収した。

40

【0180】

実施例3-36(b)：ジメチル2,2'-((6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)チオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(4-メチルペンタノアート)の合成

50

ジメチル 2, 2' - ( ( 6 - クロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( 4 - メチルペンタノアート ) 0.54 g および tert - ブチル ( 2 - メルカプトエチル ) カルバマート 0.35 g をジメチルホルムアミド 4 mL に溶解した。60 wt % ムルとしての NaH 64 mg を添加し ( OBS ! 水素生成 )、反応を 1 時間経過させた。反応をメチル tert - ブチルエーテルで希釈し、有機物をブラインで 3 回抽出した ( 塩が最初から析出した。これらを少量の水を添加することによって再溶解した )。エーテルを MgSO<sub>4</sub> で脱水させ、蒸発させた。最初に、粗製物を、酢酸エチル / ヘキサン ( 10 カラム容量の間、5 % 酢酸エチルから 50 % の勾配 ) を用いて 50 g シリカカラム、次いで、ジクロロメタン / 酢酸エチル ( 15 カラム容量の間、0 % 酢酸エチルから 5 % の勾配 ) で 10 g カラムに通過させた。

10

## 【 0 1 8 1 】

実施例 3 - 36 ( c ) : ポリ ( ( 4 - ( ( 2 - アミノエチル ) チオ ) - 6 - ( ( 1 - ( ( 3 - アミノプロピル ) アミノ ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル ) アミノ ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル ) ロイシン ) の合成

ジメチル 2, 2' - ( ( 6 - ( ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) チオ ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル ) ビス ( アザンジイル ) ) ビス ( 4 - メチルペンタノアート ) 331 mg を、プロパン - 1, 3 - ジアミン 66 mg と混合し、反応を 110 で 24 時間加熱した。ゴム質の塊をジクロロメタン 2 mL およびトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、3 時間攪拌した後、蒸発乾固させた。残留物を 1.2 M 塩酸 20 mL に溶解し、溶液を、5,000 rpm で 30 分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosep ろ過デバイス ( Pall corp. ) に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。Macrosep フィルター膜を通過した物質を、3 KDa Macrosep によりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 KDa Macrosep に通過させて、4 つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDa および > 3 KDa、< 3 KDa および > 1 KDa、ならびに < 1 KDa のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

20

## 【 0 1 8 2 】

実施例 3 - 37 : ポリ ( ( 4 - ( ( 2 - アミノエチル ) チオ ) - 6 - ( ( 2 - ( ( 3 - アミノプロピル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) アミノ ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル ) グリシン ) の合成

30

実施例 3 - 37 ( a ) : ジエチル 2, 2' - ( ( 6 - クロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル ) ビス ( アザンジイル ) ) ジアセタートの合成

エチルグリシナート塩酸塩 1.4 g およびジ - イソ - プロピルエチルアミン 2.6 g を、テトラヒドロフラン ( THF ) 10 mL 中でスラリー化した。トリアジン 922 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、反応混合物に添加した。30 分後、水 / アセトン ( 1 : 1 ) 1 mL を添加して、2 相系が形成され、これを高速で攪拌した。反応を一晩放置し、続いてさらなる THF で希釈した後、塩水 ( ブラインではない ) で抽出した。水相をさらなる THF で再抽出し、組み合わせた有機相を、生成物が溶液から析出し始めるまで真空下で濃縮した。水 75 mL を添加することによって、生成物が溶液から析出され、ろ過した。

40

## 【 0 1 8 3 】

実施例 3 - 37 ( b ) : ジエチル 2, 2' - ( ( 6 - ( ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) チオ ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル ) ビス ( アザンジイル ) ) ジアセタートの合成

tert - ブチル ( 2 - メルカプトエチル ) カルバマート 0.36 g をジエチルエーテル 10 mL に溶解し、NaH 64 mg を添加した。懸濁液を 45 分間攪拌し、次いで反応混合物を遠心分離した。上清を廃棄し、白色粉末をジエチルエーテルに再懸濁させた。洗浄手順をさらに 2 回反復した後、白色塊をフラスコに移し、ジエチルエーテルを蒸発させた。ナトリウム塩をジメチルホルムアミド 4 mL に溶解し、ジエチル 2, 2' - ( ( 6

50

- クロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス (アザンジイル) ) ジアセタート 0.32 g を添加した。反応を 1 時間放置した後、メチル tert - ブチルエーテルで希釈し、有機相をブラインで 3 回抽出した (塩が最初から析出した。これらを少量の水を添加することによって再溶解した)。エーテルを MgSO<sub>4</sub> で脱水させ、蒸発させた。粗製物を、最初に酢酸エチル / ヘキサン (10 カラム容量の間 5 % 酢酸エチルから 50 % の勾配) を用いて 50 g シリカカラムを、次いでジクロロメタン / 酢酸エチル (15 カラム容量の間 0 % 酢酸エチルから 5 % の勾配) で 10 g カラムに通過させた。

【0184】

実施例 3 - 37 (c) : ポリ ( (4 - ( (2 - アミノエチル) チオ) - 6 - ( (2 - ( (3 - アミノプロピル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) グリシン) の合成

