



HU000228491B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **228 491**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 03149**(22) A bejelentés napja: **1999. 10. 08.**(40) A közzététel napja: **2002. 12. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktérben: **2013. 03. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 47/48** (2006.01)**A61K 47/34** (2006.01)**C08G 653/29** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 99/23536

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0126692

(72) Feltaláló(k):
Bentley, Michael David, Huntsville, Alabama (US)
Harris, J. Milton, Huntsville, Alabama (US)
Kozlowski, Antoni, Huntsville, Alabama (US)

(73) Jogosult(ak):
NEKTAR THERAPEUTICS, San Francisco, CA
(US)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Heterobifunkciós polietilénlikol-származékok és eljárások ezek előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát képezik eljárások polietilénlikol vagy rokon polimerek heterobifunkciós származékainak nagy tisztaságú formában és magas kitermelési arány mellett történő előállítására.

A találmány szerinti eljárás során

(i) előállítanak egy W-O-Poli-OH képletű polimert, ahol a képletben W jelentése katalitikus hidrogenolízissel vagy savkatalizált hidrolízissel eltávolítható csoport, és Poli jelentése polimer-csoport az alábbiak közül kiválasztva:

polialkilénoxidok, polioxietilezett poliolkok, poliolefinalkoholok, poliakriloilmorfolin;

(ii) az OH-csoport módosításával előállítanak egy első funkciós csoportot, amely első funkciós csoport az alábbiak közül van kiválasztva:

mezilát, tozilát, trezilát,

-O-(CH₂)_n-CO₂R₃, ahol a képletben n=1-6, R₃ jelentése alkilcsoport, -NHR₄, ahol a képletben R₄ jelentése H, alkilcsoport vagy aminvédő-csoport,

-O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R₅ jelentése H vagy alkilcsoport,

-O-(CH₂)_n-CHO, ahol n értéke 1-6, és

(iii) a W-csoportot átalakítják egy második funkciós csoporttá, amely második funkciós csoport különbözik az első funkciós csoporttól.

A találmány kiterjed a következő eljárásra is:

(i) előállítanak egy Ar-C(R₁)(R₂)O-Poli-OH képletű polimert, ahol a képletben Ar az alábbi csoportok közül van kiválasztva:

fenil-, szubsztituált fenil-, bifenil-, szubsztituált bifenil-, policiklusos aril-, szubsztituált policiklusos aril- és heterociklusos arilcsoport, ahol

R₁ és R₂ jelentése H, alkil vagy Ar, ahol Ar jelentése a fent megadott, és Poli jelentése egy az alábbiak közül kiválasztott

polimer-csoport: polialkilénoxidok, polioxietilezett poliolkok, poliolefinalkoholok és poliakriloilmorfolin;

(ii) az OH-csoport kémiai módosításával előállítanak egy $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ képletű, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H vagy alkilcsoport, első funkciós csoportot;

(iii) az $Ar-CR_1R_2O$ -csoportot eltávolítva egy új hidroxilcsoportot állítanak elő;

(iv) átalakítják az új hidroxilcsoportot egy második funkciós csoporttá, amely második funkciós csoport különbözik az első funkciós csoporttól.

A találmány tárgyához tartozik továbbá egy fentiek szerint előállított polimerszármazék hozzákapcsolása egy hatóanyaghoz vagy makromolekulához.

Heterobifunkciós polietilén-glikol-származékok és eljárások ezek előállítására

A találmány tárgyát képezik heterobifunkciós polietilén-glikol-származékok és eljárások ezek előállítására.

A biotechnológia és az orvostudományok területén sok fontos alkalmazása van a polietilén-glikol, röviden PEG, más néven polietilén-oxid, röviden PEO nevű hidrofíli polimer más molekulákhoz vagy felületekhez történő kovalens hozzákapsolásának. Leggyakoribb formájában a PEG egy lineáris polimer, amelynek mindkét végén hidroxil-csoport van:



Ezt a képletet röviden úgy is leírhatjuk, hogy
HO-PEG-OH, amelyben a PEG a végcsoportok nélküli polimergerincet jelöli:

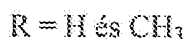


A PEG-et gyakran alkalmazzák metoxi-PEG-OH – röviden mPEG - formájában, amelyben a molekula egyik végén egy viszonylag inert metoxicsoprt található, másik végén pedig egy hidroxilcsoport, amelyet kémiai úton könnyen módosíthatunk.



Technikában jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a polietilén-glikol vagy PEG kifejezés jelentí és magában foglalja a fenti formák mindegyikét, továbbá más formákat is.

Az etilén-oxid és a propilén-oxid kopolimerei szerkezetüket tekintve közeli rokonai a PEG-nek, és számos alkalmazásban helyettesíthetik.



A PEG hasznos polimer, mivel vízben és sok szerves oldószerben is jól oldódik. Emellett nem toxikus és nem immunogén. Ha egy vízben nem oldódó vegyülethez kémiailag PEG-et kapsolunk, a kapott konjugátum általában már jól oldódik vízben és sok szerves oldószerben is. Amennyiben a PEG-hez kapsolt molekula biológiailag ak-

tív, így például egy hatóanyag, az aktivitása általában a PEG-hez kapcsolás után is megmarad és a konjugátum módosult farmakokinetikával rendelkezhet. Bentley és munkatársai [Polymer Preprints 38(1), 584 (1997)] például igazolták, hogy a vízben oldhatatlan antemizinin PEG-hez kapcsolva vízben oldhatóvá válik és nagyobb antimaláriás aktivitást mutat. Davis és munkatársai (4,179,337 számú egyesült államokbeli szabadalom) bizonyították, hogy a PEG-hez kapcsolt fehérjéknek megnő az élettartamuk a vérkeringésben, mivel csökken a vesén át történő ürítés és az immunogenitás. Gyógyászati alkalmazásokban hasznos, hogy a PEG nem toxikus és gyorsan kiürül a szervezetből.

Ahogy a PEG alkalmazásai egyre kifinomultabbakká válnak, egyre nagyobb az igény heterobifunkciós PEG-ekre, azaz olyan PEG-ekre, amelyek két különböző végcsoportot tartalmaznak:



ahol a képletben X és Y különböző csoportok. A gerincben észtercsoportot és X, Y végcsoportokat tartalmazó PEG-ek:

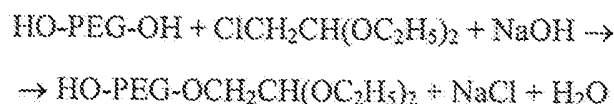


még akkor is heterobifunkciónak tekinthetők, ha X és Y azonos, mivel a gerincben lévő PEG-egység aszimmetrikusan szubsztituált.

Az ilyen, megfelelő funkciós csoportokat hordozó heterobifunkciós PEG-ek arra alkalmazhatók, hogy felületekhez vagy más polimerekhez, így például poliszacharidokhoz vagy fehérjékhez PEG-et kapcsoljunk, a PEG másik végéhez pedig például egy hatóanyagot, liposzómát, más fehérjét vagy bioszenzort kapcsoljunk. Amennyiben a PEG egyik végéhez egy polimer kötődik, a másik végéhez pedig egy megfelelő funkciós csoport kapcsolódik, keresztkötések jöhetnek létre, amelynek nyomán hasznosítható hidrogéleket állíthatunk elő.

