



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 24 929 T2** 2007.09.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 313 794 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 24 929.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/27288**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 966 509.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/018477**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.08.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.03.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C08G 69/44** (2006.01)

C08G 18/42 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

C08L 75/06 (2006.01)

C08L 77/12 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

651338 30.08.2000 US

(73) Patentinhaber:

Cornell Research Foundation, Inc., Ithaca, N.Y., US

(74) Vertreter:

**Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig &
Schneider, 10179 Berlin**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**CHU, Chih-Chang, Ithaca, NY 14850-9784, US;
KATSARAVA, Ramaz, Tbilisi 380062, GE**

(54) Bezeichnung: **ELASTOMERISCHE, FUNKTIONELLE, BIOABBAUBARE COPOLYESTERAMIDE UND COPOLY-
ESTERURETHANE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Während herkömmliche Poly(α -aminosäuren) aufgrund ihrer „organischen Art“ zwar potenziell viele Vorteile bieten, haben sie auch viele unerwünschte physikalische, chemische und Biodegradations-Eigenschaften. So können beispielsweise die biologischen und materiellen Eigenschaften von herkömmlichen Poly(α -aminosäuren) nicht über einen großen Bereich variiert werden. Darüber hinaus ist die Synthese vieler herkömmlicher Poly(α -aminosäuren) schwierig und teuer.

[0002] Ein hohes Maß an Aufmerksamkeit wurde daher der Ersetzung der Amid-(Peptid-)Bindung in den herkömmlichen Poly(α -aminosäuren) durch eine Vielfalt von Nichtamidbindungen gewidmet, um neuartige Polymersysteme bereitzustellen, die auf α -Aminosäuren basieren. Eine Klasse von aus α -Aminosäuren abgeleiteten Polymeren sind Polyisopeptide (auch bekannt als Pseudo-Poly(aminosäuren)), die zu den Heterokettenpolymeren des Typs XY gehören. Polyisopeptide werden üblicherweise gebildet durch Bindung von trifunktionalen α -Aminosäuren in den Hauptketten. Es wurden jedoch relativ wenige Versuche unternommen, Polyisopeptide zu synthetisieren. Sekiguchi et al. beispielsweise gewannen Poly- β -(α -alkyl-L-aspartat) durch die ringöffnende Polymerisation von β -Laktamen. Siehe Rodriguez-Galan, A. et al., Makromol. Chem., Macromol. Symp., 6, 277 (1986) und Vives, J. et al., Makromol. Chem., Rapid Commun., 10(1): 13 (1989). Ein wesentliches einschränkendes Merkmal von Polyisopeptiden besteht darin, dass strukturelle Modifikationen auf chemische Variationen am N-Acylrest des Polyisopeptids beschränkt sind. Dieser enge Bereich der chemischen Modifikation hat zu einem unerwünscht engen Bereich der materiellen Eigenschaften dieser Polymere geführt.

[0003] Eine weitere Klasse von aus α -Aminosäuren abgeleiteten Polymeren sind auf Aminosäuren basierende bioanaloge Polymere (AABBP), die zu den Heterokettenpolymeren des Typs XX-YY gehören. AABBP werden hauptsächlich durch Polykondensation von XX (ein Momomertyp mit zwei funktionellen X-Gruppen) und YY (ein weiterer Momomertyp mit zwei funktionellen Y-Gruppen) gewonnen. AABBP sind keine reinen Polyaminosäuren oder Pseudopolyaminosäuren, da sie Reste anderer Monomertypen enthalten (z. B. Dicarbonsäuren und Diole).

[0004] Eine Klasse von AABBP sind Poly(esterharnstoffe) (PEUs), die aus Bis- α -aminoacyldiolmonomeren hergestellt werden. Der erste Versuch, Bis- α -aminoacyl(phenylalanyl)diol zur Herstellung von bioabsorptionsfähigen, semiphysiologischen Polymeren ähnlich des Poly(esterharnstoffs) zu nutzen, wurde von Huang et al. Huang S. J., et al., J. Appl. Polym. Sci., 23(2): 429 (1979) unternommen. Auf diesem Weg konnten nur PEUs mit einem geringen Molekulargewicht und begrenzten materiellen Eigenschaften hergestellt werden.

[0005] Lipatova et al. haben ebenfalls semiphysiologische Poly(esterharnstoffe) aus Bis-L-phenylalanyldiolen, Diolen und Diisocyanaten synthetisiert. Lipatova T. E., et al., Dokl. Akad. Nauk SSSR, 251(2): 368 (1980) und Gladys I.I., et al. Vysokomol. Soed., 31B(3): 196 (1989). Es wurden jedoch keine Angaben zur Synthese des Ausgangsmaterials (z. B. α -Diaminodiester) gemacht.

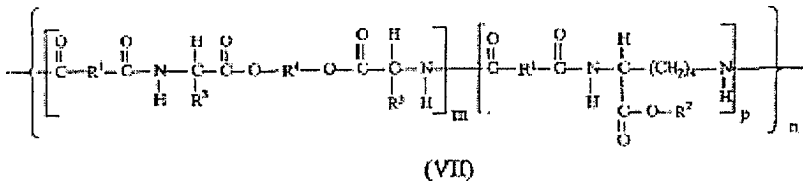
[0006] Yoneyama et al. haben über die Synthese von semiphysiologischen PEUs mit hohem Molekulargewicht durch Interaktion von freien α -Diaminodiestern mit nicht physiologischen Diisocyanaten berichtet. Yoneyama M., et al., Polym. Prepr. Jpn., 43(1): 177 (1994). Im Gegensatz zu Huang et al. (Huang S. J., et al., J. Appl. Polym. Sci., 23(2): 429 (1979)) wurden in einigen Fällen PEUs mit hohem Molekulargewicht gewonnen. In Anbetracht dieser vorläufigen Daten besteht weiterhin der Bedarf an neuartigen auf α -Aminosäuren basierenden Polymeren, die vielerlei physikalische, chemische und Biodegradations-Eigenschaften besitzen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt Polymere bereit, die auf α -Aminosäuren basieren. Im Gegensatz zu herkömmlichen Poly(α -aminosäuren) besitzen die erfindungsgemäßen Polymere (z. B. elastomere funktionelle Copolyesteramide und Copolyesterurethane) vorteilhafte physikalische, chemische und Biodegradations-Eigenschaften. So besitzen die erfindungsgemäßen Polymere beispielsweise geeignete Biodegradationseigenschaften (Biodegradation: Masseverlust in Prozent) bei variierenden Bedingungen (siehe Tabelle III). Die Hydrolyse der Polymere kann durch Hydrolasen (z. B. Trypsin, α -Chymotrypsin, Lipase usw.) katalysiert werden. Als solche können die Polymere als Träger für die kovalente Immobilisierung (Anlagerung) verschiedener Medikamente und anderer bioaktiver Substanzen verwendet werden. Zusätzlich können die durch Enzyme katalysierten Biodegradationsraten des erfindungsgemäßen Polymers durch Veränderung der Polymerzusammensetzung (z. B. l/p-Verhältnis) und/oder der Art der funktionellen Gruppen (z. B. Diocarbonsäuren, Diole oder

α -Aminosäuren) geändert werden.

[0008] Die vorliegende Erfindung stellt ein Polymer gemäß der Formel (VII) bereit:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist;

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

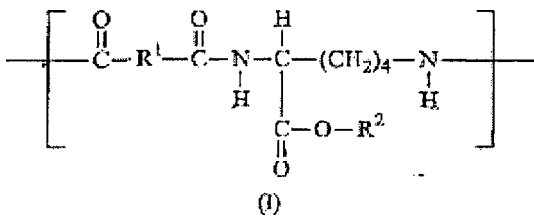
jedes R^1 unabhängig (C_2 - C_{20})alkylen ist;

jedes R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl ist;

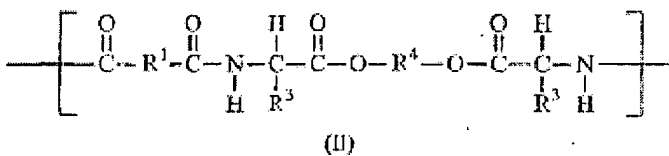
jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1 - C_6)alkyl, (C_2 - C_6)alkenyl, (C_2 - C_6)alkynyl oder (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl ist; und

jedes R^4 unabhängig (C_2 - C_{20})alkylen ist.

umfassend eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (I):



und eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (II):

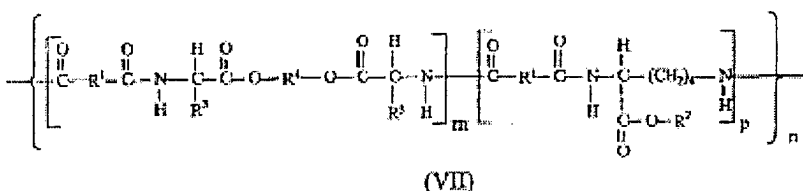


wobei

die kombinierte Anzahl der Untereinheiten (I) und (II) etwa 50 bis etwa 150 ist.

[0009] Insbesondere kann jedes R^1 unabhängig $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_8$ oder $(\text{CH}_2)_{12}$ sein; R^2 kann unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R^3 kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; und R^4 kann unabhängig $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$ oder $(\text{CH}_2)_{12}$ sein.

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Polymer gemäß der Formel (VII) bereit:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist;

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

jedes R^1 unabhängig (C_2 - C_{20})alkylen ist;

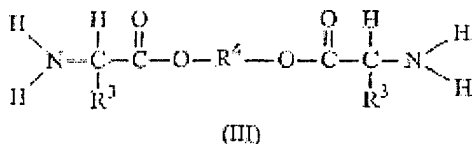
jedes R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl ist;

jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1 - C_6)alkyl, (C_2 - C_6)alkenyl, (C_2 - C_6)alkynyl oder (C_6 - C_{10})aryl(C_1 - C_6)alkyl ist; und

jedes R^4 unabhängig (C_2 - C_{20})alkylen ist.

[0011] Insbesondere kann jedes R^1 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ sein; jedes R^2 kann unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R^3 kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; jedes R^4 kann unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ sein; $p/(p + m)$ kann etwa 0,9 bis etwa 0,1 sein; und $m/(p + m)$ kann etwa 0,1 bis etwa 0,9 sein.

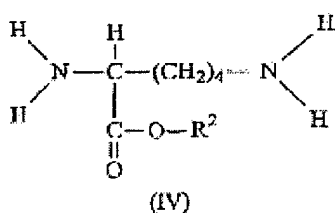
[0012] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Polymer gemäß der Formel (VII) bereit, gebildet aus einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):



wobei

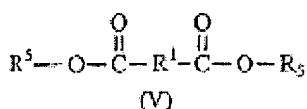
jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist; und

R^4 unabhängig (C_2-C_{20}) alkylen ist; oder eines geeigneten Salzes derselben; und einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



wobei

R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist; oder eines geeigneten Salzes derselben; und einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (V):



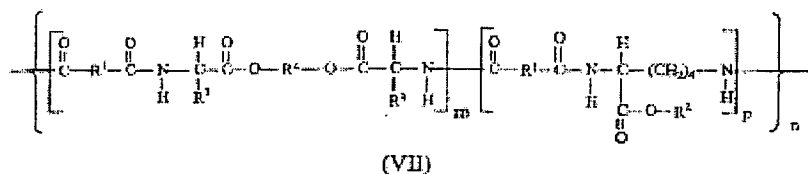
wobei

R^1 unabhängig (C_2-C_{20}) alkylen ist; und

jedes R^5 unabhängig (C_6-C_{10}) aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy.

[0013] Insbesondere kann R^1 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ sein; R^2 kann unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R^3 kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; R^4 kann unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ sein; jedes R^5 kann unabhängig p-Nitrophenyl sein; die Verbindung gemäß der Formel (III) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz eines Bis-(L- α -amino-säure)- α,ω -alkylendiester sein; die Verbindung gemäß der Formel (IV) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-Lysinbenzylester sein; und die Verbindung gemäß der Formel (V) kann Di-p-nitrophenyladipat, Di-p-nitrophenylsebacinat oder Di-p-nitrophenyldodecyldicarboxylat sein.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Verfahren zur Herstellung eines Polymers gemäß der Formel (VII) bereit:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist;

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

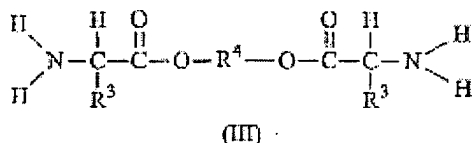
jedes R^1 unabhängig (C_2-C_{20}) alkylen ist;

jedes R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist; und

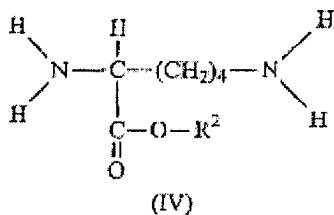
jedes R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkylen ist;

umfassend das In-Kontakt-Bringen mit einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):



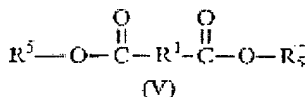
oder eines geeigneten Salzes derselben; und

einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



oder eines geeigneten Salzes derselben; und

einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (V):



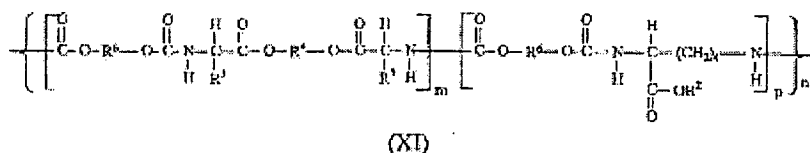
wobei

jedes R⁵ unabhängig (C₆-C₁₀)aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy;

unter geeigneten Bedingungen, um das Polymer gemäß der Formel (VII) zu ergeben.

[0015] Insbesondere kann jedes R¹ unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ sein; jedes R² kann unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R³ kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; jedes R⁴ kann unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ sein; jedes R⁵ kann p-Nitrophenyl sein; die Verbindung gemäß der Formel (III) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz eines Bis-(L-α-aminosäure)-α,ω-alkyldiesters sein; die Verbindung gemäß der Formel (IV) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-Lysinbenzylester sein; die Verbindung gemäß der Formel (V) kann Di-p-nitrophenyladipat, Di-p-nitrophenylsebacinat oder Di-p-nitrophenyldodecyldicarboxylat sein; p/(p + m) kann etwa 0,9 bis etwa 0,1 sein; und m/(p + m) kann etwa 0,1 bis etwa 0,9 sein. Das In-Kontakt-Bringen kann in Anwesenheit einer Base erfolgen, wobei die Base Triethylamin sein kann. Das In-Kontakt-Bringen kann außerdem in Anwesenheit eines Lösungsmittels erfolgen, wobei das Lösungsmittel N,N-Dimethylacetamid sein kann. Das In-Kontakt-Bringen kann außerdem bei einer Temperatur von etwa 50°C bis etwa 100°C erfolgen. Das In-Kontakt-Bringen kann vorzugsweise über etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden erfolgen. Das Polymer gemäß der Formel (VII) kann darüber hinaus optional gereinigt werden.

[0016] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Polymer gemäß der Formel (XI) bereit:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist:

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist:

n etwa 50 bis etwa 150 ist:

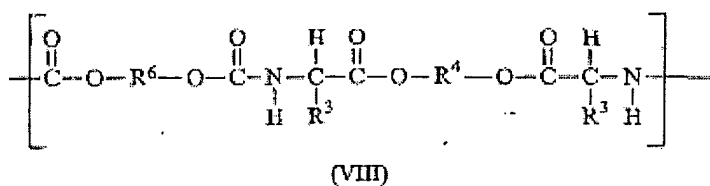
jedes R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R^4 unabhängig (C_2-C_{20}) alkylen ist; und

jedes R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkylen oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkylen ist;

umfassend eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (VIII):



wobei

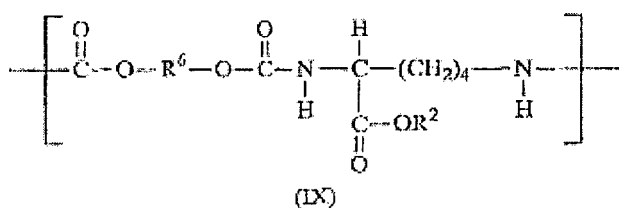
jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist; und

R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkylen ist;

R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkylen oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkylen ist;

und

eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (IX):



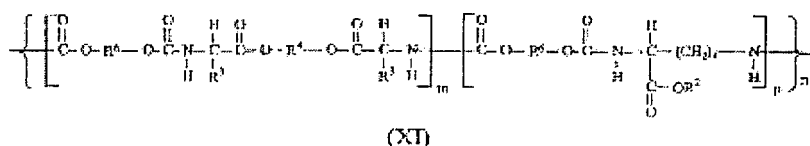
wobei

die Gesamtanzahl der Untereinheiten (VIII) und (IV) etwa 50 bis etwa 150 ist;

R² unabhängig Wasserstoff (C₁-C₆)alkyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist.

[0017] Insbesondere kann R² unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R³ kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; R⁴ kann unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ sein; und R⁶ kann unabhängig (CH₂)₃ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂ sein.

[0018] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Polymer gemäß der Formel (XI) bereit:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist;

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

jedes R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

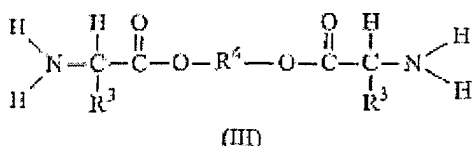
jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkylen ist; und

jedes R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkylen oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkylen ist.

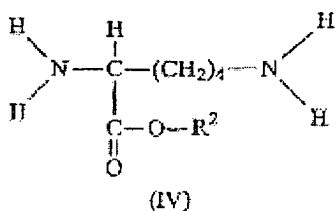
[0019] Insbesondere kann jedes R² unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R³ kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; jedes R⁴ kann unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ sein; jedes R⁶ kann unabhängig (CH₂)₃ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂ sein; p/(p + m) kann etwa 0,9 bis etwa 0,1 sein; und m/(p + m) kann etwa 0,1 bis etwa 0,9 sein.

[0020] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Polymer gemäß der Formel (XI) bereit, gebildet aus einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):



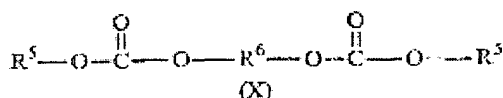
wobei

jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist; und
 R^4 unabhängig (C_2-C_{20}) alkylen ist; oder eines geeigneten Salzes derselben; und einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



wobei

R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist; oder eines geeigneten Salzes derselben; und einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (X):



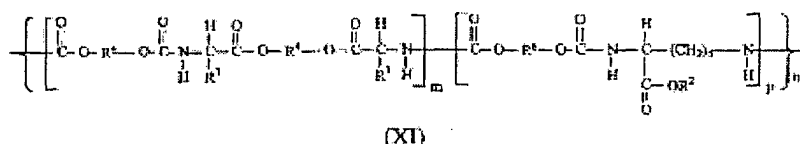
wobei

jedes R^5 unabhängig (C_6-C_{10}) aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy; und

jedes R^6 unabhängig (C_2-C_{20}) alkylen oder (C_2-C_8) alkyloxy (C_2-C_{20}) alkylen ist.

[0021] Insbesondere kann R^2 unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R^3 kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; R^4 kann unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ sein; jedes R^5 kann p-Nitrophenyl sein; R^6 kann unabhängig $(CH_2)_3$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ sein; die Verbindung gemäß der Formel (III) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz eines Bis-(L- α -aminosäure)- α,ω -alkylendiesteres sein; die Verbindung gemäß der Formel (IV) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-Lysinbenzylester sein; die Verbindung gemäß der Formel (X) kann 1,3-Bis-(4-nitrophenoxy-carbonyloxy)-propan oder 2,2'-Bis-4-nitrophenoxy-carbonyloxyethylether sein; $p/(p+m)$ kann etwa 0,9 bis etwa 0,1 sein; und $m/(p+m)$ kann etwa 0,1 bis etwa 0,9 sein.

[0022] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Verfahren zur Herstellung eines Polymers gemäß der Formel (XI) bereit:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist;

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

jedes R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist;

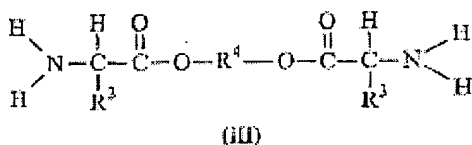
jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist;

jedes R^4 unabhängig (C_2-C_{20}) alkyl ist;

jedes R^5 unabhängig (C_6-C_{10}) aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy; und

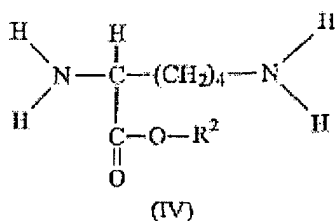
jedes R^6 unabhängig (C_2-C_{20}) alkylen oder (C_2-C_8) alkyloxy (C_2-C_{20}) alkylen ist;

umfassend das In-Kontakt-Bringen einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):

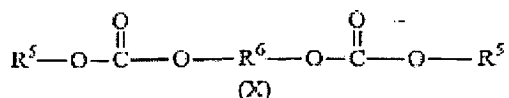


oder eines geeigneten Salzes derselben; und

einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



oder eines geeigneten Salzes derselben; und
einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (X):



unter geeigneten Bedingungen, um das Polymer gemäß der Formel (XI) zu ergeben.

[0023] Insbesondere kann jedes R^2 unabhängig Wasserstoff oder Benzyl sein; jedes R^3 kann unabhängig iso-Butyl oder Benzyl sein; jedes R^4 kann unabhängig $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$ oder $(\text{CH}_2)_{12}$ sein; jedes R^5 kann p-Nitrophenyl sein; jedes R^6 kann unabhängig $(\text{CH}_2)_3$ oder $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ sein; die Verbindung gemäß der Formel (III) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz eines Bis-(L- α -amino-säure)- α,ω -alkylendiester sein; die Verbindung gemäß der Formel (IV) kann das Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-Lysinbenzylester sein; die Verbindung gemäß der Formel (X) kann 1,3-Bis-(4-nitrophenoxycarbonyloxy)-propan oder 2,2'-Bis-4-nitrophenoxycarbonyloxyethylether sein; $p/(p+m)$ kann etwa 0,9 bis etwa 0,1 sein; und $m/(p+m)$ kann etwa 0,1 bis etwa 0,9 sein. Das In-Kontakt-Bringen kann in Anwesenheit einer Base erfolgen, wobei die Base Triethylamin sein kann. Das In-Kontakt-Bringen kann in Anwesenheit eines Lösungsmittels erfolgen, wobei das Lösungsmittel N,N-Dimethylacetamid sein kann. Das In-Kontakt-Bringen kann bei einer Temperatur von etwa 50°C bis etwa 100°C erfolgen. Das In-Kontakt-Bringen kann über etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden erfolgen. Das Polymer gemäß der Formel (XI) kann darüber hinaus optional gereinigt werden.

[0024] Die Biodegradation der erfindungsgemäßen Copolyesteramide und Copolyesterurethane ermöglicht die Freisetzung essenzieller α -Aminosäuren an gezielten Stellen (z. B. zur Erleichterung der Wundheilung von verletzten Geweben). Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Polymere für die Anlagerung von freien Iminoxylradikalen zur Unterdrückung einer unkontrollierbaren Zellproliferation und Heparin oder Hirudin zur Erhöhung der Hämostasekompatibilität verwendet werden. Diese modifizierten Polymere können zur Beschichtung von Stents zur Restenoseunterdrückung verwendet werden. Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Polymere als Polysäuren zur Anwendung als imprägnierte Empfängnisverhütungsmittel in der Gynäkologie verwendet werden, z. B. zur kontrollierten Freisetzung von Eisenglukonat und dergleichen. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Polymere als Polysäuren zur Anlagerung von ungesättigten Verbindungen, z. B. Allylaminen oder Allylalkoholen, verwendet werden, um photochemisch härtbare und vernetzbare biodegradierbare Polymere zu gewinnen. Die vorliegenden Polymere können mit anderen Doppelbindungen umfassenden Polymeren vernetzt werden, um Hybridmaterialien zu erzeugen.

