



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105017481 B

(45)授权公告日 2018.10.02

(21)申请号 201510370335.7

(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 105017481 A

(43)申请公布日 2015.11.04

(30)优先权数据

61/307,811 2010.02.24 US

61/307,814 2010.02.24 US

(62)分案原申请数据

201180020656.4 2011.02.24

(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 J·科平 K·比亚尼 E·康纳

S·赫克 I·利斯 G·奎克

F·萨雷梅 张洪敏

D·伯格布雷特 P·曼斯基

穆永棋 M·J·科普 E·戈卡

A·李 D·马德森 绍钧

(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.

C08F 226/02(2006.01)

C08F 220/54(2006.01)

C08G 73/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 1509180 A,2004.06.30,

CN 1143379 A,1997.02.19,

审查员 何红艳

权利要求书5页 说明书53页

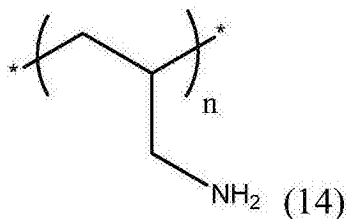
(54)发明名称

用作胆汁酸螯合剂的交联聚乙烯胺、聚烯丙胺和乙烯亚胺

(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和酰胺聚合物。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。

1. 一种交联的胺聚合物,其包含衍生自烯丙胺重复单元和交联剂的反应的重复单元,其中所述烯丙胺重复单元具有以下式:



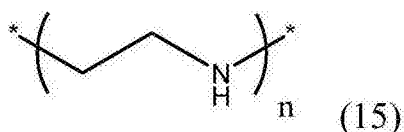
其中n是整数,且所述交联剂是X-R₁-X,其中R₁独立地是C₁₀至C₅₀亚烷基,或C₁₀至C₅₀亚烷基中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,每个X独立地是离去基团,且所述交联的胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:2-(受保护的氨基)-m-(杂环)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代-m-芳基C_m烷基、2-(受保护的氨基)-m-(烷基硫代)-1-氧代C_m烷基、2-(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6的配体



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-(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-鎗-3-基) C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎗-3-基) C_m 烷基、 m -(1-(x -(3-甲基-1H-咪唑-3-鎗-1-基) C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎗-3-基) C_m 烷基、 m -(3-(x -(1-甲基-1H-咪唑-3-鎗-3-基) C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎗-1-基) C_m 烷基或 m -(3-(x -(3-甲基-1H-咪唑-3-鎗-1-基) C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎗-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-鎗-1-基) C_m 烷基或 m -(1-(x -三烷基铵) C_x 烷基)-1H-咪唑-3-鎗-3-基) C_m 烷基;其中 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。

2. 一种交联的胺聚合物,其包含聚乙烯亚胺和交联剂的重复单元,其中所述聚乙烯亚胺具有以下式:



其中 n 是整数,且所述交联剂是 $X-R_1-X$,其中 R_1 独立地是 C_{10} 至 C_{50} 亚烷基,或 C_{10} 至 C_{50} 亚烷基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,每个 X 独立地是离去基团,且所述交联的胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代: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6的配体



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 -(1-甲基吡咯烷鎗-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-鎗-3-基) C_m 烷基、 m -(苯并[d]噻唑-3-鎗-3-基) C_m 烷基、 m -(吡啶鎗-1-基) C_m 烷基、 m -(四氢-1H-噻吩鎗-1-基) C_m 烷基、 z -(1,2-二烷基-1H-咪唑-3-鎗-3-基) C_z 烷基、 m -(2,3-二烷基-1H-咪唑-3-鎗-1-基) C_m 烷基、 z -(1-烷基-1H-咪唑-3-鎗-3-基) C_z 烷基、 m -(3-烷基-1H-咪唑-3-鎗-1-基) C_m 烷基、 z -(噻唑-3-鎗-3-基) C_z 烷基、2-(受保护的氨基)-

m-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代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)-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-(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、m-(3-烷基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基、m-(3-(x-氨基C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基、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-(羟基苯基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(苯基氨基)-m-氧代-C_m烷基、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-鎓-1-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)C_m烷基、m-(3-(x-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基或m-(3-(x-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-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、m-(3-(x-三烷基铵)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基或m-(1-(x-三烷基铵)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)C_m烷基；其中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。

3. 一种交联的胺聚合物，其包含支链聚乙烯亚胺和交联剂的反应产物，其中所述交联剂是X-R₁-X，其中R₁独立地是C₁₀至C₅₀亚烷基，或C₁₀至C₅₀亚烷基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X独立地是离去基团。

4. 根据权利要求3所述的聚合物，其中所述交联剂具有计算出的Log P大于3.5且是X-R₁-X，其中R₁独立地是C₁₀至C₅₀亚烷基，或C₁₀至C₅₀亚烷基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，且每个X独立地是离去基团。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的聚合物，其中R₁是C₁₀至C₁₄亚烷基。

6. 根据权利要求1所述的聚合物，其中所述配体选自m-(吡啶鎓-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、2-(受保护的氨基)-m-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代C_m-烷基、2-(受保护的氨基)-m-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代C_m烷基、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、m-(3-烷基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基、m-(3-(x-氨基C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基、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-(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-鎓-1-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)C_m烷基、m-(3-(x-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基或m-(3-(x-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-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、m-(3-(x-三烷基铵)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基或m-(1-(x-三烷基铵)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-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。

7. 根据权利要求1所述的聚合物，其中所述配体是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-二氧代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 -(羟基苯烷基氨基)- 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。

8. 根据权利要求1所述的聚合物,其中所述配体具有式6且 R_{46} 是 C_8 至 C_{12} 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_8 至 C_{12} 烷基,且 y 是整数1至6。

9. 根据权利要求1所述的聚合物,其中所述配体是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-(吡啶鎓-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-鎓-3-基)丙基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、3-(噻唑-3-鎓-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-甲基吡咯烷鎓-1-基)丙基、3-(2-甲基噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(苯并[d]噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(四氢-1H-噻吩鎓-1-基)丙基、3-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(1-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、4-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丁基、4-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丁基、10-(1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、10-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(1-丁基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-丁基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(吡啶鎓-1-基)癸基、10-(1-甲基吡咯烷鎓-1-基)癸基、4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1,4-二氧代丁基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氧代乙基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(甲基硫代)-1-氧代丁基、5-(3-(甲基硫代)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)-1,5-二氧代戊基、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6的配体

*-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

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。

10. 根据权利要求9所述的聚合物,其中所述配体是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-(吡啶鎓-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-鎓-3-基)丙基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、3-(噻唑-3-鎓-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-甲基吡咯烷鎓-1-基)丙基、3-(2-甲基噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(苯并[d]噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(四氢-1H-噻吩鎓-1-基)丙基、3-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(1-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、4-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丁基、4-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丁基、10-(1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、10-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(1-丁基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-丁基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(吡啶鎓-1-基)癸基、10-(1-甲基吡咯烷鎓-1-基)癸基、式6的配体

*-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

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。

用作胆汁酸螯合剂的交联聚乙烯胺、聚烯丙胺和乙烯亚胺

[0001] 本申请为申请号为201180020656.4、申请日为2011年02月24日、发明名称为“用作胆汁酸螯合剂的交联聚乙烯胺、聚烯丙胺和乙烯亚胺”的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明总体涉及聚合物,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。

[0003] 发明背景

[0004] 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。

[0005] 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。

[0006] 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。

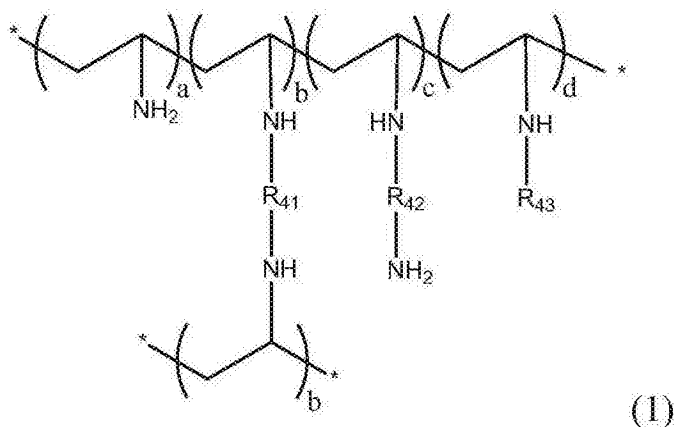
[0007] 很多胆汁酸螯合剂不具有结合容量或结合亲和力以显著降低血清LDL-胆固醇浓度,而不需患者服用大量的螯合剂。大剂量的需求降低了患者顺应性和耐受性。因此,需要这样的胆汁酸螯合剂,即以相等或较低剂量能够更有效地从胃肠道除去更多量的胆汁盐。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了从胃肠道中可有效结合和除去胆汁盐的交联聚合物。

[0010] 本发明的一方面是交联的胺聚合物,其包含含有单体的聚合混合物的反应产物,所述聚合物具有式1的一般结构:

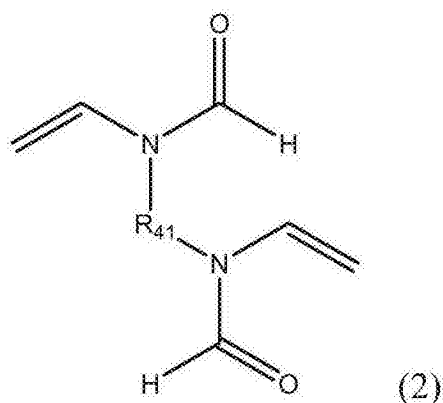
[0011]



[0012] 其中R₄₁是C₅至C₁₂亚烷基或C₅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;R₄₂是C₃至C₁₂亚烷基或C₃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;R₄₃是C₃至C₁₂烷基、芳烷基或C₃至C₁₂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;b是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计1.5至25摩尔%;并且a、c和d各自独立地是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计0至97摩尔%。

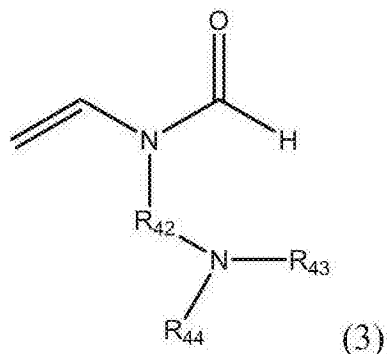
[0013] 另一方面是交联的胺聚合物,其包含含有式2的单体的聚合混合物的反应产物

[0014]



[0015] 其中R₄₁是C₈至C₁₂亚烷基或C₈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。

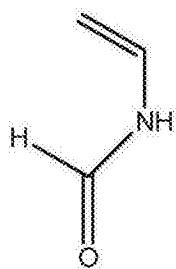
[0016] 进一步方面是交联的胺聚合物,其包含含有式3的单体的聚合混合物的反应产物



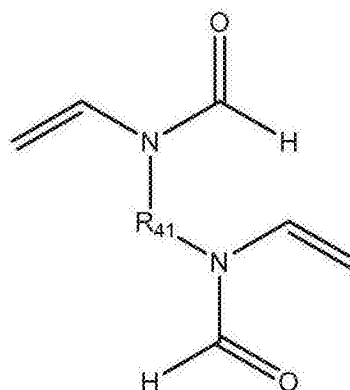
[0017] 其中R₄₂是C₃至C₁₂亚烷基或C₃至C₁₂亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;R₄₃是氢或保护基;且R₄₄

是保护基。

[0018] 又一方面是交联的胺聚合物,其还可包含聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含式4的单体和以加入到所述聚合混合物中的总单体计1至25摩尔%的式2的单体,所述单体具有以下结构:



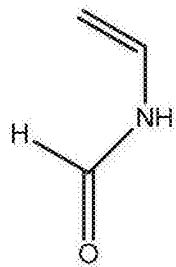
(4)



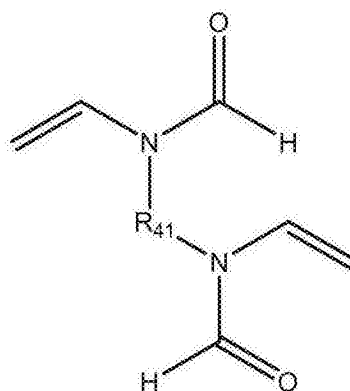
(2)

[0019] 其中 R_{41} 是 C_5 至 C_{12} 亚烷基或 C_5 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。

[0020] 本发明的进一步方面是交联的胺聚合物,其包含含有式4的单体和式2的单体的聚合混合物的反应产物



(4)



(2)

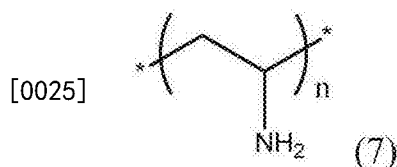
[0021] 其中 R_{41} 是 C_3 至 C_{16} 亚烷基或 C_3 至 C_{16} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;其中所述交联的胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:氨基烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-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

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6的配体

[0022] $*-R_{46}-R_{47}-R_{48}$ (6)

[0023] 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。

[0024] 另一方面是交联的胺聚合物,其包含衍生自乙烯胺重复单元和交联剂的反应的重单元,其中所述乙烯胺重复单元具有以下式:



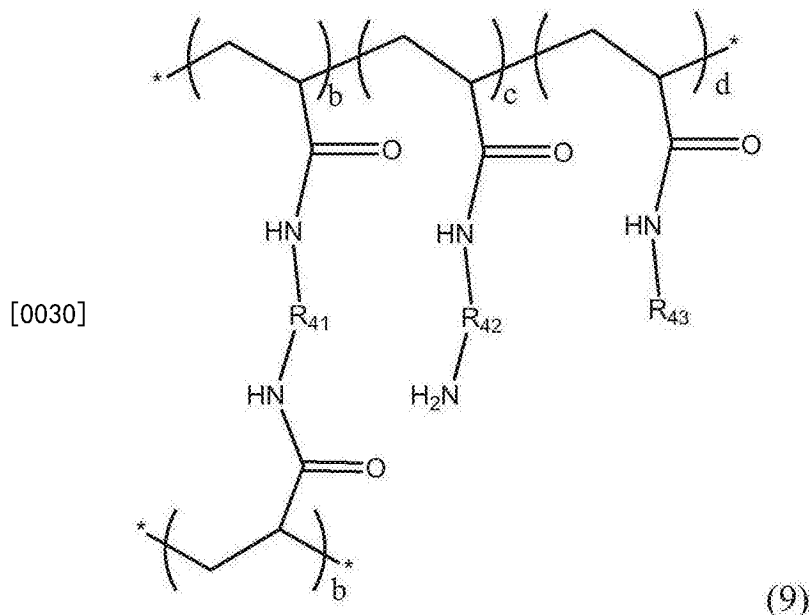
[0026] 且所述交联剂是 $X-R_1-X$ 或表卤代醇,其中 R_1 是 C_3 至 C_{16} 亚烷基或 C_3 至 C_{16} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,每个 X 独立地是离去基团,且所述交联的胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:氨基烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(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6的配体

[0027] $*-R_{46}-R_{47}-R_{48}$ (6)

[0028] 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。

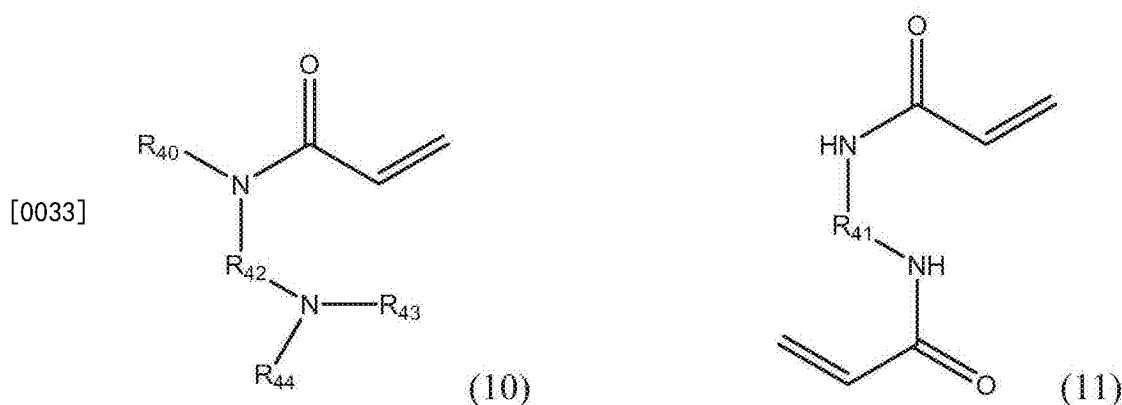
[0029] 又一方面是交联的丙烯酰胺聚合物,其包含含有单体的聚合混合物的反应产物,

所述聚合物具有式9的一般结构：



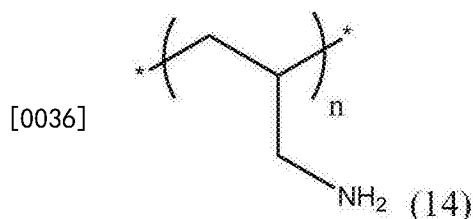
[0031] 其中R₄₁是C₅至C₁₂亚烷基或C₅至C₁₂亚烷基，其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代；R₄₂是C₃至C₁₂亚烷基或C₃至C₁₂亚烷基，其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代；R₄₃是C₃至C₁₂烷基、芳烷基或C₃至C₂₀烷基，其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代；b是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计1至25摩尔%；并且c和d各自独立地是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计0至99摩尔%。

[0032] 进一步方面是交联的丙烯酰胺聚合物，其包含聚合混合物的反应产物，所述聚合混合物包含式10的单体和以加入到所述聚合混合物中的总单体计1至25摩尔%的式11的单体，所述单体具有以下结构：



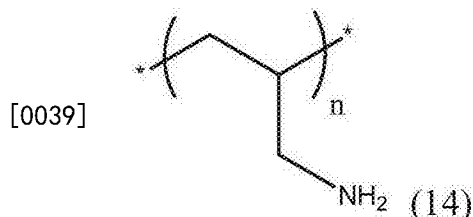
[0034] 其中R₄₀是氢或-R₄₂NR₄₃R₄₄；R₄₁是C₅至C₁₂亚烷基或C₅至C₁₂亚烷基，其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代；R₄₂是C₂至C₁₂亚烷基或C₂至C₁₂亚烷基，其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代；R₄₃是氢或保护基；且R₄₄是保护基。

[0035] 进一步方面是交联的胺聚合物，其包含聚烯丙胺的重复单元以及由交联剂和所述聚烯丙胺反应得到的-R₅₀-的交联单元，式14的聚烯丙胺具有以下结构：



[0037] 其中n是整数；且R₅₀是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、醚、酯、环烷基或杂环功能团替代。

[0038] 本发明的另一方面是交联的胺聚合物，其包含衍生自烯丙胺重复单元和交联剂的反应的重复单元，其中所述烯丙胺重复单元具有以下式：



[0040] 其中n是整数，且所述交联剂是X-R₁-X或表卤代醇，其中R₁独立地是C₂至C₅₀亚烷基或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，每个X独立地是离去基团，且所述交联的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、环烷基、(环烷基)烷基、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-二氧化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6的配体

[0041] *-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

[0042] 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。

[0043] 另一方面是交联的胺聚合物，其包含聚乙烯亚胺和交联剂的重复单元，其中所述聚乙烯亚胺具有以下式：



[0045] 其中n是整数,且所述交联剂是X-R₁-X或表卤代醇,其中R₁独立地是C₂至C₅₀亚烷基或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,每个X独立地是离去基团,且所述交联的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、环烷基、(环烷基)烷基、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-二氧化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6的配体

[0046] *-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

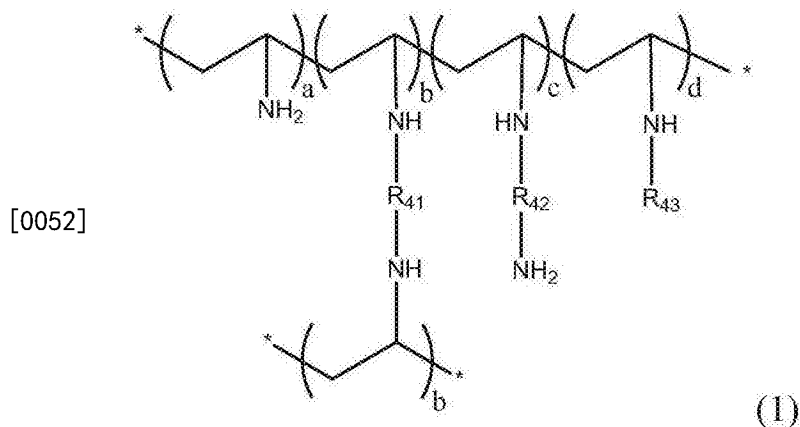
[0047] 或其组合,其中R₄₆是C₆至C₁₆亚烷基,R₄₇是1,y-二(1-甲基哌啶-4-基)C_y亚烷基,R₄₈是C₆至C₁₆烷基,m是3至12的整数,x是1至12的整数,y是1至14的整数,且z是1至16的整数。

[0048] 其它目的和特征将是部分明显的且部分在下文指出。

[0049] 优选实施方案的描述

[0050] 本发明是可用于结合胆汁盐的聚合物、包含所述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聚合物来进行。所述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。

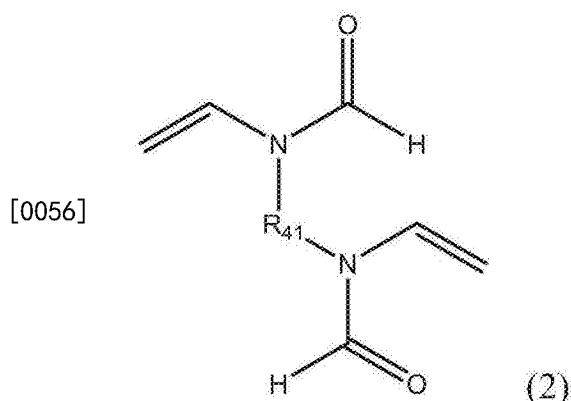
[0051] 本发明的一方面是交联的胺聚合物,其包含含有单体的聚合混合物的反应产物,所述聚合物具有式1的一般结构:



[0053] 其中R₄₁是C₅至C₁₂亚烷基或C₅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;R₄₂是C₃至C₁₂亚烷基或C₃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;R₄₃是C₃至C₁₂烷基、芳烷基或C₃至C₁₂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;b是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计1.5至25摩尔%;并且a、c和d各自独立地是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计0至97摩尔%。

[0054] 在一些实施方案中,所述胺聚合物可具有a、b、c和d的以下值:a是15至80摩尔%,b是1至20摩尔%,c是1至65摩尔%且d是1至25摩尔%;a是15至75摩尔%,b是1至15摩尔%,c是5至60摩尔%且d是10至20摩尔%;a是35至85摩尔%,b是5至15摩尔%,c是5至30摩尔%且d是5至20摩尔%;a是30至95摩尔%,b是1至20摩尔%,以及或者c是1至65摩尔%且d是0摩尔%或者c是0摩尔%且d是1至25摩尔%;a是35至90摩尔%,b是1至15摩尔%,c是1至65摩尔%且d是0摩尔%;a是70至95摩尔%,b是1至20摩尔%,c是0摩尔%且d是1至25摩尔%;a是35至90摩尔%,b是1至15摩尔%,c是1至65摩尔%且d是0摩尔%;a是70至95摩尔%,b是1至20摩尔%,c是0摩尔%且d是1至25摩尔%;a是80至99摩尔%,b是1至20摩尔%,且c和d是0摩尔%;a是85至99摩尔%,b是1至15摩尔%,且c和d是0摩尔%;a是85至99摩尔%,b是1至15摩尔%,且c和d是0摩尔%。

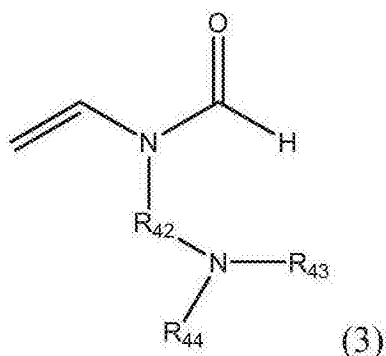
[0055] 交联的胺聚合物还可包含含有式2的单体的聚合混合物的反应产物



[0057] 其中R₄₁是C₈至C₁₂亚烷基或C₈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。

[0058] 交联的胺聚合物还可包含含有式3的单体的聚合混合物的反应产物

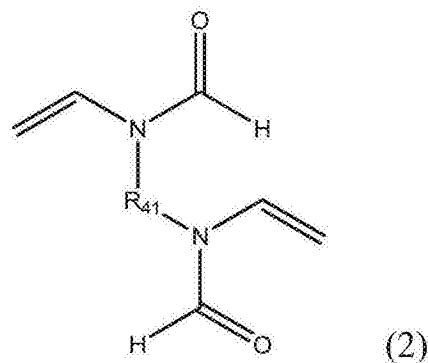
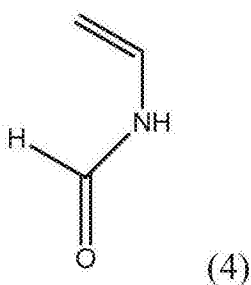
[0059]



[0060] 其中 R_{42} 是 C_3 至 C_{12} 亚烷基或 C_3 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; R_{43} 是氢或保护基;且 R_{44} 是保护基。

[0061] 交联的胺聚合物还可包含聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含式4的单体和以加入到所述聚合混合物中的总单体计1至25摩尔%的式2的单体,所述单体具有以下结构:

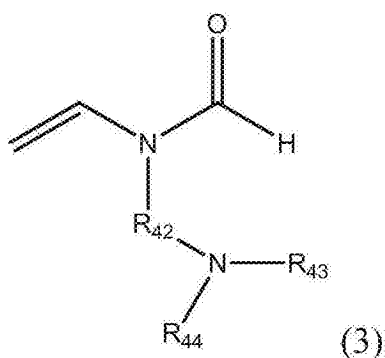
[0062]



[0063] 其中 R_{41} 是 C_5 至 C_{12} 亚烷基或 C_5 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。

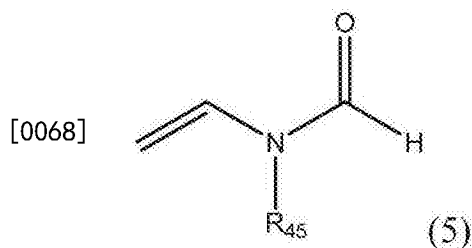
[0064] 对于交联的胺聚合物是包含式2和4的聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物还可包含1至65摩尔%的式3的单体

[0065]



[0066] 其中 R_{42} 是 C_3 至 C_{12} 亚烷基或 C_3 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; R_{43} 是氢或保护基;且 R_{44} 是保护基。

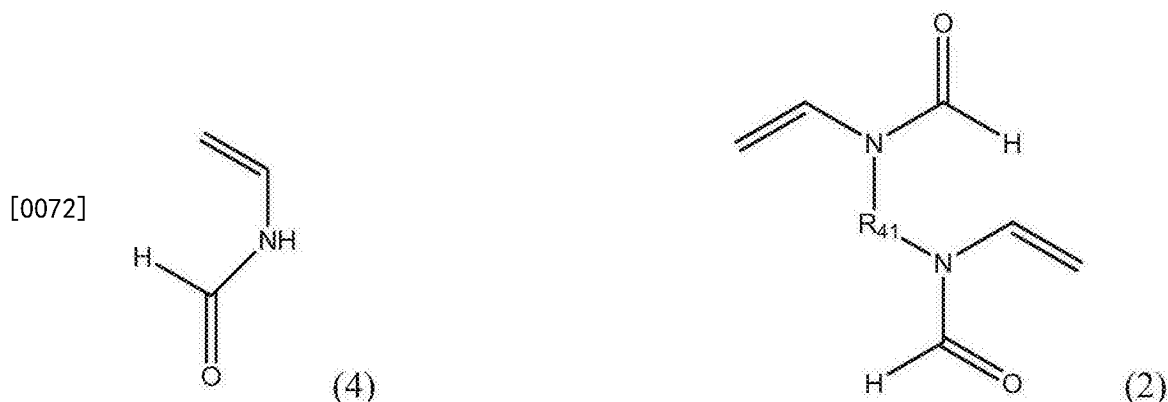
[0067] 交联的胺聚合物聚合混合物进一步包含1至25摩尔%的式5的单体



[0069] 其中 R_{45} 是 C_3 至 C_{12} 烷基、芳烷基或 C_3 至 C_{12} 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。

[0070] 所述胺聚合物可以由包含以下的聚合混合物制备:15至80摩尔%的单体4、1至20摩尔%的单体2、0至65摩尔%的单体3和0至25摩尔%的单体5;15至80摩尔%的单体4、1至20摩尔%的单体2、1至65摩尔%的单体3和1至25摩尔%的单体5;15至75摩尔%的单体4、1至15摩尔%的单体2、5至60摩尔%的单体3和10至20摩尔%的单体5;15至75摩尔%的单体4、1至15摩尔%的单体2、5至60摩尔%的单体3和10至20摩尔%的单体5;30至95摩尔%的单体4、1至20摩尔%的单体2、以及或者1至65摩尔%的单体3和0摩尔%的单体5或者0摩尔%的单体3和1至25摩尔%的单体5;35至90摩尔%的单体4、1至15摩尔%的单体2和1至65摩尔%的单体3;70至95摩尔%的单体4、1至20摩尔%的单体2和1至25摩尔%的单体5;35至90摩尔%的单体4、1至15摩尔%的单体2和1至65摩尔%的单体3;70至95摩尔%的单体4、1至20摩尔%的单体2和1至25摩尔%的单体5;80至99摩尔%的单体4和1至20摩尔%的单体2;85至99摩尔%的单体4和1至15摩尔%的单体2;85至99摩尔%的单体4和1至15摩尔%的单体2。

[0071] 另一种交联的胺聚合物可包含聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含式4的单体和式2的单体



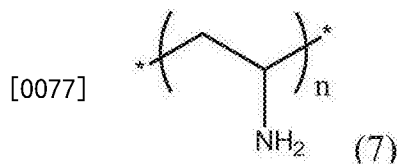
[0073] 其中 R_{41} 是 C_3 至 C_{16} 亚烷基或 C_3 至 C_{16} 亚烷基,其中所述亚烷基基团的 $-CH_2-$ 基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;其中所述交联的胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:氨基烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)- m -(杂环)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代 C_m 烷基、2-(受保护的氨基)-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6的配体

[0074] *R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

[0075] 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。

[0076] 另一种交联的胺聚合物包含衍生自乙烯胺重复单元和交联剂的反应的重复单元,其中所述乙烯胺重复单元具有以下式:

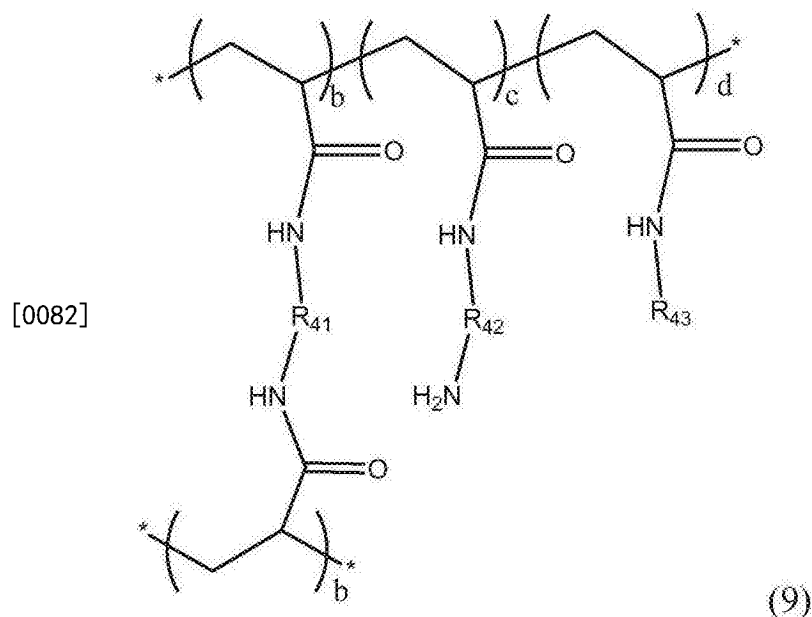


[0078] 且所述交联剂是X-R₁-X或表卤代醇,其中R₁是C₃至C₁₆亚烷基或C₃至C₁₆亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,每个X独立地是离去基团,且所述交联的胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:氨基烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)-m-(杂环)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代-m-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6的配体

[0079] *R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

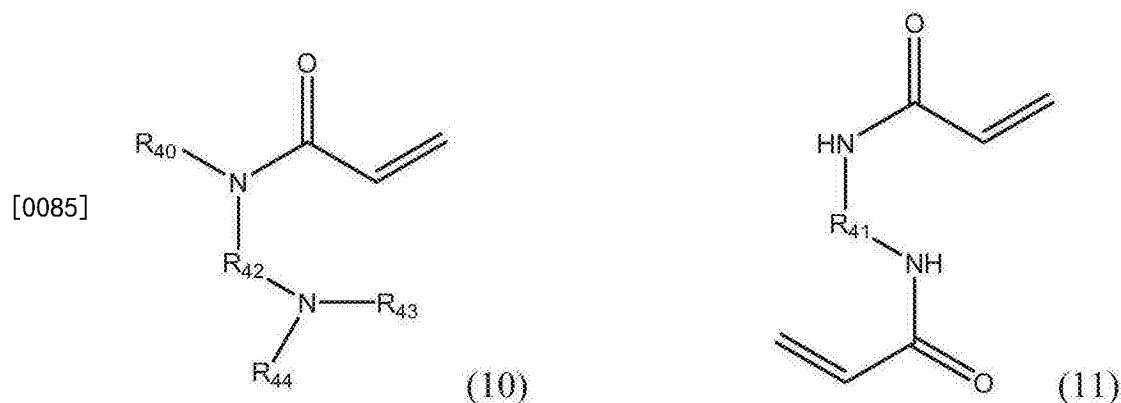
[0080] 或其组合,其中R₄₆是C₆至C₁₆亚烷基,R₄₇是1,y-二(1-甲基哌啶-4-基)C_y亚烷基,R₄₈是C₆至C₁₆烷基,m是3至12的整数,x是1至12的整数,y是1至14的整数,且z是1至16的整数。

[0081] 交联的丙烯酰胺聚合物可包含含有单体的聚合混合物的反应产物,所述聚合物具有式9的一般结构:



[0083] 其中R₄₁是C₅至C₁₂亚烷基或C₅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;R₄₂是C₃至C₁₂亚烷基或C₃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;R₄₃是C₃至C₁₂烷基、芳烷基或C₃至C₂₀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;b是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计1至25摩尔%;并且c和d各自独立地是以加入到所述聚合混合物中的单体的比率计0至99摩尔%。

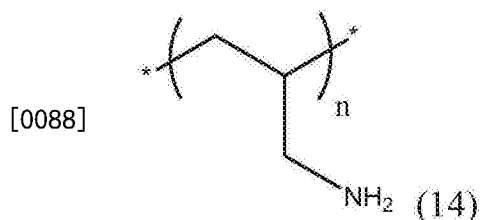
[0084] 另一种交联的丙烯酰胺聚合物包含聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含式10的单体和以加入到所述聚合混合物中的总单体计1至25摩尔%的式11的单体,所述单体具有以下结构:



[0086] 其中R₄₀是氢或-R₄₂NR₄₃R₄₄;R₄₁是C₅至C₁₂亚烷基或C₅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;R₄₂是C₂至C₁₂亚烷基或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

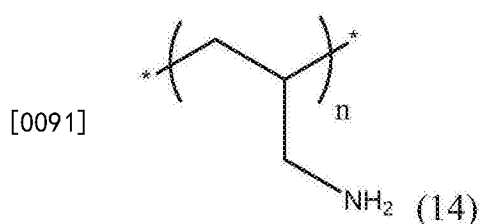
胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代;R₄₃是氢或保护基;且R₄₄是保护基。

[0087] 所述胺聚合物可包含聚烯丙胺的重复单元和衍生自交联剂和所述聚烯丙胺反应的-R₅₀-的交联单元,式14的聚烯丙胺具有以下结构:



[0089] 其中n是整数;且R₅₀是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、醚、酯、环烷基或杂环功能团替代。

[0090] 另一种交联的胺聚合物包含衍生自烯丙胺重复单元和交联剂的反应的重复单元,其中所述烯丙胺重复单元具有以下式:



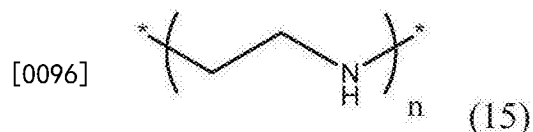
[0092] 其中n是整数,且所述交联剂是X-R₁-X或表卤代醇,其中R₁独立地是C₂至C₅₀亚烷基或C₂至C₅₀亚烷基,其中所述亚烷基基团的-CH₂-基团中的一个或多个被酰胺、羰基、醚、酯、环烷基、芳基或杂环功能团替代,每个X独立地是离去基团,且所述交联的胺聚合物的氮原子的一部分被选自以下的配体取代:氨基烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环、杂环烷基、(三烷基铵)烷基、2-(受保护的氨基)-m-(杂环)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-3-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-4-甲基-1-氧代C_m烷基、2-(受保护的氨基)-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-(烷基氧基)苯甲酰氨基)C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-(3-(烷基氧基)苯甲酰氨基)C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、m-(x-(4-(烷基氧基)苯甲酰氨基)C_x烷基氨基)-m-氧代C_m烷基、式6的配体

[0093] *-R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

[0094] 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。

[0095] 另一种交联的胺聚合物包含聚乙烯亚胺和交联剂的重复单元,其中所述聚乙烯亚胺具有以下式:



[0097] 其中n是整数,且所述交联剂是X-R₁-X或表卤代醇,其中R₁独立地是C₂至C₅₀亚烷基或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,每个X独立地是离去基团,且所述交联的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、环烷基、(环烷基)烷基、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6的配体

[0098] *R₄₆-R₄₇-R₄₈ (6)

[0099] 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。

[0100] 另一种交联的胺聚合物包含支链聚乙烯亚胺和交联剂的反应产物,其中所述交联剂是X-R₁-X,其中R₁独立地是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,且每个X独立地是离去基团。适合的支链聚乙烯亚胺从BASF SE以多种分子量作为Lupasol®或Lupamin®市售可得以及从Polysciences, Inc. (Warrington, PA) 市售可得。

[0101] 在优选实施方案中,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及以下的那些。在一些实施方案中,R₁是C₁₀至C₁₄亚烷基,特别地C₁₀至C₁₂亚烷基,且更特别地亚癸基。

[0102] 配体

[0103] 本文所述的聚合物还可具有被以下配体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-二氧化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

[0104] *R₄₆-R₄₇-R₄₈ (4)

[0105] 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。

[0106] 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-(羟基苯基氨基)-m-氧代C_m烷基或m-(苯基氨基)-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-鎓-1-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)C_m烷基、m-(3-(x-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_m烷基或m-(3-(x-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-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-鎓-1-基)C_m烷基或m-(1-(x-三烷基铵)C_x烷基)-1H-咪唑-3-鎓-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。

[0107] 在一些情况下,所述配体衍生自氨基酸。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-二氧代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-(羟基苯烷基氨基)-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。

[0108] 一些本文所述的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-(吡啶鎓-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-鎓-3-基)丙基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、3-(噻唑-3-鎓-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-甲基吡咯烷鎓-1-基)丙基、3-(2-甲基噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(苯并[d]噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(四氢-1H-噻吩鎓-1-基)丙基、3-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(1-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、4-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丁基、4-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丁基、10-(1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、10-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(1-丁基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-丁基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(吡啶鎓-1-基)癸基、10-(1-甲基吡咯烷鎓-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)-1,4-二氧代丁基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氧代乙基、2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(甲基硫代)-1-氧代丁基、5-(3-(甲基硫代)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)-1,5-二氧代戊基、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

[0109] *—R₄₆—R₄₇—R₄₈ (4)

[0110] 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。

[0111] 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-(吡啶鎓-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-鎓-3-基)丙基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、3-(噻唑-3-鎓-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-甲基吡咯烷鎓-1-基)丙基、3-(2-甲基噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(苯并[d]噻唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(四氢-1H-噻吩鎓-1-基)丙基、3-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(5-三甲基铵)戊基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、3-(1-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(1-(9-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(3-(9-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)壬基)-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、4-(3-癸基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丁基、4-(1-癸基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丁基、10-(1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)丙基、3-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)丙基、10-(2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)癸基、10-(1,2-二甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(1-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基、10-(3-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-

基) 癸基、10-(1-丁基-1H-咪唑-3-鎓-3-基) 癸基、10-(3-丁基-1H-咪唑-3-鎓-1-基) 癸基、10-(吡啶鎓-1-基) 癸基、10-(1-甲基吡咯烷鎓-1-基) 癸基、萘-2-基甲基、萘-1-基甲基、式4的配体

[0112] *—R₄₆—R₄₇—R₄₈ (4)

[0113] 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。

[0114] 在具有受保护的氨基基团的上述配体中,保护基独立地是—C(O)OR₄₉、—C(O)R₅₀或R₄₃和R₄₄与连接的氮原子一起形成琥珀酰亚胺或酞酰亚胺环,其中R₄₉是烷基或芳基,且R₅₀是氨基、氢、烷基或卤代烷基。

[0115] 所述聚合物(具有被配体取代的聚合物的氮原子的一部分)可具有以胺或酰胺单体的摩尔计约5摩尔%至约60摩尔%配体、以胺或酰胺单体的摩尔计约5摩尔%至约50摩尔%配体或以胺或酰胺单体的摩尔计约10摩尔%至约30摩尔%配体

[0116] 聚合物制备工序

[0117] 聚(乙烯胺)聚合物通过将N-乙烯基甲酰胺、交联剂与聚合引发剂在极性非质子溶剂中接触来制备。将乙烯基甲酰胺和交联单体接触后,将反应混合物加热至约40℃至约80℃或约60℃,持续约12至24小时。反应完成后,将聚合物产物用酸性水溶液洗涤,随后用碱性溶液洗涤,然后冻干至干。

[0118] 用疏水性配体修饰的聚(乙烯胺)聚合物通过将N-乙烯基甲酰胺、交联剂、聚合引发剂与疏水性配体在极性非质子溶剂中接触来制备。将乙烯基甲酰胺和交联单体接触后,将反应混合物加热至约40℃至约80℃或约60℃,持续约12至24小时。反应完成后,将聚合物产物用酸性水溶液洗涤,随后用碱性溶液洗涤,然后冻干至干。

[0119] 本发明的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。

[0120] 所述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。

[0121] 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(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)。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/克聚合物的最大值。因此,本发明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0.15至约0.75mmol/克聚合物,特别地约0.3至约0.75mmol/克聚合物,且更特别地,约0.46至约0.75mmol/克聚合物。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/克聚合物、大于0.60mmol/克聚合物或大于0.65mmol/克聚合物。

[0122] 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A测定时,本发明的聚合物以小于0.2mmol/克的聚合物、特别地至多约0.15mmol/克聚合物,更特别地,至多约0.10mmol/克聚合物的量体外结合磷酸盐。

[0123] 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2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/克聚合物的最大值。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0.64至约3.7mmol/克聚合物、特别地约1.3至约3.7mmol/克聚合物、且更特别地约2.22至约3.7mmol/克聚合物。

[0124] 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聚合物对胆汁盐粪便排泄的效应。如实施例2中所述,分析仓鼠粪便胆汁盐。所述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。

[0125] 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。

[0126] 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。

[0127] 所述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。

[0128] 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。

[0129] 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。可进一步通过与水解试剂反应来修饰聚合物。

[0130] 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, 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。聚乙烯胺(起始单体是聚乙烯甲酰胺)和聚烯丙胺经由自由基聚合来制备。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。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。在某些情况下碱的添加可能是期望的。

[0131] 所述聚合物粒子具有约 10 μ m 至约 200 μ m 的平均直径。特定范围是其中所述聚合物粒子具有约 20 μ m 至约 200 μ m、约 20 μ m 至约 150 μ m 或约 20 μ m 至约 125 μ m 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。

[0132] 各种聚合物粒子还具有小于约10 μm 的直径的小于约4体积%的粒子;特别地,具有小于约10 μm 的直径的小于约2体积%的粒子;更特别地,具有小于约10 μm 的直径的低于约1体积%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%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%的粒子;具有小于约20 μm 的直径的小于约2体积%的粒子;具有小于约20 μm 的直径的低于约1体积%的粒子;具有小于约20 μm 的直径的小于约0.5体积%的粒子;具有小于约30 μm 的直径的小于约2体积%的粒子;具有小于约30 μm 的直径的低于约1体积%的粒子;具有小于约30 μm 的直径的低于约1体积%的粒子;具有小于约40 μm 的直径的低于约1体积%的粒子;或具有小于约40 μm 的直径的小于约0.5体积%的粒子。在各种实施方案中,所述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。

[0133] 所述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 8d(2005年9月修订)、使用Malvern Mastersizer来测量。

[0134] 已发现,当使用本发明的聚合物和组合物时,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不同的胆汁酸去除率。

[0135] 此外,本发明针对通过施用聚合物或包含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。

[0136] 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。

[0137] 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,包括施用有效量的聚合物或包含聚合物的组合物,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。

[0138] 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℃。

[0139] 所述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10⁴Pa。

[0140] 本发明所用的聚合物当为干粉形式时,还可具有所需可压性和堆密度。干形式的聚合物的一些粒子具有约0.8g/cm³至约1.5g/cm³、约0.82g/cm³至约1.5g/cm³、约0.84g/cm³至约1.5g/cm³、约0.86g/cm³至约1.5g/cm³、约0.8g/cm³至约1.2g/cm³或约0.86g/cm³至约1.2g/cm³的堆密度。堆密度影响向患者施用所需要的聚合物体积。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。

[0141] 由干形式的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*(TD-BD)/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V₀。然后将量筒置于升起的装置上,接着从3mm±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:

[0142] 堆密度 (BD) = M/V_o

[0143] 振实密度 (TD) = M/V_f

[0144] 可压性指数 (CI, 也称为卡尔指数) = $100 * (TD - BD) / TD$ 。

[0145] 粉末形式的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。

[0146] 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。

[0147] 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)。

[0148] 通常, 所述聚合物不明显地从胃肠道吸收。取决于所述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。

[0149] 所述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。

[0150] 进一步,所述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。

[0151] 进一步,所述聚合物可用于减轻、治疗或延缓阿尔茨海默病的进展。

[0152] 所述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)。

[0153] 当所述聚合物用于治疗IRS-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。

[0154] 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。

[0155] 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。

[0156] 所述聚合物可每天施用一次、两次或三次。如果所述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。

[0157] 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、IRS-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、疾病的严重程度、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。

[0158] 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。

[0159] 如果有需要,所述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。

[0160] 在另一个实例中,其它剂可以与所述聚合物共施用,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、过氧化物酶体增殖物激活受体(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。

[0161] 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、甲氧苄啶和喷他脌)或其组合。

[0162] 所述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(priozadil)、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。

[0163] 可与所述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。

[0164] 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。

[0165] 本发明的药物组合物包括其中所述聚合物以有效量,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径。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定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。

[0166] 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。

[0167] 本文所述的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径或模式向患者递送。最优选的施用途径为经口、肠内或直肠。直肠施用途径是本领域技术人员已知的。肠内施用途径通常指例如,通过胃肠管或通过吻合口直接施用到胃肠道的区段内。最优选施用途径是经口。

[0168] 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径。

[0169] 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)。

[0170] 此外,所述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、80 μ g。

[0171] 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。

[0172] 所述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。

[0173] 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。

[0174] 在各种优选实施方案中,所述聚合物是自由流动的粉末。

[0175] 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。

[0176] 本文所用的术语“酰胺”表示二价(即,双官能)酰胺键(即, )。

[0177] 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。

[0178] 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,在多环基团中最多含有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。

[0179] 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(-CH₂-)或亚乙基(-CH₂CH₂-),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。

[0180] 本文所用的术语“醚”表示二价(即,双官能)醚键(即,-O-)。

[0181] 本文所用的术语“酯”表示二价(即,双官能)酯键(即, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$)。

[0182] 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。

[0183] 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、吡咯烷基基、吡咯烷鎓、哌啶子基、哌啶鎓、吗啉代、哌嗪基、哌嗪鎓等。

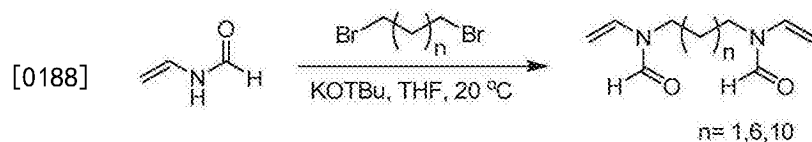
[0184] 本文所用的术语“烃”描述了仅仅由碳和氢元素组成的混合物或基团。

[0185] 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)、烷基硫代、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”。

[0186] 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

[0187] 实施例1:N,N'-(C_m烷烃-1,m-二基)二(N-乙烯基甲酰胺)交联单体的制备

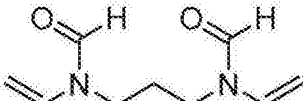
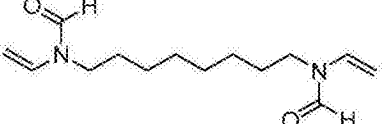
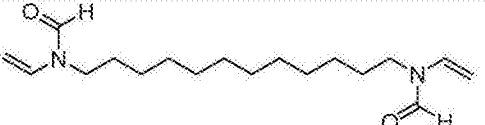


[0189] 干燥250ml Schlenk烧瓶配备有磁力搅拌棒、滴液漏斗,并用橡胶隔片密封。用氮气吹扫烧瓶并装入N-乙基甲酰胺(3.24g,45.6mmol)和无水THF(100ml)。将烧瓶在冰浴中冷却至10℃,并在氮气流下通过烧瓶的上部在45分钟内分三个单独部分加入总计5.57g(45.6mmol)的叔丁醇钾。在30分钟内将1,8-二溴辛烷(4.00ml,21.7mmol)缓慢逐滴加至反

应混合物。添加后,将反应物升温至室温并搅拌过夜。真空除去溶剂,并用150mL水稀释。将水层用二乙醚(3x 100ml)萃取,经硫酸镁干燥,并真空浓缩。将N,N'-(辛烷-1,8-二基)二(N-乙烯基甲酰胺)材料进一步通过硅胶柱色谱法(乙醚/乙酸乙酯,4:1v/v)纯化。收率:40%;¹NMR(CDCl₃, δ=ppm) δ:8.29,8.12(s,2H);7.26-7.14,6.59-6.51(m,2H);4.62-4.53(m,2H);4.45-4.40(m,2H);3.58-3.52,3.46-3.42(t,4H);1.62-1.53(m,4H);1.31-1.26(m,12H)。

[0190] 用同一方法制备N,N'-(丙烷-1,3-二基)二(N-乙烯基甲酰胺)。通过进一步通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷,乙酸乙酯,7:1v/v)纯化材料。收率在80%的范围内。¹NMR(CDCl₃, δ=ppm) δ:8.31,8.17(s,2H);7.26-7.14,6.61-6.53(m,2H);4.60-4.54(m,2H);4.53-4.44(m,2H);3.65-3.60,3.53-3.48(t,4H);1.96-1.84(m,2H)。

[0191] N,N'-(十二烷-1,12-二基)二(N-乙烯基甲酰胺)材料进一步通过硅胶柱色谱法(无水乙醚)纯化。收率在80%的范围内;¹NMR(CDCl₃, δ=ppm) δ:8.28,8.12(s,2H);7.25-7.19,6.59-6.51(m,2H);4.63-4.35(m,2H);4.42-4.40(m,2H);3.57-3.52,3.47-3.42(t,4H);1.59-1.50(m,8H);1.29-1.25(m,12H)。交联单体具有以下结构:

	N,N'-(丙烷-1,3-二基)二(N-乙烯基甲酰胺)	
[0192]	N,N'-(辛烷-1,8-二基)二(N-乙烯基甲酰胺)	
	N,N'-(十二烷-1,12-二基)二(N-乙烯基甲酰胺)	

[0193] 实施例2:N-(3-叔丁氧基羰基氨基)丙基-N-乙烯基甲酰胺(N-Boc氨基丙基N-VFA)胺单体的制备

[0194] 干燥250ml Schlenk烧瓶配备有磁力搅拌棒、滴液漏斗,并用橡胶隔片密封。用氮气吹扫烧瓶并装入N-乙烯基甲酰胺(3.24g,45.6mmol)和无水THF(100ml)。将烧瓶在冰浴中冷却至10℃,并在氮气流下通过烧瓶的上部在45分钟内分三个单独部分加入总计5.57g(45.6mmol)的叔丁醇钾。在30分钟内将3-溴丙基氨基甲酸叔丁酯(43mmol)缓慢逐滴加至反应混合物。添加后,将反应物升温至室温并搅拌过夜。真空除去溶剂,并用150ml水稀释。将水层用二乙醚(3x 100ml)萃取,经硫酸镁干燥,并真空浓缩。将材料进一步通过硅胶柱色谱法(乙醚/乙酸乙酯,4:1v/v)纯化。收率在60-80%的范围内且通过¹H NMR验证纯度和结构。

[0195] 实施例3:N-(12-(二-叔丁氧基羰基)氨基)十二烷基-N-乙烯基甲酰胺(N-二Boc氨基十二烷基N-VFA)胺单体的制备

[0196] 干燥250ml Schlenk烧瓶配备有磁力搅拌棒、滴液漏斗,并用橡胶隔片密封。用氮气吹扫烧瓶并装入二-叔丁基-亚胺基二羧酸酯(45.6mmol)和无水THF(100ml)。将烧瓶在冰浴中冷却至10℃,并在氮气流下通过烧瓶的上部在45分钟内分三个单独部分加入总计5.57g(45.6mmol)的叔丁醇钾。在30分钟内将1,12-二溴十二烷(100mmol)缓慢逐滴加至反应混合物。添加后,将反应物升温至室温并搅拌过夜。真空除去溶剂,并用150mL水稀释。将

水层用二乙醚 (3x 100ml) 萃取, 经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。将材料进一步通过硅胶柱色谱法 (乙醚/乙酸乙酯, 4:1v/v) 纯化。收率在60-80%的范围内且通过¹H NMR验证纯度和结构。

[0197] 用相同工序制备N-(3-叔丁氧基羰基氨基)丙基-N-乙烯基甲酰胺 (N-Boc氨基丙基 N-VFA), 使用1,12-二溴丙烷而不是1,12-二溴十二烷。

[0198] 这些胺单体具有以下结构:

[0199]

N-(3-叔丁氧基羰基氨基)丙基-N-乙烯基甲酰胺 (N-Boc 氨基丙基 N-VFA)	
N-(12-(二叔丁氧基羰基)氨基)十二烷基-N-乙烯基甲酰胺 (N-二 Boc 氨基十二烷基 N-VFA)	
N-(3-(二叔丁氧基羰基)氨基)丙基-N-乙烯基甲酰胺 (N-二 Boc 氨基丙基 N-VFA)	

[0200] 实施例4: 聚乙烯胺聚合物的合成

[0201] 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)

[0202] 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。

[0203] 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)。

[0204] 通过比较在聚合物存在下甘氨酸胆酸盐(GCeq)和甘氨酸脱氧胆酸盐(GDCeq)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)。

[0205] 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-HC50x4mm ID和Dionex AS 11-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)。

[0206] 通过比较在聚合物存在下磷酸盐(Peq)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)。

[0207] 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。

[0208] 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)。

[0209] 通过比较在聚合物存在下甘氨酸胆酸盐(GCeq)、甘氨酸脱氧胆酸盐(GDCeq)、油基甘油(OGeq)和/或油酸(OAeq)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)。

[0210] 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。

[0211] 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。

[0212] 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 Pyrex测试管中。然后加入1ml具有0.7N NaOH的乙二醇。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0.2ml 6N HCl。简短混合后,加入6ml 二乙醚。给管盖上盖,涡旋5分钟,然后以1,000×g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)。

[0213] 使用自动化液体配送机器人在氮气充填的手套箱中进行聚(乙烯胺)凝胶的合成。将交联剂配送到14mL玻璃管中并用氮气在手套箱孔中吹扫40分钟。将N-乙基基甲酰胺(NVF)、2,2-偶氮二(2-甲基丙腈)(AIBN) (5wt.%偶氮二异丁腈于二甲基甲酰胺(DMF)或二甲亚砜(DMSO)溶液中)和溶剂(DMF或DMSO)加至每个小瓶中。将小瓶板密封并在搅拌板上在60℃下加热24h。然后将固体聚合物凝胶溶胀并在DMF中研磨,用水(3X)洗涤并且冻干直至干燥。随后通过将氢氧化钾溶液(5M, 30%v/v水、30%v/v甲醇、40%v/v异丙醇)配送到每个小瓶中的粉末,密封小瓶板并且在70℃下加热48小时而将甲酰胺基团水解。将凝胶用HCl水溶液(1M)、水、氢氧化钠(1M)、水(3X)重新洗涤并且冻干直至干燥。

[0214] 使用自动化液体配送机器人在氮气充填的手套箱中合成具有掺入的疏水性共聚单体的聚(乙烯胺)凝胶。将共聚单体和交联剂配送到14mL玻璃管中并用氮气在手套箱孔中吹扫40分钟。将N-乙基基甲酰胺、2,2-偶氮二(2-甲基丙腈) (5wt.% AIBN于DMF或DMSO中)和溶剂(DMF或DMSO)加至每个小瓶中。将小瓶板密封并在搅拌板上在60℃下加热24h。然后将固体聚合物凝胶溶胀并在水和乙醇的混合物中研磨,用甲醇(3X)和水(3X)洗涤并且冻干直至干燥。随后通过将HCl(4M于二噁烷中)和水的溶液(分别为2:1v/v)配送到每个小瓶中的粉末,密封小瓶板并且在75℃下加热48小时而将甲酰胺基团水解。将凝胶用HCl水溶液(1M)、水、氢氧化钠(1M)、水(3X)重新洗涤并且冻干直至干燥。将凝胶用氢氧化钠(1M)、水(3X)重新洗涤并且冻干直至干燥。

[0215] 将成分使用自动化液体配送机器人来配送。将N-乙烯基甲酰胺 (NVF) 单体 (单体1) 纯净地配送到14ml小瓶中。将其它单体组分 (单体2和单体3) 分配为在DMF或DMSO溶剂中的50重量%溶液。将交联剂和AIBN引发剂的溶液分别作为50重量%和5重量%配送到14ml小瓶中。终反应混合物的固体含量为总质量的40重量%。小瓶配备有磁力搅拌器, 盖上盖且在65℃加热20小时。在大多数小瓶中形成澄清的硬凝胶。将凝胶溶胀并用DMF研磨, 用水洗涤三次, 并冻干至干。随后通过将盐酸 (HCl) (4M于二噁烷中) 和水的溶液 (分别2:1v/v) 配送到每个小瓶中的粉末, 密封小瓶板并且在75℃下加热48小时而将甲酰胺基团水解。在75℃下在氢氧化钾 (5M, 30%v/v水、30%v/v甲醇、40%v/v异丙醇) 中进一步水解48小时, 提供甲酰胺基团的完全水解。将凝胶用水 (4X) 重新洗涤并且冻干直至干燥。

[0216] 按照上述所述的一般程序以制备不同文库。将N-乙烯基甲酰胺 (单体1) 与疏水性单体2和/或侧胺单体3反应。这些文库中所用的交联剂与不同反应物的重量 (mg) 在下表中列出。引发剂2,2-偶氮二 (2-甲基丙腈) (AIBN) 相对于组合的单体和交联剂为0.5摩尔%。将二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜 (DMSO) 和水用作溶剂, 如表中所示。对于文库3-, 将N-乙烯基甲酰胺 (单体1) 与不同交联剂反应。引发剂、AIBN或2,2'-偶氮二 (2-脒基丙烷) (AAPH) 相对于组合的单体和交联剂为0.5摩尔%。二甲亚砜或水用作溶剂。

[0217] 对于10、7、9和8, 按照上述的一般程序来大规模制备该文库, 以用于仓鼠研究。将成分配送到60ml小瓶中。

[0218]

样品#	单体 1 (M1) (mg)	单体 2(M2) (mg)		单体 3(M3)(mg)		交联剂(XL) (mg)			摩尔比	引发剂(mg)		溶剂(mg)		
		N-癸基 -N-乙炔 基 甲酰胺	(N-二 Boc 氨基十 二烷基 N-VFA)	(N-二 Boc 氨基丙基 N-VFA)	(N-Boc 氨基丙基 N-VFA)	1,3-丙基 bis (N-乙炔基 甲酰胺)	1,8-亚己 基 二(N-乙 炔基甲酰 胺)	1,12-十二 烷基 二(N-乙炔 基甲酰胺)		AIB N	AAP H	DMF	DMSO	水
1-A1	320.8				112.7	68.3			84:0:9:7	4.5		826.3		
1-A2	190.8				258.6	52.3			65:0:28:7	3.4		826.3		
1-A3	80.6				382.3	38.6			38:0:55:7	2.5		826.3		
1-A4	238.7	127.3			96.8	58.7			71:13:9:7	3.9		826.3		
1-A5	140.4	100.7			229.7	46.4			53:13:27:7	3.1		826.3		
1-A6	51.6	76.7			349.8	35.3			26:13:54:7	2.3		826.3		
1-B1	304.1				106.8		93.9		84:0:9:7	4.3		826.3		
1-B2	183.1				248.2		72.7		65:0:28:7	3.3		826.3		
1-B3	78.2				370.8		54.3		37:0:55:7	2.5		826.3		
1-B4	228.0	121.6			92.4		81.2		71:13:9:7	3.7		826.3		
1-B5	135.4	97.1			221.4		64.8		53:13:27:7	3.0		826.3		
1-B6	50.2	74.6			340.1		49.8		26:13:54:7	2.3		826.3		
1-C1	292.0				102.6			118.2	83:0:9:8	4.1		826.3		
1-C2	177.5				240.5			92.4	65:0:27:8	3.2		826.3		
1-C3	76.4				362.1			69.6	37:0:55:8	2.4		826.3		
1-C4	220.1	117.3			89.2			102.8	71:13:9:8	3.6		826.3		
1-C5	131.6	94.4			215.3			82.7	53:13:27:8	2.9		826.3		
1-C6	49.1	73.0			332.8			63.9	25:13:54:8	2.2		826.3		
2-A1	175.7	149.3			80.6		71.3		65:19:9:7	3.1		720.0		
2-A2	135.0	133.8			144.5		63.9		56:19:19:7	2.8		720.0		
2-A3	101.9	121.2			196.4		57.9		46:19:28:7	2.5		720.0		
2-A4	74.5	110.8			239.4		52.9		37:19:37:7	2.3		720.0		
2-A5	51.5	102.0			275.6		48.7		28:19:46:7	2.1		720.0		
2-A6	31.8	94.6			306.5		45.2		19:19:56:7	2.0		720.0		

[0219]

2-B1	112.1	133.3				216.0		15.9			49:20:29:2	2.6		720.0	
2-B2	108.5	129.0				209.1		30.8			48:19:29:4	2.6		720.0	
2-B3	105.1	125.0				202.5		44.8			47:19:28:6	2.6		720.0	
2-B4	101.9	121.2				196.4		57.9			46:19:28:7	2.5		720.0	
2-B5	98.9	117.7				190.6		70.2			45:18:27:9	2.5		720.0	
2-B6	96.1	114.3				185.2		81.9			45:18:27:11	2.5		720.0	
2-C1	170.1	144.5				78.0			84.3		65:19:9:7	3.0		720.0	
2-C2	131.1	130.0				140.4			75.8		56:19:19:7	2.7		720.0	
2-C3	99.3	118.1				191.3			68.9		46:19:28:7	2.5		720.0	
2-C4	72.8	108.2				233.7			63.1		37:19:37:7	2.3		720.0	
2-C5	50.4	99.8				269.5			58.2		28:19:46:7	2.1		720.0	
2-C6	31.2	92.6				300.2			54.0		19:19:56:7	1.9		720.0	
2-D1	111.3	132.3				214.4			19.3		49:20:29:2	2.6		720.0	
2-D2	105.9	126.0				204.2			41.3		48:19:29:4	2.6		720.0	
2-D3	101.1	120.2				194.8			61.4		47:19:28:7	2.5		720.0	
2-D4	96.7	115.0				186.3			79.6		46:18:27:9	2.4		720.0	
2-D5	92.6	110.1				178.5			96.4		45:18:27:11	2.4		720.0	
3-A1	466.6						47.8				96:4	5.6		780.0	
3-A2	438.6								76.1		96:4	5.3		780.0	
3-A3	450.6							64.0			96:4	5.4		780.0	
3-A4	463.3						47.5				96:4		9.2		780.0
3-B1	430.1						84.5				93:7	5.3			780.0
3-B2	386.6								128.5		93:7	4.8			780.0
3-B3	404.8							110.2			93:7	5.0			780.0
3-B4	427.3						84.0				93:7		8.8		780.0
3-C1	399.0						115.9				90:10	5.1			780.0
3-C2	345.7								169.9		90:10	4.4			780.0
3-C3	367.4							147.8			90:10	4.7			780.0
3-C4	396.4						115.2				90:10		8.4		780.0

[0220]

3-D1	372.0					143.1						87:13	4.9			780.0
3-D2	312.5									203.3		87:13	4.2			780.0
3-D3	336.4								179.1			87:13	4.5			780.0
3-D4	369.7					142.2						87:13		8.1		780.0
4-A1	317.0				162.7	36.1						87:0:10:4	4.2			780.0
4-A2	165.4				327.5	24.2						67:0:29:4	2.8			780.0
4-A3	63.3				438.6	16.2						38:0:58:4	1.9			780.0
4-B1	308.7				158.5				48.7			87:0:10:4	4.1			780.0
4-B2	162.5				321.8				33.0			67:0:29:4	2.8			780.0
4-B3	62.5				433.4				22.2			38:0:58:4	1.9			780.0
4-B4	282.2				144.9				89.0			83:0:9:7	3.9			780.0
4-B5	152.8				302.5				62.0			65:0:28:7	2.7			780.0
4-B6	60.0				415.6				42.6			37:0:56:7	1.9			780.0
4-C1	302.4				155.2					58.3		87:0:10:4	4.0			780.0
4-C2	160.2				317.3					39.7		67:0:29:4	2.8			780.0
4-C3	61.9				429.3					26.9		38:0:58:4	1.9			780.0
4-C4	271.9				139.6					104.8		83:0:9:7	3.8			780.0
4-C5	148.8				294.7					73.8		65:0:28:7	2.7			780.0
4-C6	58.9				408.2					51.1		37:0:56:7	1.8			780.0
4-D1	231.4	105.8			137.1				42.1			75:12:10:4	3.6			780.0
4-D2	121.8	74.9			291.0				29.8			56:12:29:4	2.5			780.0
4-D3	40.9	52.1			404.6				20.7			27:12:58:4	1.8			780.0
4-D5	123.7	76.1			295.7				21.9			56:12:29:4	2.6			780.0
5-A1	360.3	56.4								98.7		90:5:6	4.6			780.0
5-A2	342.7	138.9								33.8		86:12:2	4.6			780.0
5-A3	373.1	58.4							83.7			90:5:6	4.8			780.0
5-A4	346.8	140.6							28.0			86:12:2	4.6			780.0
5-A5	390.6	61.1							63.2			90:5:6	5.0			780.0
5-A6	332.3	134.7							48.4			84:11:5	4.6			780.0
5-B1	318.4	105.2								92.1		85:9:6	4.3			780.0
5-B2	312.2	126.6								76.9		84:11:5	4.3			780.0

[0221]

5-B3	329.0	108.7					77.9		85:9:6	4.5		780.0
5-B4	320.8	130.1					64.7		84:11:5	4.4		780.0
5-B5	343.3	113.4						58.7	85:9:6	4.7		780.0
5-B6	314.6	127.6						73.3	81:11:7	4.5		780.0
5-C1	281.8	147.9							86.3	80:14:6	4.1	780.0
5-C2	286.7	116.2							113.0	81:11:7	4.1	780.0
5-C3	290.6	152.5					72.8		80:14:6	4.2		780.0
5-C4	298.4	121.0					96.3		81:11:7	4.2		780.0
5-C5	326.2	132.3						57.0	83:11:6	4.5		780.0
5-C6	293.8	119.1						102.7	79:11:11	4.3		780.0
5-D1	249.5	185.5							81.2	75:19:6	3.8	780.0
5-D2	258.5	104.8							152.9	79:11:11	3.8	780.0
5-D3	256.8	190.9					68.4		75:19:6	3.9		780.0
5-D4	273.1	110.7					132.2		79:11:11	4.0		780.0
5-D5	266.5	198.1						51.2	75:19:6	4.1		780.0
6-A1	200.0		174.5						29.6	85:12:3	2.7	610.1
6-A2	200.0		503.7						36.3	70:27:3	3.3	1115.0
6-A3	200.0		1025.8						46.9	54:43:3	4.3	1915.5
7-A1	2668.6	1400.2			2520.8				1361.5	63:11:19:7	49.0	12000.0
7-A2	2344.6	1230.2		3186.0					1196.2	63:11:19:7	43.0	12000.0
8-A1	2881.1		4607.6						468.5	78:19:3	42.8	12000.0
8-A2	1454.2		6201.7						315.3	58:39:3	28.8	12000.0
9-A1	3595.2								1559.1	91:9	45.7	7800.0
10-A1	3550.8	1863.1						535.5		81:14:5	50.7	9000.0
10-A2	2769.0	1452.9					1734.8			74:13:13	43.3	9000.0
10-A3	3614.9	1194.2					1140.8			83:9:7	50.1	9000.0
10-A4	3689.2	577.3							1684.1	86:5:9	49.3	9000.0
10-A5	3285.3	1085.3							1583.0	82:9:9	46.4	9000.0

[0222] 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:

[0223]

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 仓鼠 (mmol/g)	粪便中的 初级胆汁酸%	溶胀 (g/g)
1-A2	3.38	0.37			
1-A4	3.28	0.68			
1-A5	3.31	0.68			
1-B1	3.26	0.44			
1-B2	3.31	0.43			
1-B4	3.14	0.69			
1-B5	3.26	0.69			
1-C1	3.18	0.61			
1-C2	3.30	0.59			
1-C4	2.07	0.67			
1-C5	3.23	0.69			
1-C6	3.31	0.69			
2-A2	3.13	0.68			
2-A4	3.27	0.70			
2-A6	2.77	0.63			
2-B2	3.12	0.69			
2-B4	3.29	0.70			
2-B6	3.10	0.68			
2-C2	3.12	0.70			
2-C4	3.18	0.69			
2-D1	3.13	0.70			
2-D3	3.18	0.70			
2-D4	3.08	0.69			
3-A1	3.46	0.39			
3-A2	3.42	0.60			
3-A3	3.44	0.44			
3-A4	3.47	0.39			
3-B1	3.44	0.40			
3-B2	3.33	0.65			
3-B3	3.42	0.47			
3-B4	3.47	0.40			
3-C1	3.44	0.41			
3-C2	3.20	0.67			
3-C3	3.35	0.48			
3-C4	3.46	0.41			
3-D1	3.42	0.41			
3-D2	3.09	0.68			

[0224]

3-D3	3.28	0.49			
3-D4	3.39	0.42			
4-A1	3.38	0.37			
4-B1	3.43	0.41			
4-B2	3.47	0.38			
4-B5	3.47	0.41			
4-C1	3.45	0.54			
4-C2	3.45	0.50			
4-C4	3.38	0.61			
4-C5	3.44	0.59			
4-D1	3.41	0.68			
4-D2	3.44	0.67			
5-A1	3.35	0.69			
5-A2	3.33	0.69			
5-A3	3.42	0.67			
5-A4	3.35	0.70			
5-A5	3.46	0.66			
5-A6	3.34	0.70			
5-C1	3.18	0.69			
5-C2	3.23	0.69			
5-C3	3.29	0.69			
5-C4	3.35	0.69			
5-C5	3.38	0.69			
5-C6	3.38	0.70			
5-D1	2.72	0.68			
5-D2	3.17	0.69			
5-D3	3.10	0.67			
5-D4	3.25	0.69			
5-D5	3.12	0.70			
6-A1	3.33	0.64			
6-A2	3.25	0.68			
6-A3	3.18	0.69			
7-A1	3.31	0.71	0.5	15.1	2.25
7-A2	3.36	0.71	0.39	8.4	1.79
8-A1	3.33	0.66	0.18	5.1	4.89
8-A2	3.25	0.68	0.39	6.7	2.06
9-A1	3.42	0.64	0.28	20.7	1.03
10-A1	3.17	0.73	0.27	23.6	3.93
10-A2	3.25	0.73	0.3	22.6	1.24
10-A3	3.39	0.73	0.26	31.2	1.12
10-A4	3.35	0.72			1.02
10-A5	3.21	0.73	0.18	45.8	0.8

[0225] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0226] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0227] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0228] 实施例5:比较PVA聚合物的合成

[0229] 由二乙烯基醚交联单体而不是二乙烯基甲酰胺交联单体,按照如上所述的一般程

序来制备聚合物。

[0230]



1,4-二(乙烯基氧基甲基)-环己烷;



1,4-二(乙烯基氧基)-丁烷

[0231] 将N-乙烯基甲酰胺(单体1)与下表中所列出的交联剂反应。引发剂AIBN相对于单体 and 交联剂为0.5摩尔%。二甲基甲酰胺用作溶剂。

[0232]

	单体 1	交联剂		摩尔比	引发剂	溶剂
样品#	N-乙烯基甲酰胺(mg)	1,4-二(乙烯基氧基)-丁烷(mg)	1,4-二(乙烯基氧基-甲基)-环己烷(mg)	单体 1: 交联剂	AIBN (mg)	DMF (mg)
11-A1	460.1	9.2		99:1	10.7	720
11-A2	441.2	28.2		97:3	10.5	720
11-A3	423.9	45.8		95:5	10.3	720
11-A4	407.9	62		92:8	10.1	720
11-A5	393	77		90:10	10	720
11-A6	379.2	91		88:12	9.8	720
11-B1	456.7		12.6	99:1	10.7	720
11-B2	431.6		38.1	97:3	10.3	720
11-B3	409		61	95:5	10	720
11-B4	388.7		81.6	92:8	9.7	720
11-B5	370.4		100.2	90:10	9.4	720
11-B6	353.7		117.2	88:12	9.2	720

[0233] 对于每种所生成的聚合物,通过如上所述的A测定和B测定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。

[0234]

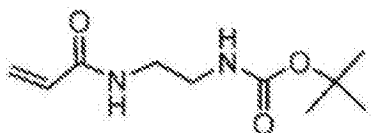
样品#	胆汁酸结合容量	胆汁酸结合亲和力	溶 胀 (g/g)
	B 测定 (mmol/g)	A 测定 (mmol/g)	

[0235]

11-A2	2.86	0.35	
11-A3	3.37	0.37	29.05
11-A4	3.37	0.38	
11-A5	3.42	0.40	
11-A6	3.39	0.41	15.42
11-B2	3.15	0.37	
11-B3	3.36	0.38	31.22
11-B4	3.45	0.39	
11-B5	3.45	0.40	31.6
11-B6	3.45	0.42	

[0236] 实施例6: 丙烯酰胺单体的合成

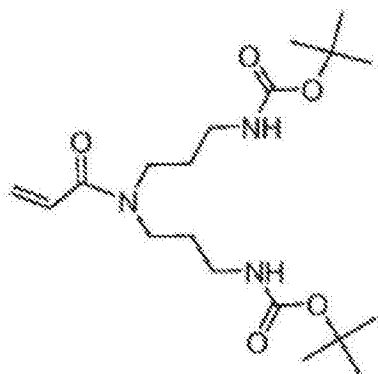
[0237]



2-(丙烯酰胺基乙基氨基甲酸叔丁酯)

[0238] 2-丙烯酰胺基乙基氨基甲酸叔丁酯合成:向配备有顶置式搅拌器和氮气入口的500ml三颈圆底烧瓶装入15g N-叔丁氧基羰基亚乙基二胺(FW 160.2, 92.7mmol)。然后加入70ml二氯甲烷,接着加入30ml三乙胺(FW 101.2, 208.6mmol)。将所得混合物在氮气层下于冰冷浴中搅拌30分钟。然后将11.0ml丙烯酰氯(FW 90.5, 139.1mmol)在50ml二氯甲烷中构成的溶液通过分液漏斗在45分钟内缓慢加至500ml圆底烧瓶。将混合物的温度维持在5℃以下。将所得混合物在冰浴中再搅拌1小时,然后升温至室温过夜。获得具有白色沉淀的褐色溶液。将混合物用250ml 0.5M HCl水溶液萃取三次。将有机层经硫酸镁(MgSO₄)粉末干燥。然后,将二氯甲烷溶剂蒸发至干。获得褐色粉末10g (62%收率)。NMR光谱显示所需产物具有杂质。将产物在硅胶60上进行柱色谱法。洗脱剂分别由酸乙酯/二氯甲烷混合物(v/v 40/60)构成。收集第一级分并用100%乙酸乙酯溶剂洗脱柱子以收集第二级分。使第一级分再次通过硅胶60柱(乙酸乙酯/二氯甲烷混合物(v/v 40:60))。将两个级分组合并蒸发至干。获得纯的白色粉末8.35g (收率49%)。

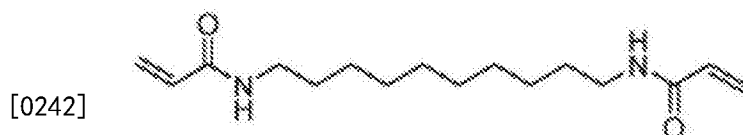
[0239]



3,3'-(丙烯酰胺基脒二基)二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯

[0240] 3,3'-(丙烯酰胺基脒二基)二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯合成:干燥1L Schlenk烧瓶配备有磁力搅拌棒、滴液漏斗,并橡胶隔片密封。将3,3'-脒二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯(22.0g, 66.4mmol)溶解于二氯甲烷(450ml)和三乙胺(13.9mL, 99.6mmol)中并加至烧瓶。将混合物在冰/水浴中冷却至0℃,并在氮气流下经由滴液漏斗通过烧瓶的上部在90分钟内加入丙烯酰氯(4.0g, 48.7mmol)。添加后,将反应物在55℃搅拌6小时。将反应物冷却并真空去除溶剂。将残余物用150ml己烷和60mL乙酸乙酯稀释并置于分液漏斗中。去除底层并通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇, 9:1v/v)纯化。收率:68%。¹H NMRδ: 6.60-6.50 (m, 1H); 6.40-6.30 (m, 1H); 5.71 (d, 1H); 5.43 (br s, 1H); 4.65 (br s, 1H); 3.50-3.29 (m, 4H); 3.18-3.01 (m, 4H); 1.83-1.62 (m, 4H); 1.42 (s, 18H)。

[0241] 实施例7:N,N'-(癸烷-1,10-二基)二丙烯酰胺交联单体的制备



N,N'-(癸烷-1,10-二基)二丙烯酰胺

[0243] 向配备有顶置式搅拌器和滴液漏斗的干燥1000-mL三颈圆底烧瓶放入8.6g (0.05mol) 1,10-二氨基癸烷、34g (0.33mol) 三乙胺和200mL丙酮(Aldrich丙酮HPLC $\geq$ 99.9%)中。在氮气下将混合物在冰浴中冷却至15℃并在恒速搅拌下在1小时内加入总计为27g (0.3mol) 丙烯酰氯(97%Aldrich)。用内部温度探针监控反应。当完成添加时,将反应物升温至室温并搅拌过夜。通过将1当量的水加至丙烯酰氯中来终止反应,并允许搅拌30分钟。通过使反应溶液通过滤器而除去三乙胺。在减压下浓缩反应混合物并用5%碳酸氢钠洗涤,产生气泡并形成沉淀。用过量的水和乙醚洗涤白色沉淀。将白色沉淀溶解于少量甲醇中并将产物再次沉淀到水中。将白色沉淀用乙醚洗涤,然后在真空下干燥。将所得粉末进一步通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇,9:1v/v)纯化。所得收率在50-70%的范围内。¹H NMR (CD₃OD, 25°C, δ ppm, [6.2, 5.6, 烯炔], [3.2-3.4br-CH₂-丙烯酰胺, 1.6br, 1.3br-烷烃]。MS *m/e* (MH⁺), 计算值280.22, 实测值281.3。类似合成程序可用于制备其它*N,N'*-(C_m烷烃-1, *m*-二基)二丙烯酰胺。

[0244] 实施例8:聚丙烯酰胺水凝胶的合成

[0245] 在惰性气氛下在文库格式中以溶液聚合形式来制备聚丙烯酰胺凝胶。使用具有液体和粉末配送能力的配送机器人进行反应。将2-丙烯基酰胺基乙基氨基甲酸叔丁酯单体(单体1)作为粉末配送到14ml小瓶中。将交联剂和引发剂2,2-偶氮二(2-甲基丙腈)(AIBN)的溶液分别以50重量%和10重量%配送到14ml小瓶中。最终反应混合物的固体含量为总质量的40重量%。小瓶配备有磁力搅拌器,盖上盖且在65℃下加热20小时。

[0246] 在大多数小瓶中形成硬凝胶。使凝胶溶胀并用二甲基甲酰胺(DMF)研磨,用水洗涤三次并冻干至干。

[0247] 随后通过将盐酸(HCl)溶液(4M于二噁烷中)配送到每个小瓶中的粉末,密封小瓶板并且在75℃下加热24小时而将叔丁氧基羰基基团水解。将凝胶用水(4X)重新洗涤并且冻干直至干燥。

[0248]

	单体 1	交联剂		摩尔比	引发剂	溶剂
样品#	2-丙烯基酰胺基-乙基氨基甲酸叔丁酯 (mg)	二乙基烯基苯 (mg)	<i>N,N'</i> -亚甲基-二-丙烯酰胺 (mg)	单体 1: 交联剂	AIBN (mg)	DMF (mg)
12-A1	796.1	3.9		99:1	6.2	1193.8
12-A2	791.0	9.0		98:2	6.2	1193.8
12-A3	786.0	14.0		97:3	6.2	1193.8
12-A4	781.0	19.0		96:4	6.2	1193.8
12-B1	795.4		4.6	99:1	6.2	1193.9
12-B2	789.4		10.6	98:2	6.2	1193.8
12-B3	783.4		16.6	97:3	6.2	1193.8
12-B4	777.6		22.4	96:4	6.2	1193.8

[0249] 实施例9: 3,3'-(丙烯酰基脲二基)二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯与疏水性共聚单体的凝胶聚合

[0250] 使用自动化液体配送机器人在氮气充填的手套箱中合成与疏水性共聚单体共聚的聚丙烯酰胺凝胶。将组分称重到40mL玻璃小瓶中,用橡胶隔片密封,并通过向溶液鼓入氮气45分钟来净化。将小瓶在65℃下于安置在加热搅拌板上的铝块加热18小时。然后将固体聚合物凝胶溶胀并在水和DMF的混合物中研磨,用甲醇(3X)和水(3X)洗涤,然后冻干至干。随后通过将40mL HCl溶液(4M于二噁烷中)配送到每个小瓶中的粉末,密封小瓶并且在50℃下加热24小时,然后将温度升至65℃且再加热2小时而将叔丁氧基羰基保护基水解。中和树脂并用0.5M氢氧化钾(3X)洗涤。将每个小瓶加入氢氧化钾溶液(5M,30%v/v水、30%v/v甲醇、40%v/v异丙醇),将小瓶重新密封并在75℃下加热24小时。将凝胶用甲醇(2X)、然后用水(3X)洗涤并冻干至干。

	单体 1(M1)	单体 2(M2)	交联剂 (XL)	摩尔比	引发剂	溶剂
[0251]	3,3'-(丙烯酰基-脲二基)-二(丙烷-3,1-二基)-二氨基甲酸叔丁酯	N-癸基-丙烯酰胺	N, N'-(癸烷-1,10-二基)二丙烯酰胺	M1:M2:X	AIBN(mg)	DMSO(mg)
样品#	(mg)	(mg)	(mg)	L		
13-A1	6000.0		130.9	97:0:3	26.3	9235.9
13-A2	6000.0		436.4	91:0:9	28.1	9696.8
13-A3	6000.0	822.6	163.7	78:19:3	32.9	10528.8

[0252] 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。

样品#	胆汁酸结合亲和力 A 测定 (mmol/g)	胆汁酸结合容量 B 测定 (mmol/g)	胆汁酸保留 仓鼠 (mmol/g)	粪便中的初级胆汁酸%*	溶胀(g/g)
[0253]					
13-A1	0.42	3.31			11.5
13-A2	0.44	3.23	0.29	7.2	6.7
13-A3	0.67	2.94	0.31	5.7	2.2

[0254] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0255] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0256] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0257] 实施例10: 使用二卤代烷基交联剂合成交联的聚烯丙胺聚合物

[0258] 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来进行反应。在典型反应中,将聚烯丙胺聚合物(15,000MW)溶解于甲醇中以制备17wt%溶液,然后配送到圆底烧瓶中。在搅拌下将1,8-二溴辛烷逐滴加至烧瓶中。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55℃下加热25分钟。一旦凝胶形成,将反应物温度升至60℃,持续18小时。将所形成的交联的聚合物溶胀并在甲醇中研磨,并用甲醇(两次)、0.3M氢氧化钠、水(三次)和甲醇(3次)洗涤,然后在50℃的真空烘箱中干燥2天。将样品进一步用1M氯化钠(2次)和水(3次)洗涤,并冻干至干,然后提交供体外筛选。

[0259]	样品#	聚合物	交联剂 (XL)	聚合物: 交联剂 摩尔比	聚合物 (g)	甲醇 (g)	交联剂 (g)
	14-C1	聚烯丙胺	二溴辛烷	1:0.08	43	210	17.0

[0260] 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。

[0261]	样品#	胆汁酸 结合亲 和力	胆汁酸 结合容 量	胆汁酸 保留	溶 胀 (g/g)
		A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	
	14-C1		3.08		17.6

[0262] 实施例11:使用烷基咪唑鎓卤化物配体进一步修饰交联的聚烯丙胺(二卤代烷基-交联的)

[0263] 通过将聚烯丙胺和1,8-二溴辛烷合成的聚合物与烷基咪唑鎓卤化物配体反应以将侧烷基咪唑鎓配体与支架连接,来进一步修饰所述聚合物。首先将聚合物支架加至具有氮气入口的圆底烧瓶中。然后将适量的配体(对于10-(1-丁基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基配体为3-(10-溴癸基)-1-丁基-1H-咪唑-3-鎓,和对于10-(1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓-3-基)癸基配体为3-(10-溴癸基)-1-癸基-2-甲基-1H-咪唑-3-鎓)加至烧瓶中,然后加入甲醇作为反应溶剂。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。然后使用配备有硅油浴的热板将反应烧瓶在60℃下加热66小时。然后用甲醇(2次)、1M盐酸、1M氯化钠(2次)和水(3次)洗涤聚合物并冻干至干。

[0264]

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)
14-B1	聚烯丙胺 + 1,8-二溴辛烷 交联剂	10-(1- 丁 基-1 <i>H</i> -咪 唑 -3- 鎗 -3-基)癸 基	1:0.4	1	21	3
14 B2	聚烯丙胺 + 1,8-二溴辛烷 交联剂	10-(1- 丁 基-1 <i>H</i> -咪 唑 -3- 鎗 -3-基)癸 基	1:0.67	1	23.7	5
14-B3	聚烯丙胺 + 1,8-二溴辛烷 交联剂	10-(1- 癸 基 -2- 甲 基-1 <i>H</i> -咪 唑 -3- 鎗 -3-基)癸 基	1:0.33	1	17.4	3
14-B4	聚烯丙胺 + 1,8-二溴辛烷 交联剂	10-(1- 癸 基 -2- 甲 基-1 <i>H</i> -咪 唑 -3- 鎗 -3-基)癸 基	1:0.55	1	23.7	5

[0265] 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。

[0266]

样品#	胆汁酸 结合亲 和力	胆汁酸 结合容 量	胆汁酸 保留	粪便中的初级 胆汁 酸%*	溶胀 (g/g)
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)		
14-B1	0.56	2.49			11.9
14-B2	0.57	2.18	0.28	8.0	8.4
14-B3	0.65	2.54	0.37	4.4	8.3
14-B4	0.66	2.05			5.0

[0267] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0268] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0269] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0270] 实施例12.具有中性配体的聚(烯丙胺)(表氯醇-交联的)的修饰

[0271] 将与7%表氯醇(ECH)研磨的凝胶交联的聚(烯丙胺盐酸盐)脱质子化,这是通过对其用1M氢氧化钠处理直至溶质pH达到约12-14。然后用水广泛地洗涤聚合物直至溶质pH回

到至约7-8。然后将材料冷冻干燥。

[0272] 为了用长链疏水性配体制备更大规模的动物样品,将脱质子化聚(烯丙胺)称重到40mL小瓶中。向其加入甲醇,然后加入20%的配体(对于正辛基配体为溴辛烷,对于正癸基配体为溴癸烷,对于正十二烷基配体为溴十二烷,对于5-(2-(4-壬基氧基)苯甲酰氨基)乙基氨基)-5-氧代戊基配体为N-(2-(5-溴戊酰氨基)乙基)-4-(壬基氧基)苯甲酰胺,对于10-(吡啶鎓-1-基)癸基配体为1-(10-溴癸基)吡啶鎓,以及对于5-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基)-5-氧代戊基配体为N-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-5-溴戊酰胺)在甲醇中的溶液。将小瓶密封并将混合物以500rpm快速搅拌,并加热至55℃持续50小时。将所得聚合物用甲醇、接着用1M氯化钠(两次)、然后用水(三次)洗涤。使用上述的方案将部分样品进一步脱质子化。

[0273] 为了用C-10吡啶鎓或两性配体制备更大规模的动物样品,将反应在甲醇(25wt%)或NMP(5wt%)中进行并分别加热至65℃或80℃。将所得聚合物如前述样品一样进行洗涤。

[0274]

样品#	配体	溶剂	交联剂: 胺摩尔比	配体: 胺摩尔比	聚合物 (mg)	配体 (mg)	溶剂 (uL)
15-A1	正辛基	甲醇	0.07	0.2	2000	1245.94	6300.56
15-A2	正辛基	甲醇	0.07	0.4	2000	2491.87	12601.12
15-A3	正辛基	甲醇	0.07	0.6	2000	3737.81	18901.68

[0275]

15-B1	n-癸基	甲醇	0.07	0.2	2000	1426.97	7216.02
15-B2	n-癸基	甲醇	0.07	0.4	2000	2853.94	14432.04
15-B3	n-癸基	甲醇	0.07	0.6	2000	4280.90	21648.06
15-B4	n-癸基	甲醇	0.07	0.4	2000	2503.11	12657.94
15-B5*	n-癸基	甲醇	0.07	0.4	2000	350.83	1774.10
15-B6	n-癸基	甲醇	0.07	0.4	70000	88628.1 2	1144911.0
15-C1	n-十二烷基	甲醇	0.07	0.2	2000	1607.94	8131.15
15-C2	n-十二烷基	甲醇	0.07	0.4	2000	3215.87	16262.31
15-C3	n-十二烷基	甲醇	0.07	0.6	2000	4823.81	24393.46
15-C6*	n-十二烷基	甲醇	0.07	0.4	2000	12171.8 9	157238.20
16-D1	10-(吡啶鎓-1-基)-癸基	甲醇	0.07	0.4	2000	4892.5	53107.5
17-D1	5-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基)-5-氧代戊基	NMP	0.07	0.25	1500	2570.6	47510.4

[0276] *脱质子化样品

[0277] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定和B测定来确定胆汁酸结合亲和力和容量。对于体内仓鼠模型,从粪便中测量胆汁酸并将其用作聚合物每克胆汁酸结合的保留度的量值。在下表中报道结果:

[0278]

样品#	胆汁酸 结合容 量	胆汁酸 结合亲 和力	胆汁酸 保留度	粪便中 的初级 胆汁 酸%*	溶 胀 (g/g)
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)		
15-A1	0.65	2.72			7.61
15-A2	0.66	2.16			2.37
15-A3	0.62	1.89			1.98
15-B1	0.68	2.64			6.39
15-B2	0.67	1.93			1.83
15-B3	0.64	1.39			1.72
15-B4		1.93			
15-B5†	0.66	2.34			0.44
15-B6	0.67	1.89			2.00
15-C1	0.68	2.54			3.47
15-C2	0.64	1.73			2.02
15-C3	0.62	1.33			2.00

[0279]

15-C6†	0.64	1.95	0.26	36.4	2.54
16-D1	0.53	2.56			6.26
17-D1	0.64	2.85	0.31	2.7	0.73

[0280] †脱质子化样品

[0281] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0282] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0283] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0284] 实施例13:用配体修饰聚(烯丙胺)聚合物

[0285] 将25wt%的聚(烯丙胺)(MW 15,000)在N-甲基吡咯烷酮(NMP)中的溶液加至40mL小瓶中。向其加入50wt%交联剂(1,10-二溴癸烷(DBD)或1,12-二溴十二烷(DBDD))溶液。将小瓶密封并将混合物以500RPM快速搅拌,并且加热至80℃持续18小时。将所得凝胶在甲醇中研磨,然后用甲醇(两次)、0.5M HCl(一次)、接着水、10wt% NH₄OH、然后水(三次)洗涤。将所得聚合冷冻干燥以得到胶粘性聚合物。

[0286] 将经干燥的聚合物称重到40mL小瓶中。然后向其加入NMP,然后加入20wt%在N-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-5-溴戊酰胺中NMP的溶液。将小瓶密封并在500RPM搅拌,并且加热至80℃持续18小时。将所得聚合物以与前一样品相同的方式洗涤。

[0287]

样品#	交联剂	配体	交联剂: 胺摩尔比	配体: 胺摩尔比	聚合物 (mg)	配体 (mg)	NMP (uL)
18-A1	DBD	5-(2-(1H- 吡 啶 -3- 基) 乙 基 氨 基)-5- 氧代戊基	0.06	0.1	2000	284.7	12715.3
18-B1	DBDD	5-(2-(1H- 吡 啶 -3- 基) 乙 基 氨 基)-5- 氧代戊基	0.06	0.1	1800	228.2	12971.8

[0288] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定和B测定来确定胆汁酸结合亲和力和容量。对于体内仓鼠模型,从粪便中测量胆汁酸并将其用作聚合物每克胆汁酸结合的保留度的量值。在下表中报道结果。

	胆 汁 酸 结 合 亲 和 力	胆 汁 酸 结 合 容 量	胆 汁 酸 保 留 度	
[0289]				
样品#	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中的 初 级 溶 胀 BA%* (g/g)
18-A1	0.60	3.27		3.03
18-B1	0.63	3.27	0.34	37.6 2.16

[0290] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0291] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0292] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0293] 实施例14:用配体修饰聚乙烯亚胺(表氯醇-交联的)

[0294] 通过将聚乙烯亚胺(MW 25,000)、水、HCl(浓37%水溶液)、Polystep A-16(支链十二烷基苯磺酸钠)和甲苯在反应器中混合来在5L反应器中制备聚乙烯亚胺(PEI)小珠。将反应物在氮气氛下以125RMP搅拌30分钟。然后在30分钟内作为40wt%的甲苯溶液加入表氯醇(ECH)。加入所有交联剂后,将反应器温度升至80℃并维持18小时。将反应物冷却并将小珠用甲醇(三次)、水(三次)、1M氢氧化钠、然后水洗涤,直至pH为约7-8。然后将小珠冷冻干燥。

[0295]				Polyst ep A-16(mg)		
样品#	聚 合 物 (mg)	水 (uL)	HCl (uL)	甲 苯 (uL)	ECH (mg)	
19-A1	225,000	446,595.81	51,618.48	37,500	1,693,734	24,205.81

[0296] 为了制备用配体修饰的小珠,将小珠称重到100mL罐中,然后将其加入二甲基甲酰胺(DMF),然后加入25wt%配体(对于萘甲基配体为(氯甲基)萘或对于3-苯基丙基配体为1-

溴代-3-苯基丙烷)在DMF中的溶液。将反应物密封,并以300RPM搅拌,然后在80℃下加热18小时。将反应物用甲醇(两次)、1M盐酸、1M氯化钠(两次)和水(三次)洗涤,然后在冻干机中干燥。

[0297]

样品#	配体	交联剂: 胺 摩尔比	配体: 胺 摩 尔比	聚合物 (mg)	配 体 (mg)	DMF (uL)
20-A2	苯甲基	0.05	0.6	2742.7	6759.9	46381.6
21-B1	3-苯基丙基	0.05	0.6	2746.3	7629.4	46356.7

[0298] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定和B测定来确定胆汁酸结合亲和力和容量。对于体内仓鼠模型,从粪便中测量胆汁酸并将其用作聚合物每克胆汁酸结合的保留度的量值。在下表中报道结果。

[0299]

	胆汁酸 结合亲 和力	胆汁酸 结合容 量	胆汁酸 保留度		
样品#	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中的初级 BA%*	溶 胀 (g/g)
20-A2	0.15	0.64	0.14	35.6	1.04
21-B1	0.53	0.77	0.43	23.4	1.16

[0300] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0301] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0302] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0303] 实施例15:使用永久荷电的二卤代二哌啶鎓交联剂合成交联的聚(烯丙胺)聚合物

[0304] 使用配备有热板搅拌器的24孔并行合成反应器在14ml玻璃测试管中进行反应。将聚(烯丙胺)聚合物溶解于甲醇中以形成17wt%溶液,然后使用微量移液管配送到14ml测试管中。将永久荷电的二卤代二哌啶鎓交联剂(4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(8-溴辛基)-1-甲基哌啶鎓(TMBMP-DBO)或4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(3-溴丙基)-1-甲基哌啶鎓(TMBMP-BDP))溶解于甲醇中以形成50wt%溶液并且使用微量移液管加至14ml管中。将反应混合物在搅拌下于60℃加热18小时。将所形成的交联的聚合物溶胀并在甲醇中研磨,然后用甲醇(两次)、1M盐酸和水(3次)洗涤并且冻干直至干燥。

[0305] 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:

[0306]

样品#	聚合物	交联剂	聚合物: 交联剂 (mol)	聚合物 (g)	甲醇 (g)	交联剂 (g)
22-C1	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBP	1:0.03	0.2	1.03	0.056
22-C2	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBP	1:0.05	0.2	1.09	0.112
22-C3	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBP	1:0.08	0.2	1.15	0.169
22-C4	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBP	1:0.10	0.2	1.20	0.225
22-C5	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBP	1:0.13	0.2	1.26	0.282
22-C6	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBP	1:0.15	0.2	1.31	0.338
22-D1	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBO	1:0.03	0.2	1.05	0.069
22-D2	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBO	1:0.05	0.2	1.12	0.137
22-D3	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBO	1:0.08	0.2	1.18	0.206

[0307]

22-D4	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBO	1:0.10	0.2	1.25	0.275
22-D5	聚烯丙胺 15K	TMBMP-DBO	1:0.12	0.2	1.03	0.343

[0308]

1 样品#	胆汁酸结合亲和力	胆汁酸结合容量
	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)
22-C1	No gel	无凝胶
22-C2	No gel	No gel
22-C3		3.25
22-C4	0.40	3.22
22-C5		3.17
22-C6	0.41	3.12
22-D1		3.30
22-D2		3.22
22-D3	0.44	3.18
22-D4		3.13
22-D5	0.45	3.08

[0309]

实施例16:交联单体的合成

[0310]



4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(3-溴丙基)-1-甲基哌啶鎓)

[0311] 4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(3-溴丙基)-1-甲基哌啶鎓 (TMBMP-BDP): 在圆底烧瓶中称量42.34g (0.21mol) 二溴丙烷和20mL甲醇。将烧瓶加热至55°C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,并冷却至室温。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,以使产物分离。收率高于90%。通过¹H NMR和质谱来鉴定产物。

[0312]



4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(8-溴辛基)-1-甲基哌啶鎓)

[0313] 4,4'-(丙烷-1,3-二基)二(1-(8-溴辛基)-1-甲基哌啶鎓 (TMBMP-DBO): 在圆底烧瓶中称量34.22g (0.126mol) 二溴辛烷和20mL甲醇。将烧瓶加热至55°C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。将反应混合物搅拌12小时并且通过去除热停止反应,并冷却至室温。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,以使产物分离。收率高于90%。通过¹H NMR和质谱来鉴定产物。

[0314] 实施例17: 用中性配体合成聚乙烯亚胺

[0315] 通过将聚乙烯亚胺(MW 25,000)、水、HCl (浓37%水溶液)、Polystep A-16 (支链十二烷基苯磺酸钠) 和甲苯在反应器中混合来在5L反应器中制备聚乙烯亚胺(PEI) 小珠。将反应在氮气氛下以125RMP搅拌30分钟。然后在30分钟内作为40wt%的甲苯溶液向其加入表氯醇(ECH)。加入所有交联剂后,将反应器温度升至80°C并维持18小时。将反应物冷却并将小珠用甲醇(三次)、水(三次)、1M氢氧化钠、然后水洗涤,直至pH为约7-8。然后将小珠冷冻干燥。

[0316]

文库 ID	PEI 聚合物(mg)	水 (uL)	HCl (uL)	Polystep A-16(mg)	甲苯 (uL)	ECH (mg)
19-A1	225,000	446,595.81	51,618.48	37,500	1,693,734	24,205.81

[0317] 为了制备用配体修饰的小珠,将小珠称重到100mL罐中,然后加入DMF,然后加入25wt%配体在DMF中的溶液。将反应物密封,并以300RPM搅拌,然后在80°C下加热18小时。将反应物用甲醇(两次)、1M盐酸、1M氯化钠(两次) 和水(三次) 洗涤,然后在冻干机中干燥。

[0318]

文库 ID	配体	交联剂: 胺 摩尔比	配体: 胺 摩 尔比	聚合物 (mg)	配 体 (mg)	DMF (uL)
20-A2	氯甲基苯	0.05	0.6	2742.7	6759.9	46381.6
21-B1	1-溴代-3-苯 基丙烷	0.05	0.6	2746.3	7629.4	46356.7

[0319] 对于每种所生成的聚合物,通过A测定和B测定来确定胆汁酸结合亲和力和容量。对于体内仓鼠模型,从粪便中测量胆汁酸并将其用作聚合物每克胆汁酸结合的保留度的量值。在下表中报道结果:

	胆汁酸 结合亲 和力	胆汁酸 结合容 量	胆汁酸 保留度		
文库 ID	A 测定 (mmol/g)	B 测定 (mmol/g)	仓 鼠 (mmol/g)	粪便中的初级 BA%*	溶 胀 (g/g)
20-A2	0.15	0.64	0.14	35.6	1.04
21-B1	0.53	0.77	0.43	23.4	1.16

[0321] *粪便中的初级胆汁酸%作为所测总量%:即

[0322] (胆酸+鹅脱氧胆酸) x 100/

[0323] (胆酸+鹅脱氧胆酸+3-OH-12氧代-胆烷酸+脱氧胆酸+石胆酸)

[0324] 实施例18:1-烷基甲基吡咯烷配体的合成

[0325] 将二溴烷烃(0.3mol)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)溶解于丙酮中以得到2M溶液。将其加至烧瓶中并将反应物在55℃下搅拌过夜。分离方法取决于产物的形式,例如,当产物从溶液中析出时,过滤固体并用丙酮洗涤,而当产物为油状物时,真空蒸去丙酮并将产物通过柱色谱法使用500g硅胶和CH₂Cl₂:甲醇来纯化。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和质谱法来鉴定产物。

[0326] 实施例19:用1,3-二烷基咪唑鎓溴化物配体修饰的聚合物的合成

[0327] 将所需聚胺支架凝胶溶解于水中并用等摩尔的氢氧化钠溶液中和。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,通过将修饰的聚胺凝胶暴露于2X甲醇洗涤液、0.5M盐酸洗涤液和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,离心,并将上清液倾析出,并加入洗涤溶剂。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。

[0328] 实施例20:1-烷基-3-(1-溴烷基)咪唑鎓溴化物的合成

[0329] 将二溴烷烃(0.3mol)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。将烷基咪唑(0.03mol)溶解于丙酮以得到2M溶液。将其加至烧瓶中并将反应物在

45-50℃下搅拌过夜。第二天,真空蒸去丙酮,并将产物通过柱色谱法纯化产物使用500g硅胶和90:10CH₂Cl₂:甲醇来纯化。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和质谱法来鉴定产物。

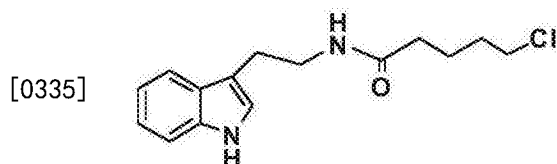
[0330] 实施例21:1-溴癸基-N-吡啶鎓溴化物的合成

[0331] 在30℃下于5小时内向剧烈搅拌的装有1,10-二溴癸烷(337.2mL;1.5mmol)的烧瓶中逐滴加入在丙酮中的吡啶(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将所得白色沉淀滤过布氏漏斗。将产物用己烷(3x100mL)彻底洗涤并且真空干燥。通过¹H NMR和质谱法来鉴定产物。

[0332] 实施例22:溴癸基(甲基咪唑鎓)氢溴酸盐的制备

[0333] 干燥250mL Schlenk烧瓶配备有磁力搅拌棒、滴液漏斗,并用橡胶隔片密封。将二溴癸烷(73.0g,0.24mol)溶解于丙酮(50mL)中并加至烧瓶。将混合物在油浴中加热至55℃,并在氮气流下通过烧瓶的上部经由滴液漏斗在90分钟内加入1-甲基咪唑(4.0g,48.7mmol)。添加后,将反应在55℃下搅拌6小时。冷却反应物并真空除去溶剂。将残余物用150mL己烷和60mL乙酸乙酯稀释,并放置在分液漏斗中。除去底层并通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇,9:1v/v)纯化。收率:68%。

[0334] 实施例23:色胺配体-N-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-5-氯戊酰胺



[0336] 将2-(1H-吡啶-3-基)乙胺(5.10g,0.032mol)和二异丙基乙胺(7.23mL,0.042mol)在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-吡啶-3-基)乙胺溶液。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,15%甲醇于二氯甲烷中)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-吡啶-3-基)乙胺制备来其它基于氨基酸的配体(例如,用3-甲基丁-1-单体来制备Leu基配体)。

[0337] 当引入本发明或其优选实施方案的要素时,冠词"a(一)"/"an(一)"/"the(该)"和"所述"意欲表示有一个或多个要素。术语"包含"/"包括"和"含有"意欲是包含性的且表示除了所列出的要素之外还可以有其它要素。

[0338] 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。

[0339] 由于可对上述的聚合物、药物组合物和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中所示的主题将意欲被理解为例示性的且不是限定的含义。