

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780038927.2

[51] Int. Cl.

*A61F 2/82 (2006.01)*

*A61L 27/54 (2006.01)*

*C08G 65/40 (2006.01)*

[43] 公开日 2009年9月9日

[11] 公开号 CN 101528160A

[22] 申请日 2007.10.16

[21] 申请号 200780038927.2

[30] 优先权

[32] 2006.10.17 [33] US [31] 60/852,471

[86] 国际申请 PCT/US2007/081571 2007.10.16

[87] 国际公布 WO2008/082738 英 2008.7.10

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.17

[71] 申请人 鲁特格斯州立大学

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 约阿希姆·科恩

杜尔加达斯·博利卡尔 雅普·舒特

厄内斯特·G·巴鲁卡

[74] 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代理  
事务所

代理人 江镇华

权利要求书 6 页 说明书 28 页

[54] 发明名称

N-取代的单体和聚合物

[57] 摘要

生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其包含多个含有酰胺基团的单体重复单元，其中所述酰胺基团为 N-取代的，并且与没有 N-取代的同样聚合物相比，N-取代基和 N-取代度可有效降低熔体粘度、溶液粘度或两者兼有。

1. 生物相容的、可生物再吸收的聚合物，其包含多个含有酰胺基团的单体重复单元，其中所述酰胺基团为 N-取代的，并且与没有 N-取代的同样聚合物相比，N-取代基和 N-取代度可有效降低熔体粘度、溶液粘度或两者兼有。

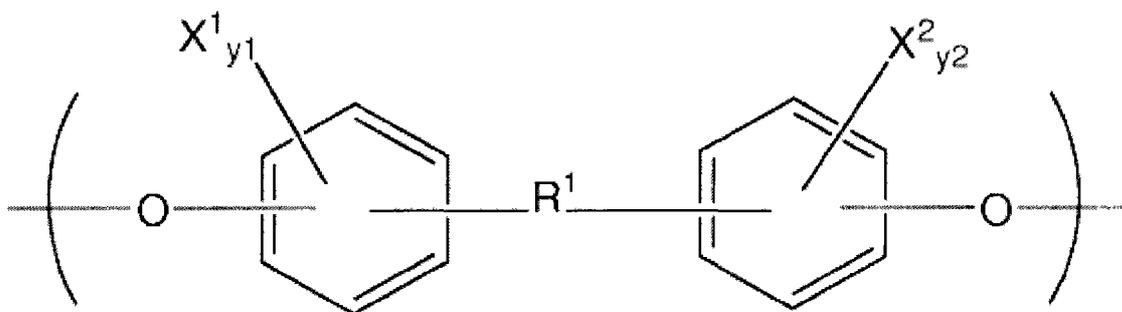
2. 根据权利要求 1 的聚合物，其中所述 N-取代基和 N-取代程度有效降低熔体粘度、溶液粘度或两者兼有，至少约 5%。

3. 根据权利要求 1 的聚合物，其中所述 N-取代基和 N-取代程度有效降低熔体粘度、溶液粘度或两者兼有，至少约 10%。

4. 根据权利要求 1 的聚合物，其中所述 N-取代基包含 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

5. 根据权利要求 4 的聚合物，其中所述 N-取代基包括甲基。

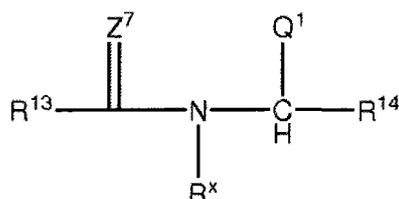
6. 根据权利要求 1 的聚合物，其包含一个或更多的此分子式的重复单元：



其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 彼此独立地选自 Br 和 I；y<sub>1</sub> 和 y<sub>2</sub> 彼此独立地为零或 1~4 范围内的整数；并且 R<sup>1</sup> 选自含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的、饱和的或不饱和的、直链的或支链的脂肪族基团，含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳香基团和含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳脂族基团——其中脂肪族部分为直链的或支链的和饱和的或不饱和的，并且 R<sup>1</sup> 含有 2 至 8 个选自 O、S 和 N 的杂原子，其中杂原子中的两个形成被 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 N-取代的聚合物骨架酰胺基团。

7. 根据权利要求 6 的聚合物，其中 R<sup>1</sup> 包含约 18 至约 36 个碳原子。

8. 根据权利要求 6 的聚合物，其中 R<sup>1</sup> 为：



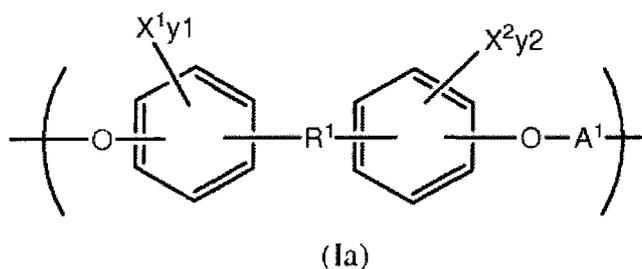


其中  $R^x$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基;  $Z^4$  为 O 或 S; a 和 b 独立地为 0 到 8 的范围并包含 0 和 8 在内;  $R^8$  选自 H、治疗活性部分、聚(环氧烷)、 $-X_3$ - $C_1$ - $C_{18}$  烷基、 $-X_3$ -烯基、 $-X_3$ -炔基、 $-X_5$ -环烷基、 $-X_5$ -杂环基、 $-X_5$ -芳基和  $-X_5$ -杂芳基;

$X_3$  选自键、O、S 和 N-烷基, 且  $X_5$  选自键、低烷基、O、S 和 N-烷基。

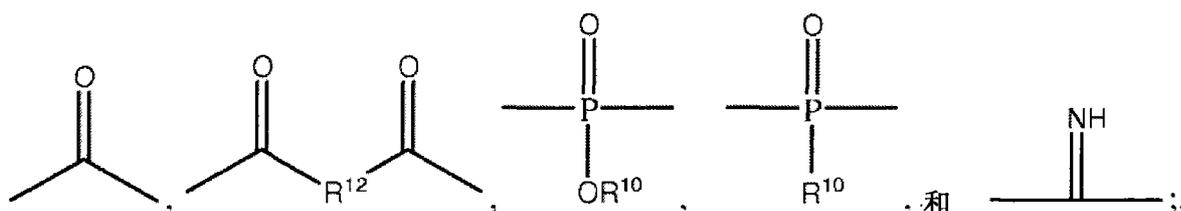
17. 根据权利要求 16 的聚合物, 其中  $a = 1$  且  $b = 2$ 。

18. 根据权利要求 6 的聚合物, 其特征是具有分子式(Ia)结构的聚碳酸酯、聚芳酯、聚亚胺碳酸酯、聚磷腈或聚磷酸酯,



其中  $X^1$  和  $X^2$  彼此独立地选自 Br 和 I;  $y_1$  和  $y_2$  彼此独立地为零或 1 至 4 范围内的整数; 并且  $R^1$  选自含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的、饱和的或不饱和的、直链的或支链的脂肪族基团, 含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳香基团和含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳脂族基团, 其中脂肪族部分为直链的或支链的和饱和的或不饱和的, 并且  $R^1$  含有 2 至 8 个选自 O、S 和 N 的杂原子, 其中杂原子中的两个形成被  $C_1$ - $C_6$  烷基 N-取代的聚合物骨架酰胺基团, 并且

$A^1$  选自,



其中  $R^{10}$  选自 H、 $C_1$ - $C_{30}$  烷基、烯基或炔基和  $C_2$ - $C_{30}$  杂烷基、杂烯基或杂炔基, 并且  $R^{12}$  选自  $C_1$ - $C_{30}$  烷基、烯基或炔基,  $C_1$ - $C_{30}$  杂烷基; 杂烯基或杂炔基,  $C_5$ - $C_{30}$  杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基,  $C_6$ - $C_{30}$  芳烷基、芳烯基或芳炔基和  $C_5$ - $C_{30}$  杂芳基。

19. 根据权利要求 18 的聚合物, 其中  $R^1$  含有约 18 到约 36 个碳原子。

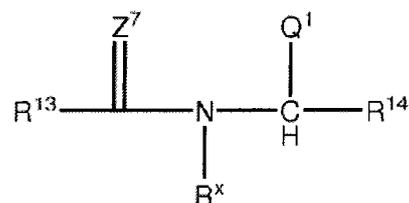
20. 根据权利要求 18 的聚合物, 其中  $R^1$  为:



并且  $R^1$  选自含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的、饱和的或不饱和的、直链的或支链的脂肪族基团，含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳香基团和含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳脂族基团——其中脂肪族部分为直链的或支链的和饱和的或不饱和的，并且  $R^1$  含有 2 至 8 个选自 O、S 和 N 的杂原子，其中杂原子中的两个形成被  $C_1$ - $C_6$  烷基 N-取代的聚合物骨架酰胺基团。

27. 权利要求 26 的聚合物，其中  $R^1$  包含约 18 到约 36 个之间的碳原子。

28. 根据权利要求 27 的联苯酚化合物，其中  $R^1$  为：



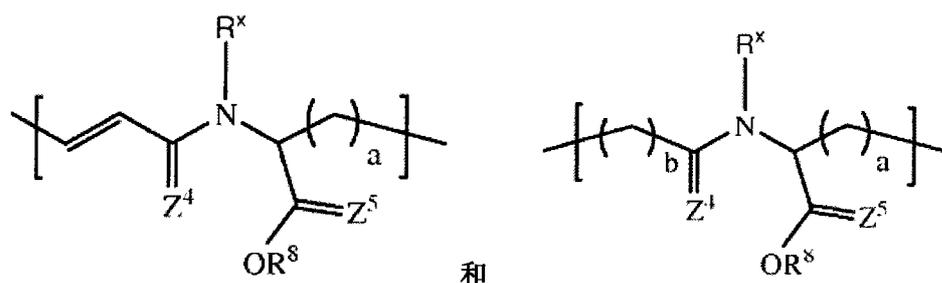
其中  $R^{13}$  和  $R^{14}$  彼此独立地含有 0 至 8 个碳原子并包含 0 和 8 在内，并且彼此独立地选自  $(-CHR^1)_e-CH=CH-(CHR^1)_e$  和  $(-CHR^1)_f(-CHNQ^2)_g(-CHR^1)_f$ ，其中  $R^1$  为 H 或低烷基，每个 e 独立地在 0 至 6 之间的范围内并包含 0 和 6 在内，每个 f 独立地在 0 至 8 之间的范围内并包含 0 和 8 在内和 g 为 0 或 1； $R^x$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基； $Q^1$  为  $C(=Z^5)-R^8$ ，其中  $Z^5$  为 O 或 S； $Q^2$  为  $-N(R^x)_2$  或  $-N(R^xQ^1)$ ；并且  $R^8$  选自 H、治疗活性部分、聚(环氧烷)、 $-X_3-C_1-C_{18}$  烷基、 $-X_3$ -烯基、 $-X_3$ -炔基、 $-X_5$ -环烷基、 $-X_5$ -杂环基、 $-X_5$ -芳基和  $-X_5$ -杂芳基；

$X_3$  选自键、O、S 和 N-烷基，且  $X_5$  选自键、低烷基、O、S 和 N-烷基。

29. 权利要求 28 的联苯酚化合物，其中  $R^8$  为烷基封端的聚(环氧烷)，其选自分子量 100 至 10,000 的甲氧基封端的聚(乙二醇) (PEG)、分子量 100 至 10,000 的甲氧基封端的聚(丙二醇) (PPG) 和分子量 100 至 10,000 的甲氧基封端的 PEG 和 PPG 的嵌段共聚物。

30. 权利要求 29 的联苯酚化合物，其中  $R^8$  为分子量在约 1000 至约 2000 之间的聚(乙二醇)。

31. 权利要求 27 的联苯酚化合物，其中  $R^1$  选自：



其中  $R^x$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基； $Z^4$  为 O 或 S；a 和 b 独立地为 0 到 8 的范围并包含 0 和 8 在内，

$R^8$  选自 H、治疗活性部分、聚(环氧烷)、 $-X_3-C_1-C_{18}$  烷基、 $-X_3$ -烯基、 $-X_3$ -炔基、 $-X_5$ -环烷基、 $-X_5$ -杂环基、 $-X_5$ -芳基和 $-X_5$ -杂芳基；