[0025] Die biologischen und materiellen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Polymere können über einen großen Bereich variiert werden, da die Polymere aus Ausgangsmaterialien mit variierenden funktionellen Gruppen (z. B. Dicarbonsäuren, Diole und α -Aminosäuren) gebildet werden können. Sie z. B. Beispiel 1 bis 22. Im Gegensatz zu herkömmlichen Poly(α -amino-säuren) können die erfindungsgemäßen elastomeren funktionellen Copolyesteramide und Copolyesterurethane mit einer hohen Ausbeute hergestellt werden. Siehe Tabelle III. So können die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise mit einer Ausbeute von bis zu 97 % hergestellt werden. Darüber hinaus sind die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Polymere angewandten Reaktionsbedingungen relativ einfach und die Reagenzien relativ preiswert.

[0026] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Polymer gemäß der Formel (VII) bereit, das an ein oder mehr Medikament/e gebunden ist. Die vorliegende Erfindung stellt darüber hinaus ein Polymer gemäß der Formel (XI) bereit, das an ein oder mehr Medikament/e gebunden ist. Ein Rest des Polymers kann direkt an einen Rest des Medikaments gebunden sein. Der Rest des Polymers kann durch ein/en Amid, Ester, Ether, Amino, Keton, Thioether, Sulfinyl, Sulfonyl, Disulfid oder eine direkte Bindung direkt an den Rest des Medikaments gebunden sein. Der Rest des Polymers kann durch eine der folgenden Bindungen direkt an den Rest des Medikaments gebunden sein: $-\text{N(R)C(=O)}-$, $-\text{C(=O)N(R)}-$, $-\text{OC(=O)}-$, $-\text{C(=O)O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C(=O)}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S-S}-$, $-\text{N(R)}-$ oder C-C , wobei jedes R unabhängig H oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ist.

[0027] Ein Rest des Polymers kann durch einen Linker an einen Rest des Medikaments gebunden sein. Der Linker kann den Rest des Polymers und den Rest des Medikaments in der Länge um etwa 5 Ångström bis einschließlich etwa 200 Ångström voneinander trennen. Der Rest des Polymers kann an den Linker und der Linker an den Rest des Medikaments gebunden sein, unabhängig voneinander, durch ein/en Amid, Ester, Ether, Amino, Keton, Thioether, Sulfinyl, Sulfonyl, Disulfid oder eine direkte Bindung. Der Rest des Polymers kann an den Linker und der Linker an den Rest des Medikaments gebunden sein, unabhängig voneinander, durch eine der folgenden Bindungen: $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$ oder $C-C$, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist. Der Linker kann ein divalentes Radikal gemäß der Formel W-A-Q sein, wobei A (C_1-C_{24}) alkyl, (C_2-C_{24}) alkenyl, (C_2-C_{24}) alkynyl, (C_3-C_8) cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) aryl ist, wobei W und Q jeweils unabhängig voneinander $N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $N(R)-$, $-C(=O)-$ sind oder eine direkte Bindung, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist. Der Linker kann ein $1,\omega$ -divalentes Radikal sein, gebildet aus einem Peptid oder einer Aminosäure. Das Peptid kann 2 bis etwa 25 Aminosäuren umfassen. Das Peptid kann Poly-L-lysin, Poly-L-glutaminsäure, Poly-L-asparaginsäure, Poly-L-histidin, Poly-L-ornithin, Poly-L-serin, Poly-L-threonin, Poly-L-tyrosin, Poly-L-leucin, Poly-L-lysin-L-phenylalanin, Poly-L-arginin oder Poly-L-lysin-L-tyrosin sein.

[0028] Das eine oder mehr Medikament/e kann/können jeweils unabhängig voneinander sein: ein Polynucleotid, Polypeptid, Oligonucleotid, Gentherapiemittel, Nucleotidanalogue, Nucleosidanalogue, Polynucleinsäurefänger, therapeutischer Antikörper, Abciximab, entzündungshemmendes Mittel, Blut-Modifizierungsmittel, Antithrombozytenmittel, Antikoagulationsmittel, Immunsuppressivum, Antineoplastikum, krebsvorbeugendes Mittel, Antizellproliferationsmittel oder Stickstoffoxid freisetzendes Mittel.

[0029] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem eine Formulierung bereit, umfassend ein Polymer gemäß der Formel (VII) und ein oder mehr Medikament/e. Die vorliegende Erfindung stellt darüber hinaus eine Formulierung bereit, umfassend ein Polymer gemäß der Formel (XI) und ein oder mehr Medikament/e. Das eine oder mehr Medikament/e kann/können jeweils unabhängig voneinander sein: ein Polynucleotid, Polypeptid, Oligonucleotid, Gentherapiemittel, Nucleotidanalogue, Nucleosidanalogue, Polynucleinsäurefänger, therapeutischer Antikörper, Abciximab, entzündungshemmendes Mittel, Blut-Modifizierungsmittel, Antithrombozytenmittel, Antikoagulationsmittel, Immunsuppressivum, Antineoplastikum, krebsvorbeugendes Mittel, Antizellproliferationsmittel oder Stickstoffoxid freisetzendes Mittel.

[0030] Die vorliegende Erfindung stellt außerdem ein Verfahren der Verwendung eines erfindungsgemäßen Polymers zur Verwendung als ein Medizinprodukt, ein Pharmazeutikum, ein Träger für kovalente Immobilisierung eines Medikaments oder eine bioaktive Substanz bereit.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0031] Sofern nicht anders beschrieben, werden die folgenden Definitionen verwendet: Halo kann Chlor, Fluor, Brom oder Iod sein. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl usw. bezeichnen sowohl gerade als auch verzweigte Gruppen; eine Bezugnahme auf ein einzelnes Radikal wie „Propyl“ umfasst jedoch nur das geradkettige Radikal — auf ein verzweigt-kettiges Isomer wie „Isopropyl“ wird besonders hingewiesen.

[0032] Für Fachleute ist ersichtlich, dass erfindungsgemäße Verbindungen mit einem chiralen Zentrum in optisch aktiver und racemischer Form vorliegen und isoliert werden können. Einige Verbindungen können Polymorphie aufweisen. Es ist davon auszugehen, dass die vorliegende Erfindung jede racemische, optisch aktive, polymorphe oder stereoisomere Form — oder Mischformen daraus — einer erfindungsgemäßen Verbindung umfasst, welche die hier beschriebenen nützlichen Eigenschaften besitzt, wobei in Fachkreisen hinreichend bekannt ist, wie die optisch aktiven Formen herzustellen sind (zum Beispiel durch Auflösung der racemischen Form durch Rekristallisierungsverfahren, durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien, durch chirale Synthese oder durch chromatografische Trennung unter Verwendung einer chiralen stationären Phase).

[0033] Der Begriff „Alkyl“ bezieht sich auf eine monoradikale verzweigte oder unverzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit vorzugsweise 1 bis 40 Kohlenstoffatomen, noch bevorzugter 1 bis 10 Kohlenstoffatomen und noch bevorzugter 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

[0034] Gruppen wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, -butyl, iso-Butyl, n-Hexyl, n-Decyl, Tetradecyl und dergleichen sind Beispiele für diesen Begriff. Der hier verwendete Begriff „Alkyl“ umfasst „substituiertes Alkyl“, was sich auf eine Alkylgruppe gemäß der oben stehenden Definition bezieht, aufweisend 1 bis 8 Substituenten, vorzugsweise 1 bis 5 Substituenten und noch bevorzugter 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe be-

stehend aus Alkoxy, Cycloalkyl, Acyl, Amino, Azido, Cyan, Halogen, Hydroxyl, Keto, Thioketo, Carboxy, Thiol, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Nitro.

[0035] Der Begriff „Alkaryl“ umfasst die Gruppen -alkylenaryl und -substituiertes Alkylenaryl wobei Alkylen, substituiertes Alkylen und Aryl hier definiert sind. Benzyl, Phenethyl und dergleichen sind Beispiele für derartige Alkarylgruppen.

[0036] Der Begriff „Alkoxy“ bezieht sich auf die Gruppen Alkyl-O-, Alkenyl-O-, Cycloalkyl-O-, Cycloalkenyl-O- und Alkynyl-O-, wobei Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Alkynyl der hier gegebenen Definition entsprechen. Bevorzugte Alkoxygruppen sind Alkyl-O-, und sie umfassen beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert-Butoxy, sec-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, 1,2-Dimethylbutoxy und dergleichen. Der hier verwendete Begriff „Alkoxy“ umfasst „substituiertes Alkoxy“, was sich auf die Gruppen substituiertes Alkyl-O-, substituiertes Alkenyl-O-, substituiertes Cycloalkyl-O-, substituiertes Cycloalkenyl-O- und substituiertes Alkynyl-O- bezieht, wobei substituiertes Alkyl, substituiertes Alkenyl, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkenyl und substituiertes Alkynyl der hier gegebenen Definition entsprechen.

[0037] Der Begriff „Alkenyl“ bezieht sich auf ein Monoradikal einer verzweigten oder unverzweigten ungesättigten Kohlenwasserstoffgruppe mit vorzugsweise 2 bis 40 Kohlenstoffatomen, bevorzugter 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und noch bevorzugter 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, und mit zumindest 1 und vorzugsweise 1 bis 6 Stellen mit Vinyl-Ungesättigtheit. Bevorzugte Alkenylgruppen umfassen Ethenyl(-CH=CH₂), n-Propenyl(-CH₂CH=CH₂), iso-Propenyl(-C(CH₃)=CH₂) und dergleichen. Der hier verwendete Begriff „Alkenyl“ umfasst „substituiertes Alkenyl“, was sich auf eine oben definierte Alkenylgruppe bezieht, aufweisend 1 bis 5 Substituenten und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, substituiertem Alkoxy, Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertem Cycloalkenyl, Acyl, Acylamino, Acyloxy, Amino, substituiertem Amino, Aminoacyl, Aminoacyloxy, Oxyaminoacyl, Azido, Cyan, Halogen, Hydroxyl, Keto, Thioketo, Carboxy, Carboxyalkyl, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy, Thioheterocycloxy, Thiol, Thioalkoxy, substituiertem Thioalkoxy, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heterocyclic, Heterocycloxy, Hydroxyamino, Alkoxyamino, Nitro, -SO-Alkyl, -SO-substituiertem Alkyl, -SO-Aryl, -SO-Heteroaryl, -SO₂-Alkyl, -SO₂-substituiertem Alkyl, -SO₂-Aryl und -SO₂-Heteroaryl.

[0038] Der Begriff „Alkynyl“ bezieht sich auf ein Monoradikal eines ungesättigten Kohlenwasserstoffs mit vorzugsweise 2 bis 40 Kohlenstoffatomen, bevorzugter 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und noch bevorzugter 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, und mit zumindest 1 und vorzugsweise 1 bis 6 Stellen mit Acetylen(-Dreifachbindung)-Ungesättigtheit. Bevorzugte Alkynylgruppen umfassen Ethynyl(-C≡CH), Propargyl(-CH₂C≡CH) und dergleichen. Der hier verwendete Begriff „Alkynyl“ umfasst „substituiertes Alkynyl“, was sich auf eine oben definierte Alkynylgruppe bezieht, aufweisend 1 bis 5 Substituenten und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, substituiertem Alkoxy, Cycloalkyl, substituiertem Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertem Cycloalkenyl, Acyl, Acylamino, Acyloxy, Amino, substituiertem Amino, Aminoacyl, Aminoacyloxy, Oxyaminoacyl, Azido, Cyano, Halogen, Hydroxyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy, Thioheterocycloxy, Thiol, Thioalkoxy, substituiertem Thioalkoxy, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heterocyclyl, Heterocycloxy, Hydroxyamino, Alkoxyamino, Nitro, -SO-Alkyl, -SO-substituiertem Alkyl, -SO-Aryl, -SO-Heteroaryl, -SO₂-Alkyl, -SO₂-substituiertem Alkyl, -SO₂-Aryl und -SO₂-Heteroaryl.

[0039] Der Begriff „Acyl“ bezieht sich auf die Gruppen HC(O)-, Alkyl-C(O)-, substituiertes Alkyl-C(O)-, Cycloalkyl-C(O)-, substituiertes Cycloalkyl-C(O)-, Cycloalkenyl-C(O)-, substituiertes Cycloalkenyl-C(O)-, Aryl-C(O)-, Heteroaryl-C(O)- und heterocyclisches C(O)-, wobei Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertes Cycloalkenyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl der hier gegebenen Definition entsprechen.

[0040] Der Begriff „Aryl“ bezieht sich auf eine ungesättigte aromatische carbocyclische Gruppe mit 6 bis 20 Kohlenstoffatomen mit einem einzelnen Ring (z. B. Phenyl) oder mehreren kondensierten (anellierten) Ringen, wobei zumindest ein Ring aromatisch ist (z. B. Naphthyl, Dihydrophenanthrenyl, Fluorenyl oder Anthryl). Bevorzugte Aryle umfassen Phenyl, Naphthyl und dergleichen.

[0041] Sofern nicht anderweitig durch die Definition für den Arylsubstituenten eingeschränkt, können derartige Arylgruppen optional mit 1 bis 5 Substituenten, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, substituiert sein, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Thiol, Acyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Azido, Carboxy, Cyan, Halo, Nitro, Heteroaryl, Heterocyclyl, Sulfonamid. Bevorzugte Arylsubstituenten umfassen Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyan, Nitro und Trihalomethyl.

[0042] Der Begriff „Amino“ bezieht sich auf die Gruppe -NH_2 .

[0043] Der Begriff „Cycloalkyl“ bezieht sich auf cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen mit einem einzelnen cyclischen Ring oder mehreren kondensierten Ringen. Derartige Cycloalkylgruppen umfassen beispielsweise Einzelringstrukturen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclooctyl und dergleichen oder Mehrfachringstrukturen wie Adamantanyl und dergleichen. Der hier verwendete Begriff „Cycloalkyl“ umfasst „substituiertes Cycloalkyl“, was sich auf Cycloalkylgruppen mit 1 bis 5 Substituenten und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten bezieht, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, Cycloalkyl, Acyl, Amino, Azido, Cyan, Halogen, Hydroxyl, Keto, Carboxy, Thiol, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Nitro.

[0044] Der Begriff „Halo“ oder „Halogen“ bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0045] „Haloalkyl“ bezieht sich auf Alkyl gemäß der hier gegebenen Definition, substituiert mit 1 bis 4 Halogruppen gemäß der hier gegebenen Definition, die gleich oder unterschiedlich sein können. Repräsentative Haloalkylgruppen umfassen beispielsweise Trifluormethyl, 3-Fluordodecyl, 12,12,12-Trifluordodecyl, 2-Bromooctyl, 3-Bromo-6-chlorheptyl und dergleichen.

[0046] Der Begriff „Heteroaryl“ bezieht sich auf eine aromatische Gruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel innerhalb von zumindest einem Ring (wenn mehr als ein Ring vorhanden ist).

[0047] Sofern nicht anderweitig durch die Definition für den Heteroarylsubstituenten eingeschränkt, können derartige Heteroarylgruppen optional mit 1 bis 5 Substituenten, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, substituiert sein, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Thiol, Acyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Alkaryl, Aryl, Azido, Carboxy, Cyan, Halo, Nitro, Heteroaryl und Heterocyclyl. Bevorzugte Arylsubstituenten umfassen Alkyl, Alkoxy, Halo, Cyan, Nitro und Trihalomethyl. Derartige Heteroarylgruppen können einen einzelnen Ring (z. B. Pyridyl oder Furyl) aufweisen oder mehrere kondensierte Ringe (z. B. Indolizinyll oder Benzothienyl). Bevorzugte Heteroaryle umfassen Pyridyl, Pyrrolyl und Furyl.

[0048] Der Begriff „Heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“ bezieht sich auf eine monoradikale gesättigte oder ungesättigte Gruppe mit einem einzelnen Ring oder mehreren kondensierten Ringen mit 1 bis 40 Kohlenstoffatomen und 1 bis 10 Heteroatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel, Phosphor und/oder Sauerstoff innerhalb des Rings.

[0049] Sofern nicht anderweitig durch die Definition für den heterocyclische Substituenten eingeschränkt, können derartige heterocyclische Gruppen optional mit 1 bis 5 Substituenten und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten substituiert sein, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoxy, Cycloalkyl, Acyl, Amino, Azido, Cyan, Halogen, Hydroxyl, Keto, Carboxy, Thiol, Aryl und Heterocyclyl. Derartige heterocyclische Gruppen können einen einzelnen Ring oder mehrere kondensierte Ringe aufweisen. Bevorzugte Heterocyclyle umfassen Morpholino, Piperidinyll und dergleichen.

[0050] Beispiele für Stickstoffheterocyclen und -heteroaryle umfassen unter anderem Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indolizin, Isoindol, Indol, Indazol, Purin, Chinolizin, Isochinolin, Chinolin, Phthalazin, Naphthylpyridin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Carbazol, Carbolin, Phenanthridin, Acridin, Phenanthrolin, Isothiazol, Phenazin, Isoxazol, Henoxazin, Phenothiazin, Imidazolidin, Imidazolin, Piperidin, Piperazin, Indolin, Morpholino, Piperidinyll, Tetrahydrofuranlyl und dergleichen sowie N-Alkoxystickstoff enthaltende Heterocyclen.

[0051] Der Begriff „Saccharidgruppe“ bezieht sich auf ein oxidiertes, reduziertes oder substituiertes Saccharidmonoradikal, das an das Glycopeptid oder eine andere Verbindung über ein beliebiges Atom des Saccharideils angelagert ist, vorzugsweise über das Aglycon-Kohlenstoffatom. Der Begriff umfasst aminohaltige Saccharidgruppen. Repräsentative Saccharide umfassen beispielsweise Hexosen wie D-Glucose, D-Mannose, D-Xylose, D-Galactose, Vancosamin, 3-Desmethylvancosamin, 3-Epivancosamin, 4-Epivancosamin, Acosamin, Actinosamin, Daunosamin, 3-Epidaunosamin, Ristosamin, D-Glucamin, N-Methyl-D-glucamin, D-Glucuronsäure, N-Acetyl-D-glucosamin, N-Acetyl-D-galaktosamin, Sialsäure, Iduronsäure, L-Fucose und dergleichen, Pentosen wie D-Ribose oder D-Arabinose, Ketosen wie D-Ribulose oder D-Fructose, Disaccharide wie O-(α -L-Vancosaminyll)- β -D-glucopyranose, 2-O-(3-Desmethyl- α -L-vancosaminyll)- β -D-glucopyranose, Sucrose, Lactose, oder Maltose, Derivate wie Acetale, Amine, acylierte, sulfatierte und phosphorylierte Zucker, Oligosaccharide mit 2 bis 10 Saccharideinheiten. Im Rahmen dieser Definition wird auf diese Saccharide unter Anwendung der üblichen aus drei Buchstaben zusammengesetzten Nomenklatur Bezug genommen, und die

Saccharide können entweder in ihrer offenen oder vorzugsweise in ihrer Pyranose-Form vorliegen. Die „Saccharidgruppe“ umfasst „aminohaltige Saccharidgruppe“ oder „Aminosaccharid“, was sich auf eine Saccharidgruppe mit einem Aminosubstituenten bezieht. Repräsentative aminohaltige Saccharide umfassen L-Vancosamin, 3-Desmethylvancosamin, 3-Epivancosamin, 4-Epivancosamin, Acosamin, Actinosamin, Daunosamin, 3-Epidaunosamin, Ristosamin, N-Methyl-D-glucamin und dergleichen.

[0052] Der auf eine gegebene Verbindung bezogene Begriff „Stereoisomer“ ist in Fachkreisen hinreichend bekannt und bezieht sich auf eine andere Verbindung mit der gleichen Molekülformel, wobei sich die Atome, aus denen sich die andere Verbindung zusammensetzt, in der Art ihrer räumlichen Ausrichtung unterscheiden, jedoch die Atome der anderen Verbindung die gleiche Verknüpfung wie die Atome der gegebenen Verbindung aufweisen (z. B. ein Enantiomer, ein Diastereomer oder ein geometrisches Isomer). Siehe beispielsweise Morrison and Boyd Organic Chemistry, 1983, 4th ed, Allyn and Bacon, Inc., Boston, Mass., Seite 123.

[0053] Der Begriff „Thiol“ bezieht sich auf die Gruppe -SH.

[0054] Für jede der oben genannten Gruppen, die einen oder mehr Substituenten enthalten, ist selbstverständlich davon auszugehen, dass derartige Gruppen keine Substitutionen oder Substitutionsmuster enthalten, die sterisch unpraktisch und/oder synthetisch nicht möglich sind. Darüber hinaus umfassen die erfindungsgemäßen Verbindungen alle stereochemischen Isomere, die sich aus der Substitution dieser Verbindungen ergeben.

[0055] „Cyclodextrin“ bezieht sich auf cyclische Moleküle, die sechs oder mehr α -D-Glucopyranoseeinheiten enthalten, die wie bei Amylose durch α -Bindungen an die 1,4-Stellungen gebunden sind. β -Cyclodextrin oder Cycloheptaamylose enthält sieben α -D-Glucopyranoseeinheiten. Der hier verwendete Begriff „Cyclodextrin“ umfasst auch Cyclodextrinderivate wie Hydroxypropyl- und Sulfobutylethercyclodextrin und dergleichen. Derartige Derivate sind zum Beispiel in den US-Patenten Nr. 4,727,064 und 5,376,645 beschrieben. Darüber hinaus sind Hydroxypropyl- β -cyclodextrin und Sulfobutyl- β -cyclodextrin im Handel erhältlich. Ein bevorzugtes Cyclodextrin ist Hydroxypropyl- β -cyclodextrin mit einem Substitutionsgrad von etwa 4,1 bis 5,1, gemessen mittels FT-IR-Spektrometrie. Ein derartiges Cyclodextrin ist von Cerestar (Hammond, Indiana, USA) unter dem Namen Cavitron™ 82003 erhältlich.

[0056] Bei dem hier verwendeten Begriff „Aminosäure“ handelt es sich um einen natürlichen Aminosäurerest (z. B. Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Tip, Tyr und Val) in D- oder L-Form sowie um einen künstlichen Aminosäurerest (z. B. Phosphoserin, Phosphothreonin, Phosphotyrosin, Hydroxyprolin, gamma-Carboxyglutamat, Hippursäure, Octahydroindol-2-carbonsäure, Statin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, Penicillamin, Ornithin, Citrulin, α -Methylalanin, Parabenzoylphenylalanin, Phenylglycin, Propargylglycin, Sarcosin und tert-Butylglycin) mit einer oder mehr offenen Valenz/en. Der Begriff umfasst außerdem natürliche und künstliche Aminosäuren, die Aminoschutzgruppen tragen (z. B. Acetyl, Acyl, Trifluoracetyl oder Benzyloxycarbonyl) sowie natürliche oder künstliche Aminosäuren, die an Carboxy mit Schutzgruppen geschützt sind (z. B. als ein (C₁-C₆)alkyl-, -phenyl- oder -benzylester oder -amid). Andere geeignete Amino- und Carboxyschutzgruppen sind in Fachkreisen bekannt. (Siehe beispielsweise T. W. Greene, Protecting Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981, D. Voet, Biochemistry, Wiley: New York, 1990, L. Stryer, Biochemistry, (3. Aufl.), W. H. Freeman and Co.: New York, 1975; J. Marck, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, (2. Aufl.), McGraw Hill: New York, 1977; F. Carey und R. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, (2. Bd.), Plenum: New York, 1977, und die darin enthaltenen Literaturhinweise). Erfindungsgemäß kann die Amino- oder Carboxyschutzgruppe auch ein nicht metallisches Radionuklid umfassen (z. B. Fluorin-18, Iodin-123 oder Iodin-124).