A WO99/034833 A1 számú nemzetközi közzétételi iratban degradálható heterobifunkcionális polietilén-glikol-akrilátokat és ezekből származó géleket és konjugátumokat ismertettek.

A jelenlegi eljárások alkalmazásával azonban gyakran nehéz vagy lehetetlen nagy tisztaságú heterobifunkciós PEG-eket előállítani. Elvégezhetjük például az alábbi reakciót az egyes reagensekből azonos moláris mennyiségeket alkalmazva, hogy előállítsuk a bemutatott heterobifunkciós PEG-acetál terméket:



A gyakorlatban azonban elkerülhetetlen, hogy kis mennyiségű diszubsztituált PEG-dietil-acetál, $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CH}_2\text{O-PEG-OCH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ is képződjön, továbbá marad el nem reagált PEG is. E keverék elválasztása pedig kromatográfiát igényel.

Zalipsky [Bioconjugate Chemistry 4, 296-299 (1993)] kromatográfiás eljárást alkalmazott az alábbi heterobifunkciós PEG-származék tisztítására:

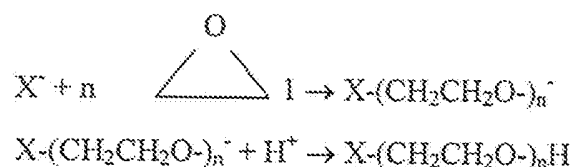


egy olyan reakciótermék-elegyből, amely el nem reagált PEG-et és diszubsztituált karbonsavszármazékot is tartalmazott.

Bizonyos alkalmazásokban nagyon fontos, hogy a monofunkciós aktivált PEG-ek előállítására használt monoalkil-PEG-ekben minimális legyen a HO-PEG-OH mennyisége, mivel a HO-PEG-OH jelenléte kétszeresen aktivált PEG-származékok képződéséhez vezet, amely keresztkötött termékeket vagy egyéb nemkívánatos hatásokat eredményez. Valójában a HO-PEG-OH gyakori szennyezős a monoalkil-PEG-ekben. A $\text{CH}_3\text{O-PEG-OH}$ -nak a HO-PEG-OH-tól tritil(Ph_3C -származékok) képződése révén történő elválasztására a 5,298,410 számú egyesült államokbeli szabadalomban ismertetett kromatográfiás eljárást, amelynek során kromatográfiásan elválasztják a származékokat, majd eltávolítják a tritilcsoportot a $\text{CH}_3\text{O-PEG-OCPh}_3$ -ról. Egy nemrég benyújtott szabadalmi bejelentésben (WO 96/35451) Suzawa és munkatársai egy benzil-PEG($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-OPEG-OH}$) köztes terméket ismertetnek egy olyan heterobifunkciós PEG előállítására, amely egyik végén egy, a célsejtrel szemben affinitással rendelkező csoportot hordoz, a másik végén pedig egy toxint. A benzil-PEG-et azonban úgy állították elő, hogy először PEG-et benzileztek, majd munkaigényes és kiterjedt gradiens kromatográfiával elválasztották a benzil-PEG-et a dibenzil-PEG-től és az el nem reagált PEG-től.

Az eljárást kis léptékben végezték és a kitermelés csak 7,8% volt. Ez az eljárás tehát aligha hasznosítható ipari méretű előállításához.

Egy másik stratégia, a heterobifunkciós PEG-ek polimerizációs megközelítéssel történő előállítása során etilénoxidot anionosan polimerizálunk egy X^- anionra, amelyből végül a polimer végcsoportja lesz:

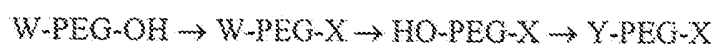


Ezt az eljárást Yokoyama és munkatársai [Bioconjugate Chemistry 3, 275-276 (1992)] alkalmazták olyan PEG előállítására, amelynek egyik végén egy hidroxilcsoport van, a másikon egy aminocsoport. Cammas és munkatársai [Bioconjugate Chemistry 6, 226-230 (1995)] olyan PEG előállítására alkalmazták ezt az eljárást, amelynek az egyik végén aminocsoport, a másik végén hidroxilcsoport vagy metoxilcsoport van. Nagasaki és munkatársai [Bioconjugate Chemistry 6, 231-233 (1995)] pedig olyan PEG előállítására alkalmazták, amelynek egyik végén egy formilcsoport van, a másik végén pedig egy hidroxilcsoport. Ez az eljárás általában akkor alkalmazható, ha X egy olyan megfelelő és kívánt csoport, amelyről elindítható a polimerizáció; ez gyakran nem teljesül. Az eljárás sikeres alkalmazásához továbbá nagyon gondosan ki kell zárni a víz jelenlétét annak érdekében, hogy megelőzzük HO-PEG-OH képződését, és ez a probléma a molekulatömeg növekedésével egyre komolyabbá válik. Gondosan kontrollálni kell továbbá a polimerizáció fokát is annak érdekében, hogy a kívánt molekulatömegű PEG-származékot kapjuk. Az eljárást alkalmazhatóságát korlátozza, hogy a polimerizációhoz szükséges durva körülmények között sokféle hatóanyag-molekula elbomlik, ha az etilénoxid polimerizációt közvetlenül a hatóanyag-molekulán végezzük. Az eljárást az is korlátozza, hogyha egynél több olyan funkciós csoport is jelen van, amin a polimerizáció megindulhat, akkor nincs szelektivitás.

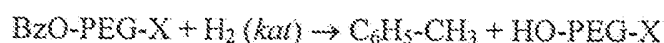
A heterobifunkciós PEG-ek előállításához tehát szükség lenne olyan új eljárásokra, amelyek a korábbi eljárásokkal kapcsolatos problémák és hátrányok legalább egy részét kiküszöbölik.

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a találmányt.

A mellékelt igénypontok oltalmi körén belül a találmány tárgyát képezi eljárás heterobifunkciós polietilénlikol-származékok előállítására olyan PEG-intremedierekén keresztül, amelyek egyik végükön eltávolítható csoportot tartalmaznak. A találmány tárgyát képezik W-PEG-OH típusú PEG-származékok, amelyekben W egy enyhe kémiai módszerekkel eltávolítható csoport, és a W-PEG-OH-t első lépésben úgy módosítjuk, hogy az OH-csoportot egy kívánt X-csoporttá alakítjuk, majd W-t eltávolítva létrehozunk egy második hidroxilcsoportot. Ez utóbbi hidroxilcsoportot azután átalakítjuk egy második funkciós csoporttá (Y), és így kapjuk a kívánt heterobifunkciós PEG-et:



Előnyös eltávolítható csoport a benziloxi-csoport ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O-}$), bár alkalmazhatók más arilmetil-csoportok is, így például többek között 4-metilbenzil, 3-metilbenzil, 4-klórbenzil, 4-metoxibenzil, difenilmetil, trifenilmetil vagy 1-naftilmetil. Megfelelőek a diarilmetil- és triarilmetil-csoportok is. A benziloxi-PEG-OH (BzO-PEG-OH) nagy tisztaságban állítható elő például úgy, hogy a benziloxid-ionra (BzO^+) etilénoxidot polimerizálunk. Amennyiben a reakciót szigorúan ellenőrzött, vízmentes körülmények között végezzük, az előállított heterobifunkciós származék minimális mennyiségű HO-PEG-OH-t fog tartalmazni. A benzil- és egyéb arilmetil-csoportoknak az az előnye, hogy viszonylag enyhe körülmények között, katalitikus hidrogenolízissel vagy savkatalizált hidrolízissel eltávolíthatók:



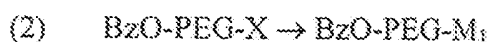
A fenti reakciókban a *kat* egy katalizátor, így például palládium aktív szénen.

