[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
A61K 31/785

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98809217.4

[43]公开日 2000年10月18日

[11]公开号 CN 1270524A

[22]申请日 1998.9.8 [21]申请号 98809217.4
[30]优先权
[32]1997.9.19 [33]US [31]08/934,495
[86]国际申请 PCT/US98/18881 1998.9.8
[87]国际公布 WO99/15186 英 1999.4.1
[85]进入国家阶段日期 2000.3.17
[71]申请人 吉尔特药品公司
地址 美国马萨诸塞州
[72]发明人 W·哈瑞·曼德维勒三世
托马斯·X·尼南
[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 程 伟

权利要求书6页 说明书52页 附图页数0页

[54]发明名称 作为毒素粘合剂的阳离子聚合物

[57]摘要

一种处理哺乳动物(如人)体内致病毒素的方法,该方法包括用有效治疗剂量 的主链上带有阳离子基团的聚合物处理该哺乳动物。该聚合物可以是均聚物也 可以是共聚物。在一个实施方案中,所述聚合物是含氨侧基的单体和疏水单体 的共聚物。

ISSN1008-4274

00·03·17

权 利 要 求 书

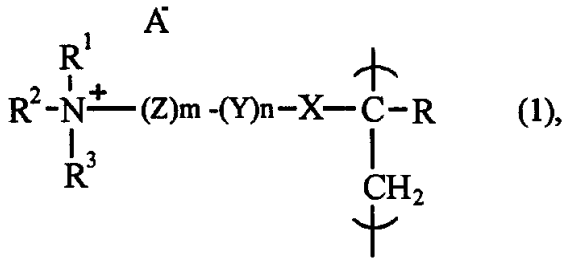
1. 一种抑制哺乳动物体内致病毒素的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效治疗剂量的含阳离子基团的聚合物的步骤。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述哺乳动物是人。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中所述聚合物进一步包括疏水基团。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中所述阳离子基团是氨基或铵基。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述聚合物包括式（I）所示的单体：



(1),

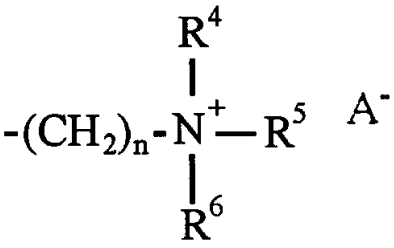
其中 R 是氢原子、或甲基、或乙基；X 是共价键，羰基或 CH_2 基；Y 是氧原子、或 NH、或 CH_2 基；Z 是间隔基；R^1、R^2 和 R^3 是各自独立的，它们可以是氢原子也可以是直链的或带支链的、含取代基的或不含取代基的 C_1–C_{24} 烷基、芳基或芳烷基；m 和 n 是各自独立的，它们是 1 或 0；或者 $-N^+(R^1)(R^2)(R^3)$是杂芳基；A 是作为药物可接受的阴离子或它们的游离碱。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中 Z 是直链的或带支链的 C_2–C_{24} 亚烷基或在一个或多个点上包含杂原子的 C_2–C_{24} 亚烷基。

7. 根据权利要求 6 的方法，其中所述杂原子是氮原子、氧原子或硫原子。

8. 根据权利要求 5 的方法，其中在 R^1、R^2 和 R^3 当中至少有一个是芳基、苄基或直链的或带支链的、含取代基的或不含取代基的 C_1–C_{24} 烷基。

9. 根据权利要求 5 的方法，其中 R^1 是下式所示的铵烷基，



其中 R^4、R^5 和 R^6 是各自独立的，它们可以是氢原子或 C_1–C_{24} 烷基；n 是从 2 至大约 20 的整数；或 $-N^+(R^4)(R^5)(R^6)$ 是杂芳基；A 是阴离子或它们的游离碱。

10. 根据权利要求 5 的方法，其中所述聚合物是均聚物。

11. 根据权利要求 5 的方法，其中所述聚合物是共聚物。

12. 根据权利要求 11 的方法，其中所述共聚物是三聚物。

00·03·17

13. 根据权利要求 5 的方法，其中所述单体选自：

N–(3–二甲氨丙基)丙烯酰胺、

N–(3–三甲铵丙基)丙烯酰胺、

异丁烯酸 2–三甲基乙铵、

丙烯酸 2–三甲基氨乙铵、

N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺、

N–(6–三甲铵己基)丙烯酰胺、

N–(3–三甲铵丙基)丙烯酰胺、

N–(4–三甲铵丁基) 烯丙胺、

N–(3–二甲基辛基铵丁基) 烯丙胺、

N–(3–三甲铵丙基) 烯丙胺、

N–(3–(1–吡啶)丙基)乙烯胺和

N–(3–(1–吡啶)丙基) 烯丙胺；与药物上可接受的阴离子结合。

14. 根据权利要求 11 的方法，其中所述聚合物进一步包括疏水的单体。

15. 根据权利要求 14 的方法，其中所述疏水的单体具有疏水的侧链。

16. 根据权利要求 15 的方法，其中所述疏水的侧链包括直链型的或支链型的、被取代的或未被取代的、有环的或无环的 C_3–C_{24} 烷基、芳基或芳烷基。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中所述疏水单体选自苯乙烯、N–异丙基丙烯酰胺、N–叔丁基丙烯酰胺、N–丁基丙烯酰胺、丙烯酸七氟丁酯、N–癸基烯丙胺、N–癸基丙烯酰胺、五氟苯乙烯、丙烯酸丁酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸癸酯、异丁烯酸叔丁酯、异丁烯酸癸酯、异丁烯酸丁酯、异丁烯酸己酯、N–己基乙烯胺、N–己基烯丙胺、N–苄基烯丙胺、N–(环己甲基)烯丙胺和 N–癸基烯丙胺。

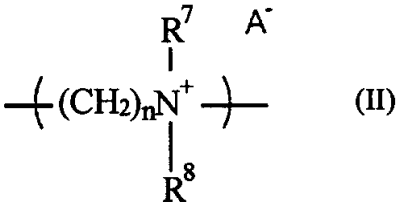
18. 根据权利要求 16 的方法，其中所述聚合物包括至少一种选自 N–(3–二甲氨丙基)丙烯酰胺、N–(3–三甲铵丙基)丙烯酰胺、异丁烯酸 2–三甲基乙铵、丙烯酸 2–三甲基乙铵、N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺、N–(6–三甲铵己基)丙烯酰胺、N–(3–三甲铵丙基)丙烯酰胺、N–(4–三甲铵丁基)烯丙胺、N–(3–二甲基辛基铵丁基)烯丙胺、N–(3–三甲铵丙基)烯丙胺、N–(3–(1–吡啶)丙基)乙烯胺和 N–(3–(1–吡啶)丙基) 烯丙胺的单体；与药物上可接受的阴离子结合；以及至少一种选自苯乙烯、N–异丙基丙烯酰胺、N–叔丁基丙烯酰胺、N–丁基丙烯酰胺、丙烯酸七氟丁酯、N–癸基烯丙胺、N–癸基丙烯酰胺、五氟苯乙烯、丙烯酸丁酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸癸酯、异丁烯酸叔丁酯、异丁烯酸癸酯、异丁烯酸丁酯、异丁烯酸己酯、N–己基乙烯胺、N–己基烯丙胺、N–苄基烯丙胺、N–(环己甲基)烯丙胺和 N–癸基烯丙胺的单体。

19. 根据权利要求 14 的方法，其中所述聚合物进一步包括中性的亲水单体。

20. 根据权利要求 19 的方法，其中所述中性的亲水单体选自丙烯酰胺、异丁烯酰胺、N–(2–羟乙基)丙烯酰胺和异丁烯酸 2–羟基乙酯。

00-03-17

21. 一种抑制哺乳动物体内致病毒素的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效治疗剂量的包含式（II）所示单体的聚合物的步骤，

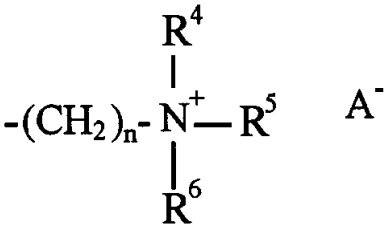


(II)

其中 R^7 和 R^8 是各自独立的，它们可以是氢原子、直链的或带支链的、含取代基的或不含取代基的 C_1–C_{24} 烷基、芳基或芳烷基；n 是从 2 至大约 10 的整数；或它们的游离碱。

22. 根据权利要求 21 的方法，其中 n 是 2。

23. 根据权利要求 21 的方法，其中 R^7 是下式所示的铵烷基，



其中 R^4、R^5 和 R^6 是各自独立的，它们可以是氢原子或 C_1–C_{24} 烷基；n 是从 2 至大约 20 的整数；或–N^+(R^4)(R^5)(R^6)是杂芳基；A^-是药物上可接受的阴离子或它们的游离碱。

24. 根据权利要求 22 的方法，其中所述聚合物包括选自 N–(4–三甲铵丁基)吖丙啶、N–(3–(1–吡啶)丙基)吖丙啶和 N–(3–三甲铵丙基)吖丙啶的单体。

25. 根据权利要求 22 的方法，其中所述聚合物包括选自 N–己基吖丙啶、N–(3–苯丙基)吖丙啶、N–癸基吖丙啶和 N–苄基吖丙啶的单体。

26. 根据权利要求 21 的方法，其中所述聚合物是与 A^-结合的十亚甲基二甲铵与乙二甲铵的共聚物，其中 A^-是药物上可接受的阴离子。

27. 根据权利要求 21 的方法，其中所述致病毒素是与选自链球菌、沙门氏菌、弯曲杆菌、大肠埃希氏杆菌、梭状芽胞杆菌、葡萄球菌、志贺氏杆菌、卡氏肺囊虫、兰伯氏贾第虫和痢疾变形虫的生物体相关的毒素。

说 明 书

作为毒素粘合剂的阳离子聚合物

本发明的现有技术

许多病原体产生对寄主机体有害的毒素，并且在某些情况下是致命的。病原体所产生的毒素可以分成两大类，外毒素和内毒素。

外毒素通常是蛋白质或多肽。病原体分泌的这些毒素能够在寄主体内转移并且能够在远离感染位置的寄主基体内引起损伤。与外毒素相关的症状将发生很大的变化，并且包括溶血、系统休克、破坏白细胞、呕吐、瘫痪和腹泻。

肠毒素是外毒素，它对小肠起作用并且使大量的流体分泌物进入肠腔，从而导致腹泻。肠毒素是由各种各样的细菌产生的，包括引起食物中毒的生物体，如金黄色酿脓葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）、产气荚膜梭状芽胞杆菌（*Clostridium perfringens*）和仙人山属杆菌（*Bacillus cereus*），以及肠病原体，如霍乱弧菌（*Vibrio cholerae*）、大肠埃希氏杆菌（*Escherichia coli*）和肠炎沙门氏菌（*Salmonella enteritidis*）。

内毒素是在革兰氏阴性的细菌的细胞壁外层中发现的类脂多糖/脂蛋白。这些类脂多糖键合在细胞膜上并且在细胞溶解时被释放出来。与释放内毒素相关的症状包括发热、腹泻和呕吐。具体地说，内毒素刺激寄主细胞释放对调节体温的脑区产生影响的蛋白质、内源性致热物质。除了发热、腹泻和呕吐之外，

寄主动物的淋巴细胞数、白细胞数和血小板数可能迅速下降，并且可能进入一般的炎症状态。

虽然内毒素的毒性比外毒素低，但是大量的内毒素可能导致死亡，通常是通过出血休克和组织坏死。产生内毒素的细菌实例包括埃希氏杆菌属、志贺氏杆菌属和沙门氏菌属。

在某些情况下，外毒素引起的疾病可以通过给患者服用抗毒素进行治疗。抗毒素包括来源于动物（通常是马）血清的毒素抗体，这些动物已通过注射类毒素（即该毒素的无毒衍生物）获得免疫力。但是，抗毒素的效力是有限的，因为毒素被细胞迅速地吸收而对抗体变得不可利用。此外，患者的免疫系统可能对存在于抗毒素中的外源性蛋白质作出反应，从而引起被称为血清病的症状。