[0057] Der Begriff „Aminosäure“ umfasst alpha-Aminosäuren und beta-Aminosäuren. Die alpha-Aminosäuren umfassen Monocarbonmonoaminosäuren, Dicarbonmonoaminosäuren, Polyaminosäuren und heterocyclische Aminosäuren. Beispiele für Monocarbonmonoaminosäuren umfassen Glycin, alpha-Phenylglycin, alpha-Alanin, Serin, Valin, Norvalin, beta-Mercaptovalin, Threoxin, Cystein, Leucin, Isoleucin, Norleucin, N-Methylleucin, beta-Hydroxyleucin, Methionin, Phenylalanin, N-Methylphenylalanin, Pípecolinsäure, Sarcosin, Selenocystein, Tyrosin, 3,5-Diiodtyrosin, Triiodthyronin und Thyroxin. Beispiele für Monoaminodicarbonsäuren und -amide umfassen Asparaginsäure, beta-Methylasparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, alpha-Amino-adipinsäure, 4-Ketopípecolinsäure, Lanthionin und Glutamin. Beispiele für Polyaminosäuren umfassen Ornithin, Lysin, 6-N-Methyllysin, 5-Hydroxylysin, Desmosin, Arginin und Cystin. Beispiele für heterocyclische Aminosäuren umfassen Prolin, 4-Hydroxyprolin und Histidin sowie Tryptophan. Beispiele für weitere alpha-Aminosäuren sind gamma-Carboxyglutamat und Citrullin. Die beta-Aminosäuren umfassen beispielsweise

se beta-Alanin.

[0058] Bei dem hier verwendeten Begriff „Peptid“ handelt es sich um eine Sequenz von 2 bis 25 Aminosäuren (z. B. wie oben definiert) oder Peptidreste mit einer oder mehr offenen Valenz/en. Die Sequenz kann linear oder cyclisch sein. Eine cyclische Sequenz kann beispielsweise hergestellt werden oder aus der Bildung von Disulfidbrücken zwischen zwei Cysteinresten in einer Sequenz entstehen. Ein Peptid kann durch den Carboxyterminus, den Aminoterminus oder durch einen anderen geeigneten Anlagerungspunkt, beispielsweise durch den Schwefel eines Cysteins, gebunden sein. Peptidderivate können hergestellt werden, wie in den US-Patenten Nr. 4,612,302, 4,853,371 und 4,684,620 offenbart. Die hier speziell erwähnten Peptidsequenzen werden mit dem Aminoterminus auf der linken und dem Carboxyterminus auf der rechten Seite dargestellt.

[0059] Die unten angegebenen spezifischen und bevorzugten Werte für Radikale, Substituenten und Bereiche dienen lediglich der Veranschaulichung; andere definierte Werte oder andere innerhalb definierter Bereiche liegende Werte für die Radikale und Substituenten sind dadurch nicht ausgeschlossen.

[0060] Ein spezifischer Wert für R^1 ist $(CH_2)_4$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$.

[0061] Ein spezifischer Wert für R^2 ist Wasserstoff, Benzyl oder Phenethyl. Ein weiterer spezifischer Wert für R^2 ist Benzyl.

[0062] Ein spezifischer Wert für R^3 ist iso-Butyl oder Benzyl.

[0063] Ein spezifischer Wert für R^4 ist $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$ oder $(CH_2)_{12}$.

[0064] Ein spezifischer Wert für R^5 ist p-Nitrophenyl.

[0065] Ein spezifischer Wert für R^6 ist $(CH_2)_3$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$.

[0066] Ein spezifischer Wert für m ist etwa 0,25 bis etwa 0,75.

[0067] Ein spezifischer Wert für p ist etwa 0,75 bis etwa 0,25.

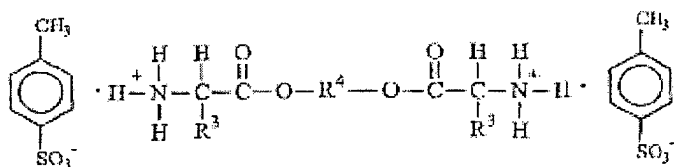
[0068] Ein spezifischer Wert für n ist etwa 75 bis etwa 125.

[0069] Ein spezifischer Wert für $p/(p + m)$ ist etwa 0,75 bis etwa 0,25.

[0070] Ein spezifischer Wert für $m/(p + m)$ ist etwa 0,25 bis etwa 0,75.

[0071] Ein spezifischer Wert für $(p + m)$ ist etwa 0,9 bis etwa 1,1. Ein weiterer spezifischer Wert für $(p + m)$ ist etwa 0,75 bis etwa 1,25.

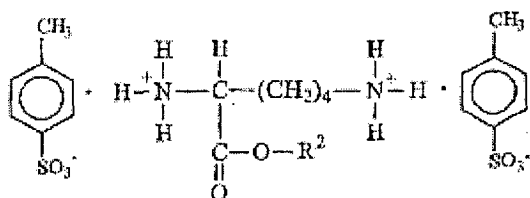
[0072] Eine spezifische Gruppe von Verbindungen gemäß der Formel (III) sind die Di-p-toluensulfonsäuresalze eines Bis-(L- α -amino acid)- α,ω -alkylendiester:



wobei

jedes R^3 unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist; und
 R^4 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist.

[0073] Eine spezifische Gruppe von Verbindungen gemäß der Formel (IV) sind die Di-p-toluensulfonsäuresalze von Lysinestern:



wobei

R^2 Benzyl oder Phenethyl ist. Genauer gesagt, kann R^2 Benzyl sein.

[0074] Eine spezifische Gruppe von Verbindungen gemäß der Formel (V) sind Verbindungen gemäß der Formel:



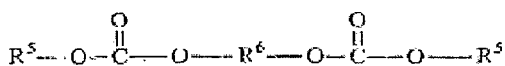
wobei

R^1 $(CH_2)_4$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist; und

R^5 p-Nitrophenyl ist.

[0075] Eine spezifische Gruppe von Verbindungen gemäß der Formel (V) sind beispielsweise Di-p-nitrophenyladipat, Di-p-nitrophenylsebacinat und Di-p-nitrophenyldodecyldicarboxylat.

[0076] Eine spezifische Gruppe von Verbindungen gemäß der Formel (X) sind Verbindungen gemäß der Formel:



wobei

R^5 p-Nitrophenyl ist; und

R^6 $(CH_2)_3$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ ist.

[0077] Eine spezifische Gruppe von Verbindungen gemäß der Formel (X) sind beispielsweise 1,3-Bis-(4-nitrophenoxy-carbonyloxy)propan und 2,2'-Bis-4-(nitrophenoxy-carbonyloxy)ethylether.

[0078] In Fällen, in denen Verbindungen (z. B. Ausgangsmaterialien) ausreichend basisch oder sauer sind, um stabile nicht toxische Säure- oder Basensalze zu bilden, können die Verbindungen als das akzeptable Salz vorliegen. Beispiele für akzeptable Salze sind organische Säurezusatzsalze, die mit Säuren gebildet werden, die ein akzeptables Anion bilden, beispielsweise Tosylat, Methansulfonat, Acetat, Citrat, Malonat, Tartrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, α -Ketoglutarat und α -Glycerophosphat. Es können auch anorganische Salze vorliegen, darunter Hydrochlorid-, Sulfat-, Nitrat-, Bicarbonat- und Carbonatsalze.

[0079] Akzeptable Salze können durch Anwendung von in Fachkreisen hinreichend bekannten Verfahren gewonnen werden, beispielsweise durch das Zur-Reaktion-Bringen einer ausreichend basischen Verbindung wie einen Amin mit einer geeigneten Säure, welche ein akzeptables Anion hervorbringt. Es können auch Alkalimetall-(z. B. Natrium, Kalium oder Lithium) oder Erdalkalimetall-(z. B. Calcium)-Salze von Carbonsäuren hergestellt werden.

[0080] Prozesse für die Herstellung von erfindungsgemäßen Polymeren (z. B. Polymere gemäß der Formel (VII) und Polymere gemäß der Formel (XI)) werden als weitere Ausführungsformen der Erfindung bereitgestellt und sind durch die unten stehend beschriebenen Verfahren veranschaulicht, wobei die generischen Radikale die obige Bedeutung haben, sofern nicht anders angegeben.

[0081] Ein Polymer gemäß der Formel (VII) kann eine oder mehr Untereinheit/en gemäß der Formel (I) und eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (II) umfassen. Ein Polymer gemäß der Formel (VII) kann als solches aus einer Verbindung gemäß der Formel (III), aus einer Verbindung gemäß der Formel (IV) und aus einer Verbindung gemäß der Formel (V) hergestellt werden. Insbesondere kann ein Polymer gemäß der Formel (VII) hergestellt werden durch In-Kontakt-Bringen einer Verbindung gemäß der Formel (III), einer Verbindung gemäß der Formel (IV) und einer Verbindung gemäß der Formel (V) unter geeigneten Bedingungen, um ein Polymer gemäß der Formel (VII) zu ergeben.

[0082] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) können in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Kontakt gebracht werden. Dabei kann jedes geeignete Lösungsmittel verwendet werden. Wenn die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Kontakt gebracht werden, sind die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) vorzugsweise in dem Lösungsmittel löslich. Ein geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise N,N-Dimethylacetamid.

[0083] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) können in Anwesenheit einer Base in Kontakt gebracht werden. Dabei kann jede geeignete Base verwendet werden. Wenn die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) in Anwesenheit einer Base in Kontakt gebracht werden, stellt die Base vorzugsweise den Ausgangs-pH-Wert des Reaktionsgemisches (d. h. der Lösung, welche die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) enthält) auf etwa über 7 ein. Die Base ist nützlich, um die freien Amine der Verbindung gemäß der Formel (III) und der Verbindung gemäß der Formel (IV) zu ergeben. Eine geeignete Base ist beispielsweise Triethylamin.

[0084] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) können über einen Zeitraum in Kontakt gebracht werden, der ausreicht, um das Polymer gemäß der Formel (VII) zu ergeben. Der Zeitraum kann zum Beispiel etwa 1 Stunde bis einschließlich etwa 48 Stunden betragen. Vorzugsweise kann der Zeitraum etwa 5 Stunden bis einschließlich etwa 30 Stunden betragen. Noch bevorzugter kann der Zeitraum etwa 10 Stunden bis einschließlich etwa 24 Stunden betragen.

[0085] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V) können bei einer Temperatur in Kontakt gebracht werden, die ausreicht, um das Polymer gemäß der Formel (VII) zu ergeben. Die Temperatur kann zum Beispiel vom Gefrierpunkt des flüssigen Reaktionsgemisches (z. B. das Lösungsmittel, die Base und die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (V)) bis etwa zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches reichen. Vorzugsweise kann die Temperatur etwa 25°C bis etwa 150°C betragen. Noch bevorzugter kann die Temperatur etwa 50°C bis etwa 100°C betragen.

[0086] Ein Polymer gemäß der Formel (XI) kann eine oder mehr Untereinheit/en gemäß der Formel (VIII) und eine oder mehr Untereinheit/en gemäß der Formel (IX) umfassen. Ein Polymer gemäß der Formel (XI) kann als solches aus einer Verbindung gemäß der Formel (III), aus einer Verbindung gemäß der Formel (IV) und aus einer Verbindung gemäß der Formel (X) hergestellt werden. Insbesondere kann ein Polymer gemäß der Formel (XI) hergestellt werden durch In-Kontakt-Bringen einer Verbindung gemäß der Formel (III), einer Verbindung gemäß der Formel (IV) und einer Verbindung gemäß der Formel (X) unter geeigneten Bedingungen, um ein Polymer gemäß der Formel (XI) zu ergeben.

[0087] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) können in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Kontakt gebracht werden. Dabei kann jedes geeignete Lösungsmittel verwendet werden. Wenn die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Kontakt gebracht werden, sind die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) vorzugsweise in dem Lösungsmittel löslich. Ein geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise N,N-Dimethylacetamid.

[0088] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) können in Anwesenheit einer Base in Kontakt gebracht werden. Dabei kann jede geeignete Base verwendet werden. Wenn die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) in Anwesenheit einer Base in Kontakt gebracht werden, stellt die Base vorzugsweise den Ausgangs-pH-Wert des Reaktionsgemisches (d. h. der Lösung, welche die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) enthält) auf etwa über 7 ein. Die Base ist nützlich, um die freien Amine der Verbindung gemäß der Formel (III) und der Verbindung gemäß der Formel (IV) zu ergeben. Eine geeignete Base ist beispielsweise Triethylamin.

[0089] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) können über einen Zeitraum in Kontakt gebracht werden, der ausreicht, um das Polymer gemäß der Formel (VII) zu ergeben. Der Zeitraum kann zum Beispiel etwa 1 Stunde bis einschließlich etwa 48 Stunden betragen. Vorzugsweise kann der Zeitraum etwa 5 Stunden bis einschließlich etwa 30 Stunden betragen. Noch bevorzugter kann der Zeitraum etwa 10 Stunden bis einschließlich etwa 24 Stunden betragen.

[0090] Die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X) können bei einer Temperatur in Kontakt gebracht werden, die ausreicht, um das Polymer gemäß der Formel (VII) zu ergeben. Die Temperatur kann zum Beispiel vom Gefrierpunkt des flüssigen Reaktionsgemisches (z. B. das Lösungsmittel, die Base und die Verbindungen gemäß den Formeln (III), (IV) und (X)) bis etwa zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches reichen. Vorzugsweise kann die Temperatur etwa 25°C bis etwa 150°C betragen. Noch bevorzugter kann die

Temperatur etwa 50°C bis etwa 100°C betragen.

Polymer und Medikament

[0091] Ein erfindungsgemäßes Polymer kann ein oder mehr Medikament/e umfassen. In einer Ausführungsform kann ein erfindungsgemäßes Polymer physisch mit einem oder mehr Medikament/en vermischt sein. In einer weiteren Ausführungsform kann ein erfindungsgemäßes Polymer an ein oder mehr Medikamente gebunden sein, entweder direkt oder durch einen Linker. In einer weiteren Ausführungsform kann ein erfindungsgemäßes Polymer an ein oder mehr Medikament/e gebunden sein, entweder direkt oder durch einen Linker, und das sich ergebende Polymer kann physisch mit einem oder mehr Medikament/en vermischt sein.

[0092] Der hier verwendete Begriff „erfindungsgemäßes Polymer“ umfasst eine Verbindung gemäß der Formel (VII), eine Verbindung gemäß der Formel (XI) oder eine Kombination davon.

Polymer/Medikament-Bindung

[0093] Die vorliegende Erfindung stellt ein erfindungsgemäßes Polymer (z. B. eine Verbindung gemäß der Formel (VII) oder eine Verbindung gemäß der Formel (XI)) bereit, das direkt an ein oder mehr Medikament/e gebunden ist. In einer derartigen Ausführungsform können die Rückstände des Polymers an die Reste von einem oder mehr Medikament/en gebunden sein. Beispielsweise kann ein Rest des Polymers direkt an einen Rest des Medikaments gebunden sein. Das Polymer und das Medikament können jeweils eine offene Valenz aufweisen. Alternativ kann mehr als ein Medikament direkt an das Polymer gebunden sein. In einer derartigen Ausführungsform kann der Rest jedes Medikaments an einen entsprechenden Rest des Polymers gebunden sein. Die Anzahl der Reste des einen oder der mehr Medikaments/Medikamente kann als solche der Anzahl der offenen Valenzen am Rest des Polymers entsprechen.

[0094] Der hier verwendete Begriff „Rest eines erfindungsgemäßen Polymers“ bezieht sich auf ein Radikal eines erfindungsgemäßen Polymers mit einer oder mehr offenen Valenz/en. Jede/s/alle synthetisch mögliche/n Atom, Atome oder funktionelle Gruppe des erfindungsgemäßen Polymers (z. B. an der Polymerhauptkette oder -seitengruppe) kann/können eliminiert werden, um die offene Valenz bereitzustellen, sofern die Bioaktivität im Wesentlichen aufrechterhalten bleibt, wenn das Radikal an einen Rest eines Medikaments angelagert wird. Darüber hinaus kann jede synthetisch mögliche funktionelle Gruppe (z. B. Carboxyl) am Polymer erzeugt werden (z. B. an der Polymerhauptkette oder -seitengruppe), um die offene Valenz bereitzustellen, sofern die Bioaktivität im Wesentlichen aufrechterhalten bleibt, wenn das Radikal an einen Rest des Medikaments angelagert wird. Beruhend auf der gewünschten Bindung können Fachleute geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien auswählen, die aus dem erfindungsgemäßen Polymer unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren gewonnen werden können.

[0095] Der hier verwendete Begriff „Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII)“ bezieht sich auf ein Radikal einer Verbindung gemäß der Formel (VII) mit einer oder mehr offenen Valenz/en. Jede/s/alle synthetisch mögliche/n Atom, Atome oder funktionelle Gruppe der Verbindung gemäß der Formel (VII) (z. B. an der Polymerhauptkette oder -seitengruppe) kann/können eliminiert werden, um die offene Valenz bereitzustellen, sofern die Bioaktivität im Wesentlichen aufrechterhalten bleibt, wenn das Radikal an einen Rest eines Medikaments angelagert wird. Darüber hinaus kann jede synthetisch mögliche funktionelle Gruppe (z. B. Carboxyl) an der Verbindung gemäß der Formel (VII) erzeugt werden (z. B. an der Polymerhauptkette oder -seitengruppe), um die offene Valenz bereitzustellen, sofern die Bioaktivität im Wesentlichen aufrechterhalten bleibt, wenn das Radikal an einen Rest des Medikaments angelagert wird. Beruhend auf der gewünschten Bindung können Fachleute geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien auswählen, die aus der Verbindung gemäß der Formel (VII) unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren gewonnen werden können.

[0096] Der hier verwendete Begriff „Rest einer Verbindung gemäß der Formel (XI)“ bezieht sich auf ein Radikal einer Verbindung gemäß der Formel (XI) mit einer oder mehr offenen Valenz/en. Jede/s/alle synthetisch mögliche/n Atom, Atome oder funktionelle Gruppe der Verbindung gemäß der Formel (XI) (z. B. an der Polymerhauptkette oder -seitengruppe) kann/können eliminiert werden, um die offene Valenz bereitzustellen, sofern die Bioaktivität im Wesentlichen aufrechterhalten bleibt, wenn das Radikal an einen Rest eines Medikaments angelagert wird. Darüber hinaus kann jede synthetisch mögliche funktionelle Gruppe (z. B. Carboxyl) an der Verbindung gemäß der Formel (XI) erzeugt werden (z. B. an der Polymerhauptkette oder -seitengruppe), um die offene Valenz bereitzustellen, sofern die Bioaktivität im Wesentlichen aufrechterhalten bleibt, wenn das Radikal an einen Rest des Medikaments angelagert wird. Beruhend auf der gewünschten Bindung können Fachleute geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien auswählen, die aus der Verbindung gemäß der For-

mel (XI) unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren gewonnen werden können.

[0097] Der Rest eines Medikaments kann an den Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) durch ein Amid (z. B. $-N(R)C(=O)-$ oder $-C(=O)N(R)-$), Ester (z. B. $-OC(=O)-$ oder Ether (z. B. $-O-$), Amino (z. B. $N(R)-$), Keton (z. B. $-C(=O)-$), Thioether (z. B. $-S-$), Sulfinyl (z. B. $-S(O)-$), Sulfonyl (z. B. $-S(O)_2-$), Disulfid (z. B. $-S-S-$) oder eine direkte (z. B. C-C-Bindung) Bindung gebunden sein, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist. Eine derartige Bindung kann durch geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten synthetischen Verfahren gebildet werden. Beruhend auf der gewünschten Bindung können Fachleute geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien auswählen, die aus einem Rest der Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) und aus einem gegebenen Rest eines Medikaments unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren gewonnen werden können. Der Rest des Medikaments kann direkt an jede synthetisch mögliche Stellung am Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) gebunden sein. Darüber hinaus stellt die Erfindung auch Verbindungen mit mehr als einem Rest eines Medikaments oder von Medikamenten bereit, die direkt an eine Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) gebunden sind.

[0098] Es kann/können ein oder mehr Medikament/e direkt an das Polymer gebunden sein. Insbesondere kann der Rest jedes der Medikamente jeweils direkt an den Rest des Polymers gebunden sein. Jede geeignete Anzahl von Medikamenten (d. h. Resten derselben) kann direkt an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein. Die Anzahl der Medikamente, die direkt an das Polymer gebunden sein können, kann üblicherweise vom Molekulargewicht des Polymers abhängen. Beispielsweise können bei einer Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei n etwa 50 bis etwa 150 ist, bis zu etwa 450 Medikamente (d. h. Reste derselben) direkt an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein, bis zu etwa 300 Medikamente (d. h. Reste derselben) können direkt an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein oder bis zu etwa 150 Medikamente (d. h. Reste derselben) direkt an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein. Ebenso können bei einer Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei n etwa 50 bis etwa 150 ist, bis zu etwa 450 Medikamente (d. h. Reste derselben) direkt an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein, bis zu etwa 300 Medikamente (d. h. Reste derselben) können direkt an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein oder bis zu etwa 150 Medikamente (d. h. Reste derselben) direkt an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein.

[0099] Der Rest eines erfindungsgemäßen Polymers, der Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) und/oder der Rest einer Verbindung gemäß der Formel (XI) können gebildet werden durch Anwendung geeigneter Reagenzien und Reaktionsbedingungen. Geeignete Reagenzien und Reaktionsbedingungen sind beispielsweise in Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, Zweite Auflage, Carey and Sundberg (1983), Advanced Organic Chemistry Reactions Mechanisms and Structure, Zweite Auflage, März (1977) und Comprehensive Organic Transformations, Zweite Auflage, Larock (1999) offenbart.

[0100] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann ein erfindungsgemäßes Polymer (d. h. ein Rest desselben) an das Medikament (d. h. einen Rest desselben) über die Carboxylgruppe (z. B. $COOR^2$) des Polymers gebunden sein. Insbesondere kann eine Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl, eine Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist oder eine Kombination derselben mit einer funktionellen Aminogruppe des Medikaments oder einer funktionellen Hydroxylgruppe des Medikaments zur Reaktion gebracht werden, um ein Polymer/Medikament mit einer Amidbindung bzw. ein Polymer/Medikament mit einer Carboxylesterbindung zu ergeben. In einer weiteren Ausführungsform kann die Carboxylgruppe des Polymers in ein Acylhalid oder ein Acylanhydrid überführt werden.