A találmány egy megvalósítási módjában az eljárást PEG vagy rokon polimerek makromolekulákhoz, így például fehérjékhez, lipidekhez, poliszacharidokhoz vagy egyéb polimerekhez vagy felületekhez történő konjugálására alkalmazzuk. A BzO-PEG-OH intermedier polimer hidroxilcsoportját először átalakítjuk egy reaktív funkciós csoporttá. Ez a reaktív funkciós csoport azután lehetővé teszi, hogy a BzO-PEG -et egy makromolekulához kapcsoljuk. Ezt követően hidrogenolízissel eltávolítjuk a benzil-

csoportot úgy, hogy közben a makromolekulát kémiaiilag nem befolyásoljuk, így keletkezik egy új hidroxilcsoport a PEG-származékon. Ezt az új hidroxilcsoportot azután közvetlenül felhasználhatjuk arra, hogy a PEG-származék végéhez egy ugyanolyan vagy más típusú makromolekulát kapcsoljunk. A hidroxilcsoportot ehelyett átalakíthatjuk egy második reaktív funkciós csoporttá, és ezt használhatjuk fel arra, hogy a PEG-származékot egy makromolekulához kapcsoljuk. Amennyiben a második reaktív funkciós csoport egy másik polimerhez kapcsolódik, előállíthatunk hidrogélként hasznosítható keresztkötött polimert is. A reakció menetét általánosságban az alábbi módon szemléltethetjük:



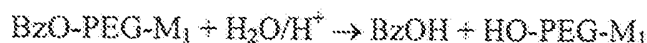
(X = reaktív funkciós csoport)



(M₁ = egy makromolekula, pl. egy felület, hatóanyag, fehérje vagy polimer)

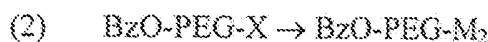


vagy

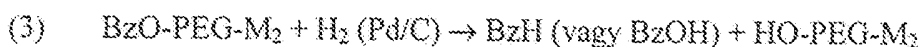


(M₂ = egy makromolekula, pl. egy felület, hatóanyag, fehérje vagy polimer, vagy egy másik hely az M₁-en)

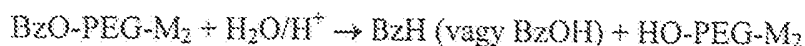
Szükség esetén a reakciók sorrendjét módosíthatjuk annak érdekében, hogy megelőzzük egy hidrogénezésre vagy hidrolízisre érzékeny kémiai csoport elbomlását:

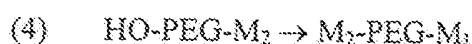


(M₂ = hatóanyag, felület, polimer vagy más, hidrogénezésre vagy hidrolízisre nem érzékeny csoport)



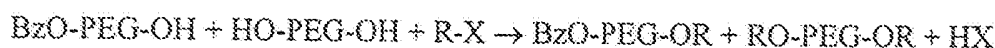
vagy





(M_1 = hatóanyag, felület, polimer vagy más, hidrogénezésre vagy hidrolízisre érzékeny csoport)

A találmány egy másik megvalósítási módjában a találmány tárgyát képező eljárás a HO-PEG-OH reaktivitásának gátlására W-O-PEG-OH és HO-PEG-OH elegyében. Ennél a megközelítésnél a HO-PEG-OH-t tartalmazó W-O-PEG-OH alkilezése W-O-PEG-OR és RO-PEG-OR elegyét eredményezi, amelyben R egy alkilcsoport.



ahol X egy kilépő csoport, így például mezilát vagy tozilát.

A katalitikus hidrogénezés a BzO-PEG-OR-t RO-PEG-OH-vá alakítja.



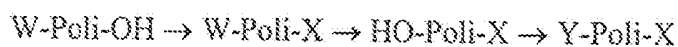
Tehát RO-PEG-OH és RO-PEG-OR elegyéhez jutunk.

A HO-PEG-OH-val szemben az RO-PEG-OR inert és nem reaktív. Az elegy tehát a legtöbb kémiai reakcióban tiszta RO-PEG-OH-nak tekinthető.

A találmány eddigi és egyéb tárgyai, előnyei és jellemzői, valamint ezek megvalósítási módjai a találmány alábbi részletes ismertetése alapján válnak még érthetőbbé.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmányt.

A találmány tárgyát képező eljárás polietilén-glikol vagy rokon polimerek heterobifunkciós származékainak nagy tisztaságú formában és magas kitermelési arány mellett történő előállítására. Az eljárás során nincs szükség kromatográfiás tisztításra. A találmány szerinti eljárás során előállítunk egy W-Poli-OH képletű intermedier polimert, amely egyik végén egy eltávolítható W-csoportot hordoz. A W-Poli-OH intermedier polimert első lépésben úgy módosítjuk, hogy az OH-csoportot átalakítjuk egy első funkciós csoporttá (X), majd eltávolítjuk a W-csoportot, és így keletkezik egy második hidroxilcsoport. Ezt a hidroxilcsoportot azután átalakíthatjuk egy második funkciós csoporttá (Y), és így kapjuk a kívánt heterobifunkciós származékot.



A leírás további részében a Poli-t az egyszerűség kedvéért PEG-nek vagy polietilén-glikolnak nevezzük. Meg kell említeni azonban, hogy a mellékelt igénypon-

tokban meghatározott más rokon polimerek is alkalmazhatók a találmányban, és hogy a PEG vagy polietilén-glikol kifejezés alkalmazása ebben az értelemben nem kizárólagos jellegű.

A polietilén-glikol vagy PEG azért hasznosítható biológiai alkalmazásokban, mert olyan tulajdonságokkal rendelkezik, amelyek nagymértékben kívánatosak és általánosan elfogadottak a biológiai vagy biotechnológiai alkalmazásokban. A PEG általában színtelen, szagtalan, vízben oldható, hőstabil, sok vegyszerrel szemben inert, nem hidrolizálódik és nem romlandó, továbbá nem toxikus. A polietilén-glikol biokompatibilisnek tekinthető, ami azt jelenti, hogy a PEG az élő szövetekben vagy szervezetekben nem fejt ki káros hatásokat. A PEG közelebszélesől nem immunogén, ami azt jelenti, hogy általában nem vált ki immunválaszt a szervezetben. Ha olyan csoporthoz kapcsoljuk, amelynek a szervezetben valamilyen kívánatos funkciója van, akkor a PEG általában elmaszkírozza ezt a csoportot és csökkenti vagy megakadályozza az immunválaszok kialakulását, így a szervezet tolerálni tudja a csoportot. A találmány szerinti heterobifunkciós származékok tehát lényegében nem toxikusak és lényegében nem váltanak ki immunválaszt vagy okoznak alvadást vagy egyéb nemkívánatos hatásokat.

A találmány gyakorlatában hasznosítható polimerek egyike a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű PEG, amelyben $n = 8-4000$. A PEG-től eltérő egyéb, a mellékelt igénypontokban meghatározott bifunkciós vízoldható nem peptid típusú polimerek is megfelelőek a találmány céljára. Ilyen egyéb polimerek például a polialkilén-oxidok, így például a polipropilén-glikol („PPG”); és a polioxietilezett poli-olok, így például a polioxietilezett glicerín, a polioxietilezett szorbit és a polioxietilezett glükóz. A polimerek lehetnek a fenti polimerek monomerjeiből képzett homopolimerek vagy random vagy blokk kopolimerek és terpolimerek, amelyek lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak.

Ilyen egyéb megfelelő polimer a bifunkciós poliakrilóilmorfolin („PAcM”) és szintézisét az 5,629,384 és az 5,631,322 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetik.

A „csoport”, „funkciós csoport”, „aktív csoport” és „reaktív hely” a kémiában

némileg szinonim kifejezések, és a technika állása szerint, illetve a leírásban egy molekula különálló, jól körülhatárolható részleteit vagy egységeit értjük alattuk, vagy bizonyos funkcióval vagy aktivitással rendelkező és más molekulákkal vagy molekularészletekkel szemben reaktív egységeket.

A „kötés” olyan csoportokat jelent, amelyek általában egy kémiai reakció eredményeként jönnek létre, és tipikusan kovalens kötések.

Meg kell említeni, hogy a „hatóanyag” jelenthet bármilyen anyagot, amellyel emberi vagy állati betegségeket diagnosztizálhatunk, gyógyíthatunk, enyhíthetünk, kezelhetünk vagy megelőzhetünk, vagy amellyel egyéb módon fokozhatjuk a fizikai vagy mentális egészséget.

A „makromolekula” kifejezés nagy molekulákat jelent, ezen belül többek között lipideket, poliszacharidokat, fehérjéket, nukleotidszekvenciákat, hatóanyagokat, polimereket, stb. Gyakran van szükség arra, hogy az ilyen makromolekulákat a fenti polimerekhez konjugáljuk.

A találmány szerint az eltávolítható W-csoport enyhe kémiai reakciók révén távolítható el a W-Poli-X polimerből. Az ilyen kémiai reakciókat végezhetjük olyan körülmények között, hogy a W-Poli-X polimer egyéb csoportjai, és különösen az X-csoportja közben ne szenvedjen nemkívánatos módosításokat. A W képlete előnyösen $\text{Ar-C(R}_1\text{)(R}_2\text{)-O-}$, ahol Ar az alábbiak közül van kiválasztva: fenil-, szubsztituált fenil-, bifenil-, szubsztituált bifenil-, policiklusos aril-, szubsztituált policiklusos aril- és heterociklusos arilcsoport; R_1 és R_2 jelentése H, alkil- vagy a fentiek szerinti Ar csoport. Az eltávolítható W-csoportra tehát példa többek között a benziloxi-csoport ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O-}$) és más arilmetoxi-csoportok, így például többek között a 4-metilbenziloxi-, a 3-metilbenziloxi-, a 4-klórbenziloxi-, a 4-metoxibenziloxi-, a difenilmetiloxi-, a trifenilmetiloxi- és az 1-naftilmetiloxi-csoport. Az arilmetoxi-csoportok viszonylag enyhe körülmények között, katalitikus hidrogenolízissel vagy savas hidrolízissel távolíthatók el a polimerről.

A találmány szerint a W-Poli-OH intermedier polimert előnyösen pl. úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő polimerek monomerjeit az arilmetoxi-ionra polimerizáljuk.

A benziloxi-PEG-OH-t (BzO-PEG-OH) például úgy állíthatjuk elő nagy tisztaságban és magas kitermelési arány mellett, hogy a benziloxi-ionra (BzO^-) etilénoxidot polimerizálunk. A polimerizációs reakciót előnyösen vízmentes körülmények között végezzük. A találmány e szempontja szerint a HO-PEG-OH képződése minimális. Nincs szükség alapos gradiens kromatográfiára, és magas a BzO-PEG-OH kitermelési aránya. A PEG benzilezésére a technika jelenlegi állása szerint alkalmazott eljárásnál ezzel szemben munkaigényes és alapos gradiens kromatográfiára van szükség, ami elkerülhetetlenül magas költségeket és alacsony kitermelési arányt eredményez, így az eljárás aligha hasznosítható ipari méretű előállításához.

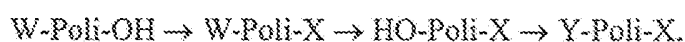
A találmány szerint a polietilén-glikol vagy rokon polimerek heterobifunkciós származékainak végső terméke Y-Poli-X képletű. Az első funkciós csoport (X) és a második funkciós csoport (Y) reaktív csoportok, amelyek reakcióba léphetnek más olyan molekulákkal, amelyeket a PEG-származékokhoz kívánunk konjugálni, azaz például makromolekulákkal, így például többek között fehérjékkel, lipidekkel, poliszacharidokkal és más polimerekkel. Az első funkciós csoport (X) a következők közül van kiválasztva: mezilát; tozilát; trezilát; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_3$, ahol a képletben n értéke 1-6, R_3 jelentése alkilcsoport; $-\text{NHR}_4$, ahol a képletben R_4 jelentése H vagy alkilcsoport vagy aminvédő-csoport, így például t-Boc és Fmoc; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR}_5)_2$, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H, alkil-, aril- vagy heterociklusos arilcsoport vagy $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHO}$.

A második funkciós csoport (Y) lehet például többek között hidroxilcsoport; mezilát; tozilát; trezilát; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, ahol a képletben $n = 1-6$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_3$, ahol a képletben $n = 1-6$, R_3 jelentése alkilcsoport; $-\text{NHR}_4$, ahol a képletben R_4 jelentése H, vagy alkil- vagy aminvédő-csoport, így például t-Boc és Fmoc; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR}_5)_2$, ahol a képletben $n = 1-6$, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H vagy alkilcsoport; $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2-$, ahol a képletben Ar az alábbi csoportok közül van kiválasztva: fenil-, szubsztituált fenil-, bifenil-, szubsztituált bifenil-, policiklusos aril-, szubsztituált policiklusos aril- és heterociklusos arilcsoport; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHO}$; és $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_6$, ahol a képletben R_6 jelentése H vagy NHS, amely N-szukcin-

imidilt jelent; és $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2-$. Egy Y-Poli-X képletű polietilénlglikol-származékban az első funkciós csoport (X) és a második funkciós csoport (Y) jelentése különböző csoportok – így biztosítjuk, hogy a polimer heterobifunkciós legyen.