所以，需要改进处理毒素的方法，从而大大减少或消除上述的问题。

本发明的概述

本发明的一个方面是抑制哺乳动物体内的致病毒素的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效治疗剂量的聚合物，该聚合物具有连接在聚合物主链上的阳离子基团，例如氨基、铵基或燐基。

用于给药的聚合物可以是均聚物也可以是共聚物。在一个实施方案中，该聚合物进一步包括包含疏水基团（如芳基或直链的或带支链的 C_2–C_{24} 烷基）的单体。

用于给药的聚合物可以非必选地进一步包括包含中性的亲水基团（如羟基或酰胺基）的单体。

本发明的另一方面是抑制哺乳动物（如人）体内的致病毒素的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效治疗剂量的聚合物，该聚合物包括在一个或多个位置上插入阳离子基团（氨基、铵基或燐基）的聚亚甲基主链。

本发明的方法具有若干优点。例如，利用标准的聚合物合成技术和廉价的原材料就可以轻易地制备所用的聚合物。这些聚合物在消化道中本质上将不降解，因此可以口服给药。聚合物的组成也很容易改变，以便优化各种性质，如溶解性、水溶胀性和抗毒素的活性。

本发明的详细描述

本发明涉及通过给哺乳动物服用有效治疗剂量的包含大量的氨基或铵基的聚合物来抑制哺乳动物（如人）体内致病毒素的方法。

在本文中所说的抑制致病毒素指的是降低致病微生物所产生的毒素活性。例如，通过干扰毒素的产生或分泌或通过将毒素结合成无活性的复合体可以降低毒素的活性。不受理论的束缚，本文所揭示的聚合物抑制致病毒素的机理之一是将毒素结合。毒素分子在生理的 pH 值下通常携带负电荷并且可以借助静电相互作用与阳离子聚合物结合。

“有效治疗剂量”指的是足以部分地或全面地抑制致病毒素活性的剂量。术语“聚合物”指的是包括众多重复单元即单体的大分子。该术语包括由单一类型的单体形成的均聚物和由两种或多种不同的单体形成的共聚物。“三聚物”是由三种不同的单体形成的共聚物。本文中所用的术语“聚合物”倾向于将蛋白质、肽、多肽和蛋白质物质排斥在外。

本文中所用的术语“聚合物主链”或“主链”指的是聚合物中的那个包括聚合时在单体之间形成的键的连续链部分。聚合物主链的组成可以通过形成主链的单体来描述，而不考虑聚合物主链的分支部分（即侧链）的组成。因此，我们说聚丙烯酰胺具有聚乙烯主链，在该主链上有酰胺（$-C(O)NH_2$）取代基作为侧链。

术语“聚合物侧链”或“侧链”指的是在聚合时形成偏离聚合物主链分支的单体部分。在均聚物中，所有的聚合物侧链都是一致的。共聚物可以具有两种或多种迥然不同的侧链。例如，在侧链包括离子单元时，该离子单元是聚合物主链的取代基，它悬挂在聚合物主链上并且被称为“侧挂离子单元”。本文中所用的术语“间隔基”指的是多价的分子碎片，该碎片是聚合物侧链的组成部分并且将侧挂部分连接到聚合物主链上。“脂族间隔基”指的是不包括芳香族单元（如亚苯基）的间隔基。

本文中所用的术语“加聚物”指的是通过单体的加成在不释放小分子的情况下形成的聚合物。通用型的加聚物是通过烯属单体聚合形成的，通过在单体之间形成碳–碳键使单体连接起来而且不失去任何组成未反应单体的原子。

本文中所用的术语“单体”指的是：（A）在聚合前或聚合后包括一个或多个可聚合的官能团的单一分子和（B）聚合物的重复单元。例如，能够加成聚合而未聚合的单体可以包含在聚合时将失去的烯键。

本文中所用的术语“阳离子基团”指的是含有净正电荷的官能团或者在生理的 pH 值下质子化时增加净正电荷的碱性基团。适当的阳离子基团包括铵基，如伯铵基、仲铵基、叔铵基和季铵基；氨基，如伯氨基、仲氨基、和叔氨基；锍基；和鏻基。

给定聚合物的给药量将依据个人情况确定并且至少部分地将通过考虑个体的大小、带处理的症状的严重程度和用药结果来确定。该聚合物可以单独给药也可以以药物组合物的形式给药，其中所述药物组合物包括该聚合物、可接受的载体或稀释剂以及非必选的一种或多种附加药品。

例如，该聚合物可以通过局部、口服、鼻内或直肠给药。制剂的给药形式有如粉末、药片、胶囊、溶液或乳液等，具体将部分地取决于给药途经。有效治疗的药量可以按适当的时间间隔（如数小时）分成一系列剂量给药。

可以借助本发明的方法得到抑制的致病毒素包括但不限于由链球菌包括肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)和致热链球菌（*Streptococcus pyogenes*），沙门氏菌包括肠炎沙门氏菌（*Salmonella enteritidis*），弯曲杆菌包括空肠弯曲杆菌（*Campylobacter jejuni*），大肠埃希氏杆菌（*Escherichia coli*），梭状芽胞杆菌包括 *Clostridium difficile* 和肉毒梭菌（*Clostridium botulinum*），葡萄球菌包括金黄色酿脓葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*），志贺氏痢疾杆菌（*Shigella dysenteriae*），假单胞菌包括绿脓假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*），*Bordatella pertussis*，单核细胞增多性李司忒氏菌（*Listeria monocytogenes*），霍乱弧菌（*Vibria cholerae*）、*Yersinia enterocolitica*、*Legionella pneumophilia* 和炭疽杆菌（*Bacillus anthracis*）产生的毒素。

大肠埃希氏杆菌（例如 E.coli strains 06:H-、0157:H7、0143 和其他的大肠离析物）和 Clostridium difficile 在致病方面是特别重要的。引起肠出血的大肠埃希氏杆菌（EHEC），例如 0157:H7，可能引起不发烧的特征性血泄，称之为出血型结肠炎。EHEC 大量产生两种相关的细胞毒素或两者之一，这两种细胞毒素在结构和功能方面类似于志贺氏毒素，所以称之为类志贺氏毒素（SLT

I 和 SLT II）。人们认为这些志贺氏毒素损害肠粘膜，从而导致出血结肠炎的症状。

Clostridium difficile 产生两种主要毒素，用毒素 A 和毒素 B 表示，这两种毒素对肠壁的蜂窝状内衬造成损害。毒素 A 引起流体的形成并损害大肠粘膜。毒素 B 是一种细胞毒素，它在组织的培养体系中引起异常。毒素 B 的这种性质被用于通过检验粪便中的毒素来诊断疾病。

原虫毒素，如痢疾内变形虫和棘变形虫所产生的毒素，以及寄生毒素也被包括在内。

这种方法对于治疗各种身体器官的感染是有用的，而对于皮肤和胃肠道感染是特别有用的。

特别适合本发明的方法的聚合物包括那些能自然产生抗原的聚合物，特别是那些有能力形成两亲结构的聚合物。本文中所用的术语“两亲结构”描述一种三维结构，该结构具有离散的疏水部位和亲水部位。因此，该结构的一部分适合与含水介质或其它极性介质相互作用，而该结构的另一部分适合与非极性介质相互作用。两亲聚合物是由于沿着聚合物主链存在着疏水的和亲水的两种结构单元而产生的。

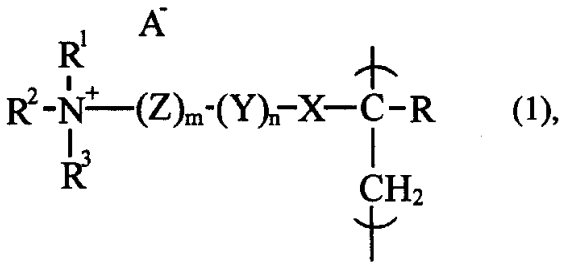
具有氨基的药用聚合物可以采用不同的形式给药，包括游离碱氨基形式或作为与药物上可接受的酸所形成的盐。其中所说的酸包括氢氯酸、氢溴酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、甲酸、马来酸、富马酸、苹果酸、琥珀酸、丙二酸、硫酸、L–谷氨酸、L–天门冬氨酸、丙酮酸、粘液酸、苯甲酸、葡萄糖醛酸、草酸、抗坏血酸和乙酰甘氨酸。在任何情况下，给药后在生理的 pH 值下众多氨基将被质子化，变成铵基，于是聚合物将携带总的正电荷。

包括季铵基团的聚合物将进一步包括药物上可接受的抗衡阴离子，例如构成前面讨论的药物上可接受的酸之一的共轭碱的阴离子。在给药前与聚合物缔合的抗衡阴离子的数量是平衡聚合物上的正电荷必不可少的数量。

药用聚合物可以是加聚物，它具有聚合物主链，如聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚烯丙醇、聚乙烯醇、聚乙烯酰胺、聚烯丙酰胺、或聚二烯丙酰胺主链。如果聚合物是由来源于共同的可聚合单元（如丙烯酰胺）的单体组成的，那么它可以有完全一致的主链。如果聚合物是共聚物，那么它包括混合型主链。

在本发明的方法中使用的聚合物还包括缩聚物，其中单体聚合伴随着释放小分子（如水分子）。这种聚合物包括聚酯和聚氨酯。

在一个实施方案中，药用聚合物包括式 I 所示单体或重复单元：

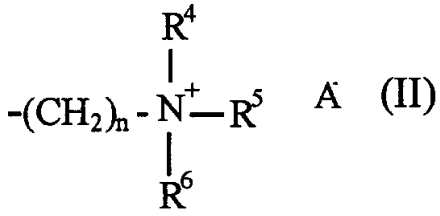


(1),

其中 X 是共价键、羰基或 CH_2 基；Y 是氧原子、或 NH 基、或 CH_2 基；Z 是间隔基；R 是氢原子或甲基或乙基；R^1、R^2 和 R^3 是各自独立的，它们可以是氢原子也可以是直链的或带支链的、含取代基的或不含取代基的 C_1–C_{24} 烷基、芳基或芳烷基；A^-是药物上可接受的阴离子（如药物上可接受的酸的共轭碱）；m 和 n 是各自独立的，它们是 1 或 0。适当的烷基取代基包括卤素原子，如氟原子或氯原子。至少有一个取代基 R^1、R^2 和 R^3 是氢原

子的式 I 所示单体还可以以游离碱（即氨基）的形式存在，其中氢取代基缺席而氮原子呈电中性。

在优选的实施方案中，R^1 –R^3 之一是如下通式所示的铵烷基：



其中 R^4、R^5 和 R^6 是各自独立的，它们可以是氢原子、C_1–C_{24} 烷基或芳烷基；n 是从 2 至大约 20 的整数，优选从 3 至大约 6；A^- 是药物上可接受的阴离子。取代基 R^4、R^5 和 R^6 中至少有一个是氢的铵烷基还可以游离碱（即氨基）的形式存在，其中氢取代基缺席而氮原子呈电中性。基团–N^+(R^4)(R^5)(R^6)是杂芳基，例如 5–或 6–位带杂原子的杂芳基，如 1–吡啶并基团。优选的是 R^4、R^5 和 R^6 中至少有一个是 C_6–C_{24} 烷基。适当的铵烷基实例包括但不限于：

4–（二辛基甲铵）丁基；

3–（十二烷基二甲铵）丙基；

3–（辛基二甲铵）丙基；

3–（癸基二甲铵）丙基；

5–（十二烷基二甲铵）戊基；

3–（环己基二甲铵）丙基；

3–（癸基二甲铵）–2–羟丙基；

3–（三癸铵）丙基；

3–（二十二烷基二甲铵）丙基；

4–（十二烷基二甲铵）丁基；

3–（十八烷基二甲铵）丙基；

3–（己基二甲铵）丙基；

3–（甲基二辛铵）丙基；

3–（二癸基甲铵）丙基；

3–（庚基二甲铵）丙基；

3–（二甲基壬甲铵）丙基；

6–（二甲基癸铵）己基；

4–（庚基二甲铵）丁基；

3–（二甲基十一烷基铵）丙基；

3–（十四烷基二甲铵）丙基；

3–（1–吡啶鎓）丙基；这些基团与药物上可接受的阴离子相结合。

当 R^1 至 R^6 中至少有一个是氢原子时，单体还可以以游离碱（即氨基）的形式存在。包括这种单体的聚合物可以以游离碱的形式或以质子化的形式（例如药物上可接受的酸的盐）给药。