Medikament

[0101] Der hier verwendete Begriff „Medikament“ bezieht sich auf ein therapeutisches Mittel oder ein diagnostisches Mittel und umfasst jede Substanz, mit Ausnahme von Lebensmitteln, die zur Vorbeugung gegen eine, zur Diagnose, Linderung, Behandlung oder Heilung von einer Krankheit verwendet wird. Stedman's Medical Dictionary, 25. illustrierte Auflage (1990), S. 486. Die Substanz kann über den Mund eingenommen, in einen Muskel, die Haut, ein Blutgefäß oder eine Körperhöhle injiziert oder topisch verabreicht werden. Mosby's Medical. Nursing & Allied Health Dictionary, Fünfte Auflage, (1998), S. 516. Das Medikament kann jede Substanz umfassen, die zumindest in einer der folgenden Veröffentlichungen offenbart ist: The Merck Index, 12. Ausgabe (1996), Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Pei-Show Juo, (1996), U.S. Pharmacopeia Dictionary, Ausgabe 2000 und Physician's Desk Reference, Ausgabe 2001.

[0102] Insbesondere kann das Medikament unter anderem ein/en oder mehr ein Polynucleotid/e, Polypeptid/e, Oligonucleotid/e, Gentherapiemittel, Nucleotidanalogue, Nucleosidanalogue, Polynucleinsäurefänger, therapeutische/n Antikörper, Abciximab, entzündungshemmende/s Mittel, Blut-Modifizierungsmittel, Anti-thrombozytenmittel, Antikoagulationsmittel, Immunsuppressivum/-suppressive, Antineoplastikum/-neoplastika, krebsvorbeugende/s Mittel, Antizellproliferationsmittel oder Stickstoffoxid freisetzende/s Mittel umfassen

[0103] Das Polynucleotid kann Desoxyribonucleinsäure (DNA), Ribonucleinsäure (RNA), doppelsträngige DNA, doppelsträngige RNA, Duplex-DNA/RNA, Gegensinn-Polynucleotid, funktionelle RNA oder eine Kombination daraus umfassen. In einer Ausführungsform kann das Polynucleotid RNA sein. In einer weiteren Ausführungsform kann das Polynucleotid DNA sein. In einer weiteren Ausführungsform kann das Polynucleotid ein Gegensinn-Polynucleotid sein. In einer weiteren Ausführungsform kann das Polynucleotid zumindest ein Nucleotidanalogue umfassen. In einer weiteren Ausführungsform kann das Polynucleotid eine phosphodiestergebundene 3'-5'- und 5'-3'-Polynucleotidhauptkette umfassen. Alternativ kann das Polynucleotid Nicht-Phosphodiesterbindungen wie phosphotioatartige, Phosphoramidat- und Peptid-Nucleotid-Hauptketten umfassen. In einer weiteren Ausführungsform können Reste an die Hauptkettenzucker des Polynucleotids gebunden sein. Verfahren zur Erzeugung derartiger Bindungen sind in Fachkreisen hinreichend bekannt.

[0104] Das Polynucleotid kann ein einsträngiges Polynucleotid oder ein doppelsträngiges Polynucleotid sein. Das Polynucleotid kann jede beliebige geeignete Länge aufweisen. Insbesondere kann die Polynucleotidlänge etwa 2 bis einschließlich etwa 5.000 Nucleotide, etwa 2 bis einschließlich etwa 1.000 Nucleotide, etwa 2 bis einschließlich etwa 100 Nucleotide oder etwa 2 bis einschließlich etwa 10 Nucleotide umfassen.

[0105] Ein Gegensinn-Polynucleotid ist üblicherweise ein Polynucleotid, das komplementär zu einer mRNA ist, die ein Zielprotein kodiert. Beispielsweise kann die mRNA ein krebsförderndes Protein kodieren, d. h. das Produkt eines Onkogens. Das Gegensinn-Polynucleotid ist komplementär zu einer einsträngigen mRNA und bildet einen Duplex (Doppelstrang) und inhibiert dadurch die Expression des Zielgens, d. h. es inhibiert die Expression des Onkogens. Die erfindungsgemäßen Gegensinn-Polynucleotide können mit der ein Zielprotein kodierenden mRNA einen Duplex bilden und verhindern die Expression des Zielproteins.

[0106] Eine „funktionelle RNA“ bezieht sich auf ein Ribozym oder sonstige RNA, bei dem/der keine Translation erfolgt.

[0107] Ein „Polynucleotidfänger“ ist eine Polynucleinsäure, welche die Aktivität eines zellulären Faktors bei Bindung des zellulären Faktors an den Polynucleinsäurefänger inhibiert. Der Polynucleinsäurefänger enthält die Bindungsstelle für den zellulären Faktor. Beispiele für zelluläre Faktoren umfassen unter anderem Transkriptionsfaktoren, Polymerasen und Ribosome. Ein Beispiel für einen Polynucleinsäurefänger zur Anwendung als ein Transkriptionsfaktorfänger ist eine doppelsträngige Polynucleinsäure, welche die Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor enthält. Alternativ kann der Polynucleinsäurefänger für einen Transkriptionsfaktor eine einsträngige Nucleinsäure sein, die an sich selbst hybridisiert, um einen Snap-Back-Duplex zu bilden, der die Bindungsstelle für den Zieltranskriptionsfaktor enthält. Ein Beispiel für einen Transkriptionsfaktorfänger ist der E2F-Fänger. E2F spielt eine Rolle bei der Transkription von Genen, die im Zusammenhang mit der Zellzyklusregulation stehen und die Proliferation von Zellen verursachen. Die Steuerung von E2F erlaubt die Regulation der Zellproliferation. Zum Beispiel proliferieren nach einem Unfall (z. B. Angioplastie, Chirurgie, Stenting) glatte Muskelzellen in Reaktion auf den Unfall. Proliferation kann zu einer Restenose des behandelten Bereichs (Verschluss einer Arterie durch Zellproliferation) führen. Daher erlaubt eine Modulation der E2F-Aktivität eine Kontrolle der Zellproliferation und kann dazu genutzt werden, die Proliferation zu verringern und den Verschluss einer Arterie zu verhindern. Beispiele für weitere derartige Polynucleinsäurefänger und Zielproteine umfassen unter anderem Promotorsequenzen zur Inhibition von Polymerasen und Ribosombindungssequenzen zur Inhibition von Ribosomen. Es ist davon auszugehen, dass die Erfindung Polynucleinsäurefänger umfasst, die zur Inhibition jedes beliebigen zellulären Faktors ausgelegt sind.

[0108] Ein „Gentherapiemittel“ bezieht sich auf ein Mittel, das die Expression eines Genprodukts in einer Zielzelle durch Einführung eines Gens in die Zielzelle und anschließende Expression verursacht. Ein Beispiel für ein derartiges Gentherapiemittel wäre ein genetisches Konstrukt, das bei Einführung in eine Zelle die Expression eines Proteins wie Insulin verursacht. Alternativ kann ein Gentherapiemittel die Expression eines Gens in einer Zielzelle verringern. Ein Beispiel für ein derartiges Gentherapiemittel wäre die Einführung eines Polynucleinsäuresegments in eine Zelle, die sich in ein Zielgen integrieren und die Expression des Gens stören würde. Beispiele für derartige Mittel umfassen Viren und Polynucleotide, die in der Lage sind, ein Gen durch homologe Rekombination zu stören. Verfahren zum Einführen und Stören von Genen mit Zellen sind in Fachkreisen hinreichend bekannt.

[0109] Ein erfindungsgemäßes Oligonucleotid kann jede beliebige geeignete Länge aufweisen. Insbesondere kann die Oligonucleotidlänge etwa 2 bis einschließlich etwa 100 Nucleotide, bis einschließlich etwa 20 Nucleotide oder etwa 15 bis einschließlich etwa 30 Nucleotide umfassen. Das Oligonucleotid kann einsträngig oder doppelsträngig sein. In einer Ausführungsform kann das Oligonucleotid einsträngig sein. Das Oligonucleotid kann DNA oder RNA sein. In einer Ausführungsform kann das Oligonucleotid DNA sein. In einer Ausführungsform kann das Oligonucleotid nach allgemein bekannten chemischen Verfahren synthetisiert werden. In einer weiteren Ausführungsform kann das Oligonucleotid über einem Händler bezogen werden. Das Oligonucleotid kann unter anderem zumindest ein Nucleotidanalogue wie Bromderivate, Azidoderivate, fluoreszierende Derivate oder eine Kombination davon umfassen. Nucleotidanalogue sind in Fachkreisen hinreichend bekannt. Das Oligonucleotid kann einen Kettenabbrecher umfassen. Das Oligonucleotid kann beispielsweise auch als ein Vernetzungsmittel oder ein Fluoreszenzmarker verwendet werden. Es können viele gebräuchliche Bindungen angewandt werden, um ein erfindungsgemäßes Oligonucleotid an einen anderen Rest, beispielsweise Phosphat, Hydroxyl usw., zu koppeln. Darüber hinaus kann ein Rest durch ein in das Oligonucleotid inkorporiertes Nucleotidanalogue an das Oligonucleotid gebunden sein. In einer weiteren Ausführungsform kann das Oligonucleotid eine phosphodiestergebundene 3'-5'- und 5'-3'-Polynucleotidhauptkette umfassen. Alternativ kann das Polynucleotid Nicht-Phosphodiesterbindungen wie phosphotioatartige, Phosphoramidat- und Peptid-Nucleotid-Hauptketten umfassen. In einer weiteren Ausführungsform können Reste an die Hauptkettenzucker des Oligonucleotids gebunden sein. Verfahren zur Erzeugung derartiger Bindungen sind in Fachkreisen hinreichend bekannt.

[0110] Nucleotid- und Nucleosidanalogue sind in Fachkreisen hinreichend bekannt. Beispiele für derartige Nucleosidanalogue umfassen unter anderem Cytovene® (Roche Laboratories), Epivir® (Glaxo Wellcome), Gemzar® (Lilly), Hivid® (Roche Laboratories), Rebetron® (Schering), Videx® (Bristol-Myers Squibb), Zerit® (Bristol-Myers Squibb) und Zovirax® (Glaxo Wellcome). Siehe Physician's Desk Reference, Ausgabe 2001.

[0111] Erfindungsgemäße Polypeptide können jede beliebige geeignete Länge aufweisen. Insbesondere kann die Polypeptidlänge etwa 2 bis einschließlich etwa 5.000 Aminosäuren, etwa 2 bis einschließlich etwa 2.000 Aminosäuren, etwa 2 bis einschließlich etwa 1.000 Aminosäuren oder etwa 2 bis einschließlich etwa 100 Aminosäuren umfassen.

[0112] Die erfindungsgemäßen Polypeptide können außerdem „Peptidmimetika“ umfassen. Peptidanalogue werden häufig in der Pharmaindustrie als Nichtpeptidmedikamente eingesetzt mit Eigenschaften analog zu denen des Matrixpeptids. Diese Arten von Nichtpeptidverbindungen werden als „Peptidmimetika“ oder „Peptidomimetika“ bezeichnet. Fauchere, J. (1986) Adv. Drug Res., 15: 29, Veber und Freidinger (1985) TINS S. 392 und Evans et al. (1987) J. Med. Chem., 30: 1229. Sie werden üblicherweise mit Hilfe von rechnergestützter Molekülmodellierung entwickelt. Im Allgemeinen ähneln Peptidomimetika strukturell einem Paradigma-Polypeptid (d. h. einem Polypeptid mit einer biochemischen Eigenschaft oder einer pharmakologischen Aktivität), weisen jedoch eine oder mehr Peptidbindung/en auf, die optional substituiert ist/sind durch eine Bindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, CH_2-CH_2- , $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis und trans), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2\text{SO}-$, durch in Fachkreisen bekannte Verfahren, was weiter beschrieben ist in folgender Literatur: Spatola, A.F. in „Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins“, B. Weinstein, Hrsg., Marcel Dekker, New York, S. 267 (1983), Spatola, A. F., Vega Data (März 1983), Bd. 1, Ausgabe 3, „Peptide Backbone Modifications“ (allgemeiner Überblick); Morley, J. S., Trends. Pharm. Sci., (1980) S. 463-468 (allgemeiner Überblick); Hudson, D. et al., Int. J. Pept. Prot. Res., (1979) 14: 177-185 ($-\text{CH}_2\text{NH}-$, CH_2CH_2-), Spatola, A.F. et al., Life Sci., (1986) 38: 1243-1249 ($-\text{CH}_2-\text{S}-$); Harm, M. M., J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1982) 307-314 ($-\text{CH}=\text{CH}-$, cis und trans), Almquist, R G. et al., J. Med. Chem., (1980) 23: 1392-1398 ($-\text{COCH}_2-$), Jennings-White, C. et al., Tetrahedron Lett., (1982) 23: 2533 ($-\text{COCH}_2-$) Szelke, M. et al., European Appln, EP 45665 (1982) CA: 97: 39405 (1982) ($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$), Holladay, M. W. et al., Tetrahedron Lett., (1983) 24: 4401-4404 ($-\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2-$) und Hruby, V. J., Life Sci., (1982) 31: 189-199 ($-\text{CH}_2-\text{S}-$). Derartige Peptidmimetika können wesentliche Vorteile gegenüber Polypeptidausführungsformen aufweisen, darunter beispielsweise: eine wirtschaftlichere Produktion, größere chemische Stabilität, verbesserte pharmakologische Eigenschaften (Halbwertszeit, Absorption, Potenz, Effektivität usw.), veränderte Spezifität (z. B. ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten), verringerte Antigenität und dergleichen.

[0113] Darüber hinaus kann Substitution einer oder mehr Aminosäure/n innerhalb eines Polypeptids mit einer D-Aminosäure des gleichen Typs (z. B. D-Lysin anstelle von L-Lysin) genutzt werden, um stabilere Polypeptide zu erzeugen und Polypeptide, die gegen endogene Proteasen resistent sind.

[0114] In einer Ausführungsform kann das Polypeptid ein Antikörper sein. Beispiele für derartige Antikörper umfassen einkettige Antikörper, chimärische Antikörper, monoclonale Antikörper, polyclonale Antikörper, Anti-

körperfragmente, Fab-Fragmente, IgA, IgG, IgM, IgD, IgE und humanisierte Antikörper. In einer Ausführungsform kann sich der Antikörper an ein Zelladhäsionsmolekül wie Cadherin, Integrin oder Selektin binden. In einer weiteren Ausführungsform kann sich der Antikörper an extrazelluläre Matrixmoleküle wie Collagen, Elastin, Fibronectin oder Lamin binden. In noch einer weiteren Ausführungsform kann sich der Antikörper an einen Rezeptor binden, beispielsweise an einen adrenergischen Rezeptor, B-Zell-Rezeptor, Komplementrezeptor, cholinergischen Rezeptor, Östrogenrezeptor, Insulinrezeptor, Low-Density-Lipoproteinrezeptor, Wachstumsfaktorrezeptor oder T-Zell-Rezeptor. Erfindungsgemäße Antikörper können sich auch an Plättchenaggregationsfaktoren (z. B. Fibrinogen), Zellproliferationsfaktoren (z. B. Wachstumsfaktoren und Cytokine) und Blutgerinnungsfaktoren (z. B. Fibrinogen) binden. In einer weiteren Ausführungsform kann ein Antikörper mit einem Wirkstoff, beispielsweise einem Toxin, gepaart sein. In einer weiteren Ausführungsform kann der Antikörper Abciximab (ReoPro(R)) sein. Abciximab ist ein Fab-Fragment eines chimärischen Antikörpers, das sich an beta(3)-Integrine bindet. Abciximab ist spezifisch für Plättchen-Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren, z. B. an Blutzellen. Humane glatte Aortenmuskelzellen expressieren alpha(v)beta(3)-Integrine auf ihrer Oberfläche. Die Behandlung von beta(3)-expressierenden glatten Muskelzellen kann eine Adhäsion anderer Zellen verhindern und zelluläre Migration oder Proliferation verringern und somit eine Restinose nach perkutanen Koronareingriffen (percutaneous coronary interventions, CPI) wie beispielsweise Stenose, Angioplastie, Stenting reduzieren. Abciximab inhibiert auch die Aggregation von Blutplättchen.

[0115] In einer Ausführungsform kann das Peptid ein Glycopeptid sein. „Glycopeptid“ bezieht sich auf Oligopeptid-(z. B. Heptapeptid-)Antibiotika, die durch einen optional mit Saccharidgruppen substituierten Mehrfachring-Peptidkern gekennzeichnet sind, wie beispielsweise Vancomycin. Beispiele für Glycopeptide gemäß dieser Definition finden sich in „Glycopeptides Classification, Occurrence, and Discovery“, von Raymond C. Rao und Louise W. Crandall, („Drugs and the Pharmaceutical Sciences“ Band 63, herausgegeben von Ramakrishnan Nagarajan, erschienen bei Marcal Dekker, Inc.). Weitere Beispiele für Glycopeptide sind in den US-Patenten Nr. 4,639,433, 4,643,987, 4,497,802, 4,698,327, 5,591,714, 5,840,684 und 5,843,889, in der EP 0 802 199, der EP 0 801 075, der EP 0 667 353, der WO 97/28812, der WO 97/38702, der WO 98/52589, der WO 98/52592 sowie in J. Amer. Chem. Soc., 1996, 118, 13107-13108, J. Amer. Chem. Soc., 1997, 119, 12041-12047 und J. Amer. Chem. Soc., 1994, 116, 4573-4590 offenbart. Repräsentative Glycopeptide umfassen A477, A35512, A40926, A41030, A42867, A47934, A80407, A82846, A83850, A84575, AB-65, Actaplanin, Actinoidin, Ardacin, Avoparcin, Azureomycin, Balhimycin, Chloroorientien, Chloropolysporin, Decaplanin, -demethylvancomycin, Eremomycin, Galacardin, Helvecardin, Izupeptin, Kibdelin, LL-AM374, Mannopectin, MM45289, MM47756, MM47761, MM49721, MM47766, MM55260, MM55266, MM55270, MM56597, MM56598, OA-7653, Orenticin, Parvodicin, Ristocetin, Ristomycin, Synmonicin, Teicoplanin, UK-68597, UK-69542, UK-72051, Vancomycin und dergleichen. Der hier verwendete Begriff „Glycopeptid“ oder „Glycopeptid-Antibiotikum“ soll auch die allgemeine Klasse der oben offenbarten Glycopeptide umfassen, bei denen der Zuckerrest fehlt, d. h. die Aglyconreihe der Glycopeptide. Beispielsweise ergibt sich durch Eliminieren des an das Phenol an Vancomycin angelagerten Disaccharidteils durch milde Hydrolyse Vancomycinaglycon. Ebenfalls im Umfang des Begriffs „Glycopeptid-Antibiotika“ enthalten sind synthetische Derivate der allgemeinen Klasse der oben offenbarten Glycopeptide, einschließlich alkylierte und acylierte Derivate. Darüber hinaus umfasst der Umfang dieses Begriffs Glycopeptide, an die – ähnlich wie bei Vancosamin – weiter zusätzliche Saccharidreste angehängt wurden, insbesondere Aminoglycoside.

[0116] Der Begriff „lipidiertes Glycopeptid“ bezieht sich spezifisch auf die Glycopeptid-Antibiotika, die synthetisch modifiziert wurden, um einen Lipidsubstituenten zu enthalten. Der hier verwendete Begriff „Lipidsubstituent“ bezieht sich auf jeden beliebigen 5 oder mehr Kohlenstoffatome, vorzugsweise 10 bis 40 Kohlenstoffatome entfaltenden Substituenten. Der Lipidsubstituent kann optional 1 bis 6 Heteroatome enthalten, ausgewählt aus Halo, Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Phosphor. Lipidierte Glycopeptid-Antibiotika sind in Fachkreisen hinreichend bekannt. Siehe beispielsweise die US-Patente Nr. 5,840,684, 5,843,889, 5,916,873, 5,919,756, 5,952,310, 5,977,062, 5,977,063, die EP 667,353, die WO 98/52589, WO 99/56760, WO 00/04044, WO 00/39156, deren Offenlegungen durch Bezugnahme hier vollständig aufgenommen sind.

[0117] Entzündungshemmende Mittel umfassen beispielsweise Analgetika (z. B. NSAIDS und Salicylate), Antirheumatika, Magen-Darm-Mittel, Gichtpräparate, Hormone (Glucocorticoide), Nasenpräparate, Augenpräparate, Ohrenpräparate (z. B. Antibiotika-Steroid-Kombinationen), Respirationsmittel sowie Haut- und Schleimhautmittel. Siehe Physician's Desk Reference, Ausgabe 2001. Insbesondere kann das entzündungshemmende Mittel Dexamethason enthalten, dessen chemische Bezeichnung (11 β ,16 α)-9-Fluor-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion lautet. Alternativ kann das entzündungshemmende Mittel Sirolimus (Rapamycin) enthalten, das ein aus Streptomyces hygroscopicus isoliertes Trien-Macrolid-Antibiotikum ist.

[0118] Antithrombozyten- oder Antikoagulationsmittel umfassen beispielsweise Coumadin® (DuPont), Frag-

min® (Pharmacia & Upjohn), Heparin® (Wyeth-Ayerst), Lovenox®, Normiflo®, Orgaran® (Organon), Aggrastat® (Merck), Agrylin® (Roberts), Ecotrin® (Smithkline Beecham), Flolan® (Glaxo Wellcome), Halfprin® (Kramer), Integrillin® (COR Therapeutics), Integrillin® (Key), Persantin® (Boehringer Ingelheim), Plavix® (Bristol-Myers Squibb), ReoPro® (Centecor), Ticlid® (Roche), Abbokinase® (Abbott), Activase® (Genentech), Eminase® (Roberts) und Streptase® (Astra). Siehe Physician's Desk Reference, Ausgabe 2001. Insbesondere kann das Antithrombozyten- oder Antikoagulationsmittel Trepidil (Avantrin), Cilostazol, Heparin, Hirudin oder Iloprost enthalten.

[0119] Die chemische Bezeichnung für Trepidil lautet N,N-Dimethyl-5-methyl-[1,2,4]triazol[1,-5-a]pyrimidin-7-amin.

[0120] Die chemische Bezeichnung für Cilostazol lautet 6-[4-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinon.

[0121] Heparin ist ein Glycosaminoglycan mit antikoagulierender Aktivität; ein heterogenes Gemisch aus gesättigt sulfonierten Polysaccharidketten, zusammengesetzt aus sich wiederholenden Einheiten von D-Glucose und entweder L-Iduron- oder D-Glucuronsäure.

[0122] Hirudin ist ein Anticoagulationsprotein, das aus Blutegeln wie beispielsweise Hirudo medicinalis extrahiert wird.

[0123] Die chemische Bezeichnung für Iloprost lautet 5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyliden]pentansäure.

[0124] Das Immunosuppressivum kann beispielsweise Azathioprin® (Roxane), BayRho-D® (Bayer Biological), CellCept® (Roche Laboratories), Imuran® (Glaxo Wellcome), MiCRhoGAM® (Ortho-Clinical Diagnostics), Neorhan® (Novartis), Orthoclone OKT3® (Ortho Biotech), Prograf® (Fujisawa), PhoGAM® (Ortho-Clinical Diagnostics), Sandimmun® (Novartis), Simulect® (Novartis) und Zenapax® (Roche Laboratories) umfassen.

[0125] Insbesondere kann das Immunosuppressivum Rapamycin oder Thalidomid umfassen.

[0126] Rapamycin ist ein aus Streptomyces hygroscopicus isoliertes Trien-Makrolid.

[0127] Die chemische Bezeichnung für Thalidomid lautet 2-(2,6-Dioxo-3-piperidiny)-1H-iso-indol-1,3(2H)-dion.

[0128] Krebsvorbeugende Mittel oder Antizellproliferationsmittel umfassen beispielsweise Nucleotid- und Nucleosidanaloge wie 2-Chlor-deoxyadenosin, adjunkte Antineoplastika, Alkylierungsmittel, Stickstofflose, Nitrosoharnstoffe, Antibiotika, Antimetabolite, Hormonagonisten/-antagonisten, Androgene, Antiandrogene, Antiöstrogene, Östrogen-Stickstofflost-Kombinationen, Gonadotropin freisetzende Hormon-(GNRH)analoge, Progestine, Immunomodulatoren, verschiedene Antineoplastika, photosensibilisierende Mittel sowie Haut- und Schleimhautmittel. Siehe Physician's Desk Reference, Ausgabe 2001.