10

2, 2' - ( (6 - ( (2 - ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) チオ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス (アザンジイル) ) ジアセタート 429 mg をプロパン - 1, 3 - ジアミン 102 mg と混合し、反応を 110 °C で 24 時間加熱した。ゴム質の塊をジクロロメタン 2 mL およびトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、3 時間攪拌した後、蒸発乾固させた。残留物を 1.2 M 塩酸 20 mL に溶解し、溶液を、5,000 rpm で 30 分間の遠心分離によって、10 KDa Macrosep ろ過デバイス (Pall corp.) に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに 4 回反復した。Macrosep フィルター膜を通過した物質を、3 KDa Macrosep によりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように 1 KDa Macrosep に通過させて、4 つの異なる分子量範囲、> 10 KDa、< 10 KDa および > 3 KDa、< 3 KDa および > 1 KDa、ならびに < 1 KDa のポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

20

【0185】

実施例 3 - 38 : ポリ ( (4 - ( (6 - アミノ - 1 - ( (3 - アミノプロピル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) アミノ) - 6 - (イソペンチルチオ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) リシンの合成

実施例 3 - 38 (a) : ジメチル 2, 2' - ( (6 - クロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス (アザンジイル) ) ビス (6 - ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノアートの合成

30

メチル N 6 - ( tert - ブトキシカルボニル) リシナート塩酸塩 1.0 g およびジイソ - プロピルエチルアミン 829 g をテトラヒドロフラン (THF) 3 mL 中でスラリー化した。トリアジン 295 mg をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、反応混合物に添加した。30 分後、水 / アセトン (1 : 1) 1 mL を添加して、2 相系が形成され、これを高速で攪拌した。反応を一晩放置し、引き続いてさらなる THF で希釈した後、塩水 (ブラインではない) で抽出した。水相をさらなる THF で再抽出し、組み合わせた有機相を、生成物が溶液から析出し始めるまで、真空下で濃縮した。水 75 mL を添加することによって、生成物が溶液から析出され、ろ過した。

【0186】

40

実施例 3 - 38 (b) : ジメチル 2, 2' - ( (6 - (イソペンチルチオ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス (アザンジイル) ) ビス (6 - ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノアートの合成

3 - メチルブタン - 1 - チオール 0.26 g をジエチルエーテル 10 mL に溶解し、NaH 55 mg を添加した。懸濁液を 45 分間攪拌し、次いで反応混合物を遠心分離した。上清を廃棄し、白色粉末をジエチルエーテルに再懸濁させた。洗浄手順を 2 回反復した後、白色塊をフラスコに移し、ジエチルエーテルを蒸発させた。ナトリウム塩をジメチルホルムアミド 4 mL に溶解し、ジメチル 2, 2' - ( (6 - クロロ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2, 4 - ジイル) ビス (アザンジイル) ) ビス (6 - ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノアートを 0.79 g を添加した。反応を 1 時間放置した後、メ

50

チル *tert*-ブチルエーテルで希釈し、有機相をブラインで3回抽出した（塩が最初から析出した。これらを少量の水を添加することによって再溶解した）。エーテルを  $MgSO_4$  で脱水させ、蒸発させた。粗製物を、最初に酢酸エチル/ヘキサン（10カラム容量の間5%酢酸エチルから50%の勾配）を用いて50gシリカカラムを、次いでジクロロメタン/酢酸エチル（15カラム容量の間0%酢酸エチルから5%の勾配）で10gカラムに通過させた。

【0187】

実施例3-38(c)：ポリ（（4-（（6-アミノ-1-（（3-アミノプロピル）アミノ）-1-オキソヘキサン-2-イル）アミノ）-6-（イソペンチルチオ）-1,3,5-トリアジン-2-イル）リシンの合成

2,2'-（（6-（（2-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）チオ）-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル）ビス（アザンジイル））ジアセタート427mgをプロパン-1,3-ジアミン45mgと混合し、反応を110℃で24時間加熱した。ゴム質の塊をジクロロメタン2mLおよびトリフルオロ酢酸2mLに溶解し、3時間攪拌した後、蒸発乾固させた。残留物を1.2M塩酸20mLに溶解し、溶液を、5,000rpmで30分間の遠心分離によって、10kDa Macrosepろ過デバイス（Pall corp.）に通過させた。残留した物質を水で希釈し、遠心分離工程をさらに4回反復した。Macrosepフィルター膜を通過した物質を、3kDa Macrosepによりさらに精製し、全体の遠心分離工程を反復した。最後に、ろ液を上記のように1kDa Macrosepに通過させて、4つの異なる分子量範囲、>10kDa、<10kDaおよび>3kDa、<3kDaおよび>1kDa、ならびに<1kDaのポリマーを含む画分を得た。各画分を凍結乾燥によって乾燥させて、綿毛様の白色固体を得た。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/04
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00

(72)発明者 マグヌス・ベセヴ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.メールコード:55エー-505エー.コーポレートドライブ55.サノフィ

審査官 佐久 敬

- (56)参考文献 特開昭47-009047(JP,A)  
 特開昭50-025695(JP,A)  
 特開昭63-211225(JP,A)  
 国際公開第2010/044390(WO,A1)  
 特表2010-535264(JP,A)  
 特開昭48-056814(JP,A)  
 特開平02-306905(JP,A)  
 特開2011-178775(JP,A)  
 英国特許出願公開第01458541(GB,A)  
 特公昭39-009093(JP,B1)  
 米国特許出願公開第2006/0002887(US,A1)  
 特表2004-520473(JP,A)  
 米国特許出願公開第2006/0002888(US,A1)  
 特開平02-116843(JP,A)  
 MELCHIORRE, C. et al., Design, Synthesis, and Biological Activity of Methocramine-Related Polyamines as Putative Gi Protein Activators., J. Med. Chem., 2001年, Vol.44, p.4035-4038

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08G73/00-73/26

C08L79/00-79/08