$X_3$  选自键、O、S 和 N-烷基，且  $X_5$  选自键、低烷基、O、S 和 N-烷基。

32. 权利要求 31 的联苯酚化合物，其中  $a = 1$  并且  $b = 2$ 。

33. 权利要求 27 的联苯酚化合物，其中  $R^1$  选定为 N,N-二取代二酪氨酸。

34. 由权利要求 1 的聚合物形成的血液接触或组织可植入医疗设备。

35. 权利要求 34 的医疗设备，其特征是通过热制备形成。

36. 权利要求 34 的医疗设备，其中所述医疗设备由所述聚合物形成。

37. 权利要求 34 的医疗设备，其中所述医疗设备用所述聚合物涂布。

38. 权利要求 36 或 37 的医疗设备，其中所述设备包含支架。

39. 权利要求 34 的医疗设备，其特征是用于组织工程的多孔聚合物骨架。

40. 权利要求 34 的医疗设备，其特征是疝气修复设备。

41. 权利要求 34 的医疗设备，其特征是栓塞治疗产品。

42. 一种用于位点特异性或全身药物递送的方法，其包含向需要的患者体内植入可植入的药物递送设备，所述药物递送设备包含与根据权利要求 1 的聚合物组合的治疗有效量的生物或生理活性化合物。

43. 一种可植入的药物递送设备，其包含与根据权利要求 1 的聚合物结合的治疗有效量的生物或生理活性化合物。

44. 权利要求 43 的可植入的医疗设备，其中所述生物或生理活性化合物共价地结合于所述聚合物上。

45. 权利要求 43 的可植入的医疗设备，其中所述生物活性化合物与所述聚合物物理地混合。

## N-取代的单体和聚合物

### 相关申请的交叉参考

本申请要求 2006 年 10 月 17 日提交的美国临时申请号 60/852,471 的优先权，标题为“N-取代的单体和聚合物”过引用全部并入本文。

### 技术领域

本发明涉及 N-取代的单体和聚合物，制备此单体和聚合物的方法以及在各种应用例如医疗设备中使用它们的方法。

### 背景技术

美国专利号 5,099,060 中的酪氨酸衍生的单体聚合形成具有更高熔体或溶液粘度的聚合物，其可能导致较差的加工性能。结果，制备此聚合物要求更高的温度、更高的压力、或两者兼用，而这不够经济并且也可能会降解聚合物或者任何添加剂（例如生物或药物部分）。

这种更高熔体或溶液粘度会伴随酪氨酸衍生的聚合物发生，例如美国专利号 4,980,449 中的聚亚胺碳酸酯、美国专利 5,099,060 中的聚碳酸酯、美国专利号 5,216,115 中的聚芳基化物、美国专利号 5,658,995 中的聚(环氧烷)嵌段共聚物、美国专利号 5,912,225 和 6,238,687 中的含磷聚合物、美国专利号 6,120,491 中的阴离子聚合物，美国专利号 6,284,862 中的聚(酰胺碳酸酯)和聚(酯酰胺)、美国专利号 6,475,477 中的不透射线聚合物和美国专利号 6,602,497 中的聚醚。所有上述提到的公开内容通过引用全部并入本文。

目前需要一种具有低熔体粘度、使其能够在更低温度和/或压力下更容易地进行熔体处理和/或溶液处理的聚合物。

### 发明内容

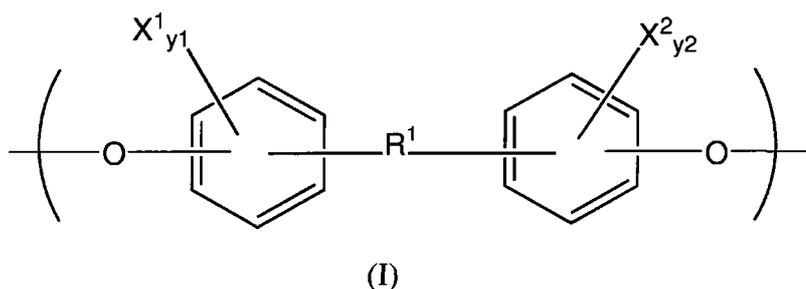
本发明满足这种需要。现已发现存在于酪氨酸衍生的聚碳酸酯和其他生物相容的聚合物中的酰胺键参与链间氢键，其可干扰聚合物的热加工性能，原因在于聚合物链间的氢键增加熔体或溶液粘度。反过来，这引起了一个效应的发现——由于通过将酰胺氮上的氢原子替换为甲基或其他烷基而使单体和聚合物与肽键间的氢键显著减小。

令人惊讶地发现，将酰胺氢替换为非氢键取代基可将分子间作用力的来源消除或显著减小到一定程度，以致聚合物在有机溶剂中的溶解度增大，熔体粘度降低，玻璃化转变温度也降低。这些聚合物性质的改变可能意义非常深远，以致一些开始不能加工的聚合物现在可以通过多种制备技术来加工，包括溶剂浇铸、湿法放丝和熔融纺丝、模压成型、挤压成型和注射成型。

因此，N取代型的聚合物可能带有较少热/氧化降解地在较低温度下加工（例如相对于聚合物玻璃化转变温度或  $T_g$ ）。这打开了聚合物热加工的窗口，例如较高  $T_g$  的聚合物可在现有加工温度下加工并且相似  $T_g$  的聚合物可能在较低温度下加工。

同样地，溶解于相关的非极性溶剂例如二氯甲烷中的聚合物，可在较高固体浓度下以较低的溶液粘度加工。

因此，根据本发明的一方面，提供包含多个单体重复单元的生物相容的、可生物再吸收的聚合物，单体重复单元含有酰胺基团；其中酰胺基团是 N-取代的，并且与没有 N-取代的同样聚合物相比，N-取代基和 N-取代度可有效降低熔体粘度、溶液粘度、或两者兼有。根据一个实施方式，N-取代基和 N-取代度可有效降低熔体粘度、溶液粘度、或两者兼有至少约 5%，并且在另一个实施方式中，降低至少约 10%。根据另一个实施方式，N-取代基为  $C_1 - C_6$  烷基。还根据另一个实施方式，N-取代基为甲基。根据另一个实施方式，本发明包括聚合物，其具有一个或更多分子式(I)的重复单元：

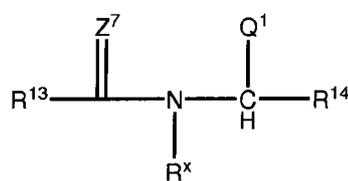


其中分子式(I)中  $X^1$  和  $X^2$  彼此独立地选自 Br 和 I；分子式(Ia)中  $y_1$  和  $y_2$  彼此独立地为零或 1~4 范围内的整数；并且  $R^1$  选自含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的、饱和的或不饱和的、直链的或支链的脂肪族基团，含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳香基团，和含有直至 48 个碳原子的取代的或未取代的芳脂族 (araliphatic) 基团——其中脂肪族部分为直链的或支链的和饱和的或不饱和的，并且  $R^1$  含有 2 至 8 个选自 O、S 和 N 的杂原子——杂原子中的两个形成 N-取代的聚合物骨架酰胺基团。当  $R^1$  基团含有聚(环氧烷)基团时，存在另外的杂原子。

除非由于具体实施方式而另有定义，用含有直至 30 个碳原子的取代的或未取代的、直链

的或支链的、饱和的或不饱和的脂肪族基团，含有直至 30 个碳原子的取代的或未取代的芳香基团，和含有直至 30 个碳原子的取代的或未取代的芳脂族基团——其中脂肪族部分为直链的或支链的和饱和的或不饱和的——来取代 N-取代的胺。根据一个实施方式， $R^1$  基团含有约 18 至约 36 之间个碳原子。根据另一个实施方式，N-取代基为  $C_1$ - $C_6$  烷基。还根据另一个实施方式，N-取代基为甲基。

根据一个实施方式， $R^1$  具有羧酸基团的侧基 (pendant) 或者羧酸酯基团或 N-取代的酰胺基的侧基。根据一个实施方式， $R^1$  具有一个 N-取代的叔胺基团的侧基。根据一个实施方式， $R^1$  既有羧酸基团的侧基或羧酸酯基团或 N-取代的酰胺基团的侧基，又有 N-取代的叔胺基的侧基。根据另一个实施方式， $R^1$  的分子式为：



(II)

其中  $R^{13}$  和  $R^{14}$  彼此独立地含有 0 至 8 个碳原子并包含 0 和 8 在内，并且独立地选自  $(-\text{CHR}^1)_e-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CHR}^1)_e$  和  $(-\text{CHR}^1)_f(-\text{CHNQ}^2)_g(-\text{CHR}^1)_f$ ，其中  $R^1$  为 H 或低烷基，每个 e 独立地在 0 至 6 之间的范围内并包含 0 和 6 在内，每个 f 独立地在 0 至 8 之间的范围内并包含 0 和 8 在内，并且 g 为 0 或 1； $R^x$  选自任选地被取代的直链的或支链的  $C_1$ - $C_{30}$  烷基和任选地被取代的  $C_6$ - $C_{30}$  芳基； $Q^1$  为  $\text{C}(=\text{Z}^5)-\text{R}^8$ ，其中  $Z^5$  为 O 或 S； $Q^2$  为  $-\text{N}(\text{R}^x)_2$  或  $\text{N}(\text{R}^x\text{Q}^1)$ ； $R^8$  选自 H、治疗活性部分、聚(环氧烷)、 $X_3$ - $C_1$ - $C_{18}$  烷基、 $X_3$ -烯基、 $X_3$ -炔基、 $-X_5$ -环烷基、 $-X_5$ -杂环基、 $-X_5$ -芳基和  $-X_5$ -杂芳基；

$X_3$  选自键、O、S 和 N-烷基； $X_4$  选自 O、S 和 N-烷基；并且  $X_5$  选自键、低烷基、O、S 和 N-烷基。

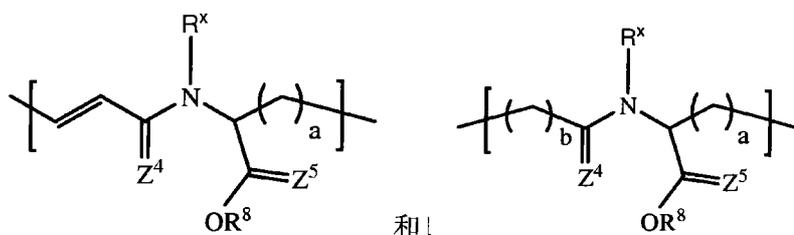
除非另有定义，烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基含有直至 30 个碳原子。根据一个实施方式，基团含有直至 18 个碳原子。除非另有定义，低烷基为直链或支链的并且含有直至 6 个碳原子。烷基、烯基和炔基也为直链或支链的并且含有 0 至 8 个碳原子，并且低烷基也含有 0、1 或 2 个杂原子。杂原子独立地选自 O、S 和 N-低烷基。杂环基和杂芳基也含有 1 至 8 个选自 O、S 和 N-低烷基的杂原子。

根据一个实施方式，聚(环氧烷)  $R^8$  基团包括分子量为 100 至 10,000 的烷基封端的聚(环氧烷)，这样的例子包括甲氧基封端的聚(乙二醇) (poly(ethylene glycols), PEG)、甲氧基封

端的聚(丙二醇) (poly(propylene glycols), PPG) 和甲氧基封端的 PEG 和 PPG 的嵌段共聚物。根据另一个实施方式, 聚(环氧烷)基团具有约 400 至约 4000 之间的分子量。根据另一个实施方式, 聚(环氧烷)为分子量在约 1000 至约 2000 之间的聚(乙二醇)。

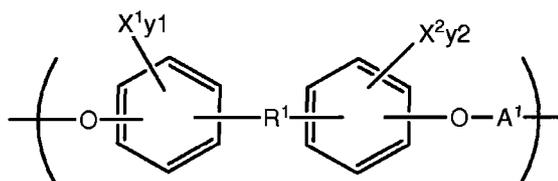
根据另一个实施方式, 一个或两个芳环可能被 1 至 4 个独立地选自卤原子、低烷基、羧基、硝基、硫醚、亚砷和磺酰基的基团取代, 只要取代方式是化学上可行的。任何含有两个以上硝基取代基的取代基组合具有潜在的爆炸性并且被明确地排除在这些教导之外。具有足够数量的被溴或碘充分取代的芳环的单体和聚合物是固有地不透射线的。在优选的不透射线的单体和聚合物中, 至少一个单体的芳环被碘取代, 以便分子式(I)中  $y_1$  和  $y_2$  之和大于零; 优选地在至少一个以及更优选地在两个环上酚羟基氧的邻位被取代。优选地, 在两个芳环上的两个邻位均被碘取代。

还根据另一个实施方式, 分子式(I)中  $R^1$  选自:



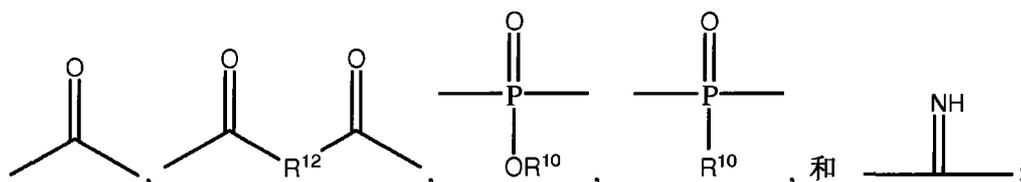
其中  $R^x$  和  $R^8$  与以上关于分子式 II 的描述相同;  $a$  和  $b$  为 0 到 8 的范围并包含 0 和 8 在内, 并且  $Z^4$  和  $Z^5$  彼此独立地为 O 或 S。根据更具体的实施方式,  $a=1$  且  $b=2$ 。

根据本发明的聚合物包括具有分子式(Ia)结构的聚碳酸酯、聚芳酯、聚亚胺碳酸酯、聚磷腈和聚磷酸酯,



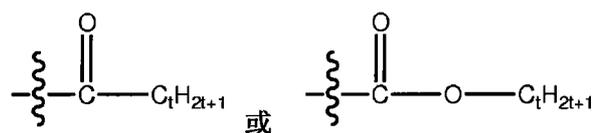
(Ia)

其中  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $y_1$ 、 $y_2$  和  $R^1$  以及其实施方式与以上关于分子式(I)的描述相同, 并且  $A^1$  选自:



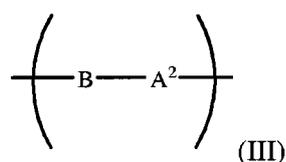
其中  $R^{10}$  选自 H、 $C_1 - C_{30}$  烷基、烯基或炔基和  $C_2 - C_{30}$  杂烷基、杂烯基或杂炔基，并且  $R^{12}$  选自  $C_1 - C_{30}$  烷基、烯基或炔基， $C_1 - C_{30}$  杂烷基、杂烯基或杂炔基， $C_5 - C_{30}$  杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基， $C_6 - C_{30}$  芳烷基、芳烯基或芳炔基和  $C_5 - C_{30}$  杂芳基。

在一个实施方式中， $R^x$  为直链的或支链的  $C_1 - C_6$  烷基。在一个具体的实施方式中， $R^x$  为甲基。在一个实施方式中， $Q^1$  为具有此结构的基团：



其中在上述基团中的  $t$  独立地为 0 到约 18 的范围内。

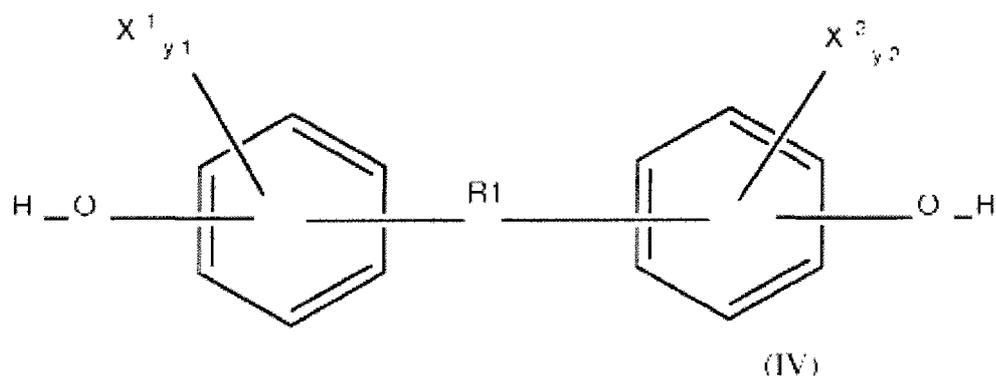
包括分子式(I)的重复单元的聚合物可与任何数目的其他重复单元共聚合。在一个实施方式中，包括分子式(I)的重复单元的聚合物进一步包括分子式(III)的重复聚环氧烷嵌段单元：



其中 B 为  $-\text{O}-((\text{CHR}^6)_p-\text{O})_q-$ ；每个  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1$  至  $C_3$  烷基； $p$  为约 1 到约 4 的范围内的整数； $q$  为约 5 到约 3000 的范围内的整数；并且  $A^2$  与分子式(Ia)中的  $A^1$  相同。一个嵌段共聚合的聚合物的实施方式含有环氧烷的摩尔百分数为约 0.1%到约 25%之间。另一个实施方式含有环氧烷的摩尔百分数为约 0.5%到约 10%之间。还有另一个实施方式含有环氧烷的摩尔百分数为约 1%到约 5%之间。

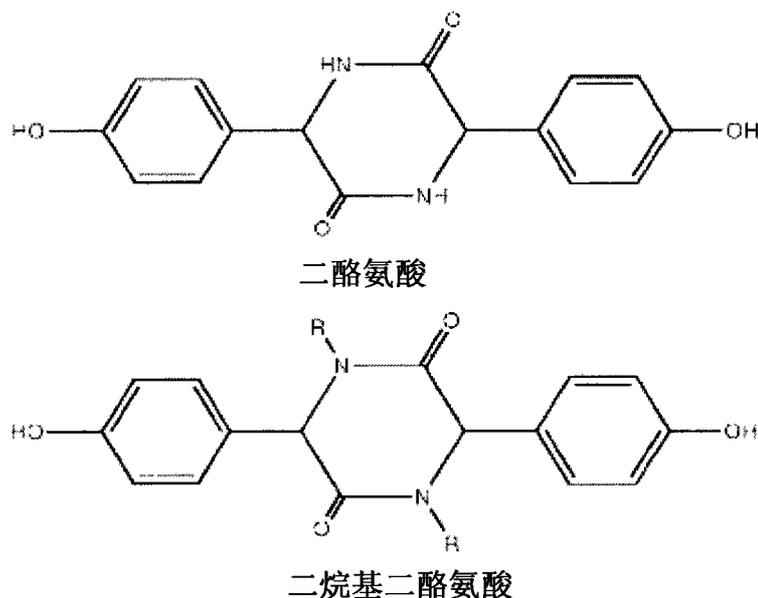
根据本发明的 N-取代的聚合物通过根据上面引用的美国专利号 5,099,060 公开的方法制备的对应分子式(I)结构的联苯酚聚合得到，其全部公开通过引用并入本文。此聚合物可与未 N-取代的联苯酚共聚合。根据本发明的聚合物含有 N-取代的单体的摩尔百分数在约 1%到约 50%之间的实施方式。另一个实施方式提供具有 N-取代的单体的摩尔百分数在约 5%到约 25%之间的聚合物。还有另一个实施方式提供具有 N-取代的单体的摩尔百分数在约 7.5%到约 12.5%之间的聚合物。

因而，N-取代的联苯酚化合物表示根据本发明的新的和有用的化合物。本发明从而也包括具有 N-取代的酰胺基团的联苯酚化合物。一个实施方式包括 N-取代基为  $C_1 - C_6$  烷基的联苯酚化合物。另一个实施方式包括具有如下分子式(IV)结构的联苯酚化合物：



其中  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $y_1$ 、 $y_2$  和  $R^1$  及其实施方式与如上关于分子式(I)的描述相同。

根据一个联苯酚的实施方式，选择  $R^1$  以便分子式 IV 的单体为 N-取代的二酪氨酸，例如由如下描述的二酪氨酸的 N-甲基化形成的 N,N-二甲基二酪氨酸：



文献中报道了二酪氨酸及其制备，并且二酪氨酸可通过本文公开的方法进行 N-取代。本发明也包括由本发明的 N-取代的二酪氨酸聚合形成的分子式 I 和分子式 Ia 的聚合物。

一般地，根据本发明的聚合物具有优异的物理性质和熔体加工性能，并可用常规的聚合物成型技术——例如挤出成型和注射成型，将该聚合物成型为不同的三维结构用于具体用途。也可使用在先的专利中描述的溶剂浇铸和模压成型技术，其公开了由酪氨酸衍生的联苯酚化合物聚合形成的聚合物。因而，根据本发明的另一个方面，提供由本发明的聚合物形成的血液接触或组织可植入医疗设备。优选地，设备通过热制备而形成。该设备包括疝气修复设备。

根据本发明此方面的一个实施方式，医疗设备是用于体腔 (body lumen) 治疗的支架。优选的支架是通过根据本发明的不透射线聚合物形成或涂布的，以便荧光图像可用于引导设备的定位。根据本发明的一个实施方式，优选的不透射线的、可生物再吸收的支架由具有足

够卤原子的可生物再吸收的聚合物形成,以使支架在支架放置过程中通过 X-射线荧光屏固有地可见。

根据本发明这个实施方式的另一方面,医疗设备是栓塞治疗产品。根据本发明的栓塞治疗产品是颗粒制剂,其是根据本发明的生物相容的、可生物再吸收的聚合物。在一个优选的实施方式中,聚合物含有足够数量的卤原子以使栓塞治疗产品为固有的不透射线。

本发明聚合物特别有用的其它具体应用也包括组织工程支架,在其上可移植分离的细胞群体以便形成新的组织。如 Mikos 等, *Biomaterials*, 14, 323-329 (1993) 或 Schugens 等, *J. Biomed. Mater. Res.*, 30, 449-462 (1996) 或美国专利号 6,103,255 所描述聚合物形成多孔设备,以允许细胞的粘附与生长,如 *Bulletin of the Material Research Society, Special Issue on Tissue Engineering* (客座编辑: Joachim Kohn), 21 (11), 22-26 (1996) 所描述。因此,本发明的另一个方面提供组织支架,其具有根据本发明的聚合物形成的多孔结构,用于体内或体外的细胞粘附和增殖。

另一个具体应用包括可植入的药物递送设备,其中在聚合的基质中混合药物活性部分以便持续释放,包括眼科药物递送设备。因而,在本发明的一个实施方式中,聚合物与大量作为位点特异性或全身药物输送系统有充分治疗效果的生物活性或药物活性化合物结合,如 Gutowska 等, *J. Biomater. Res.*, 29, 811-821(1995) 和 Hoffman, *J. Controlled Release*, 6, 297-305(1987)所述。进而,本发明的另一个方面提供用于位点特异性或全身药物递送的方法,其通过向有需要的患者体内移植可植入的药物递送设备,该设备含有与本发明聚合物结合的治疗有效量的生物或生理活性化合物。

可制备具有良好成膜性质的根据本发明的聚合物。观察到具有聚(环氧烷)嵌段共聚物片段的本发明聚合物的重要现象是聚合物凝胶或在水溶剂中聚合物溶液的温度决定的相转变。温度升高时,聚合物凝胶经历相转变至崩溃状态 (collapsed state); 而聚合物溶液在一定温度或在一定温度范围内产生沉淀。具有聚(环氧烷)嵌段共聚物片段的本发明聚合物,特别是那些在约 30 至 40°C 加热经历相转变的,可用作药物释放材料和临床植入材料。具体应用包括用于防止粘附和重建的膜和薄片。

因而,在本发明的另一个实施方式中,根据本发明的聚合物的聚(环氧烷)嵌段共聚物可形成薄片或涂层,应用于暴露的损伤组织,作为防止外科粘附的阻挡层,如 Urry 等, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 292, 253-264 (1993) 所述。因而,本发明的另一个方面提供防止损伤组织间形成粘附的方法,其通过在损伤组织间插入根据本发明聚合物的不透射线的聚(环氧烷)嵌段共聚物薄片或涂层作为阻挡层。

聚(环氧烷)片段降低本发明聚合物的表面粘附。随着聚(环氧烷)的摩尔百分数提高,表面粘附降低。因此,可制备根据本发明的含有聚(环氧烷)片段的聚合物涂层,其可抵抗细胞粘附和用作在表面上与血液接触的非凝血酶原的(non-thrombogenic)涂层。这些聚合物也抵抗在这种应用和其他医学应用中的细菌粘附。因此,本发明包括具有涂布本发明的聚(环氧烷)共聚物的表面的血液接触设备和医学植入物。

被涂布的表面是优选的聚合表面。根据本发明的方法包括向患者体内植入被包含聚(环氧烷)嵌段共聚物片段的本发明聚合物涂布的表面的血液接触设备或医学植入物。

通过改变聚(环氧烷)片段在本发明的嵌段共聚物中的摩尔百分数,可削弱聚合物的亲水/疏水比以调节聚合物涂层修饰细胞行为的能力。聚(环氧烷)水平的增加抑制细胞粘附、迁移和增殖,而侧基游离(pendent free)羧酸基团量的增加促进细胞粘附、迁移和增殖。因而,还根据本发明的另一个方面,提供调节细胞粘附、迁移和增殖的方法,其通过将本发明的聚合物与活细胞、组织或含有活细胞的生物流体接触进行。

通过侧基游离羧酸基团,生物和药物活性化合物的衍生物,包括药品,可通过连接到羧酸侧链的共价键而连接到聚合物骨架上。这提供了通过水解药品和聚合物骨架之间共价键的方法而使生物和药物活性化合物持续释放。因此,本发明也包括聚合物的实施方式,其中 R 为共价连接于聚合物骨架的生物或药物活性化合物。

另外,具有羧酸基团侧基的本发明聚合物具有依赖 pH 的分解速度。这进一步使聚合物能用作胃肠药物释放载体的涂层,来保护一些生物和药物活性化合物——例如药物——免于其在胃的酸性环境中降解。具有相对较高羧酸基团侧基浓度的本发明共聚物是稳定的,并且在酸性环境中是不溶于水的,但暴露于中性或碱性环境则迅速溶解/降解。相比之下,低酸酯比值的共聚物是更疏水的,并且在碱性或酸性环境中都不会迅速降解/再吸收。因而,本发明的另一方面提供控制药物递送体系,其中用具有自由羧酸基团的本发明聚合物物理涂布生物或药物活性剂。

本发明的其他特征将在以下的描述和权利要求中指出,其公开本发明的原理和目前预期实现它们的最佳方式。

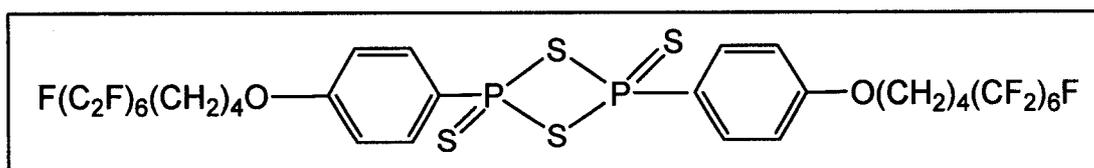
### 优选实施方式的详细描述

本发明引入新种类的单体或由其聚合的共聚物,其中氨基酸或氨基酸结构衍生物被连接在一起形成新的单体,然后单体被聚合形成分子式(I)所述的新的、可用的聚合物。分子式 IV 的联苯酚单体按肽化学标准程序制备,例如 J. P. Greenstein 和 M. Winitz, 氨基酸化学(John

Wiley & Sons, New York 1961) 以及 Bodanszky 实用肽合成(Springer-Verlag, New York, 1984) 所公开的程序。

具体地, 根据 U.S. 5,587,507 和 U.S. 5,670,602 公开的程序, 在羟基苯并三唑存在下进行碳二亚胺-介导的偶联反应, 所述两个公开文件以引文形式并入本文。适用的碳二亚胺在其中被公开。优选的碳二亚胺是 1-乙基-3-(3-二甲氨基-丙基)碳二亚胺氢氯化物(EDCI.HCl)。粗单体可被再结晶两次, 先用 50%乙酸和水, 然后用比例为 20:20:1 的乙酸乙酯、正己烷和甲醇; 或者可选地, 采用二氯甲烷:甲醇为 100:2 的混合物作为流动相, 使用在硅胶上的快速层析(flash chromatography on silica gel)。

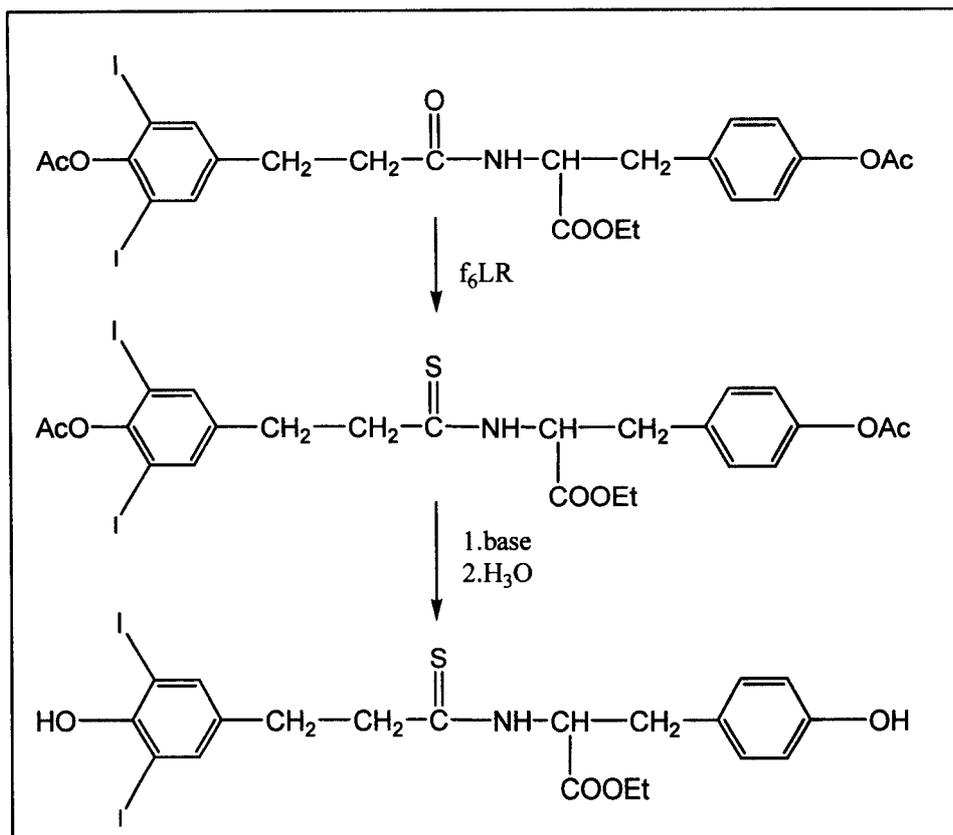
可使用 A. Kjaer(Acta Chemica Scandinavica,6,1374-83(1952))所述的方法制备硫代酰胺单体( $Z^S = S$ )。使用结构如下所示的路易斯试剂(Lawesson's 试剂)的氟类似物( $f_6LR$ )(Kaleta, Z.等人, Org. Lett.,8(8),1625-1628(2006)), 也可将单体或聚合物里的酰胺基转化为硫代酰胺基。第二种方法是优选的, 原因在于它可以先形成单体, 然后进行酰胺基至硫代酰胺基的转化。



氟化路易斯试剂(Fluorous Lawesson's Reagent, FLR)

在 THF 中以 1:1 的摩尔比, 用该试剂处理酰胺基产生相应的硫代酰胺, 用层析或其他方法纯化后产率>88%。

对于酪氨酸衍生的酰胺基单体至相应的硫代酰胺的转化, 首先通过用  $Ac_2O$ /吡啶处理, 将单体的酚基通过转化为  $I_2DTE$  所示的二乙酰酯加以保护。然后, O-保护的  $I_2DTE$  与  $f_6LR$  反应, 随后碱水解得到硫代酰胺- $I_2DTE$ , 如方案所示。也可以使用类似程序在聚合物上进行转化。

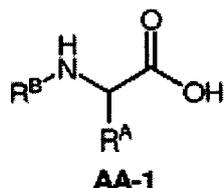


方案. 单体中的酰胺基至硫代酰胺基的转化

本发明的 N-取代单体和聚合物的制备可通过用可购得的 N-取代的原材料取代含有酰胺基的单体的原材料来进行, 例如美国专利号 5,099,060 公开的单体, 或通过使用非-N-取代的原材料(例如根据美国专利号 5,099,060 制备的单体)N-取代含有酰胺基的单体来进行。在科技文献中描述了几种方法来完成这些转化。例如, 通过将单体或聚合物与多聚甲醛反应, 随后使用 Pd/C/H<sub>2</sub> 或氰基硼氢化钠加氢, 单体中酰胺基的酸性氢可被烷基取代。

本文提供的是制造分子式为 AA-1 的 N-烷基/N-芳基单体前体的方法。本领域普通技术人员, 通过本公开的指导, 可使用本文所述的形成单体前体的 N-烷基化/N-芳基化步骤来制造任何上述聚合物相应的 N-烷基化/N-芳基化单体。

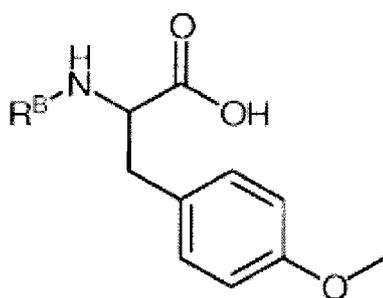
N-取代的单体制备



分子式为 AA-1 的单体前体易于通过几条发散法合成路线制备, 其具体路线的选择涉及化合物制备的简便、原材料的商业可用率等等。在某种实施方式中, 分子式 AA-1 的化合物的合成可按 Audia 等人的美国专利号 6,096,782, Aurelio 等人(Aurelio 等. "Synthetic Preparation

of N-Methyl- $\alpha$ -amino Acids”, *Chem. Rev.*, 2004, 5823-5846); Fukuyama 等人(Fukuyama 等. “2,4-Dinitrobenzenesulfonamides: A Simple and Practical Method for the Preparation of Secondary Amines and Diamines”, *Tet. Lett.*, 1997, 5831-5834)和 Ma 等人(Ma 等. “CuI-Catalyzed Coupling Reaction of  $\beta$ -Amino Acids or Esters with Aryl Halides at Temperature Lower Than That Employed in the Normal Ullmann Reaction. Facile Synthesis of SB-214857”, *Org. Lett.*, 3 (16), 2001, 2583-2586)所公开的进行, 每个参考的内容在此以全文引文方式并入本文。例如, 分子式 AA-1 的单体前体可以按如下方案 8 和 9 所示合成。其他合成分子式 AA-1 的前体的非限制方法在下面进行说明。文献中修饰的氨基酸的普遍性可引导本领域普通技术人员产生多种附加的方法来制备 N-修饰的氨基酸。

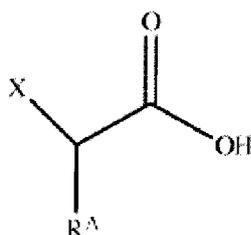
在一个实施方式中, 分子式 AA-1 的单体前体中, 可变的  $R^A$  可以是氨基酸的被保护或未被保护的侧链。例如,  $R^A$  可以是丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸侧链。在示例性实施方式中,  $R^A$  可以是酪氨酸的侧链, 其中酚羟基被保护。例如, 色氨酸的酚羟基可以被保护成甲基醚, 如下分子式 AA-W 前体所示。



AA-W

在一个实施方式中, 分子式 AA-1 的单体前体中, 可变的  $R^B$  可以是任选地被取代的烷基(alkyl)或芳基取代基。例如,  $R^B$  可以是有支链的或无支链的  $C_1 - C_{30}$  烷基, 或任选地取代的  $C_6 - C_{30}$  芳基。

在一个实施方式中, 给出的单体前体的分子式 AA-1 如 8-A 所示:



8-A

其中可变的 X 可以是 Cl、Br、I、甲苯磺酸盐、甲磺酸酐盐、三氟甲基磺酸盐(triflate) 等等。

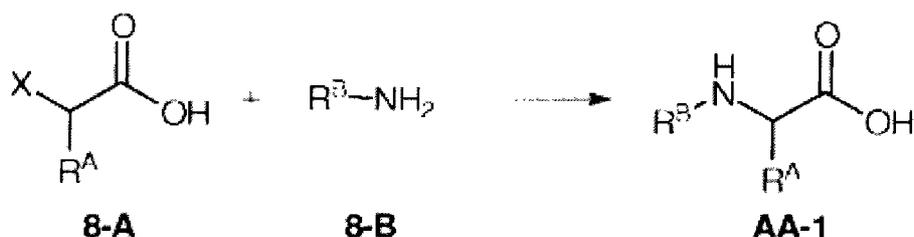
合成方案：N-烷基单体前体

方案 8 路线 1

在一个实施方式中，通过取代反应、引入单体前体 AA-1 的取代基  $R^B$  方法可以如方案 8 路线 1 所示完成，其中  $R^A$  和  $R^B$  如上定义，并且 X 可以是如上定义的 Cl、Br、甲苯磺酸盐或甲磺酸酐盐。例如，在化合物 8-A 中，可变的 X 是良好的离去基团并且可以如美国专利号 3,598,859 所述用适合的芳基或烷基胺(8-B)取代以提供单体前体 AA-1，该专利在此以全文引文方式并入本文。另外，8-A 的适合的酯衍生物可以使用这种方法。

方案 8

路线 1



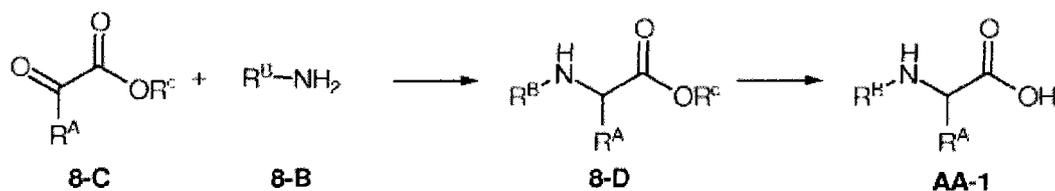
在一些实施方式中，在适合的条件，用分子式 8-B 的原始形式、芳基或芳基杂环胺偶联 8-A 可提供 AA-1。该反应已在文献中被描述，例如美国专利号 3,598,859。在一个实施方式中，通过将 8-A 近似的化学计量等价物——其中 X 是 Cl、Br 或 I——与 8-B 在适当的惰性稀释剂例如水、二甲基亚砷(DMSO)或其类似物中结合来进行反应。该反应使用过量的适合的碱——例如碳酸氢钠、氢氧化钠等等，来清除反应产生的酸。反应优选地在约 25°C 至约 100°C 进行，直到反应完成，其典型反应完成结束发生在 1 至约 24 小时内。反应完成后，可以使用常规方法分离 AA-1，例如沉淀、层析、过滤等等。

方案 8 路线 2

在一个实施方式中，通过还原氨基化反应，引入单体前体 AA-1 的 N 取代基  $R^B$  的方法可以如方案 8 路线 2 所示完成，其中  $R^A$ 、 $R^B$  和 X 如上定义。如美国专利号 3,598,859 所述，可以在还原氨基化条件下用适合的芳基或烷基胺(8-B)处理  $\alpha$ -酮酸酯 8-C 以提供 AA-1。

方案 8

路线 2



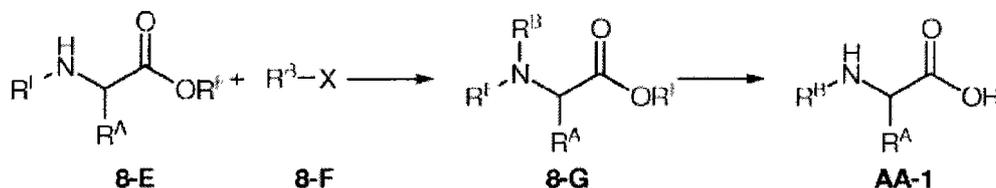
例如，在示例性实施方式中，分子式 8-C 的  $\alpha$ -酮酸酯与分子式 8-B 的烷基或芳基胺可以近似的化学计量数量在溶剂例如甲醇、乙醇等等中结合，并且在提供亚胺形成的条件下反应（未显示）。然后，在常规条件下，可以用适合的还原剂——例如氰基硼氢化钠、 $H_2$ /钯碳等等——还原原位形成的亚胺，以形成 N-芳基或 N-烷基氨基酸酯 8-D。在一个典型实施方式中，还原剂是  $H_2$ /钯碳，其被引入起始反应基质，以一锅法(one pot procedure)进行原位的亚胺还原，以提供 N-芳基或 N-烷基氨基酸酯 8-D。随后酯 8-D 的水解可提供单体前体 AA-1。例如，可以使用湿碱性甲醇水解酯。

### 方案 8 路线 3

在一个实施方式中，引入单体前体 AA-1 的 N 取代基  $R^B$  方法可以通过分子式 8-E 的化合物的烷化反应和随后的转化来完成，如方案 8 路线 3 所示。在一些实施方式中， $R^A$  和 X 如上述定义， $R^B$  可以是支链的或无支链  $C_1 - C_{30}$  烷基或任选地  $C_6 - C_{30}$  的取代芳基。 $R^F$  可以是 H、 $C_1 - C_6$  烷基或芳基( $CH_2$ -)，并且  $R^E$  可以是选自  $CF_3C(O)$ -、Cbz-(苄氧羰基)、Boc-(叔丁氧基羰基)、tosyl-(甲苯磺酰基)或 Nosyl-(2-硝基苯磺酰基或 2-硝基苯磺酰基) 基团、2,4-二硝基苯磺酰基等等。分子式 8-E 的 N-取代的化合物可以用烷化剂(8-F)在适合的条件处理以提供 8-G，8-G 随后的转化可提供单体前体 AA-1，如下所示。

### 方案 8

#### 路线 3



例如，在示例性实施方式中，Aurelio 等人公开了制备 N-甲基氨基酸的方法，这些方法可通常用于制备另外的 N-取代的氨基酸，如 N-甲基、N-乙基、N-苯甲基等等。

在一个实施方式中，用甲基碘在  $Ag_2O$  存在下，在 DMF 中处理 8-E——其中  $R^E$  是 Cbz-或 Boc-； $R^F$  是 H 以及  $R^A$  是 Me 或  $-CH_2$  苯基——来提供 8-E，其中  $R^B$  是甲基并且  $R^F$  是甲基。甲基酯的随后水解以及氨基甲酸酯型保护基团的去除提供 N-甲基氨基酸 AA-1。该方法可以被修饰以使用乙基碘代替甲基碘来提供分子式 AA-1 的 N-乙基氨基酸。另外，根据 Das 等人

的方法(Das 等. “N-酰基寡肽的 N-甲基化”, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1967, 29, 211), 该方法可以应用于聚合物来提供 N-甲基聚合物, 其内容于此以引文形式并入。

在一个实施方式中, 用氢化钠, 然后在 DMF/THF 中添加甲基碘, 在 80°C 处理 8-E 24 小时——其中 R<sup>E</sup> 是 Cbz-或 Boc-; R<sup>F</sup> 是 H 以及 R<sup>A</sup> 是 Me 或-CH<sub>2</sub> 苯基——以提供 8-E, 其中 R<sup>B</sup> 是甲基并且 R<sup>F</sup> 是甲基。随后用氢氧化钠在甲醇/THF 中水解甲基酯, 然后去除氨基甲酸酯型保护基团以提供 N-甲基氨基酸 AA-1。该方法可以被修饰以使用乙基碘代替甲基碘来提供分子式 AA-1 的 N-乙基氨基酸。在另一个实施方式中, 可以使用相同的方法来烷基化 8-E, 其中 R<sup>F</sup> 是甲基。

在一个实施方式中, 根据 Belagali 等人的方法(Belagali 等. “氨基酸衍生物 N 甲基化的高效方法, Indian J. Chem. Sect. B, 1995,34(1),45), 用六甲基二硅氮烷钠在 THF 中处理 8-E——其中 R<sup>E</sup> 是 Boc-、R<sup>F</sup> 是 H 以及 R<sup>A</sup> 是 Me 或-CH<sub>2</sub> 苯基 OH, 然后添加甲基碘来提供 8-E——其中 R<sup>B</sup> 是甲基并且 R<sup>F</sup> 是甲基, 所述方法的内容以全文引文方式并入本文。甲基酯的随后水解以及随后的氨基甲酸盐类型保护基团的去除提供 N-甲基氨基酸 AA-1。该方法可以被修饰以使用乙基碘代替甲基碘来提供分子式 AA-1 的 N-乙基氨基酸。在另一个实施方式中, 可以使用相同的方法来烷基化 8-E, 其中 R<sup>F</sup> 是甲基。

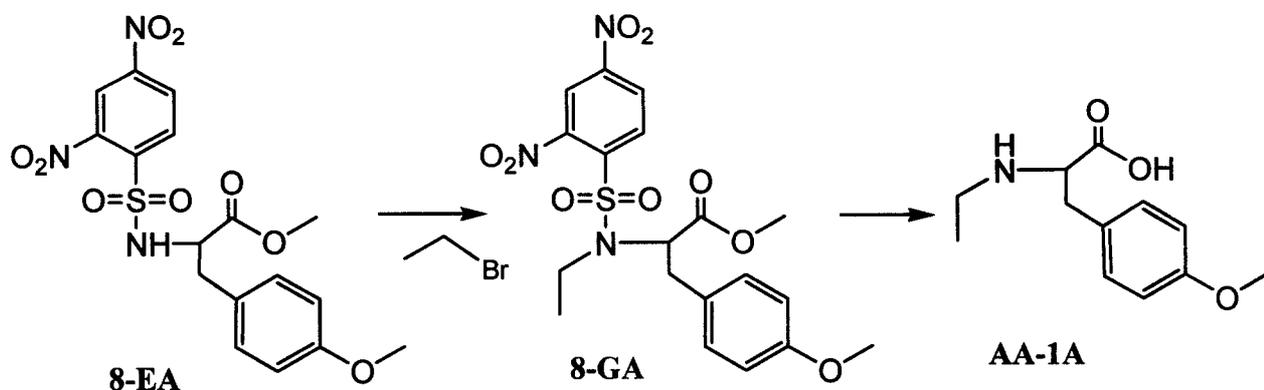
在一个实施方式中, 根据 Fukuyama 等人的方法, 用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 DMF 中处理 8-E——其中 R<sup>E</sup> 是 Nosyl、R<sup>F</sup> 是甲基以及 R<sup>A</sup> 是-CH<sub>2</sub> 苯基, 然后添加 R<sup>B</sup>-X——其中 R<sup>B</sup>-X 是丙基碘, 来提供 8-E——其中 R<sup>B</sup> 是丙基并且 R<sup>F</sup> 是甲基。甲基酯的随后水解以及随后的氨基甲酸酯型保护基团的去除提供 N-丙基氨基酸 AA-1。该方法可以被修饰以使用乙基碘代替丙基碘来提供分子式 AA-1 的 N-乙基氨基酸。

#### 方案 8 路线 4

在一个典型实施方式中, 根据 Fukuyama 等人的方法, 分子式(8-EA)的氨基酸酯的 DMF 溶液可以在 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下用乙基溴处理以提供 8-GA。随后, 2,4-二硝基苯磺酰基可以被去除, 并且酯基可以被水解以提供 AA-1A。例如, 2,4-二硝基苯磺酰基可以通过在 DMF 中用苯硫酚和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 处理 8-GA 来去除, 然后在甲醇/THF 中用 NaOH 水解甲基酯以提供 AA-1A。通过本领域普通技术人员已知的方法, N-取代的 β-氨基酸(AA-1A) 可以被转化至 N-取代的 β-氨基酯。例如, N-取代的 β-氨基酸可以用 HCl, 在例如乙醇或甲醇的溶剂中处理以提供相应的乙基或甲基 N-芳基 β-氨基酯。

## 方案 8

## 路线 4

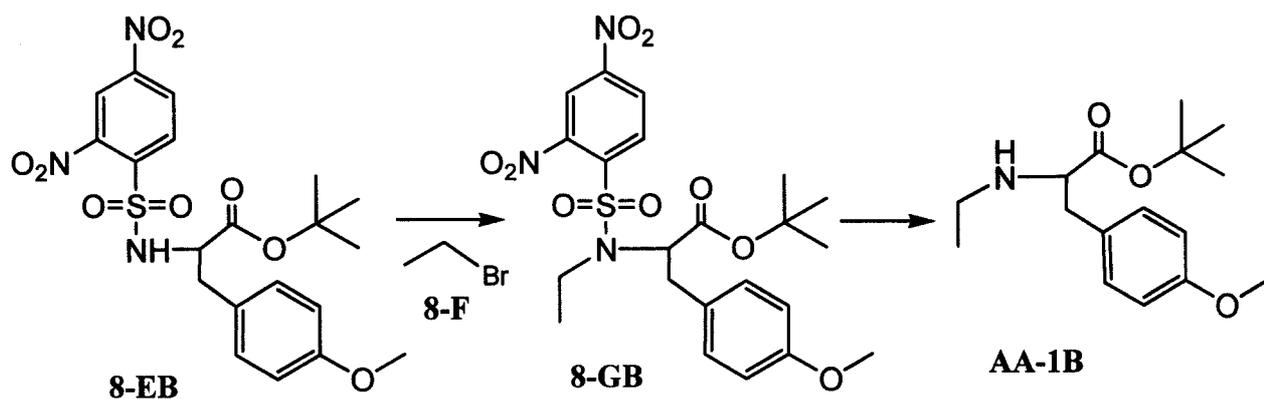


## 方案 8 路线 5

可选地，在示例性实施方式中，分子式(8-EB)的叔丁基氨基酸酯的 DMF 溶液可以在  $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下用乙基溴处理以提供 8-GB。随后，可以去除 2,4-二硝基苯磺酰基以提供叔丁基酯 AA-1B。例如，2,4-二硝基苯磺酰基可以通过在 DMF 中用苯硫酚和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  处理 8-GB 以提供 AA-1B。

## 方案 8

## 路线 5



## N-芳基单体前体

## 方案 9

在一个实施方式中，单体前体 AA-1 可以被合成，其中  $\text{R}^B$  是例如芳基，并且 X 是氯、溴或碘，如方案 9 所示。例如，分子式 AA-1 的单体前体可以由乌尔曼反应(Ullmann 反应)合成，例如 Ma 等人的方法。



定的溶剂中可溶的一至三摩尔百分比，至制造相同聚合物可模压注射的约 25 摩尔百分比。不进行过多实验，本领域普通技术人员即可容易地决定用量。

带有一至六个碳原子的 N-烷基取代基是优选的，而带有 N-甲基取代基是更优选的。

然后，单体化合物被聚合以形成组织相容性的生物可蚀性聚合物用于医学应用。可以使用联苯酚单体以任何应用联苯酚单体的常规聚合过程，包括那些合成传统上被认为水解稳定的和不可生物降解的聚合物的过程。

这包括聚酯、聚碳酸酯、聚亚胺基碳酸酯、聚芳酯、聚氨脂、聚磷嗪聚磷酸酯和聚醚，以及带有聚(环氧烷)的这些聚合物的无规嵌段共聚物，如美国专利号 5,658,995 所述，所述公开以引文形式并入本文。

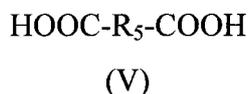
还可理解的是表示聚合物结构的各种聚合物分子式的显示可包含均聚物和杂聚物，其包含立体异构体。本文使用的均聚物是指包括所有相同类型单体的聚合物。本文使用的杂聚物是指包括两种或两种以上不同类型单体的聚合物，其也被称为共聚物。杂聚物或共聚物可能是一种作为嵌段、无规和交替聚合物而已知的。进一步，关于各种聚合物分子式的显示，根据本发明实施方式的产物可包括均聚物、杂聚物和/或这些聚合物的掺合。

通过美国专利号 4,980,449 公开的适合方法中的一种，从二羟基和联苯酚单体合成聚亚胺基碳酸酯，所述公开通过引文方式并入本文。根据一种方法，二羟基或联苯酚化合物被转化至适合的二氰酸酯，然后，在强碱性催化剂——例如金属醇盐或金属氢氧化物的存在下，克分子数相等数量的二羟基或联苯酚化合物和二氰酸酯被聚合。

分子式 I 的单体化合物也可与光气(phosgene)反应，以形成带有-O-C(=O)-O-键的聚碳酸酯。该方法是将二醇聚合成聚碳酸酯的重要的常规方法。适合的处理，相关催化剂和溶剂是本领域已知的，并在 Schnell, 聚碳酸酯的化学和物理学, (Interscience, New York 1964)中教导，所述教导也以引文形式并入本文。

适用于制备本发明的聚碳酸酯聚合物的其他方法在美国专利号 6,120,491 和 6,475,477 中公开，所述公开以引文形式并入本文。聚碳酸酯也可通过将分子式 I 单体溶解在含有 0.1M 吡啶或三乙胺的二氯甲烷中制备。在甲苯中的光气溶液，以质量百分比约 10%和约 25%之间，优选地约 20 重量百分比的浓度，使用注射泵或其他方法，以不变的速度添加，通常至约两小时。通过用四氢呋喃(THF)和水搅拌来结束反应混合物，之后用异丙醇(IPA)沉淀来分离聚合物。然后通过用强酸性树脂——例如 AMBERLYST 15，搅拌 THF 聚合物溶液来去除残留吡啶(如果使用)。

分子式 IV 的单体化合物也可直接与脂肪族或芳香族的二羧酸反应，用美国专利号 5,216,115 公开的碳二亚胺介导处理，通过使用 4-(二甲氨基)吡啶-p-甲苯磺酸盐(DPTS)作为催化剂来形成脂肪族或芳香族聚(酯酰胺)。美国专利号 5,216,115 的公开通过引文方式并入本文内。根据本发明一个实施方式的二羧酸具有分子式 V 的结构：



其中，对于脂肪族共聚物， $R_5$  选自饱和的和非饱和的，取代的和未取代的烷基，其含有高达 18 个碳原子，并且优选地为 2 至 12 个碳原子，以及任选地也可包含可达八个 N、O、P 或 S 原子。对于芳香族共聚物， $R_5$  选自芳基和烷基，其含有高达 24 个碳原子并且优选地为 13 至 20 个碳原子，以及任选地也可包含高达八个 N、O、P 或 S 原子。N-杂原子可被 N-取代以降低聚合物  $T_g$  和熔体粘度。

该方法形成带有 O-C(=O)- $R_5$ -C(=O)-O-键的聚合物。可以选择  $R_5$  以使作为原材料使用的二羧酸是重要的自然发生代谢物或高度生物相容的化合物。因此，脂肪族二羧酸原材料包含已知作为三羧酸循环(Krebs Cycle)的细胞呼吸途径的中间二羧酸。该二羧酸包括  $\alpha$ -酮戊二酸、琥珀酸、富马酸和草酰乙酸(分子式 III 的  $R_5$  分别是 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH- 和 -CH<sub>2</sub>-C(=O)-)。

另一种自然发生的脂肪族二羧酸是己二酸( $R_5$  是 (-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>)，其在甜菜汁中发现。还有另一个生物相容性的脂肪族二羧酸是癸二酸( $R_5$  是 (-CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>)，其已被广泛研究，并已发现是无毒的，其作为 Laurencin 等人, J. Biomed. Mater. Res., 24, 1463-81 (1990) 聚(双(对羧基苯氧基)丙烷-共-癸二酸酐) poly(bis(p-carboxy-phenoxy)propane-co-sebacic acid anhydride) 的临床评价的一部分。

其它生物相容性脂肪族二羧酸包含草酸( $R_5$  是一个键)、丙二酸( $R_5$  是 -CH<sub>2</sub>-)、戊二酸( $R_5$  是 (-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)、庚二酸( $R_5$  是 (-CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>)、辛二酸( $R_5$  是 (-CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>) 以及壬二酸( $R_5$  是 (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>)，因此  $R_5$  可表示为 (-CH<sub>2</sub>)<sub>Q</sub>，其中 Q 为 0 至 8 之间并包含 0 和 8 在内。适合的芳香族二羧酸是对苯二酸、异酞酸、双(p-对羧基-苯氧基) 烷 (例如双(p-对羧基-苯氧基)丙烷)。

$R_5$  也可具有分子式 VI 的结构：



其中，其中 a 是 1 至 3 并包含 1 和 3 在内，m 是 1 至 500,000 并包含 1 和 500,000 在内，以及  $R_4$  是氢或含有一至四个碳原子的较小烷基。 $R_4$  优选地是氢，a 优选地是 1 以及 m 优选地是约 10 至约 100 之间，并且更优选地是约 10 至约 50 之间。

根据熟知方法通过聚(环氧烷)的氧化形成分子式 VI 的二酸。这种化合物的一个例子是双羧基甲基聚(乙二醇)，其可购得。

R<sub>5</sub> 也可具有分子式 VII 的结构:



其中 a、m 和 R<sub>4</sub> 以及其优选种类与分子式 VI 相关的如上所述相同。R<sub>3</sub> 选自键或直链或支链烷基和烷基芳基, 其含有高达 18 个碳原子。

分子式 VII 的二羧酸是聚(环氧烷), 用具有分子式 V 结构的二羧酸双官能化, 其中 R<sub>5</sub> 与分子式 V 如上所述的相同, 并且优选地含有高达 12 个碳原子。

用二羧酸双官能化的分子式 VII 的聚(环氧烷)可通过将非官能化的聚(环氧烷)在吡啶或三乙胺存在下, 与过量的二羧酸(由偶联剂例如双环己基碳二亚胺介导)、酐(例如琥珀酸酐)制备, 或在如三乙胺的酸受体存在下, 与二羧酸氯(例如己二酰二氯)反应。

从本发明的分子式 IV 单体原材料制备的聚合物——其带有至少一个溴-或碘-取代的芳香环——是不透射线的(radio-opaque), 例如根据美国专利号 6,475,477 以及共同未决和共同拥有的美国专利申请系列号 10/592,202 的公开制备的不透射线联苯酚化合物而制备的聚合物, 两个公开以引文形式并入本文。本发明的碘化和溴化的联苯酚单体也可用作其他聚合生物材料的射线不透过的(radio-opacifying)、生物相容性非毒性添加剂。

使用熟知的碘化和溴化技术制备本发明的溴和碘取代的芳香族单体, 本领域普通技术人员通过上述引用的授权专利和未决申请(现已公开)的指导无需过多的实验可容易地使用碘化和溴化技术。来自本发明卤化芳香族单体的卤化芳香族化合物可用邻位定向(ortho-directed)卤化制备。术语“邻位定向”在本文使用是指一个或多个卤素原子相对于苯氧基醇基的定位。

本发明分子式 I 聚合物的带有聚(环氧烷)的无规或嵌段共聚物可根据美国专利号 5,658,995 所公开的方法制备, 所述公开也以引文形式并入本文。聚(环氧烷)优选地是聚(乙二醇)嵌段/单位, 其通常具有每个单位小于约 10,000 的分子量。更通常地, 聚(乙二醇)嵌段/单位具有每个单位小于约 4,000 的分子量。分子量优选地为每个单位约 1000 至约 2000 之间。

嵌段共聚物中聚(乙二醇)单位的摩尔份数可从大于零到小于 1 变化, 并且, 通常大于零至约 0.5 并包含 0.5。更优选地, 摩尔份数小于约 0.25, 而更优选地, 小于约 0.1。在一个更优选的变化中, 摩尔份数可从大于约 0.001 至约 0.08 变化, 并且最优选地, 在约 0.025 至约 0.035 之间。

除非另有指出, 本文报道的摩尔份数是基于聚合物中聚(二元醇)和非乙二醇单位的总摩尔量。

申请人也已认识到聚合物的玻璃化转变温度随卤化程度和游离羧酸单位的摩尔份数的增加而增加。较高重量百分比的聚(环氧烷)通常用于具有较高碘化水平和/或较高游离羧酸单

位摩尔份数的聚合物，以将聚合物的玻璃化转变温度维持在用于最终用途应用的所期望的范围。N-烷化提供可选的方法来降低聚合物玻璃化转变温度，以使聚(环氧烷)的量可被降低或消除而不对聚合物熔体性质产生不利影响。因此本发明提供更多的工具供聚合物化学家支配，来精确调节本发明聚合物的物理-机械性质。

分子式 I 的聚合物具有平均分子量约 20,000 以上，并且优选地约 80,000 以上，其使用四氢呋喃(tetrahydrofuran, THF)作为洗脱剂，用相对于聚苯乙烯标准的凝胶渗透层析(gel permeation chromatography, GPC)而无进一步的校正来计算。

本发明的聚合物被定义为包含由具有游离羧酸基团的侧基( $R_8 = OH$ )的分子式 IV 单体聚合的聚合物。但是，没有游离羧酸基团与共单体的交叉反应，从具有侧基游离羧酸基团的相应的单体聚合出具有侧基游离羧酸基团的聚合物是不可能的。因此，根据本发明的具有侧基游离羧酸基团的聚合物可用本发明具有分子式 IV 结构的苯甲基和叔丁基酯单体的均聚物和共聚物制备，其中  $R_8$  是苯甲基或叔丁基。

通过共同未决和共同拥有的美国专利号 6,120,491 公开的钨催化氢解方法选择性地去除苯甲基，苯甲基酯均聚物和共聚物可转化至相应的游离羧酸均聚物和共聚物，所述公开以引文形式并入本文。

通过上述引用的美国专利申请系列号 10/592,202 公开的酸解方法选择性地去除叔丁基，叔丁基酯均聚物和共聚物可转化至相应的游离羧酸均聚物和共聚物，所述公开也以引文形式并入本文。

催化的氢解或酸解是必要的，因为聚合物骨架的不稳定性阻止了更苛刻水解技术的使用。

申请人已认识到本发明聚合物中游离羧酸单位的摩尔份数可以根据本发明调节，同样地可调节这些聚合物制造的装置的降解/可再吸收能力。例如，申请人已认识到尽管聚(DTE-共-35mol%DT 碳酸酯)，(包括约 35% 游离羧酸单位的酪氨酸衍生的聚碳酸酯)在约 15 天内被吸收 90%，但是具有较低游离羧酸量的聚碳酸酯在机体内具有所期望的较长的寿命(lifetime)。而且，通过另外调节聚合物中游离羧酸的量在优选的摩尔份数范围，产生的聚合物可适用于要求不同装置寿命的各种应用。通常，游离羧酸单位的摩尔份数越高，装置在机体内的寿命越短，并且这种装置更适合要求更短寿命的应用。在某些实施方式中，要求寿命为 6 个月或更长，倾向于期望具有游离羧酸单位目前优选范围的聚合物。

根据本文公开的 N-取代方法制备的本发明还包含 Pacetti，美国专利申请公开号 2006-0115449 中公开的单体和聚合物的 N-取代形式，所述公开以全文引文方式并入本文。

聚合后,根据本发明优选实施方式的聚合物适合的制造可通过任何合成聚合物领域通常使用的多种已知方法来获得,以产生多种具有有价值物理和化学性质的有用的制品,其所有均衍生自组织相容性单体。有用的制品可以由常规聚合物成型技术,例如挤压、压模、注模、溶剂铸造、旋转铸造、湿纺及其两种或两种以上的组合等等来成型。聚合物制备的成型的制品是有用的,特别是作为可降解生物材料用于医学移植应用。这些应用包含使用成形制品作为血管移植物和支架。

支架制造程序可进一步包含二维制造方法,诸如通过激光切割、蚀刻、机械切割或其他方法切割聚合物的挤压出片材(extruded sheets),和将所产生的切割部分组装至支架;或与从固体形式的三维制造装置的类似方法。在某些其他实施方式中,聚合物形成可移植装置,尤其是支架表面上的涂层,其由本发明聚合物或另一种材料,例如金属制造。通过例如通过浸渍、喷涂及其组合等等,这种涂层可在支架上形成。此外,支架可包括至少一种纤维材料、可固化材料、层压材料和/或编织材料。可使用本发明聚合物的支架产物和制造详述在2004年9月27日提交的共同未决和共同拥有的美国专利申请系列号10/952,202中公开,所述公开以引文形式并入本文。支架优选地用本发明的射线不透过的聚合物制造,以允许装置的荧光定位。

根据本发明实施方式的优选聚合物的相关性质的非常有益的组合是非常适用于生产含支架的各种医学装置,特别是可植入医学装置,其优选地是射线不透过的、生物相容的并具有不同时间的生物吸收的可植入医学装置。例如,申请人已认识到在某些实施方式中,聚合物适用于生产可植入装置用于骨科、组织工程、牙科应用、伤口闭合、胃带(gastric lap bands)、药物递送、癌症治疗、其他心血管应用、非心血管支架——例如胆道、食道、阴道、肺气管/支气管等等。另外,聚合物适用于生产可植入的,射线不透过的圆盘(disks)、塞子(plugs)和其它装置用于追踪组织切除区域,例如癌组织切除和器官切除,以及钉和夹子适用于伤口闭合、将组织连接至骨和/或软骨、止血(动态平衡)、输卵管结扎、防止手术粘连等等。申请者也认识到本发明聚合物非常适用于生产各种涂层用于医学装置,特别是可植入医学装置。

而且,在一些优选的实施方式中,该聚合物可方便地用于制造各种骨科装置,包括例如射线不透过的可生物降解的螺钉(界面螺钉, interference screws)、射线不透过的生物可降解的缝合锚等等,用于包括前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)、肩袖/回旋肌杯(rotator cup)和其他骨骼畸形的矫正、预防、重构和修复的应用。

可以由本发明聚合物方便地制成的其他装置包含用于组织工程的装置。适合的装置的例子包含组织工程支架和移植物(例如血管移植物、用于神经再生的移植物或植入物)。该聚合

物也可用于形成各种装置，其有效用于闭合内部伤口。例如，可形成生物可降解的缝合线、夹子、钉、有刺或网状缝合线、可植入器官支撑等等，用于各种手术、美容应用和心脏伤口闭合。

可根据本发明的优选方面方便地形成在牙科应用中发现用途的各种装置。例如，引导组织再生的装置、佩带义齿者的齿槽嵴更换和上颌骨-面部骨骼再生的装置可会受益于射线不透过，以使外科医生/牙医可通过简单的 X 射线成像来确定这些植入物的放置和持续功能。

该聚合物也可用于生产胃带用于治疗肥胖症。生产射线不透过的搭接带可更有效地在人体内监测装置，并更有效地治疗肥胖症。

除了血管内支架和非心血管支架，该聚合物可用于许多其他的心血管和血管装置。例如，可以形成瓣膜、索腱更换、人工环(annuloplasty rings)，小叶修复斑块(leaflet repair patches)，血管移植、血管、隔膜缺损修复、动脉和静脉进入关闭装置(插销)等等用于心脏瓣膜、管等等的更换修复。另外，人工心脏的部分，例如粗糙面/纤维层(隔膜泵，bellow pump)可用本发明的聚合物形成。

本发明的聚合物还用于生产生物可吸收的、固有的射线不透过的聚合栓塞治疗产品，用于临时和治疗限制或阻止血液供给来治疗肿瘤及血管畸形，例如子宫纤维瘤、肿瘤(即化疗栓塞)、出血(例如在外伤中出血)和动静脉畸形、由导管或注射器方法递送的瘘管和动脉瘤。可使用本发明聚合物的栓塞治疗产品和制造方法的详细内容在 2004 年 9 月 27 日提交的共同未决和共同拥有的美国专利申请系列号 10/952,274 中公开，所述公开以引文形式并入本文。栓塞治疗方法是非常自然的局部而不是全身进行，并且优选地用本发明射线不透过的聚合物制造产品以允许递送和治疗的荧光监测。

该聚合物进一步可用于生产各种治疗剂递送装置。这种装置可适用于使用各种治疗方法，其包括例如医药物(pharmaceuticals)(即药品，drugs)和/或如前定义的生物制剂，以及包括生物分子、遗传材料和加工的生物材料等等。可以制造任何能够递送治疗剂给机体的运输系统，包括在癌症、血管内问题、牙齿问题、肥胖、感染等等治疗中的用于治疗剂递送的装置。

在某些实施方式中，本文所述的上述任何设备可适用于作为治疗递送装置(除了它的任何其他功能)。可制备控制的治疗递送系统，其中治疗剂，例如生物或药物主动和/或被动剂，是物理地嵌入或分散在聚合基质或与本发明聚合物物理地混合。控制的治疗剂递送系统的制备也可通过将治疗剂直接应用至可植入医学装置的表面，例如可生物吸收的支架装置(包括至少一种该聚合物)而不使用这些聚合物作为涂层，或通过使用其他聚合物或物质作为涂层来进行。

本发明聚合物的 Q<sup>1</sup> 侧基还可通过治疗剂的共价连接而衍生。根据 Q<sup>1</sup> 是否定义为游离羧酸、羧酸酰胺、羟基或其类似物，以及根据存在于非衍生的治疗剂的部分，共价键可以是酰胺键或酯键。通常地，治疗剂在第一或第二胺、羟基、酮、醛或羧酸基团衍生。化学连接方法在美国专利号 5,219,564 和 5,660,822, Nathan 等人, Bio. Cong. Chem., 4, 54-62 (1993)以及 Nathan, Macromolecules, 25, 4476 (1992)中描述，所述公开以引文方式并入本文。治疗剂可首先被共价连接到单体，然后被聚合，或首先进行聚合，然后共价连接治疗剂。

当治疗剂在共轭形式是活性时，使用水解稳定的共轭物。当治疗剂在共轭形式是无活性时，使用可水解的共轭物。

使用本领域普通技术人员熟知的常规技术，将被递送的治疗剂与本发明聚合物物理地混合，也可形成治疗剂递送化合物。对于这种治疗剂递送实施方式，聚合物具有用于共价连接治疗剂的侧基是不重要的。

含有治疗剂的本发明聚合物组合物，无论它们是否以聚合物共轭的形式或以聚合物和治疗剂的物理混合物的形式，适合应用于局部递送是理想的，并且在全身递送的情况下也是理想的。当需要时，通过基本上常规和本领域普通技术人员熟知的方法，聚合物结合物和物理混合物可被植入病人机体。

因此，通过用本发明的治疗剂递送系统制造或涂布，可制造可植入医学装置，其也可用于递送治疗剂至植入位点，其中本发明聚合物具有与其物理混合或与其共价结合的治疗剂，例如药物洗脱支架。也可制造栓塞治疗颗粒(Embolotherapeutic particles)用于治疗剂递送。

可被共价地连接到本发明聚合物的生物或药物活性治疗剂的例子包括阿昔洛韦、头孢拉定、美法仑(melphalen)、普鲁卡因、麻黄素、阿霉素、柔红霉素、白花丹醌、阿托品、奎宁、地高辛、奎尼丁、生物活性肽、二氢吡吩 e.<sub>6</sub>、头孢拉定、头孢噻吩、脯氨酸和脯氨酸类似物例如顺-羟基-L-脯氨酸、美法仑、青霉素 V、阿司匹林和其他非类固醇抗炎剂、烟酸、化学去氧胆酸、苯丁酸氮芥、抗肿瘤和抗增殖剂——包括防止再狭窄的抗增殖剂、激素例如雌激素等等。用于本发明目的的生物活性化合物附加定义为包括细胞粘附介质、生物活性配体等等。

在本文所述的发明还包括含有本发明的聚合物-治疗剂组合的各种药物剂量形式。该组合可以是用于植入的大块基质(a bulk matrix)或用传统方法施用的精细颗粒，在这种情况下剂量形式包含那些常规公认的，例如片剂、胶囊、口服液体和溶液、滴剂、肠胃外溶液和悬浮液、乳剂、口服粉剂、吸入性溶液或粉剂、气溶胶、外用溶液、悬浮剂、乳剂、乳膏、洗剂、软膏、皮肤给药液体等等。

剂量形式可包含一种或多种药物可接受的载体。这种材料以施用的剂量和浓度对接受者是无毒的，并且包含稀释剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、胶囊材料、渗透增强剂、溶剂、软化剂、增稠剂、分散剂、缓冲液例如磷酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐和其它有机酸盐、抗氧化剂例如抗坏血酸、防腐剂、低分子量(小于约 10 个残基)肽例如聚精氨酸、蛋白质例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白、其它亲水性聚合物例如聚(乙烯基吡咯烷酮)、氨基酸例如甘氨酸、谷氨酸、天冬氨酸或精氨酸、单糖、二糖和其他碳水化合物——包括纤维素或其衍生物、葡萄糖、甘露糖或糊精、螯合剂例如 EDTA、糖醇例如甘露醇或山梨醇、平衡离子例如钠和/或非离子表面活性剂例如吐温(tween)、普朗尼克类(pluronic)或聚乙二醇 PEG。

被引入本发明的聚合物结合物和物理混合物的治疗剂可以生理可接受载体、和赋形稳定剂等等提供，以及可以持续释放或定时释放制剂补充至在本发明中制备的聚合制剂来提供。用于水相分散的液体载体和稀释剂也适用于聚合物结合物和物理混合物。

使用本发明的聚合物治疗剂组合，需要治疗的个体——通常是哺乳动物，可以用提供最佳功效的剂量施用。施用剂量和方法可从个体到个体发生变化，并且取决于诸如被治疗的哺乳动物类型、性别、体重、饮食、合并药物治疗、总体临床条件、具体施用的化合物、这些被施用化合物的具体使用的因素，以及医学领域普通技术人员应认识到的其他因素。可制备本发明的聚合物-治疗剂组合用于在适于治疗剂活性保藏以及保持聚合物完整性的条件下储存，以及通常地适于在常温或冷藏温度下存储。

气溶胶制备物通常适合于鼻腔或口腔吸入，并且可以是粉末或溶液形式，其与压缩气体结合(通常为压缩空气)。另外，可局部使用气溶胶。通常地，可配制局部制备物以使个体能以合适的剂量应用于病变区域(the affected area)，一日一次并且视情况而定可达一日 3 至 4 次。

根据选择的具体化合物，经皮递送可能是一个选择，其提供了药物相对稳定递送，其在某些情况下是优选的。经皮递送通常涉及在溶液中使用化合物，其以醇媒介，任选渗透增强剂，例如表面活性剂，和其他任选成分。基质和储藏类型的经皮递送系统是适合的经皮系统的例子。经皮递送不同于常规局部治疗，由于剂量形式递送治疗剂的全身剂量给患者。

本发明的聚合物-药物制剂也可以脂质体递送系统施用，例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可用于任何本文所述的适合路线的给药。例如，脂质体可以配制成可口服、肠胃外施用、经皮施用或通过吸入给药。因此，可通过限制性递送给病变部位(the affected site)来降低治疗剂毒性。例如，如果治疗剂是脂质体包裹的并且是静脉注射，使用的脂质体被血

管细胞吸收并且治疗剂的局部高浓度可在血管壁内释放一段时间，导致治疗剂的提高的作用。脂质体包裹的治疗剂优选地是肠胃外施用，具体是静脉注射。

脂质体可靶向至治疗剂释放的具体部位。这样可避免过多的剂量，而其往往对提供治疗剂在活性部位的治疗有效剂量是必要的，并且由此产生与较高剂量相关的毒性和副作用。

引入本发明聚合物的治疗剂可进一步期望地引入试剂以促进它们的递送系统地达到所期望的目标，只要递送剂符合与如上所述治疗剂相同的合格标准。被递送的活性治疗剂可以这种方式与抗体、抗体片段、生长因子、激素或其他靶向部分一起引入，其可与治疗剂分子耦合。

本发明的聚合物-治疗剂组合也可成形至有形微粒，例如瓣膜、支架、管、假肢等等。

治疗有效剂量可由体外或体内方法测定。对于本发明的每种具体化合物，可进行单独测定，以确定所需的最适剂量。治疗有效剂量的范围会自然地受到施用路线、治疗目标和患者条件的影响。对于各种适合的施用路线，吸收效率必须是由药理学熟知的方法对每个药物单独确定。因此，对治疗人员必要的是，按照需要滴定剂量和修改施用路线以获得最佳治疗效果。有效剂量水平的确定，即获得预期效果必要的剂量水平，落入本领域普通技术人员的范围。通常地，化合物的应用以较低剂量水平开始，随剂量水平增加直至达到所期望的效果。本发明制剂的释放速率也在本领域普通技术范围内，以确定有利分布，其取决于被治疗的治疗条件。

常用剂量可以是约 0.001mg/kg 体重至约 1000 mg/kg 体重的范围，优选地约 0.01 mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重，以及更优选地约 0.10mg/kg 体重至约 20mg/kg 体重。有利地，本发明化合物可一日几次施用，并且其他剂量方案也是可用的。

在实践本发明的方法过程中，聚合物-治疗剂组合可单独使用或与其他治疗或诊断剂组合使用。本发明的化合物可以体内使用，通常在哺乳动物中，例如灵长类例如人、羊、马、牛、猪、狗、猫、大鼠和小鼠，或在体外使用。

在治疗剂递送应用中使用本发明的射线不透过的生物可吸收聚合物的一个主要优势是便于监测治疗剂的释放和可植入治疗递送系统的存在。由于聚合基质的射线不透过性原因在于共价结合的卤素取代基，所以射线不透过性的水平直接涉及植入后，在任何指定时间在植入位点仍旧存在的降解的治疗剂递送基质的残余量。在优选的实施方式中，从降解治疗递送系统的治疗释放率应与聚合物吸收率相关。在这些优选的实施方式中，射线不透过性残余程度的直接的定量测量将给主治医生提供一种监测从可植入治疗递送系统的治疗释放水平的方式。

本文如下所述的下列非限制实施例说明了本发明的某些方面。除非另有说明，所有分数和百分比都是摩尔百分比；并且除非另有说明，所有温度都是摄氏度。除非另有说明，所有溶剂是 HPLC 级，所有其他试剂为分析级以及用作可接受的。

## 实施例

### 实施例 1——N-烷基取代

在一个压力容器中，在室温下将化合物 8-EB 和  $K_2CO_3$  (2 当量) 溶于 DMF，然后用注射器逐滴滴加溴乙烷 (1.1 当量) 处理。然后将压力容器密封并将反应加热到  $60^\circ C$ ，间隔 30 分钟将反应冷却到室温并用 TLC (薄层层析) 或 LC/MS 来检查处理过程。用水淬灭反应并萃取水层。有机层用  $Na_2SO_4$  干燥并过滤，在减压下除去溶剂得到 8-GB。将中间产物 8-GB 在过量的  $K_2CO_3$  存在下溶于 DMF，然后加入苯硫酚，将混合物在室温下搅拌直到 TLC 显示反应完成。过滤除去固体并在减压下除去溶剂。然后将粗混合物在催化的 NaOH 存在下溶于湿甲醇/THF，酯水解完成后在减压下除去溶剂。将残留物溶于水，酸化至 pH 5，用乙酸乙酯萃取得到 AA-1B。

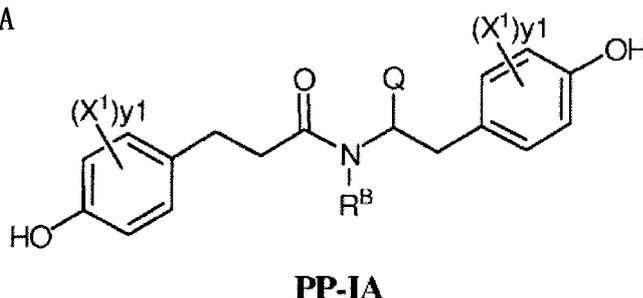
### 实施例 2——N-芳基取代

在氮中向苯基碘 (1 mmol) 和  $\beta$ -氨基酯 (9-C) (1 mmol) 在 DMF (5 mL) 的溶液中加入碳酸钾 (2.5 mmol)、0.1 mL 水和 CuI (0.1 mmol)。在氮环境中将混合物于  $100^\circ C$  搅拌 48 小时后，将冷却的溶液真空下浓缩。将残留物溶于水，酸化至 pH 5，并用乙酸乙酯萃取。结合的有机层经浓缩和层析纯化得到相应的 N-芳基  $\beta$ -氨基酸 (9-D)。

N-芳基  $\beta$ -氨基酸 (9-D) 可用本领域普通技术人员已知的方法转化为 N-芳基  $\beta$ -氨基酯。例如，可在一种溶剂中——例如乙醇或甲醇，用 HCl 处理 N-芳基  $\beta$ -氨基酸来得到相应的乙基或甲基 N-芳基  $\beta$ -氨基酯。

### 实施例 3——N-取代的单体

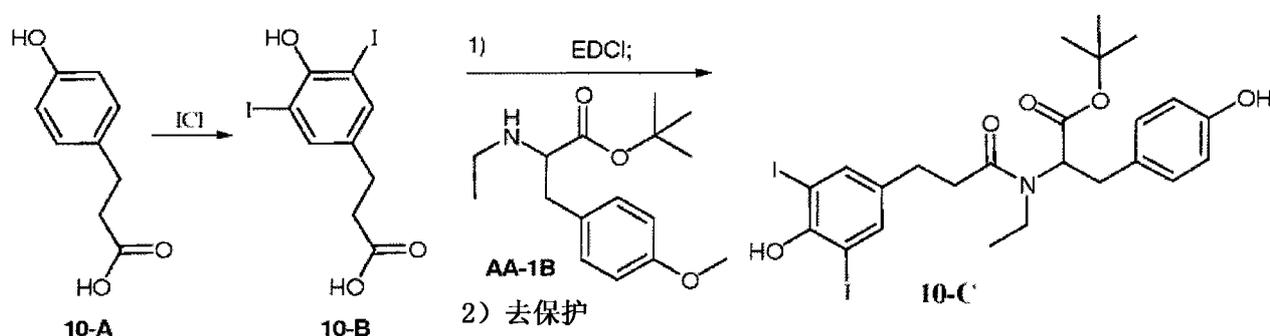
#### 单体 PP-IA



单体 PP-IA 可通过分子式 AA-1 的单体前体合成。在如方案 10 所示的典型实施方式中，聚合前体 10-C 可由 AA-1B 合成。3-(4-羟基苯基)丙酸(10-A)的碘化得到 3-(4-羟基-3,5-二碘苯基)

丙酸。随后 10-B 与 AA-1B 连接，接着除去苯酚保护基团得到聚合前体 10-C。例如，用氯化碘（chloriodide）处理 3-(4-羟基苯基)丙酸(10-A)得到 3-(4-羟基-3,5-二碘苯基)丙酸(10-B)。用 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)将 10-B 与 AA-1B 连接，接着将苯酚保护基团去保护可得到聚合前体 10-C。甲基保护基团的除去可使用在二氯甲烷（DCM）溶液中的三溴化硼（ $BBr_3$ ）完成。聚合前体 10-C 可遵循在合成方案 1-6 中公开的方法转化为聚合的形式。另外的单体亚单位可遵循方案 10 的方法，使用本领域普通技术人员显而易见的适当修改，由分子式 AA-1 的单体前体合成。

### 方案 10



### 实施例 4——二-碘化芳族羟基酸的制备

用文献中的过程<sup>1</sup>制备 2 M  $KICl_2$  溶液。在一个 2 L 的烧杯中，搅拌放入 166.2 g (1.0 摩尔) DAT 和 800 mL 2-丙醇。向得到的溶液中加入 158 g (2.0 摩尔) 吡啶和 1 L (2.0 摩尔) 2 M 的  $KICl_2$  溶液。搅拌 1 小时后向反应混合物中加入 3 L 水，将沉淀的产品经过滤收集并用水洗涤。为进一步纯化，将粗产品溶于含 80 g (2.0 mol) 氢氧化钠的 4 L 水中并过滤。将滤液冷却到室温并用醋酸酸化至 pH 5.5。产品经过滤分离并用几份水洗涤，然后在真空下干燥至恒重，得到 375 g (产率 90%) 的 3-(3,5-二碘-4-羟基苯基)丙酸( $I_2$ DAT)。用相似过程将 4-羟基苯基醋酸和 4-羟基安息香酸碘化为相应的二-碘化的化合物。

### 实施例 5—— $I_2$ DAT-NMeTyr-OMe 单体的合成

联苯酚单体 (diphenolic monomer) 通过使用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 作为偶联剂将实施例 1 中的 3-(3,5-二碘-4-羟基丙基)丙酸( $I_2$ DAT)和 N-甲基酪氨酸甲酯盐酸盐(NMeTM.HCl) (Bache Biosciences, Inc. King of Prussia, 宾夕法尼亚 PA)偶联来制备。具体地，在 0 至 5°C 在 50 mL 圆底烧瓶中搅拌 1.6 g (3.8 mmol)  $I_2$ DAT、0.99 g (4.02 mmol) NMeTM.HCl、54 mg (0.40 mmol) 羟基苯丙三唑和 20 mL 四氢呋喃。然后向烧瓶中加入 EDC (0.81 g, 4.2 mmol)。

将反应混合物在 0 至 5°C 搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 3 小时。将大部分的四氢呋喃蒸发除去，将反应混合物用 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 0.2 M HCl 搅拌。用分液漏斗将层分离。有机层用 3 X 25 mL 的 0.2 M HCl、3 X 25 mL 5% 的碳酸钠溶液和 25 mL 20% 的 NaCl 洗涤。当得到油时然后浓缩有机层。产品经  $^1\text{H}$  NMR 和元素分析确定为 N-甲基 I<sub>2</sub>DTE。HPLC 得到一个预期保留时间的峰和少量副产品，其在即使仅使用酪氨酸酯时仍然经常存在。

#### 实施例 6——NMe-I<sub>2</sub>DTE 的聚合

使用美国专利 5,099,060 公开的标准光气化方法将实施例 2 中的联苯酚单体聚合形成聚碳酸酯。

#### 实施例 7——N-烷基酪氨酸酯单体的合成

以 N-乙基 I<sub>2</sub>DTE 的合成示例性地说明由 N-烷基酪氨酸酯制备联苯酚单体。具体地，在 0-5°C，在一个 50 mL 的圆底烧瓶中搅拌 1.6 g (3.8 mmol) I<sub>2</sub>DAT、1.10 g (4.02 mmol) N-乙基酪氨酸乙酯盐酸盐 (NEtTE.HCl - 由 Aureilo 等在 *Chem. Rev.*, 104, 5823-46 (2004) 中公开的方法制备，全部公开通过引用并入)、54 mg (0.40 mmol) 羟基苯并三唑和 20 mL 四氢呋喃。然后向烧瓶中加入 EDC (0.81 g, 4.2 mmol)。将反应混合物在 0 至 5°C 搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 3 小时。将大部分的四氢呋喃蒸发除去，将反应混合物用 50 mL 醋酸乙酯和 50 mL 0.2 M HCl 搅拌。用分液漏斗将层分离。有机层用 3 X 25 mL 的 0.2 M HCl、3 X 25 mL 5% 的碳酸钠溶液和 25 mL 20% 的 NaCl 洗涤。当得到油后浓缩有机层。产品用  $^1\text{H}$  NMR、元素分析和 HPLC 定性。

#### 实施例 8——硫代酰胺合成和 N-烷基化

在一个舒伦克管 (Schlenck tube) 中放入二乙酰-I<sub>2</sub>DTE (693 mg, 1.0 mmol)、f<sub>6</sub>LR (1.13 g, 1.0 mmol) 和 20 ML THF。将舒伦克管在 55°C 油浴中加热 4 小时。然后向反应混合物中加入 10 g 氧化铝并蒸发除去溶剂。粗产品用氟化反相硅胶填充的短柱纯化。然后用稀释的氢氧化钠使产品水解，随后酸化得到 I<sub>2</sub>DTE-硫代酰胺。然后根据实施例 7 将化合物 N-甲基化。

优选实施方式的描述应视为说明——而不是限制——由权利要求界定的本发明。正如应容易接受的，可使用上述特征的众多组合而不违背权利要求所述的本发明。这些变化不视为违背本发明的精神和范围，并且所有这些改变意图是包含在如下权利要求的范围之内。