[0129] Geeignete adjunkte Antineoplastika umfassen Anzemet® (Hoechst Marion Roussel), Aredia® (Novartis), Didronel® (MGI), Diflucan® (Pfizer), Epogen® (Amgen), Ergamisol® (Janssen), Ethyol® (Alza), Kytril® (Smithkline Beecham), Leucovorin® (Immunex), Leucovorin® (Glaxo Wellcome), Leucovorin® (Astra), Leukine® (Immunex), Marinol® (Roxane), Mesnex® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Neupogen (Amgen), Procrit® (Ortho Biotech), Salagen® (MGI), Sandostatin® (Novartis), Zinecard® (Pharmacia & Upjohn), Zofran® (Glaxo Wellcome) und Zylprim® (Glaxo Wellcome).

[0130] Geeignete verschiedene Alkylierungsmittel umfassen Myleran® (Glaxo Wellcome), Paraplatin® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Platinol® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology) und Thioplex® (Immunex).

[0131] Geeignete Stickstofflose umfassen Alkeran® (Glaxo Wellcome), Cytosan® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Ifex® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Leukeran® (Glaxo Wellcome) und Mustargen® (Merck).

[0132] Geeignete Nitrosoharnstoffe umfassen BiCNU® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), CeeNU® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Gliadel® (Rhône-Poulenc Rover) und Zanosar® (Pharma-

cia & Upjohn).

[0133] Geeignete Antibiotika umfassen Adriamycin PFS/RDF® (Pharmacia & Upjohn), Blenoxane® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Cerubidine® (Bedford), Cosmegen® (Merck), DaunoXome® (NeXstar), Doxil® (Sequus), Doxorubicin Hydrochlorid® (Astra), Idamycin® PFS (Pharmacia & Upjohn), Mithracin® (Bayer), Mitamycin® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Nipen® (SuperGen), Novantrone® (Immunex) und Rubex® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

[0134] Geeignete Antimetabolite umfassen Cytostar-U® (Pharmacia & Upjohn), Fludara® (Berlex), Sterile FU-DR® (Roche Laboratories), Leustatin® (Ortho Biotech), Methotrexat® (Immunex), Parinethol® (Glaxo Wellcome), Thioguanin® (Glaxo Wellcome) und Xeloda® (Roche Laboratories).

[0135] Geeignete Androgene umfassen Nilandron® (Hoechst Marion Roussel) und Teslac® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

[0136] Geeignete Antiandrogene umfassen Casodex® (Zeneca) und Eulexin® (Schering).

[0137] Geeignete Antiöstrogene umfassen Arimidex® (Zeneca), Fareston® (Schering), Femara® (Novartis) und Nolvadex® (Zeneca).

[0138] Geeignete Östrogen-Stickstofflost-Kombinationen umfassen Emcyt® (Pharmacia & Upjohn).

[0139] Geeignete Östrogene umfassen Estrace® (Bristol-Myers Squibb) und Estrab® (Solvay).

[0140] Geeignete Gonadotropin freisetzende Hormon-(GNRH)analoge umfassen Leupron Depot® (TAP) und Zoladex® (Zeneca).

[0141] Geeignete Progestine umfassen Depo-Provera® (Pharmacia & Upjohn) und Megace® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

[0142] Geeignete Immunomodulatoren umfassen Erganisol® (Janssen) und Proleukin® (Chiron Corporation).

[0143] Geeignete verschiedene Antineoplastika umfassen Camptosar® (Pharmacia & Upjohn), Celestone® (Schering), DTIC-Dome® (Bayer), Elspar® (Merck), Etopophos® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Etopoxide® (Astra), Gemzar® (Lilly), Hexalen® (U.S. Bioscience), Hycantin® (SmithKline Beecham), Hydrea® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Hydroxyurea® (Roxane), Intron A® (Schering), Lysodren® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Navelbine® (Glaxo Wellcome), Oncaspar® (Rhône-Poulenc Rover), Oncovin® (Lilly), Proleukin® (Chiron Corporation), Rituxan® (IDEC), Rituxan® (Genentech), Roferon-A® (Roche Laboratories), Taxol® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Taxotere® (Rhône-Poulenc Rover), TheraCys® (Pasteur Mérieux Connaught), Tice BCG® (Organon), Velban® (Lilly), VePesid® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Vesanoid® (Roche Laboratories) und Vumon® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

[0144] Geeignete photosensibilisierende Mittel umfassen Photofrin® (Sanofi).

[0145] Das krebsvorbeugende Mittel oder Antizellproliferationsmittel kann insbesondere Taxol® (Paclitaxol), eine stickstoffoxidartige Verbindung, oder NicOx (NCX-4016) umfassen.

[0146] Die chemische Bezeichnung für Taxol® (Paclitaxol) lautet 5 β ,20-Epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-on-4,10-diacetat-2-benzoate-13-ester mit (2R,3S)-N-Benzoyl-3-phenylisoserin.

[0147] Eine stickstoffoxidartige Verbindung umfasst jede Verbindung (z. B. Polymer), an die eine Stickonoxid freisetzende funktionelle Gruppe gebunden ist. Geeignete stickstoffoxidartige Verbindungen sind beispielsweise offenbart im US-Patent Nr. 5,650,447 und S-Nitrosothiolderivat (Addukt) von Rinder- oder Humanserum-Albumin. Siehe beispielsweise Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide, David Marks et al. J. Clin. Invest. (1995), 96: 2630-2638.

[0148] Die chemische Bezeichnung für NCX-4016 lautet 2-Acetoxy-benzoat-2-(nitroxymethyl)-phenylester; hierbei handelt es sich um ein Antithrombotikum.

[0149] Es wird davon ausgegangen, dass für Fachleute ersichtlich ist, dass es sich bei dem nützlichen erfindungsgemäßen Medikament um die biologisch aktive Substanz handelt, die in jedem der oben offenbarten Medikamente oder Mittel vorhanden ist. Taxol® (Paclitaxol) beispielsweise ist üblicherweise als eine injizierbare leicht gelbe viskose Lösung erhältlich. Das Medikament jedoch ist ein kristallines Pulver mit dem chemischen Namen 5ß,20-Epoxy-1,2α,4,7ß,10ß,13α-hexahydroxytax-11-en-9-on-4,10-diacetat-2-benzoat-13-ester mit (2R,3S)-N-Benzoyl-3-phenylisoserin. Physician's Desk Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53. Auflage), S. 1059-1067.

[0150] Der hier verwendete Begriff „Rest eines Medikaments“ bezeichnet ein Radikal eines Medikaments mit einer oder mehr offenen Valenz/en. Jede/s/alle synthetisch mögliche/n Atom, Atome oder funktionelle Gruppe des Medikaments kann/können eliminiert werden, um die offene Valenz bereitzustellen, sofern die Bioaktivität im Wesentlichen aufrechterhalten bleibt, wenn das Radikal an einen Rest der Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) angelagert wird. Beruhend auf der gewünschten Bindung können Fachleute geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien auswählen, die aus einem Medikament unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren gewonnen werden können.

[0151] Der Rest eines Medikaments kann gebildet werden durch Anwendung geeigneter Reagenzien und Reaktionsbedingungen. Geeignete Reagenzien und Reaktionsbedingungen sind beispielsweise in Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, Zweite Auflage, Carey and Sundberg (1983), Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Zweite Auflage, März (1977) und Comprehensive Organic Transformations, Zweite Auflage, Larock (1999) offenbart.

[0152] Die Polymer/Medikament-Bindung kann sich abbauen (degradieren), um eine geeignete und wirksame Medikamentenmenge bereitzustellen. Es kann jede geeignete und wirksame Medikamentenmenge freigesetzt werden, wobei diese üblicherweise z. B. von dem spezifischen Polymer, Medikament und der gewählten Polymer/Medikament-Bindung abhängt. Üblicherweise können bis zu etwa 100 % des Medikaments aus dem Polymer/Medikament freigesetzt werden. Insbesondere können bis zu etwa 90 %, bis zu etwa 75 %, bis zu etwa 50 % oder bis zu etwa 25 % des Medikaments aus dem Polymer/Medikament freigesetzt werden. Faktoren, welche die Menge des aus dem Polymer/Medikament freigesetzten Medikaments üblicherweise beeinflussen, umfassen beispielsweise die Art und Menge des Polymers, die Art und Menge des Medikaments, die Art der Polymer/Medikament-Bindung und die Art und Menge zusätzlicher in der Formulierung vorhandener Substanzen.

[0153] Die Polymer/Medikament-Bindung kann sich über einen Zeitraum abbauen, um die geeignete und wirksame Medikamentenmenge bereitzustellen. Es kann jeder geeignete und wirksame Zeitraum gewählt werden. Üblicherweise kann die geeignete und wirksame Medikamentenmenge über etwa vierundzwanzig Stunden, über etwa sieben Tage, über etwa dreißig Tage, über etwa neunzig Tage oder über etwa einhundertzwanzig Tage freigesetzt werden. Faktoren, welche die Länge des Zeitraums, über den das Medikament aus dem Polymer/Medikament freigesetzt wird, üblicherweise beeinflussen, umfassen beispielsweise die Art und Menge des Polymers, die Art und Menge des Medikaments, die Art der Polymer/Medikament-Bindung und die Art und Menge zusätzlicher in der Formulierung vorhandener Substanzen.

Polymer/Linker/Medikament-Bindung

[0154] Zusätzlich zur direkten Bindung an den Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) kann der Rest eines Medikaments auch durch einen geeigneten Linker an den Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) gebunden sein. Die Struktur des Linkers ist nicht von wesentlicher Bedeutung, sofern die entstandene erfindungsgemäße Verbindung einen wirksamen therapeutischen Index als ein Medikament aufweist.

[0155] Geeignete Linker umfassen Linker, die den Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) und den Rest eines Medikaments in der Länge um etwa 5 Ångström bis einschließlich etwa 200 Ångström voneinander trennen. Weitere geeignete Linker umfassen Linker, die den Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) und den Rest eines Medikaments in der Länge um etwa 5 Ångström bis einschließlich etwa 100 Ångström voneinander trennen, sowie Linker, die den Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) und den Rest eines Medikaments in der Länge um etwa 5 Ångström bis einschließlich etwa 50 Ångström oder um 5 Ångström bis einschließlich etwa 25 Ångström voneinander trennen.

[0156] Der Linker kann an jede synthetisch mögliche Stellung am Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) gebunden sein. Beruhend auf der gewünschten Bindung können Fachleute geeignet funktional-

lisierte Ausgangsmaterialien auswählen, die aus einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) und einem Medikament unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren gewonnen werden können.

[0157] Der Linker kann geeigneterweise an den Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI) oder an den Rest eines Medikaments durch ein Amid (z. B. $-N(R)C(=O)-$ oder $-C(=O)N(R)-$), Ester (z. B. $-OC(=O)-$ oder $-C(=O)O-$), Ether (z. B. $-O-$), Keton (z. B. $-C(=O)-$), Thioether (z. B. $-S-$), Sulfinyl (z. B. $-S(O)-$), Sulfonyl (z. B. $-S(O)_2-$), Disulfid (z. B. $-S-S-$), Amino (z. B. $-N(R)-$) oder eine direkte (z. B. C-C-Bindung) Bindung gebunden sein, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist. Die Bindung kann durch geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten synthetischen Verfahren gebildet werden. Beruhend auf der gewünschten Bindung können Fachleute geeignet funktionalisierte Ausgangsmaterialien auswählen, die aus einem Rest einer Verbindung gemäß der Formel (VII) oder (XI), einem Rest eines Medikaments und aus einem gegebenen Linker unter Anwendung von aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren gewonnen werden können.

[0158] Insbesondere kann der Linker ein divalentes Radikal gemäß der Formel W-A-Q sein, wobei A (C_1-C_{24}) alkyl, (C_2-C_{24}) alkenyl, (C_2-C_{24}) alkynyl, (C_3-C_8) cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) aryl ist, wobei W und Q jeweils unabhängig voneinander $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $N(R)-$, $-C(=O)-$ oder eine direkte Bindung (d. h. W und/oder Q sind nicht vorhanden) sein können, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

[0159] Insbesondere kann der Linker ein divalentes Radikal gemäß der Formel $W-(CH_2)_n-Q$ sein, wobei n etwa 1 bis etwa 20, etwa 1 bis etwa 15, etwa 2 bis etwa 10, etwa 2 bis etwa 6 oder etwa 4 bis etwa 6 ist, wobei W und Q jeweils unabhängig voneinander $N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-C(=O)-$, $-N(R)-$ oder eine direkte Bindung (d. h. W und/oder Q sind nicht vorhanden) sind, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

[0160] Insbesondere können W und Q jeweils unabhängig voneinander $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $N(R)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$ oder eine direkte Bindung (d. h. W und/oder Q sind abwesend) sein.

[0161] Insbesondere kann der Linker ein aus einem Saccharid gebildetes divalentes Radikal sein.

[0162] Insbesondere kann der Linker ein aus einem Cyclodextrin gebildetes divalentes Radikal sein.

[0163] Insbesondere kann der Linker ein divalentes Radikal sein, d. h. $1,\omega$ -divalente Radikale, gebildet aus einem Peptid oder einer Aminosäure. Das Peptid kann 2 bis etwa 25 Aminosäuren, 2 bis etwa 15 Aminosäuren oder 2 bis etwa 12 Aminosäuren umfassen.

[0164] Insbesondere kann das Peptid ein Poly-L-lysin sein (d. h. $[-NHCH[(CH_2)_4NH_2]CO-]_m-Q$, wobei Q H, (C_1-C_{14}) alkyl oder eine geeignete Carboxyschutzgruppe ist und wobei m etwa 2 bis etwa 25 ist. Insbesondere kann das Poly-L-lysin etwa 5 bis etwa 15 Reste umfassen (d. h. m ist etwa 5 bis etwa 15). Genauer gesagt, kann das Poly-L-lysin etwa 8 bis etwa 11 Reste umfassen (d. h. m ist etwa 8 bis etwa 11).

[0165] Insbesondere kann das Peptid Poly-L-glutaminsäure, Poly-L-asparaginsäure, Poly-L-histidin, Poly-L-ornithin, Poly-L-serin, Poly-L-threonin, Poly-L-tyrosin, Poly-L-leucin, Poly-L-lysin-L-phenylalanin, Poly-L-arginin oder Poly-L-lysin-L-tyrosin sein.

[0166] Insbesondere kann der Linker aus 1,6-Diaminohexan $H_2N(CH_2)_6NH_2$, 1,5-Diaminopentan $H_2N(CH_2)_5NH_2$, 1,4-Diaminobutan $H_2N(CH_2)_4NH_2$ oder 1,3-Diaminopropan $H_2N(CH_2)_3NH_2$ hergestellt sein.

[0167] Ein oder mehr Medikament/e können durch einen Linker an das Polymer gebunden sein. Insbesondere kann der Rest eines jeden Medikaments durch einen Linker jeweils an den Rest des Polymers gebunden sein. Jede geeignete Anzahl von Medikamenten (d. h. Resten derselben) kann durch einen Linker an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein. Die Anzahl der Medikamente, die durch einen Linker an das Polymer gebunden sein können, kann üblicherweise vom Molekulargewicht des Polymers abhängen. Beispielsweise können bei einer Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei n etwa 50 bis etwa 150 ist, bis zu etwa 450 Medikamente (d. h. Reste derselben) durch einen Linker an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein, bis zu etwa 300 Medikamente (d. h. Reste derselben) können durch einen Linker an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein oder bis zu etwa 150 Medikamente (d. h. Reste derselben) können durch einen Linker an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein. Ebenso können bei einer Ver-

bindung gemäß der Formel (XI), wobei n etwa 50 bis etwa 150 ist, bis zu etwa 450 Medikamente (d. h. Reste derselben) durch einen Linker an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein, bis zu etwa 300 Medikamente (d. h. Reste derselben) können durch einen Linker an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein oder bis zu etwa 150 Medikamente (d. h. Reste derselben) können durch einen Linker an das Polymer (d. h. einen Rest desselben) gebunden sein.

[0168] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann ein erfindungsgemäßes Polymer (d. h. ein Rest desselben) an den Linker über die Carboxylgruppe (z. B. COOR^2) des Polymers gebunden sein. Insbesondere kann eine Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei R^2 unabhängig Wasserstoff oder $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, eine Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei R^2 unabhängig Wasserstoff oder $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ist oder eine Kombination derselben mit einer funktionellen Aminogruppe des Linkers oder einer funktionellen Hydroxylgruppe des Linkers zur Reaktion gebracht werden, um ein Polymer/Linker mit einer Amidbindung bzw. ein Polymer/Linker mit einer Carboxylesterbindung zu ergeben. In einer weiteren Ausführungsform kann die Carboxylgruppe in ein Acylhalid oder ein Acylanhydrid überführt werden.

[0169] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann ein Medikament (d. h. ein Rest desselben) an den Linker über eine Carboxylgruppe (z. B. COOR , wobei R Wasserstoff, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ist) an den Linker gebunden sein. Insbesondere kann eine funktionelle Aminogruppe des Medikaments oder eine funktionelle Hydroxylgruppe des Medikaments mit der Carboxylgruppe des Linkers zur Reaktion gebracht werden, um ein Linker/Medikament mit einer Amidbindung bzw. ein Linker/Medikament mit einer Carboxylesterbindung zu ergeben. In einer weiteren Ausführungsform kann die Carboxylgruppe des Linkers in ein Acylhalid oder ein Acylanhydrid überführt werden.

[0170] Die Polymer/Linker/Medikament-Bindung kann sich abbauen, um eine geeignete und wirksame Medikamentenmenge bereitzustellen. Es kann jede geeignete und wirksame Medikamentenmenge freigesetzt werden, wobei diese üblicherweise z. B. von dem spezifischen Polymer, Medikament, Linker und der gewählten Polymer/Medikament-Bindung abhängt. Üblicherweise können bis zu etwa 100 % des Medikaments aus dem Polymer/Linker/Medikament freigesetzt werden. Insbesondere können bis zu etwa 90 %, bis zu etwa 75 %, bis zu etwa 50 % oder bis zu etwa 25 % des Medikaments aus dem Polymer/Linker/Medikament freigesetzt werden. Faktoren, welche die Menge des aus dem Polymer/Linker/Medikament freigesetzten Medikaments üblicherweise beeinflussen, umfassen beispielsweise die Art und Menge des Polymers, die Art und Menge des Medikaments, die Art und Menge des Linkers, die Art der Polymer/Linker/Medikament-Bindung und die Art und Menge zusätzlicher in der Formulierung vorhandener Substanzen.

[0171] Die Polymer/Linker/Medikament-Bindung kann sich über einen Zeitraum abbauen, um die geeignete und wirksame Medikamentenmenge bereitzustellen. Es kann jeder geeignete und wirksame Zeitraum gewählt werden. Üblicherweise kann die geeignete und wirksame Medikamentenmenge über etwa vierundzwanzig Stunden, über etwa sieben Tage, über etwa dreißig Tage, über etwa neunzig Tage oder über etwa einhundertzwanzig Tage freigesetzt werden. Faktoren, welche die Länge des Zeitraums, über den das Medikament aus dem Polymer/Medikament freigesetzt wird, üblicherweise beeinflussen, umfassen beispielsweise die Art und Menge des Polymers, die Art und Menge des Medikaments, die Art und Menge des Polymers, die Art der Polymer/Linker/Medikament-Bindung und die Art und Menge zusätzlicher in der Formulierung vorhandener Substanzen.

Mit Medikament vermishtes Polymer

[0172] Zusätzlich zu einer direkten Bindung oder einer Bindung über einen Linker kann ein erfindungsgemäßes Polymer physisch mit einem oder mehr Medikament/en vermischt sein, um eine Formulierung zu ergeben.

[0173] Der hier verwendete Begriff „vermischt“ bezieht sich auf ein erfindungsgemäßes Polymer, das physisch mit einem Medikament gemischt ist oder ein erfindungsgemäßes Polymer, das physisch in Kontakt mit einem Medikament steht.

[0174] Der hier verwendete Begriff „Formulierung“ bezieht sich auf ein erfindungsgemäßes Polymer, das mit einem oder mehr Medikament/en vermischt ist. Die Formulierung umfasst ein erfindungsgemäßes Polymer mit einem oder mehr auf der Oberfläche des Polymers vorhandenen, teilweise in das Polymer eingebetteten oder vollständig in das Polymer eingebetteten Medikament/en. Darüber hinaus umfasst die Formulierung ein erfindungsgemäßes Polymer und ein Medikament, die eine homogene Zusammensetzung (d. h. eine homogene Formulierung) bilden.

[0175] Es kann jede geeignete Menge eines Polymers und Medikaments angewandt werden, um die Formulierung bereitzustellen. Das Polymer kann mit einem Anteil von etwa 0,1 Gew.% bis etwa 99,9 Gew.% der Formulierung vorliegen. Üblicherweise kann das Polymer mit einem Anteil von über etwa 25 Gew.% der Formulierung, über etwa 50 Gew.% der Formulierung, über etwa 75 Gew.% der Formulierung oder über etwa 90 Gew.% der Formulierung vorliegen. Ebenso kann das Medikament mit einem Anteil von etwa 0,1 Gew.% bis etwa 99,9 Gew.% der Formulierung vorliegen. Üblicherweise kann das Medikament mit einem Anteil von über etwa 5 Gew.% der Formulierung, über etwa 10 Gew.% der Formulierung, über etwa 15 Gew.% der Formulierung oder über etwa 20 Gew.% der Formulierung vorliegen.

[0176] Die Polymer/Medikament-, Polymer/Linker/Medikament-Formulierung oder Kombination daraus kann als ein Polymerfilm auf die Oberfläche eines Medizinproduktes (z. B. Stent) aufgebracht werden. Die Oberfläche des Medizinproduktes kann mit dem Polymerfilm beschichtet sein. Der Polymerfilm auf dem Medizinprodukt kann eine geeignete Dicke aufweisen. Beispielsweise kann die Dicke des Polymerfilms auf dem Medizinprodukt etwa 1 bis etwa 50 Mikrometer oder etwa 5 bis etwa 20 Mikrometer betragen. Der Polymerfilm kann effektiv als eine medikamenteneluisierende Polymerbeschichtung dienen. Diese medikamenteneluisierende Polymerbeschichtung kann durch einen geeigneten Beschichtungsprozess erzeugt werden, z. B. durch Aufbringen des Polymerfilms auf das Medizinprodukt mittels Tauchbeschichtung, Vakuumablagerung oder Sprühbeschichtung. Darüber hinaus kann das medikamenteneluisierende Polymerbeschichtungssystem auf die Oberfläche eines Stents, eines vaskulären Einführungskatheters, eines Einführballons, einer separaten Stent-Umhüllungs-Anordnung oder eines lokalen Medikamentenzuführungssystems in der Art von Stent-Medikamentenzuführungshülsen aufgebracht werden.

[0177] Die medikamenteneluisierenden polymerbeschichteten Stents können beispielsweise zusammen mit auf Hydrogel basierenden Medikamentenzuführungssystemen verwendet werden.

[0178] Zusätzlich zu dem oben beschriebenen polymerbeschichteten Stent können verschiedene mit Hydrogelen gemischte Medikamente (siehe US-Patent Nr. 5,610,241) mit unterschiedlichen Eluierungsraten als sandwichartige Konfiguration auf die Oberseite der polymerbeschichteten Stentoberfläche aufgebracht werden, um Antirestenosemittel an die Blutgefäße abzugeben und eine In-Stent-Restenose zu verhindern oder zu reduzieren.