Előnyösen, amikor X jelentése $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR}_5)_2$, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H vagy alkilcsoport, akkor Y jelentése előnyösen $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_6$, ahol a képletben R_6 jelentése H vagy NHS.

Bár a találmány szerinti eljárás reakcióvázlatát az alábbi egyenletekkel bemutatjuk:



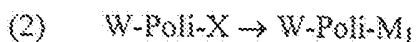
meg kell említeni, hogy az egyenletekben bármely két termék között egynél több kémiai reakciólépés is lehet. A W-Poli-OH terminális hidroxilcsoportjának az első funkciós csoporttá (X) való átalakítása során például sok egymás utáni reakciólépés történhet. Ugyancsak számos reakciólépés lehet szükséges a HO-Poli-X új hidroxilcsoportjának a második funkciós csoporttá (Y) való átalakításához.

A találmány egy további megvalósítási módjában az eltávolítható W-csoport eltávolítása előtt a W-Poli-X polimert hozzákapcsolhatjuk egy makromolekulához vagy felülethez az első reaktív funkciós csoport (X) és a felületen vagy makromolekulán lévő megfelelő csoport között létrehozott kötéssel, azaz hozzákonjugálhatjuk a polimer W-Poli- részletét a makromolekulához: W-Poli- M_1 , ahol a képletben M_1 egy makromolekula, így például fehérje, peptid, lipid, hatóanyag, poliszacharid vagy más polimer, vagy anyag, pl. egy mikroorganizmus felülete. A W-Poli- M_1 konjugátumban lévő eltávolítható W-csoportot ezután enyhe kémiai reakciók segítségével, pl. katalitikus hidrogénolízissel vagy savkatalizált hidrolízissel távolítjuk el. A keletkező OH-t közvetlenül reagáltathatjuk pl. egy másik makromolekulával (M_2), így például fehérjével, peptiddel, lipiddel, hatóanyaggal, poliszachariddal vagy más polimerrel, vagy anyag, pl. egy mikroorganizmus felületével, hogy előállítsuk az $\text{M}_2\text{-Poli-M}_1$ -et. Amennyiben másik makromolekulához való konjugálás nem kívánatos, az OH-csoportot adott esetben egy inert, nem reaktív csoporttá alakíthatjuk, pl. alkilezéssel történő láncvégzárással. A keletkező OH-csoportot ehelyett átalakíthatjuk egy reaktív funkciós csoporttá (Y) is (ld. fent): Y-

-Poli- M_1 majd az Y funkciós csoportot reagáltathatjuk M_2 -vel, és így kapjuk az M_2 -Poli- M_1 -et.



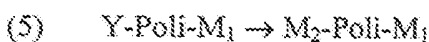
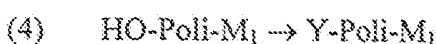
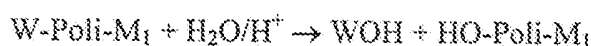
(X = reaktív funkciós csoport)



(M_1 = egy makromolekula, pl. felület, hatóanyag, fehérje vagy polimer)



vagy



(M_2 = egy makromolekula, pl. felület, hatóanyag, fehérje vagy polimer, vagy egy másik hely az M_1 -en)

A fenti eljárással hidrogéleket úgy állíthatunk elő, hogy a PEG-rokon polimer (Poli) segítségével sok, különböző makromolekulát keresztkötünk. Meg kell említeni azonban, hogy a találmány szerint a két funkciós csoport (X és Y) kapcsolódhat ugyanahhoz a makromolekulához is, amelynek során a makromolekulán lévő PEG-rokon polimerek egy polimerhéjat képezhetnek a makromolekulán.

A találmány egy másik megvalósítási módjában a PEG vagy rokon polimer fentiek szerint előállított heterobifunkciós származékát (Y-Poli-X) reagáltathatjuk makromolekulákkal vagy más anyagokkal az X- és Y-csoporton és a makromolekulán vagy más anyagon lévő reaktív csoportokon keresztül. Az X- és az Y-csoportot például megválaszthatjuk úgy, hogy két különböző típusú makromolekula vagy más anyag kapcsolódjon az X-hez, illetve az Y-hoz. X-et és Y-t úgy is megválaszthatjuk, hogy azonos típusú makromolekulákkal reagáljanak.

Az alábbi példák a találmány szemléltetését szolgálják, de nem tekintendők a találmány korlátozásának.

1. példa. $HO\text{-PEG-NH}_3^+Cl^-$ szintézise

2. példa. $HO\text{-PEG-OCH}_2\text{CO}_2H$ szintézise

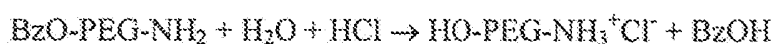
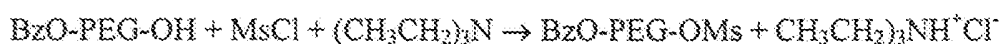
5. példa. $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{PEG-OCH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ szintézise

9. példa. $\text{NHS-O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COO-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ szintézise

1. példa.

HO-PEG-NH₃⁺Cl⁻ előállítása

REAKCIÓK:



a) BzO-PEG-OMs előállítása: BzO-PEG-OH-ot (MW = 3400, 34 g, 10 mmol) 150 ml toluolban 2 órán át nitrogén alatt azeotróposan desztilláltunk, majd az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük. Az oldathoz 40 ml száraz metilén-kloridot és 2,1 ml száraz trietil-amint (15 mmol) adtunk. Az oldatot jeges fürdőben lehűtöttük és cseppenként 1,2 ml száraz mezil-kloridot (15 mmol) adtunk hozzá. Az oldatot éjszakán át, nitrogén alatt, szobahőmérsékleten kevertettük, majd a reakciót 2 ml abszolút etanol hozzáadásával állítottuk le. Az oldószerek (elsősorban a toluoltól eltérő oldószerek) eltávolítása érdekében az elegyet vákuum alatt bepárooltuk, leszűrtük, vákuum alatt újra töményítettük, majd 100 ml etil-éter hozzáadásával kicsaptuk. A terméket szűréssel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszáritottuk. Kitermelés: 34 g (100%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,5 (széles m, PEG), 4,31 (t, OCH₂CH₂OMs), 4,49 (s, C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7,33 (s+komplex mult., C₆H₅-CH₂-OPEG-).

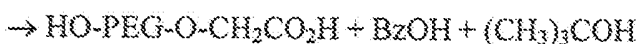
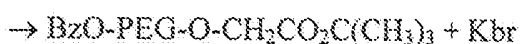
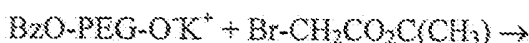
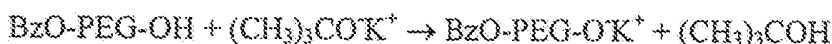
b) BzO-PEG-NH₂ előállítása: BzO-PEG-OMs-t (25 g, 7,35 mmol) feloldottunk 5 g ammónium-kloridot tartalmazó 500 ml vizes ammónia-oldatban, és az oldatot 72 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldatot ezután metilén-kloriddal háromszor extraháltuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítottuk, leszűrtük, vákuum alatt betöményítettük, majd a terméket 100 ml etil-éterrel kicsaptuk. A terméket szűréssel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszáritottuk. Kitermelés: 23 g (92%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,5 (széles m, PEG), 2,9 (t, -CH₂NH₂), 4,49 (s, C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7,33 (s+komplex mult., C₆H₅-CH₂-OPEG-).

c) HO-PEG-NH₃⁺Cl⁻ előállítása: BzO-PEG-NH₂ (46 g, 14 mmol) 200 ml koncentrált HCl-ban (12 M) elkészített oldatát 44 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vízzel 1200 ml-re hígítottuk, és annyi NaCl-ot adtunk hozzá, hogy az oldat 15%-os legyen. A vizes oldatot metilén-kloriddal háromszor extraháltuk és az összegyűjtött extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítottuk. A metilén-kloridos részt vákuum alatt betöményítettük és a terméket éter hozzáadásával kicsaptuk. A terméket szűrővel összegyűjtöttük és vákuum alatt, szobahőmérsékleten megszáritottuk. Kitermelés: 42 g (95%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,96 (t, CH₂-N), 3,5 (széles m, PEG), 4,6 (széles, OH), 7,9 (széles, NH₃⁺).

2. példa

HO-PEG-OCH₂CO₂H előállítása

REAKCIÓK:



a) BzO-PEG-O-CH₂CO₂C(CH₃)₃ előállítása: BzO-PEG-OH-ot (MW = 3400, 40 g, 11,7 mmol) 250 ml toluolban, N₂ alatt azeotróposan desztilláltunk, majd két óra múlva az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük. Ehhez a PEG-oldathoz 90 ml terc-butanolban feloldott kálium-terc-butoxidot (2,8 g, 23,5 mmol), és 90 ml toluolt adtunk. Az oldatot két órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően terc-butil-szélesómacetátot (4 ml, 26,3 mmol) adtunk hozzá, és az oldatot éjszakán át, N₂ alatt, szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldatot leszűrtük, vákuum alatt betöményítettük és 300 ml éterben kicsaptuk. A terméket szűrővel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszáritottuk. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,5 (s, t-Bu), 3,51 (m, PEG), 3,98 (s, -OCH₂CO₂-), 4,49 (s, C₆H₅CH₂O-), 7,33 (s + komp. mult., C₆H₅CH₂O-).

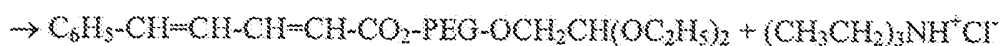
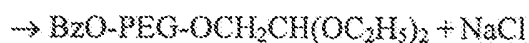
b) HO-PEG-O-CH₂CO₂H előállítása: BzO-PEG-O-CH₂CO₂C(CH₃)₃-t (10 g) feloldottunk 100 ml sósavban (37%) és az oldatot 48 órán át szobahőmérsékleten kevertet-

tük. Az oldatot egy liter desztillált vízzel meghígítottuk és a pH-ját 1 N nátrium-hidroxid oldattal 2-re állítottuk. Az oldatot ezután metilén-kloriddal háromszor extraháltuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, a sók eltávolítása érdekében leszűrítettük, vákuum alatt betöményítettük, majd éterben kicsaptuk. A terméket szűrővel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszártottuk. Kitermelés: 8,5 g (85%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,51 (széles m, PEG), 4,01 (s, - $\text{PEGOCH}_2\text{COOH}$).

5. példa

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{PEG-OCH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ előállítása

REAKCIÓK:



a) $\text{BzO-PEG-OCH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ előállítása: 3 nyakú, 500 ml-es gömbölyű aljú lombikba 300 ml dioxánt és 14 g BzO-PEG-OH -ot (MW = 3400, 0,0040 mol) tettünk. A kapott oldatból, N_2 alatt, azeotróposan desztillációval kiszárítottunk 130 ml oldószerrel. Az oldatot lehűtöttük, N_2 alatt finom por alakú NaOH -ot (0,8 g, 0,02 mol) és $\text{ClCH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ -t (3 ml, 0,02 mol) adtunk hozzá, és a kapott szuszpenziót 24 órán át, refluxáltatás mellett gyorsan kevertettük. Ezt követően desztillálással eltávolítottunk harminc ml dioxánt, és a gyorsan kevertetett oldatot N_2 alatt további 24 órán át refluxáltattuk. A szuszpenziót ezután lehűtöttük és Celite^R hozzáadásával leszűrítettük. A szűrletet vákuum alatt bepárooltuk és 200 ml etil-étert adtunk az olajos maradékhoz. A kapott csapadékot szűrővel összegyűjtöttük és szobahőmérsékleten, vákuum alatt megszártottuk, aminek eredményeként egy barnás por (13,6 g) maradt vissza. A port CH_2Cl_2 -ban (35 ml) feloldottuk és 500 ml hideg etil-éter hozzáadásával újra kicsaptuk. A csapadékot szűrővel összegyűjtöttük és szobahőmérsékleten, vákuum alatt megszártottuk.

tottuk. Így kapunk 13,0 g, fehér por alakú (^1H NMR alapján 94-98%-os tisztaságú) $\text{BzO-PEG-OCH}_2\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ -t. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,11 (t, OCH_2CH_3), 3,51 (széles m, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$) 4,48 (s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{O}^-$), 4,55 (t, $-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$), 7,32 (s, C_6H_5 -).

b) $\text{HO-PEG-O-CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ előállítása: $\text{BzO-PEG-OCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ -t (13 g) feloldottunk 150 ml 95%-os etanolban és N_2 alatt 6,5 g 10% Pd (szénen) adtunk hozzá. A szuszpenziót 70 órán át H_2 (40 psi) alatt ráztattuk, majd leszűrtük. A maradék katalizátort 2×25 ml forró kloroformmal mostuk és a mosóleveket összekevertük az etanolos szűrletekkel, majd vákuum alatt bepároltuk. A kapott tiszta, színtelen olajos termékhez 400 ml hideg etil-étert adtunk, majd a kapott csapadékot szűrővel összegyűjtöttük. Ezután szobahőmérsékleten, vákuum alatt megszárítva kaptuk a 11,3 g, fehér por alakú (^1H NMR alapján 92%-os tisztaságú) $\text{HO-PEG-OCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ -t. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,10 (t, OCH_2CH_3), 3,51 (széles m, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 4,55 (m, $\text{HO} + -\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{PEG-OCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ előállítása: Cinnamilidén-ecetsav (1,7 g, 0,01 mol) és tionil-klorid (3 ml, 0,04 mol) 50 ml hexánban készített oldatát N_2 alatt, 4 órán át refluxáltattuk, majd a kis mennyiségű sötét szilárd anyag eltávolítása érdekében leszűrtük és a szűrletet vákuum alatt bepároltuk. A maradékot szobahőmérsékleten, vákuum alatt, éjszakán át szárítottuk. Így kaptunk 1,5 g sárga, szilárd cinnamilidén-acetilkloridot (o.p. 51-52°C).

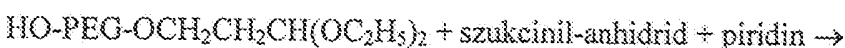
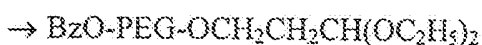
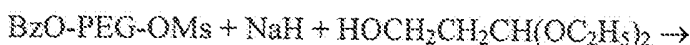
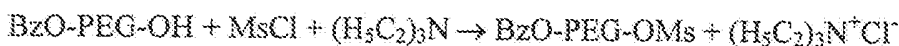
$\text{HO-PEG-OCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (3,4 g, 1,0 mmol) oldatát toluolban (50 ml) nitrogén alatt, 2 órán át azeotróposan desztilláltuk, hogy eltávolítsuk a nyomokban benne lévő vizet, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. KOH-ból nitrogén alatt trietilamint desztilláltunk, majd a friss desztillátum 0,28 ml-ét (2 mmol) nitrogén alatt beinjektáltuk a $\text{HO-PEG-OCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ toluolos oldatába. A kapott oldathoz gyors kevertetés mellett, szobahőmérsékleten, nitrogén alatt cseppenként cinnamilidén-acetilkloridot ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CH=CHCOCl}$) adtunk. További három napon át ugyanilyen körülmények között kevertettük, majd a fehér csapadékot szűrővel eltávolítottuk. A szűrletet vákuum alatt 20 ml-re bepároltuk, majd 300 ml hideg étert adtunk hozzá. A világossárga csapadékot szűrővel összegyűjtöttük, majd vákuum alatt megszárítottuk. Az így kapott 3,4 g

világossárga port metilén-kloridban feloldottuk és egyszer 50 ml vizes, telített nátrium-kloriddal, egyszer pedig vízzel extraháltuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítottuk, 25 ml-re bepároltuk, majd örvényes keverés közben 300 ml hideg étert adtunk hozzá. A kapott csapadékot szűrőssel összegyűjtöttük, majd szobahőmérsékleten, vákuum alatt megszáritottuk. Így kaptuk a 3,05 g (86%), világossárga por alakú $C_6H_5-CH=CH-CH=CH-CO_2PEG-OCH_2CH(OC_2H_5)_2$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,11 ppm (t, CH_3CH_2O-), 3,51 ppm (m, $PEG-O-CH_2CH_2-O + CH_3CH_2O-$) 4,20 ppm (t, $-CH_2O_2C-$), 4,52 ppm (t, $-CH(OC_2H_5)_2$), 6,11 (d, $=CH$), 7,57-7,12 (komp. mult., C_6H_5- + $=CH$). Tisztaság (NMR szerint): 89-96%.

9. példa

NHS- $O_2CCH_2CH_2COO$ -PEG- $OCH_2CH_2CH(OC_2H_5)_2$ előállítása

REAKCIÓK:



a) BzO-PEG-OMs előállítása: BzO-PEG-OH-ot (MW = 3400, 25 g, 7,35 mmol) 150 ml toluolban 1 órán át nitrogén alatt azeotróposan desztilláltunk, majd az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük. Az oldathoz cseppenként 20 ml száraz metilén-kloridot, 1,14 ml száraz trietilamint (8,16 mmol) és 0,61 ml száraz mezil-kloridot (7,86 mmol) adtunk. Az oldatot éjszakán át, nitrogén alatt, szobahőmérsékleten kevertettük, majd a reakciót 5 ml abszolút etanol hozzáadásával állítottuk le. Az oldatot vákuum alatt töményítettük, leszűrtük, vákuum alatt újra töményítettük, majd etil-éterrel kicsaptuk. A terméket szűrőssel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszáritottuk. Kitermelés: 23 g

(100%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,5 (széles m, PEG), 4,31 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$), 4,49 (s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-PEG-}$), 7,33 (s + komp. m., $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-OPEG-}$).

b) $\text{BzO-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ előállítása: 3,3-dietoxipropanol (9,806 g, 66,2 mmol) oldatát 90 ml toluolban, nitrogén alatt, 1 órán át azeotróposan desztilláltuk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 50 ml vízmentes toluolban elkészített nátrium-hidrid diszperzióhoz (60%, ásványi olajban, 2,75 g, 68,7 mmol) adtuk. Az oldatot 2 órán át, enyhén melegítve (35°C) kevertettük, majd leszűrjük. A szűrletet BzO-PEG-OMs (23 g, 6,76 mmol) 150 ml toluolban elkészített, azeotróposan desztillált oldatához adtuk. Az elegyet nitrogénatmoszféra alatt, 125°C -on, 20 órán át kevertettük. Az elegyet vákuum alatt töményítettük és a maradékot 80 ml metilén-kloridban feloldottuk. Az oldatot leszűrjük és a terméket 1 liter hideg izopropil-alkohollal kicsaptuk. A terméket szűréssel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszáritottuk. A kapott port 100 ml ioncserélt vízben feloldottuk és 200 ml metilén-kloriddal háromszor extraháltuk. Az elegyet vákuum alatt töményítettük, leszűrjük, majd etil-éterrel kicsaptuk. A terméket szűréssel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszáritottuk. Kitermelés: 19 g (100%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,10 (t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1,73 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-CH-}$), 3,5 (széles m, PEG), 4,49 (s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-OPEG-}$), 4,56 (m, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 7,33 (s + komp m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-PEG-}$).

c) $\text{HO-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ előállítása: $\text{BzO-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ -t (10 g, 2,94 mmol) 100 ml 96%-os etanolban feloldottunk és nitrogén alatt 5,0 g 10% Pd-ot (szénen) adtunk hozzá. A szuszpenziót H_2 alatt (40 psi) 48 órán át ráztuk, majd leszűrjük. A maradék katalizátort metilén-kloriddal mostuk. Az összegyűjtött metilén-kloridos és etanoszűrletekben lévő terméket vákuum alatt töményítettük majd leszűrjük. A viszkózus oldatot hideg etil-éterrel kicsaptuk és a terméket szűréssel visszanyertük, majd vákuum alatt megszáritottuk. Kitermelés: 15 g. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,10 (t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1,72 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-CH-}$), 3,5 (széles m, PEG), 4,55 (m, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

d) $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH(OCH}_2\text{CH}_3)_2$ előállítása: $\text{HO-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ -t (3 g, 0,88 mmol) és BHT-t (5 mg) feloldottunk 20 ml vízmen-

tes toluolban és nitrogén alatt, 120°C-on, 1 órán át azeotróposan desztilláltunk. Az oldatot ezután 75°C-ra hűtöttük, piridint (0,36 ml) és szukcinil-anhidridet (0,353 g) adtunk hozzá, majd 24 órán át 75°C-on kevertettük. Az oldatot vákuum alatt töményítettük, leszűrjük és hideg etil-éterrel kicsaptuk. A csapadékot szűrővel összegyűjtöttük és vákuum alatt megszáritottuk. A port 50 ml ioncserélt vízben újra feloldottuk és 1 órán át cseppenként 1 M nátrium-hidroxidot adtunk hozzá, hogy a pH-t 7,2-n tartsuk. Ezt követően gyorsan 1 N HCl-ot csepegtettünk hozzá, hogy a pH-t 3,0-ra állítsuk, majd 100 ml metilén-kloriddal azonnal háromszor extraháltuk. A szerves fázisban lévő terméket nátrium-szulfát felett megszáritottuk, vákuum alatt töményítettük, hideg etil-éterrel kicsaptuk, szűrővel visszanyertük, majd vákuum alatt megszáritottuk. Kitermelés: 2,0 g (88%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,10 (t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1,72 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}$), 3,5 (széles m, PEG), 4,12 (t, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 4,55 (t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

e) $\text{NHS}-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ előállítása: $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-PEG-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ -t (2,0 g, 0,56 mmol) nitrogénatmoszféra alatt 20 ml vízmentes metilén-kloridban feloldottunk. Az oldathoz először N-hidroxiszukcinimidet (105 mg, 0,91 mmol), majd diciklohexilkarbodiimidet (174 mg, 0,84 mmol) adtunk. Az oldatot éjszakán át, szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszféra alatt kevertettük. A terméket vákuum alatt töményítettük, leszűrjük, hideg etil-éterrel kicsaptuk, szűrővel visszanyertük, majd vákuum alatt megszáritottuk. Kitermelés: 1,5 g (99%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,10 (t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1,72 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}$), 2,8 (s, NHS) 3,5 (széles m, PEG), 4,12 (t, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 4,55 (t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

A találmányt annak egyes, példaként felhozott megvalósítási módján keresztül ismertettük. A leírás azonban nem korlátozza a találmányt a példaként bemutatott megvalósítási módokra.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás heterobifunkciós polimerszármazékok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(i) előállítunk egy W-O-Poli-OH képletű polimert, ahol a képletben W jelentése katalitikus hidrogenolízissel vagy savkatalizált hidrolízissel eltávolítható csoport, és Poli jelentése polimer-csoport az alábbiak közül kiválasztva: polialkilénoxidok, polioxietilezett poliolok, poliolefinalkholok, poliakrilolmorfolin;

(ii) az OH-csoport módosításával előállítunk egy első funkciós csoportot, amely első funkciós csoport az alábbiak közül van kiválasztva:

mezilát, tozilát, trezilát,

$-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$, ahol a képletben $n = 1-6$, R_3 jelentése alkilcsoport,

$-NHR_4$, ahol a képletben R_4 jelentése H, alkilcsoport vagy aminvédő-csoport,

$-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H vagy alkilcsoport,

$-O-(CH_2)_n-CHO$, ahol n értéke 1-6, és

(iii) a W-csoportot átalakítjuk egy második funkciós csoporttá, amely második funkciós csoport különbözik az első funkciós csoporttól.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy W képlete $Ar-C(R_1)(R_2)-$, ahol a képletben Ar jelentése az alábbi csoportok közül van kiválasztva: fenil-, szubsztituált fenil-, bifenil-, szubsztituált bifenil-, policiklusos aril-, szubsztituált policiklusos aril-, és heterociklusos arilcsoport; ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése H, alkil vagy Ar, amely Ar a fentiek szerinti.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második funkciós csoport -OH.

4. Eljárás heterobifunkciós polimerszármazék előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(i) előállítunk egy $\text{Ar-C(R}_1\text{)(R}_2\text{)O-Poli-OH}$ képletű polimert, ahol a képletben Ar az alábbi csoportok közül van kiválasztva: fenil-, szubsztituált fenil-, bifenil-, szubsztituált bifenil-, policiklusos aril-, szubsztituált policiklusos aril- és heterociklusos arilcsoport, ahol

R_1 és R_2 jelentése H, alkil vagy Ar, ahol Ar jelentése a fent megadott, és

Poli jelentése egy az alábbiak közül kiválasztott polimer-csoport: polialkilénoxidok, polioxietilezett poliolkok, poliolefinalkholok és poliakrilolmerfolin;

(ii) az OH-csoport kémiai módosításával előállítunk egy $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR}_5)_2$ képletű, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H vagy alkilcsoport, első funkciós csoportot;

(iii) az $\text{Ar-CR}_1\text{R}_2\text{O}$ -csoportot eltávolítva egy új hidroxilcsoportot állítunk elő;

(iv) átalakítjuk az új hidroxilcsoportot egy második funkciós csoporttá, amely második funkciós csoport különbözik az első funkciós csoporttól.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy Poli jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű polietilén-glikol, ahol a képletben n körülbelül 8 - 4000.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy Poli jelentése etilén-oxid és propilén-oxid kopolimere.

7. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első funkciós csoport egy metoxics csoport.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első funkciós csoport az alábbiak bármelyike:

metilát, tozilát, trezilát,

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, ahol a képletben $n = 1-6$,

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_3$, ahol a képletben $n = 1-6$, R_3 jelentése alkilcsoport,

$-\text{NHR}_4$, ahol a képletben R_4 jelentése H, alkilcsoport vagy aminvédő-csoport,

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR}_5)_2$, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H vagy alkilcsoport, és

$-O-(CH_2)_n-CHO$, ahol n értéke 1-6.

9. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második funkciós csoport jelentése $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H vagy alkilcsoport.

10. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a második funkciós csoport jelentése $-O-(CH_2)_n-CHO$, ahol a képletben n értéke 1-6.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első funkciós csoport $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$, ahol a képletben n értéke 1-6, Z jelentése O vagy S, R_5 jelentése H egy alkilcsoport.

12. Az 1. vagy a 4. igénypont szerinti eljárás, ahol az (i) lépésben a polimer képlete $C_3H_6-CH_2-O-Poli-OH$.

13. A 4. igénypont szerinti eljárás, ahol az (iii) eltávolítási lépés katalitikus hidrogenolízist vagy savkatalizált hidrolízist foglal magában.

14. A 4. igénypont szerinti eljárás egy keverékben a HO-PEG-OH reaktivitásának gátlására történő alkalmazásra, ahol

Poli jelentése polietilén-glikol (PEG),

$Ar-C(R_1)(R_2)O-$ jelentése $C_2H_5-CH_2-O-$,

az (ii) lépés az -OH csoport alkilezéssel történő kémiai módosítását foglalja magába, amelynek során -OR csoport képződik, ahol R jelentése alkilcsoport és

iii) lépés, amely katalitikus hidrogénezést foglal magában.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, ahol az alkilcsoport metilcsoport.

16. Eljárás polimer származék kapcsolására egy hatóanyaghoz vagy makromolekulához, amelynek során a polimer származékot az 1., 4. vagy 14. igénypont szerinti eljárás alkalmazásával állítjuk elő, és egy további lépésben a polimer származékot hozzákapcsoljuk az említett hatóanyaghoz vagy makromolekulához.