间隔基 Z 是聚合物侧链的组成部分，它将氨基或铵基连接到聚合物主链上。因此，氨基或铵基是侧挂基团。间隔基可以是直链的或带支链的、饱和的或不饱和的、被取代的或未被取代的亚烷基，如聚亚甲基–$(CH_2)_n$–，其中 n 是从大约 2 至大约 24 的整数。适当的实例包括亚丙基、亚己基和亚辛基。亚烷基还可以非必选地在一个或多个点上被杂原子（如氧原子、氮（如 NH）或硫原子）隔断。实例包括氧杂亚烷基，–$(CH_2)_2O[(CH_2)_2O]_n(CH_2)_2$–，其中 n 是从 0 至大约 3 的整数。

具有季铵基团的式 I 所示单体的实例包括:

N–(3–二甲氨丙基)丙烯酰胺、

N–(3–三甲铵丙基)丙烯酰胺、

2–三甲铵基异丁烯酸乙酯、

2–三甲铵基丙烯酸乙酯、

N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺、

N–(6–三甲铵己基)丙烯酰胺、

N–(3–三甲铵丙基)丙烯酰胺、

N–(4–三甲铵丁基) 烯丙胺、

N–(3–二甲基辛基铵丁基)烯丙胺、

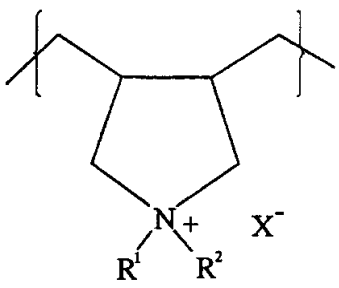
N–(3–三甲基铵丙基) 烯丙胺、

N–(3–(1–吡啶并)丙基)乙烯胺和

N–(3–(1–吡啶并)丙基) 烯丙胺。

这些单体都包括适当的抗衡阴离子。具有氨基的式 I 所示单体的实例包括烯丙胺、乙烯胺和 N–(3–二甲氨基–丙基)丙烯酰胺。这些单体中的每一种都可以作为与药物上可接受的酸组成的盐存在。

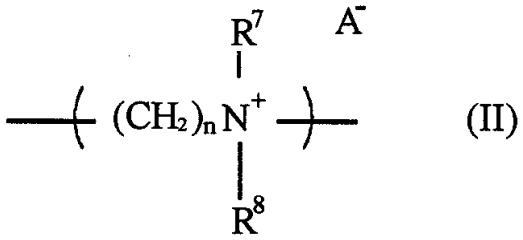
在另一个实施方案中，药用聚合物以式 III 所示的二烯丙胺重复单元为特征:



(III)

其中 R^1 和 R^2 是各自独立的，它们可以是氢原子也可以是直链的或带支链的、含取代基的或不含取代基的 C_1–C_{24} 烷基、芳基或芳烷基；A^- 是药物上可接受的阴离子，例如药物上可接受的酸的共轭碱。适当的烷基取代基包括卤素原子，如氟原子和氯原子。R^1 和 R^2 中至少有一个是氢原子的式 III 所示单体也可以以游离碱（即氨基）的形式存在，其中氢取代基缺席而氮原子呈电中性。在优选的实施方案中，R^1 是上述的式 III 所示的铵烷基。

在另一个实施方案中，药用聚合物是包括聚链烯亚胺，它包括式 IV 所示的单体（即重复单元）：



(II)

其中 n 是从 2 至大约 10 的整数；R^7 和 R^8 是各自独立的，它们可以是氢原子也可以是直链的或带支链的、含取代基的或不含取代基的 C_1–C_{24} 烷基、芳基或芳烷基；A^- 是药物上可接受的阴离子。适当的烷基取代基包括卤素原子，如氟原子和氯原子。当 R^7 和 R^8 之一是氢原子时，该聚合物也可以作为药物上可接受的酸的盐以游离碱的形式或阳离子形式给药。取代基 R^7 和 R^8 中至少有一个是氢的式 IV 所示单体还可以以游离碱（即氨基）形式存在，其中氢取代基缺席而氮原子呈电中性。在优选的实施方案中，药用聚合物是包括式 IV 所示单体的聚乙烯亚胺，其中 n 是 2。

R^7 优选的是氨烷基或上述式 II 所示的氨溶烷基。在一个实施方案中，该聚合物包括 R^7 是氨烷基或氨溶烷基的式 II 所示单

体单元以及 R^7 和 R^8 两者都是氢或 R^7 是氢 R^8 缺席的单体单元。包括氨烷基或氨溶烷基的单体单元的分数可以是聚合物的单体单元的大约 5%至大约 90%。

包括式 II 所示单体的适当的聚合物包括十亚甲基二甲铵与乙基二甲铵的共聚物与 X^-的配合物，其中 X^-是阴离子，例如氯离子或溴离子；吖丙啶、N–癸基吖丙啶和 N–（三甲基铵丙基）的共聚物与吖丙啶的配合物；吖丙啶与 N–苄基吖丙啶的共聚物。

药用聚合物还可以是包括式 I、式 III 或式 IV 所示的单体并且进一步包括疏水单体的共聚物。疏水单体可以包括承载疏水基团的侧链，如直链的或带支链的、被取代的或未被取代的 C_3–C_{24} 烷基或被取代的或未被取代的芳基。适当的疏水单体的实例包括苯乙烯、N–异丙基丙烯酰胺、N–叔丁基丙烯酰胺、N–丁基丙烯酰胺、丙烯酸七氟丁酯、N–癸基烯丙胺、N–癸基丙烯酰胺、五氟苯乙烯、丙烯酸丁酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸癸酯、N–叔丁基异丁烯酰胺、异丁烯酸癸酯异丁烯酸丁酯、异丁烯酸己酯、N–己基乙烯胺、N–己基烯丙胺、N–苄基烯丙胺、N–（环己基甲基）烯丙胺、N–癸基烯丙胺、N–(3–苯丙基)吖丙啶、N–癸基吖丙啶、N–苄基吖丙啶。

以式 I 所示单体和疏水单体为特征的共聚物实例包括 N–(3–二甲基氨丙基)丙烯酰胺与 N–丁基丙烯酰胺的共聚物以及它们与药物上可接受的酸所形成的盐。适当的共聚物的另一些实例包括 2–三甲基铵乙基异丁烯酸酯与苯乙烯的共聚物的氯化物、2–三甲基铵乙基异丁烯酸酯与 N–异丙基丙烯酰胺的共聚物的氯化物、2–三甲基铵乙基异丁烯酸酯与七氟丁基丙烯酰的共聚物的氯化物、3–三甲基铵丙基异丁烯酸酯与苯乙烯的共聚物的氯化物、3–三甲基铵丙基异丁烯酸酯与 N–叔丁基丙烯酰胺的共聚物的氯化物、3–三甲基铵丙基异丁烯酸酯与 N–丁基丙烯酰胺的共

聚物的氯化物、以及 N–(3–三甲基铵丙基)烯丙胺与 N–癸基烯丙胺的共聚物。这些离子型共聚物都可以与除氯离子之外的一种或多种抗衡阴离子一起使用，例如与一种或多种药物上可接受的酸的共轭碱一起使用。

在进一步的实施方案中，药用聚合物包括式 I、式 III 或式 IV 所示的单体、疏水单体以及中性的亲水单体（如丙烯酰胺、异丁烯酰胺、N–(2–羟乙基)丙烯酰胺或 2–羟乙基异丁烯酰胺）。这种类型的聚合物实例包括 N–(3–三甲基铵丙基)异丁烯酰胺/N–异丙基丙烯酰胺/异丁烯酸 2–羟乙酯的三聚物、N–(3–三甲基铵丙基)异丁烯酰胺/N–癸基丙烯酰胺/异丁烯酸 2–羟乙酯的三聚物、N–(3–三甲基铵丙基)异丁烯酰胺/N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物、N–(3–三甲基铵丙基)异丁烯酰胺/丙烯酸癸酯/异丁烯酰胺的三聚物、2–三甲铵基异丁烯酸乙酯/丙烯酸丁酯/丙烯酰胺的三聚物、2–三甲铵基异丁烯酸乙酯/丙烯酸叔丁酯/丙烯酰胺的三聚物、2–三甲铵基异丁烯酸乙酯/丙烯酸癸酯/丙烯酰胺的三聚物、2–三甲铵基异丁烯酸乙酯/异丁烯酸癸酯/异丁烯酰胺的三聚物、2–三甲铵基异丁烯酸乙酯/ N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物以及 2–三甲铵基异丁烯酸乙酯/N–丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物。

用于给药的这些共聚物的组合物可以大幅度地变化。共聚物可以包括式 I 所示的单体，其摩尔百分比从大约 95%至大约 5%，优选从大约 20%至大约 80%。该共聚物还可以包括疏水单体，其摩尔百分比从大约 95%至大约 5%，优选从大约 20%至大约 80%。

在本发明的方法中使用的聚合物优选本质上不会生物降解的和不被吸收的。这就是说该聚合物在生理条件下不会断裂成能够被人体组织吸收的碎片。该聚合物优选具有不会水解的主链，

在人体的靶区（如胃肠道）内所遇到的条件下该主链本质上是惰性的。

在本发明的方法中可以使用的另一些聚合物实例在美国专利申请第 08/482,969、08/258,477、08/258,431、08/469,659 和 08/471,769 号中已被揭示，在此通过引证将其中每份的内容合并于本文。

药用聚合物优选具有这样的分子量，这种分子量将适合倾向性给药模式并且允许聚合物抵达人体的靶区并在该靶区内保留一段时间以便与病原体所产生的毒素发生充分的相互作用。例如，治疗肠道感染的方法应当利用分子量足够高的聚合物，以便部分地或全面地阻止通过胃肠道吸收进入人体的其它部分。该聚合物可以具有大约 500 道尔顿至 500,000 道尔顿的分子量，优选从大约 2,000 道尔顿至大约 150,000 道尔顿。

在本发明的方法中有用的聚合物可以用已知的方法来制备。第一种方法包括使一种单体（如三甲铵丙烯酸乙酯的氯化物）或由两种或多种单体组成的一组单体（如三甲铵丙烯酸乙酯的氯化物、N–丁基丙烯酰胺和丙烯酰胺）直接聚合。这可以借助技术上已知的自由基聚合、阳离子聚合或阴离子聚合的标准方法来完成。由于在两种单体之间存在反应速度差异，用这种方法生产的共聚物的组成可能不同于初始混合物的组成。这种反应速度差异还可能导致单体沿着聚合物主链非随机分布。

第二种方法是借助活性聚合物的过渡进行的，其中所述活性聚合物包括已被所需侧链取代的不稳定的侧链。适当的活性聚合物的实例是聚丙烯酸的琥珀酰亚胺酯，聚 N–丙烯酰氧杂琥珀酰亚胺（在下文中也被称为“pNAS”），该聚合物与亲核试剂（如伯胺）反应形成 N–取代的聚丙烯酰胺。另一种活性聚合物是聚（对硝基苯丙烯酸酯），它以类似的方式与胺类亲核试剂反应。

具有聚丙烯酰胺主链并且在胺的氮原子上承载两个不同的取代基的共聚物的制备方法可以是用（相对 N–丙烯酰氧杂琥珀酰亚胺）小于一个当量的第一伯胺处理 pNAS，借此产生 N–取代的丙烯酰胺与 N–丙烯酰氧杂琥珀酰亚胺的共聚物。然后，可以让剩余的 N–丙烯酰氧杂琥珀酰亚胺单体与过量的第二伯胺反应，以产生具有两种不同的 N–取代基的聚丙烯酰胺共聚物。因此，通过改变两种或多种胺之间的比例来处理活性聚合物可以获得各种各样的共聚物组成。

适合在本发明的方法中使用的聚合物还可以通过加成（把侧链加成到事先形成的聚合物上）来制备。例如，聚吖丙啶、聚烯丙胺和聚乙烯胺都可以通过一种或多种烷基化制剂在氨基的氮上完成烷基化。例如，氨基部分可以利用烷基化制剂来制备，其中所述烷基化制剂实例包括直链的或带支链的 C_1–C_{24} 烷基卤化物（如癸基溴）或（X–烷基）铵盐，其中 X 代表适当的离去基团，如卤素、甲苯磺酸根或甲磺酰基。这些化合物可以通过二卤烷（如溴氯烷与叔胺反应来制备。这种类型的适当的烷基化制剂包括：

溴化(4–溴丁基)二辛基甲基铵；

溴化(3–溴丙基)十二烷基二甲基铵；

溴化(3–氯丙基)十二烷基二甲基铵；

溴化(3–溴丙基)辛基二甲基铵；

溴化(3–氯丙基)辛基二甲基铵；

溴化(3–碘丁基)二辛基甲基铵；

溴化(2,3–环氧丙基)癸基二甲基铵；

溴化(3–氯丙基)癸基二甲基铵；

溴化(5–甲苯磺酰基戊基)十二烷基二甲基铵;

溴化(6–溴己基)辛基二甲基铵;

溴化(12–溴十二烷基)癸基二甲基铵;

溴化(3–溴丙基)三癸基铵;

溴化(3–溴丙基)二十二烷基二甲基铵;

溴化(6–溴己基)二十二烷基二甲基铵;

溴化(4–氯丁基)十二烷基二甲基铵;

溴化(3–氯丙基)十八烷基二甲基铵;

溴化(3–氯丙基)己基二甲基铵;

溴化(3–氯丙基)甲基二辛基铵;

溴化(3–氯丙基)甲基二癸基铵;

溴化(3–氯丙基)环己基二甲基铵;

溴化(3–溴丙基)庚基二甲基铵;

溴化(3–溴丙基)二甲基壬基铵;

溴化(6–溴己基)二甲基十一烷基铵;

溴化(4–氯丁基)庚基二甲基铵;

溴化(3–氯丙基)二甲基十一烷基铵;

溴化(3–氯丙基)十四烷基二甲基铵; 以及

溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓。

上述的每种烷基化制剂也可以作为与不同于溴的阴离子相结合的盐来制备和使用。例如，这些以及类似的烷基化制剂可以作为带各种各样阴离子的盐（包括氯化物、碘化物、醋酸盐、对甲苯磺酸盐和甲磺酸盐）来制备和使用。

当取代基借助上述的烷基化制剂被加到聚合物上时，可以借助化学界众所周知的方法确定烷基化的程度。烷基化造成的聚合物质量的增加提供一种烷基化程度的度量。例如，在烯丙胺与 1–溴己烷反应时，产物聚合物与初始聚合物的质量比大约为 3.9、2.5 和 1.7 近似地表示烷基化程度分别为 100%、50%和 25%。烷基化程度还可以借助产物聚合物的元素分析来确定。在这种情况下，碳和氮（C/N）的质量比是烷基化的直接度量。例如，聚烯丙胺与 1–溴己烷反应得到 C/N 质量比高于初始聚合物 C/N 质量比的产物。产物的 C/N 质量比大约为 7.7、5.1 和 3.9 近似地表示烷基化程度分别为 100%、50%和 25%。

正象在下面的实施例 56 中讨论的那样，在此介绍的几种聚合物是针对志贺氏毒素 1 和 2 检验其体外活性的并且呈现出极好的抑制毒素性质。

现在将通过下面的实施例进一步具体地介绍本发明。

实施例

下面的缩写自始至终用于各个实施例，以代表下述单体：

MAPTAC，N–(3–三甲基铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物；

TMAEMC，2–三甲基铵乙基丙烯酸酯的氯化物。

下述实施例中的共聚物和三聚物具有给定的名义组成，该组成对应于共聚混合物中初始单体的摩尔比。

实施例 1：合成聚（N–丙烯酰氧杂琥珀酰亚胺）（pNAS）

借助氮气清洗同时加热到 60℃使在 100 mL 干燥的 DMF 中的 N–丙烯酰氧杂琥珀酰亚胺（25.0 g，148 mmole）脱气。将偶

氮双异丁腈（AIBN）（120 mg，相对单体为 0.005 当量）添加到该反应混合物中。让反应在 60℃下进行 24 小时。将聚合物溶液冷却到室温并且倒进被快速搅拌的 THF。最终获得的白色沉淀经过过滤、用 THF 洗涤后在真空中干燥。

实施例 2：合成 N–(3–二甲氨丙基)丙烯酰胺与 N–丁基丙烯酰胺的共聚物

将 3.0 g（17.75 mmole）pNAS 溶解在 20 mL 干燥的 DMF 中，然后将 0.6 g（3.55 mmole）的丁胺添加到所述溶液中。最终获得的溶液在室温下搅拌 14 小时，然后在 60℃下加热 4 小时。在溶液冷却到室温后，添加 9.05 g（89 mmole）3–二甲氨丙基胺，最终获得的溶液在室温下搅拌 2 小时，然后加热到 60℃持续 20 小时。在冷却到室温后，用 25 mL 水稀释该溶液，并且相对水进行 24 小时渗析。然后，将该溶液冷冻干燥以提供作为发粘的白色固体的 N–(3–二甲氨丙基)丙烯酰胺与 N–丁基丙烯酰胺的共聚物。

实施例 3：合成 N–(3–二甲氨丙基)丙烯酰胺与 N–丁基丙烯酰胺的共聚物的碘化物

将 0.5 g 碘代甲烷添加到 3–二甲氨丙基丙烯酰胺与 N–丁基丙烯酰胺的共聚物的甲醇悬浮液中。将所获得的混合物搅拌 3 小时，使之逐渐变成均匀的。在另外搅拌 12 小时之后，在减压下除去溶剂并且用干燥的己烷洗涤该聚合物。

实施例 4：合成 N–(2–羟乙基)丙烯酰胺与 N–(6–三甲基铵己基)丙烯酰胺的共聚物的溴化物

将 2.48g（15 mmole）pNAS 溶解在 5 mL DMF 中，然后将 1.00 g（3 mmole）1–三甲基铵–6–己酰胺的溴化物添加到所述溶液中。将该溶液在室温下搅拌 4 小时，然后在 60℃下加热 20 小时。将溶液冷却到室温，然后添加 8.95 g（150 mmole）2–羟基乙胺。将获得的溶液加热到 80℃并持续 20 小时，然后冷却到室温并用 10 mL 水稀释。将该溶液相对水进行 24 小时渗析，然后冷冻干燥，得到的聚合物是脆性的白色固体。

实施例 5：合成聚 TMAEAC

将 48.25 g（0.25 mmole）氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯溶解在 400 mL 异丙醇中，然后借助氮气清洗和加热到 35℃使该溶液脱气。边搅拌边将 10 mL 蒸馏水中含 0.8 g 过硫酸钾的溶液添加到上述溶液中。观察轻微的放热。在 35℃下将该溶液搅拌 6 小时，然后冷却到室温。将该溶液添加到己烷中并且借助过滤分离最终获得的沉淀。

实施例 6：合成癸二甲铵与乙二甲铵的共聚物的溴化物

将 N,N,N',N'–四甲基乙二胺（10.0 g，Aldrich）、1,10–二溴癸烷（25.8 g，Aldrich）和甲醇（100 mL）放进 250 mL 的圆底三颈瓶中。边柔和地搅拌边将该混合物加热到 65℃，并持续 6 天，然后添加甲醇（40 mL），再将该混合物回流 2 天。然后，将该混合物滴加到丙酮中，于是形成固体，借助过滤收集这些固体，用丙酮淋洗，并且在真空烘箱中干燥，得到 30.9 g 产物。

实施例 7：合成 TMAEMC 与苯乙烯的共聚物（75/25）

用异丁烯酸三甲基铵乙酯的氯化物（26.0 g 70wt%的水溶液，18.2 g）、苯乙烯（6.0 g）和异丙醇（150 mL）填充 500 mL 的圆底烧瓶。借助添加 10 分钟快速的氮气流使该溶液脱气，然后添加 AIBN（0.5 g）。该溶液进一步脱气 30 分钟，在继续添加氮气的同时将该溶液加热到 70℃，并且将该温度维持 17 小时。在 2 个小时之内聚合物开始沉淀，并且在完成反应前就已经形成粘的白色沉淀。将反应混合物冷却，从聚合物中滗掉异丙醇，将该聚合物溶解在甲醇中。将该甲醇溶液滴加到乙酸乙酯（1200 mL）中使聚合物作为借助过滤回收的白色细粉沉淀下来。

实施例 8：合成 TMAEMC 与 N–异丙基丙烯酰胺的共聚物（67/33）

用异丁烯酸三甲基铵乙酯的氯化物（14.5 g 70wt%的水溶液，10.0 g）、N–异丙基丙烯酰胺（5.0 g）和异丙醇（150 mL）填充 500 mL 的圆底烧瓶。借助添加快速的氮气流使该溶液脱气 10 分钟，然后添加 AIBN（0.5 g）。该溶液进一步脱气 60 分钟。将反应混合物加热到 70℃，并且将该温度维持 16 小时。在反应进程中聚合物部分地沉淀下来。冷却后从聚合物中滗掉丙醇，并且将聚合物溶解在甲醇中。甲醇溶液一滴滴地滴到乙酸乙酯（1200 mL）中使聚合物作为白色凝乳沉积下来，借助过滤回收所述的凝乳，经乙酸乙酯洗涤后，真空干燥。

借助类似的方法按照下述的初始单体比例制备另一些 TMAEMC 与 N–异丙基丙烯酰胺的共聚物：TMAEMC/N–异丙基丙烯酰胺 ＝40/60、25/75 和 15/85。

实施例 9：合成 MAPTAC 与苯乙烯的共聚物（75/25）

将氯化 N–（3–三甲基铵丙基）异丁烯酰胺的水溶液（50 wt% 溶液，24.0 g，12.0 g 单体）添加到异丙醇（150 mL）中。将苯乙烯（6.0 g）添加到这种溶液中，然后添加 AIBN（0.5 g）。借助氮气流通过溶液鼓泡使均匀的液脱气 30 分钟。将溶液加热到 70℃并且持续 15 小时。在反应进行时中聚合物部分地沉淀下来。冷却后将异丙醇滗掉，然后用丙醇（50 mL）洗涤白色固体。第二次滗掉丙醇，将固体溶解在甲醇（150 mL）中。将清凉的溶液一滴滴地添加到乙酸乙酯中，使聚合物作为白色粉末沉淀下来。借助过滤回收聚合物，然后用 50 mL 乙酸乙酯洗涤，再风干。

借助类似的方法使用 50/50 的初始单体混合物制备另一种 MPATAC 与苯乙烯的共聚物。

实施例 10：合成 TMAEMC 与丙烯酸七氟丁酯的共聚物（75/25）

用异丁烯酸三甲基铵乙酯的氯化物（26.0 g 70wt%的水溶液，18.2 g）、丙烯酸七氟丁酯（6.0 g）和异丙醇（150 mL）填充 500 mL 的圆底烧瓶。借助添加快速的氮气流使该溶液脱气 10 分钟，然后添加 AIBN（0.5 g）。使该溶液进一步脱气 30 分钟，继续添加氮气，将溶液加热到 70℃。将该温度维持 17 小时。在 1 小时之内聚合物开始沉淀下来，到反应完成时形成粘的白色沉淀。将反应混合物冷却后滗掉丙醇留下聚合物，然后将聚合物溶解在甲醇（100 mL）中。甲醇溶液一滴滴地滴到乙酸乙酯（1200 mL）中使聚合物作为白色固体沉积下来，借助过滤回收所述固体。