[0179] Es kann jede geeignete Polymer- und Medikamentengröße zur Bereitstellung der Formulierung verwendet werden. Beispielsweise kann das Polymer eine Größe von weniger als etwa 1×10^{-4} Meter, weniger als etwa 1×10^{-5} Meter, weniger als etwa 1×10^{-6} Meter, weniger als etwa 1×10^{-7} Meter, weniger als etwa 1×10^{-8} Meter oder weniger als etwa 1×10^{-9} Meter aufweisen.

[0180] Die Formulierung kann sich abbauen, um eine geeignete und wirksame Medikamentenmenge bereitzustellen. Es kann jede geeignete und wirksame Medikamentenmenge freigesetzt werden, wobei diese üblicherweise z. B. von der spezifischen gewählten Formulierung abhängt. Üblicherweise können bis zu etwa 100 % des Medikaments aus der Formulierung freigesetzt werden. Insbesondere können bis zu etwa 90 %, bis zu etwa 75 %, bis zu etwa 50 % oder bis zu etwa 25 % des Medikaments aus der Formulierung freigesetzt werden. Faktoren, welche die Menge des aus der Formulierung freigesetzten Medikaments üblicherweise beeinflussen, umfassen beispielsweise die Art und Menge des Polymers, die Art und Menge des Medikaments und die Art und Menge zusätzlicher in der Formulierung vorhandener Substanzen.

[0181] Die Formulierung kann sich über einen Zeitraum abbauen, um die geeignete und wirksame Medikamentenmenge bereitzustellen. Es kann jeder geeignete und wirksame Zeitraum gewählt werden. Üblicherweise kann die geeignete und wirksame Medikamentenmenge über etwa vierundzwanzig Stunden, über etwa sieben Tage, über etwa dreißig Tage, über etwa neunzig Tage oder über etwa einhundertzwanzig Tage freigesetzt werden. Faktoren, welche die Länge des Zeitraums, über den das Medikament aus der Formulierung freigesetzt wird, üblicherweise beeinflussen, umfassen beispielsweise die Art und Menge des Polymers, die Art und Menge des Medikaments und die Art und Menge zusätzlicher in der Formulierung vorhandener Substanzen.

[0182] Die vorliegende Erfindung stellt eine Formulierung bereit, die ein erfindungsgemäßes Polymer umfasst, welches physisch mit einem oder mehr Medikamenten vermischt ist. Das in der Formulierung vorhandene Polymer kann auch direkt oder über einen Linker an ein oder mehr (z. B. 1, 2, 3 oder 4) Medikament/e gebunden sein. Als solches kann ein erfindungsgemäßes Polymer mit einem oder mehr (z. B. 1, 2, 3 oder 4) Medikament/en vermischt sein und direkt oder über einen Linker an ein oder mehr (z. B. 1, 2, 3 oder 4) Medikament/e gebunden sein.

[0183] Ein erfindungsgemäßes Polymer kann ein oder mehr Medikament/e umfassen. In einer Ausführungsform kann ein erfindungsgemäßes Polymer physisch mit einem oder mehr Medikament/en vermischt sein. In einer weiteren Ausführungsform kann ein erfindungsgemäßes Polymer direkt oder über einen Linker an ein oder mehr Medikament/e gebunden sein. In einer weiteren Ausführungsform kann ein erfindungsgemäßes Polymer direkt oder über einen Linker an ein oder mehr Medikament/e gebunden sein, und das daraus entstandene Polymer kann physisch mit einem oder mehr Medikamenten vermischt sein.

[0184] Ein erfindungsgemäßes Polymer kann, unabhängig davon, ob es in einer hier beschriebenen Formulierung vorliegt, ob es an ein hier beschriebenes Medikament gebunden ist und ob es mit einem hier beschriebenen Medikament vermischt ist oder nicht, in der medizinischen Therapie oder medizinischen Diagnose eingesetzt werden. Beispielsweise kann das Polymer bei der Herstellung eines Medizinprodukts eingesetzt werden. Geeignete Medizinprodukte umfassen beispielsweise künstliche Gelenke, künstliche Knochen, kardiovaskuläre Medizinprodukte, Stents, Shunts, Medizinprodukte für die angioplastische Therapie, künstliche Herzklappen, künstliche Bypässe, Nahtmaterialien, künstlicher Arterien, vaskuläre Einführungskatheter, Einführungsbalons, separate Stent-Umhüllungs-Konfigurationen und lokale Medikamentenzuführungssysteme in der Art von Stent-Medikamentenzuführungshülsen.

[0185] Alle Veröffentlichungen, Patente und Patentdokumente sind hier durch Bezugnahme aufgenommen, als wären sie einzeln durch Bezugnahme aufgenommen. Die Erfindung wurde unter Bezugnahme auf verschiedene besondere und bevorzugte Ausführungsformen und Verfahren beschrieben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass viele Abwandlungen und Modifikationen vorgenommen werden können, sofern sie innerhalb des Geistes und Umfangs der Erfindung bleiben.

[0186] Die vorliegende Erfindung wird nun anhand der folgenden nicht einschränkenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiele

Herstellung von Copoly(esteramid)en (Co-PEAs) und Copoly(esterurethan)en (Co-PEURs) (allgemeines Verfahren).

[0187] Trocken es Triethylamin (Net_3) (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu einem Gemisch mit vorbestimmten Mengen aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L- α -aminosäure) α,ω -alkylendiester (III) und dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Diester (V) oder aktivem Biscarbonat (IV) (0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und Net_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in kühles Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet (zur endgültigen Reinigung von Co-PEAs und Co-PEURs siehe unten). Daten zur reduzierten Viskosität (η_{red}) der Polymere wurden in m-Cresol bei einer Konzentration von 0,5 g/dl und $t = 25^\circ\text{C}$ erhalten.

Herstellung von Co-PEAs:

Beispiel 1

Herstellung von Co-poly- $\{[\text{N,N}'\text{-adipoyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester}]\}_{0,75}\text{-}\{[\text{N,N}'\text{-adipoyl-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (1) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 75$, $R_1 = (\text{CH}_2)_4$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ ist).

[0188] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (50,168 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) (14,518 g, 0,025 mol) und Di-p-nitrophenyladipat (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (52,5 ml) (Gesamtvolumen DMA und Net_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativ-

test auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 90 %, $\eta_{\text{red}} = 1,30$ dl/g. Mw = 32,100, Mn = 27,000, Mw/Mn = 1,19 (GPC in THF).

Beispiel 2

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'$ -sebacoyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -sebacoyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,25}$ (2) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 65$, $R_1 = (\text{CH}_2)_8$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ ist).

[0189] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (50,168 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) (14,518 g, 0,025 mol) und Di-p-nitrophenylsebacinat (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamt volumen DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 91 %, $\eta_{\text{red}} = 1,40$ dl/g. Mw = 31,300, Mn = 21,000, Mw/Mn = 1,49 (GPC in THF). Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 120 h in Phosphatpuffer (pH 7,4): ~0 % Masseverlust in reinem Puffer, 1-2 % in dem Puffer mit α -Chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer), 1-2 % in dem Puffer mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer).

Beispiel 3

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'$ -adipoyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester] $\}_{0,50}$ - $\{[N,N'$ -adipoyl-(L-phenylalanin)-1,6-hexylendiester] $\}_{0,25}$ - $\{[N,N'$ -adipoyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,25}$ (3) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,50$, $p = 0,50$, $R_1 = (\text{CH}_2)_4$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und Bz und $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ und Bz ist).

[0190] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (34,446 g, 0,050 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-phenylalanin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2\text{Ph})$) (18,924 g, 0,025 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (14,5180 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenyladipat (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamt volumen DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 94 %, $\eta_{\text{red}} = 1,40$ dl/g. Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 120 h in Phosphatpuffer (pH 7,4): ~0 % in reinem Puffer, 10 % in dem Puffer mit α -Chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer) und 35 % in dem Puffer mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer).

Beispiel 4

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'$ -sebacoyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester] $\}_{0,50}$ - $\{[N,N'$ -sebacoyl-(bis-(L-phenylalanin)-1,6-hexylendiester] $\}_{0,25}$ - $\{[N,N'$ -sebacoyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,25}$ (4) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m^1 = 0,50$, $m^2 = 0,25$, $p = 0,25$, $R_1 = (\text{CH}_2)_8$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ ist).

[0191] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (34,446 g, 0,050 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-phenylalanin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2\text{Ph})$) (18,924 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenylsebacinat (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamt volumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte

Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 95 %, $\eta_{\text{red}} = 0,77 \text{ dl/g}$. Tg = 10,6°C (DSC).

Beispiel 5

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'\text{-adipoyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester}]\}_{0,50}\text{-}\{[N,N'\text{-adipoyl-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (5) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,50$, $p = 0,50$, $R_1 = (\text{CH}_2)_4$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ ist).

[0192] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (34,446 g, 0,050 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (29,036 g, 0,050 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenyladipat (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 93 %, $\eta_{\text{red}} = 1,25 \text{ dl/g}$.

Beispiel 6

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'\text{-sebacoyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester}]\}_{0,50}\text{-}\{[N,N'\text{-sebacoyl-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (6) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,50$, $p = 0,50$, $R_1 = (\text{CH}_2)_8$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ ist).

[0193] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (34,446 g, 0,050 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (29,036 g, 0,050 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenylsebacinat (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 95 %, $\eta_{\text{red}} = 1,31 \text{ dl/g}$.

Beispiel 7

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'\text{-adipoyl-bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester}]\}_{0,90}\text{-}\{[N,N'\text{-adipoyl-L-lysinbenzylester}]\}_{0,10}\}$ (7) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (\text{CH}_2)_4$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{Isopropyl}$ und $R_4 = (\text{CH}_2)_8$ ist).

[0194] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_8$) (64,526 g, 0,090 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenyladipat (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 94 %, $\eta_{\text{red}} = 1,21 \text{ dl/g}$.

Beispiel 8

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'$ -sebacoyl-bis-(L-leucin)-1,4-butylendiester] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,10}$ (8) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (CH_2)_4$ ist).

[0195] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,4-butylendiester (III, $R^4 = (CH_2)_4$) (59,477 g, 0,090 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenylsebacinat (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 95 %, $\eta_{red} = 1,28 \text{ dl/g}$.

Beispiel 9

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'$ -sebacoyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,10}$ (9) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (CH_2)_6$ ist).

[0196] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (CH_2)_6$) (62,002 g, 0,090 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenylsebacinat (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 96 %, $\eta_{red} = 1,41 \text{ dl/g}$. Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 120 h in Phosphatpuffer (pH 7,4): ~0 % in reinem Puffer, 10 % in dem Puffer mit α -Chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer) und 35 % in dem Puffer mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer).

Beispiel 10

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'$ -sebacoyl-bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,10}$ (10) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (CH_2)_8$ ist).

[0197] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester (III, $R^4 = (CH_2)_8$) (64,526 g, 0,090 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenylsebacinat (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 97 %, $\eta_{red} = 1,50 \text{ dl/g}$. Tg 27,5°C (DSC).

Beispiel 11

Herstellung von Co-poly- $\{[N,N'$ -sebacoyl-bis-(L-leucin)-1,12-dodecylendiester] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,10}$ (11) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (CH_2)_{12}$ ist).

[0198] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,12-dodecylendiester (III, $R^4 = (CH_2)_{12}$) (69,576 g, 0,090 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenylsebacinat (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 96 %, $\eta_{red} = 0,68$ dl/g.

Beispiel 12

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'$ -dodecyldicarboxyloyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -dodecyldicarboxyloyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,10}$ (12) (Verbindung gemäß der Formel (VII), wobei $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_{12}$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$ und $R_4 = (CH_2)_6$ ist).

[0199] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (CH_2)_6$) (62,002 g, 0,090 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und Di-p-nitrophenyldodecyldicarboxylat (V, $R^1 = (CH_2)_{12}$) (50,055 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (V)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 96 %, $\eta_{red} = 1,18$ dl/g.

Herstellung von Co-PEURs:

Beispiel 13

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'$ -trimethylenedioxydicarbonyl-bis-(L-leucin)-1,4-butyldiester] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -trimethylenedioxydicarbonyl-L-lysinbenzylester] $\}_{0,25}$ (13) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei $m = 0,75$, $p = 0,25$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$, $R_4 = (CH_2)_4$ und $R_6 = (CH_2)_3$ ist).

[0200] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,4-butyldiester (III, $R^4 = (CH_2)_4$) (49,565 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) ($R^6 = (CH_2)_3$) (40,624 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 63 %, $\eta_{red} = 0,32$ dl/g.

Beispiel 14

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-bis-(L-leucin)-1,4-butyldiester}]\}_{0,75}\text{-}\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (14) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei $m = 0,75$, $p = 0,25$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_4$ und $R_6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ ist).

[0201] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,4-butyldiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_4$) (49,565 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) ($R^6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 78 %, $\eta_{\text{red}} = 0,58$ dl/g. Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 240 h in Phosphatpuffer (pH 7,4): 4,7 % in reinem Puffer, 2,2 % in dem Puffer mit α -Chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer), 4,4 % in dem Puffer mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer). Filme mit $d = 4$ cm und $m = 500 \pm 50$ mg auf Teflon-Untergrund.

Beispiel 15

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'\text{-trimethyldioxydicarbonyl-bis-(L-leucin)-1,6-hexyldiester}]\}_{0,75}\text{-}\{[N,N'\text{-trimethyldioxydicarbonyl-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (15) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 112$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ und $R_6 = (\text{CH}_2)_3$ ist).

[0202] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexyldiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (51,668 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) ($R^6 = (\text{CH}_2)_3$) (40,624 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 60 %, $\eta_{\text{red}} = 0,53$ dl/g. $M_w = 50.000$, $M_n = 29.900$, $M_w/M_n = 1,68$ (GPC). Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 180 h in Phosphatpuffer (pH 7,4): 5,0 % in reinem Puffer, 7,3 % in dem Puffer mit α -Chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer), 8,2 % in dem Puffer mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer). Filmbildung mit $d = 4$ cm und $m = 500 \pm 50$ mg auf Teflon-Untergrund.

Beispiel 16

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-bis-(L-leucin)-1,6-hexyldiester}]\}_{0,75}\text{-}\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (16) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 130$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ und $R_6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ ist).

[0203] Trocken es Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexyldiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (51,668 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) ($R^6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 68 %, $\eta_{\text{red}} = 0,72$ dl/g. $M_w = 61.900$, $M_n = 38.500$, $M_w/M_n = 1,61$ (GPC). Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 180 h in Phosphatpuffer (pH

7,4): 4,0 % in reinem Puffer, 5,6 % in dem Puffer mit α -Chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer), 8,9 % in dem Puffer mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer). Filmbildung mit $d = 4$ cm und $m = 500 \pm 50$ mg auf Teflon-Untergrund.

Beispiel 17

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'-(3\text{-oxapentyl-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester}]\}_{0,50}\text{-}\{[N,N'-(3\text{-oxapentyl-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-L-lysinbenzylester}]\}_{0,50}\}$ (17) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei $m = 0,50$, $p = 0,50$, $n = 85$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ und $R_6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ ist).

[0204] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (34,446 g, 0,050 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (29,036 g, 0,050 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) ($R^6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 80 %, $\eta_{\text{red}} = 0,45$ dl/g. $M_w = 37.900$, $M_n = 22.300$, $M_w/M_n = 1,70$ (GPC).

Beispiel 18

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'-(3\text{-oxapentyl-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester}]\}_{0,90}\text{-}\{[N,N'-(3\text{-oxapentyl-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-L-lysinbenzylester}]\}_{0,10}\}$ (18) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei $m = 0,90$, $p = 0,10$, $n = 115$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ und $R_6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ ist).

[0205] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,6-hexylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (62,002 g, 0,090 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,807 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) ($R^6 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 70 %, $\eta_{\text{red}} = 0,74$ dl/g. $M_w = 56.500$, $M_n = 33.700$, $M_w/M_n = 1,68$ (GPC).

Beispiel 19

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'\text{-trimethylendioxydicarbonyl-bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester}]\}_{0,75}\text{-}\{[N,N'\text{-trimethylendioxydicarbonyl-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (19) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei $m = 0,75$, $p = 0,25$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-Propyl}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_8$ und $R_6 = (\text{CH}_2)_3$ ist).

[0206] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_8$) (53,772 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) ($R^6 = (\text{CH}_2)_3$) (40,624 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt_3 beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 84 %, $\eta_{\text{red}} = 0,46$ dl/g. Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 240 h in Phosphatpuffer (pH 7,4): 0,9 % in reinem Puffer, 2,0 % in dem Puffer mit α -Chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer), 3,7 % in dem Puffer mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer). Filmbildung mit $d = 4$

cm und m = 500 ± 50 mg auf Teflon-Untergrund.

Beispiel 20

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester}]\}_{0,75}\text{-}\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-L-lysinbenzylester}]\}_{0,25}\}$ (20) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei m = 0,75, p = 0,25, R₂ = Bz, R₃ = iso-Propyl, R₄ = (CH₂)₈ und R₆ = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂ ist).

[0207] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester (III, R⁴ = (CH₂)₈) (53,772 g, 0,075 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) (R⁶ = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂) (43,63 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt₃ beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 76 %, $\eta_{\text{red}} = 0,42 \text{ dl/g}$.

Beispiel 21

Herstellung von

Co-poly- $\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester}]\}_{0,90}\text{-}\{[N,N'-(3\text{-oxapentylen-1,5-dioxydicarbonyl})\text{-L-lysinbenzylester}]\}_{0,10}\}$ (21) (Verbindung gemäß der Formel (XI), wobei m = 0,90, p = 0,10, R₂ = Bz, R₃ = iso-Propyl, R₄ = (CH₂)₈ und R₆ = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂ ist).

[0208] Trockenes Triethylamin (30,8 ml, 0,22 mol) wurde zu dem Gemisch aus dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von Bis-(L-leucin)-1,8-octylendiester (III, R⁴ = (CH₂)₈) (64,5264 g, 0,09 mol), dem Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-lysinbenzylester (IV) (5,8072 g, 0,01 mol) (Gesamtmenge von (III) + (IV) = 0,1 mol) und aktivem Biscarbonat (X) (R⁶ = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂) (43,63 g, 0,1 mol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (DMA) (52,5 ml) (Gesamtvolumen von DMA und NEt₃ beträgt 83,3 ml, Konzentration 1,2 mol/l für (III) + (IV) oder für (X)) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches auf etwa 80°C erhöht, und es wurde etwa 16 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser gegossen. Das getrennte Polymer wurde gründlich mit Wasser gewaschen, bei etwa 30°C unter reduziertem Druck getrocknet. Nach der endgültigen Reinigung bis zum Negativtest auf p-Nitrophenol und p-Toluensulfonsäure (siehe unten) beträgt die Ausbeute 63 %, $\eta_{\text{red}} = 0,51 \text{ dl/g}$.

Beispiel 22 Entschützen von polymeren Benzylestern (allgemeines Verfahren)

[0209] Gemäß dem hier beschriebenen allgemeinen Verfahren zur Herstellung von Co-PEAs und Co-PEURs wurden die Polymere als die Benzylester-Formen gewonnen. Für die Herstellung der entsprechenden Polymere mit freien COOH-Gruppen wurden diese Polymere, welche die Benzylester aufwiesen, einer katalytischen Entbenzylierung unter Verwendung von Wasserstoff-(H₂)Gas und Palladium-(Pd)Schwarz als Katalysator unterzogen. Geeignete Reaktionsbedingungen sind beispielsweise in T. W. Greene, Protecting Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981, J. March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, (2. Auflage), McGraw Hill: New York, 1977, F. Carey und R. Sandberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, (2. Auflage), Plenum: New York, 1977 und den darin angegebenen Literaturhinweisen enthalten.

(A.) Entschützen von polymeren Benzylestern (Co-PEAs)

[0210] Zu einer Lösung des Polymers (Benzylesterform) (10 g) in Ethanol (100 ml) wurde Palladiumschwarz-katalysator (3,0 g) hinzugegeben, und trockener gasförmiger Wasserstoff wurde etwa 10 Stunden bis etwa 20 Stunden durch die Lösung hindurchperlen gelassen. Zum Rühren der Lösung wurde ein Magnetrührer verwendet. Nach Beendigung der katalytischen Hydrogenolyse wurde das Reaktionsgemisch filtriert, und es wurden klare und farblose Lösungen erhalten.

(B.) Entschützen von polymeren Benzylestern (Co-PEURs)

[0211] Zu einer Lösung des Polymers (Benzylesterform) (10 g) in Ethylacetat (100 ml) wurde Palladiumschwarzkatalysator (3,0 g) hinzugegeben, und trockener gasförmiger Wasserstoff wurde etwa 10 Stunden bis etwa 30 Stunden durch die Lösung hindurchperlen gelassen. Zum Rühren der Lösung wurde ein Magnetrührer verwendet. Nach Beendigung der katalytischen Hydrogenolyse wurde das Reaktionsgemisch filtriert, und es wurden klare und farblose Lösungen erhalten.

[0212] Nach Entschützen der Polymere wurde keine wesentliche Änderung des Molekulargewichts oder der Polydispersität festgestellt. Für die Verbindung (2) aus Tabelle 3 (d. h. die Benzylesterform) waren die Molekulargewichtswerte beispielsweise wie folgt: $M_w = 31,300$, $M_n = 21,000$, $M_w/M_n = 1,49$. Nach der Hydrogenolyse lauten die Molekulargewichtswerte: $M_w = 40,900$, $M_n = 28,000$ und $M_w/M_n = 1,46$.

Beispiel 23 Reinigung der Benzylesterpolymere (allgemeines Verfahren)

[0213] Nachdem die Polymere in Wasser ausgefällt wurden und gründlich mit Wasser gewaschen wurden, wurden das Lösungsmittel (DMA) und das p-Toluensulfonsäuresalz von Triethylamin (fast vollständig) entfernt. Die Polymere enthalten jedoch immer noch eine wesentliche Menge an dem Nebenprodukt aus der Polykondensation (z. B. p-Nitrophenol), das wie unten stehend beschrieben entfernt wurde.

(A.) Reinigung von Co-PEAs

[0214] Das oben gewonnene Polymer (10 g) wurde in Ethanol (50 ml, 95 %) gelöst. Die Lösung wurde filtriert, und das Polymer wurde in Ethanolacetat (1,0 l) ausgefällt, wo es sich als teerartige Masse abscheidet, und über Nacht in einem Kühlschrank gelagert. Das Ethylacetat wurde entfernt, und zu der teerartigen Masse wurde eine frische Menge Ethylacetat (1,0 l) hinzugegeben und erneut über Nacht im Kühlschrank gelagert. Dieses Verfahren wurde so lange wiederholt, bis der Test auf p-Nitrophenol (siehe unten) negativ ausfiel. Normalerweise wurden 1 bis 2 Wiederholungen durchgeführt. Nach einer derartigen Behandlung war p-Nitrophenol (das in Ethylacetat löslicher ist als in Wasser) fast vollständig aus den Polymeren entfernt worden. Die erhaltene teerartige Masse wurde getrocknet, in 95 % Ethanol gelöst, in destilliertem Wasser als eine gummiartige Masse ausgefällt und bei etwa 60°C unter reduziertem Druck getrocknet. Die Ausbeuten an gereinigten Co-PEAs betrugen bis zu etwa 97 %.

