



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102906159 B

(45)授权公告日 2017.09.26

(21)申请号 201180019265.0

(22)申请日 2011.02.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102906159 A

(43)申请公布日 2013.01.30

(30)优先权数据

61/307,822 2010.02.24 US

61/307,820 2010.02.24 US

61/373,682 2010.08.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.10.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/026106 2011.02.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/106548 EN 2011.09.01

(73)专利权人 瑞立普萨公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 E·康纳 K·比亚尼 S·赫克

I·利斯 P·曼斯基 穆永棋

F·萨雷梅 张洪敏

D·伯格布雷特 G·奎克

M·J·科普 E·戈卡 A·李

D·马德森 绍钧 张新南

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51)Int.Cl.

C08G 73/02(2006.01)

C08L 79/02(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61K 31/13(2006.01)

(56)对比文件

WO 2009158625 A2, 2009.12.30,

WO 2005092039 A2, 2005.10.06,

US 3692895 A, 1972.09.19,

WO 2008103368 A1, 2008.08.28,

CN 1150435 A, 1997.05.21,

WO 0038664 A2, 2000.07.06,

EP 1840127 A1, 2007.10.03,

审查员 宋镇宇

权利要求书6页 说明书79页 附图4页

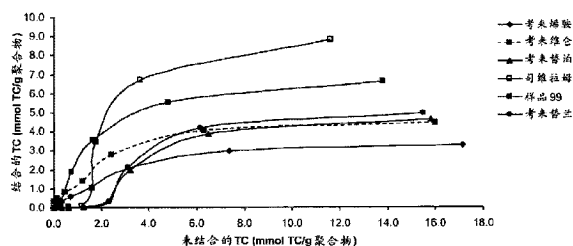
(54)发明名称

用作胆汁酸螯合剂的胺聚合物

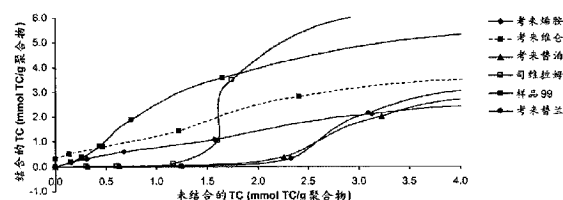
(57)摘要

本发明提供了对于从胃肠道结合和除去胆汁盐有效的交联的胺聚合物。这些胆汁酸结合聚合物或其药物组合物可以向受试者施用以治疗各种病状,包括高胆固醇血症、糖尿病、瘙痒症、肠易激综合征-腹泻(IBS-D)、胆汁酸吸收不良等。

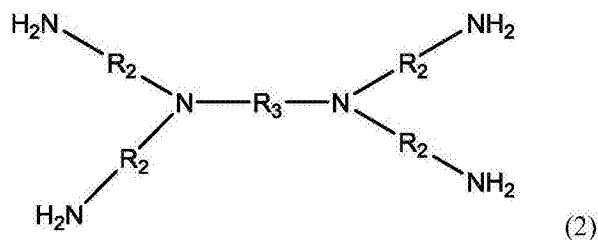
各种胆汁酸结合聚合物的结合等温线:
1mg/ml聚合物; TC开始0-20mM



各种胆汁酸结合聚合物的结合等温线:
1mg/ml聚合物; TC开始0-20mM
低范围的数据



1. 胺聚合物, 其包含衍生自胺单体和交联单体的聚合的重复单元, 其中所述胺单体是具有以下结构的式2的胺:



其中每个R₂独立地是C₂至C₈亚烷基或其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代的C₂至C₈亚烷基, 且

(i) R₃是C₈至C₁₆亚烷基;

且所述交联单体是具有式X-R₁-X的化合物, 其中每个X独立地是离去基团, R₁是C₂至C₆亚烷基或其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代的C₂至C₆亚烷基; 或者

(ii) R₃是C₂至C₁₂亚烷基; 并且

所述交联单体是具有式X-R₁-X的化合物或其组合, 其中每个X独立地是离去基团, R₁是C₈至C₁₆亚烷基、二甲基联苯基、4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(10-癸基)-1-甲基哌啶鎓)、4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1,11-十一烷基)-1-甲基哌啶鎓或1,1'-(十二烷-1,12-二基)二(3-丙基)-1H-咪唑-3-鎓。

2. 根据权利要求1所述的胺聚合物, 其中所述交联单体是具有式X-R₁-X的化合物, 其中R₁是C₈至C₁₆亚烷基, 且所述胺聚合物包含共聚单体, 所述共聚单体是3-(氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓。

3. 根据权利要求1所述的胺聚合物, 其中R₃是亚己基、亚癸基、亚十一烷基或亚十二烷基。

4. 根据权利要求1所述的胺聚合物, 其中所述聚合物包含共聚单体, 所述共聚单体是己烷-1,6-二基二胺、庚烷-1,7-二基二胺、辛烷-1,8-二基二胺、壬烷-1,9-二基二胺、癸烷-1,10-二基二胺、十一烷-1,11-二基二胺、十二烷-1,12-二基二胺、4,4'-亚甲基二环己胺、3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓或其组合。

5. 根据权利要求1所述的胺聚合物, 其中R₃是亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚癸基、亚十一烷基、亚十二烷基、3,3'-(1H-咪唑-3-鎓-1,3-二基)二丙基、1,4-亚苯基二甲基、1,6-二氧代己烷-1,6-二基、1,4-二氧代丁烷-1,4-二基或2,6-二甲酰基吡啶。

6. 根据权利要求1所述的胺聚合物, 其中X是卤代、环氧基、二氮丙啶基或其组合。

7. 根据权利要求1所述的胺聚合物, 其中R₁是C₈至C₁₄亚烷基。

8. 根据权利要求7所述的胺聚合物, 其中R₁是亚癸基或亚十二烷基。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的胺聚合物, 其中R₁是C₂至C₆亚烷基, 其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代。

10. 根据权利要求9所述的胺聚合物, 其中R₁是-CH₂-CH(OH)-CH₂-。

11. 根据权利要求1所述的胺聚合物, 其中R₃是C₃至C₁₂亚烷基。

12. 根据权利要求11所述的胺聚合物, 其中R₃是亚丁基。

13. 根据权利要求11所述的胺聚合物,其中R₃是亚癸基。
14. 根据权利要求1-8和11中任一项所述的胺聚合物,其中R₃是亚十二烷基。
15. 根据权利要求1-8和10-13中任一项所述的胺聚合物,其中每个R₂独立地是C₂至C₆亚烷基。
16. 根据权利要求15所述的胺聚合物,其中每个R₂独立地是C₂至C₄亚烷基。
17. 根据权利要求16所述的胺聚合物,其中每个R₂是亚丙基。
18. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其具有当在给予西方饮食的金黄色叙利亚仓鼠中以0.5%的剂量测量时比盐酸考来维仑大至少25%的体内结合容量。
19. 根据权利要求18所述的胺聚合物,其中所述体内结合容量比盐酸考来维仑大至少50%。
20. 根据权利要求18所述的胺聚合物,其中所述体内结合容量比盐酸考来维仑大至少75%。
21. 根据权利要求18所述的胺聚合物,其中所述体内结合容量比盐酸考来维仑大至少100%。
22. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中所述对于胆汁酸的结合亲和力当使用体外A测定测量时为至少0.46mmol/g,所述A测定包括制备下列测试溶液:50mM N,N-二(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸(BES)、50mM BES钠、6.5mM磷酸钠、0.93mM甘氨酸胆酸钠、0.93mM甘氨酸脱氧胆酸钠、150mM氯化钠、pH 7.0;以2.5mg/mL的浓度添加胺聚合物并于37℃下混合3小时;从测试溶液回收胺聚合物和测定甘氨酸胆酸盐和甘氨酸脱氧胆酸盐的浓度,并通过比较在缺少胺聚合物下甘氨酸胆酸盐和甘氨酸脱氧胆酸盐的浓度与在胺聚合物存在下其相应浓度计算以mmol/g聚合物计的值。
23. 根据权利要求22所述的胺聚合物,其中所述对于胆汁酸的结合亲和力当使用体外A测定测量时为至少0.55mmol/g。
24. 根据权利要求22所述的胺聚合物,其中所述对于胆汁酸的结合亲和力当使用体外A测定测量时为至少0.60mmol/g。
25. 根据权利要求22所述的胺聚合物,其中所述对于胆汁酸的结合亲和力当使用体外A测定测量时为至少0.65mmol/g。
26. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其具有当使用体外B测定测量时比盐酸考来维仑大至少25%的结合容量,所述B测定包括制备下列测试溶液:50mM N,N-二(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸(BES)、50mM BES钠、6.5mM磷酸钠、4.6mM甘氨酸胆酸钠、4.6mM甘氨酸脱氧胆酸钠、1.2mM油基甘油、9mM油酸、150mM氯化钠、pH 7.0;以2.5mg/mL的浓度添加胺聚合物并于37℃下混合3小时;从测试溶液回收胺聚合物和测定甘氨酸胆酸盐、甘氨酸脱氧胆酸盐、油基甘油和油酸的浓度,并通过比较在缺少胺聚合物下甘氨酸胆酸盐、甘氨酸脱氧胆酸盐、油基甘油和油酸的浓度与在胺聚合物存在下其相应浓度计算以mmol/g聚合物计的值。
27. 根据权利要求26所述的胺聚合物,其中所述体外结合容量当使用体外B测定测量时比盐酸考来维仑大至少50%。
28. 根据权利要求26所述的胺聚合物,其中所述体内结合容量当使用体外B测定测量时

比盐酸考来维仑大至少75%。

29. 根据权利要求26所述的胺聚合物,其中所述体内结合容量当使用体外B测定测量时比盐酸考来维仑大至少100%。

30. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中,在体内测量中,在粪便中平均有至少11%初级胆汁酸。

31. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中,在体内测量中,在粪便中平均有至少15%初级胆汁酸。

32. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中所述对于胆汁酸的结合容量当使用B测定测量时为至少2.22mmol/g。

33. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中当所述聚合物置于37℃的具有2.5mM牛磺胆酸浓度的缓冲溶液中时,结合的牛磺胆酸的浓度大于1.5mmol/g聚合物且未结合的牛磺胆酸的浓度小于1.0mmol/g聚合物,并且当所述聚合物置于37℃的具有至少10mM牛磺胆酸浓度的缓冲溶液中时,结合的牛磺胆酸的浓度大于5.0mmol/g聚合物且未结合的牛磺胆酸的浓度大于4.0mmol/g聚合物。

34. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中当所述聚合物置于37℃的具有1.25mM甘氨酸胆酸盐浓度的缓冲溶液中时,所述结合的甘氨酸胆酸盐的浓度大于1.0mmol/g聚合物且所述未结合的甘氨酸胆酸盐的浓度小于0.1mmol/g聚合物,并且当所述聚合物置于37℃的具有至少10mM甘氨酸胆酸盐浓度的缓冲溶液中时,所述结合的甘氨酸胆酸盐的浓度大于6.0mmol/g聚合物且所述未结合的甘氨酸胆酸盐的浓度大于2.0mmol/g聚合物。

35. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其具有1至10的溶胀比率。

36. 根据权利要求35所述的胺聚合物,其中所述溶胀比率为2至6。

37. 根据权利要求36所述的胺聚合物,其中所述溶胀比率为2至4。

38. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中所述聚合物是具有50微米至100微米的平均直径的粒子。

39. 根据权利要求38所述的胺聚合物,其中所述粒子是小珠。

40. 根据权利要求39所述的胺聚合物,其中所述小珠是大体球形的小珠。

41. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物和药学上可接受的赋形剂。

42. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物在制备用于降低有需要的动物受试者的血清LDL-胆固醇的药物中的用途。

43. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物在制备用于治疗有需要的动物受试者中的糖尿病的药物的用途。

44. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物在制备用于治疗有需要的动物受试者的阿尔茨海默病、非酒精性脂肪性肝炎、瘙痒症、IBS-D或特发性胆汁酸吸收不良的药物的用途。

45. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物在制备用于从有需要的动物受试者除去胆汁盐的药物的用途。

46. 根据权利要求42所述的用途,其中所述药物还包括治疗血脂异常的药剂。

47. 根据权利要求46所述的用途,其中所述治疗血脂异常的药剂是给所述动物受试者的羟基甲基-戊二酰基-辅酶A (HMG辅酶A) 还原酶抑制剂、贝特类药物、胆固醇吸收抑制剂、尼克酸、植物甾醇、肠脂酶抑制剂、肠的或分泌的磷脂酶A2抑制剂、Apo-B100的合成或正常活性的抑制剂、ApoA的合成或正常活性的激动剂、或调节胆固醇吸收或代谢的任何剂、或其组合。

48. 根据权利要求47所述的用途,其中所述治疗血脂异常的药剂是HMG辅酶A还原酶抑制剂,所述HMG辅酶A还原酶抑制剂包含选自由以下组成的组的他汀类药物:阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀及其组合。

49. 根据权利要求47所述的用途,其中所述治疗血脂异常的药剂是贝特类药物,所述贝特类药物包含苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非贝齐、非诺贝特或其组合。

50. 根据权利要求47所述的用途,其中所述治疗血脂异常的药剂是胆固醇吸收抑制剂,所述胆固醇吸收抑制剂包含依泽替米贝。

51. 根据权利要求42所述的用途,其中在用所述药物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少15%。

52. 根据权利要求51所述的用途,其中在用所述药物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少20%。

53. 根据权利要求51所述的用途,其中在用所述药物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少25%。

54. 根据权利要求51所述的用途,其中在用所述药物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少30%。

55. 根据权利要求42所述的用途,其中在用所述药物以6.0g/天的日剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少15%。

56. 根据权利要求55所述的用途,其中在用所述药物以6.0g/天或更少的剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少20%。

57. 根据权利要求55所述的用途,其中在用所述药物以6.0g/天或更少的剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少25%。

58. 根据权利要求55所述的用途,其中在用所述药物以6.0g/天或更少的剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL下降至少30%。

59. 根据权利要求42所述的用途,其中所述动物受试者具有原发性高脂血症或冠心病。

60. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物在制备用于改善动物受试者中患有II型糖尿病的动物受试者中的血糖控制的药物的用途。

61. 根据权利要求60所述的用途,其中所述药物进一步包括治疗糖尿病的药剂。

62. 根据权利要求61所述的用途,其中所述治疗糖尿病的药剂是磺酰脲类、双胍类、格列酮类、噻唑烷二酮类、过氧化物酶体增植物激活受体 (PPAR) 激活剂、 α -糖苷酶抑制剂、钾通道拮抗剂、醛糖还原酶抑制剂、高血糖素拮抗剂、类视色素X受体 (RXR) 拮抗剂、类法尼醇X受体 (FXR) 激动剂、FXR拮抗剂、高血糖素样肽-1 (GLP-1)、GLP-1类似物、二肽基肽酶IV (DPP-IV) 抑制剂、胰淀素、胰淀素类似物、SGLT2抑制剂、胰岛素、胰岛素促泌素、甲状腺激素、甲状

腺激素类似物或其组合。

63. 根据权利要求62所述的用途,其中所述治疗糖尿病的药剂是双胍类,其中所述双胍类是二甲双胍、丁二胍、苯乙双胍或其组合。

64. 根据权利要求62所述的用途,其中所述治疗糖尿病的药剂是噻唑烷二酮类,其中所述噻唑烷二酮类是匹格列酮、来格列酮、罗格列酮、曲格列酮或其组合。

65. 根据权利要求62所述的用途,其中所述治疗糖尿病的药剂是磺酰脲类,其中所述磺酰脲类是醋磺己脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、格列奇特、格列本脲、格列喹酮、格列吡脲、格列美脲或其组合。

66. 根据权利要求62所述的用途,其中所述治疗糖尿病的药剂是DPP-IV抑制剂,其中所述DPP-IV抑制剂是阿格列汀、利拉利汀、沙格列汀、西他列汀、维格列汀或其组合。

67. 根据权利要求62所述的用途,其中所述治疗糖尿病的药剂是GLP-1类似物,其中所述GLP-1类似物是艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽或其组合。

68. 根据权利要求60所述的用途,其中在用所述药物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗18周后糖化血红蛋白(HbA_{1c})下降至少0.5%。

69. 根据权利要求60所述的用途,其中在用所述药物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗18周后空腹血糖下降至少14mg/dL。

70. 根据权利要求60所述的用途,其中在用所述药物以6.0g/天或更少的剂量治疗18周后糖化血红蛋白(HbA_{1c})下降至少0.5%。

71. 根据权利要求60所述的用途,其中在用所述药物以6.0g/天或更少的剂量治疗18周后空腹血糖下降至少14mg/dL。

72. 根据权利要求42所述的用途,其中所述动物受试者是人。

73. 根据权利要求42所述的用途,其中每天施用少于四个单位剂量的所述药物。

74. 根据权利要求42所述的用途,其每天施用少于三个单位剂量的所述药物。

75. 根据权利要求42所述的用途,其中每天施用所述药物一次。

76. 根据权利要求42所述的用途,其中所述药物以咀嚼片或口崩片、液体、粉末、含在药囊内的粉末、软明胶胶囊、或硬明胶胶囊的形式施用。

77. 根据权利要求42所述的用途,其中每天施用一次或每天施用两次的所述药物的日量的胆汁酸结合容量为每天施用三次的相同药物的相同日量的至少75%。

78. 根据权利要求77所述的用途,其中每天施用一次或每天施用两次的所述药物的日量的胆汁酸结合容量为每天施用三次的相同药物的相同日量的至少85%。

79. 根据权利要求77所述的用途,其中每天施用一次或每天施用两次的所述药物的日量的胆汁酸结合容量为每天施用三次的相同药物的相同日量的至少95%。

80. 根据权利要求42所述的用途,其中低于25%的服用每天一次或每天两次的所述药物的受试者经历轻微或中度胃肠道不良事件。

81. 根据权利要求42所述的用途,其中每天施用一次或每天施用两次的所述药物或组合物具有与每天施用三次的相同日量的所述相同药物或所述相同组合物大体相同的耐受性。

82. 根据权利要求77所述的用途,其中所述日量是至少2克聚合物。

83. 根据权利要求82所述的用途,其中所述日量是至少4克聚合物。

84. 根据权利要求82所述的用途,其中所述日量是至少6克聚合物。

85. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中所述聚合物的沉积屈服应力从150Pa至4000Pa。

86. 根据权利要求85所述的胺聚合物,其中所述聚合物的沉积屈服应力从150Pa至3000Pa。

87. 根据权利要求85所述的胺聚合物,其中所述聚合物的沉积屈服应力从150Pa至2500Pa。

88. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中通过所述聚合物的水合和沉积而形成的聚合物粒子的团块具有从10,000Pa·s至2,500,000Pa·s的粘度,所述粘度以0.01秒⁻¹的剪切速率测量。

89. 根据权利要求88所述的胺聚合物,其中所述粒子的沉积团块具有从10,000Pa·s至2,000,000Pa·s的粘度。

90. 根据权利要求88所述的胺聚合物,其中所述粒子的沉积团块具有从10,000Pa·s至1,500,000Pa·s的粘度。

91. 根据权利要求88所述的胺聚合物,其中所述粒子的沉积团块具有从10,000Pa·s至1,000,000Pa·s的粘度。

92. 根据权利要求88所述的胺聚合物,其中所述粒子的沉积团块具有从10,000Pa·s至500,000Pa·s的粘度。

93. 根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物,其中干形式的所述聚合物粒子具有从3至30的可压性指数,其中所述可压性指数被定义为 $100 \times (TD - BD) / TD$,且BD和TD分别是堆密度和振实密度。

94. 根据权利要求93所述的胺聚合物,其中所述可压性指数小于25。

95. 根据权利要求93所述的胺聚合物,其中所述可压性指数小于20。

96. 根据权利要求93所述的胺聚合物,其中所述可压性指数从3至15。

97. 根据权利要求93所述的胺聚合物,其中所述可压性指数从3至10。

98. 一种用于制备根据权利要求1-8、10-13、16和17中任一项所述的胺聚合物的工艺,其包括将所述胺单体与所述交联单体接触。

用作胆汁酸螯合剂的胺聚合物

发明领域

[0001] 本发明总体涉及胺聚合物,其用于结合需要除去胆汁酸的患者的胃肠道的胆汁酸。这些聚合物及其药物组合物可用于在有需要的患者中降低胆固醇、特别地非高密度脂蛋白(非-HDL)、或更特别地低密度脂蛋白(LDL)胆固醇。

[0002] 发明背景

[0003] 胆固醇被身体用作细胞膜的结构组分。此外,其是用于制备很多激素、肾上腺甾类化合物、维生素D和胆汁酸的基本构建嵌段。在低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的颗粒中携带的胆固醇或更不优选、未在高密度胆固醇(非HDL-C)的颗粒中携带的胆固醇的水平升高与增加的冠心病风险相关。对于非他汀类药物和他汀类药物试验,已证实高血胆固醇和心血管疾病(CVD)之间的直接联系,与LDL-C降低和CVD减少之间的直接关系一致。这些研究以及很多其它研究已由卫生主管部门推荐以用于降低升高的总胆固醇和LDL-C水平。

[0004] 胆汁酸是具有形成胶束性质的两亲性清洁剂,其在肝中由胆固醇合成并溶解脂质以有助于其从胃肠腔体的摄取。在人中发现的常见胆汁酸包括未缀合的胆汁酸(例如胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸)和缀合的胆汁酸(例如牛磺胆酸、甘氨酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、甘氨酸石胆酸和牛磺石胆酸)。用餐后,胆汁酸由胆囊释放。在回肠pH时,胆汁酸主要被脱质子化且呈其盐形式。大多数胆汁酸被重吸收,主要通过远端回肠的主动转运,而粪便的排出是胆固醇排泄的主要途径。

[0005] 胆汁酸螯合剂可结合胆汁酸以防止胆汁酸的重吸收并且使更多的胆汁酸在粪便中排泄。螯合剂减少可被肠重吸收且随后被转运至肝的胆汁酸的量。为了补偿肝肠循环的这种破坏作用以及随后内源性胆汁酸池的减少,肝胆固醇7- α -羟化酶被上调。这导致胆固醇至胆汁酸的额外转化,因此恢复胆汁酸池。胆固醇至胆汁酸的转化的上调还牵涉导致肝LDL-受体的上调以及随后血清LDL-C水平的降低以及其它效应的信号传导级联。

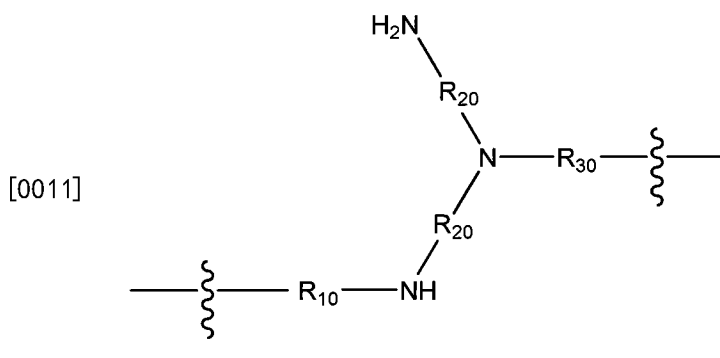
[0006] 现有胆汁酸螯合剂并未充分地降低血清LDL-胆固醇浓度,而不需患者服用大量的螯合剂或与螯合剂组合的另一种药物(例如,他汀类药物)。这些降低患者顺应性和耐受性。因此,需要这样的胆汁酸螯合剂,即以相等或较低剂量能够更有效地从胃肠道除去胆汁盐。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供了从胃肠道中可有效结合和除去胆汁盐的胺聚合物。

[0009] 本发明的一方面是胺聚合物,其包含衍生自具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体的聚合的重复单元,其中所述胺单体与所述交联单体的摩尔比在1:3至约1:1.1的范围内,且当使用体外A测定法时,胺聚合物具有至少0.46mmol/g的对于胆汁酸的结合亲和力。

[0010] 另一方面是胺聚合物,其包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的结构



[0012] 其中 R_{10} 衍生自交联单体且是 C_2 至 C_{16} 亚烷基、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ 或 C_2 至 C_{50} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代; R_{30} 衍生自胺单体且是 C_2 至 C_{12} 亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或 C_2 至 C_{12} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、环烷基、芳基或杂环功能团替代;每个 R_{20} 独立地是 C_2 至 C_6 亚烷基或 C_2 至 C_6 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且 R_{10} 或 R_{30} 中的至少一个是具有计算出的 $\log P$ ($c\log P$) 大于4的疏水性基团。

[0013] 进一步方面是胺聚合物,其包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的一般结构,其中 R_{10} 衍生自交联单体且是 C_2 至 C_{16} 亚烷基、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ 或 C_2 至 C_{50} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代; R_{30} 衍生自胺单体且是 C_2 至 C_6 亚烷基;每个 R_{20} 独立地是 C_2 至 C_6 亚烷基或 C_2 至 C_6 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且 R_{10} 是具有计算出的 $\log P$ ($c\log P$) 大于4的疏水性基团。

[0014] 又一方面是胺聚合物,其包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的一般结构,其中 R_{10} 衍生自交联单体且是 C_8 至 C_{16} 亚烷基或 C_8 至 C_{50} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代; R_{30} 衍生自胺单体且是 C_2 至 C_{12} 亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或 C_2 至 C_{12} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且每个 R_{20} 独立地是 C_2 至 C_6 亚烷基或 C_2 至 C_6 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代。

[0015] 另一方面的又一方面是胺聚合物,其包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的一般结构,其中 R_{10} 衍生自交联单体且是 C_2 至 C_6 亚烷基或 C_2 至 C_6 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代; R_{30} 衍生自胺单体且是 C_8 至 C_{16} 亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或 C_8 至 C_{16} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代;且每个 R_{20} 独立地是 C_2 至 C_6 亚烷基或 C_2 至 C_6 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代。

[0016] 本发明的进一步方面是胺聚合物,其包含具有六个、七个或八个可能的反应位点

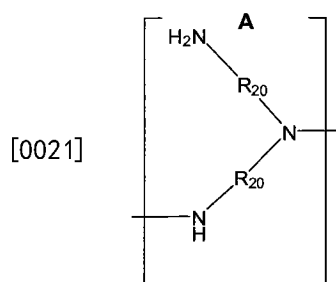
的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体的反应产物,其中所述聚合物不溶于水,所述胺仲氮原子的至少几个是交联聚合物网络的一部分,且所述交联单体是具有计算出的 $\log P(c\log P)$ 大于4的疏水性基团;且所述交联单体是具有式 $X-R_1-X$ 的化合物,其中每个X独立地是离去基团,且 R_1 是 C_8 至 C_{50} 亚烷基或 C_8 至 C_{50} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代。

[0017] 本发明的又进一步方面是胺聚合物,包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体的反应产物,其中所述聚合物不溶于水,所述胺仲氮原子的至少几个是交联聚合物网络的一部分,且胺单体具有至少一个是 C_8 至 C_{16} 亚烷基、亚芳基或 C_8 至 C_{50} 亚烷基的链段,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,且所述链段具有计算出的 $\log P(c\log P)$ 大于4;且所述交联单体是具有式 $X-R_1-X$ 的化合物,其中每个X独立地是离去基团,且 R_1 是 C_2 至 C_6 亚烷基或 C_2 至 C_6 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代。

[0018] 另一方面是胺聚合物,其包含衍生自具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体的聚合的重复单元,其中所述胺单体与所述交联单体的摩尔比在1:3至约1:1的范围内,且其中:当使用B测定时,所述聚合物以低于 0.3mmol/克 的聚合物的量体外结合磷酸盐;且当使用B测定时,所述聚合物以大于约 3mmol/克 的聚合物的体外容量结合胆汁酸。

[0019] 又一方面是胺聚合物,其包含具有由脂族链段隔离的正电荷结点的聚合物的单元,其中所述正电荷结点具有至少 19.0mEq/g 的电荷密度和至少 200.0g/mol 的分子量且至少一个脂族链段与每个正电荷结点键合,所述至少一个脂族链段具有计算出的 $\log P(c\log P)$ 大于4且其中所述正电荷结点中的每一个不含有具有计算出的 $\log P(c\log P)$ 大于4的脂族链段。

[0020] 进一步方面是胺聚合物,其包含具有由脂族链段隔离的正电荷结点的聚合物的单元,其中所述正电荷结点具有大于 17.3mEq/g 的电荷密度和式A的结构

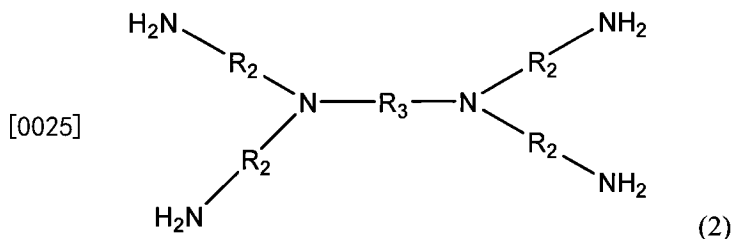


[0022] 每个 R_{20} 独立地是 C_3 至 C_8 亚烷基或 C_3 至 C_8 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且其中至少一个脂族链段与每个正电荷结点键合,每个脂族链段具有计算出的 $\log P(c\log P)$ 大于4。

[0023] 又一方面是胺聚合物,其包含聚合物的单元具有式1的结构,其中 R_{10} 是 C_2 至 C_{16} 亚烷基、亚芳基、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-NH-C(NH_2^+)-NH-$ 、二甲基联苯基或 C_2 至 C_{50} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代; R_{30} 是 C_2 至 C_{12} 亚烷基、亚芳

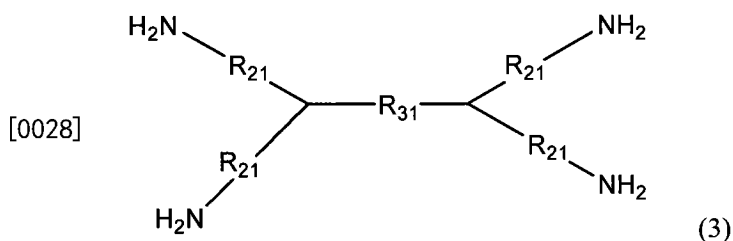
基、二甲酰基杂环或C₂至C₁₂亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且每个R₂₀独立地是C₂至C₈亚烷基或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;当使用B测定时,所述聚合物以低于0.3mmol/克的聚合物的量体外结合磷酸盐;且当使用B测定时,所述聚合物以大于约3mmol/克的聚合物的体外容量结合胆汁酸。

[0024] 另一方面是胺聚合物,其包含衍生自胺单体和交联单体的聚合的重复单元,其中所述胺单体是具有以下结构的式2的胺:



[0026] 其中每个R₂独立地是C₂至C₈亚烷基或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被至少一个酰胺官能团替代,且R₃是C₂至C₁₂亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且所述交联单体是胍、胍盐、具有式X-R₁-X的化合物或其组合,其中每个X独立地是离去基团,R₁是C₈至C₁₆亚烷基或C₅至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代。

[0027] 又一方面是衍生自胺单体和交联单体的聚合的胺聚合物,其中所述胺单体是具有以下结构的式3的胺:



[0029] 其中每个R₂₁独立地是C₂至C₈,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被至少一个硫原子替代,且R₃₁是C₂至C₁₂亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₂至C₁₂亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且所述交联单体是胍、胍盐、具有式X-R₁-X的化合物或其组合,其中每个X独立地是离去基团,且R₁是C₂至C₁₆亚烷基、亚芳基、二甲基联苯基或C₂至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代。

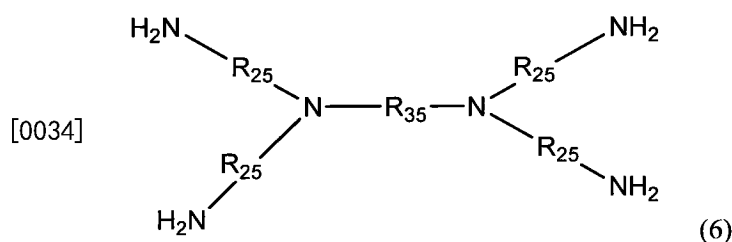
[0030] 进一步方面是胺聚合物,其包含衍生自式2的酰胺单体和交联单体的聚合的重复单元,其中每个R₂独立地是C₂至C₈亚烷基或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且R₃是C₂至C₁₂亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₂至C₁₂亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且所述胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:氨基烷基、芳基、芳基烷基、氧代烷基、环烷基、(环烷基)烷基、胍基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)-m-(杂环)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代C_m烷基、2-(受

保护的氨基)-3-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代-m-芳基C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-(烷基硫代)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-(芳基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-羧基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-胍基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-(m-1)-羟基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-羟基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-巯基-1-氧代C_m烷基、m-(烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(烷基杂环)C_m烷基、m-氨基-2-(受保护的氨基)-1-氧代C_m烷基、m-氨基-2-(受保护的氨基)-1,m-二氧代C_m烷基、m-(x-氨基C_x烷基)杂环C_m烷基、(m-1)-氨基-m-(杂环)-1-氧代C_m烷基、m-(芳基烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-(烷基硫代)C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-氨基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-氨基-x-氧代C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-羧基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(杂环烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-羟基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-((x-1)-羟基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-巯基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-三烷基铵C_x烷基)杂环C_m烷基、m-(x-(2-(烷氧基)苯甲酰氨基)C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-(3-(烷氧基)苯甲酰氨基)C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-(4-(烷氧基)苯甲酰氨基)C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、式4的配体

[0031] *R₄₆-R₄₇-R₄₈ (4)

[0032] 或其组合,其中R₄₆是C₆至C₁₆亚烷基,R₄₇是1,y-二(1-甲基哌啶-4-基)C_y亚烷基,R₄₈是C₆至C₁₆烷基,m是3至12的整数,x是1至12的整数,y是1至14的整数,且z是1至16的整数。

[0033] 本发明的另一方面是具有以下结构的式6的胺:



[0035] 其中每个R₂₅独立地是C₂至C₈亚烷基或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被至少一个酰胺官能团替代,且R₃₅是C₈至C₁₆亚烷基或C₈至C₁₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代。

[0036] 又进一步方面是可用作胆汁酸螯合剂的胺聚合物,其中在37℃的含有少于2.6mM牛磺胆酸的缓冲液溶液中,所述胺聚合物比司维拉姆结合更多的酸且在37℃的含有多于5.0mM牛磺胆酸的缓冲液溶液中,所述胺聚合物比考来维仑结合更多的胆汁酸。

[0037] 其它目的和特征将是部分明显的且部分在下文指出。

[0038] 附图简述

[0039] 图1A是对于在多达20mM的牛磺胆酸浓度下的各种胆汁酸结合剂,未结合的牛磺胆酸浓度与结合的牛磺胆酸浓度的曲线图。

[0040] 图1B是在多达5mM的牛磺胆酸浓度下的与图1A相同的曲线图。

[0041] 图2A是对于在多达20mM的甘氨酸脱氧胆酸浓度下的各种胆汁酸结合剂,未结合的甘氨酸脱氧胆酸浓度与结合的牛磺胆酸浓度的曲线图。

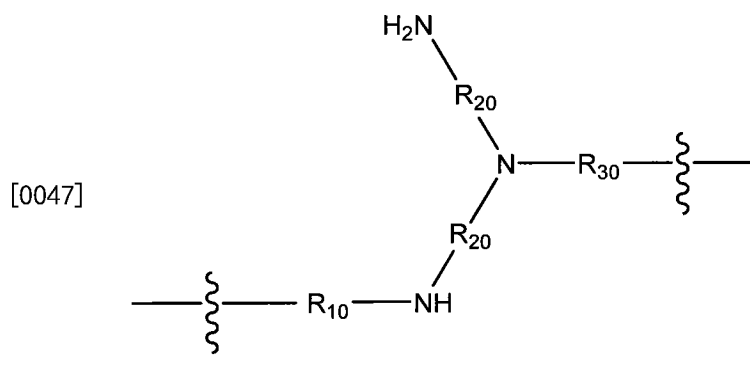
[0042] 图2B在多达5mM的甘氨酸脱氧胆酸浓度下的与图2A相同的曲线图。

[0043] 优选实施方案的描述

[0044] 本发明是可用于结合胆汁盐的胺聚合物、包含所述胺聚合物的药物组合物、以及治疗高胆固醇血症、糖尿病或可能受益于胃肠道中的胆汁酸螯合和/或增加的胆汁酸和/或胆汁酸代谢产物的粪便排泄的其它病状的方法,该方法是通过向有需要的动物受试者施用所述胺聚合物来进行。所述胺聚合物表现出与市售胆汁酸螯合剂相比增加的用于结合胆汁盐的亲力和/或容量和/或其保留度。所述聚合物具有氢键合和静电性质的组合、荷电氮原子、疏水性和/或聚合物建构以提供这种增加的对于胆汁盐的亲力和/或容量。术语“胆汁酸”和“胆汁盐”在本文可交换地使用且本领域技术人员应理解胆汁酸将以盐形式存在且在较低的程度,在胃肠道中以质子化形式存在。

[0045] 所述胺聚合物可包含衍生自具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体的聚合的重复单元,其中所述胺单体与所述交联单体的摩尔比在1:3至约1:1.1的范围内,且当使用体外A测定测量时,所述胺聚合物具有至少0.46mmol/g的对于胆汁酸的结合亲和力。

[0046] 而且,所述胺聚合物可包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的结构:



[0048] 其中R₁₀衍生自交联单体且是C₂至C₁₆亚烷基、-NH-C(NH)-NH-、-NH-C(NH₂⁺)-NH-或C₂至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代;R₃₀衍生自胺单体且是C₂至C₁₂亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₂至C₁₂亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、环烷基、芳基或杂环功能团替代;每个R₂₀独立地是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且R₁₀或R₃₀中的至少一个是具有计算出的log P(cLog P)大于4的疏水性基团。

[0049] 所述胺聚合物还可包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的一般结构,其中R₁₀衍生自交联单体且是C₂至C₁₆亚烷基、-NH-C(NH)-NH-、-NH-C(NH₂⁺)-NH-或C₂至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代;R₃₀衍生自胺单体且是C₂至C₆亚烷基;每个R₂₀独立地是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且R₁₀是具有计算出的log P(cLog P)大于4的疏水性基团。

[0050] 此外,所述胺聚合物可包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的一般结构,其中R₁₀衍生自交联单体且是C₈至C₁₆亚烷基或C₈至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰

胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;R₃₀衍生自胺单体且是C₂至C₁₂亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₂至C₁₂亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且每个R₂₀独立地是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代。

[0051] 所述胺聚合物还可包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物,其中所述聚合物的单元具有式1的一般结构,其中R₁₀衍生自交联单体且是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代;R₃₀衍生自胺单体且是C₈至C₁₆亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₈至C₁₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且每个R₂₀独立地是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代。

[0052] 本文所述的胺聚合物当使用体外A测定体外测量时可具有至少0.46mmol/g的对于胆汁酸的结合亲和力。本文所述的胺聚合物还可具有在1:3至约1:1.1的范围内的所述胺单体与所述交联剂的摩尔比。对于具有式1的结构胺聚合物而言,伯胺和仲胺原子可具有计算出的1:1至约1:5的比率。

[0053] 所述胺聚合物还可包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体,其中所述聚合物不溶于水,所述胺仲氮原子的至少几个是交联聚合物网络的一部分的反应产物,且所述交联单体是具有式X-R₁-X的化合物,其中每个X独立地是离去基团,且R₁是C₈至C₅₀亚烷基或C₈至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代且所述交联剂计算出的log P(cLog P)大于4。

[0054] 所述胺聚合物还可包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体的反应产物,其中所述聚合物不溶于水,所述胺仲氮原子的至少几个是交联聚合物网络的一部分,且胺单体具有至少一个是C₈至C₁₆亚烷基、亚芳基或C₈至C₅₀亚烷基的链段,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,且所述胺单体的至少一个链段的计算出的log P(cLog P)大于4;且所述交联单体是具有式X-R₁-X的化合物,其中每个X独立地是离去基团,且R₁是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代。

[0055] 进一步,所述胺聚合物可包含衍生自具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和具有两个或三个可能的反应位点的交联单体的聚合的重复单元,其中所述胺单体与所述交联单体的摩尔比在1:3至约1:1.1的范围内,且其中:当使用B测定时,所述聚合物以低于0.3mmol/克的聚合物的量体外结合磷酸盐;且当使用B测定时,所述聚合物以大于约3mmol/克的聚合物的体外容量结合胆汁酸。

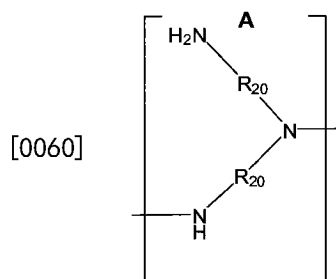
[0056] 所述胺聚合物可包含聚合物的单元具有式1的结构,其中R₁₀是C₂至C₁₆亚烷基、亚芳基、-NH-C(NH)-NH-、-NH-C(NH⁺)-NH-、二甲基联苯基或C₂至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所

述亚烷基基团的 $-\text{CH}_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代; R_{30} 是 C_2 至 C_{12} 亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或 C_2 至 C_{12} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-\text{CH}_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且每个 R_{20} 独立地是 C_2 至 C_8 亚烷基或 C_2 至 C_8 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-\text{CH}_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;当使用B测定时,所述聚合物以低于 $0.3\text{mmol}/\text{g}$ 的聚合物的量体外结合磷酸盐;且当使用B测定时,所述聚合物以大于约 $3\text{mmol}/\text{g}$ 的聚合物的体外容量结合胆汁酸。在一些情况下,所述胺聚合物包含具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体和交联单体的反应产物且 R_{10} 衍生自交联剂单体且 R_{30} 衍生自胺单体。在某些情况下,当使用B测定时所述胺聚合物体外结合磷酸盐以低于 $0.2\text{mmol}/\text{g}$ 的聚合物的量。

[0057] 一些具有式1的聚合物的单元的胺聚合物可具有亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚己基、亚癸基、亚十一烷基、亚十二烷基、3,3'-(1H-咪唑-3-鎓-1,3-二基)二丙基、1,4-亚苯基二甲基、1,6-二氧代己烷-1,6-二基或2,6-二甲酰基吡啶的 R_{30} 。进一步,在一些具有式1的聚合物的单元的胺聚合物中, R_{30} 是 C_3 至 C_{12} 亚烷基;特别地, R_{30} 是亚丁基;并且 R_{30} 可以是亚癸基或亚十二烷基。进一步对于具有式1的聚合物的单元的胺聚合物,每个 R_{20} 可独立地是 C_2 至 C_6 亚烷基;每个 R_{20} 可独立地是 C_2 至 C_4 亚烷基;特别地,每个 R_{20} 可以是亚丙基。

[0058] 而且,所述胺聚合物包含具有由脂族链段隔离的正电荷结点的聚合物的单元。所述正电荷结点具有至少 $19.0\text{mEq}/\text{g}$ 的电荷密度和至少 $200.0\text{g}/\text{mol}$ 的分子量且至少一个脂族链段与每个正电荷结点键合,所述至少一个脂族链段具有计算出的 $\log P(\text{cLog } P)$ 大于4且其中所述正电荷结点中的每一个不含有具有计算出的 $\log P(\text{cLog } P)$ 大于4的脂族链段。

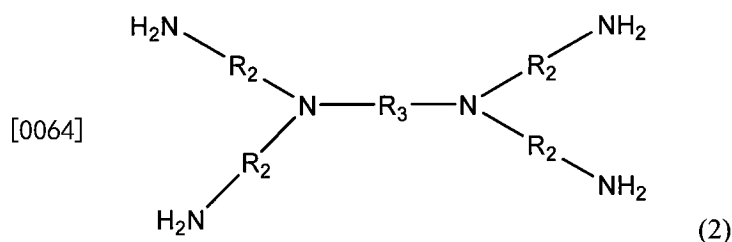
[0059] 在一些情况下,所述胺聚合物包含具有由脂族链段隔离的正电荷结点的聚合物的单元,其中所述正电荷结点具有大于 $17.3\text{mEq}/\text{g}$ 的电荷密度和式A的结构



[0061] 其中每个 R_{20} 独立地是 C_3 至 C_8 亚烷基或 C_3 至 C_8 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-\text{CH}_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且其中至少一个脂族链段与每个正电荷结点键合,每个脂族链段具有计算出的 $\log P(\text{cLog } P)$ 大于4。隔离所述正电荷结点的脂族链段可以是 C_8 至 C_{16} 亚烷基或 C_8 至 C_{50} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-\text{CH}_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代。对于某些聚合物,当使用B测定时,所述聚合物以低于 $0.3\text{mmol}/\text{g}$ 的聚合物的量体外结合磷酸盐;且当使用B测定测量时所述聚合物以大于约 $3\text{mmol}/\text{g}$ 的聚合物的体外容量结合胆汁酸。在某些情况下,当使用B测定测量时所述聚合物以低于 $0.2\text{mmol}/\text{g}$ 的聚合物的量体外结合磷酸盐。而且,在一些聚合物中,所述正电荷结点中的每一个不含有具有计算出的 $\log P(\text{cLog } P)$ 大于4的脂族链段。

[0062] 胺聚合物还可包含由胺单体和交联单体的聚合得到的重复单元,

[0063] 其中所述胺单体是具有以下结构的式2的胺:



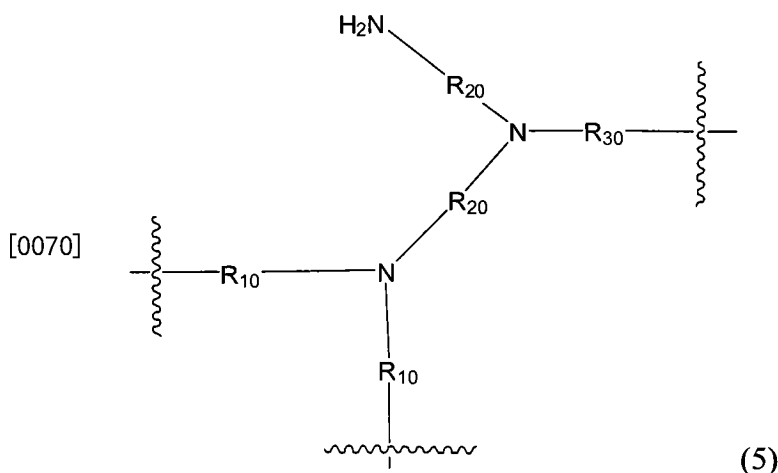
[0065] 其中每个R₂独立地是C₂至C₈亚烷基或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被至少一个酰胺官能团替代,且R₃是C₂至C₁₂亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且所述交联单体是胍、胍盐、具有式X-R₁-X的化合物或其组合,其中每个X独立地是离去基团,R₁是C₈至C₁₆亚烷基或C₅至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代。在一些情况下,R₁是C₈至C₁₆亚烷基或C₅至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代。

[0066] 一些上文所述的胺聚合物衍生自胺单体,所述胺单体是式2的胺,其中每个R₂独立地是C₂至C₈亚烷基或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代,且R₃是C₂至C₁₂亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代。在一些情况下,在衍生所述聚合物中所用的交联剂是胍、胍盐、具有式X-R₁-X的化合物或其组合,其中每个X独立地是离去基团,R₁是C₈至C₁₆亚烷基、二甲基联苯基或C₂至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被苯基、哌啶鎓或咪唑鎓官能团替代。在某些情况下,R₁是C₈至C₁₆亚烷基、二甲基联苯基或C₂至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被一个或两个苯基、哌啶鎓或咪唑鎓官能团替代。

[0067] 其它本文所述的胺聚合物衍生自式2的胺和交联单体的聚合,式2的胺中每个R₂独立地是C₂至C₈亚烷基或C₂至C₈亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺官能团替代,且R₃是C₈至C₁₆亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或C₈至C₁₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;并且交联单体是具有式X-R₁-X的化合物,其中每个X独立地是离去基团,R₁是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代。

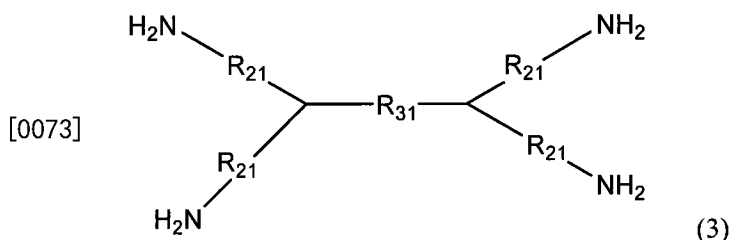
[0068] 衍生自式2的胺单体的胺聚合物可具有亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚己基、亚癸基、亚十一烷基、亚十二烷基、3,3'-(1H-咪唑-3-鎓-1,3-二基)二丙基、1,4-亚苯基二甲基、1,6-二氧代己烷-1,6-二基或2,6-二甲酰基吡啶的R₃。进一步,在一些衍生自式2的胺单体的胺聚合物中,R₃是C₃至C₁₂亚烷基;特别地,R₃是亚丁基;并且R₃可以是亚癸基或亚十二烷基。进一步对于衍生自式2的胺单体的胺聚合物,每个R₂可独立地是C₂至C₆亚烷基;每个R₂可独立地是C₂至C₄亚烷基;特别地,每个R₂可以是亚丙基。

[0069] 在一些实施方案中,所述胺聚合物可具有式5的一般结构



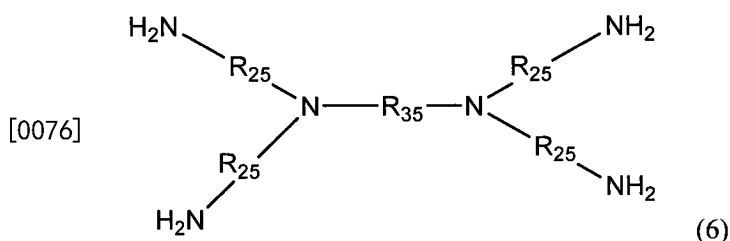
[0071] 其中 R_{10} 、 R_{20} 和 R_{30} 具有上述结合式1的定义。式5表示可形成的在聚合物网络内的交联。在一些情况下,所述交联可以在式5中表示为四取代的氮(季铵化)以产生含有 $N(R_{20})(R_{10})_3$ 的式或所述交联可以在式1中表示为 $N(R_{20})(R_{10})(R_{10})$ 。

[0072] 此外,所述胺聚合物可衍生自胺单体和交联单体的聚合,其中所述胺单体是具有以下结构的式3的胺:



[0074] 其中每个 R_{21} 独立地是 C_2 至 C_8 ,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被至少一个硫原子替代,且 R_{31} 是 C_2 至 C_{12} 亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或 C_2 至 C_{12} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且所述交联单体是胍、胍盐、具有式 $X-R_1-X$ 的化合物或其组合,其中每个 X 独立地是离去基团,且 R_1 是 C_2 至 C_{16} 亚烷基、亚芳基、二甲基联苯基或 C_2 至 C_{50} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代。在一些情况下,每个 R_{21} 是 m -硫桥 C_m 烷基, m 是1至6的整数且 R_{31} 是 C_3 至 C_8 亚烷基。在一些衍生自式3的胺单体的胺聚合物中, R_{31} 是 C_3 至 C_{12} 亚烷基;特别地, R_{31} 是亚丁基;并且 R_{31} 可以是亚癸基或亚十二烷基。

[0075] 进一步,式6的胺具有以下结构:



[0077] 其中每个 R_{25} 独立地是 C_2 至 C_8 亚烷基或 C_2 至 C_8 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被至少一个酰胺官能团替代,且 R_{35} 是 C_8 至 C_{16} 亚烷基或 C_8 至 C_{16} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代。在一些实施方案中,每个 R_{25} 独立地是 C_3 至 C_6 亚烷基;特别地亚丙基。在各种

情况下, R_{35} 是 C_{10} 至 C_{14} 亚烷基; 特别地亚癸基或亚十二烷基。式6的胺可以在聚合反应中用作胺单体以形成一些本文所述的胺聚合物。

[0078] 很多本文所述的胺聚合物可经受后聚合反应, 其包含所述胺聚合物与至少一种额外交联单体或配体的反应。当所述胺聚合物经受与两个交联单体的此类后聚合反应时, 反应可与两个存在的交联单体继续进行(例如, 通过使用具有不同反应性变化率的交联单体)或所述胺单体可与一个交联单体反应并且然后与第二交联单体反应(例如, 将交联单体相继加至反应器或在与第二交联单体反应之前回收聚合物)。具有两个或更多个不同交联单体的这些反应可提供提高的收率或提高的物理特性。当这些进一步的反应随额外配体发生时, 所述交联单体和配体也可以被同时或相继加入。

[0079] 进一步, 所述胺单体不是树状聚合物, 其中树状聚合物具有从中心轴散发且包括大量具有有限几何生长的末端基团的高支化分形结构(Peppas等人, "Dendrimers and star polymers for pharmaceutical and medical applications," Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater, 20:143-144 (1993))。

[0080] 在本文所述的胺聚合物中, 所述交联单体可以是胍、胍盐、具有式 $X-R_1-X$ 的化合物或其组合, 其中每个 X 独立地是离去基团, 且 R_1 是 C_2 至 C_{16} 亚烷基、亚芳基、二甲基联苯基或 C_2 至 C_{50} 亚烷基, 其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代, 或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代。在一些情况下, 所述交联单体是 $X-R_1-X$, 其中每个 X 独立地是离去基团, 且 R_1 是 C_8 至 C_{16} 亚烷基或 C_8 至 C_{50} 亚烷基, 其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被杂环功能团替代。在其它情况下, 所述交联单体是 $X-R_1-X$, 其中每个 X 独立地是离去基团, 且 R_1 是 C_2 至 C_6 亚烷基, 其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被杂环功能团替代, 或所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被羟基取代。在其它情况下, 所述交联单体是胍、胍盐、具有式 $X-R_1-X$ 的化合物或其组合, 其中每个 X 独立地是离去基团, R_1 是 C_8 至 C_{16} 亚烷基、二甲基联苯基或 C_2 至 C_{50} 亚烷基, 其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被一个或两个苯基、哌啶鎓或咪唑鎓官能团替代。

[0081] 对于具有式 $X-R_1-X$ 的交联单体的胺聚合物, 其中 R_1 是 C_2 至 C_{50} 亚烷基, 其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被一个或两个苯基、哌啶鎓或咪唑鎓官能团替代, 所述 C_2 至 C_{50} 亚烷基可以是 p -二甲苯、1,3-二(m -卤代 C_m 烷基)-1H-咪唑-3-鎓、4,4'-(C_x 烷烃-1, x -二基)二(1-(m -卤代 C_m 烷基)-1-甲基哌啶鎓)或1-(q -卤代 C_q 烷基)-3-(m -(3-(p -卤代 C_p 烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基) C_m 烷基)-1H-咪唑-3-鎓, 其中 m 是2至14的整数, p 是2至14的整数, q 是2至14的整数, 且 x 是2至8的整数。对于一些胺聚合物, 其中所述交联单体是 $X-R_1-X$, X 独立地是离去基团, 且 R_1 是 C_8 至 C_{50} 亚烷基或 C_8 至 C_{50} 亚烷基, 其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被杂环功能团替代。

[0082] 在各种胺聚合物中, 所述交联单体是胍、盐酸胍、1,3-二(3-卤代丙基)-1H-咪唑-3-鎓、4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(10-卤代癸基)-1-甲基哌啶鎓)、1-(12-卤代十二烷基)-3-(12-(3-(12-卤代十二烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)十二烷基)-1H-咪唑-3-鎓或1-(10-卤代癸基)-3-(10-(3-(10-卤代癸基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基)-1H-咪唑-3-鎓。

[0083] 在一些所述胺聚合物中, 所述交联单体是胍、具有式 $X-R_1-X$ 的化合物, 其中 R_1 是 C_8 至 C_{16} 亚烷基或其组合, 且所述聚合物包含共聚单体, 所述共聚单体是 C_m 烷烃-1, m -二基二

胺、亚烷基二环烷基胺、(m-氨基C_m烷基)杂环、3-(m-氨基C_m烷基)-1H-咪唑-3-鎓或其组合,其中m是2至16的整数,且每个X独立地是离去基团,例如己烷-1,6-二基二胺、庚烷-1,7-二基胺、辛烷-1,8-二基二胺、壬烷-1,9-二基胺、癸烷-1,10-二基二胺、十一烷-1,11-二基胺、十二烷-1,12-二基二胺、4,4'-亚甲基二环己胺、3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓或其组合。在一些所述胺聚合物中,R₁是C₈至C₁₄亚烷基;特别地,R₁是亚癸基或亚十二烷基。在其它胺聚合物中,R₁是C₂至C₆亚烷基或C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代;特别地,R₁是-CH₂-CH(OH)-CH₂-,且所述聚合物包含共聚单体。

[0084] 在其中所述交联单体是X-R₁-X的胺聚合物中,X是卤代、环氧基、二氮丙啶基、甲磺酸酯、硫酸酯、磷酸酯、醛、酮或其组合。离去基团是熟知的且可以选自本领域已知的那些,例如在Larock,Comprehensive Organic Transformations(VCH 1989),例如,p.397以下中的那些。

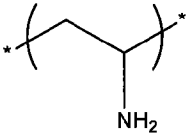
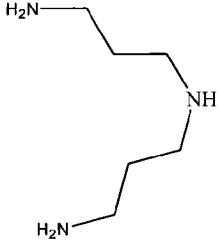
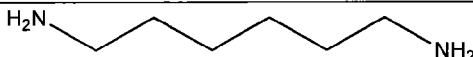
[0085] 所述胺聚合物可包含共聚单体,所述共聚单体是C_m烷烃-1,m-二基二胺、亚烷基二环烷基胺、(m-氨基C_m烷基)杂环、3-(m-氨基C_m烷基)-1H-咪唑-3-鎓或其组合,其中m是2至16的整数,且每个X独立地是离去基团。

[0086] 在一个优选的实施方案中,R₁是C₈至C₁₄亚烷基或C₈至C₁₂亚烷基、例如亚癸基或亚十二烷基。在另一个优选的实施方案中,R₁是C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代,且更优选是C₂至C₄亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代,例如-CH₂-CH(OH)-CH₂-。在所述胺聚合物中其中所述聚合物的单元具有式1的结构,R₁₀可以是C₈至C₁₄亚烷基或C₈至C₁₂亚烷基、例如亚癸基或亚十二烷基。在另一个优选的实施方案中,R₁₀是C₂至C₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代,且更优选是C₂至C₄亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被羟基取代,例如-CH₂-CH(OH)-CH₂-。

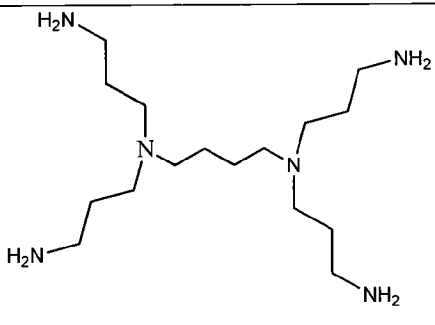
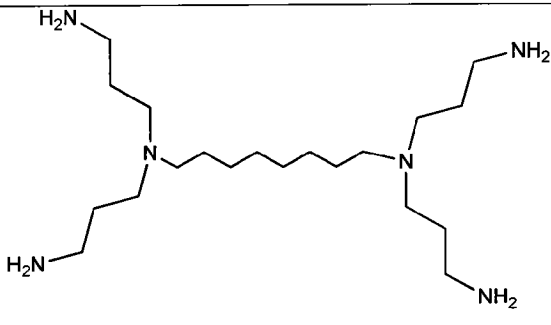
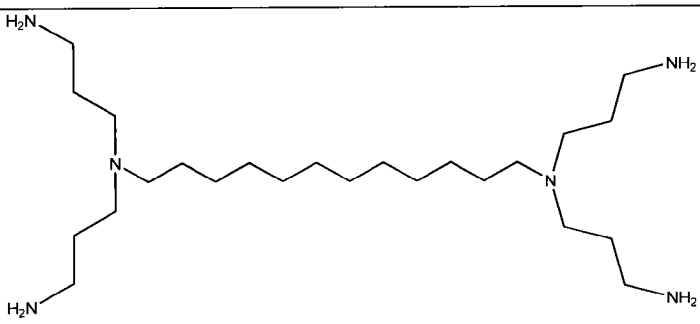
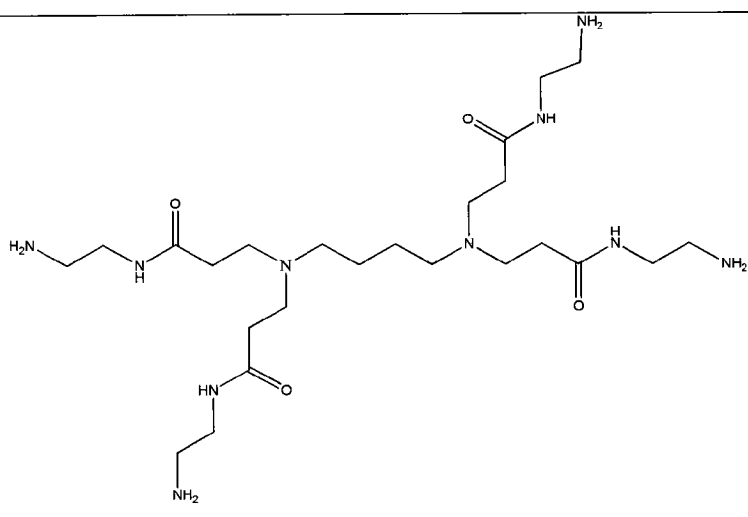
[0087] 各种实施方案反映所述胺聚合物具有由脂族链段隔离的正电荷 结点。该脂族链段优选是疏水性的。为有效率且有效的亲和力和保留胆汁盐,疏水性与足够的正电荷组合。该组合提供了与下列物质相比,意想不到的胆汁酸结合亲和力、结合容量、保留度和去除率的提高:(i)常规胆汁酸粘合剂,其具有由于存在于GI中的疏水性元素例如胆汁酸和脂肪酸的吸收而预防聚合物网络的断裂的亲水性交联剂和(ii)具有邻近疏水性元素的不足电荷密度的常规胆汁酸粘合剂。在各种实施方案中,电荷结点通常是三个或更多个氮原子的集合,被定义为适当的电荷密度、分子量和/或结构的组合。结点的电荷密度通常大于16.5mEq/g、大于17.3mEq/g、大于19mEq/g,且甚至进一步优选大于22mEq/g。根据本领域技术人员已知的式来计算电荷密度,出于计算的目的,假设氮原子的电离度为100%。本文所用的式是以mEq/g单位计的电荷密度等于结点中氮原子的数目乘以结点分子量的倒数再乘以1000或(#N原子) x (1/分子量) x (1000)。通过将氢原子加至结点的每个氮原子直至每个氮原子具有三个键,来计算中性胺的正电荷结点的式量。所述正电荷结点可具有大于50mol/g、大于100mol/g、大于125mol/g或大于200mol/g的分子量。例如,表1中详述了各种结点的电荷密度和分子量。

[0088] 表1.所选结点的电荷密度和分子量

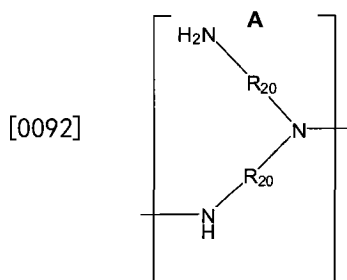
[0089]

结点	分子量	电荷密度 (mEq/g)
	43.07	23
	131.22	22.9
	116.20	17.2

[0090]

	316.53	19.0
	372.64	16.1
	428.74	14.0
	544.73	18.4

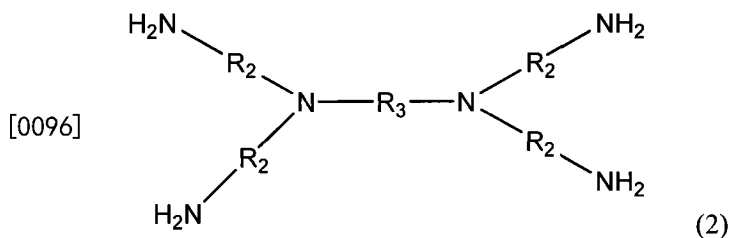
[0091] 正电荷结点优选具有式A的结构



[0093] 其中每个 R_{20} 独立地是 C_3 至 C_8 亚烷基或 C_3 至 C_8 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代。

[0094] 在一些实施方案中,所述正电荷结点被疏水性脂族链段隔离。脂族链段的疏水性由计算出的 $\log P$ 表示,如本文所论述的。

[0095] 所述胺聚合物还可包含衍生自式2的胺单体和交联单体的聚合的重复单元,其中所述式2的胺单体具有以下结构:



[0097] 其中每个 R_2 独立地是 C_2 至 C_8 亚烷基或 C_2 至 C_8 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺官能团替代;且 R_3 是 C_2 至 C_{12} 亚烷基、亚芳基、二甲酰基杂环或 C_2 至 C_{12} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;且所述胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:氨基烷基、芳基、芳基烷基、氧代烷基、环烷基、(环烷基)烷基、胍基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代- m -芳基 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -(烷基硫代)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -(芳基)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -羧基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -胍基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-($m-1$)-羟基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -羟基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -巯基-1-氧代 C_m 烷基、 m -(烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(烷基杂环) C_m 烷基、 m -氨基-2-(受保护的氨基)-1-氧代 C_m 烷基、 m -氨基-2-(受保护的氨基)-1, m -二氧代 C_m 烷基、 m -(x -氨基 C_x 烷基)杂环 C_m 烷基、($m-1$)-氨基- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基、 m -(芳基烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -(烷基硫代) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -氨基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -氨基- x -氧代 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -羧基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(杂环烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -羟基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -($(x-1)$ -羟基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -巯基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -三烷基铵 C_x 烷基)杂环 C_m 烷基、 m -(x -(2-(烷氧基)苯甲酰氨基) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -(3-(烷氧基)苯甲酰氨基) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -(4-(烷氧基)苯甲酰氨基) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、式4的配体

[0098] * $-R_{46}-R_{47}-R_{48}$ (4)

[0099] 或其组合,其中 R_{46} 是 C_6 至 C_{16} 亚烷基, R_{47} 是1, y -二(1-甲基哌啶-4-基) C_y 亚烷基, R_{48} 是 C_6 至 C_{16} 烷基, m 是3至12的整数, x 是1至12的整数, y 是1至14的整数,且 z 是1至16的整数。

[0100] 本文所述的胺聚合物还可具有被以下配体后聚合取代的胺聚合物的氮原子的一部分:烷基、氨基烷基、芳基、芳基烷基、氧代烷基、环烷基、(环烷基)烷基、胍基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代- m -芳基 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -(烷基硫代)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -(芳基)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -羧基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -胍基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-($m-1$)-羟基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -羟基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)- m -巯基-1-氧代 C_m 烷基、 m -(烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(烷基杂环) C_m 烷基、 m -氨基-2-(受保护的氨基)-1-氧代 C_m 烷基、 m -氨基-2-(受保护的氨基)-1, m -二氧代 C_m 烷基、 m -(x -氨基 C_x 烷基)杂环 C_m 烷基、($m-1$)-氨基- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基、 m -(芳基烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -(烷基硫代) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -氨基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -氨基- x -氧代 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -羧基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(杂环烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -羟基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -($(x-1)$ -羟基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -巯基 C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -三烷基铵 C_x 烷基)杂环 C_m 烷基、 m -(x -(2-(烷氧基)苯甲酰氨基) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -(3-(烷氧基)苯甲酰氨基) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(x -(4-(烷氧基)苯甲酰氨基) C_x 烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、式4的配体

[0101] $*-R_{46}-R_{47}-R_{48}$ (4)

[0102] 或其组合,其中 R_{46} 是 C_6 至 C_{16} 亚烷基, R_{47} 是1, y -二(1-甲基哌啶-4-基) C_y 亚烷基, R_{48} 是 C_6 至 C_{16} 烷基, m 是3至12的整数, x 是1至12的整数, y 是1至14的整数,且 z 是1至16的整数。

[0103] 在一些实施方案中,所述配体是芳基烷基,其选自萘-2-基烷基或萘-1-基烷基;杂环烷基,其选自 m -(1-甲基吡咯烷鎓-1-基) C_m 烷基、 m -(2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基)- m -氧代 C_m 烷基、 m -(2-甲基噻唑-3-鎓-3-基) C_m 烷基、 m -(苯并[d]噻唑-3-鎓-3-基) C_m 烷基、 m -(吡啶鎓-1-基) C_m 烷基、 m -(四氢-1H-噻吩鎓-1-基) C_m 烷基、 z -(1,2-二烷基-1H-咪唑-3-鎓-3-基) C_z 烷基、 m -(2,3-二烷基-1H-咪唑-3-鎓-1-基) C_m 烷基、 z -(1-烷基-1H-咪唑-3-鎓-3-基) C_z 烷基、 m -(3-烷基-1H-咪唑-3-鎓-1-基) C_m 烷基或 z -(噻唑-3-鎓-3-基) C_z 烷基;2-(受保护的氨基)- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基,其选自2-(受保护的氨基)- m -(1H-吡啶-3-基)-1-氧代 C_m 烷基或2-(受保护的氨基)- m -(1H-咪唑-4-基)-1-氧代 C_m 烷基;2-(受保护的氨基)-1-氧代- m -苯基 C_m 烷基;2-(受保护的氨基)- m -(羟基苯基)-1-氧代 C_m 烷基; m -(烷基杂环) C_m 烷基,其选自 m -(3-烷基-1H-咪唑-3-鎓-1-基) C_m 烷基、 m -(1-烷基-1H-咪唑-3-鎓-3-基) C_m 烷基、 m -(1-烷基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基) C_m 烷基或 m -(3-烷基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基) C_m 烷基; m -(x -氨基 C_x 烷基)杂环 C_m 烷基,其选自 m -(3-(x -氨基 C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基) C_m 烷基或 m -(1-(x -氨基 C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基) C_m 烷基;($m-1$)-氨基- m -(1H-吡啶-2-基)-1-氧代 C_m 烷基; m -(芳基烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基,其选自 m -(羟基苯烷基氨基)- m -氧代 C_m 烷基或 m -(苯烷基氨基)- m -氧代- C_m 烷基; m -(x -(杂环) C_x 烷基)杂环 C_m 烷基,其选自 m -(1-(x -(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基) C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基) C_m 烷基、 m -(1-(x -(3-甲基-

1H-咪唑-3-鎧-1-基) C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) C_m烷基、m-(3-(x-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) C_m烷基或m-(3-(x-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) C_m烷基;m-(x-(1H-咪唑-4-基) C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基;或m-(x-三烷基铵C_x烷基) 杂环C_m烷基,其选自m-(3-(x-三烷基铵) C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) C_m烷基或m-(1-(x-三烷基铵) C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) C_m烷基,其中m是3至12的整数,x是1至12的整数,且z是1至16的整数。

[0104] 在一些情况下,所述配体由氨基酸得到。此类配体包括但不限于,2-(受保护的氨基)-m-(杂环)-1-氧代C_m烷基、m-氨基-2-(受保护的氨基)-1,m-二氧化C_m烷基、m-氨基-2-(受保护的氨基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-(烷基硫代)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-(羟基苯基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代-m-苯基C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-羧基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-巯基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-(m-1)-羟基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-羟基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-胍基-1-氧代C_m烷基、m-(x-(烷基硫代) C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(羟基苯基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-氧代-m-(苯烷基氨基) C_m烷基、m-(x-(1H-咪唑-4-基) C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-羧基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-巯基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-((x-1)-羟基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-羟基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-氨基C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基或m-(x-氨基-x-氧代C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、其中m是3至12的整数,且x是1至12。

[0105] 一些本文所述的胺聚合物具有被以下配体取代的胺聚合物的氮原子的一部分:2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1H-咪唑-3-基)-1-氧代丙基、5-(2-(4-(壬基氧基) 苯甲酰氨基) 乙基氨基)-5-氧代戊基、(4,5-二氢-1H-咪唑基、10-(吡啶鎧-1-基) 癸基、2-(1H-咪唑-3-基) 乙基、5-(2-(1H-咪唑-3-基) 乙基氨基)-5-氧代戊基、2-氨基-3-(1H-咪唑-2-基)-1-氧代丙基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、3-(噻唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-氨基丙基、3-环己基丙基、3-苯基丙基、3-(三甲基铵) 丙基、3-(1-甲基吡咯烷鎧-1-基) 丙基、3-(2-甲基噻唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(苯并[d]噻唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(四氢-1H-噻吩鎧-1-基) 丙基、3-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(5-三甲基铵) 戊基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-(5-三甲基铵) 戊基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(1-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、4-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丁基、4-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丁基、10-(1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(3-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 癸基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、10-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 癸基、10-(1,2-二甲基-1H-咪

唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 癸基、10-(1-丁基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(3-丁基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 癸基、10-(吡啶鎧-1-基) 癸基、10-(1-甲基吡咯烷鎧-1-基) 癸基、萘-2-基甲基、萘-1-基甲基、4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1,4-二氧化丁基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氧代乙基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(甲基硫基)-1-氧代丁基、5-(3-(甲基硫基) 丙基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙基、5-(4-羟基苯乙基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氧代-3-苯基丙基、5-氧代-5-(苯乙基氨基) 戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙基、5-(2-(1H-咪唑-4-基) 乙基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羧基-1-氧代丙基、5-(2-羧基乙基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-1-氧代丁基、5-(异丁基氨基)-5-氧代戊基、(3R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-1-氧代戊基、(R)-5-(2-甲基丁基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-巯基-1-氧代丙基、5-(2-巯基乙基氨基)-5-氧代戊基、(3R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基-1-氧代丁基、(R)-5-(2-羟基丙基氨基)-5-氧代戊基、6-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氧代己基、5-(5-氨基戊基氨基)-5-氧代戊基、5-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1,5-二氧化戊基、5-(4-氨基-4-氧代丁基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-胍基-1-氧代戊基、5-(4-胍基丁基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基-1-氧代丙基、5-(2-羟基乙基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-1-氧代戊基、5-(异戊基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羧基-1-氧代丁基、5-(3-羧基丙基氨基)-5-氧代戊基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氧代丙基、5-(乙基氨基)-5-氧代戊基、式4的配体

[0106] *—R₄₆—R₄₇—R₄₈ (4)

[0107] 或其组合,其中R₄₆是亚癸基、R₄₇是1,3-二(1-甲基哌啶-4-基) 丙烷,且R₄₈是癸基。

[0108] 一些本文所述的胺聚合物具有被以下配体取代的胺聚合物的氮原子的一部分:2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙基、5-(2-(4-(壬基氧基) 苯甲酰氨基) 乙基氨基)-5-氧代戊基、(4,5-二氢-1H-咪唑基、10-(吡啶鎧-1-基) 癸基、2-(1H-吡啶-3-基) 乙基、5-(2-(1H-吡啶-3-基) 乙基氨基)-5-氧代戊基、2-氨基-3-(1H-吡啶-2-基)-1-氧代丙基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、3-(噻唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-氨基丙基、3-环己基丙基、3-苯基丙基、3-(三甲基铵) 丙基、3-(1-甲基吡咯烷鎧-1-基) 丙基、3-(2-甲基噻唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(苯并[d]噻唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(四氢-1H-噻吩鎧-1-基) 丙基、3-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(5-三甲基铵) 戊基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-(5-三甲基铵) 戊基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、3-(1-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(1-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(3-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 壬基)-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、4-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丁基、4-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丁基、10-(1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(3-癸基-2-甲基-1H-咪

唑-3-鎧-1-基) 癸基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 丙基、3-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 丙基、10-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 癸基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 癸基、10-(1-丁基-1H-咪唑-3-鎧-3-基) 癸基、10-(3-丁基-1H-咪唑-3-鎧-1-基) 癸基、10-(吡啶鎧-1-基) 癸基、10-(1-甲基吡咯烷鎧-1-基) 癸基、萘-2-基甲基、萘-1-基甲基、式4的配体

[0109] * R_{46} - R_{47} - R_{48} (4)

[0110] 或其组合,其中 R_{46} 是亚癸基、 R_{47} 是1,3-二(1-甲基哌啶-4-基)丙烷,且 R_{48} 是癸基。

[0111] 在具有受保护的氨基基团的上述配体中,所述保护基独立地是-C(O)OR₄₉、-C(O)R₅₀,其中 R_{49} 是烷基或芳基,且 R_{50} 是氨基、氢、烷基或卤代烷基。保护基在本领域是熟知的,并且可以使用本领域熟知的那些保护基。

[0112] 所述胺聚合物(具有被配体取代的胺聚合物的氮原子的一部分)可具有以胺单体的摩尔计约5摩尔%至约60摩尔%配体、以胺单体的摩尔计约5摩尔%至约50摩尔%配体、或以胺单体的摩尔计约10摩尔%至约30摩尔%配体。

[0113] 可计算伯胺、仲胺和叔胺的比率,通过假设胺单体与交联单体之间的完全反应并且将胺单体和交联单体的摩尔数与交联单体上的可能反应位点的数目相比较。例如,当所述胺聚合物是N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(BTA)时,胺在与交联单体反应之前具有两个叔胺和四个伯胺。如果所述交联单体是二溴癸烷且BTA与二溴癸烷的摩尔比是1:1,那么伯胺原子中的两个将与交联单体反应以将伯胺转化至两个仲胺。因此,伯胺与仲胺与叔胺的比率为1:1:1。

[0114] 而且,本发明的胺聚合物可结合各种胆汁酸以使当所述聚合物置于37℃的具有2.5mM牛磺胆酸浓度的缓冲溶液中时,结合的牛磺胆酸的浓度大于1.5mmol/g聚合物且未结合的牛磺胆酸的浓度小于1.0mmol/g聚合物,并且当所述聚合物置于37℃的具有至少10mM牛磺胆酸浓度的缓冲溶液中时,结合的牛磺胆酸的浓度大于5.0mmol/g聚合物且未结合的牛磺胆酸的浓度大于4.0mmol/g聚合物。此外,本发明的胺聚合物可结合胆汁酸以使当所述聚合物置于37℃的具有1.25mM甘氨酸胆酸盐浓度的缓冲溶液中时,结合的甘氨酸胆酸盐的浓度大于1.0mmol/g聚合物且未结合的甘氨酸胆酸盐的浓度小于0.1mmol/g聚合物,并且当所述聚合物置于37℃的具有至少10 mM甘氨酸胆酸盐浓度的缓冲溶液中时,结合的甘氨酸胆酸盐的浓度大于6.0mmol/g聚合物且未结合的甘氨酸胆酸盐的浓度大于2.0mmol/g聚合物。

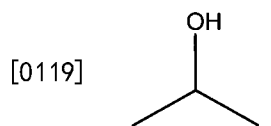
[0115] 进一步,所述胺聚合物可用作胆汁酸螯合剂,其中在37℃的含有少于2.6mM牛磺胆酸的缓冲液溶液中,所述胺聚合物比司维拉姆结合更多的酸且在37℃的含有多于5.0mM牛磺胆酸的缓冲液溶液中,所述胺聚合物比考来维仑结合更多的胆汁酸。所述胺聚合物可具有本文所述的胺聚合物中的任何一个的结构。具体而言,所述胺聚合物由胺单体和交联单体的聚合得到,其中所述胺单体包含N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-二氨基十二烷且所述交联单体包含1,3-二氯丙醇。

[0116] 不希望受任何具体理论束缚,本发明在此处使用正电荷密度和疏水性的组合以实现意想不到的胆汁酸结合亲和力、结合容量、保留度和去除率。电荷密度源自疏水性链段隔离的荷正电氮原子的浓度。疏水性被计算出的log P表示,如本文所论述的。进一步,如图

1和2所示,本发明具有低浓度的胆汁酸时的高结合亲和力以及高浓度的胆汁酸时的高的胆汁酸结合容量的独特组合。更具体而言,在37℃时,在含有少于2.6mM牛磺胆酸的缓冲溶液中,本发明的聚合物比司维拉姆结合更多的胆汁酸,且在含有大于5.0mM牛磺胆酸的缓冲溶液中,本发明的聚合物比考来维仑结合更多的胆汁酸。甚至更具体而言,在37℃时,在含有少于2.0mM牛磺胆酸的缓冲溶液中,本发明的聚合物比司维拉姆结合更多的胆汁酸,且在含有多于7.0mM牛磺胆酸的缓冲溶液中,本发明的聚合物比考来维仑结合更多的胆汁酸。进一步更具体而言,在37℃时,在含有少于1.5mM牛磺胆酸的缓冲溶液中,本发明的聚合物比司维拉姆结合更多的胆汁酸,且在含有多于10.0mM牛磺胆酸的缓冲溶液中,本发明的聚合物比考来维仑结合更多的胆汁酸。在一些实施方案中,本领域技术人员已知的朗缪尔方程可用于线性回归分析以确定方程结合常数,其反映比司维拉姆更高的亲和力和比考来维仑更高的结合容量。

[0117] 图1和2显示来自实施例50的数据被绘制成x轴上的以mmol胆汁酸/g聚合物计的未结合胆汁酸与y轴上的以mmol胆汁酸/g聚合物计的结合的胆汁酸的曲线图。根据以这种方式绘制的数据,胆汁酸结合的趋势显示样品99的聚合物在低胆汁酸浓度(即,小于2.5mM)时比市售胆汁酸螯合剂(考来维仑除外)结合更多的胆汁酸,并且在高胆汁酸浓度(即,大于5.0mM)时比所有市售胆汁酸螯合剂(司维拉姆除外)结合更多的胆汁酸。

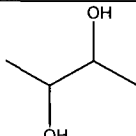
[0118] 进一步,计算出的式1胺聚合物的 R_{10} 或 R_{30} 中的至少一个的 $\log P$ ($c\log P$)可以是大于4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5或8。通过在Chemdraw Ultra 11.0 (CambridgeSoft, Cambridge MA)中绘制不含离去基团的交联剂的结构且用氢替代离去基团,并且选择化学性质工具以计算 $c\log P$ 来确定计算出的 $\log P$ ($c\log P$)($C\log P$)。例如,对于交联剂1,10-二溴癸烷,可输入癸烷的结构至Chemdraw中并且从“视图”工具栏选择“显示化学性质”以计算其 $c\log P$ 为5.984。如果交联剂是在交联期间打开的环结构,例如表氯醇,那么通过绘制下面表氯醇所示的开环结构来测定 $c\log P$:



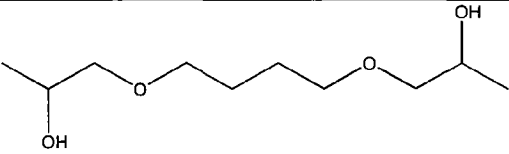
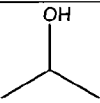
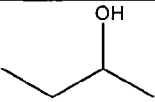
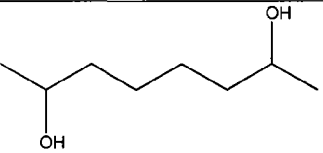
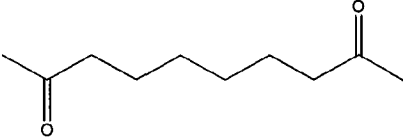
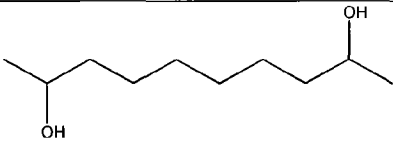
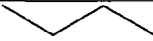
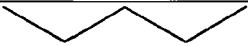
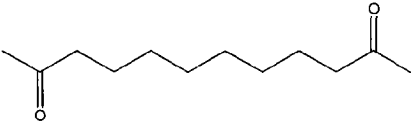
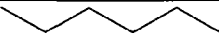
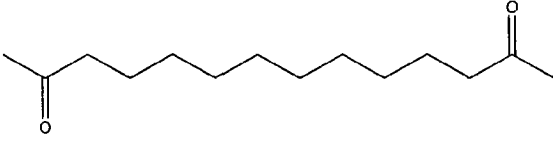
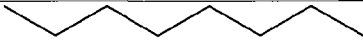
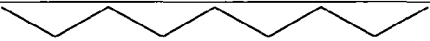
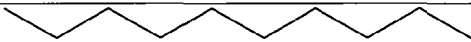
[0120] 例如,在表2中详细描述各种链段的计算出的 $\log P$ ($c\log P$)。

[0121] 表2.所选链段的计算出的 $\log P$ ($c\log P$)

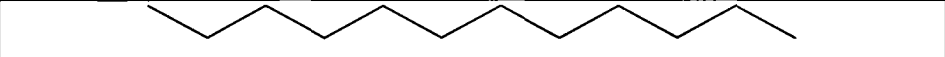
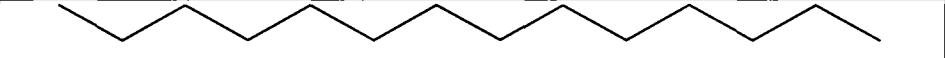
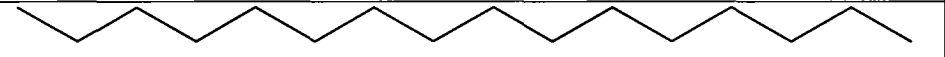
[0122]

链段	计算出的 $\log P$
	-0.7512

[0123]

	-0.5108
	0.0740
	0.603
	0.512
	1.752
	2.28
	1.006
	1.57
	2.81
	3.339
	2.064
	3.868
	4.397
	3.122
	4.926
	5.455
	4.67

[0124]

	5.984
	7.042
	8.1
	9.158

[0125] 一种用于制备本文所述的胺聚合物的方法是将式2或3的具有六个、七个或八个可能的反应位点的胺单体或胺单体与交联单体接触。所述胺单体和交联单体可在溶剂存在下接触；溶剂优选为极性非质子溶剂（例如，二甲基甲酰胺（DMF）、二甲亚砜（DMSO）、N,N-二甲基乙酰胺（DMAC）、四氢呋喃（THF）、甲基四氢呋喃、二甲基亚砜）、1,4-二噁烷、2-吡咯烷酮或1-甲基-2-吡咯烷酮。还可使用极性质子溶剂（例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、戊醇或乙二醇）。一旦将所述胺单体和交联单体接触，将反应混合物从约40℃加热至约120℃或在约60℃至70℃加热约12至24小时。反应完成后，用碱性溶剂、然后用水洗涤聚合物凝胶产物，然后冻干至干。

[0126] 可利用下面实施例中的此类合成的具体实施例，使用本领域技术人员已知的方法来制备式2和/或3中定义的胺的单体。然而，通常所需核心（R₃）被制备或市售可得，并且使用已知的合成路径被转化成四腈。对于某些实施方案，通过经由Michael型反应将丙烯腈加至烷基二胺来制备烷基四腈。还可通过将二卤代烷基加至3,3'-亚胺基二丙腈来制备烷基四腈。制备烷基四腈的另一种方法是经由二（3-氨基丙基）胺的伯胺保护形式（例如，二（3-（叔丁氧基羰基氨基）丙基）胺或二（（3-苄基氧基羰基氨基）丙基）胺）的合成，然后加入二卤代烷烃，以及随后的脱保护（参见例如，Protective Groups in Organic Synthesis by Theodore Greene, Wiley-Interscience, 1999）。因此，烷基四腈中间体然后被氢化。氢化可使用多种技术（包括兰尼镍和/或兰尼钴催化剂）来完成，然后洗涤。利用兰尼钴的一般氢化程序在100至5000psi（例如，约1300-1500psi）的压力、有或没有NH₃（例如，约40psi NH₃）、50至120℃（例如，约100℃）的温度下，在溶剂（例如，水、甲醇、乙醇、甲苯等）中，在充足的搅拌和反应时间下，将烷基四腈与氢组合。

[0127] 本发明的胺聚合物具有各种化学、结构和物理性质，这些归因于其用于结合胆汁酸的容量和/或其用于比脂肪酸、磷酸盐和/或其它存在于胃肠道中的化合物优先结合胆汁酸的亲和力。

[0128] 所述胺聚合物可以盐的形式、或作为部分盐、或作为盐游离碱来施用。“盐”具有被质子化以产生与荷负电抗衡离子相关的荷正电氮原子的所有或一些重复单元中的氮原子或基团。阴离子抗衡离子可被选择以使对患者的不良作用减至最小。适合的抗衡离子的实例包括Cl⁻、Br⁻、CH₃OSO₃⁻、HSO₄⁻、SO₄²⁻、硝酸根、HCO₃⁻、CO₃²⁻、乙酸根、乳酸根、磷酸根、磷酸氢根、富马酸根、苹果酸根、丙酮酸根、丙二酸根、苯甲酸根、葡萄糖醛酸根、草酸根、乙酰甘氨酸根、琥珀酸根、丙酸根、丁酸根、抗坏血酸根、柠檬酸根、酒石酸根、马来酸根、叶酸根、氨基酸衍生物、核苷酸、脂质、磷脂或其组合。抗衡离子可以是彼此相同或不同。例如，反应产物可含有两个不同类型的抗衡离子。在大多数情况下，并不是所有氮原子将呈盐形式，其中盐形式中的氮原子百分比由某些性质例如流动性、贮存时间和重量所决定。

[0129] 为了在意欲在某些方面模拟存在于下小肠中的那些条件的条件下测定对于胆汁盐的体外结合亲和力,使用测定A分析所述胺聚合物。A测定组合所需浓度的待分析聚合物与如实施例1中方案1所述的模拟存在于下小肠中的某些条件的溶液。一段时间后,通过离心回收聚合物并且对上清液取样,过滤以除去任何剩余微粒并通过液相色谱法(LC)测定离子浓度。通过比较在聚合物存在下甘氨酸胆酸盐(GCE_q)、甘氨酸脱氧胆酸盐(GDC_{eq})、油基甘油(OG_{eq})和/或油酸(OA_{eq})的平衡浓度与在缺少聚合物下其在测试溶液中的浓度,计算在这些实验条件下结合的每种组分的量(以 $mmol/g$ 聚合物计)。方案1中A测定的条件下的体外胆汁盐结合亲和力产生约 $0.75mmol/g$ 聚合物的最大值。因此,本发明胺聚合物的体外胆汁盐结合亲和力当在测定A溶液中测量时,为约 0.34 至约 $0.75mmol/g$ 聚合物,特别地约 0.46 至约 $0.75mmol/g$ 聚合物,且更特别地,约 0.55 至约 $0.75mmol/g$ 聚合物。进一步,在一些实施方案中,本发明胺聚合物的体外胆汁盐结合亲和力大于 $0.55mmol/g$ 聚合物、大于 $0.60mmol/g$ 聚合物或大于 $0.65mmol/g$ 聚合物。

[0130] 在一些情况下,也通过使用碱性流动相的液相色谱法在强阴离子交换柱上测定了磷酸盐离子的浓度,以便测量磷酸盐结合亲和力。当使用B测定时,本发明的聚合物以小于 $0.3mmol/g$ 的聚合物、特别地小于 $0.2mmol/g$ 的聚合物、更特别地至多约 $0.15mmol/g$ 聚合物,且甚至更特别地,至多约 $0.10mmol/g$ 聚合物的量体外结合磷酸盐。

[0131] 为了在意欲在某些方面模拟存在于餐后上小肠中的那些条件的条件下测定对于胆汁盐的体外结合容量,使用测定B分析所述胺聚合物。在测定B中,将所需浓度的待分析聚合物与如实施例1中方案2所述的模拟存在于下小肠中的某些条件的溶液组合。使用上文所述的相同的一般程序来计算所结合的每种组分的量。在方案2B测定的条件下的体外胆汁盐结合容量产生约 $3.7mmol/g$ 聚合物的最大值。因此,当使用B测定时,所述胺聚合物的体外胆汁盐结合容量为约 0.28 至约 $3.7mmol/g$ 聚合物、特别地约 2.22 至约 $3.7mmol/g$ 聚合物、且更特别地约 3 至约 $3.7mmol/g$ 聚合物。

[0132] 为了测定对于胆汁盐的体内结合保留度,在仓鼠模型中分析所述胺聚合物。该仓鼠模型为聚合物对于胆汁酸的结合容量、相比于其它阴离子其对于胆汁酸的结合亲和力和其对保留结合的胆汁酸以及增加胆汁酸和胆汁酸代谢产物从胃肠道至粪便中的排泄的能力提供了一种复杂且相关的测量。优选地,可以使用金黄色叙利亚仓鼠,因为它们具有与人相似的胆汁酸特性。使雄性金黄色叙利亚仓鼠适应环境,然后将其置于高脂肪、高蔗糖西方饮食D12079B(Research Diet, New Brunswick, NJ)数天,接着开始研究。将所需剂量的待分析胺聚合物掺合到西方饮食中以制备测试饮食。将仓鼠关入单独的代谢笼中,允许分离和收集粪便。将来自测试组的动物换成测试饮食,同时使来自未治疗组的动物继续未加入胺聚合物的西方饮食。连续四天测量食物摄取。对于每只仓鼠,收集来自治疗期的最后三天的粪便,混合,冻干,然后通过研钵和研杵中研磨使其均质化。然后提取粪便样品以供粪便胆汁盐分析。在某些情况下,进行基线治疗期,其中将所有组的动物放置在如上所述的代谢笼中并且仅喂养未加入测试品的西方饮食。如上所述收集粪便并且通过比较基线与治疗期来确定胺聚合物对胆汁盐粪便排泄的效应。另外,通过比较未治疗组和治疗组来确定胺聚合物对胆汁盐粪便排泄的效应。如实施例1中所述,分析仓鼠粪便胆汁盐。所述胺聚合物当在喂西方饮食的金黄色叙利亚仓鼠中以 0.5% 总饲料摄取的剂量测量时,可具有计算出的比盐酸考来维仑大至少 25% 、 50% 、 75% 、 100% 、 125% 、 150% 、 175% 或 200% 的体内结合容

量。

[0133] 所述胺聚合物当在人中测量时,可具有计算出的至少约0.35mmol胆汁盐/克的聚合物的体内胆汁盐结合容量。所述胺聚合物在人中可具有至少0.35mmol胆汁盐每克聚合物、至少0.4mmol胆汁盐每克聚合物、至少0.5mmol胆汁盐每克聚合物、至少0.6mmol胆汁盐每克聚合物或更多的体内结合容量。

[0134] 本发明的聚合物是交联的材料,意指它们通常不溶于溶剂中,但是它们可用溶剂溶胀或吸收溶剂。如本文所用的,“溶胀率”是指当于水性环境中平衡时被1克交联的聚合物吸收的克溶剂数。溶胀率对Flory Huggins (Flory P.J. “Principles of Polymer Chemistry, Cornell Ithica Pub. 1953) 中所述的聚合物溶剂相互作用参数敏感。当对于给定聚合物采用一种以上的溶胀量度时,取测量平均值为溶胀率。水或生理学等渗透缓冲液(代表胃肠道(例如United States Pharmacopeia模拟肠液或模拟胃液))中的溶胀率通常在约1至约10g溶胀溶液(溶剂)/g的聚合物、特别地约2至6,且更特别地约2至约4的范围内。聚合物的抗衡离子含量可影响溶胀率,在下面列出的实施例中,使用氯化物抗衡离子,并且描述氯化物含量。抗衡离子含量可多至25wt.%的聚合物总量以及少至<1%的聚合物总量。

[0135] 所述胺聚合物可以是具有约10微米至约200微米的平均直径的粒子。在一些实施方案中,所述胺聚合物粒子是大体球形的小珠。这些小珠可具有约10微米至约200微米的平均直径。如本文所用的,术语“大体”是指具有约1.0至约2.0的平均形态比的通常圆形的粒子。形态比是粒子最大线性尺寸与粒子线性尺寸的比率。形态比可容易地由本领域普通技术人员来测定。该定义包括球形粒子,按照定义其具有1.0的形态比。在一些实施方案中,粒子具有约1.0、1.2、1.4、1.6、1.8或2.0的平均形态比。粒子当以一定放大倍数(其中所述视野为粒子直径的至少两倍)观察时,可以是圆形的或椭圆形的。

[0136] 大体球形的小珠可使用本领域技术人员已知的方法来制备。例如,优选的合成模式是非均相工艺。此类工艺也被称为在分散介质中的聚合并且包括直接悬浮或反相悬浮、乳化、沉淀、分散或微乳聚合、气溶胶反应或使用本体聚合方法。在反相悬浮中,连续相可选自非极性溶剂例如硅酮、甲苯、苯、烃溶剂或油、卤化溶剂、超临界二氧化碳等。反相悬浮系统的离散相包含在水中增溶单体和交联剂;这可以通过添加酸如盐酸以形成胺盐(这赋予有机胺实质上更高的水溶性)并且将胺溶液分散于水混溶性溶剂以形成乳液来实现。在直接悬浮或乳液工艺下,水可用作连续相,尽管盐水也可用于将单体和交联剂“盐析(salt out)”到离散相中,如US专利5,414,068中所述。可使用助熔剂以纯净形式或作为在连续相中的溶液分散单体。可将交联单体以半连续方式(分次添加)加至反应中,允许聚合反应发生。小珠的分离可通过过滤、洗涤和干燥来进行。可通过缩减工艺如挤出和碾磨来进一步控制或修改大小。

[0137] 交联剂和胺单体的反应的收率和效率可通过将迪安-斯达克工艺加至悬浮聚合反应来增加。在迪安-斯达克工艺期间,除去水分,这浓缩反应混合物(例如,胺和交联剂)。不受任何特定理论限制,浓缩工艺允许在增长网络中的任何反应性链末端反应,驱使反应完成。通常,当除去水分时温度也上升。增加的反应效率可允许使用较少量的交联剂并且可产生具有较高纯度的产物。

[0138] 因此,当制备聚合物小珠时,交联剂与胺单体的比率可随工艺条件(例如,盐析或

迪安-斯达克条件)、单体纯度和所需物理性质(例如,溶胀率、粒度等)而变化。在各种实施方案中,胺单体(例如,式2或式3的胺单体)与所述交联单体的摩尔比是约1:1至约1:5;优选地,约1:1至约1:3且更优选约1:1.1至约1:3。

[0139] 聚合物可通过本领域技术人员已知的方法来获得,其实例在本文实施例中阐述。交联的胺聚合物粒子通常是经受反应条件的反应混合物的反应产物。反应混合物还可通常包含未化学掺混到产物中的组分。反应混合物通常包含单体。

[0140] 通常,进行反应以使产生聚合物网络,其是不溶的但可被溶剂化到凝胶中。当相互贯通的溶剂是水时,不溶性材料被描述为水凝胶。在溶液、本体(即使用纯净的单体和交联化合物)或分散介质中进行反应。反应可随引入例如温度变化或辐射而启动。通常,胺聚合物可通过链增长或逐步增长来增加。逐步增长聚合牵涉包含不饱和官能团的单体的聚合,包括自由基聚合、阳离子聚合和阴离子聚合。逐步增长聚合牵涉通过将二聚体、三聚体增长至更长寡聚体的双官能或多官能单体的反应。当使用多官能胺含有单体时,增长导致支链聚合物。网络形成当聚合物链彼此反应时发生。影响网络形成反应的参数包括温度、溶剂选择、单体和交联剂的浓度、和单体与交联单体的比率。对于聚胺例如由胺单体和多官能烷基溴交联剂形成的聚胺,期望的溶剂具有高介电常数并且包括下列,但不限于,水、甲醇(和醇性溶剂)、N,N-二甲基甲酰胺、甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、四氢呋喃、甲基四氢呋喃和乙腈。在某些情况下碱的添加可能是期望的。

[0141] 制备胺聚合物的聚合反应包括制备任选地具有表面活性剂的胺单体的水溶液,以及将含有有机溶剂和任选的表面活性剂的有机相加至水相。然后可以分批或半连续形式加入交联剂。例如,可将交联剂一次性加至聚合或可在一定时间段内缓慢加入。

[0142] 所述胺聚合物粒子具有约10 μm 至约200 μm 的平均直径。特定范围是其中所述胺聚合物粒子具有约20 μm 至约200 μm 、约20 μm 至约150 μm 或约20 μm 至约125 μm 的平均直径。其它范围包括约35 μm 至约150 μm 、约35 μm 至约125 μm 、约50 μm 至约125 μm 或约50 μm 至约100 μm 。粒度(包括平均直径)、分布等可使用本领域技术人员已知的技术来确定。例如, U.S. Pharmacopeia (USP) <429>公开了用于确定粒度的方法。

[0143] 各种胺聚合物粒子还具有小于约10 μm 的直径的小于约4体积百分比的粒子;特别地,具有小于约10 μm 的直径的小于约2体积百分比的粒子;更特别地,具有小于约10 μm 的直径的低于约1体积百分比的粒子;且甚至更特别地,具有小于约10 μm 的直径的小于约0.5体积百分比的粒子。在其它情况下,具体范围为具有小于约20 μm 的直径的小于约4体积百分比的粒子;具有小于约20 μm 的直径的小于约2体积百分比的粒子;具有小于约20 μm 的直径的低于约1体积百分比的粒子;具有小于约20 μm 的直径的小于约0.5体积百分比的粒子;具有小于约30 μm 的直径的小于约2体积百分比的粒子;具有小于约30 μm 的直径的低于约1体积百分比的粒子;具有小于约30 μm 的直径的低于约1体积百分比的粒子;具有小于约40 μm 的直径的低于约1体积百分比的粒子;或具有小于约40 μm 的直径的小于约0.5体积百分比的粒子。在各种实施方案中,所述胺聚合物具有这样的粒度分布,其中不多于约5体积%的粒子具有小于约30 μm 的直径(即, $D(0.05) < 30\mu\text{m}$),不多于约5体积%的粒子具有大于约250 μm 的直径(即, $D(0.05) > 250\mu\text{m}$),且至少约50体积%的粒子具有约70至约150 μm 范围的直径。

[0144] 所述胺聚合物的粒子分布可被描述为跨度(span)。粒子分布的跨度被定义为 $(D(0.9) - D(0.1)) / D(0.5)$, 其中 $D(0.9)$ 是其中90%粒子具有该值以下的直径的值, $D(0.1)$ 是

其中10%粒子具有该值以下的直径的值,且D(0.5)是其中50%粒子具有该值以上的直径且50%粒子具有该值以下的直径的值,如通过激光衍射所测量的。粒子分布的跨度通常为约0.5至约1、约0.5至约0.95、约0.5至约0.90或约0.5至约0.85。粒度分布可使用获自GEA Niro,Denmark的Niro Method No.A 8 d(2005年9月修订)、使用Malvern Mastersizer来测量。

[0145] 已发现,当使用本发明的胺聚合物和组合物时,一天一次的剂量大体等于一天两次的剂量,其也大体等于一天三次的剂量。通常,每天一次或每天两次施用日量的聚合物或组合物具有与以每天三次施用的相同日量去除相同聚合物或组合物没有统计学上显著的不同胆汁酸去除率。

[0146] 此外,本发明针对通过施用胺聚合物或包含胺聚合物的药物组合物从动物受试者除去胆汁酸的方法,其中少于25%的每天一次以6.0克/天或更少服用聚合物或组合物的受试者经历轻微或中度胃肠道不良事件。胃肠道不良事件可包括肠胃胀气、腹泻、腹痛、便秘、口腔炎、恶心和/或呕吐。在某些方面,每天两次施用聚合物或组合物且少于25%的每天两次服用聚合物或组合物的受试者经历轻微或中度胃肠道不良事件。在一些情况下,每天一次或每天两次服用聚合物或组合物的受试者经历不严重胃肠道不良事件。与每天施用三次的相同日量的相同聚合物或组合物相比,本发明的胺聚合物或药物组合物具有约50%或更多的耐受性。例如,对于每两个其中每天三次聚合物的施用具有良好耐受性的患者而言,就有至少一位其中每天一次或每天两次聚合物的施用具有良好耐受性的患者。

[0147] 当施用具有良好耐受性时,受试者应几乎没有或没有显著的剂量改变或剂量。在一些实施方案中,良好耐受性表示对于胃肠道不良事件没有明显的剂量应答关系。在这些实施方案中的一些中,良好耐受性表示未从统计学显著的数量的受试者中报道下列胃肠道副作用,包括选自由以下组成的组的那些作用:肠胃胀气、腹泻、腹痛、便秘、口腔炎、恶心和/或呕吐。

[0148] 在其它实施方案中,本发明提供了从有需要的动物受试者的胃肠道除去胆汁酸的方法,包括施用有效量的胺聚合物或包含胺聚合物的组合物,其中所述聚合物或组合物与每天三次施用大体相同量的相同聚合物或组合物具有良好耐受性。在一些情况下,该受试者正经历高胆固醇血症并且由此该方法治疗高胆固醇血症。在其它情况下,该方法降低血清胆固醇。

[0149] 不希望受任何特定理论限制,聚合物或包含该聚合物的组合物的耐受性源自这样的物理性质,所述胺聚合物可具有约10,000Pa·s至约2,500,000Pa·s、约10,000Pa·s至约2,000,000Pa·s、约10,000Pa·s至约1,500,000Pa·s、约10,000Pa·s至约1,000,000Pa·s、约10,000Pa·s至约500,000Pa·s或约10,000Pa·s至约250,000Pa·s、约30,000Pa·s至约3,000,000Pa·s、约30,000Pa·s至约2,000,000Pa·s或约30,000Pa·s至约1,000,000Pa·s的粘度(包括当被水合且沉积时的粘度),该粘度以0.01秒⁻¹的剪切速率测量。这种粘度用通过以下步骤来制备的湿聚合物来测量:将聚合物充分与略微过量的模拟肠液(根据USP<26>)混合,在37℃时使混合物沉积3天,以及从沉积的湿聚合物倾析游离液体。这种湿聚合物的稳定状态剪切粘度可使用Bohlin VOR Rheometer(从Malvern Instruments Ltd.,Malvern,U.K.获得)或具有平行板几何(上板为15mm直径,下板为30mm直径,且板间间隙为1mm)的等价物来测定,并且该温度维持在37℃。

[0150] 所述胺聚合物还进一步具有约150Pa至约4000Pa、约150Pa至约3000Pa、约150Pa至约2500Pa、约150Pa至约1500Pa、约150Pa至约1000Pa、约150Pa至约750Pa或约150Pa至约500Pa、约200Pa至约4000Pa、约200Pa至约2500Pa、约200Pa至约1000Pa或约200Pa至约750Pa的水合和沉积屈服应力。动态应力扫描测量(即,屈服应力)可使用Reologica STRESSTECH Rheometer(由Reologica Instruments AB,Lund,Sweden得到)或等价物以本领域技术人员已知的方式来制备。流变仪还具有平行板几何(上板为15mm直径,下板为30mm直径,且板间间隙为1mm)且该温度维持在37℃。可使用具有两个整合期的1Hz的恒定频率,而剪切应力从1增至 10^4 Pa。

[0151] 本发明所用的胺聚合物当为干粉形式时,还可具有所需可压性和堆密度。干形式的胺聚合物的一些粒子具有约 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.82\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.84\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.86\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $0.86\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆密度。堆密度影响向患者施用所需要的胺聚合物体积。例如,较高堆密度是指较低体积将提供相同数量的克胺聚合物。这种较低体积可通过使患者察觉他们正服用较小量(由于较小体积)来改善患者顺从性。

[0152] 由于干形式的胺聚合物的粒子组成的粉末具有约3至约30、约3至约25、约3至约20、约3至约15、约3至约13、约5至约25、约5至约20或约5至约15的可压性指数。可压性指数被定义为 $100 \times (\text{TD} - \text{BD}) / \text{TD}$,其中BD和TD分别为堆密度和振实密度。使用堆密度(BD)和振实密度(TD)计算可压性指数(CI)。用于这种测量的标准化程序如USP<616>详细描述。称重一定量的粉末到刻度量筒中。记录M和初始(松散地填充)体积 V_0 。然后将量筒置于升起的装置上,接着从 $3\text{mm} \pm 10\%$ 的高度以每分钟250次(拍)的速率掉下量筒。500拍后测量体积,然后另外750拍(总计1250拍)后测量体积。如果500拍和1250拍后体积差异小于2%,然后记录终体积为 V_f 且实验完成。否则的话,每次以1250拍的增量重复轻拍,直至轻拍前后的体积变化少于2%。从该数据计算下列量:

[0153] 堆密度(BD) = M/V_0 。

[0154] 振实密度(TD) = M/V_f

[0155] 可压性指数(CI,也称为卡尔指数) = $100 \times (\text{TD} - \text{BD}) / \text{TD}$ 。

[0156] 粉末形式的胺聚合物比常规用于治疗高胆固醇血症的聚合物更容易沉降到其最小体积。这使堆密度与振实密度(轻拍设定次数后测量粉末密度)之间的差异为约3%至约30%、约3%至约25%、约3%至约20%、约3%至约15%、约3%至约10%、约5%至约35%、约5%至约30%或约5%至约20%的堆密度。

[0157] 本文所述的聚合物和药物组合物在整个小肠中保留足量的结合的胆汁盐,且具体而言,由聚合物结合的胆汁盐在进入结肠或在粪便中排泄聚合物之前未被释放。本文所用的术语“足量”不意欲表示在粪便排泄或进入结肠之前全部量的结合的胆汁盐被保留。足量的结合的胆汁盐被保留,以使治疗和/或预防益处被保留。例如,其可足以使聚合物保留胆汁酸,以使进入结肠的胆汁酸的量显著增加。然后使胆汁酸从聚合物释放但仍可大量地在粪便中以完整形式或作为代谢产物被排泄,因此处于本发明的目的,胆汁酸已被充分地保留。胆汁酸的保留度可通过测量高出基线水平的胆汁酸在粪便中或在结肠抽吸物或抽提物中的量(即,高出当没有向动物受试者施用聚合物时保留在粪便中的胆汁酸的量)来测量。可被保留的结合的胆汁盐的特定量从高出基线水平的约5%至约100%变化。聚合物或药物

组合物应保留高出基线水平的至少约5%的结合的胆汁盐,更特别地至少约10%,甚至更特别地至少约25%且最特别地至少约50%的结合的胆汁盐。聚合物对胆汁酸的保留度可以是直接通过体外方法或间接通过体内方法来计算。保留期通常是治疗性或预防性使用聚合物或组合物的时间段。当聚合物或组合物用于从胃肠道结合和去除胆汁盐时,保留期是聚合物或组合物在胃肠道中的停留时间或聚合物或组合物在小肠中的平均停留时间。

[0158] 本文所述的聚合物和药物组合物可导致在粪便中排泄的初级胆汁酸至次级胆汁酸的比率增加。胆汁酸可由其合成位点和修饰表征;初级胆汁酸(例如胆酸和鹅脱氧胆酸)在肝细胞中由胆固醇合成并且次级或三级胆汁酸(例如脱氧胆酸和石胆酸)细菌在回肠末端和结肠中的脱羟基化的产物。初级胆汁酸可被去缀合和/或脱羟基化以使它们转化成次级或三级胆汁酸;例如脱氧胆酸盐(来自胆酸盐)和石胆酸盐(来自鹅脱氧胆酸盐)。排泄的胆汁酸与初级胆汁酸或未代谢的胆汁酸的比率的变化是聚合物体内保留胆汁酸的量度。在体内测量中,所述胺聚合物可在粪便中生成平均至少11%初级胆汁酸(以粪便中的总胆汁酸计)。在各种实施方案中,所述胺聚合物在粪便中结合至少15%或至少20%初级胆汁(以粪便中的总胆汁酸计)。

[0159] 通常,所述胺聚合物不明显地从胃肠道吸收。取决于所述胺聚合物粒子的大小分布,可吸收临床上无关紧要的量的聚合物。更具体而言,约90%或更多的聚合物不被吸收,约95%或更多的聚合物不被吸收,甚至更优选约97%或更多的聚合物不被吸收,且最优选约98%或更多的聚合物不被吸收。

[0160] 所述胺聚合物可用于从动物受试者去除胆汁盐,通过向有需要的动物受试者施用有效量的聚合物。胆汁盐可被所述胺聚合物结合并且保留,然后从胃肠道去除,进入粪便。进一步,所述胺聚合物可用于降低动物受试者的血清LDL-胆固醇或血清非-HDL-胆固醇。在一些情况下,在用所述胺聚合物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后平均血清LDL可减少至少15%、至少20%、至少25%、至少30%或更多。在一些情况下,所述胺聚合物的日剂量为约6.0g/天、5.0g/天、4.0g/天、3.0、2.5或2.0g/天或更少。

[0161] 进一步,所述胺聚合物可被施用以改善患有II型糖尿病的人受试者的血糖控制。优选地,当治疗患有II型糖尿病的人受试者时,在用所述胺聚合物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗18、26、52或更多周后糖化血红蛋白(HbA_{1c})可减少至少0.5%、至少0.6%、至少0.7%、至少0.8%、至少0.9%、至少1.0%或更多。在一些情况下,所述胺聚合物的日剂量为约6.0g/天、5.0g/天、4.0g/天、3.0、2.5或2.0g/天或更少。而且,在用所述胺聚合物以所述受试者经历不严重胃肠道不良事件的日剂量治疗2、4、12、26、52或更多周后空腹血糖可减少至少14mg/dL(0.8mmol/L)、至少16mg/dL(0.9mmol/L)、至少18mg/dL(1mmol/L)、至少20mg/dL(1.1mmol/L)或更多。在一些情况下,所述胺聚合物的日剂量为约6.0g/天、5.0g/天、4.0g/天、3.0、2.5或2.0g/天或更少。

[0162] 进一步,所述胺聚合物可用于减轻、治疗或延缓阿尔茨海默病的进展。

[0163] 所述胺聚合物还可用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic statohepatitis)、胆汁郁积性瘙痒症、伴有腹泻的肠易激综合征(IRS-D)、特发性胆汁酸吸收不良、遗传性或先天性成纤维细胞生长因子19(FGF19)缺陷或其组合。当所述胺聚合物用于治疗胆汁郁积性瘙痒症时,它们可用于与以下组合:经口或局部止痒剂例如,抗组胺剂、

皮质类固醇、局部麻醉药、抗刺激剂、阿片样物质、阿片样物质受体拮抗剂或其它疗法(包括但不限于克罗米通、多塞平、米氮平、辣椒辣素、他克莫司、亚油酸、加巴喷丁、活性炭、沙利度胺、纳曲酮、促红细胞生成素、尼麦角林、纳曲酮、纳美芬、布托啡诺、纳洛酮、利福平、昂丹司琼、乌索脱氧胆酸盐、S-腺苷基-L-蛋氨酸、血清素-选择性摄取抑制剂、苯巴比妥、屈大麻酚、光线疗法或其组合)。

[0164] 当所述胺聚合物用于治疗IBS-D时,它们可用于以下药物组合:止泻药例如阿片制剂、阿片样物质或阿片样物质类似物(包括洛哌丁胺、可待因、地芬诺酯、血清素受体拮抗剂例如阿洛司琼、雷莫司琼和西兰司琼、血清素-选择性摄取抑制剂、三环抗抑郁药例如阿米替林和地昔帕明或降低血清素(5-HT)水平的药物、解痉药(包括抗胆碱能药例如莨菪碱或双环胺、氯化物排泄阻滞剂例如克罗来姆(crofelemer)和益生菌。

[0165] 如本文所用,动物受试者可以是需要去除胆汁盐、降低血清LDL-胆固醇或非HDL-胆固醇浓度、增加HDL-C或改善的血糖控制的人或其它哺乳动物。

[0166] 本文所述的方法、聚合物和组合物适用于从动物受试者中去除胆汁盐,其中所述受试者需要这种胆汁盐去除。例如,经历高胆固醇血症或高脂血症的患者受益于这种胆汁盐去除。无论引起高血清胆固醇水平或需要胆汁酸去除的潜在病状如何,本文所述的方法适用于这些患者。

[0167] 所述胺聚合物可每天施用一次、两次或三次。如果所述胺聚合物每天施用一次,那么其可在当天主餐之前、与当天主餐一起、或在当天主餐之后施用。而且,如果每天施用一次,那么其可结合24小时的时段内胆汁酸从胆囊的平均最大释放(通常在早晨)来施用。进一步,优选所述胺聚合物在施用可能与所述胺聚合物具有不利相互作用的任何剂之前至少3小时或之后至少3小时来施用。

[0168] 用本发明的组合治疗和药物组合物治疗高胆固醇血症、动脉粥样硬化、糖尿病、阿尔茨海默病、非酒精性脂肪性肝炎、胆汁郁积性瘙痒症、IBS-D、特发性胆汁酸吸收不良或降低血浆胆固醇的给药方案可使用多种因素来选择。这些因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医疗条件、疾病的严重度、施用途径、所用特定化合物的药理学考虑例如活性、效力、药动学和毒物学特征,不管是否利用药物递送系统,以及不管胺聚合物是否作为药物组合的一部分施用。因此,实际上使用的剂量方案可广泛地变化。

[0169] 罹患高脂血症病状例如高胆固醇血症和/或动脉粥样硬化的患者的初始治疗可用上文指出的剂量开始。通常,应视需要继续治疗数周至数月或数年的时段直至病状得到控制或消除。经受用本文公开的胺聚合物的治疗的患者可借助本领域熟知的任何方法,通过例如测量血清LDL和总胆固醇水平常规地监控,以确定组合治疗的有效性。此类数据的重复分析允许在治疗期间修改治疗方案以使在任何时间点施用最佳有效量的每种类型的剂,并且以使也可确定治疗的持续时间。这样,治疗方案/给药时间表可在治疗过程中进行合理地修改以使施用最低量的胺聚合物和任选地组合治疗,并且只要成功治疗高脂血症病状(例如高胆固醇血症和动脉粥样硬化)需要,就继续施用。

[0170] 如果有需要,所述胺聚合物或药物组合物可与其它治疗剂组合施用。可与本发明化合物共施用的治疗剂的选择将部分取决于待治疗的条件。例如,各种剂可与所述胺聚合物共施用,包括用于降低血清LDL-胆固醇或非-HDL-胆固醇的剂,其包含羟基甲基-戊二酰基-辅酶A(HMG辅酶A)还原酶抑制剂、贝特类药物、胆固醇吸收抑制剂、尼克酸(即烟酸或其

衍生物)、植物甾醇、肠脂酶抑制剂、肠的或分泌的磷脂酶A2抑制剂、Apo-B100的合成或正常活性的抑制剂、ApoA的合成或正常活性的激动剂、或各种调节胆固醇吸收或代谢的剂或其组合。在一些情况下,所述HMG辅酶A还原酶抑制剂包含他汀类药物,例如阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀及其组合。所述胆固醇吸收抑制剂可包含依泽替米贝。所述贝特类药物包含苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非贝齐、非诺贝特或其组合。所述肠脂酶抑制剂可包含奥利司他。在一些情况下,所述胺聚合物或药物组合物可与HMG辅酶A还原酶抑制剂和尼克酸(例如,洛伐他汀和尼克酸)、或HMG辅酶A还原酶抑制剂和胆固醇吸收抑制剂(例如,辛伐他汀和依泽替米贝)、或HMG辅酶A还原酶抑制剂和肠脂酶抑制剂组合施用。

[0171] 在另一个实例中,其它剂可以与所述胺聚合物共施用,包括用于预防或治疗糖尿病、肥胖症或其它血脂异常的剂,例如磺酰脲类、双胍类、格列酮类、噻唑烷二酮类、过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)激活剂、 α -糖苷酶抑制剂、钾通道拮抗剂、醛糖还原酶抑制剂、高血糖素拮抗剂、类视色素X受体(RXR)拮抗剂、类法尼醇X受体(FXR)激动剂、FXR拮抗剂、高血糖素样肽-1(GLP-1)、GLP-1类似物、二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂、胰淀素、胰淀素类似物、SGLT2抑制剂、胰岛素、胰岛素促泌素、甲状腺激素、甲状腺激素类似物、 α 糖苷酶抑制剂或其组合。所述双胍类是二甲双胍、丁二胍、苯乙双胍或其组合。所述噻唑烷二酮类是匹格列酮、来格列酮、罗格列酮、曲格列酮或其组合。所述磺酰脲类是醋磺己脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、格列奇特、格列本脲、格列喹酮、格列吡脲、格列美脲或其组合。所述DPP-IV抑制剂是阿格列汀、利拉利汀、沙格列汀、西他列汀、维格列汀或其组合。所述GLP-1类似物是艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽或其组合。所述 α 糖苷酶抑制剂可以是阿卡波糖、米格列醇或伏格列波糖。

[0172] 术语血脂异常用来是指总血清胆固醇、LDL-胆固醇、非-HDL胆固醇、HDL-胆固醇或甘油三酯中的至少一种与国家胆固醇教育计划(National Cholesterol Education Program)或其它适合的主体的公认标准的偏差。在另一个实例中,其它剂可以与所述胺聚合物共施用,包括抗血小板剂、 β -阻滞剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂、RAAS调节剂(例如,血管紧张素转化酶抑制剂、肾素抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂或钠通道阻滞剂,包括阿米洛利、氨苯蝶啶、甲氧苄啶和喷他脞)或其组合。

[0173] 所述胺聚合物还可与其它降胆固醇剂一起施用,例如阿昔呋喃、阿扎胆醇、苯氟雷司、 β -苯亚甲基丁酰胺、卡尼汀、硫酸软骨素、氯雌酮甲醚、考来糖酐(detaxtran)、葡聚糖硫酸钠、5,8,11,14,17-二十碳五烯酸、赤酮嘌呤、夫拉扎勃、美格鲁托、甲亚油酰胺、双甲雌三醇、鸟氨酸、 γ -谷维素、泛硫乙胺、季戊四醇四醋酸酯、 α -苯基丁酰胺、普瑞扎德(prizadil)、普罗布考、 β -谷甾醇、磺托酸、哌嗪盐、硫地醇、曲帕拉醇、联苯丁酸或其组合。

[0174] 可与所述胺聚合物组合有利地用于治疗的其它剂是角鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂(或角鲨烯合成酶抑制剂)、酰基-辅酶A、胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂(包括ACAT-1或ACAT-2的选择性抑制剂、以及ACAT-1和ACAT-2的双重抑制剂)、微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂、普罗布考、胆固醇吸收抑制剂(例如,在美国专利No.5,727,115和5,846,966中所述的依泽替米贝和1-(4-氟苯基)-3(R)-3(S)-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)、4(S)-4-羟基苯酚(-2-氮杂环丁酮)、LDL受体诱导剂、血小板聚集抑制剂(例如,糖蛋白IIb/IIIa纤维蛋白原受体拮抗剂)、阿司匹林、维生素B₆(或吡哆醇)、维生素B₁₂(或氰钴胺素)、叶

酸的水溶性药用盐或酯(例如,钠盐和甲基葡萄糖胺盐)、抗氧化维生素(例如,维生素C和E以及β-胡萝卜素)或其组合。

[0175] 本文所用的术语“治疗”包括获得治疗利益。所谓治疗利益意味着被治疗的潜在病症的根除、缓解或预防。例如,在高胆固醇血症患者中,治疗利益包括潜在高胆固醇血症的根除或缓解。而且,治疗利益在与潜在病症相关的一种或多种生理症状被根除,缓解或预防,以致在患者中观察到改善时获得,尽管该患者可能仍然患有该潜在病症。在一些治疗方案中,本发明的胺聚合物的组合物可以向具有罹患高胆固醇血症或糖尿病风险的患者或具备高胆固醇血症或糖尿病的一种或多种生理症状的患者施用,即使尚未进行高胆固醇血症或糖尿病的诊断。

[0176] 本发明的药物组合物包括其中所述胺聚合物以有效量,即有效地获得治疗或预防利益的量存在的组合物。对于特定应用的实际有效量将取决于患者(例如,年龄、体重等)、被治疗的病症和施用途。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力之内,特别地根据本文的公开内容。用于人的有效量可以从动物模型评估。例如,用于人的剂量可以被配制成达到已经在动物中证明有效的胃肠道浓度。在各种实施方案中,人患者服用约0.5g至约10g每天、优选约0.5g至约5g每天、更优选约0.5g至约3g每天、约0.5g至约2.5g每天、且最优选约0.5g至约2.0g每天。

[0177] 本文所述的聚合物和组合物可以是用作食品和/或食品添加剂。它们可以在食用之前或包装时加入到食物中。

[0178] 本文所述的胺聚合物或其药学上可接受的盐、或组合物可采用很多种施用途或模式向患者递送。最优选的施用途为经口、肠内或直肠。直肠施用途是本领域技术人员已知的。肠内施用途通常指例如,通过胃肠管或通过吻合口直接施用到胃肠道的链段内。最优选 施用途是经口。

[0179] 聚合物(或其药学上可接受的盐)以其本身或以其中活性化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合或掺和的药物组合物的形式施用。按照本发明使用的药物组合物可以以常规方式用一种或多种药学上可接受的赋形剂被配制,所述赋形剂包括载体,稀释剂和促进所述活性化合物加工成制剂的在生理学上可以使用的辅助剂。适当的组合物取决于所选择的施用途。

[0180] 对于经口施用,本发明的聚合物或组合物可以很容易地通过将所述聚合物或组合物与本领域公知的药学上可接受的赋形剂组合来配制。这些赋形剂使本发明的组合物能够被配制成粉剂、片剂、丸剂、糖衣丸剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、膏剂(slurry)、混悬剂、膜片剂(wafers)等,供要治疗的患者经口摄取。经口使用的药物制剂可以这样获得,即,加入固体赋形剂,任选地研磨所得混合物,需要时加入适宜辅助剂,之后加工混合物颗粒以获得片剂或糖衣丸芯。尤其是,适当的赋形剂有填充剂如糖,包括乳糖或蔗糖;纤维素制品如(例如)玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、土豆淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠,和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP);和本领域已知的各种芳香剂。需要时,可以加入崩解剂(如交联聚乙烯吡咯烷酮)、琼脂、或藻酸或其盐(如藻酸钠)。

[0181] 此外,所述胺聚合物组合物可包含一种或多种脂溶性维生素例如维生素A、D、E、K或其组合。脂溶性维生素的量可被加至组合物以足以递送约日常饮食摄取水平(即,基准日常摄取(RDI)),对于维生素A、D、E和K,目前分别为3000IU、400IU、30IU、80μg。

[0182] 在各种实施方案中,活性成分(例如,聚合物)按重量计构成经口剂型的约20%以上,更特别地,约50%以上,甚至更特别地,约75%以上,且最特别地,大于约90%,剩余部分包含适当的赋形剂。

[0183] 所述胺聚合物或药物组合物可以咀嚼片或口崩片、液体、含在药囊内的粉末、软明胶胶囊、或硬明胶胶囊的形式施用。在一些实施方案中,本发明的聚合物作为液体组合物形式的药物组合物提供。在各种实施方案中,药物组合物含有分散于中的胺聚合物。适合的液体赋形剂是本领域已知的;参见(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0184] 有效量的本发明的聚合物可以低于每天四个单位剂量、例如低于每天四个片剂向动物受试者施用。“剂量单位”或“单位剂量”是含有一定量胺聚合物的片剂、胶囊或其它经口剂型。聚合物通常以24小时时段内4、3、2或1个单位剂量来施用,这提供了在治疗下向受试者施用的聚合物的日剂量。

[0185] 除非另有说明,单独的或作为另一基团的一部分的本文所述的烷基是任选被取代的含有1-20个碳原子,优选1-12个碳原子的线性饱和单价烃基,或任选被取代的含有3-20个碳原子,优选3-8个碳原子的支链饱和单价烃基。未被取代的烷基基团的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基等。

[0186] 本文所用的术语“酰胺”表示二价(即,双官能)酰胺键(即, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—N—}$)。

[0187] 单独或作为另一基团的一部分的本文所用的术语“芳基”表示任选被取代的单价芳族烃基团,优选为环部分含有6-12个碳的单价单环或二环基团,例如苯基、联苯基、萘基、取代的苯基、取代的联苯基或取代的萘基。苯基和取代的苯基是更优选地芳基基团。术语“芳基”还包括杂芳基。

[0188] 本文所用的术语“环烷基”任选地表示任选被取代的在一个环中含有3-8个碳原子,在多环基团中含有多达20个碳原子的环状饱和单价桥接或非桥接烃基。例示性未取代环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、降冰片基等。

[0189] 用作前缀的术语“亚”作为另一基团的一部分表示这样的二价基,即,其中氢原子从该基团的两个末端碳上各自除去,或者该基团为环状时,从环的两个不同碳原子上各自除去。例如,亚烷基表示二价烷基基团,例如亚甲基($\text{—CH}_2\text{—}$)或亚乙基($\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$),且亚芳基表示二价芳基基团,例如邻亚苯基、间亚苯基或对亚苯基。为了清楚,加入‘亚’前缀除表示二价基团之外,不意欲改变主要词的定义。因此,接续上述实例,亚烷基表示任选被取代的线性饱和二价烃基团。

[0190] 本文所用的术语“醚”表示二价(即,双官能)醚键(即, —O—)。

[0191] 本文所用的术语“酯”表示二价(即,双官能)酯键(即, —C(O)O—)。

[0192] 单独或作为另一基团的一部分的本文所用的术语“杂芳基”表示任选被取代的5至10个环原子的单价单环或二环芳族基团(质子化或未质子化形式),其中一个或多个、优选一个、两个或三个环原子为独立地选自N、O和S的杂原子,且剩余环原子均为碳。例示性杂芳基部分包括苯并呋喃基、苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑鎓、异喹啉基、异喹啉鎓、喹啉基、喹啉鎓、噻吩基、咪唑基、咪唑鎓、噁唑基、噁唑鎓、呋喃基、噻唑基、噻唑鎓、吡啶基、吡啶鎓、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、吡咯鎓、吡啶基、吡啶鎓等。

[0193] 单独或作为另一基团的一部分的本文所用的术语“杂环”表示4-8个环原子的饱

和或不饱和单价单环基团(质子化或未质子化形式),其中一个或多个环原子为独立地选自N、O和S的杂原子,且剩余环原子均是碳。此外,假如整个杂环不完全是芳香族的,杂环的环就可以与苯基或杂芳基的环稠合。例示性杂环基团包括上文所述的杂芳基基团、吡咯烷基、吡咯烷鎓、哌啶子基、哌啶鎓、吗啉代、哌嗪基、哌嗪鎓等。

[0194] 本文所用的术语“烃”描述了仅仅由碳和氢元素组成的混合物或基团。

[0195] 如在“取代的芳基”、“取代的烷基”等中的术语“取代”表示在正在讨论的基团(即,跟在该术语后的烷基、芳基或其它基团)中,至少一个与碳原子结合的氢原子被一个或多个取代基,例如羟基(-OH)、烷基硫基、膦基、酰胺基(-CON(R_A)(R_B),其中R_A和R_B独立地是氢、烷基或芳基)、氨基(-N(R_A)(R_B),其中R_A和R_B独立地是氢、烷基或芳基)、卤代(氟、氯、溴或碘)、甲硅烷基、硝基(-NO₂)、醚(-OR_A,其中R_A是烷基或芳基)、酯(-OC(O)R_A,其中R_A是烷基或芳基)、酮基(-C(O)R_A,其中R_A是烷基或芳基)、杂环等。当术语“取代”引出一列可能的被取代基团时,意味着该术语适用于该组的每一个成员。即,短语“任选被取代的烷基或芳基”应被解释为“任选被取代的烷基或任选被取代的芳基”。

[0196] 本文所用的胺单体中的“可能的反应位点”是与一个或多个氢原子键合的氮原子。

[0197] 已经详细描述了本发明,很明显,在不背离所附权利要求中所定义的本发明的范围的条件下进行修饰和改变是可能的。

实施例

[0198] 提供了下面非限定性实施例以进一步阐述本发明。将下列测定用于以下实施例中所述的体外和体内测试。

[0199] 方案1:模拟下小肠的条件(A测定)。模拟下小肠中发现的条件的条件中测量胺聚合物(Northfield,TC和McColl,I(1973)“Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human small intestine”,Gut 14:513-518,Borgstrom,B等人(1957)“Studies of intestinal digestion and absorption in the human”,J Clin Invest 36:1521-1536)

[0200] 制备了下列测试溶液:50mM N,N-二(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸(BES)、50mM BES钠、6.5mM磷酸钠、0.93mM甘氨酸胆酸钠、0.93mM 甘氨酸脱氧胆酸钠、150mM氯化钠、pH 7.0。将测试溶液贮存于-20℃下。在使用之前,将测试溶液在37℃水浴中融化,在搅拌板上剧烈搅拌大于20分钟,并且滤过Nalgene 0.45微米硝酸纤维素滤器元件。已发现提供重现性结果。将待分析的胺聚合物冻干最少18小时,并且精确地配送到16x100mm硼硅酸盐测试管,其每个管含有23mg至28mg的试样。记录精确重量并且使用10mL一次性使用吸管加入上述溶液,以使聚合物浓度为2.5mg/mL。将管用一片特氟隆(Teflon)覆盖,夹紧,并于37℃在大气室内端到端滚动(每分钟30-40转)3小时。通过以500xg离心回收聚合物10分钟,将上清液取样,通过以1000xg离心10分钟滤过96孔0.45微米Whatman Unifilter 800以除去任何剩余微粒。将滤器转移至具有橡胶隔片的玻璃IC管或96孔聚丙烯深孔样品板。

[0201] 为了测定甘氨酸胆酸盐(GC)和甘氨酸脱氧胆酸盐(GDC)在滤液中的浓度,将50μL样品溶液进样到HPLC系统上,该系统配备有Phenomenex Luna C8(2)柱(100 Å,5μm,50x2.00mm)和UV检测器。使用水、25mM磷酸盐缓冲液(pH=3)和乙腈的梯度以0.4mL/min的流速分析样品。从UV检测器以205nm的波长检测GC和GDC的信号。还将由不同浓度的GC和GDC

标准品组成的校准溶液进样到相同HPLC系统上。然后通过峰面积对浓度作图来构建每种组分的校准曲线。基于存在于样品中的GC和GDC的峰面积和相应校准曲线,计算样品中每种组分的浓度(以mM计)。

[0202] 通过比较在聚合物存在下甘氨酸胆酸盐(GC_{eq})和甘氨酸脱氧胆酸盐(GDC_{eq})的平衡浓度与在缺少聚合物下其在测试溶液中的浓度,计算在这些实验条件下结合的每种组分的量(以mmol/g聚合物计)。

[0203] 在某些情况下,还通过进样20 μ L滤液到强阴离子交换柱(Dionex AG11-HC 50x4mm ID和Dionex AS11-HC 250x4mm ID),使用配备有6个安装在柱箱中的柱转换阀和Dionex Conductivity检测器CD25(具有DS3流动池和ASRS Ultra 114mm抑制器(Suppressor))的Waters Alliance 2795分离模块(Separation Module),测定磷酸盐的浓度。流动相为具有1mL/min流速的30mM KOH缓冲液和15分钟/样品的运行时间。还将不同浓度的磷酸盐标准品进样到相同系统上,然后将峰面积对浓度作图来构建校准曲线。基于在样品中存在的峰面积和相应校准曲线,计算磷酸盐在样品中的浓度(mM)。

[0204] 通过比较在聚合物存在下磷酸盐(P_{eq})的平衡浓度与在缺少聚合物下其在测试溶液中的溶液,计算在这些实验条件下结合的磷酸盐的量(以mmol/g聚合物)。

[0205] 方案2:模拟上小肠的条件(测定B)。也在模拟上小肠中发现的条件的条件中测量胺聚合物胺聚合物(Fordtran,JS和Locklear,TW(1966) "Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating",Am J Dig Dis 11:503-521;Northfield,TC and McColl,I(1973) "Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human small intestine",Gut 14:513-518;Evans,DF等人(1988) "Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects",Gut 29:1035-1041)。以上文方案1中所述的方式以2.5mg/mL的聚合物浓度评价测试聚合物的胆汁盐结合性能,除使用下列测试溶液之外:50mM N,N-二(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸(BES)、50mM BES钠、6.5mM磷酸钠、4.6mM甘氨酸胆酸钠、4.6mM甘氨酸脱氧胆酸钠、1.2mM油基甘油、9mM油酸、150mM氯化钠、pH 7.0。将冻干聚合物精确地配送到16x100mm硼硅酸盐测试管,其每个管含有28mg至33mg的试样。在某些情况下,将聚合物的浓度从2.5mg/mL调节至1mg/mL。否则,程序与上文方案1中所述的程序相同,除了提交用于分析性分析的滤液仅配送于玻璃IC小瓶中。

[0206] 为了测定甘氨酸胆酸盐(GC)、甘氨酸脱氧胆酸盐(GDC)、油基甘油(OG)和油酸(OA)浓度在滤液样品中的浓度,将20 μ L进样到配备有Phenomenex Luna C8(2)柱(100 Å,5 μ m, 50x2.00mm)和UV检测器的HPLC系统上。使用水、25mM磷酸盐缓冲液(pH=3)和乙腈的梯度以0.4mL/min的流速分析样品。从UV检测器以205nm的波长检测GC、GDC、OG和OA的信号。还将由不同浓度的GC、GDC、OG和OA标准品组成的校准溶液进样到相同HPLC系统上。然后通过峰面积对浓度作图来构建每种组分的校准曲线。基于存在于样品中的GC、GDC、OG和OA的峰面积和相应校准曲线,计算样品中每种组分的浓度(以mM计)。

[0207] 通过比较在聚合物存在下甘氨酸胆酸盐(GC_{eq})、甘氨酸脱氧胆酸盐(GDC_{eq})、油基甘油(OG_{eq})和/或油酸(OA_{eq})的平衡浓度与在缺少聚合物下其在测试溶液中的浓度,计算在这些实验条件下结合的每种组分的量(以mmol/g聚合物计)。

[0208] 仓鼠模型。为了收集体内数据,雄性金黄色叙利亚仓鼠(8-9周龄)获自Charles

River Laboratories (Wilmington, MA)。到达后,将动物置于啮齿类动物饮食Teklad 2018 (Madison, WI) 上。在整个研究过程中随意提供食物和水。使动物适应至少七天,然后按体重随机分组,每组至少五只动物。然后将所有动物置于高脂肪、高蔗糖西方饮食D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) 三天,接着开始研究。将胺聚合物以0.5%的剂量掺合到西方饮食中以制备测试饮食。为了启动研究,将所有仓鼠移入单个代谢笼中,允许分离和收集粪便。将来自测试组的动物换成测试饮食,同时使来自未治疗组的动物继续未加入胺聚合物的西方饮食。接下来连续四天测量食物摄取。对于每只仓鼠,收集来自治疗期的最后三天的粪便,混合,冻干,然后通过研钵和研杵中碾磨使其均质化。然后提取粪便样品以供粪便胆汁盐分析。

[0209] 在某些情况下,进行基线治疗期,其中将所有组的动物放置在如上所述的代谢笼中并且仅喂养未加入测试品的西方饮食。如上所述收集粪便并且通过比较基线与治疗期来确定胺聚合物对胆汁盐粪便排泄的效应。另外,通过比较未治疗组和治疗组来确定胺聚合物对胆汁盐粪便排泄的效应。

[0210] 使用对由Porter和同事报道的程序的改进分析仓鼠粪便胆汁盐 (Porter, JL等人 2003. Accurate enzymatic measurement of fecal bile salts in patients with malabsorption. 141:411-8)。对于每次萃取,称重100mg等份的干粪便放入16×100mm派热克斯(Pyrex)测试管中。然后加入具有0.7N NaOH的乙二醇(1mL)。用大理石给测试管盖上盖,并将其在190-200℃加热2h。冷却后,加入1mL 20%NaCl和0.2mL6N HCl。简短混合后,加入6mL乙醚。给管盖上盖,涡旋5分钟,然后以1,000xg离心5分钟。将乙醚相转移至20mL玻璃小瓶中。用6mL乙醚进行两次额外的萃取并且将萃取液混合。在空气流下将醚完全蒸发。然后将残余物溶解于3mL甲醇中并且通过LC-MS定量胆汁盐(胆酸、3-OH-12-氧代-胆烷酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸和石胆酸)。

[0211] 实施例1: 具有二卤代烷烃交联剂的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)聚合物

[0212] 使用并行合成进行交联的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺材料的合成。将N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)溶液(40wt.%的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)溶液)配送到40mL玻璃小瓶中。将式X-R₁-X(其中X是溴且R₁如下表中列出)的交联单体加至每个小瓶中。加入另外的DMF和甲醇(MeOH)产生40wt.%的总固体内容物,其中溶剂为1:1的比率(以体积计)。给管盖上盖,在58℃加热17小时。将所得聚合物凝胶溶胀并且在MeOH中研磨,用MeOH(两次)、用氢氧化铵(10体积%,两次)、然后用水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过如上所述的A测定、B测定和仓鼠模型来确定胆汁酸(BA)结合容量、亲和力和保留度,并且如下报道结果。

[0213] N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺的合成

[0214] 在氮气下向1,4-二氨基丁烷和丙烯腈在二噁烷中的混合物加入40%KOH溶液。将反应在室温下搅拌过夜并且将HPLC用于监控反应。反应完成后,用叔丁基甲基醚稀释混合。将有机相用盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥。浓缩溶液后,获得3,3',3'',3'''-(丁烷-1,4-二基二(氮杂三基))四丙腈。将3,3',3'',3'''-(丁烷-1,4-二基二(氮杂三基))四丙腈在1:1甲醇:水中的悬浮液置于帕尔(Parr)氢化装置中。向混合物装入湿兰尼钴催化剂。将混合物在700psi下于70℃氢化18小时。冷却至室温后,将反应滤过硅藻土。浓缩滤液以获得N,N,

N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA),为淡黄色油状物。

[0215] 按照相同程序合成N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,8-辛烷二胺(C₈BTA)、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,10-癸烷二胺(C₁₀BTA)和N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-十二烷二胺(C₁₂BTA)。

[0216]

样品#	交联单体 (R ₁)	单体:交联单 体摩尔比	交联单体 (mg)	C ₄ BTA	MeOH	DMF	BA 结 亲 力	BA 结 容 量	BA 结 合 保 留 度	BA 结 合	溶胀
1-A1	C ₈ 亚烷基	1:1.6	6705	5080	11126	11126	A 测 定 (mmol /g)	B 测 定 (mmol /g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中 的初级 胆汁酸 %*	(g/g)
1-A2	C ₈ 亚烷基	1:2.2	6358	3503	9338	9338	0.44	3.34	0.41	5.9	1.42
1-A3	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	6868	4717	10947	10947	0.50	3.29			0.79
1-A4	C ₁₀ 亚烷基	1:2.2	6537	3265	9291	9291	0.58	3.24	0.66	13.9	0.67
1-A5	C ₁₀ 亚烷基	1:2.8	6083	2387	8045	8045	0.65	2.95	0.52	25.0	0.60
							0.64	1.86			1.13
1-A6	C ₁₂ 亚烷基	1:1.6	7011	4403	10795	10795			0.77, 0.81	23.4, 20.0	0.41
1-B1	C ₁₂ 亚烷基	1:2.2	6694	3057	9250	9250	0.68	2.66	0.47	22.1	0.50

†2 项研究的平均值

*粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%: 即
(胆酸+ 鹅脱氧胆酸) x 100/
(胆酸+ 鹅脱氧胆酸+ 3-OH-12 氧代-胆烷酸+ 脱氧胆酸+ 石胆酸)

[0217] **实施例2**: 具有双丙烯酰胺交联剂的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA) 聚合物

[0218] 使用并行合成进行交联的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺材料的合成。将N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺溶液(40wt.%的二甲亚砜(DMSO)溶液)配送到40mL玻璃小瓶中。将下表中列出的双丙烯酰胺交联单体加至每个小瓶中。加入额外的DMSO产生40wt.%的总固体内容物。将小瓶盖住盖,并在58℃加热17小时。将所得聚合物凝胶溶胀并且在MeOH中研磨,用MeOH(两次)、用NaOH(0.5M一次)、然后用水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过如上所述的A测定、B测定和仓鼠模型来确定胆汁酸(BA)结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0219]

样品#	双丙烯酰胺交联单体	单体: 交联单体摩尔比	交联单体	C ₄ BTA	DMSO
			(mg)	(uL)	(uL)
2-C3	N, N'-亚辛基双(丙烯酰胺)	1:2.2	1911	1135	5450
2-D2	N, N'-亚癸基双(丙烯酰胺)	1:1.6	1759	1293	5450

样品#	BA 结合亲和力	BA 结合容量	BA 结合保留度	BA 溶胀结合	
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁酸%*	(gm/gm)
2-C3	0.60	2.97	0.39	21.5	2.00
2-D2	0.69	3.00	0.44	49.7	1.52

[0220] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0221] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x100/

[0222] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0223] **实施例3**: 具有表氯醇(ECH)的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA) 聚合物-比较实施例

[0224] 使用并行合成进行交联的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺材料的合成。将N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺溶液(40wt.%的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)溶液)配送到40mL玻璃小瓶中。将表氯醇(ECH)加至每个小瓶中。加入额外的DMF和甲醇,产生40wt.%的总固体内容物,其中溶剂为1:1的比率(按体积计)。将小瓶盖上盖并且在58℃加热17小时。将所得聚合物凝胶溶胀并且在MeOH中研磨,用MeOH(两次)、用NaOH(0.5M一次)、然后用水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过如上所述的A测定、B测定和仓鼠模型来确定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0225]

样品#	交联单体	单体: 交联单体摩尔比	交联单体	C ₄ BTA	甲醇	DMF
			(mg)	(uL)	(uL)	(uL)
3-A1	ECH	1:1.6	39829	88720	72046	72046

样品#	胆汁酸结合亲和力	胆汁酸结合容量	胆汁酸结合保留度	BA结合	溶胀
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓鼠 (mmol/g)	粪便中的初级胆汁酸%*	g/g
3-A1	0.34	3.15	0.12	4.7	52.06

[0226] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0227] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0228] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0229] 实施例4: 具有1,3-二(3-碘丙基)-1H-咪唑-3-鎓的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-十二烷二胺(C₁₂BTA)聚合物

[0230] 使用并行合成进行交联的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺材料的合成。将N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-十二烷二胺配送到40mL玻璃小瓶中。将1,3-二(3-碘丙基)-1H-咪唑-3-鎓和N-甲基吡咯烷酮(NMP)加至小瓶中。将小瓶盖上盖并且在58℃加热17小时。将所得聚合物凝胶溶胀并且在MeOH中研磨,用MeOH(两次)、盐酸(1M,三次)、然后用水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过如上所述的A测定、B测定和仓鼠模型来确定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0231]

样品#	单体: 交联单体摩尔比	C ₁₂ BTA	1,3-二(3-碘丙基)-1H-咪唑-3-鎓交联单体	NMP
		(mg)	(mg)	(uL)
4-B3	1:1.26	2080	3253	5666

样品#	胆汁酸结合亲和力	胆汁酸结合容量	胆汁酸结合保留度	BA结合	溶胀
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓鼠 (mmol/g)	粪便中的初级胆汁酸%*	(g/g)
4-B3	0.51	2.99	0.48	18.5	11.45

[0232] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

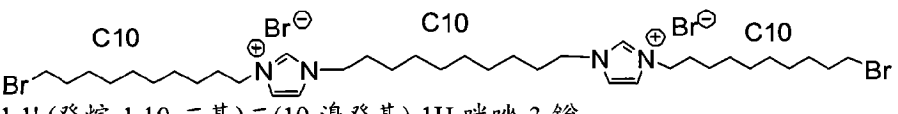
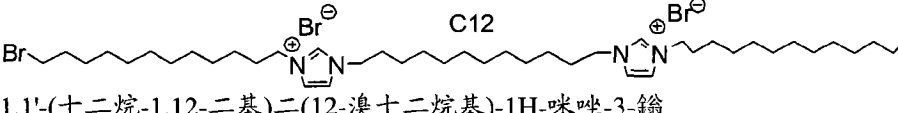
[0233] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x100/

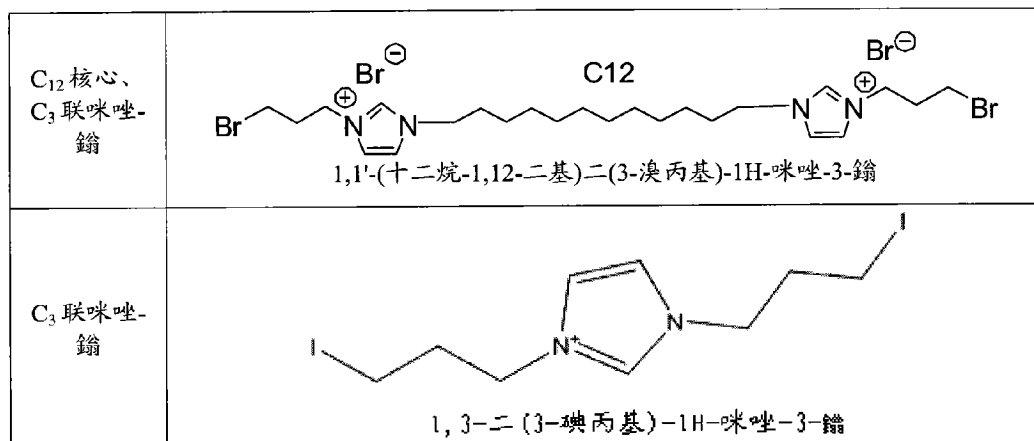
[0234] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0235] 实施例5: 1,3-二(3-碘丙基)-1H-咪唑-3-鎓的制备

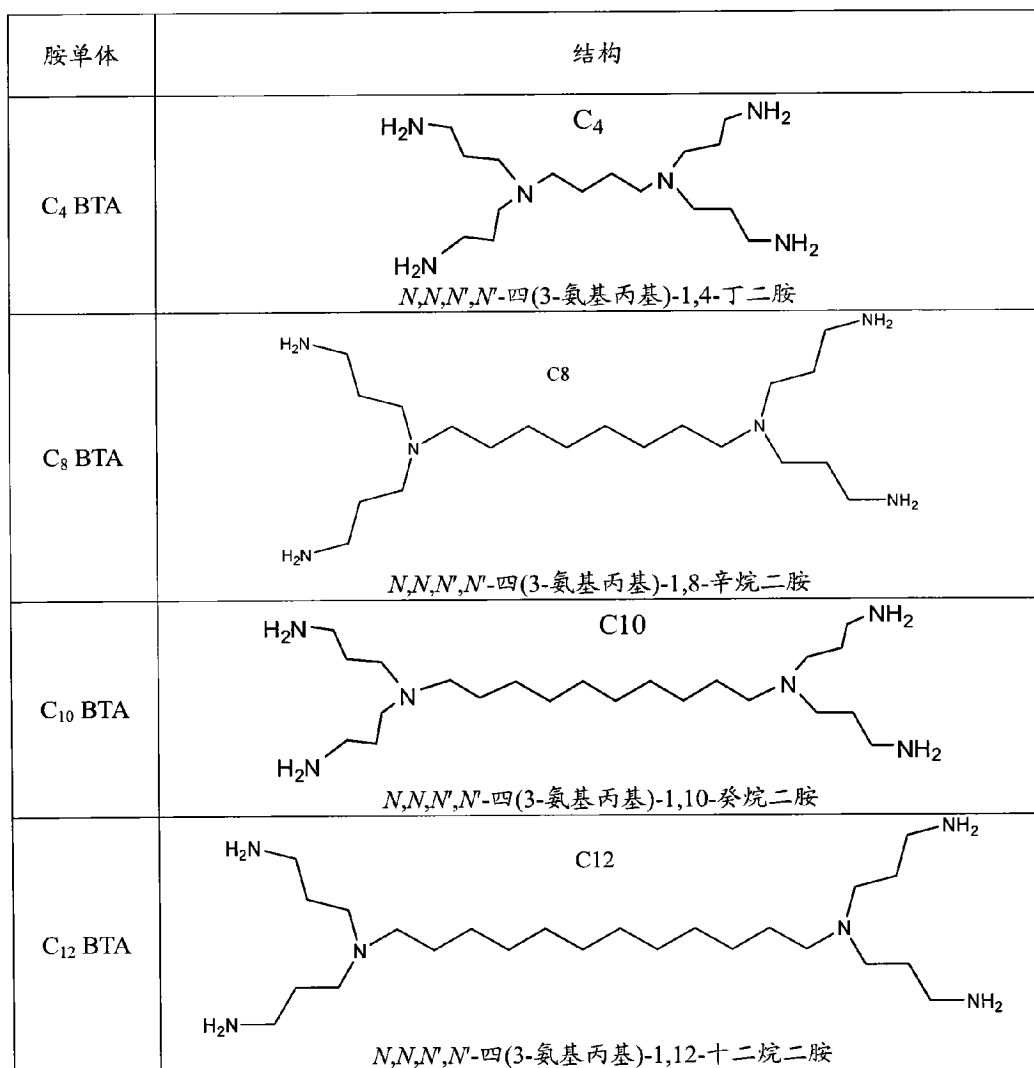
[0236] 将咪唑钠盐(18.3g,0.2mol)和1-溴代-3-氯丙烷(50mL,0.5mol)在200mL THF中的浆液在室温下搅拌过夜。然后将混合物回流8小时并且浓缩至干。将丙酮(250mL)加至残余物,然后加入碘化钠(150g,1mol)。将浆液在回流下搅拌过夜。在减压下去除溶剂。向残余物加入300mL在二氯甲烷中的10%甲醇。通过过滤除去固体。浓缩滤液并且通过色谱法(硅胶,在二氯甲烷中的10-15%甲醇)纯化。获得11.5g所需产物,为褐色油状物。MS m/e (MH^+),计算值404.93,实测值404.73。 1H NMR确认该结构。

[0237]

交联单体	结构
C ₁₀ 联咪唑-鎓	 1,1'-(癸烷-1,10-二基)二(1H-咪唑-3-鎓)
C ₁₂ 联咪唑-鎓	 1,1'-(十二烷-1,12-二基)二(1H-咪唑-3-鎓)



[0238]

[0239] 实施例6:具有联咪唑鎇交联单体的C₄BTA和C₁₀BTA单体

[0240] 使用具有液体和粉末配送能力的配送机器人进行N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,10-癸烷二胺(C₁₀BTA)聚合物材料的合成。将C₄BTA或C₁₀BTA单体配送到8mL玻璃小瓶中。式X-R₁-X(其中X是卤代(例如氯代或溴代)且R₁是咪唑鎇烃链)的交联单体的溶液在下面实施例中列出。交联剂以在二甲亚砜(DMSO)为40wt.%进行分配。将溶剂加至每个小瓶中以使终固体内容物浓度为40wt.%。小瓶配备

有磁力搅拌器,盖上盖且在70℃加热17小时。大多数小瓶含有固体塞的聚合物。将聚合物溶胀且在二甲基甲酰胺(DMF)中研磨,用盐酸水溶液(1M)、水、饱和碳酸氢钠溶液(NaHCO₃)洗涤三次,用水洗涤(两次)并且冻干直至干燥。

[0241]

样品#	单体/交联剂 摩尔比	单体	重量 (mg)	交联单体(R ₁)	重量 (mg)	DMSO (mg)	BA 结合			BA 结合 粪便中的 初级胆汁 酸%*
							容量 B 测定 (mmol/g)	亲和 A 测定 (mmol/g)	保留度 仓鼠 (mmol/g)	
5-A1	1:1.6	C ₄ BTA	200.0	C ₁₀ 联咪唑鎓	879.7	1619.6	2.59	0.59		
5-A2	1:2.2	C ₄ BTA	200.0	C ₁₀ 联咪唑鎓	1209.6	2114.4	2.68	0.58		
6-A1	1:1	C ₄ BTA	200.0	C ₁₀ 联咪唑鎓	549.8	1124.7	2.57	0.50		
6-A2	1:1.3	C ₄ BTA	200.0	C ₁₀ 联咪唑鎓	714.8	1372.1	2.82	0.54		
6-A3	1:1.6	C ₄ BTA	200.0	C ₁₀ 联咪唑鎓	879.7	1619.6	2.71	0.57		
7-A1	1:1.3	C ₄ BTA	1049.4	C ₁₀ 联咪唑鎓	3750.6	7200.0	2.91	0.56	0.48	12.1
7-A2	1:1.6	C ₄ BTA	1037.3	C ₁₀ 联咪唑鎓	4562.7	8400.0	2.82	0.58		
8-A1	1:1	C ₄ BTA	200.0	C ₁₂ 联咪唑鎓	603.0	1084.0	2.69	0.66		
8-A2	1:1.6	C ₄ BTA	200.0	C ₁₂ 联咪唑鎓	964.7	1572.4	2.61	0.67		
8-B1	1:1	C ₁₀ BTA	200.0	C ₁₂ 联咪唑鎓	476.3	913.0	2.61	0.62		
8-B2	1:1.6	C ₁₀ BTA	200.0	C ₁₂ 联咪唑鎓	762.1	1298.9	2.68	0.66		
8-B3	1:1.6	C ₁₀ BTA	200.0	C ₁₂ 联咪唑鎓	762.1	1298.9	2.62	0.67		
9-A1	1:1	C ₄ BTA	1494.5	C ₁₂ 联咪唑鎓	4505.0	8100.0	2.62	0.66		
9-A2	1:1.6	C ₄ BTA	786.9	C ₁₂ 联咪唑鎓	3796.2	6187.3	2.70	0.68	0.44	10
9-B1	1:1	C ₁₀ BTA	1537.7	C ₁₂ 联咪唑鎓	3662.3	7020.0				

[0242]

9-B2	1:1.6	C ₁₀ BTA	838.9	C ₁₂ 联咪唑鎓	3197.0	5448.6	3.17	0.56		
9-B3	1:1.6	C ₁₀ BTA	838.9	C ₁₂ 联咪唑鎓	3197.0	5448.6	2.7	0.63	0.47	16.4
10-A1	1:1.6	C ₄ BTA	1138.0	C ₁₂ 核心、C ₃ 联咪唑鎓	4062.0	7800.0	3.17	0.59	0.47	17.5
10-A2	1:1.6	C ₁₀ BTA	1361.3	C ₁₂ 核心、C ₃ 联咪唑鎓	3838.7	7800.0	3.12	0.58	0.47	27.5

*粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%: 即

(胆酸+ 鹅脱氧胆酸) x 100/

(胆酸+ 鹅脱氧胆酸+ 3-OH-12 氧代-胆烷酸+ 脱氧胆酸+ 石胆酸)

[0243] 实施例7: 具有作为共聚单体的1-(3-氨基丙基)咪唑(API)和作为交联单体的1,10-二溴癸烷(DBD)的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)三聚物

[0244] 使用并行合成进行交联的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺材料的合成。将N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺溶液(40wt.%的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)溶液)配送到40mL玻璃小瓶中。以下表中描述的量将交联单体1,10-二溴癸烷(DBD)和共聚单体1-(3-氨基丙基)咪唑(API)加至每个小瓶中。加入额外的DMF和甲醇,产生40wt.%的总固体内容物,其中溶剂为1:1的比率(按体积计)。将小瓶盖上盖并且在58℃加热17小时。将所得聚合物凝胶溶胀并且在MeOH中研磨,用MeOH(两次)、用NaOH(0.1M三次)、然后用水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0245]

样品#	单体: 共聚单体: 交联单体 摩尔比	DBD	C ₄ BTA	API	DMF	甲醇
		(mg)	(uL)	(uL)	(uL)	(uL)
11-D1	0.75:0.25:1.6	2588	1421	129	3426	3426
11-D2	0.5:0.5:1.6	3261	1119	405	3758	3758
11-D3	0.25:0.75:1.6	4406	605	876	4323	4323

样品#	BA 结合亲和力	BA 结合容量	BA 结合保留度	BA 结合溶胀	
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中的初 级胆汁酸 %*	g/g
11-D1	0.52	3.00	0.56	7.6	63.63
11-D2	0.56	2.92	0.62	10.4	49.36
11-D3	0.58	2.66	0.52	10.7	

[0246] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0247] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x100/

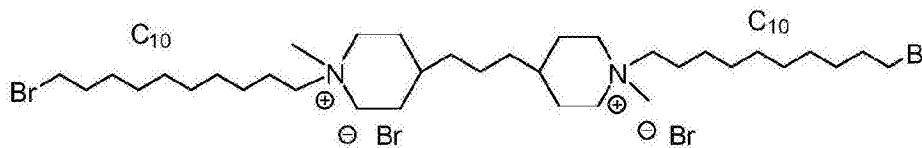
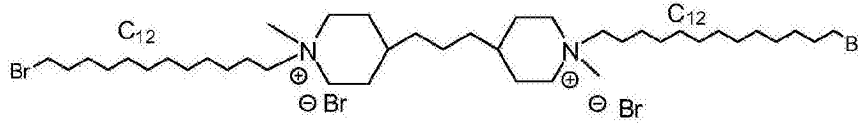
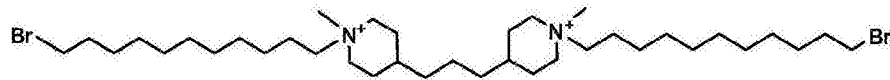
[0248] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0249] 实施例8:具有作为交联单体的盐酸胍的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)

[0250] 具有作为交联剂的盐酸胍的聚合物的合成包括三种组分:N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺单体(C₄BTA)、盐酸胍和共聚单体。使用具有氮气入口的适当大小圆底烧瓶和配备有硅油浴的热板进行所有反应。

[0251] 在典型反应中,将N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺单体配送到具有氮气入口的圆底烧瓶。然后将盐酸胍和共聚单体(如果存在)加至烧瓶中。使用橡胶隔片将反应烧瓶盖上盖并且从氮气口引入氮气流。然后将反应烧瓶在120℃下加热18小时,然后在180℃下加热4小时。将所形成的聚合物溶胀并在1M盐酸溶液中研磨,然后用乙醇(两次)、水、3M氢氧化钠(两次)和水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0253]

交联单体	结构
TMBMP-DBD	 二-1-溴癸烷-4,4'-三亚甲基二(1-甲基哌啶)
TBMP-DBDD	 二-1-溴十二烷-4,4'-三亚甲基二(1-甲基哌啶)
TMBMP-DBUD	 4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(11-溴十一烷基)-1-甲基哌啶鎓)

[0254] 实施例9: N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)和作为交联剂和配体的二卤代二哌啶鎓的聚合物的合成

[0255] 具有作为交联剂的二卤代二哌啶鎓的聚合物的合成包括两种组分: N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,10-癸烷二胺单体(C₁₀BTA)或N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)和二卤代二哌啶鎓(TMBMP-DBD)。使用具有氮气入口的250mL大小的圆底烧瓶和配备有硅油浴的热板进行反应。

[0256] 在典型反应中,将BTA单体溶解于甲醇中制备50wt.%溶液,然后配送到圆底烧瓶中。然后将TMBMP-DBD或TMBMP-DBDD作为50wt.%的甲醇溶液加至烧瓶中。使用橡胶隔片将反应烧瓶盖上盖并且从氮气口引入氮气流。然后在55℃下将反应烧瓶加热18小时。将用C₄BTA形成的聚合物溶胀并且在甲醇中研磨,并用甲醇(两次)、1M盐酸、和水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。将用C₁₀BTA形成的聚合物溶胀并且在甲醇中研磨,并用甲醇(两次)、0.5M盐酸、水、0.5M碳酸氢钠(两次)和水(三次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在表中报道结果。

[0257]

样品#	胺单体	交联 单体	单体: 交联剂 (摩尔比)	BTA (g)	CH ₃ OH (g)	交联 单体 (g)
14-A1	C ₄ BTA	TBMP-DBD	1:2	1.58	9.96	8.38
15-A1	C ₁₀ BTA	TBMP-DBD	1:1.6	1.2	5.22	4.02
15-A2	C ₁₀ BTA	TBMP-DBD D	1:1.6	1.2	5.49	4.29

样品#	胆汁酸结 合亲和力	胆汁酸结 合容量	胆汁酸结 合保留度	BA 结合	溶胀
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁 酸%*	g/g
14-A1	0.55	2.73	0.37	14.0	7.6
15-A1	0.54	2.90			11.18
15-A2	0.66	2.79	0.53	18.8	1.83

[0258] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0259] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x100/

[0260] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0261] 实施例10:配体修饰

[0262] 用BTA和二卤代二哌啶鎓交联剂合成的聚合物进一步通过与烷基卤反应以连接侧烷基配体至支架而被修饰。在典型反应中,首先将聚合物支架浸渍250mL圆底烧瓶中的甲醇,然后将不同量的烷基卤配体(如下表所列)加至烧瓶中。将反应在55℃下进行18小时。然后将聚合物用甲醇(2次)、1M盐酸、1M氯化钠(2次)和水(3次)洗涤并且冻干直至干燥。对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0263]

样品#	聚合物支 架	配体	聚合物支架: 配体(摩尔比)	聚合物支 架 (g)	甲醇 (g)	配体 (g)
16-A1	C ₄ BTA/ TMBMP/ DBD	C ₁₀ 烷基	1:0.95	2.8	31.6	1.2
16-A2	C ₄ BTA/ TMBMP/D BD	C ₁₀ 烷基	1:1.75	2.2	27.69	1.8
16-A3	C ₄ BTA/ TMBMP/D BD	C ₁₀ 烷基	1:3.45	1.6	23.73	2.4

[0264]

样品#	BA 结合亲和 力 A 测定 (mmol/g)	BA 结合容 量 B 测定 (mmol/g)	BA 结合保 留度 仓鼠 (mmol/g)	BA 结合仓 鼠 粪便中 的初级胆 汁酸%*	溶胀 g/g
16-A1	0.65	2.25	0.38	4.6	3.22
16-A2	0.62	2.11			2.29
16-A3	0.671	1.98	0.4	4.4	2.11

[0265] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0266] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x100/

[0267] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0268] 实施例11:交联剂二-1-溴代-癸烷-4,4'-三亚甲基二(1-甲基哌啶)的合成

[0269] 在圆底烧瓶中称量60g (0.20mol) 二溴癸烷和20mL甲醇。将烧瓶加热至55℃持续15-20分钟。然后将10.0g (0.041mol) 4,4'-三亚甲基二(1-甲基哌啶) 加至溶液中。将反应混合物搅拌12小时并且通过去除热停止反应,然后冷却至室温。通过将反应溶液沉淀到丙酮:己烷3:1的溶液中然后过滤并用己烷洗涤,来分离产物。产量为24.6g 91%收率。通过H NMR和质谱来鉴定产物。

[0270] 实施例12:TMBP-DBUD的制备

[0271] 将11-溴十一烷醇 (31.65g, 0.126mol) 和4,4'-三亚甲基二(1-甲基哌啶) (5g, 0.021mol) 在甲醇 (50mL) 中的混合物回流17小时。通过旋转蒸发除去甲醇。向残余物加入甲苯 (100mL) 并且将混合物在50℃下搅拌2小时。通过过滤去除溶剂。用甲苯 (100mL) 和醚 (2x100mL) 洗涤固体。在真空下干燥后,获得4,4'-(丙烷-1,3-二基) 二(1-(11-羟基十一烷基)-1-甲基哌啶鎓),为白色粉末 (15.5g, 100%)。MS m/e (M^{2+}), 计算值290.3, 实测值290.5。

[0272] 将4,4'-(丙烷-1,3-二基) 二(1-(11-羟基十一烷基)-1-甲基哌啶鎓) (15.5g, 0.21mol) 放置在耐压烧瓶中。加入氢溴酸 (50mL, 48wt.% 水溶液), 并且将烧瓶固定密封。将反应在120℃下搅拌17小时。将反应混合物与THF和甲苯共沸以除去过量氢溴酸。将反应在35℃的真 空烘箱中干燥24小时以得到17.27g粗产物,为浅褐色粉末 (94.9%收率)。

[0273] 将粗产物 (4.02g) 在异丙醇 (20mL) 中重结晶以得到4,4'-(丙烷-1,3-二基) 二(1-(11-溴十一烷基)-1-甲基哌啶鎓),为类白色固体 (3.11g, 77.4%回收率)。MS m/e (M^{2+}), 计算值353.2, 实测值353.3。

[0274] 实施例13:N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺(C₃BTA)、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,8-辛烷二胺(C₈BTA)、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,10-癸烷二胺(C₁₀BTA) 和 N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-十二烷二胺(C₁₂BTA) 凝胶的合成

[0275] 使用具有液体和粉末配送能力的配送机器人进行N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,8-辛烷二胺、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,10-癸烷二胺和N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-十二烷二胺聚合物材料的合成。将N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,3-丙烷二胺或N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,8-辛烷二胺或N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,10-癸烷二胺或N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-十二烷二胺单体配送到8mL玻璃小瓶。式X-R₁-X (其中X是卤代例如氯代或溴代且R₁是烃链) 的交联单体的溶液在下面实施例中列出,将1,10-二溴癸烷配送于40wt.%的二甲亚砜(DMSO) 溶液中并且1,12-二溴十二烷是纯净的。将溶剂加至每个小瓶中以制备40wt%的终固体内容物浓度。小瓶配备有磁力搅拌器,盖上盖且在60℃加热17小时。大多数小瓶含有固体塞的聚合物。将聚合物溶胀且在二甲基甲酰胺(DMF) 中研磨,用盐酸水溶液(1M)、水、氢氧化钠(0.01M,三次)、水(两次) 洗涤并且冻干直至干燥。

[0276]

样品#	单体: 交联剂 摩尔比	单体	Wt.(mg)	交联剂(R ₁)	wt (mg)	DMSO (mg)	胆汁酸结合				胆汁酸结 合
							容量B测 定 (mmol/g)	亲和A 测定 (mmol/g)	力和 测定 (mmol/g)	保留度 仓 (mmol/g)	
17-A1	1:0.5	C ₈ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	120.8	631.2					
17-A2	1:0.5	C ₁₀ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	112.3	618.5					
17-A3	1:0.5	C ₁₂ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	105.0	607.5					
17-B1	1:1	C ₈ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	241.6	812.4	3.33				
17-B2	1:1	C ₁₀ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	224.7	787.0	3.22				
17-B3	1:1	C ₁₂ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	210.0	764.9	3.32				
17-C1	1:1.6	C ₈ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	386.6	1029.8	3.21				
17-C2	1:1.6	C ₁₀ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	359.5	989.2	2.91				
17-C3	1:1.6	C ₁₂ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	335.9	953.9	2.98				
17-D1	1:2.2	C ₈ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	531.5	1247.3	2.93				
17-D2	1:2.2	C ₁₀ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	494.3	1191.4	2.74				
17-D3	1:2.2	C ₁₂ BTA	300.0	C ₁₀ 亚烷基	461.9	1142.9	2.61				
18-A1	1:1.6	C ₁₀ BTA	6368.8	C ₁₀ 亚烷基	7631.2	21000.0	3.07	0.68			
19-A1	1:1.6	C ₁₀ BTA	2911.5	C ₁₀ 亚烷基	3488.5	9600.0	3.15	0.68	0.49		25.1

[0277]

19-A2	1:1.6	C ₁₂ BTA	3019.1	C ₁₀ 亚烷基	3380.9	9600.0	3.00	0.70	0.56	28.3
20-A2	1:1.6	C ₈ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	193.3	514.9				
20-B2	1:2.2	C ₈ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	265.8	623.6	2.77			
20-C2	1:2.8	C ₈ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	338.2	732.4	2.54			
20-D2	1:3.4	C ₈ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	410.7	841.1	2.24			
21-A1	1:1.6	C ₃ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	238.2	582.3	3.32	0.61		
21-B1	1:2.2	C ₃ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	327.5	716.3	3.24			
21-C1	1:2.8	C ₃ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	416.8	850.3	3.10	0.69		
21-D1	1:3.4	C ₃ BTA	150.0	C ₁₀ 亚烷基	506.2	984.3	2.86	0.71		
22-A1	1:1.6	C ₃ BTA	2923.5	C ₁₂ 亚烷基	5076.5	12000.0	3.03	0.68	0.64	26.2

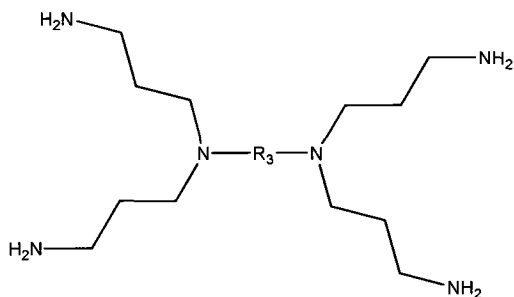
*粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%: 即

(胆酸+ 鹅脱氧胆酸) x 100/

(胆酸+ 鹅脱氧胆酸+ 3-OH-12 氧代-胆烷酸+ 脱氧胆酸+ 石胆酸)

[0278] 实施例14: 具有不同核心结构的BTA单体

[0279]



[0280] 使用具有液体和粉末配送能力的配送机器人进行 $N^1, N^{1'}$ -(1,3-亚苯基二(亚甲基))二(N^1 -(3-氨基丙基)丙烷-1,3-二胺) ($R_3=1,3$ -亚苯基二甲基)、 $N^1, N^{1'}$ -(1,4-亚苯基二(亚甲基))二(N^1 -(3-氨基丙基)丙烷-1,3-二胺) ($R_3=1,4$ -亚苯基二甲基)、 N^2, N^2, N^6, N^6 -四(3-氨基丙基)吡啶-2,6-二羧酰胺 ($R_3=2,6$ -二甲酰基吡啶)、 N^1, N^1, N^6, N^6 -四(3-氨基丙基)己二酰胺 ($R_3=1,6$ -二氧代己烷-1,6-二基)、 N^1, N^1, N^4, N^4 -四(3-氨基丙基)琥珀酰胺 (R_3 =琥珀酰基)和1,3-二(3-(二(3-氨基丙基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓 ($R_3=3,3'$ -(1H-咪唑-3-鎓-1,3-二基)二丙基)交联的材料合成。将所选单体配送到8mL玻璃小瓶中。作为40wt.%的二甲亚砜(DMSO)溶液配送如下表中所列出的式 $X-R_1-X$ (其中X是卤代例如氯代或溴代且 R_1 是烃链)的交联单体的溶液。将溶剂和 K_2CO_3 加至每个小瓶中。小瓶配备有磁力搅拌器,盖上盖且在60℃下加热17小时。大多数小瓶含有固体塞的聚合物。将聚合物溶胀并且在甲醇中研磨,用盐酸水溶液(1M)、水、氢氧化钠(0.01M,三次),用水洗涤(两次)并且冻干直至干燥。

[0281]

样品#	交联单体	单体: 交联剂摩尔比	单体R ₃ 值	wt(mg)	1,10-二 溴癸烷 (mg)	K ₂ CO ₃ (mg)	DMSO (mg)	BA结合				BA结合
								亲和力 A测定 (mmol/g)	容量B测 定 (mmol/g)	保留 度 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁 酸%*	
23-B1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.5	1,3-亚苯基二甲基	400	102.9	568.6	754.3	0.672	2.7324			
23-B2	C ₁₀ 亚烷基	1:1	1,3-亚苯基二甲基	400	205.8	568.6	908.6	0.6636	1.3948			
23-C1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.5	2,6-二甲酰基吡啶	400	104.2	480	756.3					
23-C2	C ₁₀ 亚烷基	1:1	2,6-二甲酰基吡啶	400	208.4	480	912.7	0.6592	2.3176			
23-D1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.5	1,6-二氧代己烷-1,6-二基	400	115.8	426.6	773.7					
23-D2	C ₁₀ 亚烷基	1:1	1,6-二氧代己烷-1,6-二基	400	231.5	426.6	947.3	0.6404	2.2948			
24-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	1,3-亚苯基二甲基	329.1	270.9	467.9	900	0.6586	1.3198			
24-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	2,6-二甲酰基吡啶	327.2	272.8	392.7	900	0.6938	1.8654			
24-A3	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	1,6-二氧代己烷-1,6-二基	311.5	288.5	332.2	900	0.6846	1.9758			
25-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	1,3-亚苯基二甲基	3949.4	3250.5	5614.3	10799.8	0.366	0.2862			
25-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	1,3-亚苯基二甲基	3926.3	3273.7	4711.9	10800	0.583	0.849	0.2	26.3	
25-A3	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	1,6-二氧代己烷-1,6-二基	3983.9	3689.8	4248.7	11510.6	0.6502	1.495	0.25, 0.51	36.3, 29.2	
26-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.5	1,3-亚苯基二甲基	4600.6	1183.3	6540.1	8675.9	0.64905	2.7082			
27-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.5	1,3-亚苯基二甲基	2409.9	619.8	3425.8	4544.5	0.6652	2.6874			
27-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1	2,6-二甲酰基吡啶	2998.3	1562.4	3598.2	6841.1	0.5532	1.2818			

[0282]

28-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1	1,3-亚苯基二甲基	300	154.3	426.5	681.5	0.6668	2.8324		
28-A3	C ₁₀ 亚烷基	1:0.5	1,3-亚苯基二甲基	300	231.5	426.5	797.2	0.6716	2.0856		
29-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.5	1,3-亚苯基二甲基	3943.4	1014.2	5605.8	7436.5	0.6628	2.1736		
29-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1	1,3-亚苯基二甲基	2880.4	1481.7	4094.7	6543.2	0.67	1.8818		
30-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.8	3,3'-(1H-咪唑-3-鎗-1,3-二基)二丙基	300	108.2	373.6	612.2	0.573	2.889		
30-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1.2	3,3'-(1H-咪唑-3-鎗-1,3-二基)二丙基	300	162.2	373.6	693.3	0.617	2.7334		
31-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.8	3,3'-(1H-咪唑-3-鎗-1,3-二基)二丙基	2001.4	721.5	2492.5	4084.5	0.6018	2.9138		
31-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1.2	3,3'-(1H-咪唑-3-鎗-1,3-二基)二丙基	2001.4	1082.1	2492.5	4624.8	0.6374	2.4926	0.5	16.2
32-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.8	3,3'-(1H-咪唑-3-鎗-1,3-二基)二丙基	4700	1694.4	5853.3	9591.6	0.638	2.3254	0.5	19.8
33-A1	C ₁₀ 亚烷基	1:0.8	琥珀酰基	400	195.83	450.99	795.1	0.62	2.86		
33-A2	C ₁₀ 亚烷基	1:1.2	琥珀酰基	400	293.74	450.99	892.9	0.66	2.48		
33-A3	C ₁₀ 亚烷基	1:1.6	琥珀酰基	400	391.66	450.99	990.7	0.66	1.78		
33-A4	C ₁₀ 亚烷基	1:1.2	琥珀酰基	4000	2937.42	4509.8	8929.3	0.65	2.71	0.59	14.5
33-B1	C ₁₂ 亚烷基	1:0.8	琥珀酰基	400	214.14	450.99	813.4	0.68	1.83		
33-B2	C ₁₂ 亚烷基	1:1.2	琥珀酰基	400	321.21	450.99	920.4	0.68	2.31		
33-B3	C ₁₂ 亚烷基	1:1.6	琥珀酰基	400	428.28	450.99	1027.3	0.66	1.33		
33-B4	C ₁₂ 亚烷基	1:1.2	琥珀酰基	4000	3212.11	4509.8	9203.7	0.68	1.95	0.39	25.0

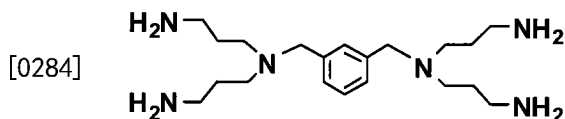
*粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%: 即

(胆酸+ 鹅脱氧胆酸) x 100/

(胆酸+ 鹅脱氧胆酸+ 3-OH-12 氧代-胆烷酸+ 脱氧胆酸+ 石胆酸)

[0283]

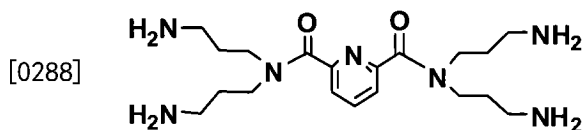
实施例15: N¹, N^{1'}-(1,3-亚苯基二(亚甲基))二(N¹-(3-氨基丙基)丙烷-1,3-二胺)



[0285] 将3,3'-脲二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯(14.0g,0.038mol)溶解于150mL乙腈中。向溶液加入1,3-二(氯甲基)苯(3.34g,0.019mol)、然后加入二异丙基乙胺(13.2mL,0.076mol)。将反应在60℃下搅拌20小时。除去溶剂并且通过快速色谱法(硅胶,在二氯甲烷溶液中的15%甲醇)纯化残余物以得到7.56g(52%)纯3,3',3'',3'''-(1,3-亚苯基二(亚甲基))二(氮杂三基)四(丙烷-3,1-二基)四氨基甲酸叔丁酯,为褐色油状物。MS m/e (MH⁺),计算值765.55,实测值765.67。

[0286] 将3,3',3'',3'''-(1,3-亚苯基二(亚甲基))二(氮杂三基)四-(丙烷-3,1-二基)四氨基甲酸叔丁酯(7.56g,0.099mol)溶解于40mL二氯甲烷中。向溶液加入三氟乙酸(30.5mL,0.396mol)。将反应在室温下搅拌16小时。在减压下除去溶剂并且将甲苯(100mL)加至残余物以形成非均相共沸混合物。除去甲苯和剩余的三氟乙酸后,形成褐色半固体。向残余物加入4N盐酸的二噁烷溶液(40mL)并且将混合物在室温下搅拌30分钟。形成浅褐色固体。将乙醚(150mL)加至混合物中并且过滤固体,用乙醚洗涤并且在高真空下干燥以得到定量收率的5.78gN¹,N^{1'}-(1,3-亚苯基二(亚甲基))二(N¹-(3-氨基丙基)丙烷-1,3-二胺),为六盐酸盐。MS m/e (MH⁺),计算值365.33,实测值365.39。

[0287] 实施例16:N²,N²,N⁶,N⁶-四(3-氨基丙基)吡啶-2,6-二羧酰胺

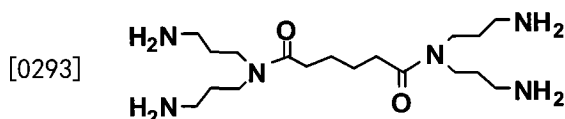


[0289] 将3,3'-脲二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯(9.94g,0.03mol)和二异丙基乙胺(7.82mL,0.045mol)在200mL二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却至4℃。将吡啶-2,6-二羧酰氯(3.06g,0.015mol)溶解于50mL二氯甲烷中并且逐滴加至3,3'-脲二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯溶液。在添加期间将内部温度保持在4℃或以下。添加后,将反应物升温至室温并且搅拌3小时。将反应溶液用1N HCl(2x150mL)、盐水(150mL)、饱和NaHCO₃溶液(150mL)和盐水(150mL)洗涤。经MgSO₄干燥有机相并浓缩。将粗产物通过硅胶柱(在二氯甲烷中的15%甲醇)以得到11.2克受四-Boc保护的N²,N²,N⁶,N⁶-四(3-氨基丙基)吡啶-2,6-二羧酰胺,为白色固体(94%)。

[0290] MS m/e (MH⁺),计算值794.50,实测值794.71。

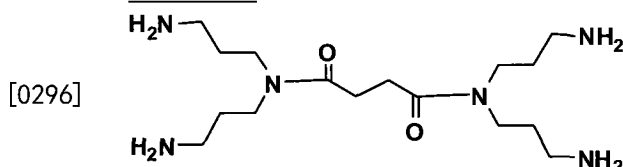
[0291] 向受四-Boc保护的N²,N²,N⁶,N⁶-四(3-氨基丙基)吡啶-2,6-二羧酰胺(11.1g,0.014mol)在80mL二氯甲烷中的溶液加入三氟乙酸(21.6mL,0.28mol)。将反应在室温下搅拌3小时。在减压下除去溶剂并将甲苯(100mL)加至残余物以形成非均相共沸混合物。在减压下除去溶剂和剩余的三氟乙酸。向残余物加入在二噁烷中的4N HCl(25mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟并且形成白色固体。将乙醚(150mL)加至混合物中并且过滤固体,用乙醚洗涤并且在高真空下干燥以得到定量收率的N²,N²,N⁶,N⁶-四(3-氨基丙基)吡啶-2,6-二羧酰胺,为五盐酸盐(8.02g)。MS m/e (MH⁺),计算值394.29,实测值394.3。

[0292] 实施例17:N¹,N¹,N⁶,N⁶-四(3-氨基丙基)己二酰胺



[0294] 使用上文对于 N^2, N^2, N^6, N^6 -四(3-氨基丙基)吡啶-2,6-二羧酰胺所述的相同程序制备标题化合物。在真空下干燥后,获得6.03g N^1, N^1, N^4, N^4 -四(3-氨基丙基)己二酰胺四盐酸盐,为白色固体(78%)。MS m/e (MH^+), 计算值373.33, 实测值373.4。

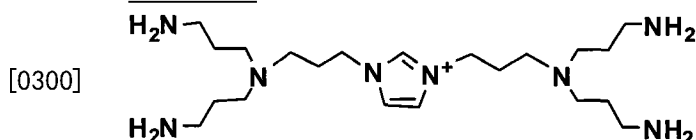
[0295] 实施例18: N^1, N^1, N^4, N^4 -四(3-氨基丙基)琥珀酰胺



[0297] 将3,3'-脲二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯(15.0g,0.045mol)和二异丙基乙胺(8.6mL,0.0495mol)在200mL二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却至4℃。将琥珀酰氯(2.68mL,0.0226mol)溶解于50mL二氯甲烷中并且逐滴加至3,3'-脲二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯的溶液。在添加过程中将内部温度保持在4℃或以下。添加后,将反应物升温至室温并搅拌2小时。将反应溶液用1N HCl和盐水的1:1混合物(2x150mL)、饱和 $NaHCO_3$ 溶液(200mL)和盐水(200mL)洗涤。经 $MgSO_4$ 干燥有机相并浓缩。在硅胶柱(在二氯甲烷中的5-10%甲醇)上浓缩粗产物以得到14.92克受t-Boc保护的 N^1, N^1, N^4, N^4 -四(3-氨基丙基)琥珀酰胺,为褐色固体(88.6%)。

[0298] 将受四-Boc保护的 N^1, N^1, N^4, N^4 -四(3-氨基丙基)琥珀酰胺(14.9g,0.02mol)在4N HCl的二噁烷溶液(100mL,0.4mol)中的溶液在室温下搅拌过夜。在溶液中形成沉淀。将乙醚(100mL)加至反应混合物中。将浆液在室温下搅拌30min。在氮气层下过滤固体并用乙醚洗涤(3x100mL)。去除残余物溶剂后,获得定量收率的所需产物,为四氢盐酸盐。MS m/e (MH^+), 计算值345.29, 实测值345.3。

[0299] 实施例19:1,3-二(3-(二(3-氨基丙基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓



[0301] 向1,3-二(3-(二(3-碘丙基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物(5.02g,9.4mmol)在100mL乙腈中的溶液加入3,3'-脲二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯(6.25g,18.8mmol),然后加入二异丙基乙胺(4.08mL,23.5mmol)。将反应在60℃下搅拌16小时。在减压下去除溶剂。通过快速色谱法纯化粗产物(硅胶,在含有1%三甲胺的二氯甲烷中的15%甲醇)。获得1,3-二(3-(二(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物,为白色固体(5.8g,66%)。MS m/e (MH^+), 计算值811.6, 实测值811.7。

[0302] 将1,3-二(3-(二(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-鎓碘化物(5.5g,5.8mmol)在4N HCl的二噁烷溶液(58.6mL,234mmol)中的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下去除溶剂。加入甲苯(3x100mL)以形成非均相共沸混合物。去除甲苯和残留溶剂后,获得定量收率的所需产物,为六盐酸盐。MS m/e (MH^+), 计算值411.39, 实测值411.4。

[0303] 实施例20:咪唑鎓交联剂的合成

[0304] 联咪唑-n-烷烃的合成。制备Na-咪唑(0.1mol)(咪唑钠衍生物,Aldrich 197637, CAS 5587-42-8)在100mL THF中的溶液。加入适当量的二烷基溴并将混合物在室温下搅拌过夜。滤掉固体并在真空下干燥滤液。通过柱色谱法使用500g二氧化硅和乙酸乙酯来纯化产物。所得收率为50-80%。¹H NMR和质谱来鉴定产物。

[0305] 1-烷基-3-(1-溴烷基)咪唑鎓溴化物的合成。将二溴烷烃(0.3mol)置于配备有顶置式搅拌器的三颈烧瓶中。加入丙酮以使所得溶液为3M。将烷基咪唑(0.03mol)溶解于丙酮以产生2M溶液。将其加至烧瓶中并将反应在45-50℃搅拌过夜。第二天,真空除去丙酮并使用500g硅胶和90:10CH₂Cl₂:MeOH通过柱色谱法纯化产物。收率在60-70%材料的范围内,其从澄清油状物到白色固体变化。通过¹H NMR和质谱鉴定产物。

[0306] 用1,3-二烷基咪唑鎓溴化物修饰的聚合物的合成。将所需聚胺支架凝胶溶解于水中并用等摩尔的NaOH溶液中和。将适当量的1,3-二烷基咪唑鎓溴化物在甲醇中的溶液加至聚胺溶液。将混合物加热至75℃持续24小时。冷却至室温后,通过将凝胶暴露于2X甲醇洗涤液、0.5M HCl洗涤液和2X水洗涤液来洗涤修饰的聚胺凝胶。每次洗涤包括将凝胶搅拌30分钟,暴露于洗涤溶剂、离心并将上清液倾析出,并加入洗涤溶剂的工艺。最终水洗涤后,将凝胶置于冷冻干燥器中以除去水。将凝胶作为白色的松散材料分离。

[0307] n-烷基联咪唑的合成。将咪唑钠衍生物(27g,0.29mol)和四丁基硫酸氢铵(2.2g,6mmol)(均从Aldrich市售可得)称重到1L三颈烧瓶中。将顶置式搅拌器、具有干燥惰性气氛的进料装置的冷凝器安装至烧瓶。其它颈口配置有橡胶隔片。将无水THF(250mL)加至烧瓶中并且在室温下搅拌1小时。加入在50mL THF中的适当量的烷基二溴化物(1,12二溴十二烷,16.g,0.049mol)。搅拌3-5天并用TLC监控进展,滤掉固体,在减压下干燥滤液以产生油状物。通过加入CH₂Cl₂并用水洗涤五次,然后用无水硫酸镁洗涤有机层来纯化产物。通过TLC(10%MeOH,90%CH₂Cl₂)监控纯度,直至不存在起始咪唑。所得产率在80-90%范围内。¹H NMR(CD₃OD,25℃,δ(ppm)):7.62(s),7.1,6.90(咪唑),4.0(tr),1.8(br),1.25(br,烷烃)。将类似合成程序用于1,10-二溴癸烷。

[0308] 二(1-溴烷基咪唑鎓溴化物)烷烃的合成。在干燥的密封圆底烧瓶中,取适当量的二溴烷烃(二溴十二烷48.7g,0.14mol),并且加入49g丙酮、1g MeOH作为溶剂。向其中逐滴加入新鲜制备的n-烷基联咪唑(10g,0.033mol)。将其在55℃加热2-3天。通过将产物沉淀来分离产物。将反应溶液冷却至室温,然后将其缓慢加至快速搅拌的含有250mL己烷的玻璃烧杯中。产物形成沉淀油状物。除去己烷,并且将沉淀用下列溶剂搅拌/洗涤以除去过量二溴烷烃;乙酸乙酯和乙醚。将白色沉淀置于真空烘箱中以除去过量有机溶剂。

[0309] 收率在60%范围内。¹H NMR(CD₃OD,25℃,δ(ppm)):9.1(s),7.7(咪唑鎓),4.21(tr,-CH₂-咪唑鎓),3.4(-CH₂Br),1.9(br),1.4(br,烷烃)。使用类似合成程序制备所有联咪唑鎓烷基卤交联剂例如联咪唑鎓C₁₀交联剂、联咪唑鎓C₁₂交联剂、联咪唑鎓C₁₂核心C₃交联剂。

[0310] 实施例21:交联剂二-1-烷基-4,4'-三亚甲基二(1-甲基哌啶)配体的合成

[0311] 将42.34g(0.20mol)二溴丙烷和20mL甲醇称量到圆底烧瓶中。将烧瓶加热至55℃持续15-20分钟。然后将10.0g(0.041mol)4,4'-三亚甲基二(1-甲基哌啶)加至溶液中。将反应混合物搅拌12小时并且通过去除热停止反应,然后冷却至室温。通过将反应溶液沉淀到丙酮:己烷3:1的溶液中然后过滤并用己烷洗涤,来分离产物。产量为24.6g(91%收率)。通过¹H NMR和质谱法来鉴定产物。

[0312] 实施例22:针对含有配体的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)聚合物的合成的单体途径

[0313] 在具有8mL小瓶4x6库格式中进行通过单体途径对含有配体的BTA聚合物的合成途径。市售获得N- α -(叔丁氧基羰基)-L-色氨酸N-琥珀酰亚胺酯(Boc-Trp-Osu) (TCI America CAS 3392-11-8)。以两步工艺进行合成。

[0314] 步骤1(用配体修饰的BTA的制法)。75wt.%的N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺(C₄BTA)在N-甲基吡咯烷酮(NMP)中的溶液配送到小瓶中,然后加入配体溶液(20wt.%于NMP中)。将小瓶密封并且将混合物在80℃下搅拌,在500RPM下搅拌18小时,然后冷却至室温,使用MS证实配体至C₄BTA的连接。C₄BTA、NMP和Boc-Trp-Osu使用的量在下表中列出。

[0315] 步骤2(交联所修饰的BTA单体)。随后用纯净的1,10-二溴癸烷(DBD)或表氯醇(ECH)处理C₄BTA-配体混合物。将反应密封并在以500RPM搅拌下于80℃加热18小时直至反应混合物胶化。用甲醇(2x)、1M NaOH溶液、水(3x)、然后冷冻干燥洗涤胶化的样品。用于反应物的量在下表中列出。

[0316]

制法#			
C ₄ BTA		NMP	
		Boc-Trp-OSu	
100-A1	911.14	1459.15	288.86
100-A2	734.37	2107.32	465.63
100-A3	529.07	2860.07	670.93
100-A4	339.34	3555.74	860.66

样品#	胺单体	配体	交联剂	胺：交联剂 摩尔比	配体：胺 与BTA的 摩尔比	100-A1(mg)	100-A2(mg)	100-A3(mg)	100-A4(mg)	交联剂(mg)	BA 结合	
											亲和力 A 测 (mmol/g)	量 B 测 定 (mmol/g)
34-A1	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:2	1:0.25	650.435	0	0	0	130.28	0.47	2.95
34-A2	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:4	1:0.25	650.435	0	0	0	260.56	0.41	0.62
34-A3	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:6	1:0.25	650.435	0	0	0	390.85	0.37	0.68
34-A4	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:8	1:0.25	650.435	0	0	0	521.13	0.36	1.01
34-B1	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:2	1:0.5	0	0	0	0	104.69	0.44	2.42
34-B2	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:4	1:0.5	0	0	0	0	209.38	0.42	1.26
34-B3	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:6	1:0.5	0	806.535	0	0	314.06	0.38	1.23
34-B4	BTA	Boc-Trp-OSu	ECH	1:8	1:0.5	0	806.535	0	0	418.75	0.37	1.15
35-A1	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:1	1:0.5	0	806.535	0	0	211.27	0.57	3.20
35-A2	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:2	1:0.25	0	806.535	0	0	422.54	0.65	2.31
35-A3	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:3	1:0.25	0	0	0	0	633.81	0.55	1.06
35-A4	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:4	1:0.25	0	0	0	0	845.09	N/A	1.81
35-B1	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:1	1:0.5	0	0	1013.94	0	169.77	0.58	2.80
35-B2	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:2	1:0.5	0	0	1013.94	0	339.54	0.63	1.74
35-B3	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:3	1:0.5	0	0	1013.94	0	509.30	0.46	0.63
35-B4	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:4	1:0.5	0	0	1013.94	0	679.07	0.48	0.76
35-C1	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:1	1:1	0	167.56	0	0	125.25	N/A	1.12
35-C2	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:2	1:1	0	167.56	0	0	250.51	0.54	0.88
35-C3	BTA	Boc-Trp-OSu	DBD	1:3	1:1	0	167.56	0	1119.46	375.76	0.54	0.83

*Boc-Trp-OSu 是 2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-1H-吡啶-3-基)-1 氧代丙基
由单体途径制备的动物样品如下。

[0317]

样品#	配体	胺: 交联剂摩尔 比	配体: 胺摩尔 比	BTA(mg)	配 体 (mg)	NMP(u L)	交联剂 (mg)	BA 结合		BA 结合	BA 结合	BA 结合	BA 结合
								A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 (mmol/g)	鼠 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁 酸%*	溶胀(g/g)
36-A1	Boc-Trp-Osu	1	0.25	3037.1	962.9	4731.4	2879.1	0.57	3.20	0.62		12.0	0.92
37-A1	Boc-Trp-Osu	1	0.25	5315	1685	1685	5038.4	0.58	3.28	0.51		17.7	0.80
38-B1	Trp(36-A1 De-Boc)	1	0.25	3037.1	962.9	4731.4	2879.1	0.59	3.27	0.55		14.8	0.62
39-A1	两性性	0.33	0.25	2994.77	1005.2	18579.1	N/A	0.67	1.57	0.28		31.9	0.81

* 粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%: 即
(胆酸 + 鹅脱氧胆酸) x 100/
(胆酸 + 鹅脱氧胆酸 + 3-OH-12 氧代-胆烷酸 + 脱氧胆酸 + 石胆酸)

[0318] de-Boc Trp动物样品(38-B1)的制备。在将Boc-Trp-OSu配体连接到如上所述的聚合物上之后,用在二噁烷中的HCl (4M)的两次额外洗涤处理聚合物。然后在冷冻干燥之前用水、10vol. %NH₄OH (2x) 和水 (3x) 洗涤聚合物。

[0319] 实施例23: 针对含配体的C₄BTA聚合物的支架途径

[0320] 通过将纯净C₄BTA与在N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 中的50wt. % 1,10-二溴癸烷 (DBD) 混合来制备支架。加入额外的NMP以得到等于37.5wt. % 的交联剂和C₄BTA的总浓度。将混合物

在70℃加热,在400RPM搅拌直至混合物形成凝胶。继续加热凝胶,总计22小时,然后冷却。将固体在甲醇中研磨,用甲醇、1M NaCl、MeOH、水(3x)洗涤,然后冷冻干燥以得到胶粘粒子。

[0321] 将支架放置在具有8mL小瓶的4x 6库平板中。向其加入20wt.%配体(噻唑鎓)在NMP中的配体。用NMP填充小瓶以实现2.5mL的总体积。将混合物在80℃下搅拌18小时,以500RPM搅拌。冷却反应,用甲醇、1M NaOH和水洗涤,然后冷冻干燥。用于反应的量如下。

[0322]

样品#	胺单体	配体	交联剂	胺: 交联剂摩尔比	配体: 胺摩尔比	BTA-DB D 支架 (mg)	配 体 (mg)	NMP(μL)	BA 结合 和力 A 测定 (mmol/g)	BA 结合 量 B 测定 (mmol/g)
40-A1	BTA	无	DBD	0.625	0	300	0	2380	0.60	3.29
40-A2	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.04	300	5.78	2374.22	0.60	3.29
40-A3	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.08	300	11.56	2368.44	0.61	3.27
40-A4	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.12	300	17.33	2362.67	0.60	3.23
40-A5	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.16	300	23.11	2356.89	0.60	3.21
40-A6	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.2	300	28.89	2351.11	0.61	3.20
40-B1	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.25	300	36.11	2343.89	0.60	3.23
40-B2	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.3	300	43.33	2336.67	0.60	3.17
40-B3	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.35	300	50.56	2329.44	0.61	3.22
40-B4	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.4	300	57.78	2322.22	0.60	3.20
40-B5	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.45	300	65.00	2315	0.59	3.12
40-B6	BTA	噻唑鎓	DBD	0.625	0.5	300	72.22	2307.78	0.61	3.16

[0323] 由支架途径制备的动物样品如下列出:

样品#	配体	溶剂	胺: 交联剂摩尔 比	配体: 胺摩尔比	BTA-DB D 支 架 (mg)	配 体 (mg)	溶剂(uL)
41-A2	两性性	NMP	0.625	0.25	3000	399.4	28410.6
41-A1	两性性	NMP	0.625	0.1	3000	159.8	28650.2
41-B2	Boc-Trp-Osu	NMP	0.625	0.25	3000	377.3	28432.7
42-A1	色胺	NMP	0.625	0.25	3000	261.4	18548.6
43-A3	噻唑鎓	NMP	0.625	0.25	3000	358.1	18451.9
37-A3	噻唑鎓	NMP	0.625	0.5	3000	716.2	18093.8
44-B6	C ₁₀ 吡啶鎓	NMP	0.625	0.25	3000	356.4	38453.6
43-A2	3-(2-溴乙基)咪唑	NMP	0.625	0.1	3000	84.2	18725.8
44-A1	C ₃ 噻吩鎓	DMSO	0.625	0.25	3000	361	18449
44-A2	C ₃ 噻吩鎓	DMSO	0.625	0.5	3000	721.9	18088.1
45-A1	(3-溴丙基)三甲 基溴化铵	DMSO	0.625	0.25	5000	408.77	17608.23
45-A2	C ₃ 甲基咪唑鎓	DMSO	0.625	0.25	5000	447.92	17569.08
45-A3	C ₃ 吡咯烷鎓	DMSO	0.625	0.25	5000	435.44	17581.56
45-A4	C ₃ 苯并-噻唑鎓	DMSO	0.625	0.25	5000	527.87	17489.13
45-A5	C ₃ 甲基噻唑鎓	DMSO	0.625	0.25	5000	620.35	17396.65

[0324]

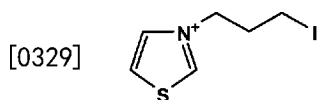
样品#	BA 结合 亲和力	BA 结合 容量	BA 结合 保留度	胆汁酸结 合	溶 胀 (g/g)
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁 酸%*	
41-A2	0.65	3.17	0.58	4.3	1.29
41-A1	0.64	3.25	0.62	5.7	1.00
41-B2	0.64	3.11	0.51	3.0	1.50
42-A1	0.62	3.25	0.60	8.1	0.64
43-A3	0.62	3.23	0.73, 0.42	6.4, 5.2	1.33
37-A3	0.59	2.99	0.35	6.4	8.30
44-B6	0.59	3.04	0.55	9.0	24.20
43-A2	0.62	3.25	0.67	6.1	N/A
44-A1	0.62	3.26			1.23
44-A2	0.63	3.16			0.75
45-A1	0.62	3.26			0.59
45-A2	0.62	3.27			0.56
45-A3	0.62	3.23			0.89
45-A4	0.62	3.23			0.40
45-A5	0.62	3.20			0.52

[0325] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

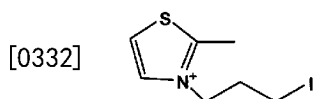
[0326] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x100/

[0327] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0328] 实施例24:噻唑鎓:3-(3-碘丙基)噻唑-3-鎓

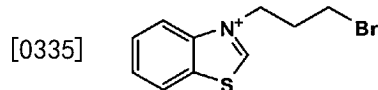


[0330] 使用如上所述的相同程序制备标题化合物。将噻唑(4g, 0.047mol)和二碘丙烷(27.2mL, 0.24mol)在乙腈(15mL)中回流5小时,然后在室温下继续搅拌过夜。通过过滤除去白色沉淀。向滤液加入乙醚100mL。在冷库中冷却混合物过夜。过滤固体并且用乙腈(20mL)、然后用醚(3x30mL)洗涤。在减压下干燥后,获得17g(95%)所需产物,为黄色固体。MS m/e (MH⁺), 计算值253.95, 实测值254.0。¹H NMR确定结构。

[0331] 实施例25:C₃甲基噻唑鎓:3-(3-碘丙基)-2-甲基噻唑-3-鎓

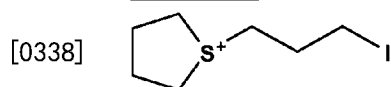
[0333] 向2-甲基噻唑(3.0g, 0.03mol)在乙腈(15mL)中的溶液加入二碘丙烷(17.4mL, 0.15mol)。将反应物回流5小时,然后在室温下继续搅拌过夜。通过过滤除去白色沉淀。向滤液加入乙醚(100mL)。白色晶体形成。在冷库中冷却混合物过夜。过滤固体并用乙腈(20mL)、然后用乙醚(3x30mL)洗涤。在减压下干燥后,获得8.41g产物,为白色固体(71%)。MS m/e (MH^+), 计算值267.97, 实测值268.0。 1H NMR确定结构。

[0334] 实施例26: C_3 苯并噻唑鎓:3-(3-溴丙基)苯并[d]噻唑-3-鎓



[0336] 使用如上所述的相同程序制备标题化合物。将苯并噻唑(22.5mL, 0.2mol)和1,3-二溴丙烷(102mL, 1mol)回流48小时以提供35.5g所需产物,为黄色固体(69%)。MS m/e (MH^+), 计算值257.98, 实测值258.0。 1H NMR确定结构。

[0337] 实施例27: C_3 噻吩鎓配体:1-(3-碘丙基)四氢-1H-噻吩鎓



[0339] 将四氢噻吩(3.0g, 0.034mol)和二碘丙烷(7.86mL, 0.068mol)在乙腈(3.4mL)中的混合物在65℃下搅拌过夜。过滤固体并用乙腈(3x10mL)洗涤。在真空下干燥后,获得所需产物,为白色固体(6.13g, 47%)。MS m/e (MH^+), 计算值256.99, 实测值257.0。 1H NMR确认该结构。

[0340] 实施例28: C_{10} 吡啶鎓配体:1-溴癸基-N-吡啶鎓溴化物的合成

[0341] 于30℃、在5小时内向剧烈搅拌的装有1,10-二溴癸烷(337.2mL; 1.5mmol)的烧瓶中逐滴加入吡啶的丙酮溶液(50vol.%; 16.2mL; 0.1mmol)。添加完成后,将混合物加热至45℃持续18小时。将反应混合物略微冷却并且经布氏漏斗过滤所得的白色沉淀。用己烷(3x100mL)彻底洗涤产物并且真空干燥。通过 1H NMR和质谱法来鉴定产物。

[0342] 实施例29: 咪唑-n-烷烃配体的合成

[0343] Na-咪唑(0.1mol) (咪唑钠衍生物, Aldrich 197637, CAS 5587-42-8)在100mL THF中的溶液。加入适当量的二烷基溴并将混合物在室温下搅拌过夜。滤掉固体并在真空下干燥滤液。通过柱色谱法使用500g二氧化硅和乙酸乙酯来纯化产物。所得收率为50-80%。通过 1H NMR和质谱法来鉴定产物。

[0344] 实施例30: C_3 甲基咪唑配体:1-甲基-3-(1-溴丙基)咪唑鎓溴化物配体的合成

[0345] 将二溴烷烃(0.3mol)放置在配置有顶置式搅拌器的三颈烧瓶中。加入丙酮以使所得溶液为3M。将甲基咪唑(0.03mol)溶解于丙酮以产生2M溶液。将其加至烧瓶中并将反应在45-50℃下搅拌过夜。第二天,真空除去丙酮并通过柱色谱法使用500g硅胶和90:10 CH_2Cl_2 : MeOH来纯化产物。收率在60-70%材料的范围内,其从澄清油状物至白色固体变化。通过 1H NMR和质谱法来鉴定产物。

[0346] 实施例31: 1-烷基甲基吡咯烷配体的合成

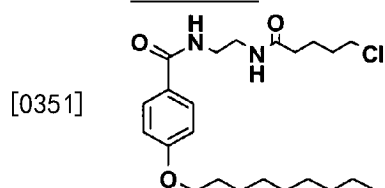
[0347] 将二溴烷烃(0.3mol)放置于配置有顶置式搅拌器的三颈烧瓶中。加入丙酮以使所得溶液为3M。将1-甲基吡咯烷溶液(0.03mol)溶解于丙酮以产生2M溶液。将其加至烧瓶中并将反应在55℃下搅拌过夜。分离方法取决于产物的形式,例如,当产物从溶液中沉淀出时,过滤固体并用丙酮洗涤,并且当产物为油状物时,真空除去丙酮并通过柱色谱法使用500g

硅胶和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 来纯化产物。收率在60-70%材料的范围内,其从澄清油状物至白色固体变化。通过 ^1H NMR和质谱法来鉴定产物。

[0348] 实施例32:用1,3-二烷基咪唑鎓溴化物配体修饰的聚合物的合成

[0349] 将所需聚胺支架凝胶溶解于水中并用等摩尔的 NaOH 溶液中和。将适当量的1,3-二烷基咪唑鎓溴化物在甲醇中的溶液加至聚胺溶液。将混合物加热至 75°C 持续24小时。冷却至室温后,通过将修饰的聚胺凝胶暴露于2X甲醇洗涤液、0.5M HCl 洗涤液和2X水洗涤液来洗涤修饰的聚胺凝胶。在每次洗涤中,将凝胶搅拌30分钟,暴露于洗涤溶剂,并离心;将上清液倾析出,并将洗涤溶剂加至凝胶。最终水洗涤后,将凝胶置于冷冻干燥器中以除去水。将凝胶作为白色的松散材料分离。

[0350] 实施例33:两亲性配体:N-(2-(5-氯戊酰胺基)乙基)-4-(壬基氧基)苯甲酰胺配体



[0352] 步骤A:1.4-(壬基氧基)苯甲酰氯。向4-(壬基氧基)苯甲酸(6.02g,0.0228mol)在100mL二氯甲烷中的悬浮液加入DMF(0.176mL,0.00228mol),然后加入亚硫酰氯(2.5mL,0.0342mol)。将反应在室温下搅拌2小时并变成澄清溶液。在减压下去除溶剂。在高真空下将残余物干燥过夜。获得产物(6.54克),为褐色油状物,其直接用于下一步骤。

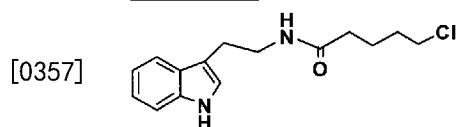
[0353] 步骤B:2-(4-(壬基氧基)苯甲酰氨基)乙基氨基甲酸叔丁基酯。将2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯(3.65g,0.0228mol)和二异丙基乙胺(4.76mL,0.0274mol)在100mL二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却至 4°C 。将4-(壬基氧基)苯甲酰氯(6.54g,0.0228mol)溶解于50mL二氯甲烷中并且逐滴加至2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯溶液。在添加期间将内部温度保持在 4°C 或以下。添加后,将反应物升温至室温并搅拌2小时。将混合物用1N HCl (2x150mL)、盐水(150mL)、饱和 NaHCO_3 溶液(150mL)和盐水(150mL)洗涤。经 MgSO_4 干燥有机相并浓缩。将粗产物通过硅胶柱(在二氯甲烷中的15%甲醇)。获得纯产物(9.1克),为白色固体(98%)。

[0354] 步骤C:2-(4-(壬基氧基)苯甲酰氨基)乙基氨基甲酸叔丁基酯。向2-(4-(壬基氧基)苯甲酰氨基)乙基氨基甲酸叔丁酯(9.1g,0.0224mol)在100mL二氯甲烷中的溶液加入三氟乙酸(17.25mL,0.224mol)。将反应在室温下搅拌16小时。在减压下去除溶剂。将甲苯(100mL)加至残余物中以形成非均相共沸混合物。在减压下除去溶剂和剩余的三氟乙酸。在高真空下干燥残余物直至没有其它重量变化(2天)。获得产物,为三氟乙酸盐,其直接用于下一步骤。

[0355] 步骤D:N-(2-(5-氯戊酰胺基)乙基)-4-(壬基氧基)苯甲酰胺。将来自前述步骤的2-(4-(壬基氧基)苯甲酰氨基)乙基氨基甲酸叔丁基三氟乙酸盐和二异丙基乙胺(11.7mL,0.0672mol)在150mL二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却至 4°C 。将5-氯代-戊酰氯(2.88mL,0.0224mol)溶解于50mL二氯甲烷中并且逐滴加至上述溶液。在添加期间将内部温度保持在 4°C 或以下。添加后,将反应物升温至室温并搅拌2小时。然后将其用150mL二氯甲烷溶解。将混合物用1N HCl (2x300mL)、盐水(300mL)、饱和 NaHCO_3 溶液(300mL)和盐水(300mL)洗涤。经 MgSO_4 干燥有机相并浓缩。将粗产物在乙腈中重结晶以得到纯的N-(2-(5-氯戊酰胺基)乙基)-4-(壬基氧基)苯甲酰胺,为白色固体(9.36g,98%)。MS(EI) m/e (MNa^+),计算值(对于

$C_{23}H_{37}ClN_2O_3Na^+$) 447.24, 实测值447.21。

[0356] 实施例34:色胺配体:N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-5-氯戊酰胺



[0358] 将2-(1H-吲哚-3-基)乙胺(5.10g, 0.032mol)和二异丙基乙胺(7.23mL, 0.042mol)的100mL二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却至4℃。将5-氯代-戊酰氯(4.2mL, 0.32mol)溶解于50mL二氯甲烷中并且逐滴加至2-(1H-吲哚-3-基)乙胺的溶液。在添加期间将内部温度保持在4℃或以下。添加后,将反应物升温至室温并搅拌2小时。将混合物用1N HCl(2x150mL)、盐水(150mL)、饱和NaHCO₃溶液(150mL)和盐水(150mL)洗涤。经MgSO₄干燥有机相并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,在二氯甲烷中的15%甲醇)纯化粗产物。获得纯产物(7.9克),为黄色固体(89%)。MS m/e (MH⁺), 计算值279.13, 实测值279.16。可使用该合成,通过用适当的胺反应物取代2-(1H-吲哚-3-基)乙胺制备来其它基于氨基酸的配体(例如,使用3-甲基丁-1-胺以制备Leu基配体)。

[0359] 实施例35:DMP 504比较实施例

[0360] 在氮气下、将二溴癸烷(12.10g, 0.039mol)与甲醇(13mL)和N,N-二甲基甲酰胺(13mL)配送到具有机械搅拌棒和回流冷凝器的圆底烧瓶(100mL)中。将二氨基己烷(4.55g, 0.039mol)加至烧瓶中并且在搅拌下将混合物回流。35分钟胶凝发生后并且停止机械搅拌。将所得凝胶在85℃下固化17小时。将所形成的聚合物溶胀并在水(两次, 80mL)、甲醇(两次, 80mL)、水(两次, 80mL)、乙醇(一次, 500mL)、水(一次, 100mL)、HCl(1M, 80mL)、乙醇(500mL)和水(100mL)研磨并且冻干直至干燥。

[0361]

样品#	胆汁酸结合亲和力	胆汁酸结合容量	胆汁酸结合保留度	
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	
46-A1	0.52	2.60	6.22	4.6

[0362] 实施例36:用1,3-二氯丙醇(DCP)合成N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-二氨基十二烷(C₁₂BTA)、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,10-二氨基癸烷(C₁₀BTA)、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,8-二氨基辛烷(C₈BTA)、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,4-二氨基丁烷(C₄BTA)小珠

[0363] 在半连续平行聚合反应器(SCPPR)中进行C₁₂BTA-DCP、C₁₀BTA-DCP、C₈BTA-DCP、C₄BTA-DCP小珠的合成。将C₄BTA、C₈BTA、C₁₀BTA和C₁₂BTA单体分散于11mL玻璃管中并在冰浴中冷却至5℃并且加入水。将盐酸(HCl, 37wt.%水溶液)缓慢加至该溶液中,然后混合2分钟。将十二烷基苯磺酸钠盐(DDS)(分子量(MW) 348.48, 15wt.%于水中)和交联剂1,3-二氯丙醇(DCP)(MW 128.99)加至溶液中,然后混合5分钟。然后将庚烷和司盘80(MW 428.60, 15wt.%于庚烷中)的有机层加至水溶液中。将测试管装载到SCPPR中,密封,并加压至70磅/平方英寸(psi)(4.83x10⁵Pa)。将反应物在75℃反应,搅拌(400rpm)17小时。然后将所得固体聚合物小珠在乙醇中溶胀,用(1) HCl水溶液(1M)、(2) 水、(3) NaOH(1M)、(4) 水(3X)洗涤并且冻干直至干燥。在下表中详细描述了各种合成实验。

[0364]

	水层						有机层		
	单体		溶剂	酸	表面活性剂	交联剂	溶剂	表面活性剂	
样品#	BTA 核心	BTA wt.(mg)	水(mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	DCP (mg)	庚 烷 (Mg)	司盘 80 (mg)	聚合物产 物
47-A1	C ₁₀	400	949.2	0.0	6.8	218.9	1947.7	155.8	小珠
47-A2	C ₁₀	400	965.5	0.0	13.8	218.9	1981.2	158.5	小珠
47-A3	C ₁₀	400	982.5	0.0	21.1	218.9	2016.0	161.3	小珠
47-A4	C ₁₀	400	1000.0	0.0	28.6	218.9	2052.0	164.2	凝胶
47-A5	C ₁₀	400	1035.6	36.4	7.4	218.9	2125.1	170.0	小珠
47-A6	C ₁₀	400	1053.5	36.4	15.0	218.9	2161.7	172.9	小珠
47-B1	C ₁₀	400	1071.9	36.4	23.0	218.9	2199.6	176.0	小珠
47-B2	C ₁₀	400	1091.1	36.4	31.2	218.9	2238.9	179.1	小珠
47-B3	C ₁₀	400	1363.9	36.4	18.2	218.9	2798.6	223.9	凝胶
47-B4	C ₁₀	400	1053.5	36.4	15.0	218.9	2161.7	172.9	小珠
47-B5	C ₁₀	400	834.4	36.4	12.8	218.9	1712.1	137.0	小珠
47-B6	C ₁₀	400	671.4	36.4	11.2	218.9	1377.8	110.2	凝胶
47-C1	C ₁₀	400	1122.1	72.9	8.0	218.9	2302.5	184.2	小珠
47-C2	C ₁₀	400	1141.4	72.9	16.3	218.9	2342.2	187.4	凝胶
47-C3	C ₁₀	400	1161.4	72.9	24.9	218.9	2383.2	190.7	小珠
47-C4	C ₁₀	400	1182.2	72.9	33.8	218.9	2425.8	194.1	小珠
48-A1	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	120.3	2149.9	172.0	小珠
48-A2	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	180.5	2149.9	172.0	小珠
48-A3	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	240.7	2149.9	172.0	小珠
48-A4	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	300.9	2149.9	172.0	小珠
48-A5	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	172.0	小珠
48-A6	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	172.0	小珠
48-B1	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	172.0	小珠
48-B2	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	172.0	凝胶
48-B3	C ₁₂	400	949.2	0.0	6.8	204.6	1947.7	155.8	凝胶
48-B4	C ₁₂	400	965.5	0.0	13.8	204.6	1981.2	158.5	凝胶
48-B5	C ₁₂	400	982.5	0.0	21.1	204.6	2016.0	161.3	凝胶
48-B6	C ₁₂	400	1000.0	0.0	28.6	204.6	2052.0	164.2	小珠
48-C1	C ₁₂	400	1030.0	34.1	7.4	204.6	2113.5	169.1	小珠
48-C2	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	172.0	小珠
48-C3	C ₁₂	400	1066.1	34.1	22.8	204.6	2187.6	175.0	凝胶
48-C4	C ₁₂	400	1085.1	34.1	31.0	204.6	2226.7	178.1	凝胶
48-C5	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	10.7	凝胶
48-C6	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	50.2	凝胶
48-D1	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	89.6	小珠
48-D2	C ₁₂	400	1047.7	34.1	15.0	204.6	2149.9	129.0	小珠
48-D3	C ₁₂	400	1110.8	68.1	7.9	204.6	2279.3	182.3	小珠
48-D4	C ₁₂	400	1129.9	68.1	16.1	204.6	2318.6	185.5	小珠
48-D5	C ₁₂	400	1149.7	68.1	24.6	204.6	2359.3	188.7	小珠
48-D6	C ₁₂	400	1170.3	68.1	33.4	2401.4	192.1	204.6	凝胶
49-A1	C ₄	400	1076.9	46.1	15.4	277.1	2209.7	176.8	凝胶/小珠
49-A2	C ₄	400	1128.7	46.1	37.6	277.1	2316.2	185.3	凝胶/小珠

[0365]

49-A3	C ₄	400	1185.9	46.1	62.1	277.1	2433.5	194.7	小珠
49-A4	C ₄	400	1249.1	46.1	89.2	277.1	2563.2	205.1	小珠

[0366] 实施例37: 体内研究的C₁₂BTA-DCP、C₁₀BTA-DCP、C₈BTA-DCP、C₄BTA-DCP小珠合成[0367] 将配备有顶置式搅拌器、冷凝器和温度计的250mL三颈圆底烧瓶装入C₁₂BTA (5.0g,

11.66mmol) 和水 (11.39mL)。将所得混合物在冰浴中搅拌5分钟。在2分钟时间段内缓慢加入盐酸 (1.15mL, 11.66mmol, 37wt. % 于水中)。将混合物在冰浴中搅拌额外2分钟, 然后将其除去。然后将DDS (1.24mL, 15wt. % 于水中) 加至上述混合物中并搅拌2分钟。加入1,3-二氯代-2-丙醇 (2.56g, 19.83mmol)。然后加入庚烷 (21.59mL) 和司盘80溶液 (20.32mL, 15wt. % 于庚烷中)。将终混合物用顶置式搅拌器以220rpm搅拌并且在75℃的油浴中加热。反应物的内部温度为70℃。3小时后, 进行迪安-斯达克 (Dean-Stark) 处理以使用庚烷和水的共沸混合物 (在80℃) 除去水。在混合物温度达到100℃后或当所有在反应混合物中的水被收集时停止反应。

[0368] 将反应混合物冷却至室温, 停止搅拌, 并且弃去有机层。将小珠用150mL异丙醇洗涤, 然后用HCl (150mL, 1.0M) 洗涤1次, 用水洗涤1次, 用NH₄OH (150mL, 10wt. % 于水中) 洗涤两次, 用饱和NaCl水溶液洗涤一次, 并用水洗涤三次。将小珠冻干48小时。将终产物以80% 收率 (4.9g) 分离。下面详述各种合成实验。

[0369] 样品51-D1的载酸量。由51-D1 (实施例37) 制备的分离干小珠放置于烧瓶中。使用1M HCl的水溶液, 将适当量的HCl加至小珠中以使所生成的小珠含有5、10、15和20重量比的氯化物。随后通过元素分析确定小珠中的氯化物含量并且发现分别为5、9、12和19wt. %。分别给予这些化合物的样品ID79-A1、79-A2、79-A3和79-A4。

[0370]

	水层						有机层		
	单体		溶剂	酸	表面活性剂	交联剂	溶剂	表面活性剂	
样品#	BTA 核心	BTA wt(mg)	水 (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	DCP (mg)	庚 烷 (Mg)	司盘 80 (mg)	聚合物 产物
50-A1	C ₁₂	1600	4191	136	60	818	8600	688	小珠
50-A2	C ₁₂	1600	4599	272	99	818	9437	755	小珠
51-A1	C ₄	2000	5678	231	203	1385	11651	932	小珠
51-B1	C ₈	2000	5300	196	76	1177	10877	870	小珠
51-C1	C ₁₀	2000	5267	182	75	1094	10808	865	小珠
51-D1	C ₁₂	2000	5239	170	75	1023	10750	860	小珠
52-A1	C ₈	7460	19770	731	282	4390	40568	3245	小珠
53-A1	C ₁₂	8250	21609	702	309	4219	44342	3547	小珠
54-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	1427	23176	1854	小珠
55-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	小珠
56-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	2595	23176	1854	小珠
57-A1	C ₁₂	25000	65482	2128	935	12786	134369	10750	小珠
58-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	3761	26874	2150	小珠
59-A1	C ₄	5000	14731	577	737	3464	30227	2418	小珠
60-A1	C ₁₂	10000	26193	851	374	5115	53748	4300	小珠
61-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2557	26874	2150	小珠
62-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2557	26874	2150	小珠
63-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	1427	23176	1854	小珠
64-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	小珠
65-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	2595	23176	1854	小珠
66-A1	C ₁₂	10000	26193	851	374	5115	53748	4300	小珠
67-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	1956	26874	2150	小珠
68-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2256	26874	2150	小珠
69-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2407	26874	2150	小珠
70-A1	C ₁₂	25000	65480	2125	935	10530	134370	10750	小珠
80-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2557	26874	2150	小珠
81-A2	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	小珠

[0371] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0372]

库	BTA 核心	BA 结合容量 B 测定 数 (mmol/g)	BA 结合亲和力 A 测定 数 (mmol/g)	BA 结合保留度 仓鼠 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁 酸%	磷酸盐 结合 B 测定 数 (mmol/g)	溶胀 (g/g)	粘性*
50-A1	C ₁₂	3.34	0.64	0.50	10.9		0.65	2
50-A2	C ₁₂	3.33	0.64	0.43	12.8		0.97	2
51-A1	C ₄	3.19	0.37	0.15	10.5		5.98	0
51-B1	C ₈	3.28	0.45	0.33	3.5		0.99	0
51-C1	C ₁₀	3.26	0.54	0.40	5.7		0.27	1
51-D1	C ₁₂	3.32	0.64	0.34	8.5		0.38	2
52-A1	C ₈	3.24	0.46	0.24	2.5	0.26	1.15	0
53-A1	C ₁₂	3.18	0.66	0.36	6.5		0.69	2
54-A1	C ₁₂	3.25	0.65	0.35	14.8	0.28	2.16	2
55-A1	C ₁₂	3.27	0.67	0.52	17.3	0.23	0.39	2
56-A1	C ₁₂	3.01	0.66	0.34	20.4	0.08, 0.10	0.82	0
57-A1	C ₁₂	3.03	0.67	0.38	18.8, 16.4	0.07	0.41	1
58-A1	C ₁₂	2.87	0.67	0.32	25.9	0.07	0.50	0
59-A1		3.17	0.39			0.61	3.09	
79-A1	C ₁₂	2.99	0.66	0.55	18.6		0.64	0
79-A2	C ₁₂	2.95	0.65	0.54	17.3		0.64	0
79-A3	C ₁₂	2.85	0.62	0.51	14.3		0.64	0
79-A4	C ₁₂	2.74	0.64				0.64	0
60-A1	C ₁₂	3.08	0.67	0.41	11.6		0.60	0
61-A1	C ₁₂	3.16	0.64		12.7		1.08	0
62-A1	C ₁₂	3.15	0.66				0.26	0
63-A1	C ₁₂	3.30	0.63				3.00	2
64-A1	C ₁₂	3.20	0.66				1.30	1
65-A1	C ₁₂	2.83	0.66				0.41	1
66-A1	C ₁₂	2.98	0.67				0.50	1
67-A1	C ₁₂	3.13	0.65				0.73	2
68-A1	C ₁₂	2.99	0.66				0.37	2

压至70psi。将反应在搅拌(400rpm)下于75℃运行17小时。然后将固体聚合物小珠在乙醇中溶胀,用HCl水溶液(1M)、水(3X)洗涤并且冻干直至干燥。在下表中详述了各种合成实验。

[0376]

		水层					有机层		
		单体	溶剂	酸	表面活性剂	交联剂	溶剂	表面活性剂	
样品#	BTA核心	BTA wt(mg)	水(mg)	HCl(mg)	DDS(mg)	C ₁₂ 核心/C ₃ 联咪唑鎓(mg)	庚烷(mg)	司盘 80(mg)	聚合物产物
71-A1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-A2	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-A3	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-A4	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-B1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-B2	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-B3	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-B4	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-C1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	凝胶
71-C2	C ₄	100	995	12	42	424	2986	239	凝胶
71-C3	C ₄	100	1124	12	48	491	3372	270	凝胶
71-C4	C ₄	100	1253	12	53	558	3758	301	凝胶
71-D1	C ₄	100	890	12	14	357	2670	214	凝胶
71-D2	C ₄	100	872	12	32	357	2615	209	凝胶

[0377]

71-D3	C ₄	100	853	12	50	357	2560	205	小珠
71-D4	C ₄	100	835	12	69	357	2505	200	凝胶
72-C1	C ₁₀	100	502	9	9	282	1507	15	凝胶
72-C2	C ₁₀	100	619	9	10	282	1857	68	凝胶
72-C3	C ₁₀	100	806	9	12	282	2419	153	凝胶
72-C4	C ₁₀	100	1156	9	16	282	3468	312	凝胶
72-D1	C ₁₀	100	960	9	0	282	2880	230	凝胶
72-D2	C ₁₀	100	1057	9	40	282	3172	254	小珠
72-D3	C ₁₀	100	1177	9	88	282	3530	282	凝胶
72-D4	C ₁₀	100	1326	9	149	282	3979	318	凝胶
73-B1	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	小珠
73-B2	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	小珠
73-B3	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	小珠
73-B4	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	小珠
73-D1	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	小珠
73-D2	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	小珠
73-D3	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	小珠
73-D4	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	小珠

[0378] 实施例39:用于体内研究的C₁₂BTA-C₁₂核心、C₃联咪唑鎓和C₄BTA-C₁₂核心、C₃联咪唑鎓小珠

[0379] 将配备有顶置式搅拌器、冷凝器和温度计的500mL三颈圆底烧瓶装入C₁₂BTA(5.0g 11.66mmol)和5.67mL水。将所得混合物在冰浴中搅拌5分钟。在2分钟时间段内缓慢加入盐

酸(1.15mL, 11.66mmol, 37wt. %于水中)。将混合物在冰浴中搅拌额外2分钟, 然后将其除去。然后将DDS(9.83mL, 15wt. %于水中)加至上述混合物中并搅拌2分钟。将式X-R₁-X(其中X是卤代例如氯代或溴代且R₁是C₁₂核心、C₃联咪唑鎓)的交联单体(32.94mL, 18.66mmol, 40wt. %于水中)、庚烷(82.74mL)和司盘80溶液(77.82mL, 15wt. %于庚烷中)的有机相加至混合物中。将终混合物用顶置式搅拌器以220rpm搅拌并且在75℃的油浴中加热。反应物的内部温度为70℃。3小时后, 进行迪安-斯达克处理以使用庚烷和水的共沸混合物(在80℃)除去水。这通过增加油浴的温度来实现。在混合物温度达到100℃或当所有在反应混合物中的水被收集时为工序的终末点。

[0380] 将反应混合物冷却至室温, 停止搅拌, 并且将有机层倾析出。将小珠用150mL异丙醇洗涤, 然后用HCl(150mL, 1.0M)洗涤1次, 用水洗涤1次, 用饱和NaCl水溶液洗涤一次, 并用水洗涤三次。将小珠冻干48小时。将终产物以80%收率(4.9g)分离。

[0381]

样品#	水层						有机层		聚合物产物
	单体		溶剂	酸	表面活性剂	交联剂	溶剂	表面活性剂	
	BTA核心	BTA wt (mg)	水(mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	C ₁₂ 核心、C ₃ 联咪唑鎓(mg)	庚烷(mg)	司盘80(mg)	
82-D3	C ₄	100	853	11.53	50.3	356	2560	204.8	小珠
74-A1	C ₄	2000	17069	231	1006	7139	51207	4097	小珠
75-A1	C ₄	3000	25603	346	1509	10709	76810	6145	小珠
76-A1	C ₄	6000	51207	692	3019	21418	153620	12290	小珠
77-A1	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285	小珠
77-A2	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285	小珠
78-A1	C ₁₂	5000	34510	426	1474	13177	103529	8282	小珠

[0382] 对于每种所生成的聚合物, 通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度, 并且在下表中报道结果。

[0383]

样品#	BTA核心	B测定(mmol/g)	A测定(mmol/g)	体内结合(mmol/g)	粪便中的初级胆汁酸%	溶胀(g/g)	粘性	配体嫁接的
77-A1	C ₁₂	2.74	0.62	0.49	9.6	32	0	
77-A2	C ₁₂	2.83	0.62	0.44	12.4	25	1	
75-A1	C ₄	3.06	0.54	0.34	3.7	25	1	

[0384] 实施例40: 用于体内研究的用C₄BTA和C₁₂核心、C₃联咪唑鎓交联剂制备的小珠的疏水性后聚合

[0385] 在工作台上按较大规模重复在实施例39中所述的样品82-D3(使用3g BTA C₄核心)。洗涤所生成的小珠且如上所述。将所得小珠进行下列程序。在11mL玻璃管中加入N-甲基吡咯烷酮(NMP)以溶胀C₄BTA交联的C₁₂核心、C₃联咪唑鎓小珠。加入疏水剂(1, 12-二溴十二烷或1-溴癸烷)且玻璃管配置有顶置式搅拌器, 密封, 并用氮气吹扫。将后聚合反应在75℃进行18小时。冷却后, 用乙醇稀释小珠, 并且通过用乙醇(2X)、1M HCl(2X)和水(3X)洗涤来纯化。通过冻干过夜来干燥小珠。

	样品#	小珠	1,12-二溴十二烷(g)	1-溴癸烷(g)	N-甲基吡咯烷酮(mL)
[0386]	83-A1	1.00	1.00		4.50
	83-A3	1.00	1.50		5.70
	84-A1	1.00		1.00	4.50
	84-A3	1.00		1.50	5.70

[0387] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

	样品#	B 测定 (mmol/g)	A 测定 (mmol/g)	仓鼠体内结合 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁酸%	溶胀 (g/g)
[0388]	83-A1	2.94	0.60			10.1
	83-A3	2.95	0.61	0.37	5.0	10.8
	84-A1	2.99	0.61			47.4
	84-A3	2.90	0.61			48.7

[0389] 实施例41:具有TMBMP-DBD(4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(10-溴癸基)-1-甲基哌啶鎓))的C₄BTA小珠的合成

[0390] 将配备有顶置式搅拌器、冷凝器和热电偶的1L反应器装入C₄BTA(7.24g 22.9mmol)、水(56.0mL)、乙腈(27.2mL)和DDS溶液(23.9mL,15wt.%于水中)。将混合物搅拌5分钟。获得均质溶液后,加入TMBMP-DBD(30.7g,36.6mmol)。将所得混合物搅拌额外的5分钟,然后加入庚烷(182.9mL)和司盘80溶液(172.0mL,15wt.%于庚烷中)。将终混合物用顶置式搅拌器以150rpm搅拌。在1小时内将外部油升温至75℃。反应物的内部温度为72-75℃。16小时后,进行迪安-斯达克处理以在80℃下除去乙腈和水。这通过增加油浴至95℃的温度来实现。在混合物温度达到95℃时或当所有在反应混合物中的水被收集时为工序的终末点。

[0391] 将反应混合物冷却至室温,停止搅拌,并且将有机层通过真空除去。将小珠用500mL乙醇洗涤两次并通过过滤来收集。将小珠真空干燥24小时,然后后聚合。以67%收率(25g)分离终产物。

[0392] 使用并行合成进行后聚合(一种进一步与卤化疏水性配体的反应)。将获自前述程序的NMP和干燥小珠放置在12mL测试管中。然后加入卤化疏水性配体溶液(20wt.%于NMP中)。如下表中汇总每种组分的量。用顶置式搅拌器将混合物在400rpm下搅拌5分钟,然后施加热至75℃持续16小时。将所生成的小珠用NMP洗涤两次、醇洗涤两次、0.5M HCl溶液洗涤三次、饱和NaCl溶液和水洗涤三次,然后在真空下干燥。

[0393]

样品#	疏水性配体	单体: 交联单体: 疏水性配体比	小珠	疏水性配体	NMP
			(mg)	(mg)	(mg)
85-A1	1,12-二溴十二烷	1:1.6:0.5	1000	99	4396
85-B1	1,12-二溴十二烷	1:1.6:1.5	1000	297	5187
86-A1	1-溴十二烷	1:1.6:0.5	1000	75	4300
86-B1	1-溴十二烷	1:1.6:1.5	1000	225	4902
87-B1	1,12-二氯十二烷	1:1.6:1.5	1000	216	4865
88-A1	1-氯辛烷	1:1.6:1	1000	90	4359
88-B1	1-氯辛烷	1:1.6:3	1000	269	5076

[0394] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0395]

样品#	疏水性配体	单体: 交联单体: 疏水性配体比	BA 结合 亲和力	BA 结合 容量	BA 结合 保留度	粪便中的 初级胆汁 酸%	溶胀
			A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)		(g/g)
85-A1	1,12-二溴十二烷	1:1.6:0.5	0.58	2.7			8
85-B1	1,12-二溴十二烷	1:1.6:1.5	0.6	2.6	0.46	10.7	6
86-A1	1-溴十二烷	1:1.6:0.5	0.59	2.72			43
86-B1	1-溴十二烷	1:1.6:1.5	0.63	2.56	0.48	8.3	39
87-B1	1,12-二氯十二烷	1:1.6:1.5	0.59	2.61	0.38	5.9	7
88-A1	1-氯辛烷	1:1.6:1	0.55	2.45			31
88-B1	1-氯辛烷	1:1.6:3	0.57	2.61	0.38	4.8	25

[0396] 实施例42:具有TMBMP-DBUD(4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(11-溴十一烷基)-1-甲基哌啶鎓))的C₄BTA小珠的合成

[0397] 使用并行合成进行具有TMBMP-DBUD的C₄BTA。将TMBMP-DBUD(438mg)配送到12mL玻璃管中,然后加入水(1,514mg)和C₄BTA(100mg)。在将C₄BTA与TMBMP-DBUD混合后,加入DDS(179mg,15wt. %于水中)。之后,将有机相的庚烷(2,733mg)和80溶液(2,667mg,15wt. %于庚烷中)。将反应混合物用顶置式搅拌器以400rpm搅拌。将小瓶盖上盖并在75℃下加热17小时。

[0398] 实施例43:具有TMBMP-DBD(4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(10-溴癸基)-1-甲基哌啶鎓))的C₁₂BTA的交联小珠的合成

[0399] 将配备有顶置式搅拌器、冷凝器和温度计的250mL三颈圆底烧瓶装入C₁₂BTA(1.63g,3.8mmol)和水(14.4mL)。将所得混合物在冰浴中搅拌5分钟并且缓慢加入盐酸(374μL,3.8mmol,37wt. %于水中)。除去冰浴后,然后将十二烷基苯磺酸钠盐(2.77mL,15wt. %于水中)加至上述混合物中并搅拌2分钟,然后加入4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(10-溴癸基)-1-甲基哌啶鎓)(5.09g,6.01mmol)。然后分别加入庚烷(40.8mL)和司盘80溶液(38.3mL,15wt. %于庚烷中)。将终混合物用顶置式搅拌器以170rpm搅拌并且在75℃的油浴中加热。反应物的内部温度为75℃。16小时后,进行迪安-斯达克处理以使用庚烷和水的共沸混合物(在80℃)除去水;这通过增加油浴至95℃的温度来实现。在混合物温度达到100℃时或当所有在反应混合物中的水被收集时为工序的终末点。

[0400] 将反应混合物冷却至室温,停止搅拌,并且将有机层倾析出。将小珠用乙醇洗涤两

次,用0.5M HCl溶液洗涤两次,用饱和NaCl水溶液洗涤一次,并用水洗涤两次。将小珠冻干48小时。

[0401]

样品#	单体: 交联单体比	BA 结合亲和力	BA 结合容量	BA 结合保留度	粪便中的初级胆汁酸%	溶胀
		A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓鼠 (mmol/g)		(g/g)
89-A1	1:1.6	0.58	2.72	0.28	3.7	33

[0402] 实施例44:通过预聚物路径对具有二溴癸烷的C₄BTA小珠的交联小珠的合成

[0403] 配备有顶置式搅拌器、回流冷凝器、氮气入口和Julabo FP88冷冻设备的Argonaut Advantage Series 3400 Process Chemistry工作站用于制备聚合物溶液。向250mL反应烧瓶加入50g (166.63mmol) 1,10-二溴癸烷和50g乙醇。将混合物以300rpm加热至50℃以确认1,10-二溴癸烷完全溶解于乙醇中。在单独的100mL烧杯中,加入32.965g (104.14mmol) C₄BTA和32.96g乙醇以制备50wt.% C₄BTA在乙醇中的溶液。然后将该溶液加至含有50wt.% 1,10-二溴癸烷的乙醇溶液的250mL反应烧瓶中。将反应在50℃下加热90分钟。反应粘度随时间增加但是没有胶凝发生。使用冷冻设备将反应冷却5分钟。然后将盐酸溶液(30.37mL 37wt.% 盐酸水溶液于65.9mL去离子水中)加至反应混合物以淬灭反应。使反应混合物冷却至室温,然后通过室温下操作的旋转蒸发仪去除乙醇。然后过滤所得预聚合物溶液以除去任何未反应的1,10-二溴癸烷。然后在下一步利用之前将溶液贮存于250mL具塞派热克斯玻璃瓶。酮热重分析确定溶液的百分比固体内容物并且发现其为58wt.%的预聚物水溶液。

[0404] 在配备有顶置式搅拌器、回流冷凝器、氮气入口和Julabo FP88冷冻设备的250mL Argonaut Advantage Series 3400 Process Chemistry工作站中进行小珠合成。矿油用作具有作为表面活性剂的10wt.% 司盘80的连续相。向反应器加入30g (21.5mmol) 的预聚合物溶液(58wt.% 于水中)。将反应烧瓶以300rpm搅拌并且加热至50℃。然后将先前制备的6.98mL (27.925mmol) 4M氢氧化钠加至反应烧瓶中并且允许混合1分钟。停止搅拌并且含有10wt.% 司盘80的101.17mL矿油溶液加至反应混合物中。以300rpm重新开始搅拌,将反应物温度升至60℃并且将反应物在惰性氮气气氛下继续搅拌17小时。借助于冷冻设备将反应物冷却至室温。然后将反应内容物转移至釉料滤器以除去过量连续相和离散相。用100mL己烷(2次)、100mL乙醇(2次)、100mL盐酸水溶液(0.5M)、100mL 10vol.% 氢氧化铵水溶液(2次)和最后100mL去离子水(3次)洗涤由此形成的小珠。然后将小珠真空干燥48小时以除去水。终产物重量为5.2克。

[0405] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0406]

样品#	BA 结合亲和力	BA 结合容量	BA 结合保留度	粪便中的初级胆汁酸 %	溶胀
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓鼠 (mmol/g)		(g/g)
90-A2	0.647	3.23	0.45	15.8	0.38

[0407] 实施例45: N,N,N',N'-(3-氨基丙基)-二氨基十二烷-2-甲基-1,3-二(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-咪唑-3-鎓凝胶的溶液聚合

[0408] 将配备有磁力搅拌器的40mL小瓶装入N,N,N',N'-(3-氨基丙基)-二氨基十二烷(4.0g, 9.3mmole)和水(4.7mL)。将混合物搅拌5分钟;然后加入2-甲基-1,3-二(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-咪唑-3-鎓(3.0g, 13.1mmole)。将小瓶于搅拌下在70℃的油浴中加热17小时。获得略微混浊的硬明胶。将凝胶用超声混合器研磨在甲醇中30分钟,然后用甲醇、0.5M盐酸(1次)和水(3次)洗涤。

[0409]

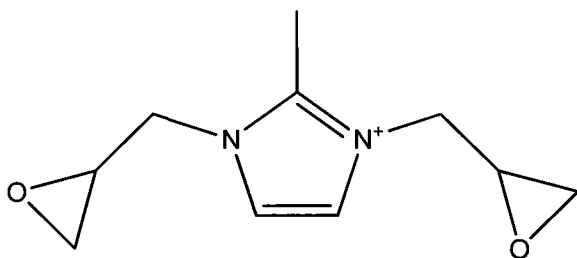
样品#	单体	交联剂	单体/交联剂比
91-A1	Mon4	Xlin 2	1:4
91-A2	Mon4	Xlin 2	1:7

[0410] 缩写:

[0411] Mon4: N,N,N',N'-(3-氨基丙基)-二氨基十二烷

[0412] Xlin2: 2-甲基-1,3-二(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-咪唑-3-鎓, 具有以下结构:

[0413]



[0414] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定、B测定和仓鼠模型来确定测定胆汁酸结合容量、亲和力和保留度,并且在下表中报道结果。

[0415]

样品#	胆汁酸结合容量 B 测定 (mmol/g)	胆汁酸结合亲和力 A 测定 (mmol/g)	胆汁酸保留度 仓鼠 (mmol/g)	溶胀(g/g)
91-A1	3.07	0.58	0.40	10.68
91-A2	2.98	0.61	0.43	6.1

[0416] 实施例46: 来自三(3-氨基丙基)胺和TMBMP-DBD交联剂(单体/交联剂=1/1.2)的小珠的合成

[0417] 将配备有顶置式搅拌器、冷凝器的500mL三颈烧瓶装入三(3-氨基丙基胺)(3.37g, 17.9mmole)、水(29.5mL)、乙腈(20.3mL)和十二烷基苯磺酸钠盐溶液(12.2mL, 15wt.%于水中)。将混合物搅拌5分钟。获得均质溶液后,加入TMBMP-DBD(18.00g, 21.4mmol)。将所得混合物搅拌额外5分钟,之后加入庚烷(95.7mL)和脱水山梨糖醇油酸酯(司盘80)溶液

(90.0mL, 15wt. %于庚烷中)。用顶置式搅拌器以~160rpm搅拌终混合物。将外部油在1小时内升温至75℃。16小时后,进行迪安-斯达克处理以在80℃除去乙腈和水。这通过增加油浴至105℃的温度来实现。通过混合物温度达到95℃或直到所有在反应混合物中的水被收集来识别工序的终末点。

[0418] 将反应混合物冷却至室温,停止搅拌并且通过真空除去有机层。用500mL 2-丙醇洗涤小珠两次,然后通过过滤收集。将小珠真空干燥24小时,然后进行后聚合。所分离的终产物为15.5g (70%收率)。

[0419] 实施例47:来自三(3-氨基丙基)胺和TMBMP-DBD交联剂(单体/交联剂=1/1.5)的小珠(样品#97-A1)的合成

[0420] 将配备有顶置式搅拌棒、冷凝器的250mL三颈烧瓶装入三(3-氨基丙基胺) (1.35g, 7.17mmole)、水(14.5mL)、乙腈(9.93mL)和十二烷基苯磺酸钠盐溶液(5.93mL, 15wt. %于水中)。将混合物搅拌5分钟。获得均质溶液后,加入TMBMP-DBD(9.00g, 10.7mmol)。将所得混合物搅拌额外5分钟,之后加入庚烷(46.8mL)和脱水山梨糖醇油酸酯(司盘80)溶液(44.0mL, 15wt. %于庚烷中)。用顶置式搅拌器以150-200rpm搅拌终混合物。将外部油在1小时内升温至75℃。16小时后,进行迪安-斯达克处理以在80℃除去乙腈和水。这通过增加油浴至105℃的温度来实现。通过混合物温度达到95℃或直到所有在反应混合物中的水被收集来识别工序的终末点。

[0421] 将反应混合物冷却至室温,停止搅拌并且通过真空除去有机层。将小珠用500mL 2-丙醇、饱和碳酸钠溶液(2次)、饱和氯化钠(2次)和水(2次)洗涤,然后通过过滤收集。将小珠真空干燥24小时,然后进行后聚合。所分离的终产物为10g。

[0422] 实施例48:来自三(3-氨基丙基)胺和TMBMP-DBD交联剂(单体/交联剂=1/2.0)的小珠(样品#98-A1)的合成

[0423] 将配备有顶置式搅拌棒、冷凝器的150mL三颈烧瓶装入三(3-氨基丙基胺) (0.63g 3.35mmole)、水(8.86mL)、乙腈(6.05mL)和十二烷基苯磺酸钠盐溶液(3.56mL, 15wt. %于水中)。将混合物搅拌5分钟。获得均质溶液后,加入TMBMP-DBD(5.60g, 6.68mmol)。将所得混合物搅拌额外5分钟,之后加入庚烷(28.5mL)和脱水山梨糖醇油酸酯(司盘80)溶液(26.8mL, 15wt. %于庚烷中)。用顶置式搅拌器以~180rpm搅拌终混合物。将外部油在1小时内升温至75℃。16小时后,进行迪安-斯达克处理以在80℃除去乙腈和水。这通过增加油浴至105℃的温度来实现。通过混合物温度达到95℃或直到所有在反应混合物中的水被收集来识别工序的终末点。

[0424] 将反应混合物冷却至室温,停止搅拌并且通过真空除去有机层。将小珠用500mL己烷(2次)、乙醇(2次)、0.5M HCl溶液(3次)、饱和NaCl溶液(1次)和水(2次)洗涤。将小珠真空干燥24小时。

[0425] 实施例49:由三(3-氨基丙基)胺和TMBMP-DBD用卤化疏水性配体制备的小珠的后聚合

[0426] 使用并行合成进行后聚合(与卤化疏水性配体的进一步反应)。将由上述实施例46-48获得的NMP或2-丙醇和干燥小珠放置于12mL测试管中。然后加入卤化疏水性配体溶液(20wt. %于NMP中)。将每种组分的量汇总于下表中。用顶置式搅拌器以400rpm搅拌混合物5分钟,然后施加热至75℃持续16小时。将所得小珠用NMP(2次)、乙醇(2次)、0.5M HCl溶液

(3次)、饱和NaCl溶液(1次)和水(3次),然后在真空下干燥。

[0427]

样品#	卤化疏水性配体	单体: 交联单体: 疏水性配体比	小珠	疏水性配体	NMP	2-丙醇
			(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
92-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:0.5	900	124	4094	NA
92-B1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.5	900	371	5083	NA
93-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.5:0.5	1000	113	4454	NA
94-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.0	1000	275	5099	NA
95-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:0.5	1000	137	549	4000
95-B1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.0	1000	275	1099	4000
95-C1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.5	1000	412	1648	4000
96-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.5:0.5	1000	139	4556	NA
96-B1	1,12-二溴-十二烷	1:1.5:1.0	1000	278	5113	NA

样品#	卤化疏水性配体	单体: 交联 单体: 疏水 性配体比	胆汁酸结 合亲和力	胆汁酸结 合容量	胆汁酸结 合保留度	溶胀
			A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓鼠 (mmol/g)	(g/g)
97-A1	NA	1:1.5:0	0.48	2.31	0.23	79
98-A1	NA	1:2.0:0	0.5	2.67		85
92-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:0.5	0.53	2.46		18
92-B1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.5	0.56	2.57	0.34	14
93-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.5:0.5	0.57	2.56	0.38	16
94-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.0	0.59	2.58	0.34	15
95-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:0.5	0.55	2.69		46
95-B1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.0	0.57	2.70		49
95-C1	1,12-二溴-十二烷	1:1.2:1.5	0.57	2.64		50
96-A1	1,12-二溴-十二烷	1:1.5:0.5	0.59	2.55	0.36	11
96-B1	1,12-二溴-十二烷	1:1.5:1.0	0.62	2.51	0.38	6

[0428] 实施例50: 用1.4mol 1,3-二氯丙醇交联的N,N',N'-四(3-氨基丙基)-1,12-二氨基十二烷(样品99; S 99)的制备和胆汁酸结合研究

[0429] 将配备有顶置式搅拌器、冷凝器、温度计和油浴的500mL三颈烧瓶装入N,N',N'-四(3-氨基丙基)1,12-二氨基十二烷(20.0g, 46.65mmole)和水(47.84mL)。将所得混合物在冰浴中搅拌5分钟。在10分钟内缓慢加入盐酸5.06mL(51.31mmole, 37wt%于水中)。将所得混合物在冰浴中搅拌额外10分钟, 之后除去。然后将有机层作为庚烷(83.69mL)装入反应器中, 然后加入脱水山梨糖醇油酸酯(司盘80)溶液(78.71mL, 15wt.%于庚烷中)。用顶置式搅拌器以200rpm搅拌终混合物。将反应物的外部温度升温至70℃, 然后在2小时内开始缓慢加入1,3-二氯代-2-丙醇(8.42g, 65.31mmole)。然后继续加热17小时后, 随后进行迪安-斯达克处理以使用庚烷和水的共沸物(在80℃)除去水。这通过将循环油浴的温度增至100℃持续3小时、然后增至110℃来实现。通过混合物温度达到98℃或直到所有在反应混合物中的水被收集来识别工序的终末点。将反应混合物冷却至室温, 停止搅拌, 并且弃去有机层。

[0430] 随后如下表所述, 洗涤样品99以除去过量溶剂和杂质。将小珠进一步暴露于HCl以通过元素分析达到10.04wt.%氯化物的最终含量。

[0431]

溶剂	溶剂: 小珠比(克: 克)	时间(分钟)
甲苯	6:1	20
甲醇	6:1	20
甲醇	6:1	20
甲醇	6:1	20
0.5M 盐酸	6:1	20
0.5M 盐酸	6:1	20
水	过量-冲洗直至 pH 4-5	
2M 氢氧化钠	6:1	20
2M 氢氧化钠	6:1	20
水	过量-冲洗直至 pH 6-7	
甲醇	6:1	20
甲苯	6:1	20
甲醇	6:1	20
水	在滤器上 4L - 冲洗	

[0432] 通过A测定、B测定和仓鼠模型确定样品99的胆汁酸结合容量、亲和力和保留度并且在下表中报道结果,以及溶胀率和小珠大小。

[0433]

测试方法	结果
Malvern小珠大小	$d(0.5) = 102.8\mu\text{m}$
溶胀	1.2-1.6g/g
B测定	3.18mmol/g
A测定	0.65mmol/g
仓鼠	0.43mmol/g

[0434] 其它所测试的聚合物.将五种其它已知与胆汁酸结合的聚合物测试为比较物质。在下表中记录聚合物批次和纯化方法。

[0435]

聚合物	源	Lot#	纯化
考来烯胺 (CT)	Sigma C4650	045K0658	无
考来维仑 (CV)	Pharmacy	KB004434	纯化来自片剂的API
考来替泊 (CP)	Pharmacy	84RAC	无
Sevelamer (SV)	Pharmacy	8-16-08	纯化来自片剂的API
考来替兰 (CM)	Pharmacy	KB04438	纯化来自片剂的API

[0436] BES缓冲液的制备.制备单一缓冲液,其包括4L批量中的100mM BES (N,N-二(2-羟甲基)-2-氨基乙磺酸)和150mM NaCl,终pH为7.0。简言之,将42.65g BES(酸)、47.04g BES(Na盐)和35.06g NaCl溶解于MilliQ纯水中。将体积调节至4L并且记录pH。

[0437] 结合基质的制备.在结合测定之前的那天,将单一胆汁酸加至300mL BES缓冲液以使浓度达到20mM。将溶液混合3-6小时,然后随后在一系列两倍稀释液中稀释。因此,最终稀释组包含0、0.31、0.62、1.25、2.5、5、10和20mM胆汁酸的基质。胆汁酸和称重入BES缓冲液中的量在下表中列出。

[0438]

胆汁酸	缩写	所加入的量 (g)
胆酸盐	CA	2.58
甘氨胆酸盐	GC	2.925
牛磺胆酸盐	TC	3.226
甘氨脱氧胆酸盐	GDC	2.829
牛磺脱氧胆酸盐	TDC	3.13

[0439] 测定方法。将聚合物样品一式两份地分散到16x100mm玻璃管中,每个管含有经准确称量的8至12mg干燥样品。将如上所述的结合基质分散于样品管中以得到1mg试样/mL缓冲液的终浓度。也制备了仅具有缓冲液的对照管。将样品在37℃孵育三小时以达到胆汁酸结合平衡,同时在转台上旋转。孵育之后,将样品以500xg离心30分钟以使胆汁酸结合聚合物丸粒化。收集上清液并将其转移至0.45微米Whatman 96-孔通用板以除去小粒子,然后进行分析。使用滤液以确定如上所述的胆汁酸浓度。如对于低于2mM的最终预期浓度所需要的,用BES缓冲液稀释样品。

[0440] 分析方法。为了确定等温线样品中胆汁酸的浓度,将50μL样品溶液进样到配备有Phenomenex Luna C5柱(100 Å, 5μm, 50x2.00mm)和UV检测器的HPLC系统上。使用15mM磷酸盐水缓冲液(pH=3)和乙腈的梯度以0.4mL/min的流速分析样品。从UV检测器在205nm的波长检测胆汁酸的信号。也将包含不同浓度的胆汁酸标准品的校准溶液注射到相同HPLC系统上。然后通过将峰面积对浓度作图,构建胆汁酸的校准曲线。基于存在于样品色谱图的胆汁酸峰的峰面积及其校准曲线,计算样品中胆汁酸的浓度。

[0441] 数据分析。将结合容量计算成 $(C_{\text{起始}} - C_{\text{eq}}) / 1$, 其中 $C_{\text{起始}}$ (mM) 是结合基质中胆汁酸的起始浓度, C_{eq} (mM) 是暴露于聚合物后处于平衡的样品中剩余的胆汁酸的浓度, 并且1对应于胆汁酸粘合剂的浓度 (mg/ml)。结合的胆汁酸(例如, 结合的TDC)和未结合的胆汁酸(例如, 未结合的TDC)的单位是mmol胆汁酸/g粘合剂。所有测定以一式两份运行, 值以平均+/-SD报道。

[0442]

粘合剂	TDC 开始 (mM)	结合的 TDC	未结合的 TDC	GDC 开始 (mM)	结合的 GDC	未结合的 GDC	TC 开始 (mM)	结合的 TC	未结合的 TC	GC 开始 (mM)	结合的 GC	未结合的 GC	CA 开始 (mM)	结合的 CA	未结合的 CA
CT	18.94	3.26	15.68	18.57	3.05	15.53	20.42	3.29	17.14	18.17	1.80	16.37	19.63	2.85	16.78
CT	9.50	3.11	6.38	9.08	2.85	6.23	10.34	2.98	7.35	9.27	1.47	7.81	10.18	2.10	8.08
CT	4.94	3.16	1.78	4.65	2.78	1.87	5.22	2.09	3.13	4.73	0.97	3.76	5.61	1.79	3.82
CT	2.56	2.20	0.36	2.36	1.75	0.60	2.64	1.07	1.57	2.42	0.60	1.82	2.68	0.91	1.78
CT	1.20	1.07	0.13	1.14	0.90	0.24	1.27	0.59	0.68	1.16	0.37	0.79	1.22	0.43	0.79
CT	0.61	0.55	0.06	0.57	0.46	0.11	0.64	0.32	0.32	0.59	0.20	0.39	0.63	0.24	0.39
CT	0.31	0.28	0.03	0.29	0.23	0.06	0.32	0.17	0.16	0.30	0.10	0.20	0.31	0.11	0.20
CT	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
CV	18.94	4.45	14.50	18.57	4.16	14.41	20.42	4.44	15.98	18.17	3.62	14.55	19.63	4.84	14.80
CV	9.50	4.15	5.34	9.08	4.08	5.00	10.34	4.06	6.28	9.27	2.95	6.32	10.18	4.01	6.17
CV	4.94	4.17	0.78	4.65	3.77	0.88	5.22	2.80	2.41	4.73	1.96	2.77	5.61	3.10	2.50
CV	2.56	2.40	0.16	2.36	2.12	0.24	2.64	1.42	1.22	2.42	1.13	1.29	2.68	1.61	1.07
CV	1.20	1.12	0.083	1.14	1.05	0.097	1.27	0.80	0.472	1.16	0.67	0.494	1.22	0.84	0.380
CV	0.61	0.58	0.029	0.57	0.53	0.038	0.64	0.50	0.133	0.59	0.44	0.156	0.63	0.53	0.101
CV	0.31	0.308	0.000	0.29	0.288	0.000	0.32	0.324	0.000	0.30	0.261	0.037	0.31	0.313	0.000
CV	0.00	0.00	0.000	0.00	0.00	0.000	0.00	0.00	0.000	0.00	0.00	0.000	0.00	0.00	0.000
CP	18.94	5.367	13.577	18.57	5.702	12.869	20.42	4.632	15.791	18.17	4.159	14.011	19.63	5.040	14.593
CP	9.50	5.098	4.397	9.08	5.025	4.056	10.34	3.874	6.462	9.27	3.183	6.092	10.18	3.976	6.203
CP	4.94	4.340	0.604	4.65	3.989	0.658	5.22	1.992	3.226	4.73	1.587	3.146	5.61	2.370	3.237
CP	2.56	2.246	0.313	2.36	2.002	0.355	2.64	0.378	2.260	2.42	0.238	2.182	2.68	0.492	2.191
CP	1.20	0.893	0.309	1.14	0.819	0.324	1.27	0.029	1.243	1.16	0.026	1.138	1.22	0.012	1.205
CP	0.61	0.327	0.282	0.57	0.261	0.309	0.64	0.007	0.630	0.59	0.012	0.578	0.63	0.013	0.619
CP	0.31	0.049	0.258	0.29	0.022	0.266	0.32	0.007	0.317	0.30	0.005	0.293	0.31	-0.01	0.324
CP	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000
SV	18.94	7.748	11.196	18.57	7.523	11.049	20.42	8.831	11.593	18.17	7.781	10.390	19.63	8.169	11.464
SV	9.50	7.648	1.848	9.08	7.297	1.784	10.34	6.714	3.622	9.27	5.722	3.553	10.18	6.505	3.675
SV	4.94	4.769	0.175	4.65	4.489	0.157	5.22	3.480	1.738	4.73	3.033	1.700	5.61	2.970	2.637
SV	2.56	2.411	0.147	2.36	2.215	0.142	2.64	1.030	1.608	2.42	0.939	1.481	2.68	1.018	1.665
SV	1.20	1.059	0.144	1.14	1.004	0.139	1.27	0.110	1.163	1.16	0.100	1.065	1.22	0.062	1.156

[0443]

SV	0.61	0.466	0.143	0.57	0.435	0.135	0.64	0.029	0.608	0.59	0.029	0.562	0.63	0.032	0.600
SV	0.31	0.173	0.135	0.29	0.160	0.129	0.32	0.016	0.307	0.30	0.012	0.287	0.31	0.001	0.312
SV	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000
S99	18.94	7.181	11.763	18.57	7.022	11.549	20.42	6.626	13.797	18.17	5.559	12.611	19.63	7.338	12.295
S99	9.50	6.867	2.628	9.08	6.880	2.201	10.34	5.537	4.799	9.27	4.674	4.601	10.18	5.843	4.337
S99	4.94	4.729	0.216	4.65	4.445	0.202	5.22	3.563	1.655	4.73	3.168	1.565	5.61	4.432	1.175
S99	2.56	2.478	0.081	2.36	2.283	0.074	2.64	1.890	0.748	2.42	1.679	0.741	2.68	2.106	0.577
S99	1.20	1.144	0.058	1.14	1.090	0.052	1.27	0.831	0.441	1.16	0.734	0.430	1.22	0.888	0.329
S99	0.61	0.564	0.045	0.57	0.531	0.039	0.64	0.374	0.263	0.59	0.334	0.256	0.63	0.425	0.207
S99	0.31	0.274	0.034	0.29	0.260	0.028	0.32	0.171	0.153	0.30	0.148	0.151	0.31	0.186	0.127
S99	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000
CM	18.94	5.391	13.552	18.57	5.225	13.346	20.42	4.941	15.482				19.63	4.663	14.969
CM	9.50	5.068	4.427	9.08	4.798	4.283	10.34	4.194	6.141				10.18	3.281	6.898
CM	4.94	4.376	0.569	4.65	3.858	0.789	5.22	2.120	3.097				5.61	1.567	4.040
CM	2.56	2.250	0.309	2.36	1.819	0.538	2.64	0.306	2.332				2.68	0.375	2.309
CM	1.20	0.905	0.297	1.14	0.675	0.467	1.27	0.029	1.244				1.22	0.007	1.210
CM	0.61	0.324	0.285	0.57	0.127	0.443	0.64	0.008	0.630				0.63	0.014	0.618
CM	0.31	0.043	0.265	0.29	0.009	0.280	0.32	0.004	0.320				0.31	-0.009	0.322
CM	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000	0.00	0.000	0.000				0.00	0.000	0.000

数据在等温线格式中图解地表示，其中结合的胆汁酸(mmol 胆汁酸/g 聚合物)对未结合的胆汁酸(mmol 胆汁酸/g 聚合物)作图。(图 1 和 2)。未结合的胆汁酸被计算为 Ceq(mM)/1 mg/ml 聚合物。结合的胆汁酸被计算为 C_{起始} - Ceq/1 mg/ml 聚合物。

鉴于上述，将看到，实现了本发明的数个目的并且获得了其它有利结果。

由于可对上述的聚合物、药物组合物 and 治疗方法进行各种变化而不偏离本发明的范围，故所有在上面描述中包含的且在附图所示的主题将意欲被理解为例示性的且不是限定的含义。

各种胆汁酸结合聚合物的结合等温线：
1mg/ml聚合物；TC开始0-20mM

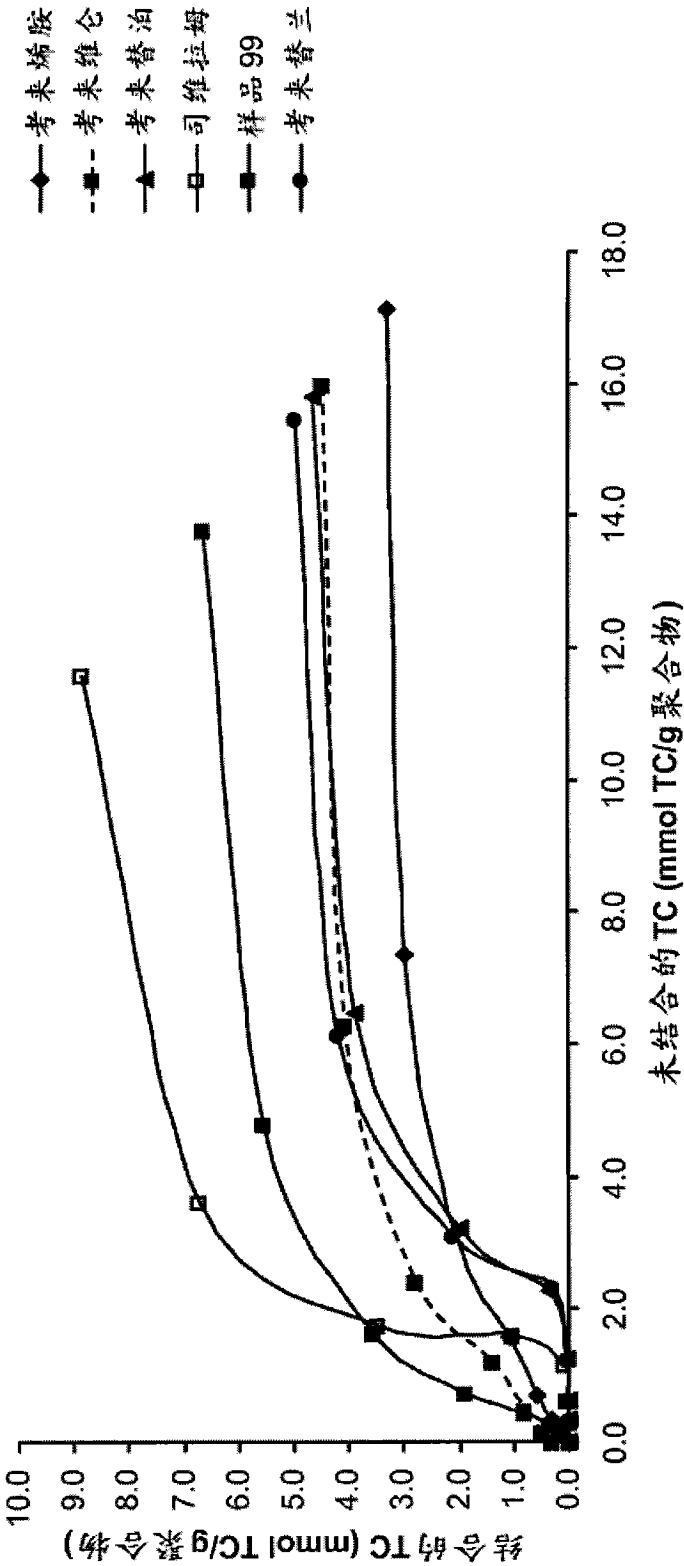


图1A

各种胆汁酸结合聚合物的结合等温线：
1mg/ml 聚合物；TC 开始 0-20mM
低范围的数据

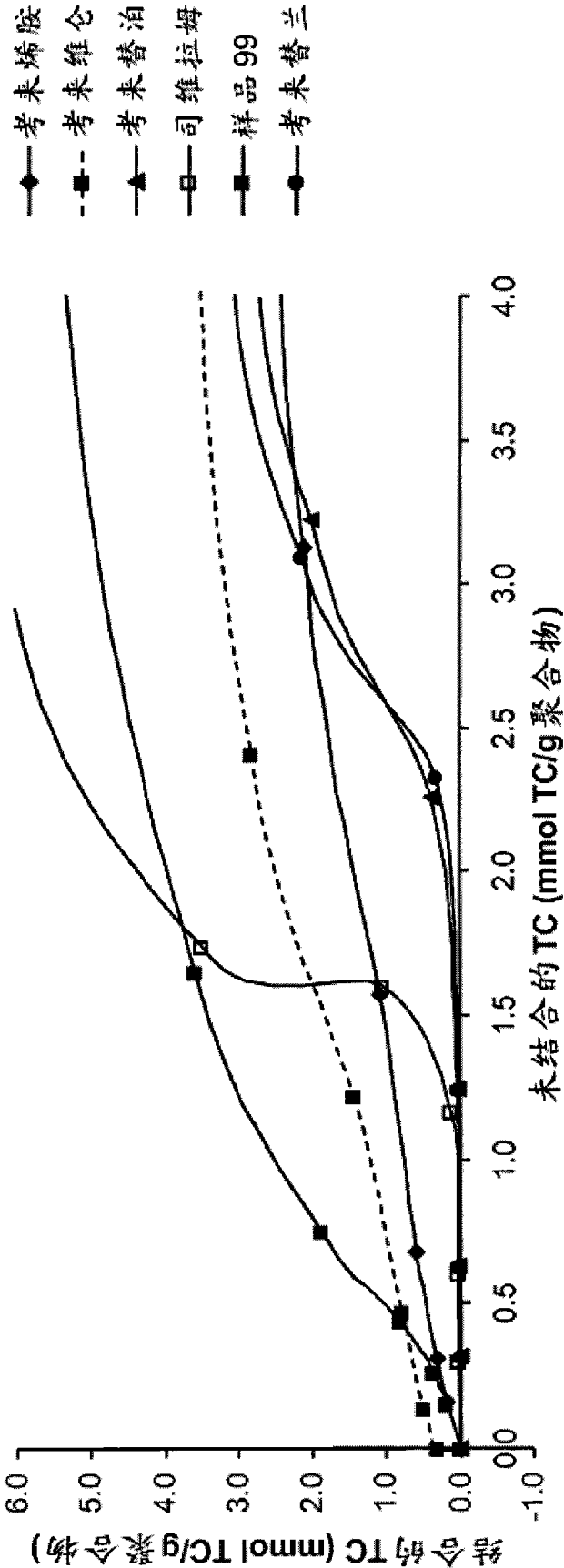


图1B

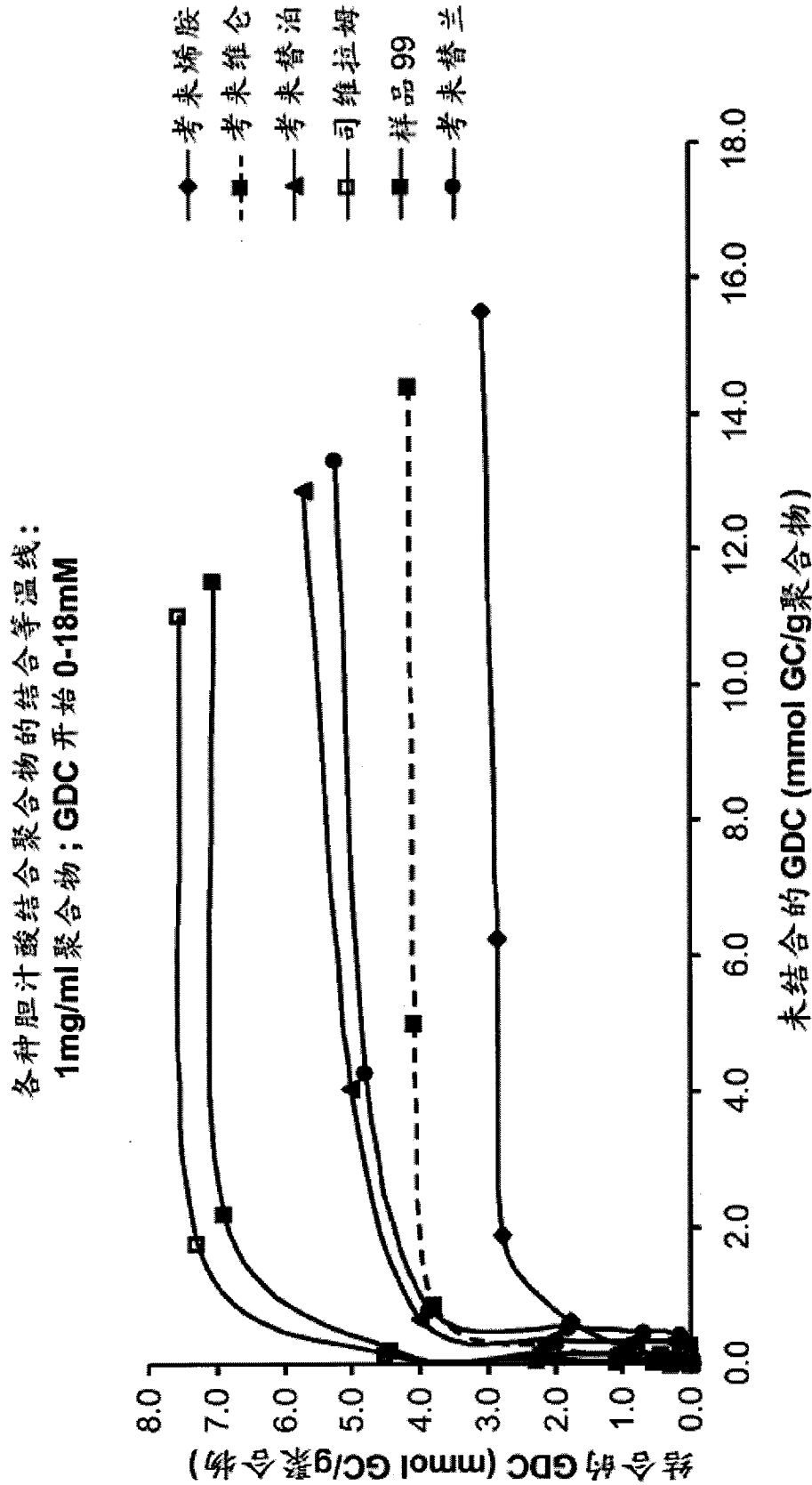


图2A

各种胆汁酸结合聚合物的结合等温线：
1mg/ml 聚合物；GDC 开始 0-18mM
低范围的数据

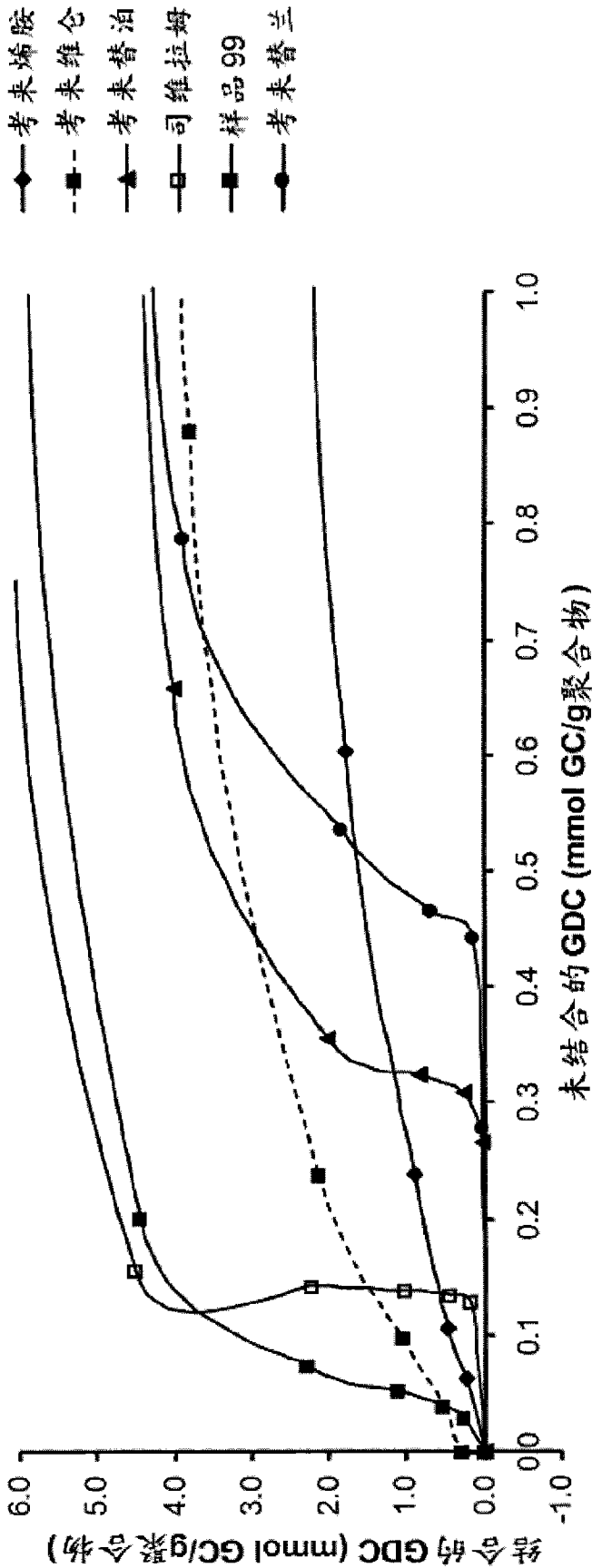


图2B