实施例 11：合成 MAPTAC 与 N–叔丁基丙烯酰胺的共聚物（75/25）

将 36.4 g N–(3–三甲基铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物的 50wt%水溶液、6g N–叔丁基丙烯酰胺和异丙醇（150 mL）添加到配备了热电偶、回流冷凝器的 500 mL 的圆底三颈瓶中。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡大约 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

最终得到的反应混合物由两相组成。将浑浊的液相滗掉，留下粘稠的白色固相。将液体滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀并且借助真空过滤通过瓷漏斗进行过滤。潮湿的白色沉淀物在真空中干燥。固相被溶解在甲醇中，然后被滴加到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀，然后通过真空过滤得到白色粉末，该粉末在真空下储存。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 MAPTAC 与 N–叔丁基丙烯酰胺的共聚物：N–(3–三甲基铵丙基)异丁烯酰胺/N–叔丁基丙烯酰胺 =60/40、50/50、40/60 和 25/75。

实施例 12：合成 N–癸基烯丙胺与 N–(4–三甲基铵丁基)烯丙胺的共聚物（67/33）

将氢氧化钠（5.64g）作为固体添加到聚烯丙胺的 HCl 水溶液中（20.15 g 50wt%水溶液）。将该溶液搅拌 40 分钟，然后过滤，滤出的膏状物用甲醇（15 mL）洗涤。溶液进一步用甲醇（25 mL）稀释并且将 1–溴癸烷（7.73 g，35 mmole）和 1–三甲氨基–4–溴丁烷的氯化物（9.13 g，35 mmole）添加到该溶液中。制备氢氧化钠（2.8g，70 mmole）的水（5 mL）溶液。将这种溶液

分成 4 份按 30 分钟的时间间隔逐次添加到反应混合物中。然后，将该溶液在室温下搅拌 24 小时，然后相对去离子水进行渗析并冷冻干燥。总共回收 23.2 g 玻璃化的湿固体。

实施例 13：合成 TMAEMC 与 N–叔丁基丙烯酰胺的共聚物（57/43）

将氯化异丁烯酸 2–三甲铵乙酯的水溶液（18.20 g 70wt%的水溶液）、N–叔丁基丙烯酰胺（9.7 g）和异丙醇（150 mL）添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中。用氮气鼓泡 1 小时使溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解以前再鼓泡大约 15 分钟使混合物变得清澈。将该溶液在氮气保护下加热到 75℃并持续 16 小时。

最终获得的反应混合物由两相组成。将液相滗掉，留下白色的固体。将液体滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀并且借助真空过滤通过瓷漏斗进行过滤。白色沉淀物在真空中干燥，然后称重：产物 A，10.1g（基于添加了 22.4g 单体，得率 45.1%）。固相被溶解在甲醇中，然后将该溶液滴到 600 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀，然后通过真空过滤得到产物 B：5.81 g 白色粉末（得率 25.9%），该粉末在真空下储存。

借助类似的方法按照下述的初始单体比例制备另一些 TMAEMC 与 N–叔丁基丙烯酰胺的共聚物：TMAEMC/N–叔丁基丙烯酰胺 ＝63/37、50/50、40/60、25/75、15/85 和 5/95。

实施例 14：合成 MAPTAC 与 N–癸基丙烯酰胺的共聚物（57/43）

将 N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液（36.4 g 50wt%的水溶液）、6 g N–癸基丙烯酰胺和 150 mL 异丙醇添加到

配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将该溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

最终获得的反应混合物由易于分开的两相组成。将清澈的黄色液相滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助过滤分离沉淀物，并将沉淀物真空干燥，得到 2.14 g 黄色粉末...产物 A（得率 8.84%）。将甲醇添加到奶油似的黄色沉淀物中，将得到的浑浊的黄色溶液滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。通过过滤分离白色的沉淀物并且在真空下干燥，得到产物 B：17.22 g 浅黄色粉末（得率 71.2%）。

借助类似的方法按照下述的初始单体比例制备另一些 TMAEMC 与 N–癸基丙烯酰胺的共聚物：TMAEMC/N–癸基丙烯酰胺 ＝60/40、50/50 和 40/60。

实施例 15：合成 TMAEMC 与七氟苯乙烯的共聚物（57/43）

将 26.0 g 氯化异丁烯酸 2–三甲铵乙酯的 70wt%水溶液、6 g N–七氟苯乙烯和 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中。用氮气鼓泡 1 小时使溶液变得清澈，然后添加 0.5g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将该溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

反应混合物由两相组成。浑浊的溶液被倒掉。由位于烧瓶底部的白色固体组成的大部分反应物被溶解在甲醇中。将得到的清澈溶液滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助真空过滤分离白色沉淀物，得到 20.39 g 白色细粉（得率 84.3%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些TMAEMC与七氟苯乙烯的共聚物：TMAEMC/七氟苯乙烯= 60/40和50/50。

实施例16：合成MAPTAC与七氟苯乙烯的共聚物（75/25）

将36.3 g 50wt%的N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液、6 g N–七氟苯乙烯和150 mL异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的500 mL圆底三颈瓶中。用氮气鼓泡1小时使溶液变得清澈，然后添加0.5g AIBN。在AIBN全部溶解之前再鼓泡大约15分钟使混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到75℃并持续16小时。

反应混合物由有白色沉淀物的浑浊溶液组成。倒掉上层清液。将白色的沉淀物溶解在甲醇中，并且将得到的清澈溶液滴到1200 mL乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助过滤分离白色沉淀物并且在真空下进行干燥，得到12.81 g白色细粉（得率52.9%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些MAPTAC与七氟苯乙烯的共聚物：MAPTAC/七氟苯乙烯= 60/40和50/50。

实施例17：合成MAPTAC/N–叔丁基丙烯酰胺/HEMA的三聚物（33/33/33）

将150 mL异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的500 mL圆底三颈瓶中，然后添加16.1 g 50wt%的N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液、8 g N–叔丁基丙烯酰胺和8 g异丁烯酸2–羟乙酯。用氮气鼓泡1小时使该溶液变得清澈，然后添加0.5 g AIBN。在AIBN全部溶解之前再鼓泡大约15分

钟使混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

反应混合物由浑浊溶液组成在烧瓶底部有白色的胶乳。将该溶液滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助过滤分离白色沉淀物，得到粘糊糊的白色粉末，将它真空干燥，得到 10.43 g 块状的白色固体（产物 A）（得率 43.1%）。将白色的反应沉淀物溶解在甲醇中，并且被滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助过滤分离沉淀物并且在真空下干燥，得到 8.89 g 白色的细粉（产物 B）（得率 36.7%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 MAPTAC /N–叔丁基丙烯酰胺/HEMA 的三聚物：MAPTAC/N–叔丁基丙烯酰胺/HEMA = 28/43/28、23/53/23 和 18/63/18。

实施例 18：合成 MAPTAC/N–异丙基丙烯酰胺/HEMA 的三聚物（18/63/18）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 8.9 g 50wt%的 N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液、15.3 g N–异丙基丙烯酰胺和 4.4 g 异丁烯酸 2–羟乙酯。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡大约 15 分钟使混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将清澈的浅桃红色反应溶液滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助过滤分离沉淀物，得到粘糊糊的白色固体，将它在真空下干燥，得到 14.42 g 坚硬的无色/白色颗粒状固体（得率 59.6%）。

实施例 19：合成 MAPTAC/N–癸基丙烯酰胺/HEMA 的三聚物（33/33/33）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 16.1 g 50wt%的 N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液、8 g N–癸基丙烯酰胺和 8 g 异丁烯酸 2–羟乙酯。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡大约 15 分钟使混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

反应混合物由两相组成。将清澈的黄色溶液滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助过滤分离沉淀物。在真空下干燥发粘的黄色沉淀物，将最终得到的脆性的透明的黄色泡沫粉碎，得到 4.98 g 黄色细颗粒粉末（产物 A）（得率 20.6%）。将白色的反应胶乳溶解在甲醇中，然后滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助过滤分离沉淀物并且在真空下干燥，得到 10.24 g 浅黄色颗粒状固体（产物 B）（得率 42.3%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 MAPTAC /N–癸基丙烯酰胺/HEMA 的三聚物：MAPTAC/N–癸基丙烯酰胺/HEMA = 28/43/28、23/53/23 和 18/63/18。

实施例 20：合成 TMAEAC/丙烯酸丁酯/丙烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 4.84 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、7.26 g 丙烯酸丁酯和 14.52 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。

在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡大约 15 分钟使混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

借助真空过滤将最终得到的反应混合物通过瓷漏斗滤出，得到白色粉末。用异丙醇洗涤该粉末，经真空干燥后得到 21.57 g 白色细粉（基于 24.2 g 单体，89.1%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 TMAEAC /丙烯酸丁酯/丙烯酰胺的三聚物：TMAEAC/丙烯酸丁酯/丙烯酰胺 ＝20/20/60 和 30/10/60。

实施例 21：合成 TMAEAC/丙烯酸叔丁酯/丙烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 4.84 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、7.26 g 丙烯酸叔丁酯和 14.52 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡洗涤大约 15 分钟使混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

借助真空过滤将最终得到的反应混合物通过瓷漏斗滤出，得到白色粉末。用异丙醇洗涤该粉末，经真空干燥后得到 21.13 g 白色粉末（得率 87.3%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 TMAEAC /丙烯酸叔丁酯/丙烯酰胺的三聚物：TMAEAC/丙烯酸叔丁酯/丙烯酰胺 ＝20/20/60 和 30/10/60。

00.03.17

实施例 22：合成 TMAEAC/丙烯酸癸酯/丙烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 4.84 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、7.26 g 丙烯酸癸酯和 14.52 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡大约 15 分钟使混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

借助真空过滤将最终得到的反应混合物通过瓷漏斗滤出，得到白色粉末。用异丙醇洗涤该粉末，经真空干燥后得到 21.52 g 白色细粉（得率 89%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 TMAEAC /丙烯酸癸酯/丙烯酰胺的三聚物：TMAEAC/丙烯酸癸酯/丙烯酰胺 ＝20/20/60 和 30/10/60。

实施例 23：合成 MAPTAC/N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 4.84 g 50wt%的 N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液、7.26 g N–叔丁基异丁烯酰胺和 14.52 g 异丁烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

由于借助真空过滤不可能将最终得到的反应混合物滤出，所以用离心技术来代替。将反应混合物倒进 50 mL 的离心管，然后启动离心机。倒掉上层清液。将异丙醇添加到聚合物中，然后搅拌该混合物并进行离心处理。将上层清液倒掉，将白色固体集中起来，经真空干燥后得到 14.99 g 淡黄色粉末（得率 61.9%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 MAPTAC /N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物：MAPTAC/ N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺 = 20/20/60、33/33/33 和 30/10/60。

实施例 24：合成 MAPTAC/异丁烯酸癸酯/异丁烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 4.84 g 50wt%的 N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液、7.26 g 异丁烯酸癸酯和 14.52 g 异丁烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将异丙醇滗掉，留下块状的白色固体。添加异丙醇并且将混合物倒进 50 mL 的离心管，然后启动离心机。倒掉上层清液。将异丙醇添加到聚合物中，然后搅拌该混合物并进行离心处理。将上层清液倒掉，将白色固体集中起来，经真空干燥后得到 18.50 g 白色固体（得率 76.4%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些MAPTAC /N–癸基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物：MAPTAC/N–癸基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺 = 20/20/60、33/33/33 和30/10/60。

实施例 25：合成 TMAEMC/异丁烯酸癸酯/异丁烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 3.46 g 70wt%的氯化异丁烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、7.26 g 异丁烯酸癸酯和 14.52 g 异丁烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将白色反应混合物倒进 50 mL 的离心管并启动离心机。将上层清液倒掉。将异丙醇添加到聚合物中，搅拌该混合物，再进行离心处理。倒掉上层清液，将白色固体集中起来，经真空干燥后得到 10.29 g 坚硬的白色固体（得率 42.5%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些TMAEMC / N–癸基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物：TMAEMC/N–癸基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺 = 20/20/60、33/33/33 和30/10/60。

实施例 26：合成 TMAEMC/N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 3.46 g 70wt%的氯化异丁烯

酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、7.26 g N–叔丁基异丁烯酰胺和 14.52 g 异丁烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将白色反应混合物倒进 50 mL 的离心管并启动离心机。将上层清液倒掉。将异丙醇添加到聚合物中，搅拌该混合物，再进行离心处理。倒掉上层清液，将白色固体集中起来，经真空干燥后得到 18.35 g 白色细粉（得率 75.8%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些 TMAEMC / N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物：TMAEMC/ N–叔丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺 = 20/20/60、33/33/33 和 30/10/60。

实施例 27：合成 TMAEMC/异丁烯酸丁酯/异丁烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 3.46 g 70wt%的氯化异丁烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、7.26 g 异丁烯酸丁酯和 14.52 g 异丁烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将白色反应混合物倒进 50 mL 的离心管并启动离心机。将上层清液倒掉。将异丙醇添加到聚合物中，搅拌该混合物，再进行离心处理。倒掉上层清液，将白色固体集中起来，经真空干燥后得到 20.99 g 白色细粉（得率 86.7%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些TMAEMC / N–丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺的三聚物: TMAEMC/N–丁基异丁烯酰胺/异丁烯酰胺 ＝20/20/60 和 30/10/60。

实施例 28: 合成 MAPTAC/异丁烯酸丁酯/异丁烯酰胺的三聚物（10/30/60）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 4.84 g 50wt%的 N–(3–三甲铵丙基)异丁烯酰胺的氯化物水溶液、7.26 g 异丁烯酸丁酯和 14.52 g 异丁烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

借助真空过滤将白色反应混合物滤出，得到白色粉末。用异丙醇洗涤该粉末，经真空干燥后得到 22.20 g 白色粉末（得率 91.7%）。

借助类似的方法按下述的初始单体比例制备另一些MAPTAC / 异丁烯酸丁酯/异丁烯酰胺的三聚物: MAPTAC/异丁烯酸丁酯/异丁烯酰胺 ＝20/20/60 和 30/10/60。

实施例 29: 合成 TMAEAC/癸基丙烯酰胺/丙烯酰胺的三聚物（33/33/33）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 16.13 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、8.06 g 癸基丙烯酰胺和 8.06 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g

AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将反应混合物滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助真空过滤将细沉淀物滤出，得到发粘的黄色物质。将微黄色的固体溶解在甲醇中，然后将该溶液滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。借助真空过滤将沉淀物滤出，得到 10.85 g 发粘的微黄色粉末（得率 44.8%）。

实施例 30：合成 TMAEAC/ N–叔丁基丙烯酰胺/丙烯酰胺的三聚物（33/33/33）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 16.13 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、8.06 g N–叔丁基丙烯酰胺和 8.06 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

反应混合物由清澈的无色溶液和少量的发粘的白色固体组成。将清澈溶液滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。将白色沉淀物滤出，用水溶解，经冷冻干燥后得到 6.65 g 白色粉末（得率 27.5%）。

实施例 31：合成 TMAEAC/苯乙烯/丙烯酰胺的三聚物（33/33/33）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 16.13 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、8.06 g 苯乙烯和 8.06 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。

在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

反应混合物由清澈的无色溶液和白色固体组成。将清澈的溶液倒掉。将固体溶解在甲醇中，然后使之在 1200 mL 乙酸乙酯中发生沉淀。白色沉淀物形成，它作为发粘的白色固体在溶液中沉积下来。将乙酸乙酯滗掉，借助氮气通过烧瓶干燥所述固体。将固体溶解在水中，经冷冻干燥后得到 18.14 g 白色细粉（得率 75%）。

实施例 32：合成 TMAEAC/丙烯酸丁酯/丙烯酰胺的三聚物（33/33/33）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 16.13 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、8.06 g 丙烯酸丁酯和 8.06 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

反应混合物由清澈的无色溶液和白色固体组成。将溶液相倒掉。将白色固体溶解在水中，经过过滤和冷冻干燥后得到 12.84 g 白色细粉（得率 53.1%）。

实施例 33：合成 TMAEAC/丙烯酸癸酯/丙烯酰胺的三聚物（33/33/33）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 16.13 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、8.06 g 丙烯酸癸酯和 8.06 g 丙烯

酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5 g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将白色的反应混合物滴到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。将浑浊的溶液滗掉并且用氮气干燥聚合物，然后将聚合物溶解在水中，经冷冻干燥后得到 8.79 g 白色细粉（得率 36.3%）。

实施例 34：合成 TMAEAC/丙烯酸叔丁酯/丙烯酰胺的三聚物（33/33/33）

将 150 mL 异丙醇添加到配备了热电偶、回流冷凝器和隔膜的 500 mL 圆底三颈瓶中，然后添加 16.13 g 50wt%的氯化丙烯酸 2–三甲铵基乙酯的水溶液、8.06 g 丙烯酸叔丁酯和 8.06 g 丙烯酰胺。用氮气鼓泡 1 小时使该溶液变得清澈，然后添加 0.5g AIBN。在 AIBN 全部溶解之前再鼓泡 15 分钟使该混合物变得清澈。在氮气保护下将溶液加热到 75℃并持续 16 小时。

将白色的反应混合物滴加到 1200 mL 乙酸乙酯中使之发生沉淀。将浑浊的溶液滗掉并且用氮气干燥得到的聚合物，然后将该聚合物溶解在水中，经冷冻干燥后得到 6.51 g 白色细粉（得率 26.9%）。

实施例 35：合成 TMAEMC/异丁烯酸己酯（75/25）

将氯化异丁烯酸 2–三甲铵基乙酯（75 mol%，1.875 mol，389.49 g，556.42 g 70%的水溶液）和异丁烯酸己酯（25 mol%，0.625 mol，106.425 g）溶解在乙醇（3750 ml）中。将清澈的浅黄色溶液脱气 1.25 小时。添加 AIBN（3 mol%，75 mmol，12.3 g），然后让该溶液再次脱气 45 分钟。在 70℃下聚合 16 小时。

将聚合物溶液添加到乙酸乙酯中（1:2）使之发生沉淀。将聚合物再次溶解在甲醇（3500 ml）中并且再次添加到乙酸乙酯中（1:2）使之再次发生沉淀。用乙酸乙酯（3000 ml）洗涤得到的发粘的白色聚合物。该聚合物变脆并且留置过夜，以便在乙酸乙酯（2000 ml）中干燥。最终获得的脆性的白色固体/粉末经过滤、粉碎和真空干燥处理（426.1 g）。

实施例 36：合成 TMAEMC/异丁烯酸己酯（60/40）

将氯化异丁烯酸 2–三甲铵基乙酯（60 mol%，1.5 mol，311.595 g，445.14 g 70%的水溶液）和异丁烯酸己酯（40 mol%，1 mol，170.28 g）溶解在乙醇（3750 ml）中。将清澈的浅黄色溶液脱气 1.25 小时。添加 AIBN（3 mol%，75 mmol，12.3 g），然后让该溶液再次脱气 45 分钟。在 65℃下聚合 16 小时。

将溶液添加到乙酸乙酯中（1:6）使之发生沉淀。将聚合物再次溶解在乙醇中并且再次添加到乙酸乙酯中（1:3）使之再次发生沉淀。用乙酸乙酯（2000 ml）将聚合物洗涤两次得到白色的细沉淀物。该沉淀物经真空干燥后得到白色粉末（284.66 g）。

实施例 37：合成 TMAEMC/苯乙烯（55/45）

将氯化异丁烯酸 2–三甲铵基乙酯（55 mol%，1.375 mol，285.63 g，408.04 g 70%的水溶液）和苯乙烯（45 mol%，1.125 mol，117.17 g，128.9 ml）溶解在甲醇（2500 ml）中。将清澈的浅黄色溶液脱气 1.25 小时。添加 AIBN（2 mol%，50 mmol，8.2 g），然后让该溶液再次脱气 45 分钟。在 65℃下聚合 16 小时。将该溶液添加到乙酸乙酯中（1:6）使之发生沉淀。用乙酸乙酯（2000 ml）分两次洗涤得到的白色聚合物。将该粉末再次溶解在乙醇（1750 ml）中并且再次添加到乙酸乙酯中（1:3）使之再次发生

沉淀。用乙酸乙酯（2000 ml）分两次洗涤得到的聚合物然后过滤。沉淀物经真空干燥后得到白色粉末（387.51 g）。

实施例 38：聚乙烯胺与 10 mol%己基溴的反应

将聚乙烯胺（3.48 mol, 150 g, 461.53 g 32.5%的水溶液，Mw 23K）溶解在乙醇（900 ml）中，然后添加己基溴（10 mol%, 0.348 mol, 49 ml）。将得到的黄色清澈溶液加热到 70℃，然后每隔 1 小时添加 1/4 份氢氧化钠（总量为 32 g 50wt%的溶液）。继续加热 16 小时。

将清澈的橙色反应溶液倾倒到用 10%的氢氯酸酸化的异丙醇（4000 ml 异丙醇/400 ml 氢氯酸）中使之发生沉淀。用异丙醇（1500 ml）洗涤得到的橙色聚合物并且将它破碎成小块。将聚合物再次溶解到水（1250 ml）中，然后将溶液倒入异丙醇（1:3）。得到的溶液是乳状液，没有沉淀。在出现白色的聚合物细粉沉淀时添加更多的氢氯酸。添加氢氯酸直至不再形成沉淀为止（122 ml）。将异丙醇（2500 ml）添加到沉淀物/酸性异丙醇混合物中，然后让该混合物静置过夜。

沉淀物经过滤和真空干燥处理得到 296.47 g 产物。

实施例 39：聚吖丙啶与 20 mol%己基溴的反应

将聚吖丙啶（8.12 mol, 350 g, 700 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（2100 ml）中，然后添加己基溴（1.62 mol, 268.2 g, 228.1 ml），得到清澈的黄色溶液。将该溶液加热到 70℃，然后每隔 1 小时添加 1/4 份氢氧化钠（总量为 136 ml 50wt%的溶液）。继续加热 16 小时。

将稍微浑浊的黄色溶液倾倒到用 10%的氢氯酸酸化的异丙醇（1:4）中使之发生沉淀。让发粘的沉淀物在乙酸乙酯中搁置过夜。将乙酸乙酯滗掉，用最少量的水将发粘的黄色聚合物溶解，并且再次倾倒到异丙醇（1:4）中。用乙醇洗涤沉淀物，并且让该沉淀物在真空中干燥。得到的脆性聚合物经粉碎后得到黄色粉末（531.5 g）。

实施例 40: 聚吖丙啶与 10 mol%的溴化 4–溴丁基三甲铵反应

借助三甲胺与 1,4–二溴丁烷在甲醇中反应制备溴化 4–溴丁基三甲铵。

将聚吖丙啶（8.12 mol, 350 g, 700 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（2100 ml）中，然后添加溴化 4–溴丁基三甲铵（0.812 mol, 223.5 g）和 1–溴–3–苯基丙烷（1.63 mol, 247 ml）。将稍微浑浊的黄色溶液加热到 70℃，然后每隔 1 小时添加 1/4 份氢氧化钠（总量为 208 g 50wt%的溶液）。给该溶液总共加热 16 小时。

将浑浊的暗黄色反应溶液倾倒到用 10%的氢氯酸酸化的异丙醇（1:3）中使之发生沉淀。用异丙醇（1000 ml）将发粘的黄色沉淀物洗涤两次，然后将沉淀物再次溶解在水中（2000 ml），并且再次倾倒到异丙醇中（1:3）。用异丙醇将发粘的聚合物洗涤数次并且在真空中干燥。最终获得的黄色的脆性聚合物经粉碎后得到颗粒状的黄色粉末（802.9 g）。

实施例 41: 聚烯丙胺与 10 mol%的溴化 4–溴丁基三甲铵和 10 mol%的己基溴的反应

借助三甲胺与 1,4–二溴丁烷在甲醇中反应制备溴化 4–溴丁基三甲铵。

将聚烯丙胺的氢氯化物（4.28 mol, 400 g, 800 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（850 ml）中并且加热到 75℃。依次添加氢氧化钠（66 mol%, 2.81 mol, 112.98 g, 225.98 g 50%的水溶液）、水（500 ml）和溴化 4–溴丁基三甲铵（0.428 mol, 117.63 g）。将氢氧化钠（0.428 mol, 17.12 g , 34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加。让反应总共进行 16 小时。

在 75℃下将溴己烷（0.428 mol, 70.65 g）添加到反应混合物中。将氢氧化钠（0.428 mol%, 17.12 g , 34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加并且让反应总共进行 16 小时。

将反应溶液倾倒到用 20%的氢氯酸酸化的异丙醇（5000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇（3000 ml）将沉淀物洗涤两次并过滤。

将聚合物再次溶解在水中（500 ml），并且再次倾倒到异丙醇中（4000 ml）使之发生沉淀。用异丙醇（4000 ml）将该沉淀物洗涤两次并过滤。该聚合物经真空干燥后得到粉末（600 g）。

实施例 42：聚烯丙胺与 10mol%的溴化 3–氯丙基二甲辛铵反应

借助 1–溴–3–氯丙烷与二甲辛胺在甲醇中反应制备溴化 3–氯丙基二甲辛铵。

将聚烯丙胺的氢氯化物（4.28 mol, 400 g, 800 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（850 ml）中并且加热到 70℃。依次添加氢氧化钠（66 mol%, 2.81 mol, 112.98 g , 225.98 g 50%的水溶液）、水（500 ml）和溴化 3–氯丙基二甲辛铵（0.428 mol, 134.61 g）。将氢氧化钠（0.428 mol, 17.12 g , 34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加。让反应总共进行 16 小时。

将反应溶液倾倒到用 20%的氢氯酸酸化的异丙醇（5000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇（3000 ml）将沉淀物洗涤两次并过滤。

将聚合物再次溶解在水中（1000 ml），并且再次倾倒到异丙醇中（4000 ml）使之发生沉淀。用异丙醇（4000 ml）将该沉淀物洗涤两次并过滤。该聚合物经真空干燥后得到粉末（600 g）。

实施例 43：聚烯丙胺与 10 mol%的溴化 3–氯丙基二甲辛铵和 10 mol%的苄基溴的反应

将聚烯丙胺的氢氯化物（4.28 mol, 400 g, 800 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（850 ml）中并且加热到 70℃。依次添加氢氧化钠（66 mol%, 2.81 mol, 112.98 g, 225.98 50%的水溶液）、水（500 ml）、溴化 3–氯丙基二甲辛铵（0.428 mol, 134.61 g）和水（300 ml）。将氢氧化钠（0.428 mol, 17.12 g , 34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加。让反应总共进行 17 小时。

在 70 下将苄基溴（0.428 mol, 73.21 g, 50.91 ml）添加到反应混合物中。将氢氧化钠（0.428 mol%, 17.12 g , 34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加并且让反应总共进行 16 小时。

将反应溶液倾倒到用 20%的氢氯酸酸化的异丙醇（5000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇洗涤沉淀物并过滤。

将聚合物再次溶解在水中（500 ml），并且再次倾倒到异丙醇（4000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇（4000 ml）将该沉淀物洗涤两次并过滤。该聚合物经真空干燥后得到粉末（600 g）。

实施例 44：聚烯丙胺与 10 mol%的己基溴反应

将聚烯丙胺的氢氯化物（4.28 mol, 400 g, 800 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（850 ml）中并且加热到 75℃。依次添加氢氧化钠（66 mol%, 2.81 mol, 112.98 g, 225.98 50%的水溶液）、水（500 ml）、和己基溴（0.428 mol, 70.65 g）。将氢氧化钠（0.428 mol, 17.12 g，34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加。让反应总共进行 16 小时。

将反应溶液倾倒到用 20%的氢氯酸酸化的异丙醇（5000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇洗（3000 ml）将沉淀物洗涤两次并过滤。

将聚合物再次溶解在水（500 ml）中，并且再次倾倒到异丙醇（4000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇（4000 ml）将该沉淀物洗涤两次并过滤。该聚合物经真空干燥后得到粉末（600 g）。

实施例 45：聚烯丙胺与 10 mol%的溴甲基环己烷反应

将聚烯丙胺的氢氯化物（4.28 mol, 400 g, 800 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（850 ml）中并且加热到 75℃。依次添加氢氧化钠（66 mol%, 2.81 mol, 112.98 g, 225.98 50%的水溶液）、水（500 ml）、和溴甲基环己烷（0.428 mol, 75.79 g）。将氢氧化钠（0.428 mol, 17.12 g，34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加。让反应总共进行 16 小时。

将反应溶液倾倒到用 20%的氢氯酸酸化的异丙醇（5000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇洗（3000 ml）将沉淀物洗涤两次并过滤。

将聚合物再次溶解在水（500 ml）中，并且再次倾倒到异丙醇（4000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇（4000 ml）将该沉淀物洗涤两次并过滤。该聚合物经真空干燥后得到粉末（500 g）。

实施例 46：聚烯丙胺与 10 mol%的溴化 3–溴丙基三甲铵和 10 mol%的苄基溴的反应

将聚烯丙胺的氢氯化物（4.28 mol, 400 g, 800 g 50%的水溶液）溶解在乙醇（850 ml）中并且加热到 75℃。依次添加氢氧化钠（66 mol%, 2.81 mol, 112.98 g, 225.98 50%的水溶液）、水（500 ml）、溴化 3–氯丙基二甲辛铵（0.428 mol, 111.63 g）和水（300 ml）。将氢氧化钠（0.428 mol, 17.12 g , 34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加。让反应总共进行 16 时。

在 70℃下将苄基溴（0.428 mol, 73.21 g, 50.91 ml）添加到反应混合物中。将氢氧化钠（0.428 mol%, 17.12 g , 34.26 g 50%的水溶液）分成 4 等份在 4 小时内逐次添加并且让反应总共进行 16 小时。

将反应溶液倾倒到用 20%的氢氯酸酸化的异丙醇（5000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇洗涤沉淀物并过滤。

将聚合物再次溶解在水中（600 ml），并且再次倾倒到异丙醇（4000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇（4000 ml）将该沉淀物洗涤两次并过滤。该聚合物经真空干燥后得到粉末（500 g）。

实施例 47：聚吖丙啶与 10mol%的溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓反应

借助吡啶与 1–溴–2–氯丙烷反应制备溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓。将吡啶（66 mL, 64.35 g, 0.81 mol）、1,3–二溴丙烷（166.23 g, 0.82 mol）和四氢呋喃（150 ml）添加到配备了空气冷凝器和磁

力搅拌桨的 1 升圆底烧瓶中。让这些反应物在室温下反应 4 天。随着沉淀物的聚积反应（物）变得浑浊。借助过滤将固体收集起来，固体悬浮在四氢呋喃（250 ml）中，借助过滤收集它们。

用水（160 ml）将聚吖丙啶（0.67 mol, 30 g, 60 g 50%的水溶液）稀释。将溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓（15.84 g, 67 mol）添加到这种溶液中。将该溶液加热到 65℃。将氢氧化钠（67 mmol, 5.36g 50%的水溶液）分成 4 等份间隔 1 小时逐次添加。在最后一次添加氢氧化钠之后继续给溶液加热 12 小时（总加热时间为 16 小时）。将略微浑浊的黄色溶液倾倒到 12M 的氢氯酸（75 ml）异丙醇溶液（1 L）中使之发生沉淀。借助过滤回收聚合物，然后将聚合物再次溶解在水（300 ml）中并且再次倾倒到异丙醇中使之发生沉淀。借助过滤回收聚合物并且在 40℃下真空干燥。

实施例 48: 聚乙烯胺与 10mol%的溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓反应

用水（150 ml）将聚乙烯胺（227 mmol, 10 g, 30 g 32.5%的水溶液）稀释。将溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓（5.37 g, 22.7 mmol）添加到这种溶液中。将该溶液加热到 75℃。将氢氧化钠（22.7 mmol, 1.8 g 50%的水溶液）分成 3 等份间隔 1 小时逐次添加。在最后一次添加氢氧化钠之后继续给溶液加热 21 小时（总加热时间为 24 小时）。将清亮的溶液冷却，并且倾倒到浓度为 5%的氢氯酸甲醇溶液（1200 ml）中使之发生沉淀。借助过滤回收非常细的白色聚合物，然后用甲醇洗涤，经简单的风干后在真空下干燥 36 小时。

实施例 49：聚吖丙啶与 20 mol%的癸基溴和 10 mol%溴化(4–溴丁基)三甲铵反应

用水（400 ml）制备聚吖丙啶（50 g 50%的水溶液, 0.58 mol）溶液。将溴化(4–溴丁基)三甲铵（15.9 g, 58 mmol）一次添加到这种溶液中。将该溶液加热到 65℃并且将氢氧化钠溶液（4.64 g 50%溶液，58 mmol）分成 3 等份间隔 1 小时逐次添加到这种清澈的黄色溶液中。在一次添加癸基溴（25.6 g, 116 mmol）之后将该溶液总共加热 12 小时。将另外的 9.28g 50%的氢氧化钠溶液分成 3 份间隔 1 小时依次添加，并且给该溶液最后加热 16 小时。将该溶液冷却，并且倾倒到浓度为 5%的氢氯酸甲醇溶液（2.5 L）中使之发生沉淀。将白色的聚合物滤出，用甲醇（200 mL）洗涤，然后再次溶解在水（500 ml）中并且再次倾倒到异丙醇（1200 ml）中使之发生沉淀。借助过滤回收产物，该产物用丙醇洗涤后在真空中干燥。得率 86%。

实施例 50：聚吖丙啶与 20 mol%的己基溴和 10 mol%溴化(3–溴丙基)三甲铵反应

用水（375 ml）制备聚吖丙啶（50 g 50%的水溶液, 0.58 mol）溶液。将溴化(3–溴丙基)三甲铵（15.1 g, 58 mmol）一次添加到这种溶液中。将该溶液加热到 65℃并且将氢氧化钠溶液（4.64 g 50%溶液，58 mmol）分成 3 等份间隔 1 小时依次添加到这种清澈的黄色溶液中。在一次添加己基溴（19.14 g, 116 mmol）之后给该溶液总共加热 12 小时。将另外的 9.28 g 50%的氢氧化钠溶液分成 3 份间隔 1 小时依次添加，并且给该溶液最后加热 14 小时。将该溶液冷却，并且倾倒到浓度为 5%的氢氯酸甲醇溶液（2.3 L）中使之发生沉淀。将白色聚合物滤出，用甲醇（200 mL）洗涤，然后再次溶解在水（500 ml）中并且再次倾倒到异丙醇（1200 ml）中使之发生沉淀。借助过滤回收产物，该产物用丙醇洗涤后在真空中干燥。得率 81%。

实施例 51：聚烯丙胺与 10 mol%的溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓和 10 mol%的苄基溴的反应

将聚烯丙胺的氢氯化物（428 mmol, 40 g, 80 g 50%的水溶液）溶解在水（200 ml）中并且加热到 70℃。添加氢氧化钠（66 mol%, 0281 mmol, 11.2 g, 22.4 g 50%的水溶液）。将溴化 1–(3–氯丙基)吡啶鎓（10.1 g, 42.8 mmol 溶解在 50 mL 水中）添加到这种溶液中。将氢氧化钠（4.28 mmol, 1.7 g , 3.4 g 50%的水溶液）分成 3 等份在 4 小时内逐次添加。让反应总共进行 16 时。将反应溶液倾倒到用 10%的氢氯酸酸化的乙醇（2000 ml）中使之发生沉淀。用异丙醇（300 ml）洗涤沉淀物然后过滤。将聚合物再次溶解在水（200 ml）中，并且再次倾倒到异丙醇（800 ml）中使之发生沉淀，然后在真空中干燥。

实施例 52：制备聚（烯丙胺/氯甲代氧丙环）

将聚烯丙胺的氢氯化物(2001.5 g, 50%的水溶液; Nitto Boscki PAA–HCl–3L）和水（3 L）添加到 4 升的塑料烧杯中。搅拌该混合物直至均匀，并且用固体 NaOH（280.3 g）将 pH 值调节到~10.5。添加浓氢氯酸将 pH 值降低到~10.2。让该溶液在烧杯中冷却到室温并且边搅拌边将所有的氯甲代氧丙环（25 mL, 29.1 g, 3 mol%）一次性地添加到该溶液中。慢慢地搅拌该混合物直至形成凝胶，然后让它在室温下继续固化 18 小时。然后，将凝胶取出并且让它通过 Kitchen Aid 混合机，借此将它粉碎。然后，将固体悬浮在~16 L 去离子水中。借助过滤收集凝胶并在漏斗上进行洗涤，直至流出物的电导率等于 16.7 mS/cm。将所得固体在 60℃的鼓风烘箱中干燥 5 天，得到 866.3 g 脆性的白色颗粒。用咖啡磨研磨该固体颗粒，然后用 30 目筛过筛。

实施例 53：聚吖丙啶与 10 mol%的苄基溴反应

将聚吖丙啶（8.12 mol, 350 g, 700 g 50%的水溶液,）溶解在乙醇（2100 mL）中，然后添加苄基溴（0.81 mol, 138.5 g）。将该溶液加热到 70℃并且将氢氧化钠（32.4 g , 64.8 g 50%溶液）分成 4 份间隔 1 小时依次添加到这种溶液中。将该溶液再加热 16 小时。将略微浑浊的黄色溶液倾倒到用 10%的氢氯酸酸化的甲醇溶液（1:4）（5000 ml）中使之发生沉淀。借助过滤回收聚合物，然后将聚合物再次溶解在水（1000 ml）中并且再次倾倒到异丙醇（3000 ml）中使之发生沉淀。借助过滤回收聚合物并且在真空下干燥。

实施例 54：聚烯丙胺与 10 mol%的癸基溴和 10 mol%的溴化(10–溴癸基)三甲铵的反应

将聚烯丙胺的氢氯化物（428 mmol, 40g, 80g 50%的水溶液）溶解在水（200 ml）中并且加热到 70℃。添加氢氧化钠（66 mol%, 281 mmol, 11.2 g, 22.4 g 50%的水溶液）。将溴化(10–溴癸基)三甲铵（15.3 g, 42.8 mmol 溶解在 50 ml 水中）添加到这种溶液中。将氢氧化钠（4.28 mmol, 1.7 g , 3.4 g 50%的水溶液）分成 3 等份在 4 小时内依次添加。再给反应混合物加热 16 时。将癸基溴（9.45 g, 42.8 mol）一下子全都添加进去，然后将氢氧化钠（4.28 mmol, 1.7 g , 3.4 g 50%的水溶液）分成 3 等份在 4 小时内依次添加进去。再给反应（物）加热 12 小时，冷却后倾倒到含 50 ml 浓氢氯酸的 1000 ml 乙醇中使之发生沉淀。借助过滤回收聚合物并用乙醇（200 ml）洗涤该聚合物。

实施例 55：制备 4.5%交联的聚（二烯丙基甲胺）

将 83 g 聚（二烯丙基甲胺氢氯化物）（PAS–M–1，Lot No. 51017；Nitto Boscki co.）用 170 ml 去离子水稀释。边搅拌边将 6.8 g NaOH 添加到聚合物溶液中。当溶液温度下降到 30℃以下时添加氯甲代氧丙环并且继续搅拌。反应介质慢慢地变粘，并且在大约 80 分钟之后形成凝胶，于是停止搅拌。将聚合物凝胶在室温下再保留 60 小时。将成块的聚合物破碎成细小的碎片分散在 400 ml 去离子水中。将所得到的悬浮液搅拌 2 小时，然后过滤。将溶胀的聚合物颗粒再次悬浮在 600 ml 去离子水中，搅拌 45 分钟，再借助过滤收集聚合物颗粒。以 800 ml 水和 1 小时为操作条件重复该过程。过滤后，滤液呈现 4 mS/cm 的电导率。经过滤的聚合物（溶胀的凝胶）用鼓风烘箱在 60℃下干燥，得到 42 g 产品。

实施例 56：与 1–溴癸烷一起交联的聚（二烯丙基甲胺）的烷基化

用 1 升的圆底三颈瓶将 10 g 磨碎的聚合物（实施例 54）悬浮在 150 ml 去离子水中。使聚合物充分溶胀并且用机械搅拌器进行搅拌。边搅拌边添加 2 g 50%的 NaOH 水溶液，然后将悬浮液搅拌 15 分钟。然后，将溶解在 32 ml 乙醇中的 12.5 g 1–溴癸烷添加到该悬浮液中。然后，添加 1 g 50%的 NaOH 水溶液，在室温下将反应混合物搅拌 40 分钟，再加热到 75℃并保持 2 小时。然后，添加 2 g NaOH 溶液。在中断加热后将反应混合物在 75℃下继续搅拌 18 小时。在冷却到 30℃以后，添加 2 ml 浓缩的 HCl 并且继续搅拌 15 分钟。将聚合物滤出，用 200 ml 水洗涤聚合物，在有 200 ml 水的情况下搅拌 15 分钟，然后过滤。将这个过程重复两遍，然后将滤出的聚合物悬浮在 400 ml 2M 的 NaCl 溶液中，搅拌 45 分钟，然后过滤。借助过滤除掉溶剂后，将聚合物悬浮

在 500 ml 2M 的 NaCl 溶液中，再搅拌 40 分钟。将聚合物滤出，将这个 NaCL 处理过程重复 2 两次以上。将滤出的聚合物悬浮在 400 ml 去离子水中。搅拌 30 分钟后将聚合物滤出，并且再次悬浮到 400ml 去离子水中再搅拌 40 分钟。然后，将浓缩的 HCl（1 ml）添加到该悬浮液中并且将混合物搅拌 15 分钟。人们发现该悬浮液的 pH 值为 2.25。在继续搅拌 20 分钟之后将聚合物滤出并且用鼓风烘箱在 60℃下干燥，得到 16.8 g 烷基化的聚合物，将该聚合物磨碎并且用 140 目筛过筛。

实施例 57：6%交联的聚烯丙胺与 140 mol%的 6–溴己烷和 170 mol%的溴化(6–溴己基)三甲铵的反应

将甲醇（5 L）和氢氧化钠（133.7 g）添加到配备了机械搅拌器、温度计和冷凝器的 12 升圆底烧瓶中。在固体溶解之后，与追加的甲醇（3 L）一起添加 297 g 用 6%氯甲代氧丙环交联的聚烯丙胺。然后，添加溴化(6–溴己基)三甲铵（522.1 g）和 1–溴癸烷（311.7 g）并且边搅拌边将混合物加热到 65℃。在 65℃下持续 18 小时之后，让该混合物冷却到室温。将固体滤出并且通过悬浮、搅拌 30 分钟和从 1.2 x 22 L 甲醇、2.2 x 22 L NaCl 水溶液（2 M）、3.3 x 22 L 去离子水、4.1 x 22 L 异丙醇中将固体滤出进行漂洗。最终获得的固体在 50℃的真空烘箱中干燥，得到 505.1 g 灰白色固体。然后将固体磨碎以便通过 80 目的筛子。

实施例 58：聚烯丙胺与 8 mol%的氯甲代氧丙环反应

将聚烯丙胺的氢氯化物（2.5 kg）和水（10 L）添加到 5 加仑的桶中。搅拌该混合物直至均匀并且用固体 NaOH 将 pH 值调整到 10。让溶液在桶中冷却到室温，然后边搅拌边将氯甲代氧丙环（250 ml）一次全部添加到桶中。慢慢地搅拌该混合物直至

形成凝胶，然后让它在室温下继续固化 18 小时。然后，将凝胶取出，放进装有异丙醇（大约 7.5 L）的捏合机中。在捏合机中凝胶与大约 500 ml 的异丙醇混合大约 3 分钟，以形成粗颗粒，并且借助过滤将固体收集起来。通过在 9 加仑水中悬浮、将混合物搅拌 1 小时和借助过滤收集固体将所述固体漂洗三次。通过在异丙醇（60 L）中悬浮、将混合物搅拌 1 小时和借助过滤收集固体将所述固体漂洗一次。固体在真空烘箱中干燥 18 小时后得到 1.55kg 脆性的白色固体颗粒。

实施例 59: 志贺氏毒素粘合试验

几种聚合物粘合 I 型和 II 型志贺氏毒素的能力是通过 EIA 分析进行检验的。

每种聚合物的储备溶液的制备方法都将 100 mg 聚合物溶解在 1 ml 去离子水中。将 25 μl 包含 I 型志贺氏毒素或 II 型志贺氏毒素的志贺氏毒素储备溶液（1 μg/ml）添加到每种聚合物溶液中。将聚合物–毒素溶液孵化 5.5 小时，然后每种溶液取 100 μl 借助 EIA 分析进行分析。EIA 分析是一种分光光度分析，其中在 450 nm 处（相对参照标准）检测到的荧光衰减是毒素粘合效率的度量。小于 0.3 吸收度单位（即小于大约 10%参照强度）的荧光强度表示高效率毒素粘合。荧光强度值介于 0.3 和 1.8 之间表示毒素粘合水平是适中的但仍然是充分的。

如下表所述，每种接受检验的聚合物对每种志贺氏毒素都至少呈现中等程度粘合能力。每种聚合物都是通过合成它的实施例编号来识别的。在 8 种聚合物中有 6 种对 I 型志贺氏毒素呈现高效粘合，而这 8 种聚合物中有 4 种对 II 型志贺氏毒素呈现高效粘合。

00.03.17

表 1

聚合物	荧光强度（I 型毒素）	荧光强度（II 型毒素）
参照物	3.000	2.989
实施例 48	0.275	0.478
实施例 47	0.220	0.113
实施例 49	0.106	0.130
实施例 50	0.137	0.066
实施例 51	1.606	1.726
实施例 53	0.598	0.790
实施例 39	0.092	0.081
实施例 51	0.151	1.422

实施例 60: Clostridium difficile 毒素粘合试验

用 0.9%的盐水将聚合物稀释到 1 mg/mL 的工作浓度。然后，将 225 mL 这样的溶液与 25 mL 1:10 的稀释液混合，其中所述稀释液来自 C. difficile 临床分离物的培养物的上层清液，而且已知这种梭状芽胞杆菌产生毒素 A 和毒素 B。在每次检验中都设置由 0.9%的盐水组成的正参照物。然后，让混合物在室温下在转动体上孵化大约 60 分钟。然后，对该混合物进行离心处理，并且利用细胞克隆 A+B 的酶免疫检验仪（Meridian Diagnostics Inc.）直接分析上层清液中的 C. difficile 毒素。使用制造商提供的协议。这种方法使用酶免疫检验分光光度分析，其中在 450 nm 处（相对参照物）荧光强度的下降是毒素粘合程度的度量。

对一系列聚合物进行这种分析的结果示于表 2。

00.03.17

表 2

聚合物	荧光强度
参照物	0.743
Cholestipol	0.744
胆甾酪胺	0.717
实施例 58	0.24
实施例 57	0.236
实施例 56	0.453
实施例 52	0.134

Colestipol 和胆甾酪胺是市售的离子交换树脂，它们能显著地降低胆汁酸。Colestipol 是二亚乙基三胺与氯甲代氧丙环的共聚物。胆甾酪胺是铵取代的苯乙烯与二乙烯基苯的共聚树脂。

尽管已经参照优选实施方案展示和阐述了这项发明，但是本领域的技术人员应当理解的是，在不脱离本发明的权利要求书所规定的精神和范围下，可以在形式和细节方面做各种各样的变化。