(B.) Reinigung von Co-PEURs

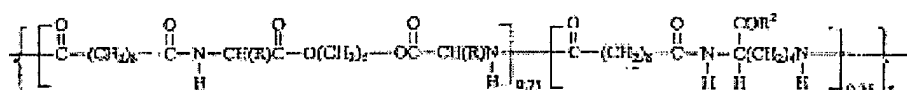
[0215] Das oben erhaltene Polymer (10 g) wurde in Chloroform (100 ml) gelöst, in einem dünnen Film auf die innere Oberfläche eines zylindrischen Glasgefäßes ($d = 400$ bis 500 mm) gegossen, bei Raumtemperatur getrocknet, gründlich mit Wasser gewaschen und erneut getrocknet. Der erhaltene Film wurde in Dimethylformamid (DMF) gelöst und das Polymer in Wasser ausgefällt. Es wurde ein gummiartiges Polymer gewonnen und bei etwa 35°C bis etwa 40°C unter reduziertem Druck getrocknet. Dieses Verfahren wurde mehrmals wiederholt, bis der Test auf p-Nitrophenol (siehe unten) negativ ausfiel. Normalerweise wurden 3 bis 4 Wiederholungen durchgeführt. Nach einer derartigen Behandlung verringerten sich die Co-PEUR-Ausbeuten auf ≤ 80 %, die Viskosität jedoch erhöhte sich, was, wie angenommen wird, auf den Verlust an Fraktionen mit geringem Molekulargewicht zurückzuführen ist.

(C.) Reinigung von entschützten Polymeren (Polysäuren)

[0216] Nach dem Entschützen wurden die Polymere durch Ausfällen aus einer Ethanollösung in Wasser gereinigt. Es wurde eine gummiartige Masse gewonnen und bei Raumtemperatur unter reduziertem Druck getrocknet.

Beispiel 25 Untersuchung der 4-AminoTEMPO-Anlagerung und deren Biodegradation und Freisetzung freier Radikale

[0217] Für diese Untersuchung wurde das Co-PEA der folgenden Struktur gewählt:



(Das Hydrogenolyseprodukt aus Beispiel 2), welches eine ausgezeichnete Elastizität aufwies (Bruchdehnung

ca. 1000 %) und in in-vivo-„Stentversuchen“ verwendet wurde.

[0218] 4-AminoTEMPO (TAM) wurde an diese Polysäure unter Verwendung von Carbonyldiimidazol (Im_2CO) als Kondensationsmittel angelagert. In einem üblichen Verfahren wurde 1 g Polysäure in 10 ml gereinigtem, frisch destilliertem Chloroform gelöst. Ein Moläquivalent Carbonyldiimidazol wurde bei Raumtemperatur hinzugegeben, und es wurde gerührt. Ein Moläquivalent TAM wurde hinzugegeben, 4 h gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gelagert. Die Lösung wurde filtriert und auf eine hydrophobe Oberfläche gegossen. Das Chloroform wurde bis zur Trockenheit verdampft. Der erhaltene Film wurde gründlich mit destilliertem Wasser gewaschen und unter reduziertem Druck bei Raumtemperatur getrocknet. Es wurde ein elastischer, leicht rot-brauner Film gewonnen. Der Grad der TAM-Anlagerung betrug 90 bis 95 %, was durch UV-Spektrofotometrie in Ethanollösung bei 250 nm bestimmt wurde (das Polymer absorbiert bei dieser Wellenlänge nicht).

[0219] Nach der TAM-Anlagerung behielt das Polymer seine elastischen Eigenschaften bei. Es baute sich durch Lipase entsprechend nahezu Biodegradationskinetik nullter Ordnung ab (was ideal ist für Vorrichtungen zur kontrollierten Medikamentenfreisetzung), wobei gleichzeitig die Integrität des Films aufrechterhalten wurde, während sich die Ausgangspolysäure innerhalb von 48 h in leicht basischer Pufferlösung in Anwesenheit von Lipase vollständig abbaute und/oder auflöste. Das Polymer mit TAM-Anlagerung wird als GJ-2(TAM) bezeichnet.

[0220] Für die Untersuchung der Biodegradation wurde der GJ-2(TAM)-Film gewonnen, in 10 ml Chloroform gelöst, und diese Lösung wurde mehrmals auf eine Teflon-Scheibe mit $d = 4$ cm aufgebracht und verdampft, so dass das Gewicht der getrockneten Polymerbeschichtung ca 500 mg betrug. Die Scheibe wurde in eine Lipaselösung eingebracht (4 mg des Enzyms in 10 ml Phosphatpuffer mit pH 7,4; 6 ml des Enzyms wurden in 15 ml des Puffers gelöst — 10 ml wurden für den Biodegradationsversuch verwendet, 5 ml zur Kompensation in UV-Messungen) und bei 37°C in einen Thermostat eingebracht. Die Enzymlösung wurde alle 24 h ausgetauscht. Alle 24 h wurde der Film entfernt, mit Filterpapier getrocknet und gewogen. Die Pufferlösung wurde durch UV-Spektroskopie bei 250 nm analysiert, da die polymeren Degradationsprodukte bei dieser Wellenlänge nicht absorbieren. Dieselbe Enzymlösung wurde für die Kompensation verwendet.

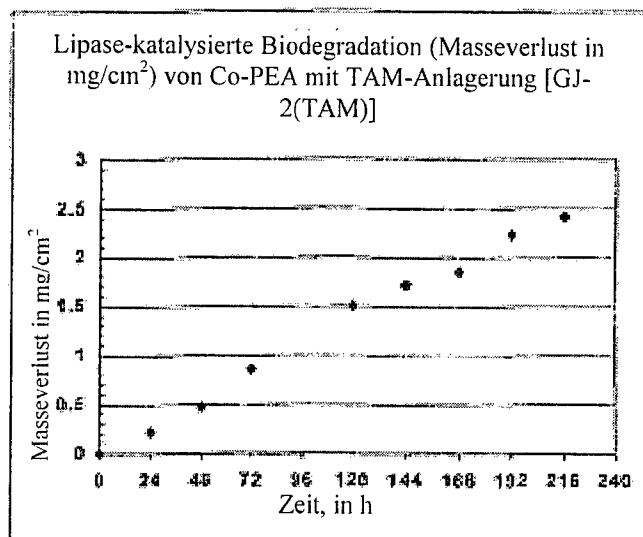
[0221] Die erhaltenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl die Biodegradation (Masseverlust) des Polymers als auch die TAM-Freisetzung sehr nahe an der Kinetik nullter Ordnung liegen.

[0222] Da die Amidbindung, über die das TAM an das Polymer angelagert ist, unter den Biodegradationsbedingungen relativ stabil ist, ist davon auszugehen, dass TAM an den Polymerüberrest abgegeben wird. Gleichzeitig wurde die Kalibrierkurve von TAM in Puffer für quantitative Messungen genutzt. Daher entspricht die TAM-Menge (in mg), die durch UV-Spektroskopie bestimmt wurde, dem freien TAM in mg (in mg/Äquivalent).

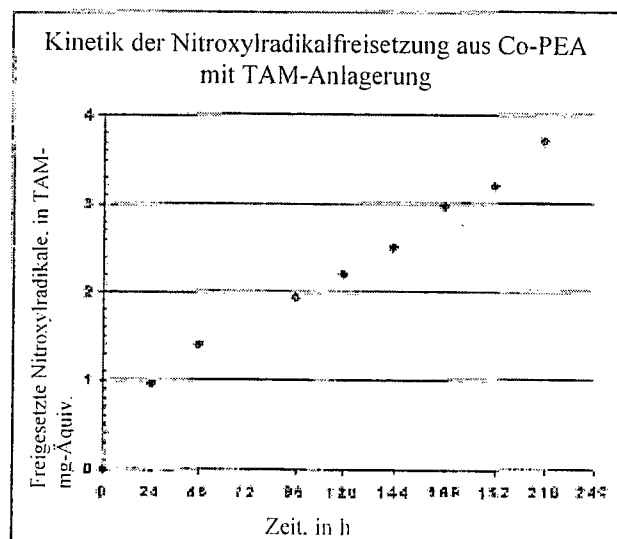
[0223] Nach 216 h (9 Tagen) Biodegradation hatte das Polymer ca. 11 % seiner Masse verloren, und ca. 8 % des angelagerten TAM waren freigesetzt worden. Zusammen mit dem Biodegradations- und dem TAM-Freisetzungs-Profil deutet dies darauf hin, dass die TAM-Freisetzung durch die Erosion des Polymerfilms bestimmt wird.

[0224] Die Ergebnisse der Biodegradation (Masseverlust in mg/cm^2) von 4-Amino-TEMPO (TAM), angelagert an ein erfindungsgemäßes Co-PEA, und der Kinetik der Nitroxyl-Radikalfreisetzung aus 4-AminoTEMPO (TAM), angelagert an ein erfindungsgemäßes Co-PEA, sind in den unten stehenden Diagrammen dargestellt. Diagramm 1 zeigt die Biodegradation (Masseverlust in mg/cm^2) von 4-Amino-TEMPO (TAM), angelagert an eine repräsentative erfindungsgemäße Verbindung. Diagramm 2 zeigt die Kinetik der Nitroxyl-Radikalfreisetzung aus 4-AminoTEMPO (TAM), angelagert an eine repräsentative erfindungsgemäße Verbindung.

0	0
24	0,22
48	0,47
72	0,85
120	1,5
144	1,71
168	185
192	2,23
216	2,42



0	0
24	0,95
48	1,4
96	1,93
120	2,2
144	2,5
168	2,97
192	3,2
216	3,7



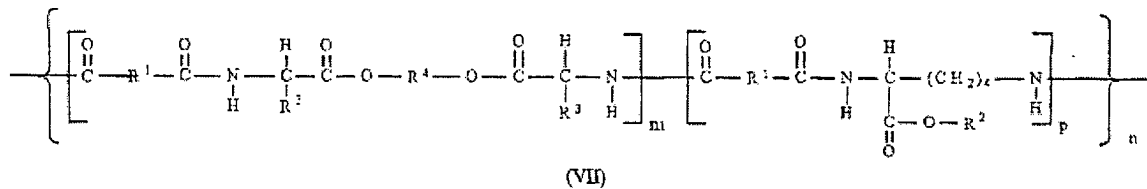
Beispiel 24 Test auf Reinheit (allgemeines Verfahren)

[0225] Das Co-PEA oder Co-PEUR (200 bis 250 mg) wird in einer kochenden 10%igen wässrigen NaOH-Lösung (5,0 ml) gelöst, und die entstandene Lösung wurde unter Anwendung eines UV-VIS-Spektrofotometers (Specord UV-VIS, Carl Zeiss, Jena, 4-ml-Zelle, $l = 1,0 \text{ cm}$) analysiert. Die nicht vorhandene Absorption im Bereich 250 bis 280 nm (TosO) und bei 430 nm ($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}$) deutet darauf hin, dass weder p-Toluensulfonsäure noch p-Nitrophenol in nennenswerten Mengen in der Polymerprobe vorhanden sind. Es ist anzumerken, dass

p-Nitrophenol in basischen Medien im UV-Bereich nicht absorbiert. Daher überlagert dessen Absorption nicht die Absorption von p-Toluensulfonsäure.

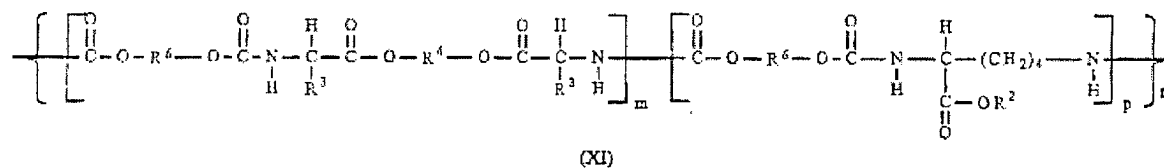
[0226] Die Struktur der gemäß den Beispielen 1 bis 21 hergestellten benzylierten Polymere ist in den unten stehenden Tabellen angegeben.

Beispiel 25 Tabelle I:



Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m	p	n
(1)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	0,75	0,25	75
(2)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	0,75	0,25	65
(3)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-Propyl und Bz	(CH ₂) ₆	0,75 (0,50 + 0,25)	0,25	—
(4)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	0,75 (0,50 + 0,25)	0,25	—
(5)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	0,50	0,50	—
(6)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	0,50	0,50	—
(7)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₈	0,90	0,10	—
(8)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₄	0,90	0,10	—
(9)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	0,90	0,10	—
(10)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₈	0,90	0,10	—
(11)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₁₂	0,90	0,10	—
(12)	(CH ₂) ₁₂	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	0,90	0,10	—

Beispiel 26 Tabelle II:



Verbindung	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m	p	n
(13)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃	0,75	0,25	—
(14)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0,75	0,25	—
(15)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₃	0,75	0,25	112
(16)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0,75	0,25	130
(17)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0,50	0,50	85
(18)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0,90	0,10	115
(19)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₈	(CH ₂) ₃	0,75	0,25	—
(20)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₈	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0,75	0,25	—
(21)	Bz	iso-Propyl	(CH ₂) ₈	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	0,90	0,10	—

[0227] Die physikalischen Eigenschaften der gemäß den Beispielen 1 bis 12 hergestellten Polymere sind in Tabelle III angegeben.

Beispiel 27 Tabelle III:

Verbindung	Ausbeute (%)	η_{red} (dl/g)	Mw	Mn	Mw/Mn (GPC in THF)	B.W.L. (%) ¹	B.W.L. (%) ²	B.W.L. (%) ³	Tg (DSC)
(1)	90	1,30	32.100	27.000	1,19				
(2)	91	1,40	31.300	21.000	1,49	~0	1-2	1-2	
(3)	94	1,40				~0	10	35	
(4)	95	0,77							20,6 °C
(5)	93	1,25							
(6)	95	1,31							
(7)	94	1,21							
(8)	95	1,28							
(9)	96	1,41				~0	12	38	
(10)	97	1,50							27,5 °C
(11)	96	0,68							
(12)	96	1,18							
(13)	63	0,32							
(14)	78	0,58				4,7 ⁴	2,2 ⁵	4,4 ⁶	
(15)	60	0,53	50.000	29.900	1,68	5,0 ⁷	7,3 ⁸	8,2 ⁹	
(16)	68	0,72	61.900	38.500	1,61	0,4 ⁷	5,6 ⁸	8,9 ⁹	
(17)	80	0,45	37.900	22.300	1,70				
(18)	70	0,74	56.500	33.700	1,68				
(19)	84	0,46				0,9 ⁴	2,0 ⁵	3,7 ⁶	
(20)	76	0,42							
(21)	63	0,51							

¹ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 120 h in Phosphatpuffer (pH 7,4).

² B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 120 h in Phosphatpuffer (pH 7,4) mit α -chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer).

³ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 120 h in Phosphatpuffer (pH 7,4) mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer).

⁴ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 240 h in Phosphatpuffer (pH 7,4).

⁵ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 240 h in Phosphatpuffer (pH 7,4) mit α -chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer).

⁶ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 240 h in Phosphatpuffer (pH 7,4) mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer).

⁷ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 180 h in Phosphatpuffer (pH 7,4).

⁸ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 180 h in Phosphatpuffer (pH 7,4) mit α -chymotrypsin (4 mg/10 ml Puffer).

⁹ B.W.L. (%) ist die Biodegradation (Masseverlust in %) bei 37°C nach 180 h in Phosphatpuffer (pH 7,4) mit Lipase (4 mg/10 ml Puffer).

[0228] Die gewonnenen benzylierten Polymere hatten einen hohen Mw-Wert im Bereich von 30.000-60.000 und eine geringe Polydispersität — Mw/Mn = 1,2-1,7 (ermittelt durch GPC für die Polymere. löslich in THF) und besitzen ausgezeichnete Filmbildungseigenschaften. Sie wiesen eine relativ niedrige Glasübergangstemperatur auf (Tg = 9-20°C). Die Polymere sind in üblichen organischen Lösungsmitteln wie Chloroform (sämtliche), Ethanol (Copoly(esteramid)e), Ethylacetat (Copoly(esterurethan)e) und einige von ihnen in THF löslich. Sowohl Co-PEAs als auch Co-PEURs weisen eine relativ hohe Tendenz zu einer in-vitro-Biodegradation auf. Co-PEAs neigen stärker zu einer spezifischen (durch Enzyme katalysierten) Hydrolyse, während Co-PEURs die Tendenz zu sowohl einer spezifischen als auch einer nicht spezifischen (chemischen) Hydrolyse zeigten.

Beispiel 28 Untersuchung der in-vitro-Biodegradation

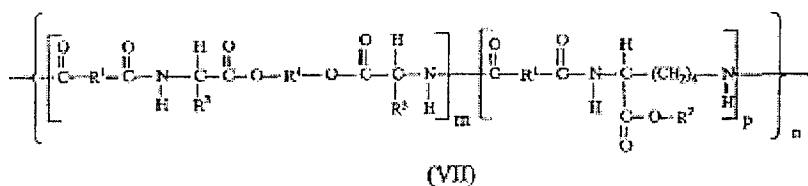
[0229] Untersuchungen zur in-vitro-Biodegradation wurden anhand des Masseverlustes durchgeführt. Standardfilme mit d = 4 cm und m = 450 bis 550mg (reine Filme im Fall von nicht schrumpfendem/n Poly(esteramid)en und Filme auf Teflon-Untergrund im Fall von schrumpfendem/n Poly(esterurethan)en) wurden bei 37°C

in die Glasgefäße eingebracht, die 10 ml 0,2 M Phosphatpufferlösung mit pH = 7,4 enthielten. Die Filme wurden nach einer vorgegebenen Zeit aus den Lösungen entnommen, mit Filterpapier getrocknet und gewogen. Die Puffer- bzw. Enzymlösung wurde alle 24 h ausgetauscht.

[0230] Alle Veröffentlichungen, Patente und Patentdokumente sind hier durch Bezugnahme aufgenommen, als wären sie einzeln durch Bezugnahme aufgenommen. Die Erfindung wurde unter Bezugnahme auf verschiedene besondere und bevorzugte Ausführungsformen und Verfahren beschrieben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass viele Abwandlungen und Modifikationen vorgenommen werden können, sofern sie innerhalb des Geistes und Umfangs der Erfindung bleiben.

Patentansprüche

1. Polymer gemäß der Formel (VII):



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist;

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

jedes R¹ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl ist;

jedes R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkinyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

und jedes R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl ist.

2. Das Polymer nach Anspruch 1, wobei jedes R¹ unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ ist.

3. Das Polymer nach Anspruch 1, wobei jedes R² unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.

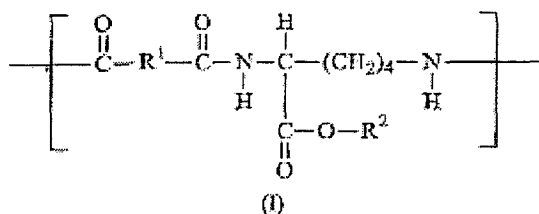
4. Das Polymer nach Anspruch 1, wobei jedes R³ unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.

5. Das Polymer nach Anspruch 1, wobei jedes R⁴ unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ ist.

6. Das Polymer nach Anspruch 1, wobei p/(p + m) etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist.

7. Das Polymer nach Anspruch 1, wobei m/(p + m) etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist.

8. Polymer gemäß der Formel (VII), umfassend eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (I):

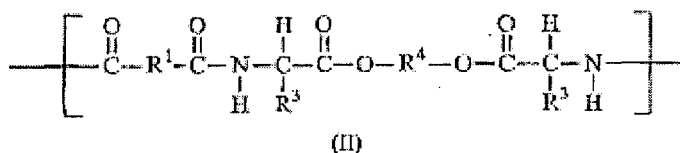


wobei

R¹ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl ist; und

R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

und eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (II):



wobei

jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkinyl oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist; und
 R^4 unabhängig (C_2-C_{20}) alkyl ist.

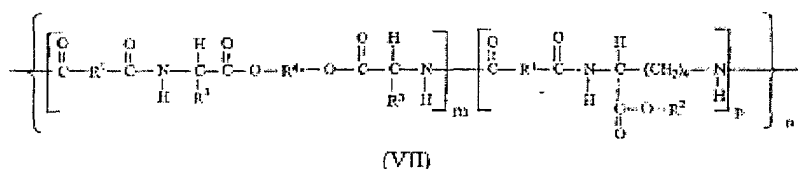
9. Das Polymer nach Anspruch 8, wobei jedes R^1 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist.

10. Das Polymer nach Anspruch 8, wobei jedes R^2 unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.

11. Das Polymer nach Anspruch 8, wobei jedes R^3 unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.

12. Das Polymer nach Anspruch 8, wobei jedes R^4 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist.

13. Das Polymer nach Anspruch 8, das ein Polymer gemäß der Formel (VII) ist:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

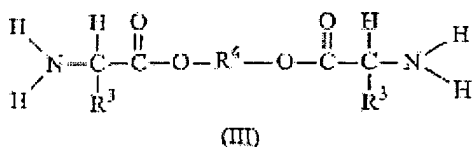
p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist; und

n etwa 50 bis etwa 150 ist.

14. Das Polymer nach Anspruch 13, wobei $p/(p + m)$ etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist.

15. Das Polymer nach Anspruch 13, wobei $m/(p + m)$ etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist.

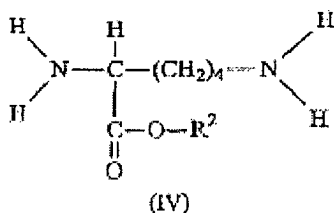
16. Polymer gemäß der Formel (VII), gebildet aus einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):



wobei

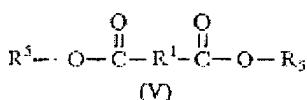
jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkinyl oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist; und

R^4 unabhängig (C_2-C_{20}) alkyl ist; oder eines geeigneten Salzes derselben;
 einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



wobei

R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist; oder eines geeigneten Salzes derselben; und
 einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (V):



wobei

R^1 unabhängig (C_2-C_{20}) alkyl ist; und

jedes R^5 unabhängig (C_6-C_{10}) aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluorme-

thyl oder Trifluormethoxy.

17. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei R^1 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist.

18. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei R^2 unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.

19. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei jedes R^3 unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.

20. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei jedes R^4 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist.

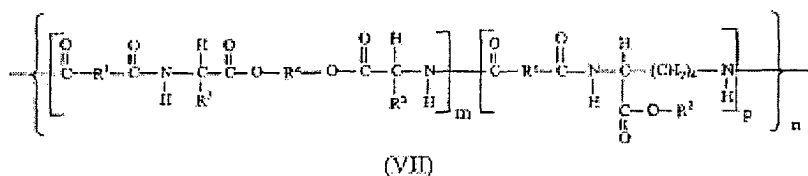
21. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei jedes R^5 p-Nitrophenyl ist.

22. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei die Verbindung gemäß der Formel (III) das Di-p-toluensulfonsäuresalz eines Bis-(L- α -aminosäure)- α,ω -alkylendiester ist.

23. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei die Verbindung gemäß der Formel (IV) das Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-Lysinbenzylester ist.

24. Das Polymer nach Anspruch 16, wobei die Verbindung gemäß der Formel (V) Di-p-nitrophenyladipat, Di-p-nitrophenylsebacinat oder Di-p-nitrophenyldodecyldicarboxylat ist.

25. Das Polymer nach Anspruch 16, das ein Polymer gemäß der Formel (VII) ist:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

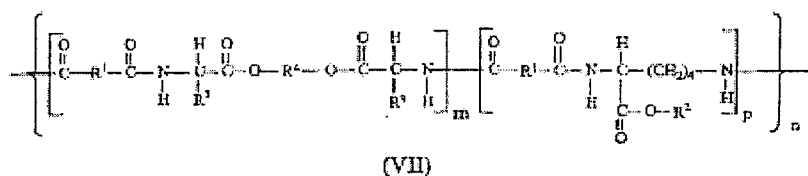
p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist; und

n etwa 50 bis etwa 150 ist.

26. Das Polymer nach Anspruch 25, wobei $p/(p + m)$ etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist.

27. Das Polymer nach Anspruch 25, wobei $m/(p + m)$ etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist.

28. Verfahren zur Herstellung eines Polymers gemäß der Formel (VII):



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist;

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

jedes R^1 unabhängig (C_2-C_{20}) alkyl ist;

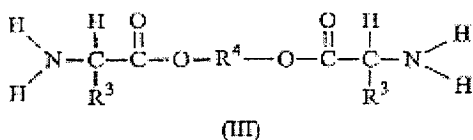
jedes R^2 unabhängig Wasserstoff oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist;

jedes R^3 unabhängig Wasserstoff, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkinyl oder (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl ist;

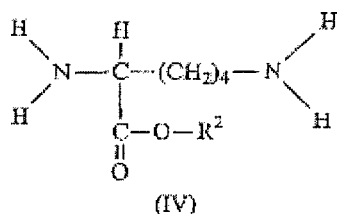
und

jedes R^4 unabhängig (C_2-C_{20}) alkyl ist;

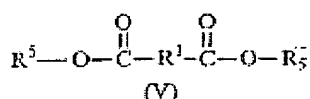
umfassend das In-Kontakt-Bringen mit einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):



oder eines geeigneten Salzes derselben;
einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



oder eines geeigneten Salzes derselben; und
einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (V):



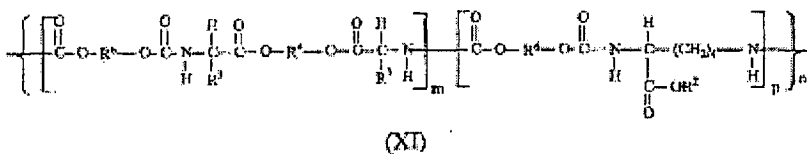
wobei

jedes R⁵ unabhängig (C₆-C₁₀)aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy;

unter geeigneten Bedingungen, um das Polymer gemäß der Formel (VII) zu ergeben.

29. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei jedes R¹ unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ ist.
30. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei jedes R² unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.
31. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei jedes R³ unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.
32. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei jedes R⁴ unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ ist.
33. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei jedes R⁵ p-Nitrophenyl ist.
34. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei die Verbindung gemäß der Formel (III) das Di-p-toluensulfon-säuresalz eines Bis-(L-α-aminosäure)-α,ω-alkylendiesters ist.
35. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei die Verbindung gemäß der Formel (IV) das Di-p-toluensulfon-säuresalz von L-Lysinbenzylester ist.
36. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei die Verbindung gemäß der Formel (V) Di-p-nitrophenyladipat, Di-p-nitrophenylsebacinat oder Di-p-nitrophenyldodecyldicarboxylat ist.
37. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei das In-Kontakt-Bringen in Anwesenheit einer Base erfolgt.
38. Das Verfahren nach Anspruch 37, wobei die Base Triethylamin ist.
39. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei das In-Kontakt-Bringen in Anwesenheit eines Lösungsmittels erfolgt.
40. Das Verfahren nach Anspruch 39, wobei das Lösungsmittel N,N-Dimethylacetamid ist.
41. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei das In-Kontakt-Bringen bei etwa 50°C bis etwa 100°C erfolgt.
42. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei das In-Kontakt-Bringen über etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden erfolgt.
43. Das Verfahren nach Anspruch 28, weiterhin umfassend das Reinigen des Polymers gemäß der Formel (VII).
44. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei p/(p + m) etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist.
45. Das Verfahren nach Anspruch 28, wobei m/(p + m) etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist.

46. Polymer gemäß der Formel (XI):



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist;

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist:

n etwa 50 bis etwa 150 ist:

jedes R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkinyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl ist; und

jedes R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkyl ist.

47. Das Polymer nach Anspruch 46, wobei jedes R² unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.

48. Das Polymer nach Anspruch 46, wobei jedes R^3 unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.

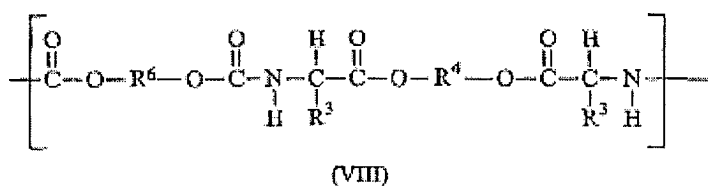
49. Das Polymer nach Anspruch 46, wobei jedes R^4 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist.

50. Das Polymer nach Anspruch 46, wobei jedes R^6 unabhängig $(CH_2)_3$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ ist.

51. Das Polymer nach Anspruch 46, wobei $p/(p + m)$ etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist.

52. Das Polymer nach Anspruch 46, wobei $m/(p + m)$ etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist.

53. Polymer gemäß der Formel (XI), umfassend eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (VIII):



wobei

jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkinyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

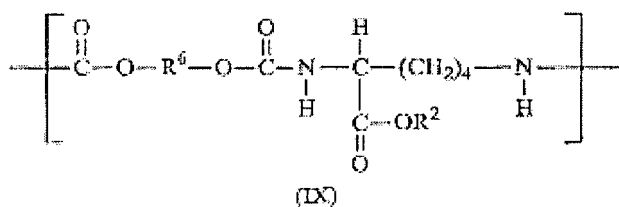
und

R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl ist;

R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkyl ist;

und

eine oder mehr Untereinheiten gemäß der Formel (IX):



wobei

R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist.

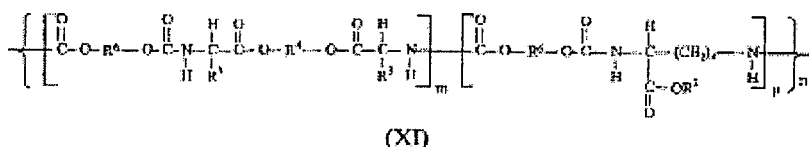
54. Das Polymer nach Anspruch 53, wobei R² unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.

55. Das Polymer nach Anspruch 53, wobei jedes R^3 unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.

56. Das Polymer nach Anspruch 53, wobei jedes R^4 unabhängig $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$ oder $(CH_2)_{12}$ ist.

57. Das Polymer nach Anspruch 53, wobei jedes R^6 unabhängig $(CH_2)_3$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ ist.

58. Das Polymer nach Anspruch 53, das ein Polymer gemäß der Formel (XI) ist:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist:

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist:

n etwa 50 bis etwa 150 ist:

jedes R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

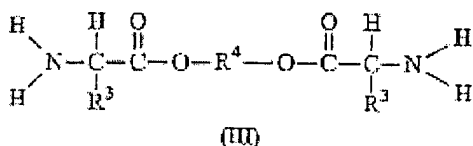
jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkinyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R^4 unabhängig (C_2 - C_{20})alkyl ist:

jedes R⁵ unabhängig (C₆-C₁₀)aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy; und

jedes R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkyl ist.

59. Polymer gemäß der Formel (XI), gebildet aus einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):

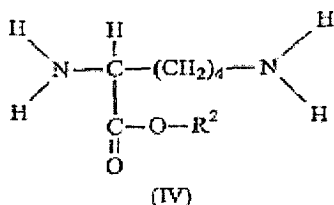


wobei

jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkinyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;
und

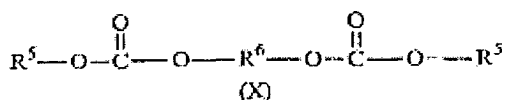
R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl ist; oder eines geeigneten Salzes derselben;

einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



wobei

R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist; oder eines geeigneten Salzes derselben; und einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (X):



wobei

jedes R⁵ unabhängig (C₆-C₁₀)aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy; und

jedes R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkyl ist.

60. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei R^2 unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.

61. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei jedes R^3 unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.

62. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei jedes R⁴ unabhängig (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈ oder (CH₂)₁₂ ist.

63. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei jedes R⁵ p-Nitrophenyl ist.

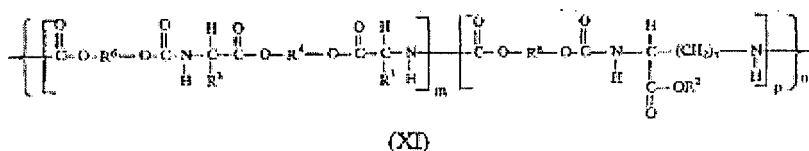
64. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei jedes R^6 unabhängig $(CH_2)_3$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ ist.

65. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei die Verbindung gemäß der Formel (III) das Di-p-toluensulfonsäuresalz eines Bis-(L- α -aminosäure)- α,ω -alkylendiesters ist.

66. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei die Verbindung gemäß der Formel (IV) das Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-Lysinbenzylester ist.

67. Das Polymer nach Anspruch 59, wobei die Verbindung gemäß der Formel (X) 1,3-Bis-(4-nitro-phenoxy-carbonyloxy)-propan oder 2,2'-Bis-4-nitrophenoxy-carbonyloxyethylether ist.

68. Das Polymer nach Anspruch 59, das ein Polymer gemäß der Formel (XI) ist:



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist:

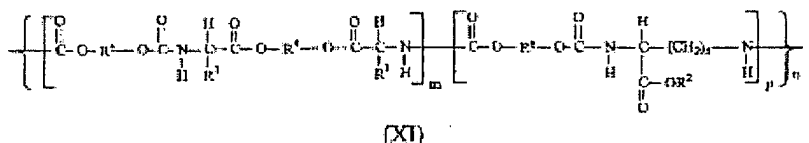
p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist; und

n etwa 50 bis etwa 150 ist.

69. Das Polymer nach Anspruch 68, wobei $p/(p + m)$ etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist.

70. Das Polymer nach Anspruch 68, wobei $m/(p + m)$ etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist.

71. Verfahren zur Herstellung eines Polymers gemäß der Formel (XI):



wobei

m etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist:

p etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist:

n etwa 50 bis etwa 150 ist;

jedes R² unabhängig Wasserstoff oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

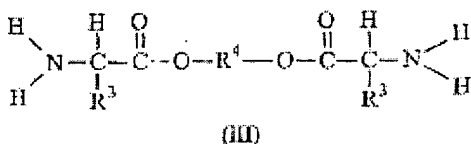
jedes R³ unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkinyl oder (C₆-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl ist;

jedes R⁴ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl ist;

jedes R⁵ unabhängig (C₆-C₁₀)aryl ist, optional substituiert mit einem oder mehr Nitro, Cyano, Halo, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy; und

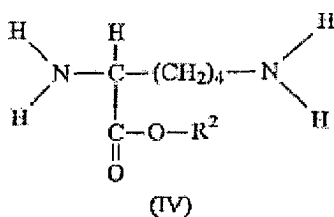
jedes R⁶ unabhängig (C₂-C₂₀)alkyl oder (C₂-C₈)alkyloxy(C₂-C₂₀)alkyl ist;

umfassend das In-Kontakt-Bringen einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (III):

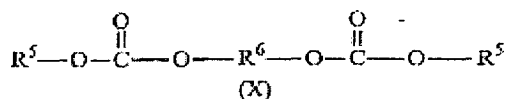


oder eines geeigneten Salzes derselben;

einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (IV):



oder eines geeigneten Salzes derselben; und
einer Menge einer oder mehr Verbindungen gemäß der Formel (X):



unter geeigneten Bedingungen, um das Polymer gemäß der Formel (XI) zu ergeben.

72. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei jedes R^2 unabhängig Wasserstoff oder Benzyl ist.
73. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei jedes R^3 unabhängig iso-Butyl oder Benzyl ist.
74. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei jedes R^4 unabhängig $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$ oder $(\text{CH}_2)_{12}$ ist.
75. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei jedes R^5 p-Nitrophenyl ist.
76. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei jedes R^6 unabhängig $(\text{CH}_2)_3$ oder $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ ist.
77. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei die Verbindung gemäß der Formel (III) das Di-p-toluensulfonsäuresalz eines Bis-(L- α -aminosäure)- α,ω -alkylendiesters ist.
78. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei die Verbindung gemäß der Formel (IV) das Di-p-toluensulfonsäuresalz von L-Lysinbenzylester ist.
79. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei die Verbindung gemäß der Formel (X) 1,3-Bis-(4-nitro-phenoxy-carbonyloxy)-propan oder 2,2'-Bis-4-nitrophenoxycarbonyloxyethylether ist.
80. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei das In-Kontakt-Bringen in Anwesenheit einer Base erfolgt.
81. Das Verfahren nach Anspruch 80, wobei die Base Triethylamin ist.
82. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei das In-Kontakt-Bringen in Anwesenheit eines Lösungsmittels erfolgt.
83. Das Verfahren nach Anspruch 82, wobei das Lösungsmittel N,N-Dimethylacetamid ist.
84. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei das In-Kontakt-Bringen bei etwa 50°C bis etwa 100°C erfolgt.
85. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei das In-Kontakt-Bringen über etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden erfolgt.
86. Das Verfahren nach Anspruch 71, weiterhin umfassend das Reinigen des Polymers gemäß der Formel (XI).
87. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei $p/(p + m)$ etwa 0,9 bis etwa 0,1 ist.
88. Das Verfahren nach Anspruch 71, wobei $m/(p + m)$ etwa 0,1 bis etwa 0,9 ist.
89. Verfahren der Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 70 zur Verwendung als ein Medizinprodukt, ein Pharmazeutikum, ein Träger für kovalente Immobilisierung eines Medikaments oder eine bioaktive Substanz.
90. Verfahren der Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 70 zur Herstellung eines Medizinprodukts, eines Pharmazeutikums, eines Trägers für kovalente Immobilisierung eines Medikaments oder einer bioaktiven Substanz.
91. Polymer gemäß der Formel (VII) nach einem der Ansprüche 1 bis 27, das an ein oder mehr Medikament/e gebunden ist.
92. Das Polymer nach Anspruch 91, wobei ein Rest des Polymers direkt an einen Rest des Medikaments

gebunden ist.

93. Das Polymer nach Anspruch 92, wobei der Rest des Polymers durch ein/en Amid, Ester, Ether, Amino, Keton, Thioether, Sulfinyl, Sulfonyl, Disulfid oder eine direkte Bindung direkt an den Rest des Medikaments gebunden ist.

94. Das Polymer nach Anspruch 92, wobei der Rest des Polymers durch eine der folgenden Bindungen direkt an den Rest des Medikaments gebunden ist: $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$ oder $C-C$, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

95. Das Polymer nach Anspruch 91, wobei ein Rest des Polymers durch einen Linker an einen Rest des Medikaments gebunden ist.

96. Das Polymer nach Anspruch 95, wobei der Linker den Rest des Polymers und den Rest des Medikaments in der Länge um etwa 5 Ångström bis einschließlich etwa 200 Ångström voneinander trennt.

97. Das Polymer nach Anspruch 95, wobei (1) der Rest des Polymers an den Linker gebunden ist und (2) der Linker an den Rest des Medikaments gebunden ist, unabhängig voneinander, durch ein/en Amid, Ester, Ether, Amino, Keton, Thioether, Sulfinyl, Sulfonyl, Disulfid oder eine direkte Bindung.

98. Das Polymer nach Anspruch 95, wobei (1) der Rest des Polymers an den Linker gebunden ist und (2) der Linker an den Rest des Medikaments gebunden ist, unabhängig voneinander, durch eine der folgenden Bindungen: $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$ oder $C-C$, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

99. Das Polymer nach Anspruch 95, wobei der Linker ein divalentes Radikal gemäß der Formel W-A-Q ist, wobei A (C_1-C_{24}) alkyl, (C_2-C_{24}) alkenyl, (C_2-C_{24}) alkinyl, (C_3-C_8) cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) aryl ist, wobei W und Q jeweils unabhängig voneinander $N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $N(R)-$, $-C(=O)-$ sind oder eine direkte Bindung, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

100. Das Polymer nach Anspruch 95, wobei der Linker ein $1,\omega$ -divalentes Radikal ist, gebildet aus einem Peptid oder einer Aminosäure.

101. Das Polymer nach Anspruch 100, wobei das Peptid 2 bis etwa 25 Aminosäuren umfasst.

102. Das Polymer nach Anspruch 100, wobei das Peptid Poly-L-lysin, Poly-L-glutaminsäure, Poly-L-asparaginsäure, Poly-L-histidin, Poly-L-ornithin, Poly-L-serin, Poly-L-threonin, Poly-L-tyrosin, Poly-L-leucin, Poly-L-lysin-L-phenylalanin, Poly-L-arginin oder Poly-L-lysin-L-tyrosin ist.

103. Das Polymer nach Anspruch 91, wobei das eine oder mehr Medikament/e jeweils unabhängig voneinander ist/sind: ein Polynucleotid, Polypeptid, Oligonucleotid, Gentherapiemittel, Nucleotidanalogs, Nucleosidanalogs, Polynucleinsäurefänger, therapeutischer Antikörper, Abciximab, entzündungshemmendes Mittel, Blut-Modifizierungsmittel, Antithrombozytenmittel, Antikoagulationsmittel, Immunsuppressivum, Antineoplasstikum, krebsvorbeugendes Mittel, Antizellproliferationsmittel oder Stickstoffoxid freisetzendes Mittel.

104. Formulierung, umfassend ein Polymer gemäß der Formel (VII) nach einem der Ansprüche 1 bis 27 und ein oder mehr Medikament/e.

105. Die Formulierung nach Anspruch 104, wobei das eine oder mehr Medikament/e jeweils unabhängig voneinander ist/sind: ein Polynucleotid, Polypeptid, Oligonucleotid, Gentherapiemittel, Nucleotidanalogs, Nucleosidanalogs, Polynucleinsäurefänger, therapeutischer Antikörper, Abciximab, entzündungshemmendes Mittel, Blut-Modifizierungsmittel, Antithrombozytenmittel, Antikoagulationsmittel, Immunsuppressivum, Antineoplastikum, krebsvorbeugendes Mittel, Antizellproliferationsmittel oder Stickstoffoxid freisetzendes Mittel.

106. Verfahren der Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 91 bis 102 zur Verwendung als ein Medizinprodukt, ein Pharmazeutikum, ein Träger für kovalente Immobilisierung eines Medikaments oder eine bioaktive Substanz.

107. Verfahren der Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 91 bis 102 zur Herstellung eines Medizinprodukts, eines Pharmazeutikums, eines Trägers für kovalente Immobilisierung eines Medika-

ments oder einer bioaktiven Substanz.

108. Polymer gemäß der Formel (XI) nach einem der Ansprüche 46 bis 70, das an ein oder mehr Medikament/e gebunden ist.

109. Das Polymer nach Anspruch 108, wobei ein Rest des Polymers direkt an einen Rest des Medikaments gebunden ist.

110. Das Polymer nach Anspruch 109, wobei der Rest des Polymers durch ein/en Amid, Ester, Ether, Amino, Keton, Thioether, Sulfinyl, Sulfonyl, Disulfid oder eine direkte Bindung direkt an den Rest des Medikaments gebunden ist.

111. Das Polymer nach Anspruch 108, wobei der Rest des Polymers durch eine der folgenden Bindungen direkt an den Rest des Medikaments gebunden ist: $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$ oder $C-C$, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

112. Das Polymer nach Anspruch 108, wobei ein Rest des Polymers durch einen Linker an einen Rest des Medikaments gebunden ist.

113. Das Polymer nach Anspruch 112, wobei der Linker den Rest des Polymers und den Rest des Medikaments in der Länge um etwa 5 Ångström bis etwa 200 Ångström voneinander trennt.

114. Das Polymer nach Anspruch 112, wobei (1) der Rest des Polymers an den Linker gebunden ist und (2) der Linker an den Rest des Medikaments gebunden ist, unabhängig voneinander, durch ein/en Amid, Ester, Ether, Amino, Keton, Thioether, Sulfinyl, Sulfonyl, Disulfid oder eine direkte Bindung.

115. Das Polymer nach Anspruch 112, wobei (1) der Rest des Polymers an den Linker gebunden ist und (2) der Linker an den Rest des Medikaments gebunden ist, unabhängig voneinander, durch eine der folgenden Bindungen: $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$ oder $C-C$, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

116. Das Polymer nach Anspruch 112, wobei der Linker ein divalentendes Radikal gemäß der Formel $W-A-Q$ ist, wobei A (C_1-C_{24}) alkyl, (C_2-C_{24}) alkenyl, (C_2-C_{24}) alkinyl, (C_3-C_8) cycloalkyl oder (C_6-C_{10}) aryl ist, wobei W und Q jeweils unabhängig voneinander $N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $N(R)-$, $-C(=O)-$ sind oder eine direkte Bindung, wobei jedes R unabhängig H oder (C_1-C_6) alkyl ist.

117. Das Polymer nach Anspruch 112, wobei der Linker ein $1,\omega$ -divalentendes Radikal ist, gebildet aus einem Peptid oder einer Aminosäure.

118. Das Polymer nach Anspruch 117, wobei das Peptid 2 bis etwa 25 Aminosäuren umfasst.

119. Das Polymer nach Anspruch 117, wobei das Peptid Poly-L-lysin, Poly-L-glutaminsäure, Poly-L-asparaginsäure, Poly-L-histidin, Poly-L-ornithin, Poly-L-serin, Poly-L-threonin, Poly-L-tyrosin, Poly-L-leucin, Poly-L-lysin-L-phenylalanin, Poly-L-arginin oder Poly-L-lysin-L-tyrosin ist.

120. Das Polymer nach Anspruch 108, wobei das eine oder mehr Medikament/e jeweils unabhängig voneinander ist/sind: ein Polynucleotid, Polypeptid, Oligonucleotid, Gentherapiemittel, Nucleotidanalogs, Nucleosidanalogs, Polynucleinsäurefänger, therapeutischer Antikörper, Abciximab, entzündungshemmendes Mittel, Blut-Modifizierungsmittel, Antithrombozytenmittel, Antikoagulationsmittel, Immunsuppressivum, Antineoplastikum, krebsvorbeugendes Mittel, Antizellproliferationsmittel oder Stickstoffoxid freisetzendes Mittel.

121. Formulierung, umfassend ein Polymer gemäß der Formel (XI) nach einem der Ansprüche 46 bis 70 und ein oder mehr Medikament/e.

122. Die Formulierung nach Anspruch 119, wobei das eine oder mehr Medikament/e jeweils unabhängig voneinander ist/sind: ein Polynucleotid, Polypeptid, Oligonucleotid, Gentherapiemittel, Nucleotidanalogs, Nucleosidanalogs, Polynucleinsäurefänger, therapeutischer Antikörper, Abciximab, entzündungshemmendes Mittel, Blut-Modifizierungsmittel, Antithrombozytenmittel, Antikoagulationsmittel, Immunsuppressivum, Antineoplastikum, krebsvorbeugendes Mittel, Antizellproliferationsmittel oder Stickstoffoxid freisetzendes Mittel.

123. Verfahren der Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 103 bis 114 zur Verwendung als ein Medizinprodukt, ein Pharmazeutikum, ein Träger für kovalente Immobilisierung eines Medikaments oder eine bioaktive Substanz.

124. Verfahren der Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 103 bis 114 zur Herstellung eines Medizinprodukts, eines Pharmazeutikums, eines Trägers für kovalente Immobilisierung eines Medikaments oder einer bioaktiven Substanz.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen