

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 7 月 24 日 (24.07.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/110867 A1

(51) 国际专利分类号:

C08G 65/32 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
C08G 65/28 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
C08G 65/329 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/073463

(22) 国际申请日: 2013 年 3 月 29 日 (29.03.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201310020124.1 2013 年 1 月 17 日 (17.01.2013) CN
201310017350.4 2013 年 1 月 17 日 (17.01.2013) CN

(71) 申请人: 厦门赛诺邦格生物科技有限公司 (XIAMEN SINOPEG BIOTECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国福建省厦门市厦门火炬高新区翔安产业区建业楼 D 栋 805, Fujian 361100 (CN)。

(72) 发明人: 翁文桂 (WENG, Wengui); 中国福建省厦门市厦门火炬高新区翔安产业区建业楼 D 栋 805, Fujian 361100 (CN)。 刘超 (LIU, Chao); 中国福建省

厦门市厦门火炬高新区翔安产业区建业楼 D 栋 805, Fujian 361100 (CN)。 廖金城 (LIAO, Jincheng); 中国福建省厦门市厦门火炬高新区翔安产业区建业楼 D 栋 805, Fujian 361100 (CN)。 袁金春 (YUAN, Jinchun); 中国福建省厦门市厦门火炬高新区翔安产业区建业楼 D 栋 805, Fujian 361100 (CN)。

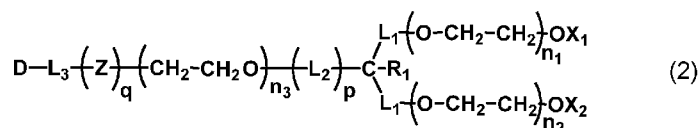
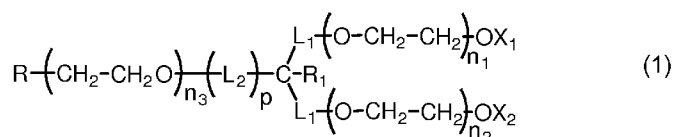
(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市北三环东路 36 号北京环球贸易中心 C 座 16 层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: MONOFUNCTIONAL BRANCHED POLYETHYLENEGLYCOL AND BIO-RELATED SUBSTANCE MODIFIED BY SAME

(54) 发明名称: 一种单一官能化的支化聚乙二醇及其修饰的生物相关物质



(57) Abstract: Disclosed are a monofunctional branched polyethyleneglycol and a bio-related substance modified by same. The general formula of the monofunctional branched polyethyleneglycol is shown in Formula (1), and the general formula of the bio-related substance modified by the polyethyleneglycol is shown in Formula (2), wherein X₁ and X₂ are respectively an alkyl group with 1 to 20 carbon atoms; n₁ and n₂ are respectively an integer ranging from 1 to 1000; n₃ is an integer ranging from 11 to 1000; L₁ and L₂ are respectively a linking group stably existing in illumination, enzyme, acidic, or alkaline conditions; p is 0 or 1, and q is 0 or 1; R₁ is a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 20 carbon atoms; D is the bio-related substance; and Z is a linking group, through which a functional group capable of reacting with the bio-related substance is linked to a symmetric axis polyethyleneglycol main chain. The bio-related substance modified by the polyethyleneglycol maintains good biological activity, and has good solubility and long metabolic half-life in an organism.

(57) 摘要:

[见续页]



WO 2014/110867 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

本发明公开一种单一官能化的支化聚乙二醇及其修饰的生物相关物质。所述单一官能化的支化聚乙二醇的通式如式(1)所示, 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质的通式如式(2)所示, 其中, X_1 、 X_2 为具有 1 至 20 个碳原子的烃基; n_1 、 n_2 为 1~1000 的整数; n_3 为 11~1000 的整数; L_1 、 L_2 为在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的连接基团; p 为 0 或 1、 q 为 0 或 1; R_1 为氢原子或具有 1 至 20 个碳的烃基; D 为生物相关物质; Z 为连接基团, 能与生物相关物质反应的官能团通过该连接基团连接于对称轴聚乙二醇主链上。所述聚乙二醇修饰的生物相关物质保持了良好的生物活性, 且具有更好的溶解性、更长的生物体内代谢半衰期。

说明书

一种单一官能化的支化聚乙二醇及其修饰的生物相关物质

技术领域

本发明涉及高分子合成领域，特别涉及一种单一官能化的支化聚乙二醇及其修饰的生物相关物质。

背景技术

聚乙二醇化 (PEGylation) 是药物修饰的重要手段之一。其中，官能化聚乙二醇 (PEG) 可以利用其含有的活性基团与药物分子 (包括蛋白药物和有机小分子药物)、肽类、糖类、脂类、寡核苷酸、亲和配体、辅因子、脂质体以及生物材料等通过共价键进行偶联，实现对药物和其他生物相关物质的聚乙二醇修饰。经修饰后的药物分子将具备聚乙二醇的许多优良性质 (如亲水性、柔性、抗凝血性等)。同时，由于聚乙二醇的空间排斥效应，聚乙二醇修饰后的药物避免肾小球的过滤生物反应如免疫反应，使其比未修饰的药物在血液中有更长的半衰期。例如：Greenwald 等人 (J. Org. Chem. 1995, 331-336) 通过与聚乙二醇偶联的手段修饰紫杉醇，增加其水溶性。

但是在不减少药物活性的前提下，需要足够大分子量的聚乙二醇来充分改善药物在体内的状态，增强亲水性、延长半衰期、提高抗免疫性等，而在蛋白质和其他生物分子中，可用于修饰的活性官能团比较少，为了获得足够大分子量的聚乙二醇，蛋白质与聚乙二醇的连接就显得特别的重要。相对于相同分子量的线性聚乙二醇，由于具有特殊的分子形态，带支链的聚乙二醇可以在药物的表层形成一层伞形的保护层，增大了药物分子周围的空间位阻，比线性聚乙二醇能更有效地阻止体内其它大分子物质对药物的进攻，减少了药物在生物体内失活或被酶水解的程度，延长了药物在体内的作用时间。

自 1995 年，Monfardini 将两根线性甲氧基聚乙二醇分别接到赖氨酸的两个氨基上得到两臂的分叉型 (V 型) 聚乙二醇，再将赖氨酸的羧基活化成琥珀酰亚胺活性酯，并用于蛋白质修饰研究 (Bioconjugate Chem. 1995, 6, 62-69) 以后，这种方法被推广为最普遍的制备单一官能化的支化聚乙二醇及其药物衍生物的方法，并已经在三种商业化的药物中得到应用。但是这个方法存在合成周期长、合成效率低、产物在碱性条件下不稳定的缺点。除此以外，由于赖氨酸中两个氨基的不对称性，必然导致在修饰过程中产生差异性，导致部分单修饰副产物或加入大过量的聚乙二醇，增加了纯化的困难和成本。

并且，在聚乙二醇修饰干扰素 α 中，干扰素 α 与聚乙二醇通过三个尿烷和酰胺键进行结合，而这些键在碱性条件下或贮存期间易于水解，可能导致部分支链被水解，影响药物的性质和应用。

此外，文献报道的多臂星型聚乙二醇 (PEG) 的合成也可由多活性官能团小分子同时引发制备得到，这些聚合物的结构都具有良好的规整性，较低的分子量单分散性。例如，以 2-羟甲基-1,3 丙二醇、季戊四醇等多羟基小分子都可以作为引发剂得到多臂星型 PEG (Macromolecules 2000, 33, 5418-5426)，Gnanou 等则制备了 Dendrimer 结构的聚乙二醇 (Polymer 2003, 44, 5067-5074)。然而，这些多臂聚乙二醇中每条臂的端基往往含有相同的羟基官能团，不能进行特异性反应。

因此，有必要开发易于制备的单一官能化且产品参数易控的聚乙二醇及其制备方法，以便获得单一官能化的聚乙二醇修饰的生物相关物质。

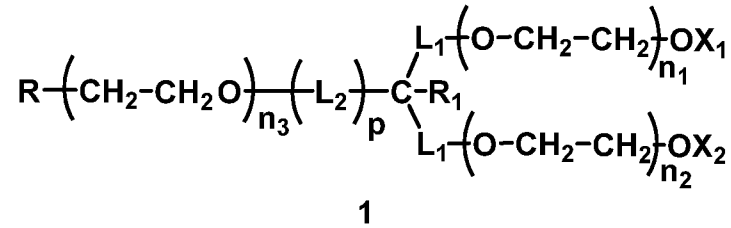
发明内容

本发明的发明目的,是为了克服现有技术的不足,提供单一官能化的支化聚乙二醇。该单一官能化的支化聚乙二醇解决传统多臂聚乙二醇在药物修饰应用中的缺陷,并且可以在较温和的条件下对生物相关物质进行修饰,修饰率高、副产物少、活性保持度高等优点。

进一步的,本发明还提供一种上述聚乙二醇修饰的生物相关物质。

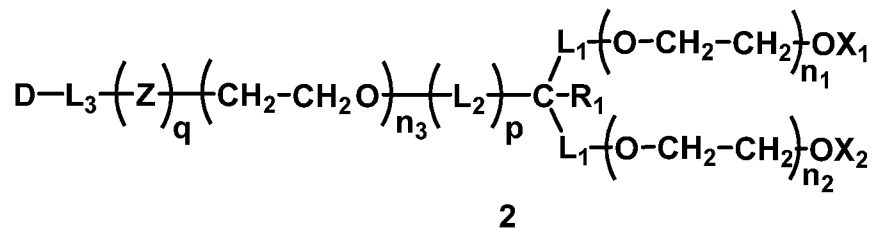
本发明的上述目的通过如下技术方案予以实现:

一种单一官能化的支化聚乙二醇,所述单一官能化的支化聚乙二醇的通式如式(1)所示:



其中, X_1 、 X_2 各自独立地为具有 1 至 20 个碳原子的烃基; n_1 、 n_2 各自独立地为 1~1000 的整数; n_3 为 11~1000 的整数; L_1 、 L_2 为在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的连接基团; p 为 0 或 1; R_1 为氢原子或至少具有 1 至 20 个碳的烃基; R 为功能性基团。

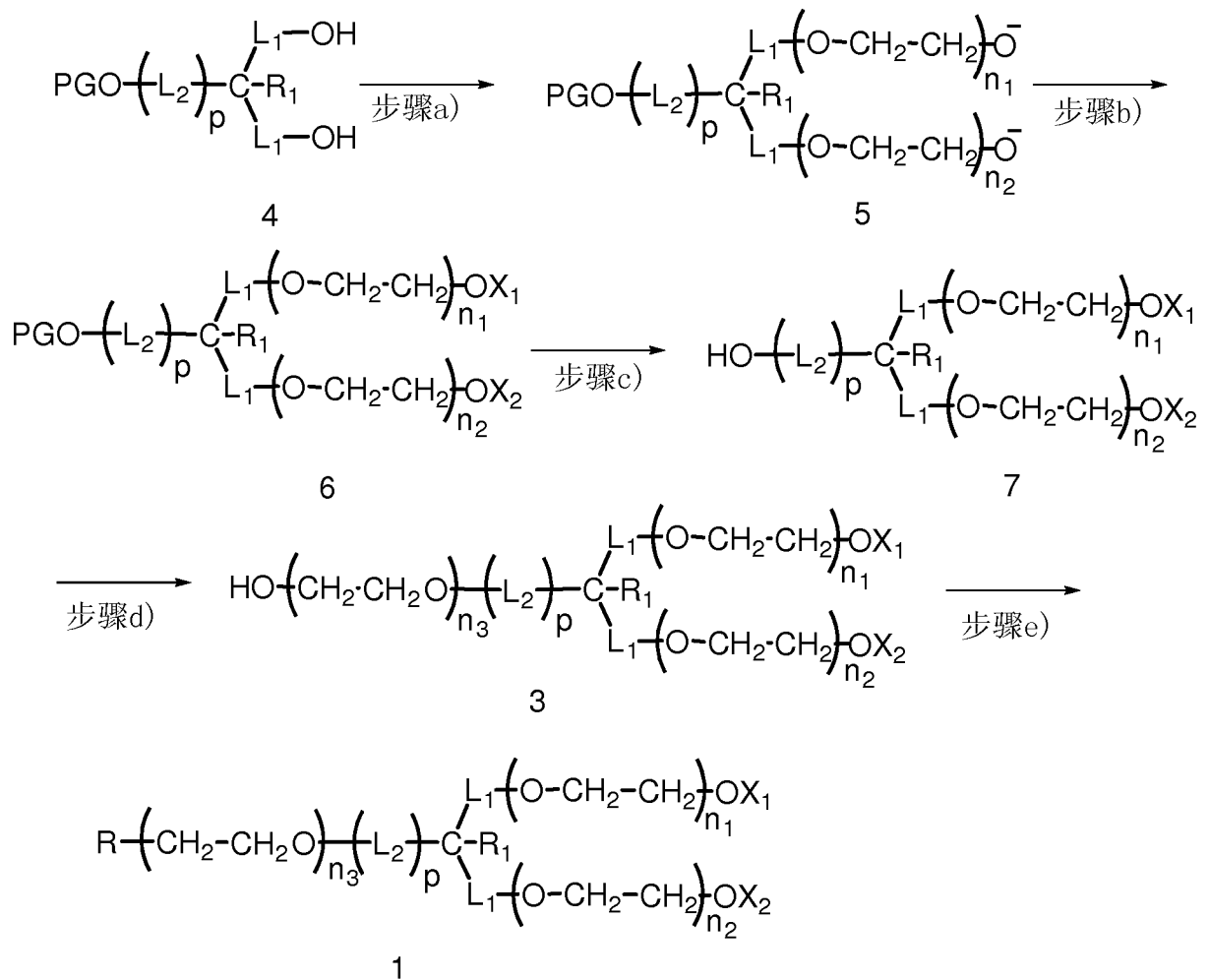
一种聚乙二醇修饰的生物相关物质,所述聚乙二醇修饰的生物相关物质具有如通式(2)所示的化学结构:



由通式(1)的单一官能化的支化聚乙二醇通过官能团 R 与生物相关物质上的反应基团反应,生成具有通式(2)所述结构的聚乙二醇修饰的生物相关物质。其中, X_1 、 X_2 各自独立地为具有 1 至 20 个碳原子的烃基; n_1 、 n_2 各自独立地为 1~1000 的整数; n_3 为 11~1000 的整数; L_1 、 L_2 为在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的连接基团; p 为 0 或 1, q 为 0 或 1; R_1 为氢原子或具有 1 至 20 个碳的烃基; D 为生物相关物质; Z 为连接基团,能与生物相关物质反应的官能团通过该连接基团 Z 连接于对称轴聚乙二醇主链上并与生物相关物质发生化学反应,形成残基 L_3 。

一种所述单一官能化的支化聚乙二醇的制备方法,包括如下步骤:

- a) 以含有对称羟基的小分子引发剂(4)与碱组成共引发体系,引发环氧乙烷聚合,生成两条分支链,并进行分支链末端去质子化,得到中间体(5);
- b) 对步骤a)所得中间体(5)的两条分支链进行封端,得到中间体(6);
- c) 对步骤b)所得中间体(6)的对称轴末端羟基的脱保护,得到中间体(7);
- d) 在步骤c)所得中间体(7)的对称轴端羟基上聚合环氧乙烷,生成对称轴主链,质子化后得到中间体(3);
- e) 对步骤d)所得中间体(3)进行对称轴主链末端的官能化修饰,得到式(1)所述单一官能化的支化聚乙二醇;



其中, PG 为羟基保护基团, 可以为硅醚、苄基、缩醛、缩酮或叔丁基; X_1 、 X_2 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 L_1 、 L_2 、 p 、 R_1 的定义与通式 (1) 中相同。

所述单一官能化的支化聚乙二醇可以应用于生物相关物质的修饰。

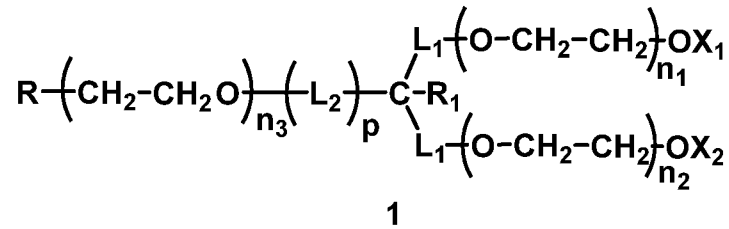
与现有技术相比, 本发明具有如下有益效果:

本发明所述单一官能化的支化聚乙二醇中, 活性官能团设置在对称轴链的端点。相对于现有的聚乙二醇衍生物, 所述单一官能化的支化聚乙二醇的活性基团的位阻小, 便于官能团转化和生物相关物质修饰, 可以在更温和的条件下反应, 提高修饰率、减少副产物和使生物相关物质的活性得到更好的保持。同时本发明所提供的制备方法中, 小分子引发剂中对称结构两个羟基的反应活性相同, 聚合反应中, 链增长的速度接近, 得到聚合度接近或相同的两条分支链, 减少聚乙二醇支链差异性, 增强生物相关物质修饰的可重复性和活性的稳定性, 此外, 可简单并精确地控制对称轴主链和分支链的分子量和调节结构, 节约合成时间、降低纯化难度。

所述单一官能化的聚乙二醇修饰的生物相关物质, 具有良好的生物活性, 且具有更好的溶解性、更长的生物体内代谢半衰期。所述单一官能化的聚乙二醇修饰的生物相关物质在制备过程中采用的单一官能化的支化聚乙二醇活性基团的位阻小, 便于官能团转化和生物相关物质修饰, 可以在更温和的条件下反应, 提高修饰率、减少副产物和使生物相关物质的活性得到更好的保持。

具体实施方式

一种单一官能化的支化聚乙二醇, 所述单一官能化的支化聚乙二醇的通式如式 (1) 所示:



其中, X_1 、 X_2 为具有 1 至 20 个碳原子的烃基; n_1 、 n_2 为 1~1000 的整数; n_3 为 11~1000 的整数; L_1 、 L_2 为在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的连接基团; p 为 0 或 1; R_1 为氢原子或至少具有 1 至 20 个碳的烃基; R 为功能性基团。

其中, X_1 、 X_2 可以是相同或不同。所述 X_1 、 X_2 优选为具有 1 至 10 个碳原子的烃基。所述 X_1 、 X_2 优选为具有 1 至 5 个碳原子的烃基。所述 X_1 、 X_2 优选为甲基、乙基、丙基、丙烯基、丙炔基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、庚基、2-乙基己基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、苄基或丁基苯基。所述 X_1 、 X_2 所述最优选为甲基。

L_1 、 L_2 分别是对称分叉点连接分支链、对称轴主链聚乙二醇的基团, 可以是直链或带支链基团, 其中, 所述 L_1 、 L_2 优选为具有 1 至 20 个碳原子的二价烃基。

其中, 所述 L_1 、 L_2 优选为含有在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的醚基、硫醚基、酰胺基、双键、三键或二级氨基的具有 1 至 20 个碳原子的二价烃基。

其中, 所述 L_1 、 L_2 优选为为烃基或含醚键或酰胺键的具有 1 至 20 个碳原子的烃基。

其中, 所述 R_1 优选为氢原子、具有 1 至 20 个碳的烃基或含在阴离子聚合条件下稳定存在的修饰基团的具有 1 至 20 个碳的烃基。

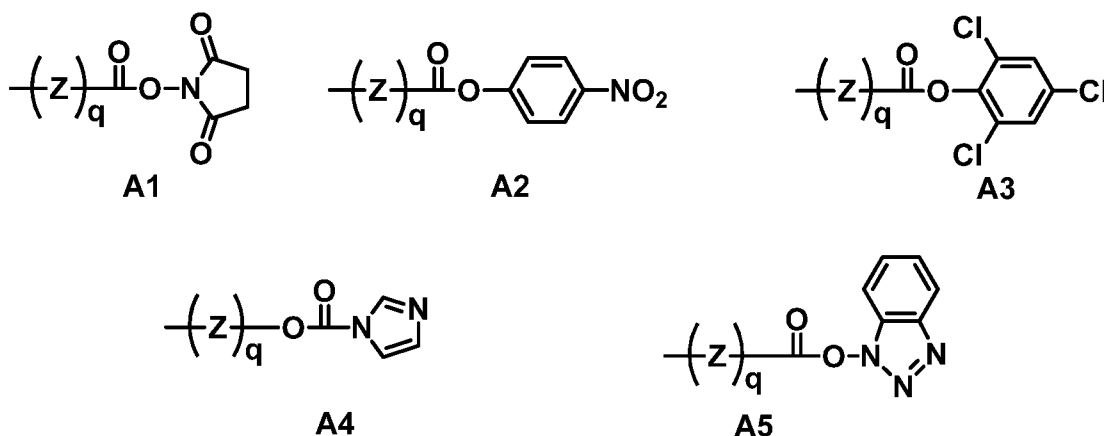
其中, 所述在阴离子聚合条件下稳定存在的修饰基团为酯基、尿烷基、酰胺基、醚基、双键、三键、碳酸酯基或叔胺基。

其中, 所述 R_1 优选为氢原子或具有 1 至 20 个碳的烃基。

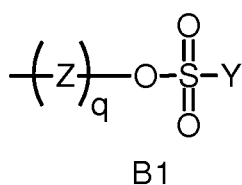
R_1 中, 所述烃基优选为甲基、乙基、1-丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、丙烯基或苄基。

其中所述 R 为功能性基团, 优选能与生物相关物质相互反应的功能性基团。所述生物相关物质包括生物相关物质及改性的生物相关物质。其中, R 包括但不限于以下几类:

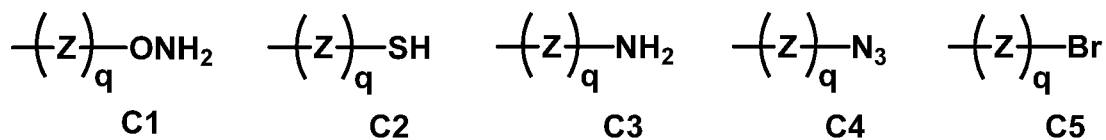
类 A:



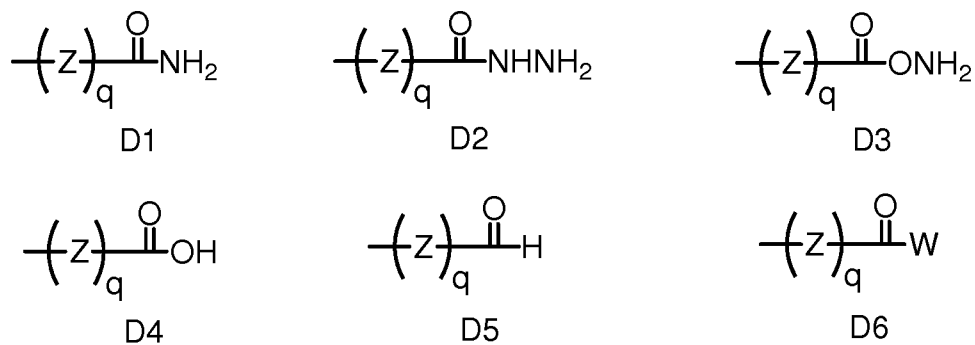
类 B:



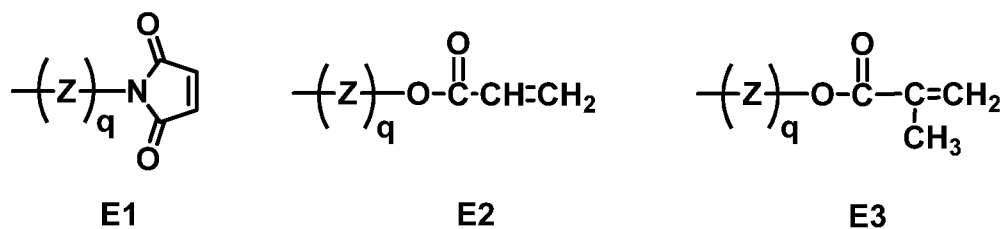
类 C:



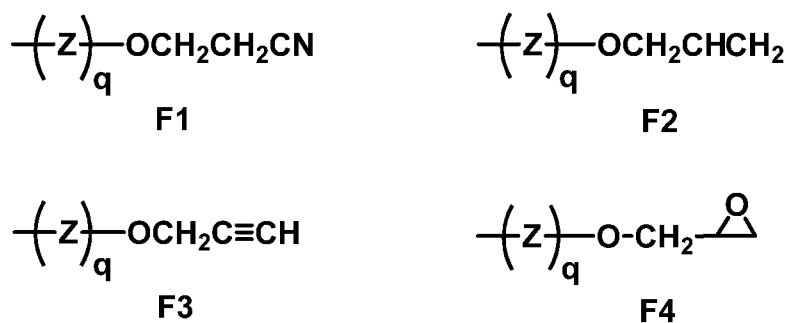
类 D:



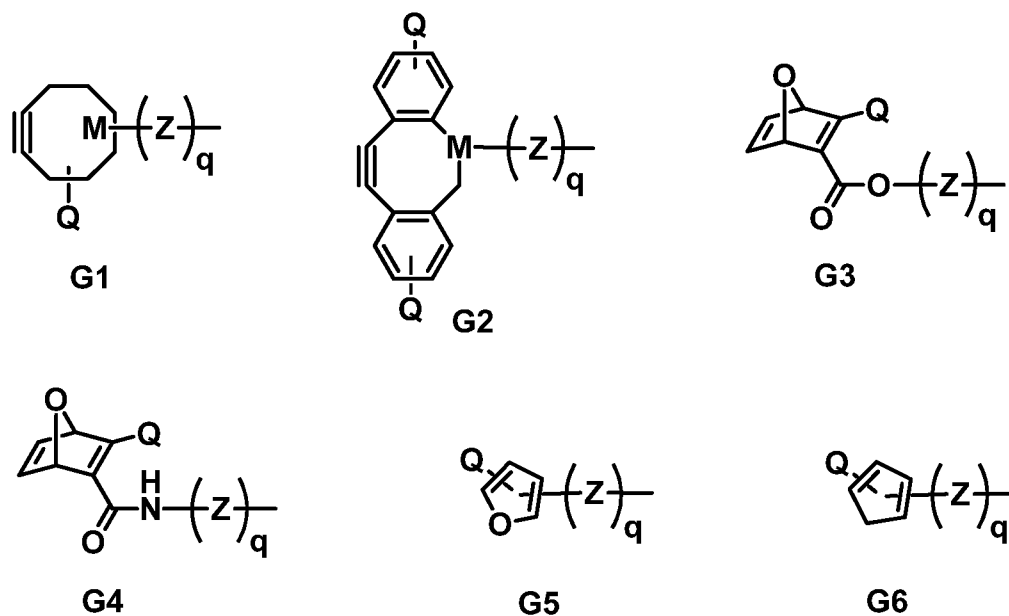
类 E:



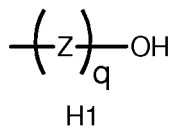
类 F:



类 G:



类 H:



上述类 A~类 H 中, Z 为聚乙二醇和功能性基团之间的共价键连接基团, 没有特别限制; q 为 0 或 1。其中, Z 可以为亚烷基或含有酯基、尿烷基、酰胺基、醚基、双键、三键、碳酸酯基或仲胺基等在光照、酶、酸性、碱性条件下稳定存在基团的亚烷基。其中, Z 优选为亚烷基或含醚键、酰胺键、仲氨基的亚烷基。所述亚烷基优选为亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、异亚丙基、亚丁基、亚戊基以及亚己基。

上述类 B 中, Y 为具有 1 至 10 个碳原子的烃基或包括氟原子的具有 1 至 10 个碳原子的烃基。其中, 所述 Y 优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基。其中, 所述 Y 优选为甲基、对甲基苯基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、乙烯基。

上述类 D 中, 所述 W 为卤原子。所述 W 优选为 Br 或 Cl。

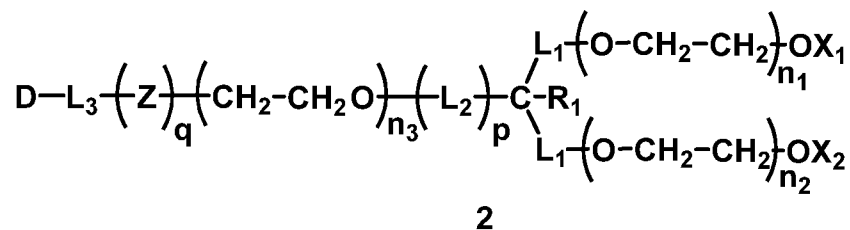
上述类 G 中, 所述 Q 没有特别限制, 只要有助于不饱和键电子的诱导、共轭效应即可。当 Q 处于环上时, 可以是一个或多个。所述 Q 优选为氢原子、卤素、卤代烷、烷氧基、羰基化合物、硝基化合物。所述 Q 优选为氢原子、氟原子、三氟甲基或甲氧基。

上述类 G 中, 所述 M 是环上连接 Z 的原子, 所述 M 可以是碳原子或氮原子。

所述 n_1 、 n_2 表示两个分支链的聚合度, 其中, 所述 n_1 、 n_2 优选为 10~800 的整数。所述 n_1 、 n_2 更优选为 25~800 的整数。所述 n_1 、 n_2 更优选为 50~500 的整数。

所述 n_3 表示对称轴主链的聚合度, 其中, 所述 n_3 优选为 11~800 的整数。所述 n_3 更优选为 11~500 的整数。其中, 所述 n_3 更优选为 11~200 的整数。

一种聚乙二醇修饰的生物相关物质, 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质具有如通式 (2) 所示的化学结构:



由通式 (1) 的单一官能化的支化聚乙二醇通过官能团 R 与生物相关物质上的反应基团反应, 生成具有通式 (2) 所述结构的聚乙二醇修饰的生物相关物质。

所述生物相关物质上的反应基团可以为氨基、巯基、不饱和键、羧基等。

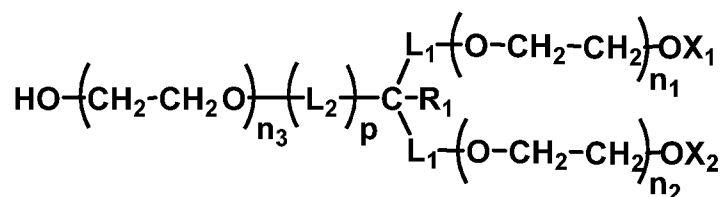
其中, 所述 L_3 为连接生物相关物质以及聚乙二醇的共价键基团, L_3 为对称轴聚乙二醇主链所带能与生物相关物质反应的官能团在与生物相关物质反应后的残基, 该连接基团没有特别限制。

其中, 所述 L_3 可以为三氮唑、异恶唑、醚基、酰胺基、亚酰胺基、亚胺基、仲氨基、叔胺基、硫酯基、硫醚基、二硫基、尿烷基、硫代碳酸酯基、磺酸酯基、磺酰胺基、氨基甲酸酯基、酪氨酸基、半胱氨酸基、组氨酸基或其组合。

其中, 所述 D 代表生物相关物质, 包括但不限于以下物质: 多肽、蛋白质、酶、小分子药物、染料、脂质体、核苷、核苷酸、寡核苷酸、多核苷酸、核酸、多糖、甾体化合物、脂类化合物、磷脂、糖脂、糖蛋白、类固醇、细胞、病毒、胶束。其中, 所述 D 优选为生物相关物质及改性的生物相关物质。所述小分子药物没有特别限制, 优选为抗癌药物和抗真菌药物。

其中, 通式(2)中, X_1 、 X_2 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 、 R_1 、 Z 的定义与通式(1)中相同。 X_1 、 X_2 为具有1至20个碳原子的烃基; n_1 、 n_2 为1~1000的整数; n_3 为11~1000的整数; L_1 、 L_2 为在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的连接基团; p 、 q 独立地为0或1; R_1 为氢原子或具有1至20个碳的烃基; Z 为对称轴聚乙二醇主链和 L_3 基团之间的共价键连接基团, 能与生物相关物质反应的官能团通过该连接基团连接于对称主轴主链上, 没有特别限制。

所述单一官能化的支化聚乙二醇(1)可以由中间体化合物(3)经过一步或多步反应得到。



3

其中, X_1 、 X_2 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 L_1 、 L_2 、 p 、 R_1 的定义与通式(1)中相同。

一种所述单一官能化的支化聚乙二醇的制备方法, 包括如下步骤:

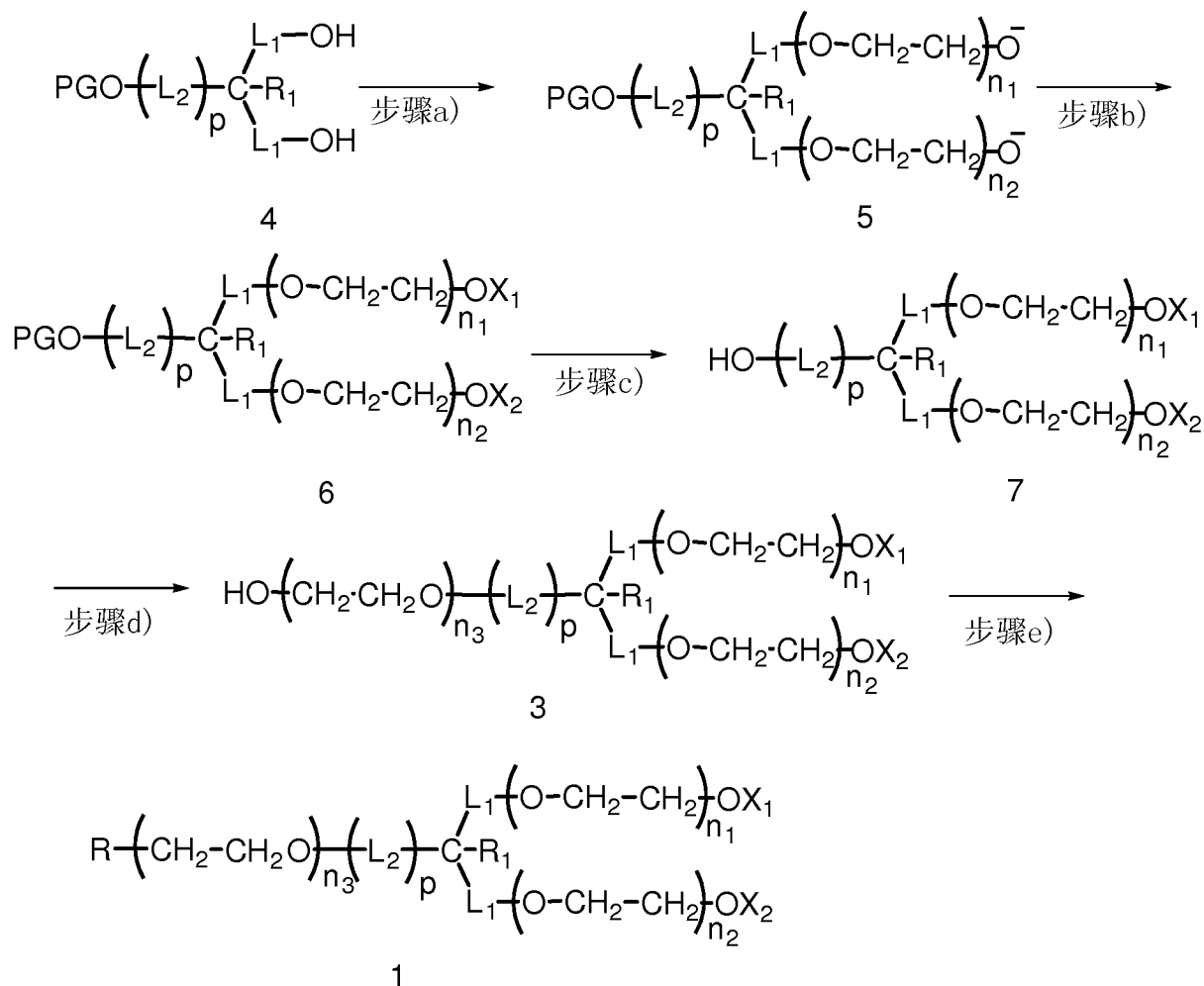
a) 以含有对称羟基的小分子引发剂(4)与碱组成共引发体系, 引发环氧乙烷聚合, 生成两条分支链, 并进行分支链末端去质子化, 得到中间体(5);

b) 对步骤a)所得中间体(5)的两条分支链进行封端, 得到中间体(6);

c) 对步骤b)所得中间体(6)的对称轴末端羟基的脱保护, 得到中间体(7);

d) 在步骤c)所得中间体(7)的对称轴端羟基上聚合环氧乙烷, 生成对称轴主链, 质子化后得到中间体(3);

e) 对步骤d)所得中间体(3)进行对称轴主链末端的官能化修饰, 得到式(1)所述单一官能化的支化聚乙二醇;



其中, 所述 PG 为羟基保护基团, 可以为硅醚、苄基、缩醛、缩酮或叔丁基; X_1 、 X_2 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 L_1 、 L_2 、 p 、 R_1 的定义与上述相同; 除 $R = \text{OH}$ 外, R 的定义与上述相同。

1. 中间体化合物 (3) 的制备

本发明的中间体化合物 (3) 可以按以下所述进行制备。用引发剂 (4) 的 2 至 2000 倍摩尔量的环氧乙烷与对称轴末端羟基保护的对称二醇进行聚合后, 加入过量的去质子化试剂, 生成带有两个分支链的聚乙二醇负离子中间体 (5); 末端氧负离子用烷基 X_1 、 X_2 进行醚化封端得到中间体 (6); 对称轴末端羟基脱保护; 新形成的对称轴末端羟基引发环氧乙烷聚合后, 加入质子源, 即可得到中间体化合物 (3)。(即上述步骤 a~d)。

1.1 聚乙二醇负离子中间体 (5) 的制备 (步骤 a))

中间体 (5) 的制备包含两个步骤: 小分子引发剂与环氧乙烷的聚合反应和聚合产物的去质子化。

小分子引发剂与环氧乙烷的聚合反应可以经过两个步骤完成: A: 在碱催化下进行化合物 (4) 的去质子化; B: 与环氧乙烷发生聚合。这两个步骤可以在溶剂或没有溶剂条件下进行, 溶剂并没有特别限制, 但优选非质子性溶剂, 如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 更优选甲苯或四氢呋喃。

步骤 A: 小分子引发剂去质子化

用于化合物 (4) 去质子化的碱没有特别限制, 但优选金属钠、钾、氢化钠、氢化钾、甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钾或二苯基甲基钾, 更优选金属钠、钾或二苯基甲基钾, 最优选二苯基甲基钾。催化剂的用量在 5 至 80 mol%。如果催化剂的用量小于 5 mol%, 聚合速率慢而累计热增加, 导致副产物生成, 如末端羟基发生消除生成乙烯醚化合物。在无溶剂条件下反应, 催化剂的量超过 50 mol% 会导致反应溶液粘度增加或有固体析出, 导致反应不均衡且给

纯化带来困难。而在甲苯或四氢呋喃做溶剂时，反应液粘度增加或有固体析出的问题可以得到解决，催化剂量可以相应的增加到 80 mol%。

去质子化一般在 10 至 50 °C 的条件下进行，优选 25 至 50 °C。当温度小于 10 °C 时，去质子化不完全，碱作为亲核试剂参与阴离子聚合，得到目标分子量 0.5 倍的低分子量杂质。这类杂质可能与生物相关物质发生反应并改变其物理性能。而当温度高于 50 °C，会导致保护基的部分分解脱保护，得到目标分子量 1.5 倍的高分子量杂质，而这类杂质经过下一步封端醚化后，没有活性官能团。当含有这类杂质的状态下修饰药物，必然导致药物制剂不均匀，质量不稳定，不能满足高纯度药物的修饰。

去质子化时间，优选 10 分钟至 24 小时，时间的控制随着碱的不同而不同。一般的，碱性弱或在有机溶剂中溶解度比较小的强碱（如：甲醇钠、甲醇钾、氢化钠、氢化钾等），需要较长的去质子化时间，一般在 1 小时至 24 小时；而碱性强且在有机溶剂中溶解度良好的碱（如：二苯基甲基钾、正丁基锂、叔丁基锂等），即使是在无溶剂条件下也可以与小分子引发剂充分互溶，去质子速度快，一般在 10 分钟至 24 小时，优选 20 分钟至 1 小时。当去质子化时间较短，去质子化不完全，碱作为亲核试剂参与阴离子聚合，得到目标分子量 0.5 倍的低分子量杂质；而当去质子化时间大于 24 小时，会导致保护基的部分分解脱保护，得到目标分子量 1.5 倍的高分子量杂质，不能满足高纯度药物的修饰。

当使用甲醇钾、叔丁醇钾、甲醇钠作为催化剂时，优选甲醇钾，其用量为 5 至 80 mol%，在 25 至 80 °C 的条件下进行，优选 50 至 60 °C，除此外，应该在减压条件下操作以促进质子交换。由于甲醇钾、叔丁醇钾或甲醇钠自身在聚合条件下，也会与环氧乙烷发生聚合，得到分子量为目标分子量 0.5 倍的一端醚化聚乙二醇，而这类的聚乙二醇会在下一步封端醚化，得到了双端醚化没有活性官能团的聚乙二醇；而去质子化后的产物（甲醇、叔丁醇），不仅是质子源，会淬灭反应，而且在聚合条件下也会参与环氧乙烷的聚合，得到上述一端醚化的聚乙二醇，所以这类反应需要在较高的温度（优选 50 至 60 °C）保证完全质子化的同时，减压操作除去低级醇。

步骤 B：环氧乙烷的聚合

当在非质子性溶剂条件下，优选在 50 至 70 °C 进行聚合。当温度低于 50 °C 时，随着聚合的进行，分子量逐步增加，反应液体的粘度会增加或有固体析出，导致反应体系不均匀，得到的目标产物分布较宽，不适合用于高纯度药物的修饰；而当温度高于 70 °C，反应体系容易发生爆聚或易发生副反应，如末端醇消除得到乙烯基醚。

当无溶剂条件下，优选在 50 至 130 °C 进行聚合，更优选在 80 至 110 °C 进行聚合。当温度低于 50 °C 时，聚合速率较低其累计热增加从而降低了目标产物的质量；此外，当温度高于 130 °C，容易发生副反应如末端醇消除得到乙烯基醚。同样的，随着聚合的进行，分子量逐步增加，反应液体的粘度会增加或会产生固化，使得反应不均匀，得到的目标产物分布较宽，一般优选在非质子性溶剂下进行，溶剂优选四氢呋喃或甲苯。

此时，得到的聚合产物是醇与氧负离子的混合物，对其完全的封端需要先进行分支链端的完全去质子化。

用于分支链端去质子化的碱没有特别限制，优选金属钠、钾、氢化钠、氢化钾、甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钾或二苯基甲基钾，更优选金属钠、钾或二苯基甲基钾，最优选二苯基甲基钾。一般，碱用量在引发剂摩尔当量的 5 至 20 倍，优选 8 至 15 倍。如果碱的用量小于引发剂 5 倍摩尔当量，会导致分支链端去质子化不完全，不能完全封端；分支链末端的活泼羟基会参与后续的聚合反应，得到分子量大于目标分子量的杂质，导致分子量分布较宽且含有多个活性官能团，修饰药物时，可能导致药物活性的减小或完全失去。当碱的用量大于引发剂 20 倍摩尔当量，过量的试剂或化合物给纯化带来麻烦，混入后续步骤，引起副反应。

分支链端去质子化一般在 10 至 50 °C 的条件下进行，优选 25 至 50 °C。当温度小于 10 °C 时，去质子化不完全，不能完全封端，分支链末端的活泼羟基会参与后续的聚合反应，得到分子量大于目标分子量的杂质，导致分子量分布较宽且含有多个活性官能团；修饰药物时，

可能导致药物活性的减小或完全失去。而当温度高于 50 °C，会导致保护基的部分脱保护，而在下一步发生封端醚化，没有活性官能团；当在含有这类杂质的状态下与修饰药物时，导致药物制剂不均匀，质量不稳定，不能满足高纯度药物的修饰。

分支链端去质子化时间，优选 10 分钟至 24 小时，时间的控制随着碱的不同而不同。一般的，碱性弱或在有机溶剂中溶解度比较小的强碱（如：甲醇钠、甲醇钾、氯化钠、氯化钾等），需要较长的去质子化时间，一般在 1 小时至 24 小时；而碱性强且在有机溶剂中溶解度良好的碱（如：二苯基甲基钾、正丁基锂、叔丁基锂等），即使在无溶剂条件下也可以与小分子引发剂充分互溶，去质子速度快，一般在 10 分钟至 24 小时，优选 20 分钟至 1 小时；当去质子化时间大于 24 小时，会导致上述对称轴末端羟基保护基的部分分解脱保护。

1.2 聚乙二醇负离子中间体（5）封端反应（步骤 b）

聚乙二醇负离子中间体（5）末端的烷基醚化封端可以通过以下（1）或（2）中的任何一种方法实现：

（1）聚乙二醇负离子中间体（5）与烷基卤或烷基磺酸酯等含有离去基团的化合物（8）反应。



8

X 是具有 1 到 20 个碳原子的烷基，包括甲基、乙基、丙基、丙烯基、丙炔基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、庚基、2-乙基己基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、苄基、丁基苄基，该烷基优选具有 1 至 10 个碳原子的烷基，最优选为甲基；而 LG_1 为离去基团，包括氯、溴、碘、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯、2,2,2-三氟乙酸磺酸酯，优选碘；所以用于聚乙二醇负离子中间体（5）封端的烷基卤或烷基磺酸酯等含离去基团的化合物最优选为碘甲烷。

一般，烷基卤或烷基磺酸酯等含有离去基团的化合物（8）这种封端试剂的用量为引发剂的 5 至 20 倍摩尔当量，优选 8 至 15 倍。如果封端试剂的用量小于 5 倍引发剂摩尔当量，导致不能完全封端，末端的氧负离子会参与后续的聚合反应，得到分子量大于目标分子量的杂质，导致分子量分布较宽且含有多个活性官能团；修饰药物时，可能导致药物活性的减小或完全失去。当封端试剂的用量大于 20 倍引发剂摩尔当量，过量的试剂给纯化带来麻烦，可能混入后续步骤，引起副反应。

封端反应的温度没有特别限制，优选在 25 至 50 °C 的条件下进行。

（2）往聚乙二醇负离子中间体（5）中加入活化剂，得到相应的聚乙二醇磺酸酯，再与去质子的醇（X-OH）发生取代反应得到化合物（6）。常用的活化剂有甲磺酰氯、对甲苯磺酸、2,2,2-三氟乙酸磺酰氯。

方法（1）和方法（2）都可以实现完全封端，由于方法（1）可以与聚合反应在同一反应容器中进行，生产工艺较为简便，优选方法（1）。

以上产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化，得到中间体化合物（6）。

1.3 中间体化合物（6）的脱保护（步骤 c）

由于前述合成路线可以用苄基、硅醚、缩醛、叔丁基四种方法对引发剂对称轴末端羟基进行保护，所以脱保护的方法相应有：

A：苄基的脱保护

苄基脱保护可以利用氢化还原剂和氢供体的氢化作用来实现，在这个反应体系中的含水量应小于 1%，反应才能顺利进行。当体系中的含水量大于 1%，会发生聚乙二醇链的断裂，产生低分子量的带羟基的聚乙二醇，会参与后续的聚合反应或官能团修饰，给目标产品引入杂质，甚至，与生物相关物质起反应，改变了制剂的性质。

氢化还原催化剂优选为钨，但是并不限制载体，但优选氧化铝或碳，更优选碳。钨的用

量为中间体化合物(6)的1至100 wt%, 优选为中间体化合物(6)的1至20% wt%。当钨的用量小于1 wt%, 去保护的速率和转化率都会降低, 未脱保护部分不能进行后续的聚合或官能团化, 导致最终产品官能团率低。然而, 当钨的用量大于100 wt%, 会导致聚乙二醇链的断裂。

反应溶剂没有特别的限制, 只要原料和产物均可以溶剂即可, 但优选甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃, 更优选甲醇。并不特别限制氢供体, 但优选氢气、环己烯、2-丙醇等。反应温度优选为25至40 °C。当温度高于40 °C, 易发生聚乙二醇链的断链。反应时间没有特别限制, 反应时间与催化剂的用量成负相关, 优选为1至5个小时, 当反应时间小于1小时, 转化率较低, 当反应时间大于5个小时, 易发生聚乙二醇链的断链。

B: 缩醛、缩酮的脱保护

用于这类羟基保护的缩醛或缩酮化合物优选乙基乙烯基醚、四氢吡喃、丙酮、2,2-二甲氧基丙烷、苯甲醛等。而这类缩醛、缩酮的脱保护通过在酸性条件下实现, 溶液pH优选0至4。当pH值大于4, 酸性太弱, 不能完全脱除保护基; 当pH值小于0, 酸性太强, 易发生聚乙二醇链的断链。酸没有特别限制, 但优选乙酸、磷酸、硫酸、盐酸、硝酸, 更优选盐酸。反应溶剂没有特别的限制, 只要能够溶解反应物和产物即可, 优选水。反应温度优选0至30 °C。当温度低于0 °C, 反应速度较慢, 不能完全脱除保护基; 当温度高30 °C, 在酸性条件下, 易发生聚乙二醇链的断链。

C: 硅醚的脱保护

用于这类羟基保护的化合物包括三甲基硅醚、三乙基硅醚、二甲基叔丁基硅醚、叔丁基二苯基硅醚等。而这类硅醚的脱保护通过含氟离子的化合物, 优选四丁基氟化铵、四乙基氟化铵、HF酸、氟化钾, 更优选四丁基氟化铵、氟化钾。含氟试剂的用量在引发剂摩尔当量的5至20倍, 优选8至15倍引发剂, 如果含氟的用量小于5倍引发剂摩尔当量, 会导致脱保护不完全; 当脱保护试剂的用量大于20倍引发剂摩尔当量, 过量的试剂或化合物给纯化带来麻烦, 可能混入后续步骤, 从而引起副反应。反应溶剂没有特别的限制, 只要能够溶解反应物和产物即可, 优选非质子性溶剂, 更优选四氢呋喃、二氯甲烷。反应温度优选0至30 °C, 当温度低于0 °C, 反应速度较慢, 不能完全脱除保护基。

D: 叔丁基的脱保护

叔丁基的脱保护在酸性条件下进行, 溶液pH优选0至4。当pH值大于4, 酸性太弱, 不能完全脱除保护基; 当pH值小于0, 酸性太强, 易发生聚乙二醇链的断链。酸没有特别限制, 但优选乙酸、磷酸、硫酸、盐酸、硝酸, 更优选盐酸。反应溶剂没有特别的限制, 只要能够溶解反应物和产物即可, 优选水。反应温度优选0至30 °C。当温度低于0 °C, 反应速度较慢, 不能完全脱除保护基; 当温度高30 °C, 在酸性条件下, 易发生聚乙二醇链的断链。

以上步骤均可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化, 得到中间体化合物(7)。

1.4 中间体(7)与环氧乙烷的聚合(步骤d))

该步聚合与1.1中的聚合反应类似, 也需要经过两个步骤完成: A: 在碱催化下对称轴末端羟基的去质子化; B: 与环氧乙烷发生聚合。这两个步骤可以在溶剂或没有溶剂条件下进行, 溶剂并没有特别限制, 优选非质子性溶剂, 如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 更优选甲苯或四氢呋喃。

步骤A: 对称轴末端羟基的去质子化

用于中间体化合物(7)对称轴末端羟基的去质子化的碱没有特别限制, 优选金属钠、钾、氢化钠、氢化钾、甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钾或二苯基甲基钾, 更优选金属钠、钾或二苯基甲基钾, 最优选二苯基甲基钾。催化剂的用量在5至80 mol%。如果催化剂的用量小于5 mol%, 聚合速率慢而累计热增加, 导致副产物的产生, 如末端羟基发生消除生成乙烯醚化合物。在无溶剂条件下反应, 催化剂的量超过50 mol%会导致反应溶液粘度增加或有固体析出,

导致反应的不均衡且给纯化带来困难。而在甲苯或四氢呋喃做溶剂时，反应液粘度增加或有固体析出的问题可以得到解决，催化剂量可以相应的增加到 80 mol%。

对称轴末端羟基的去质子化一般在 10 至 50 °C 的条件下进行，优选 25 至 50 °C。当温度小于 10 °C 时，去质子化不完全，碱作为亲核试剂参与阴离子聚合，得到目标分子量小的低分子量杂质，这类杂质可能与生物相关物质发生反应并改变其物理性能。

对称轴末端羟基的去质子化时间优选 10 分钟至 24 小时，时间的控制随着碱的不同而不同。一般的，碱性弱或在有机溶剂中溶解度比较小的强碱（如：甲醇钠、甲醇钾、氢化钠、氢化钾等），需要较长的去质子化时间，一般在 1 小时至 24 小时；而碱性强且在有机溶剂中溶解度良好的碱（如：二苯基甲基钾、正丁基锂、叔丁基锂等），即使是在无溶剂条件下也可以与小分子引发剂充分互溶，去质子速度快，一般在 10 分钟至 24 小时，优选 20 分钟至 1 小时。当去质子化时间较短，去质子化不完全，碱作为亲核试剂参与阴离子聚合，得到目标分子量小的低分子量杂质。

当使用甲醇钾、叔丁醇钾、甲醇钠作为催化剂时，优选甲醇钾，其用量为 5 至 80 mol%，在 25 至 80 °C 的条件下进行，优选 50 至 60 °C；除此外，应该在减压条件下以促进质子交换。由于甲醇钾、叔丁醇钾或甲醇钠自身在聚合条件下，也会与环氧乙烷发生聚合，得到分子量比目标分子量小的一端醚化聚乙二醇；而去质子化后的产物（甲醇、叔丁醇），不仅是质子源，会淬灭反应，而且在聚合条件下也会参与环氧乙烷的聚合，得到上述一端醚化的聚乙二醇。所以这类反应需要在较高的温度（优选 50 至 60 °C）保证完全质子化的同时，进行减压操作除去低级醇。

步骤 B：环氧乙烷在对称轴末端的聚合

聚合在 50 至 130 °C 的温度下进行。

当在非质子性溶剂条件下，优选 50 至 80 °C。当温度低于 50 °C 时，随着聚合的进行，分子量逐步增加，反应液体的粘度会增加或有固体析出，导致反应体系不均匀，得到的目标产物分布较宽，不适合用于高纯度药物的修饰；而当温度高于 80 °C，反应体系容易发生爆聚或易发生副反应如末端醇消除得到乙烯基醚。

当无溶剂条件下，优选 80 至 110 °C。当温度低于 50 °C 时，聚合速率较低其累计热增加从而降低了目标产物的质量；此外，当温度高于 130 °C，容易发生副反应如末端醇消除得到乙烯基醚。同样的，随着聚合的进行，分子量逐步增加，反应液体的粘度会增加或会产生固化，使得反应不均匀，得到的目标产物分布较宽。所以，一般优选在非质子性溶剂下进行，溶剂优选四氢呋喃或甲苯。

当聚合到一定程度，加入质子源，即可得到具有特定聚合度对称轴主链的中间体化合物（3）。其中质子源没有特别限制，只要能提高活泼氢即可，优选甲醇、乙醇、水。

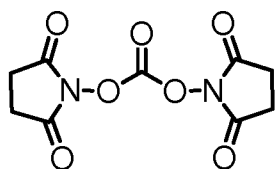
根据不同的需要对中间体化合物（3）进行修饰，可以得到式（1）所述单一官能化的支化聚乙二醇。下面结合 R 的几种类型，分别介绍其制备方法：

2. 单一官能化聚乙二醇的制备（步骤 e）

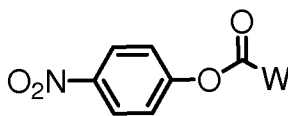
以下详细描述所述单一官能化支化聚乙二醇（除 R = OH 外）的制备。

2.1 R 为类 A 单一官能化的支化聚乙二醇的制备

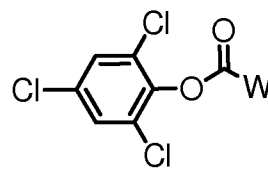
a：相应的活性酯可以通过中间体化合物（3）在碱的存在下，与相应的碳酸酯（（A11）、（A51））、卤代甲酸酯（（A21）、（A31））、羰基二咪唑（A41）反应得到。



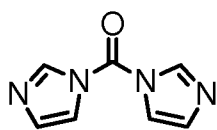
A11



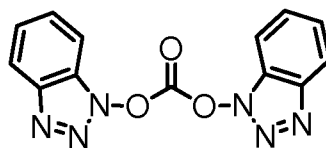
A21



A31



A41



A51

其中 W 为 Cl、Br、I，优选 Cl。

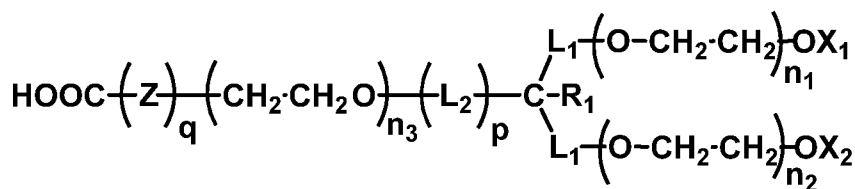
碳酸酯 ((A11)、(A51))、卤代甲酸酯 ((A21)、(A31))、羰基二咪唑 (A41) 的量为化合物摩尔当量的 1 至 50 倍，优选 1 至 20 倍，更优选 5 至 10 倍。

溶剂可以是无溶剂或非质子性溶剂，非质子性溶剂包括甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，优选四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺。

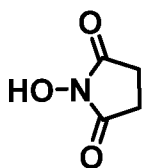
碱包括有机碱 (如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑或二异丙基乙基胺) 或无机碱 (如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、乙酸钠、碳酸钾或氢氧化钾)，优选有机碱，更优选三乙胺、吡啶。碱的摩尔量为相应碳酸酯 ((A11)、(A51))、卤代甲酸酯 ((A21)、(A31))、羰基二咪唑 (A41) 摩尔当量的 1 至 50 倍，优选为 1 至 10 倍，更优选为 3 至 5 倍。

反应温度为 0 至 200 °C，优选 0 至 100 °C，更优选为 25 至 80 °C，反应时间优选为 10 分钟至 48 小时，更优选为 30 分钟至 24 小时。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

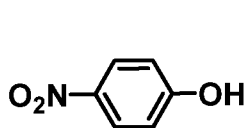
b. 酯类化合物也可以通过缩合反应得到。中间体化合物 (3) 通过一步或多步反应，得到羧酸化合物 (D4)；然后羧酸化合物 (D4) 在缩合剂的存在下，与相应的醇和胺反应得到相应的活性酯和酰胺。



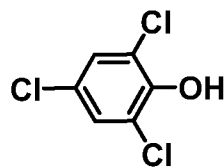
D4



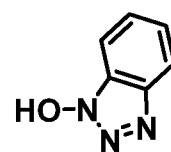
A12



A22



A32



A52

其中，X₁、X₂、R₁、n₁、n₂、n₃、Z、L₁、L₂、p、q 与上述相同。

N-羟基琥珀酰亚胺 (A12)、苯酚 ((A22)、(A32))、N-羟基三氮唑 (A52) 的量为化合物 (D4) 摩尔当量的 1 至 50 倍，优选 1 至 20 倍，更优选 5 至 10 倍。

并不特别限制缩合剂，但优选 N,N'-二环己基羰二亚胺 (DCC)，1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)，苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU)，最优选为 DCC。而一般缩

合剂的用量为化合物(D4)摩尔当量的1至20倍,优选为5-10倍,这个反应可以加入适当的催化剂(如4-二甲基氨基吡啶)。

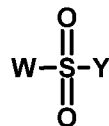
溶剂可以是无溶剂或非质子性溶剂,非质子性溶剂包括甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺,优选四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺。

碱包括一般为有机碱(如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑或二异丙基乙基胺),优选三乙胺、吡啶。碱的用量为N-羧基琥珀酰亚胺(A12)、苯酚(A22)(A32)、咪唑(A52)的摩尔当量的1至50倍,优选为1至10倍,更优选为2至3倍。

反应温度为0至200℃,优选0至100℃,更优选为25至80℃,反应时间优选为10分钟至48小时,更优选为30分钟至24小时。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

2.2 R为类B单一官能化的支化聚乙二醇的制备

磺酸酯类衍生物(B1,其中q为0)可以通过中间体化合物(3)与磺酰氯(B11)在碱存在下酯化得到。



B11

W为Cl、Br、I,优选Cl,Y为具有1至10个碳原子的烃基,其可以包括氟原子,优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基,更优选为甲基、对甲基苯基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、乙烯基。

磺酰氯(B11)的量为中间体化合物(3)摩尔当量的1至50倍,优选1至20倍,更优选5至10倍。

溶剂可以是无溶剂或非质子性溶剂,非质子性溶剂包括甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺,优选四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺。

碱包括有机碱(如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑或二异丙基乙基胺)或无机碱(如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、乙酸钠、碳酸钾或氢氧化钾),优选有机碱,更优选三乙胺、吡啶。碱的用量为磺酰氯(B11)摩尔当量的1至50倍,优选为1至10倍,更优选为10至15倍。

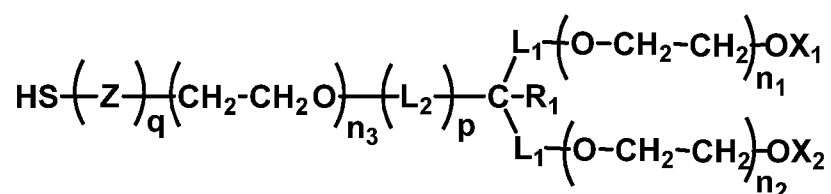
反应温度为0至200℃,优选0至100℃,更优选为25至80℃,反应时间优选为10分钟至48小时,更优选为30分钟至24小时。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

R为类B衍生物优选q为0。当q为1时,优选与q为0时类似的方法进行制备。本领域技术人员熟知有关方法,这里就不再赘述。

2.3 R为类C单一官能化的支化聚乙二醇的制备

a: 巯基衍生物(C2)的制备。

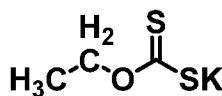
巯基衍生物(C2)可以通过中间体化合物(3)与硫脲反应得到。



C2

其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同。

该反应可以在溶剂中或在没有溶剂的条件下进行, 溶剂没有限制, 优选水、甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 优选水、四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈。硫脲的用量是中间体化合物 (3) 摩尔当量的 1 至 50 倍, 优选为 1 至 10 倍, 更优选为 5 至 8 倍。反应温度优选为 0 至 150 °C, 优选 20 至 100 °C, 更优选为 25 至 80 °C。反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。反应后, 再通过碱水解得到巯基化合物 (C2)。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

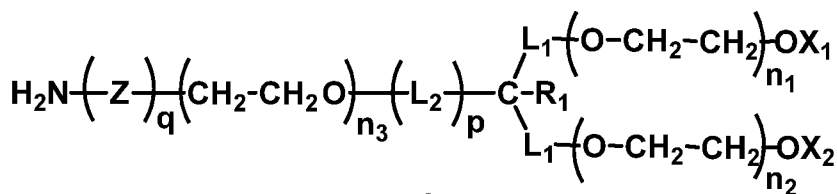


C21

此外, 巯基化合物 (C2) 还可以通过中间体化合物 (3) 与化合物 (C21) 反应, 然后用伯胺进行分解得到。这个反应可以在无溶剂或溶剂条件下进行, 溶剂没有受到限制, 优选非质子性溶剂, 包括甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 更优选四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺。

化合物 (C21) 的量为中间体化合物 (3) 摩尔当量的 1 至 50 倍, 优选 1 至 20 倍, 更优选 5 至 10 倍。反应温度优选为 0 至 150 °C, 优选 20 至 100 °C, 更优选为 25 至 80 °C, 反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。然后用伯胺进行碱分解在上述的非质子性溶剂中进行, 使用的伯胺优选为氨、甲胺、乙胺、丙胺、丁胺、戊胺、己胺、环己胺、乙醇胺、丙醇胺以及丁醇胺。由于巯基容易被氧化, 反应需在无氧条件下进行。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

b: 胺类衍生物的合成



C3

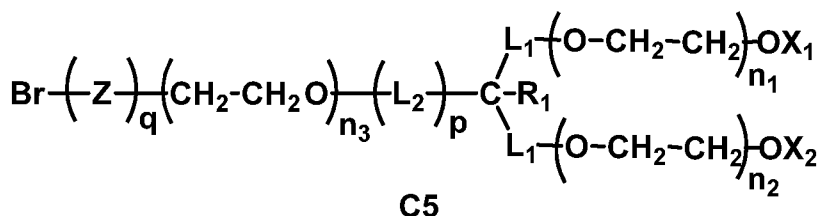
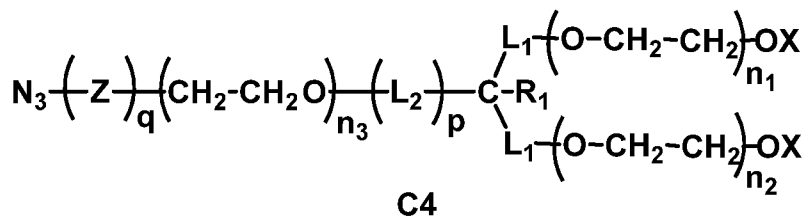
其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同。

胺类衍生物 (C3) 可以通过以下方式合成: 在碱催化下, 中间体化合物 (3) 与丙烯腈或类似物发生偶联反应, 然后在高压反应釜中, 在钯或镍催化下还原氰基得到相应的胺。这个反应可以在无溶剂或溶剂条件下进行, 溶剂没有受到限制, 优选水或 1,4-二氧六环及其组合。碱包括有机碱 (如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑或二异丙基乙基胺) 或无机碱 (如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、乙酸钠、碳酸钾或氢氧化钾), 优选无机碱, 更优选氢氧化钠、氢氧化钾。碱的用量不受限制, 优选中间体化合物 (3) 摩尔当量的 5 至 10 倍; 丙烯腈及其类似物的用量优选中间体化合物 (3) 摩尔当量的 1 至 20 倍, 更优选 5 至 15 倍, 用量随着中间体化合物 (3) 的分子量的增加而增大。此外也可以用丙烯腈做溶剂, 反应温度为 -50 至 100 °C, 更优选为 20 至 60 °C; 反应时间为 10 分钟至 48 小时, 优选为 30 分钟至 24 小时。

氢化反应步骤中, 溶剂的选择没有限制, 但优选为甲苯、甲醇、乙醇。镍和钯催化剂的使用比率不受限制, 但优选为氰化物的 0.05 至 30 wt%, 更优选为 0.5 至 20 wt%, 反应温度优选为 20 至 200 °C, 更优选为 50 至 150 °C, 氢气的压力优选为 2 至 10 MPa, 更优选为 3 至

8 MPa; 反应时间优选 10 分钟到 48 小时, 更优化为 30 分钟至 24 小时。此外, 为了防止二聚作用, 需要在反应体系加入氨气, 加入的胺压力优选为 0.1 至 3 MPa, 更优选为 0.3 至 2 MPa。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

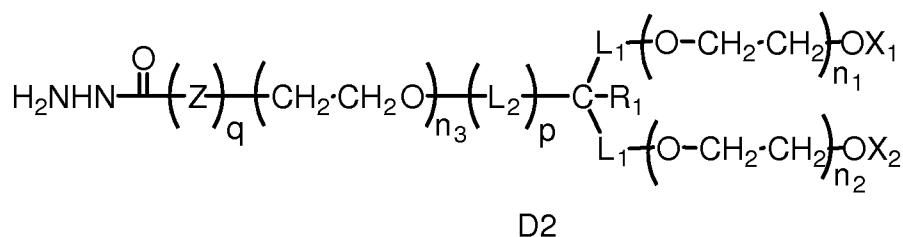
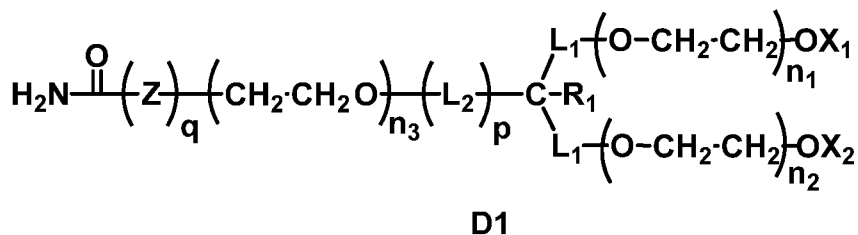
胺类衍生物 (C3, q 为 0) 可以通过化合物 (B1) 与氨水反应得到。这个反应时在氨水中进行。氨的浓度为 1% 至 40%, 优选为 10 至 40%。氨水用量是化合物 (B) 质量的 1 至 300 倍, 优选为 100 至 200 倍。反应温度为 25 至 300 °C, 优选为 60 至 100 °C, 反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。



其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同。

除此以外, 化合物 (C4) (C5) 也可以通过化合物 (B1) 与相应的叠氮盐、溴盐反应得到。叠氮盐没有限制, 只有在溶剂中有游离的叠氮离子生成即可, 优选叠氮化钠、叠氮化钾。同样的, 溴盐也没有限制, 只有在溶剂中有游离的溴离子生成即可, 优选溴化钠、溴化钾。该反应的溶剂不受限制, 优选水、乙醇、乙腈、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺溶剂中进行, 优选水和二甲基甲酰胺。叠氮盐、溴盐用量是化合物 (B1) 摩尔当量的 1 至 50 倍, 优选为 5 至 20 倍, 更优选为 10 至 15 倍。反应温度优选为 10 至 300 °C, 更优选为 100 至 150 °C。反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

2.4 R 为类 D 单一官能化的支化聚乙二醇的制备



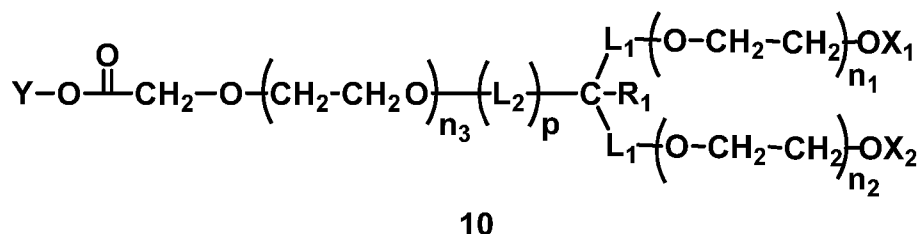
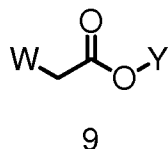
其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同。

聚乙二醇衍生物 (D1) (D2) (D4) 通过以下方法制备: 将中间体 (3) 去质子化后, 与 α -卤代乙酸酯发生取代反应后, 再与相应的亲核试剂发生水解或胺解。

步骤 A: 中间体 (3) 去质子化。去质子化使用的碱没有限制, 优选金属钠、钾, 氢化钠、氢化钾, 甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钾或二苯基甲基钾, 更优选用氢化钠或二苯基甲基钾。碱用量为中间体化合物 (3) 摩尔当量的 5 至 20 倍, 优选 8 至 15 倍, 如果碱的用量小于 5 倍, 去质子化不完全, 不能完全取代。去质子化温度优选在 10 至 50 °C 下进行。当温度小于 10 °C 时, 去质子化不完全, 导致官能化率偏低。

去质子化时间, 优选 10 分钟至 24 小时, 时间的控制随着碱的不同而不同。一般的, 碱性弱或在有机溶剂中溶解度比较小的强碱 (如: 甲醇钠、甲醇钾、氢化钠、氢化钾等), 需要较长的去质子化时间, 一般在 1 小时至 24 小时; 而碱性强且在有机溶剂中溶解度良好的碱 (如: 二苯基甲基钾、正丁基锂、叔丁基锂等), 即使是在无溶剂条件下也可以与小分子引发剂充分互溶, 去质子速度快, 一般在 10 分钟至 24 小时, 优选 20 分钟至 1 小时。

步骤 B: 加入 α -卤代乙酸酯 (9) 进行取代反应得到中间体 (10)。



其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 与上述相同。

W 为 Cl 、 Br 、 I , 优选 Br 、 I , Y 为具有 1 至 10 个碳原子的烃基, 其可以包括氟原子, 优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基, 更优选为甲基、对甲基苯基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、乙烯基。

酰胺 (D1)、酰肼 (D2)、羧酸 (D4) 可以通过化合物 (10) 分别与氨水、水合肼、碱性溶液反应得到。

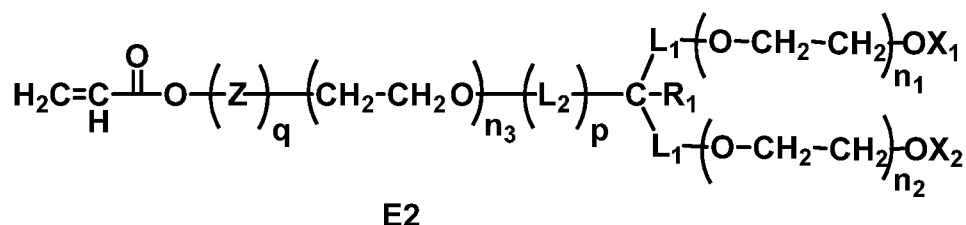
制备酰胺 (D1) 中, 氨的浓度为 1% 至 40%, 优选为 25% 至 35%。氨水用量是化合物 (B1) 质量的 1 至 300 倍, 优选为 100 至 200 倍。反应温度为 25 至 100 °C, 优选为 25 至 60 °C。反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。

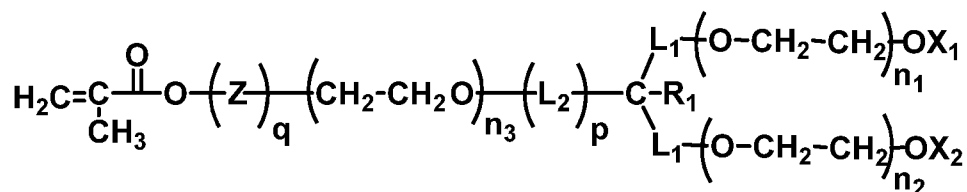
制备酰肼 (D2) 中, 水合肼的浓度为 1% 至 80%, 优选为 50% 至 80%。水合肼水用量是化合物 (B1) 质量的 1 至 300 倍, 优选为 50 至 100 倍。反应温度为 25 至 100 °C, 优选为 25 至 60 °C。反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。

制备羧酸 (D4) 中, 碱为无机碱 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡), 浓度为 0.1 mol/L 至 10 mol/L, 优选为 1 mol/L 至 5 mol/L, 反应温度为 0 至 100 °C, 优选为 40 至 80 °C。反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。

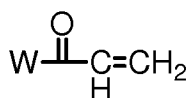
以上所得得到的产物均可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

2.4 R 为类 E 单一官能化的支化聚乙二醇的制备

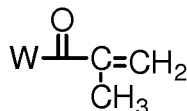




E3



E21



E31

其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同; W 为 Cl 、 Br 、 I , 优选 Cl 、 Br 。

这类的化合物可以通过聚乙二醇中间体(3)去质子化后, 与相应的卤代物(E21)、(E31)反应得到。聚乙二醇中间体(3)去质子化, 碱没有限制, 优选金属钠、钾, 氢化钠、氢化钾, 甲醇钠、叔丁醇钾或二苯基甲基钾, 更优选用氢化钠或二苯基甲基钾, 碱用量在中间体化合物(3)摩尔当量的5至20倍, 优选8至15倍, 如果碱的用量小于5倍摩尔当量, 去质子化不完全, 不能完全取代。去质子化温度优选在10至50℃下进行, 当温度小于10℃时, 去质子化不完全, 导致官能化率偏低。

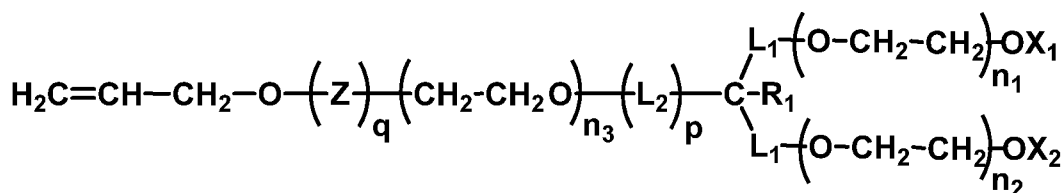
反应溶剂没有限制, 优选非质子性溶剂, 如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 更优选甲苯或四氢呋喃。

去质子化时间, 优选10分钟至24小时, 时间的控制随着碱的不同而不同。一般的, 碱性弱或在有机溶剂中溶解度比较小的强碱(如: 甲醇钠、甲醇钾、氢化钠、氢化钾等), 需要较长的去质子化时间, 一般在1小时至24小时; 而碱性强且在有机溶剂中溶解度良好的碱(如: 二苯基甲基钾、正丁基锂、叔丁基锂等), 即使无溶剂条件下也可以与小分子引发剂充分互溶, 去质子速度快, 一般在10分钟至24小时, 优选20分钟至1小时。

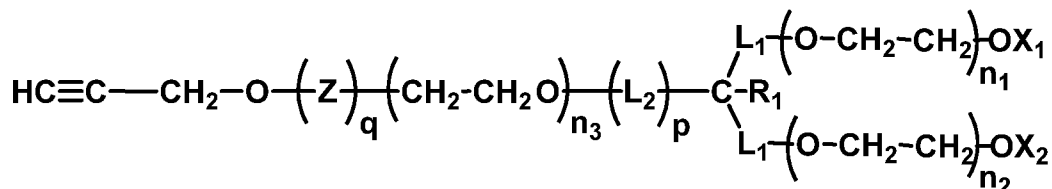
加入的卤代物(E21)、(E31)的量是中间体化合物(3)摩尔当量的1至50倍, 优选为5至10倍。反应温度为25至100℃, 优选为25至60℃。反应时间优选为10分钟至48小时, 更优选为30分钟至24小时。

以上所得得到的产物均可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

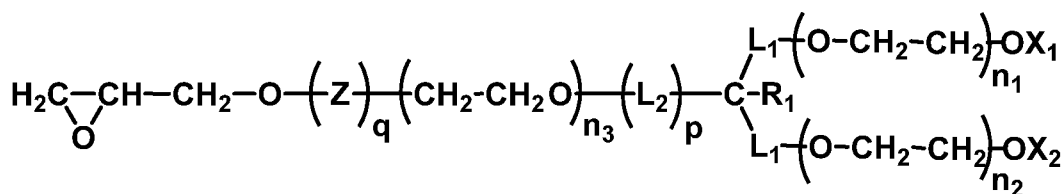
2.5 R 为类 F 单一官能化的支化聚乙二醇的制备



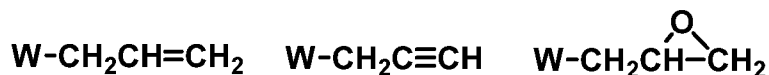
F1



F2



F3



F11

F21

F31

其中, 其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同; W 为 Cl 、 Br 、 I , 优选 Cl 、 Br 。

这类的化合物可以通过聚乙二醇中间体化合物(3)去质子化后, 与相应的卤代物(F11)、(F21)、(F31)发生取代得到。中间体化合物(3)去质子化, 碱没有受到限制, 优选金属钠、钾, 氢化钠、氢化钾, 甲醇钠、叔丁醇钾或二苯基甲基钾, 更优选氢化钠或二苯基甲基钾。碱用量在中间体化合物(3)摩尔当量的5至20倍, 优选8至15倍, 如果碱的用量小于5倍引发剂, 会导致去质子化不完全, 不能完全取代, 导致官能化率降低。去质子化温度优选在10至50℃下进行, 当温度小于10℃时, 导致去质子化不完全, 不能完全取代。

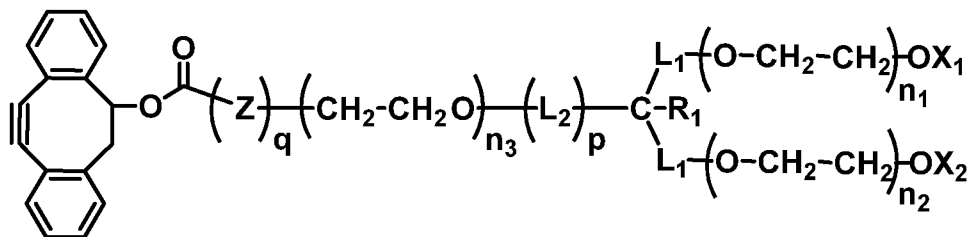
反应溶剂没有特别限制, 优选非质子性溶剂, 如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 更优选甲苯或四氢呋喃。

去质子化时间, 优选10分钟至24小时, 时间的控制随着碱的不同而不同。一般的, 碱性弱或在有机溶剂中溶解度比较小的强碱(如: 甲醇钠、甲醇钾、氢化钠、氢化钾等), 需要较长的去质子化时间, 一般在1小时至24小时; 而碱性强且在有机溶剂中溶解度良好的碱(如: 二苯基甲基钾、正丁基锂、叔丁基锂等), 即使无溶剂条件下也可以与小分子引发剂充分互溶, 去质子速度快, 一般在10分钟至24小时, 优选20分钟至1小时。

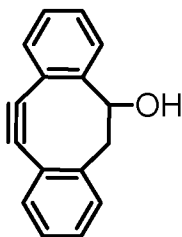
加入的卤代物(F11)、(F21)、(F31)的量是中间体化合物(3)摩尔当量的1至50倍, 优选5至10倍。反应温度为25至100℃, 优选为25至60℃, 反应时间优选为10分钟至48小时, 更优选为30分钟至24小时。

以上所得得到的产物均可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

2.6 R为类G单一官能化的支化聚乙二醇的合成



G2



G21

其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同。

以 G2 为例, 这类的化合物可以通过聚乙二醇酸衍生物 (D4) 与醇 (G21) 缩合反应得到。醇 (G21) 的量为化合物 (D4) 摩尔当量的 1 至 50 倍, 优选 1 至 20 倍, 更优选 5 至 10 倍。

并不特别限制缩合剂, 但优选 DCC, EDC, HATU, HBTU, 最优选为 DCC, HATU。而一般缩合剂的用量为底物摩尔当量的 1 至 20 倍, 优选为 5-10 倍。这个反应可以加入适当的催化剂 (如 4-二甲基氨基吡啶)。

溶剂可以是无溶剂或非质子性溶剂, 非质子性溶剂包括甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 优选四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺。

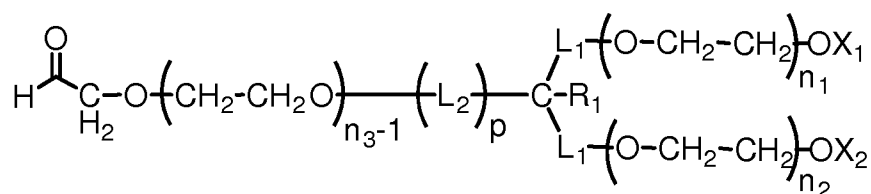
碱包括一般为有机碱 (如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑或二异丙基乙基胺) 优选三乙胺、吡啶。碱的用量为缩合剂摩尔当量的 1 至 50 倍, 优选为 1 至 10 倍, 更优选为 2 至 3 倍。

反应温度为 0 至 200 °C, 优选 0 至 100 °C, 更优选为 25 至 80 °C。反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。

得到的产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

2.7 R 为醛基官能团单一官能化的支化聚乙二醇的制备

2.7.1 乙醛衍生物的制备:

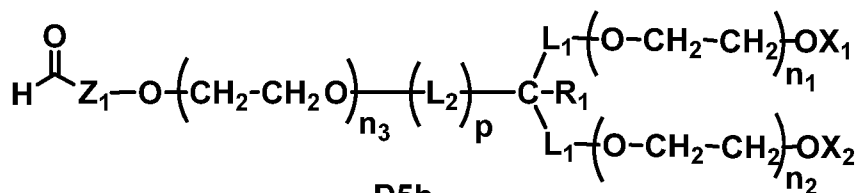


D5a

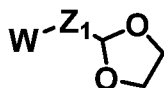
其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 L_1 、 L_2 、 p 与上述相同。

聚乙二醇乙醛可以由中间体化合物 (3) 直接氧化得到, 氧化剂没有特别限制, 优选 PDC、PCC、DCC+DMSO、 MnO_2 , 优选 DCC+DMSO。DCC 的用量为中间体化合物 (3) 物质的量的 1 至 50 倍, 优选 5 至 25 倍, 更优选 10 至 20 倍, 并不特别限制反应溶剂, 优选非质子性溶剂如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 更优选二氯甲烷、二甲基亚砜。反应温度优选 -78 °C 至 100 °C, 优选 0 °C 至 50 °C, 更优选 25 °C 至 30 °C。反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。除此以外, 此反应中应该添加弱酸性的盐, 没有特别限制, 优选吡啶三氟乙酸盐、三乙胺三氟乙酸盐、吡啶盐酸盐、三乙胺盐酸盐、吡啶硫酸盐、三乙胺硫酸盐等, 更优选吡啶三氟乙酸盐。

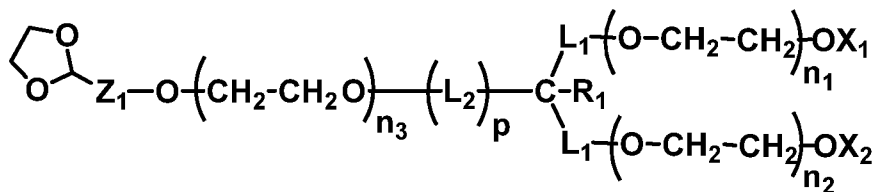
2.7.2 丙醛或其他醛类衍生物的制备:



D5b



D51



11

其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 L_1 、 L_2 、 p 与上述相同; Z_1 为碳链大于 2 的亚烷基; W 为 Cl、Br、I, 优选 Br、I。

丙醛以及其他醛类衍生物可以通过中间体化合物 (3) 去质子化后, 与卤代物 (D51) 反应得到缩醛中间体 (11), 化合物 (11) 在酸性条件下水解得到相应的醛。

中间体化合物 (3) 去质子化, 使用的碱没有特别限制, 优选金属钠、钾, 氢化钠、氢化钾, 甲醇钠、叔丁醇钾或二苯基甲基钾, 更优选用氢化钠或二苯基甲基钾。碱用量在化合物 (3) 摩尔当量的 5 至 20 倍, 优选 8 至 15 倍, 如果碱的用量小于 5 倍, 会导致去质子化不完全, 不能完全取代, 导致官能化率降低。去质子化温度优选在 10 至 50 °C 下进行, 当温度小于 10 °C 时, 导致去质子化不完全, 官能团取代率低。

并不特别限制反应溶剂, 优选非质子性溶剂, 如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 更优选甲苯或四氢呋喃。

去质子化时间优选 10 分钟至 24 小时, 时间的控制随着碱的不同而不同。一般的, 碱性弱或在有机溶剂中溶解度比较小的强碱 (如: 甲醇钠、甲醇钾、氢化钠、氢化钾等), 需要较长的去质子化时间, 一般在 1 小时至 24 小时; 而碱性强且在有机溶剂中溶解度良好的碱 (如: 二苯基甲基钾、正丁基锂、叔丁基锂等), 即使是在无溶剂条件下也可以与小分子引发剂充分互溶, 去质子速度快, 一般在 10 分钟至 24 小时, 优选 20 分钟至 1 小时。

加入的卤代物 (D51) 的量是中间体化合物 (3) 摩尔当量的 1 至 50 倍, 优选为 5 至 10 倍。反应温度为 25 至 100 °C, 优选为 25 至 60 °C, 反应时间优选为 10 分钟至 48 小时, 更优选为 30 分钟至 24 小时。

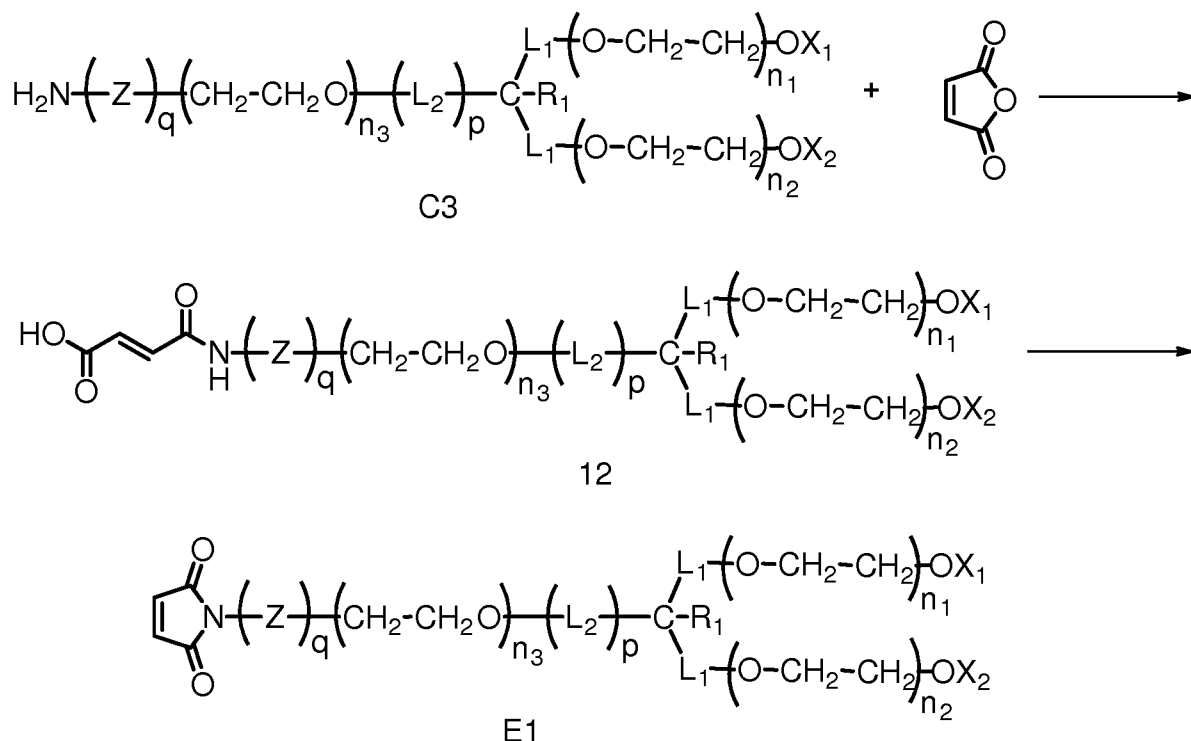
缩醛脱保护在酸性条件下进行, 溶液 pH 值优选 1 至 4。当 pH 值大于 4, 酸性太弱, 不能完全脱除保护基; 当 pH 值小于 1, 酸性太强, 易发生聚乙二醇链的断链。酸没有特别限制, 优选乙酸、磷酸、硫酸、盐酸、硝酸, 更优选盐酸。反应溶剂没有特别的限制, 只要能够溶解反应物和产物即可, 优选水。反应温度优选 0 至 30 °C。当温度低于 0 °C, 反应速度较慢, 不能完全脱除保护基; 当温度高于 30 °C, 在酸性条件下, 易发生聚乙二醇链的断链。

以上所得得到的产物均可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

2.8 马来酰亚胺单一官能化的支化聚乙二醇的制备

马来酰亚胺衍生物 (E1) 可以通过方法 (1)、方法 (2) 任何一种制备:

(1): 使用 2.3 方法制得的胺类化合物 (C3) 与马来酸酐发生开环反应得到酸中间体, 然后在乙酸酐或乙酸钠催化下发生关环缩合反应。



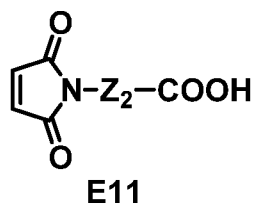
其中, X_1 、 X_2 、 R_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 Z 、 L_1 、 L_2 、 p 、 q 与上述相同。

反应溶剂没有特别限制，优选非质子性溶剂，如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，更优选二氯甲烷、甲苯或四氢呋喃。

马来酸酐的用量优选胺类化合物(C3)物质的量的1至100倍,更优选5至10倍。反应温度优选为0至200℃,更优选为25至150℃。反应时间优选为10分钟至48小时,更优选为30分钟至24小时。产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

在关环缩合反应中,溶剂不受受到限制,优选上述的非质子性溶剂或乙酸酐。乙酸钠的用量为中间体化合物(3)物质的量0.1倍至100倍,优选1倍至50倍。反应温度优选为0至200℃,更优选为25至150℃。反应时间优选为10分钟至48小时,更优选为30分钟至24小时。得到的产物均可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

(2): 上述方法的胺类化合物 (C3) 与含有马来酰亚胺基团的酸 (E11) 缩合反应得到。



其中, Z_2 为亚烷基或含有酯基、尿烷基、酰胺基、醚基、双键、三键、碳酸酯基或仲胺基等在光照、酶、酸性、碱性条件下稳定存在基团的亚烷基, 更优选亚烷基或含醚键、酰胺键、仲氨基的亚烷基, 其中, 亚烷基优选亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、异亚丙基、亚丁基、亚戊基以及亚己基。

缩合剂没有特别限制, 优选为 DCC, EDC, HATU, HBTU, 更优选为 DCC。而一般缩合剂的用量为底物摩尔当量的 1 至 20 倍, 优选为 5-10 倍。这个反应可以加入适当的催化剂 (如 4-二甲基氨基吡啶)。

反应溶剂没有特别限制, 优选非质子性溶剂, 包括甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、

乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，更优选四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺。

碱是有机碱（如三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、咪唑或二异丙基乙基胺），优选三乙胺、吡啶。碱的摩尔量为缩合剂摩尔当量的1至50倍，优选为1至10倍，更优选为2至3倍。

反应温度为0至200℃，优选0至100℃，更优选为25至80℃。反应时间优选为10分钟至48小时，更优选为30分钟至24小时。

产物可通过萃取、重结晶、吸附处理、沉淀、反沉淀、薄膜透析或超临界提取等纯化方法加以纯化。

以上有关单一官能化的支化聚乙二醇的具体结构描述中仅提出了一些常见的结构例子，其制备方法也仅描述了自化合物(3)的路线。需要指出的是，单一官能化的支化聚乙二醇的制备亦可以方便地通过化合物(H1)(q为1时)实现，有关步骤和试剂使用与通过化合物(3)的方法类似，并为本领域的技术人员所熟知。

2.9 官能化聚乙二醇修饰生物相关物质的制备

生物相关物质，包括生物活性物质和改性的生物活性物质，具体包括但不限于以下物质：多肽、蛋白质、酶、小分子药物、染料、脂质体、核苷、核苷酸、寡核苷酸、多核苷酸、核酸、多糖、甾体化合物、脂类化合物、磷脂、糖脂、糖蛋白、病毒、细胞、胶束。可以归类为：

(1) 糖类

糖类是构成细胞和器官的主要成分，没有特别限制，主要包括糖脂、糖蛋白、糖原等。糖脂在生物体分布较广，主要包含糖基酰甘油和糖鞘脂两大类，具体包含神经酰胺、脑苷脂、鞘氨醇、神经节苷脂以及甘油基糖脂等；糖蛋白是分支的寡糖链与多肽共价相连缩构成的复合糖，通常分泌到体液中或是膜蛋白的组成成分，具体包括转铁蛋白、血铜蓝蛋白、膜结合蛋白、组织相容性抗原、激素、载体、凝集素以及抗体。

(2) 脂类

脂类主要包括油脂和类脂两大类。其中，脂肪酸的成分没有特别限制，但优选具有12至22个碳原子的脂肪酸，而脂肪酸可以是饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸。类脂包括糖脂、磷脂、胆固醇酯，其中，磷脂可以是天然的磷脂物质如蛋黄、大豆等，或可以是合成的磷酸酯化合物，优选磷脂酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、心磷脂、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇以及溶血甘油磷脂异构体。胆固醇及甾体化合物（类固醇）等物质对于生物体维持正常的新陈代谢和生殖过程，起着重要的调节作用，主要包括胆固醇、胆酸、性激素及维生素D等。

(3) 核酸

由许多核苷酸聚合成的生物大分子化合物，为生命的最基本物质之一。核酸广泛存在于所有动物、植物细胞、微生物内、生物体内核酸常与蛋白质结合形成核蛋白。根据化学组成不同，核酸可分为核糖核酸和脱氧核糖核酸。

(4) 多肽和蛋白质

蛋白质是组成生命的基础，更具体的蛋白质和多肽包括：激素，如垂体激素、甲状腺激素、雄性激素、雌性激素以及肾上腺素等；血清蛋白，如血红蛋白以及血液因子等；免疫球蛋白，如IgG、IgE、IgM、IgA以及IgD等；细胞因子，如白介素、干扰素、粒细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、血小板源生长因子、磷脂酶激活蛋白、胰岛素、高血糖素、凝集素、蓖麻毒蛋白、肿瘤坏死因子、表皮细胞生长因子、血管内皮生长因子、神经生长因子、骨生长因子、胰岛素样生长因子、肝素结合生长因子、肿瘤生长因子、胶质细胞系源神经营养因子、巨噬细胞分化因子、分化诱导因子、白血病抑制因子、双调节素、生长调节素、促红细胞生长素、血细胞生长素、凝血细胞生长素以及降钙素；酶，如蛋白水解酶、氧化还原酶、转移酶、水解酶、裂解酶、异构酶、连接酶、天冬氨酸酶、精氨酸酶、精氨酸脱氨酶、腺苷脱氨酶、超氧化物歧化酶、内毒素酶、过氧化氢酶、

糜蛋白酶、脂肪酶、尿酸酶、弹性酶、链激酶、尿激酶、尿激酶原、腺苷二磷酸酶、酪氨酸酶、胆红素氧化酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖酶以及葡萄糖苷酸酶；单克隆或多克隆抗体及其片段；多聚氨基酸，如聚 L-赖氨酸，聚 D-赖氨酸等；疫苗、抗原以及病毒，如乙型肝炎疫苗、疟疾疫苗、黑素瘤疫苗、HIV-1 疫苗等。

(5) 其他

维生素是人和动物为维持正常的生理功能而必需从食物中获得的一类微量有机物质，在人体生长、代谢、发育过程中发挥着重要的作用。更具体的维生素包括维生素 A、维生素 B、维生素 C、维生素 E、以及维生素 K 等。

小分子药物没有受到限制，优选抗癌药物和抗真菌药物。更具体的抗癌药物优选紫杉醇、阿霉素、多柔比星、顺铂、道诺霉素、丝裂霉素、长春新碱、表柔比星、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿克拉霉素、伊达霉素、博来霉素、吡柔比星、培洛霉素、万古霉素以及喜树碱等。更具体的抗真菌药物优选两性霉素 B、制霉菌素、氟代胞嘧啶、咪康唑、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑以及肽抗真菌药物。

脂质体、细胞、胶束等该领域技术人员所熟知的生物相关物质等。

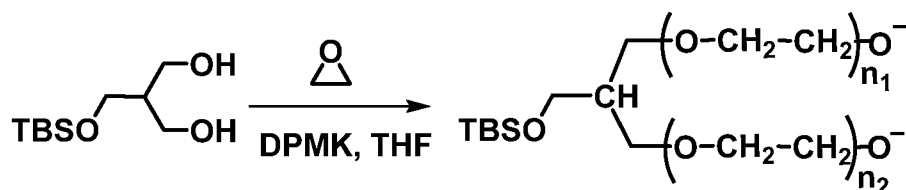
生物相关物质的反应基团与单一官能化支化聚乙二醇的活性基团反应，生成共价残基基团 L_3 ，连接生物相关物质和所述支化聚乙二醇。其中，残基 L_3 优选三氮唑、异恶唑、醚基、酰胺基、亚酰胺基、亚胺基、仲氨基、叔胺基、硫酯基、硫醚基、二硫基、尿烷基、硫代碳酸酯基、磺酸酯基、磺酰胺基、氨基甲酸酯基、酪氨酸基、半胱氨酸基、组氨酸基及其组合。

残基 L_3 结构与生物相关物质的反应基团以及聚乙二醇的官能团有关。例如：含有氨基的生物相关物质分别与含有活性酯、甲酸活性酯、磺酸酯、醛、 α,β -不饱和键、羧酸基团的聚乙二醇反应得到带酰胺基、尿烷基、氨基、亚胺基（可进一步还原成仲胺基）、氨基、酰胺基等基团连接的聚乙二醇修饰物；含有巯基的生物相关物质分别与含有活性酯、甲酸活性酯、磺酸酯、巯基、马来酰亚胺、醛、 α,β -不饱和键、羧酸基团的聚乙二醇反应得到带硫酯基、硫代碳酸酯、硫醚、二硫化物、硫醚、硫代半缩醛、硫醚、硫酯等基团连接的聚乙二醇修饰物；含有不饱和键的生物相关物质与含有巯基的聚乙二醇反应得到带硫醚基团连接的聚乙二醇修饰物；含有羧酸的生物相关物质分别与含有巯基氨基的聚乙二醇反应得到带硫酯基、酰胺基等基团连接的聚乙二醇修饰物。

下面结合一些具体实施方式对本发明所述单一官能化的支化聚乙二醇及其制备方法做进一步描述。具体实施例为进一步详细说明本发明，非限定本发明的保护范围。

实施例 1: R 为类 H 时单一官能化的支化聚乙二醇的制备 化合物 H1-1 的制备

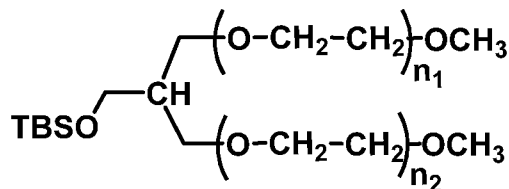
在本例中，类 H 化合物选定 $L_1 = CH_2$, $L_2 = CH_2$, $R_1 = H$, $X_1 = X_2 = CH_3$, $p = 1$, $q = 0$ ，小分子引发剂对称轴末端羟基的保护基 $PG = TBS$ 。设计总分子量约为 20000，其中两个分支链的分子量约为 $2 \times 8500 = 17000$ ，即 $n_1 \approx n_2 \approx 193$ ；对称轴主链的分子量约为 3000，即 $n_3 \approx 68$ 。



a、往无水无氧的密闭反应釜中，依次加入四氢呋喃（250 mL）、小分子引发剂（2.532 mmol）和二苯基甲基钾（4.0 mmol）；

b、加入计算量的环氧乙烷（50 mL），逐步升温至温度为 60 °C，反应 48 小时；

c、加入过量的二苯基甲基钾（40 mmol），然后加入过量碘甲烷（100 mmol），反应温度在 30 °C，反应时间为 12 小时；将反应釜打开，溶剂浓缩后，在 0 °C 无水乙醚中沉淀，过滤，干燥，即得对称轴主链端部羟基硅醚保护的中间体 6-1；



6-1

本例所述中间体 6-1 的氢谱数据如下:

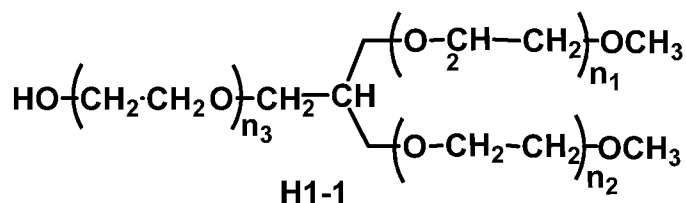
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 0.21 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 ($-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OSi}-$); $M_n = 17000$, PDI = 1.03.

d、在干燥洁净的容器中加入步骤 c 中制得的中间体 6-1, 用四氢呋喃溶解, 加入四叔丁基氟化铵 (TBAF), 反应过夜后, 即得到羟基裸露的中间体 7。

本例所述中间体 7 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.52 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$); $M_n = 17000$, PDI = 1.03.

e、重复 (a)、(b) 反应步骤, 最后加入过量的质子源 (如甲醇), 得到化合物 H1-1 ($L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $p = 1$, $q = 0$)。



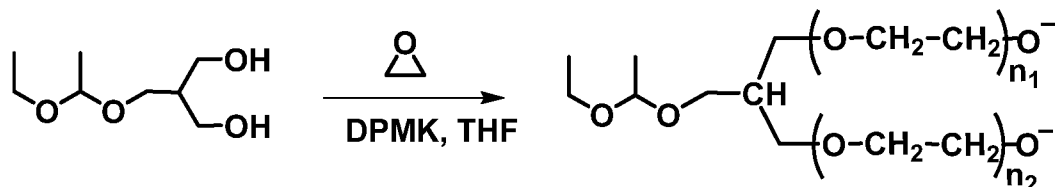
H1-1

化合物 H1-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05 (分子量约为 $2 * 8500 + 3000 = 20000$, 其中对称轴主链的分子量约为 3000)。

化合物 H1-2 的制备

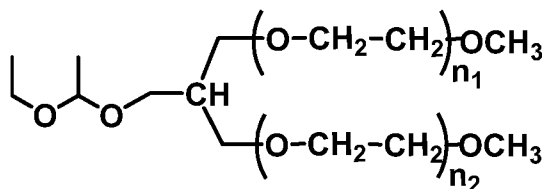
在本例中, 类 H 化合物选定 $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $p = 1$, $q = 0$, 小分子引发剂对称轴末端羟基的保护基 PG = EE。设计总分子量约为 40000, 其中两个分支链的分子量约为 $2 * 8500 = 17000$, 即 $n_1 \approx n_2 \approx 193$; 对称轴主链的分子量约为 23000, 即 $n_3 \approx 522$ 。



a、往无水无氧的密闭反应釜中, 依次加入四氢呋喃 (250 mL)、引发剂 (2.532 mmol) 和二苯基甲基钾 (4.0 mmol);

b、加入计算量的环氧乙烷 (50 mL), 逐步升温温度至 60°C , 反应 48 小时;

c、加入过量的二苯基甲基钾 (40 mmol), 然后加入过量碘甲烷 (100 mmol), 反应温度在 30°C , 反应时间为 12 小时; 将反应釜打开, 溶剂浓缩后, 在 0°C 无水乙醚中沉淀, 过滤, 干燥, 即得对称轴主链端部羟基缩醛保护的中间体 6-2;



6-2

本例所述中间体 6-2 的氢谱数据如下:

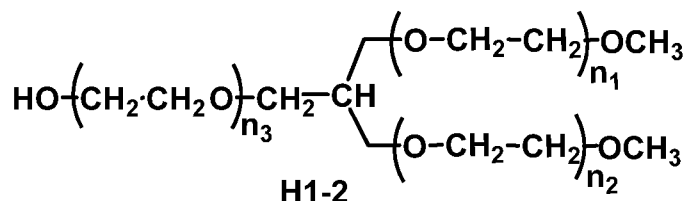
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.22 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.30 ($-\text{OCH}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, OCH_2CH_3), 4.75 ($-\text{OCHCH}_3(\text{OCH}_2)$); $M_n = 17000$, $\text{PDI} = 1.03$.

d、在干燥洁净的容器中加入步骤 c 中制得的 V 型聚乙二醇, 用甲醇溶解, 加入 1M 盐酸至 $\text{pH} = 1.0$, 反应 4 小时后, 即得到羟基裸露的中间体 7。

本例所述中间体 7 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.52 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$); $M_n = 17000$, $\text{PDI} = 1.03$.

e、重复 (a)、(b) 反应步骤, 最后加入过量的质子源 (如甲醇), 得到化合物 H1-2 ($L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $p = 1$, $q = 0$)。



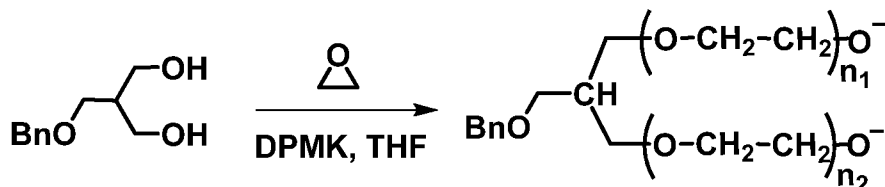
H1-2

化合物 H1-2 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$); $M_n = 40000$, $\text{PDI} = 1.10$ (分子量约为 $2 * 8500 + 23000 = 40000$, 其中对称轴主链的分子量约为 23000)。

化合物 H1-3 的制备

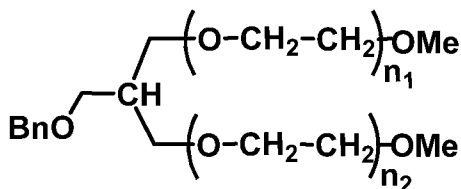
在本例中, 类 H 化合物选定 $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $p = 1$, $q = 0$, 小分子引发剂对称轴末端羟基的保护基 $\text{PG} = \text{Bn}$ 。设计总分子量约为 30000, 其中两个分支链的分子量约为 $2 * 10000 = 20000$, 即 $n_1 \approx n_2 \approx 227$; 对称轴主链的分子量约为 10000, 即 $n_3 \approx 227$ 。



a、往无水无氧的密闭反应釜中, 依次加入四氢呋喃 (250 mL)、引发剂 (2.02 mmol) 和二苯基甲基钾 (3.2 mmol);

b、加入计算量的环氧乙烷 (50 mL), 逐步升温温度至 60°C , 反应 48 小时;

c、加入过量的二苯基甲基钾 (32 mmol), 然后加入过量碘甲烷 (54 mmol), 反应温度在 30°C , 反应时间为 12 小时; 将反应釜打开, 溶剂浓缩后, 在 0°C 无水乙醚中沉淀, 过滤, 干燥, 即得对称轴主链端部羟基苄基保护的中间体 6-3;



6-3

本例所述中间体 6-3 的氢谱数据如下:

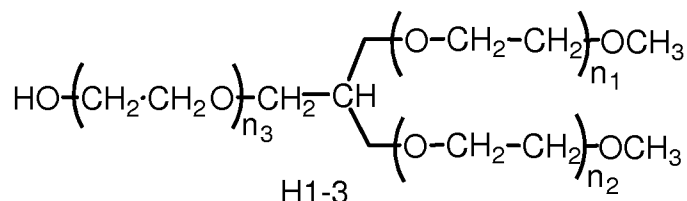
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.70 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.35-7.50 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05.

d、在干燥洁净的容器中依次加入步骤 c 中制得的 V 型聚乙二醇 (经共沸除水) 和等质量的 5% Pd/C, 氮气保护, 加入环己烯, 40°C 下反应 4 小时, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤, 浓缩, 乙醚沉淀, 即得到羟基裸露的中间体 7。

本例所述中间体 7 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.52 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05.

e、重复 (a)、(b) 反应步骤, 最后加入过量的质子源 (如甲醇), 得到化合物 H1-3 ($L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, $p = 1$, $q = 0$)。



H1-3

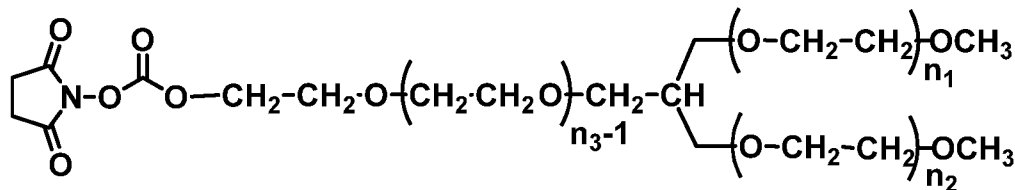
化合物 H1-3 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$); $M_n = 30000$, PDI = 1.10 (分子量约为 $2 \times 10000 + 10000 = 30000$, 其中对称轴主链的分子量约为 10000)。

实施例 2 活性酯衍生物的制备

活性酯 A1-1 的合成

活性酯 (A1-1) 的合成, 其中 $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的取值同化合物 H1-1。本实施例直接采用化合物 H1-1 对称轴主链末端的羟基与碳酸酯反应制备相应的活性酯。



A1-1

在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 1 中制得的支化聚乙二醇 (H1-1, 经甲苯共沸除水)、500 mL 乙腈、40 mL 三乙胺和 10 g N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯, 在室温下反应 24 小时后, 浓缩, 异丙醇重结晶, 得到白色固体的活性酯 (A1-1)。

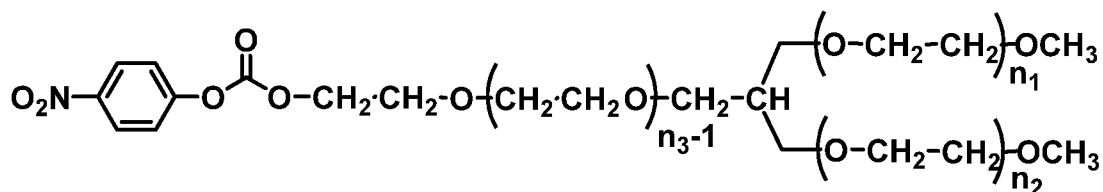
活性酯 A1-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 2.80 ($-(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.15 ($-\text{CH}_2\text{OCO}-$)。

碳酸对硝基苯酯化合物 A2-1 的合成

碳酸对硝基苯酯化合物 (A2-1) 的合成, 其中 $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$,

Z 为 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的取值同化合物 H1-1。



A2-1

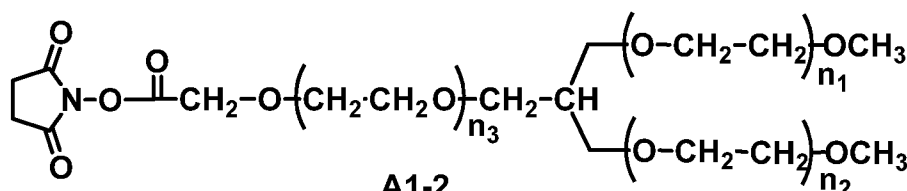
在装有冷凝管的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 1 中制得的支化聚乙二醇 (H1-1, 经甲苯共沸除水)、500 mL 甲苯、40 mL 三乙胺和 10 g 氯甲酸对硝基苯酯, 在 80 °C 下反应 24 小时后, 过滤, 浓缩, 异丙醇重结晶, 得到碳酸对硝基苯酯化合物 (A2-1)。

碳酸对硝基苯酯化合物 A2-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.30-4.50 ($-\text{CH}_2\text{OCO}-$), 7.40 ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.28 ($-(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)$).

活性酯 A1-2 的合成

活性酯 (A1-2) 的合成, 其中 $\text{L}_1 = \text{CH}_2$, $\text{L}_2 = \text{CH}_2$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2 , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000。



A1-2

在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 4 得到的支化聚乙二醇乙酸衍生物 (D4-1)、20 mL 三乙胺和 10 g N-羟基琥珀酰亚胺, 氮气保护, 加入溶剂二氯甲烷 (500 mL), 搅拌至溶解, 再加入 20 g 二环己烷碳二亚胺 (DCC) 的二氯甲烷溶液, 室温下反应 24 小时后, 过滤除去不溶物, 浓缩, 异丙醇重结晶, 得到白色固体的活性酯 (A1-2)。

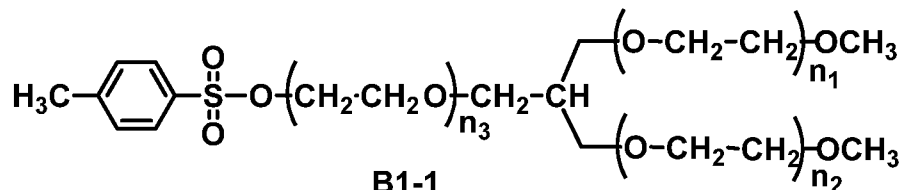
活性酯 A1-2 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 2.81 ($-(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$), 2.83 ($-(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.61 ($-\text{OCH}_2\text{COO}-$).

实施例 3 磺酸酯衍生物的制备

磺酸酯 B1-1 的合成

磺酸酯 (B1-1) 的合成, 其中 R 为 OTs, $\text{L}_1 = \text{CH}_2$, $\text{L}_2 = \text{CH}_2$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{CH}_3$, $p = 1$, $q = 0$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的取值同化合物 H1-1。



B1-1

在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-1) 后, 氮气保护, 加入 500 mL 无水无氧的二氯甲烷、20 mL 吡啶和 5 g 对甲苯磺酰氯, 在室温下反应 24 小时后, 加入 1 mol/L 盐酸中和至 $\text{pH} = 7$ 后, 水相用二氯甲烷洗涤 (3*50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 重结晶, 得到的磺酸酯 (B1-1)。

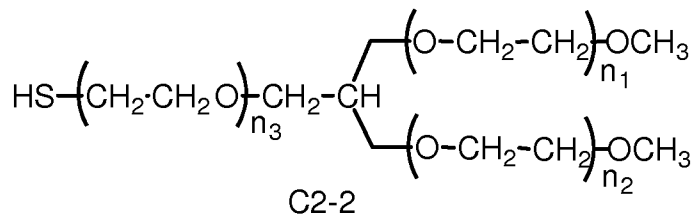
磺酸酯 B1-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.42 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 7.30 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$), 7.80 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$).

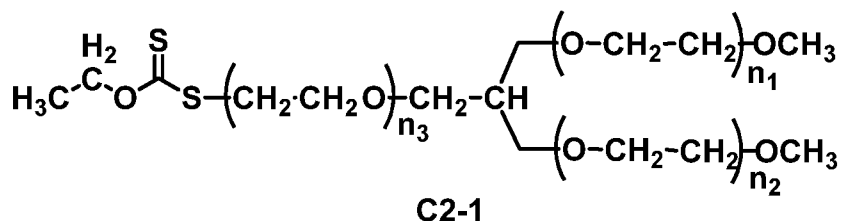
实施例 4

巯基衍生物 C2-2 的合成

巯基衍生物 (C2-2) 的合成, 其中 $R = SH$, $L_1 = CH_2$, $L_2 = CH_2$, $R_1 = H$, $X_1 = X_2 = CH_3$, $p = 1$, $q = 0$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的取值同化合物 B1-1。



A: 在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 3 中制得支化聚乙二醇磺酸酯 (B1-1) 后, 氮气保护, 加入 400 mL 四氢呋喃、16 mL DMF, 搅拌至完全溶解, 加入 10 g 乙基磺酸钾, 在室温下反应 24 小时后, 浓缩后, 加入 400 mL 二氯甲烷后, 过滤除去不溶物, 用饱和食盐水洗涤 (3*100 mL), 干燥, 浓缩, 异丙醇重结晶, 得到白色或淡黄色固体中间体 (C2-1)。



中间体 C2-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.9 (CH_3CH_2OCS-), 2.51 ($-CH(CH_2)_3-$), 2.82 ($-OCH_2CH_2S-$), 3.35 (CH_3O-), 3.40-3.80 ($-CH_2CH_2O-$, $-CHCH_2O-$, $-SCH_2CH_2O-$, CH_3CH_2OCS-).

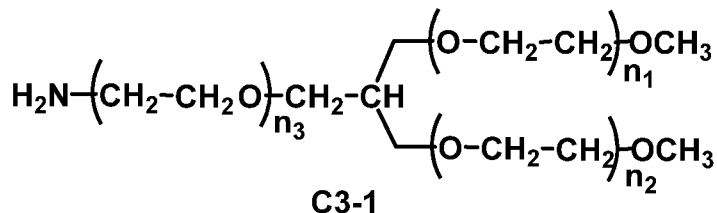
B: 在干燥洁净的 400 mL 圆底烧瓶中加入 20 g 步骤 A 制得的支化聚乙二醇磺酸酯衍生物 (C2-1) 后, 氮气保护, 加入 200 mL 四氢呋喃、搅拌至完全溶解, 加入 10 mL 正丙胺, 在室温下反应 24 小时后, 浓缩, 除氧的异丙醇重结晶, 得到白色或淡黄色固体的巯基衍生物 (C2-2)。

巯基衍生物 C2-2 的氢谱数据如下:

^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.51 ($-CH(CH_2)_3-$), 2.85 ($-OCH_2CH_2SH$), 3.35 (CH_3O-), 3.40-3.80 ($-OCH_2CH_2O-$, $-CHCH_2O-$, $-OCH_2CH_2SH$).

胺类衍生物 C3-1 的合成

胺类衍生物 (C3-1) 的合成, 其中 $R = NH_2$, $L_1 = CH_2$, $L_2 = CH_2$, $R_1 = H$, $X_1 = X_2 = CH_3$, $p = 1$, $q = 0$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的取值同化合物 B1-1。



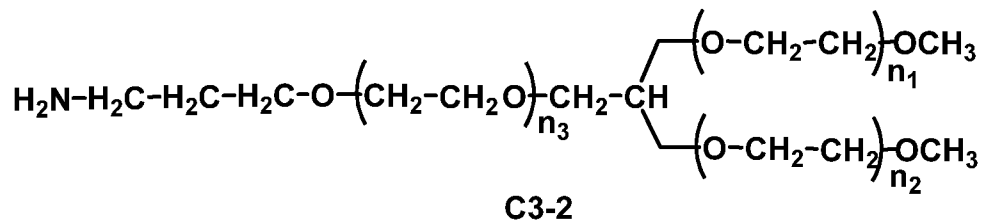
在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 3 中制得支化聚乙二醇磺酸酯 (B1-1) 后加入 800 mL 氨水溶液 (质量分数为 40%), 搅拌至完全溶解, 在室温下反应一周后, 用二氯甲烷 (3 * 200 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 重结晶, 得到白色胺类衍生物 (C3-1)。

所述胺类衍生物 C3-1 的氢谱数据如下:

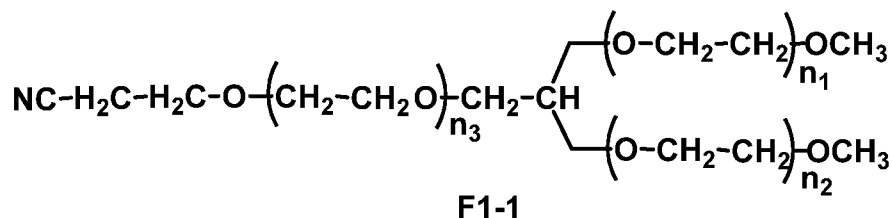
^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.51 ($-CH(CH_2)_3-$), 2.85 ($-CH_2CH_2NH_2$), 3.35 (CH_3O-), 3.40-3.80 ($-CH_2CH_2O-$, $-CHCH_2O-$, $-OCH_2CH_2NH_2$).

胺类衍生物 C3-2 的合成

胺类衍生物 (C3-2) 的合成, 其中 $R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 40000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-2 相同。



A: 在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-2) 后, 氮气保护, 加入 500 mL 1,4-二氧六环, 搅拌至溶解后, 在冰浴下, 加入 10 克 50% 的氢氧化钾溶液, 滴加丙烯基氰, 室温下反应 24 小时, 用 1 mol/L 的盐酸中和至 $\text{pH} = 7$ 后, 浓缩除去 1,4-二氧六环, 加入 100 mL 去离子水溶解, 水相用二氯甲烷洗涤 (3 * 50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 沉淀, 得到中间体 (F1-1)。



中间体 F1-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 2.60 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); $M_n = 40000$, $\text{PDI} = 1.10$ 。

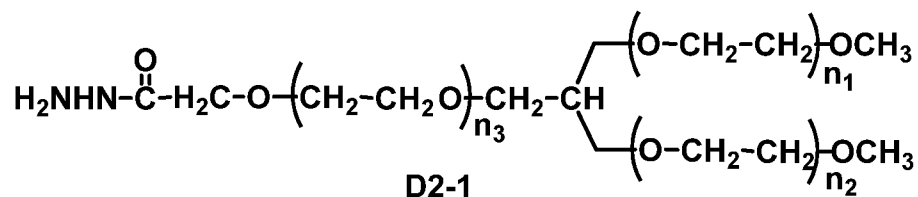
B: 在 1L 高压反应釜中加入 50 g 步骤 A 制得的中间体 F1-1, 加入 500 mL 甲苯, 加热至溶解, 加入 5.0 克镍或钨碳, 用氨加压至 0.7 MPa, 然后用氢气加压至 4.5 MPa, 在 130 °C 下反应过夜, 待反应完全后, 过滤, 浓缩, 异丙醇重结晶, 得到白色胺类衍生物 (C3-2)。

所述白色胺类衍生物 C3-2 的氢谱数据如下:

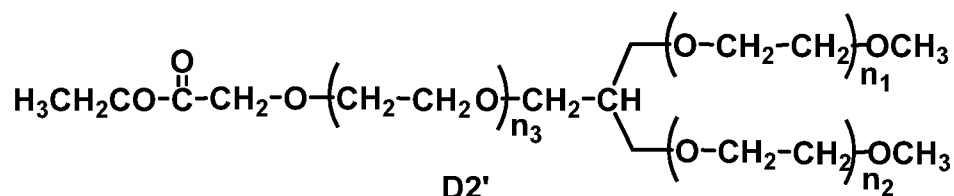
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.81 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 2.83 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); $M_n = 40000$, $\text{PDI} = 1.10$ 。

酰肼衍生物 D2-1 的合成

酰肼衍生物 (D2-1) 的合成, 其中 $R = \text{OCH}_2\text{CONHNH}_2$, $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2 , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-1 相同。



A: 在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 0.32 g 氢化钠 (60 重量% 在油中), 氮气保护, 加入 400 mL 无水四氢呋喃, 冰浴下缓慢滴加 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-1, 甲苯共沸除水) 的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 3 小时后, 加入 2.2 mL 溴代乙酸乙酯, 室温下反应 24 h, 加入少量的饱和氯化铵溶液淬灭反应后, 浓缩, 加入 400 mL 二氯甲烷溶液, 用饱和食盐水 (3 * 100 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 重结晶得白色支化聚乙二醇酯类中间体 (D2')。



所述中间体 D2' 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.31 ($-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.33 ($-\text{OCH}_2\text{COO}-$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05。

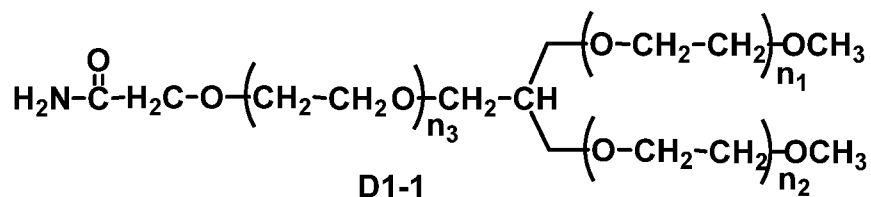
B. 在干燥洁净的 500 mL 圆底烧瓶中加入 40 g 步骤 A 制得支化聚乙二醇酯类中间体 (D2') 后, 加入 200 mL 80% 水合肼, 搅拌至完全溶解, 在室温下反应 24 小时后, 加入 200 mL 去离子水, 用二氯甲烷 (3 * 100 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 重结晶, 得到酰肼化合物 (D2-1)。

所述酰肼化合物 D2-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.21 ($-\text{OCH}_2\text{CONH}_2\text{NH}_2$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.26 ($-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 7.52 ($-\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{NH}_2$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05。

酰胺衍生物 D1-1 的合成

酰胺衍生物 (D1-1) 的合成, 其中 $R = \text{OCH}_2\text{CONH}_2$, $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2 , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-1 相同。



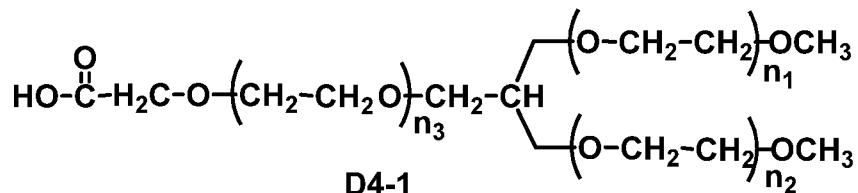
在干燥洁净的 500 mL 高压反应釜中加入 40 g 实施例 4-4 步骤 A 得到的支化聚乙二醇酯类中间体 (D2') 后, 加入 200 mL 34% 氨水, 搅拌至完全溶解, 在 80 °C 下反应 24 小时后, 加入 200 mL 去离子水, 用二氯甲烷 (3 * 100 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 重结晶, 得到白色酰胺化合物 (D1-1)。

酰胺化合物 D1-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.26 ($-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$), 5.52 ($-\text{CH}_2\text{CONH}_2$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05。

羧酸类衍生物 D4-1 的合成

羧酸类衍生物 (D4-1) 的合成, 其中 $R = \text{OCH}_2\text{COOH}$, $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2 , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-1 相同。



在干燥洁净的 500 mL 高压反应釜中加入 40 g 实施例 4-4 步骤 A 得到的支化聚乙二醇酯类中间体 (D2') 后, 加入 200 mL 1 mol/L 氢氧化钠水溶液, 搅拌至完全溶解, 在 80 °C 下反应 24 小时后, 冰浴下, 用 3 mol/L HCl 酸化至 pH = 3, 水相用二氯甲烷 (3*100 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 重结晶, 得到白色羧酸衍生物 (D4-1)。

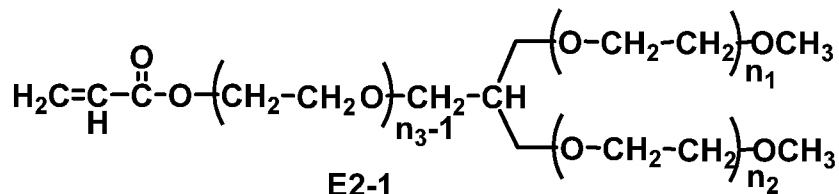
酰胺化合物 D4-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.31 ($-\text{OCH}_2\text{COOH}$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05。

实施例 5

α, β -不饱和酸酯 E2-1 的合成

α, β -不饱和酸酯 (E2-1) 的合成, 其中 $\text{R} = \text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}=\text{CH}_2$, $\text{L}_1 = \text{CH}_2$, $\text{L}_2 = \text{CH}_2$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{CH}_3$, Z 为 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 30000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-3 相同。



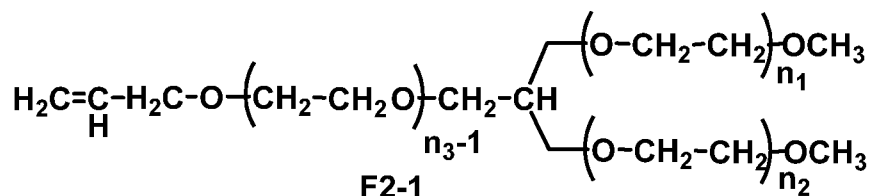
在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-3, 甲苯共沸除水) 后, 氮气保护, 加入无水无氧 600 mL 的四氢呋喃, 室温搅拌至溶解, 冰浴下, 依次加入 10 mL 三乙胺和 2 mL 丙烯酰氯, 室温下反应 24 h, 浓缩, 加入 200 mL 去离子水, 用二氯甲烷 (3 * 75 mL) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (3 * 50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 重结晶得白色固体产物 (E2-1)。

α, β -不饱和酸酯 E2-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$), 4.28 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$), 5.60-6.31 ($\text{CH}_2=\text{CHCOO}-$); $M_n = 30000$, PDI = 1.10。

丙烯基醚衍生物 F2-1 的合成

丙烯基醚衍生物 (F2-1) 的合成, 其中 $\text{R} = \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{L}_1 = \text{CH}_2$, $\text{L}_2 = \text{CH}_2$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{CH}_3$, Z 为 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 30000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-3 相同。



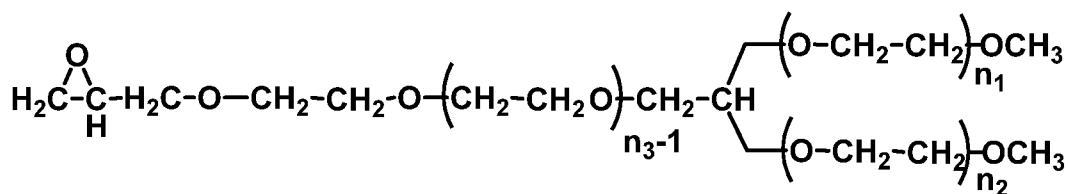
在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 0.32 g 氢化钠 (60 重量% 在矿物油中), 氮气保护, 加入 400 mL 无水四氢呋喃, 冰浴下缓慢滴加 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-3, 甲苯共沸除水) 的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 3 小时后, 加入 2 mL 3-溴丙烯, 室温下反应 24 h, 加入少量的饱和氯化铵溶液淬灭反应后, 浓缩, 加入 200 mL 二氯甲烷溶液, 用饱和食盐水 (3 * 50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 重结晶得白色固体的丙烯基醚衍生物 (F2-1)。

丙烯基醚衍生物 F2-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.05 ($-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.31-6.06 ($-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); $M_n = 30000$, PDI = 1.10。

缩水甘油醚衍生物 F4-1 的合成

缩水甘油醚衍生物 (F4-1) 的合成, 其中 $\text{R} = \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\triangle$, $\text{L}_1 = \text{CH}_2$, $\text{L}_2 = \text{CH}_2$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2CH_2 , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 30000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-3 相同。



F4-1

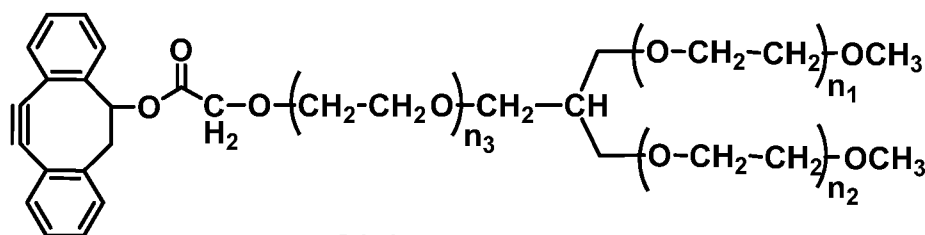
在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 0.32 g 氢化钠 (60 重量% 在矿物油中), 氮气保护, 加入 400 mL 无水四氢呋喃, 冰浴下缓慢滴加 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-3, 甲苯共沸除水) 的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 3 小时后, 加入 2 mL 环氧氯丙烷, 室温下反应 24 h, 加入少量的饱和氯化铵溶液淬灭反应后, 浓缩, 加入 200 mL 二氯甲烷溶液, 用饱和食盐水 (3 * 50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 重结晶得白色固体, 得到环氧衍生物 (F4-1)。

缩水甘油醚衍生物 F4-1 的氢谱数据如下:

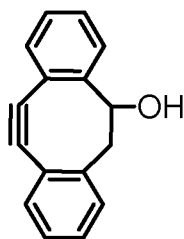
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.38 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 2.63 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$); $M_n = 30000$, PDI = 1.10。

活性炔类化合物 G2-1 的合成

活性炔类化合物 (G2-1) 的合成, 其中 $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2COO , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 D4-1 相同。



G2-1



G21

在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 支化聚乙二醇乙酸衍生物 (D4-1, 甲苯共沸除水), 20 mL 三乙胺和 10 g 醇 (G21), 氮气保护, 加入溶剂二氯甲烷 (200 mL), 搅拌至溶解, 再加入 20 g 二环己烷碳二亚胺 (DCC), 室温下反应 24 小时后, 过滤除去不溶物, 浓缩, 异丙醇重结晶, 得到白色固体的活性炔类化合物 (G2-1)。

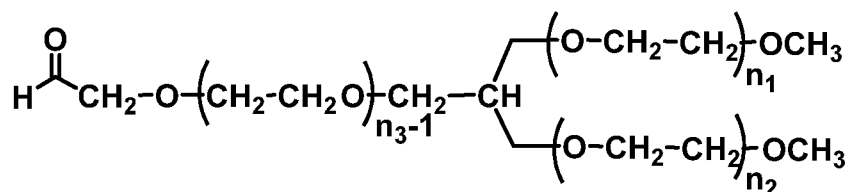
活性炔类化合物 G2-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 2.91-3.15 ($\text{PhCH}_2\text{CH}-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2-$), 4.53 ($-\text{OCH}_2\text{COO}-$), 7.32-7.54 (C_6H_4-); $M_n = 20000$, PDI = 1.05。

实施例 7

乙醛衍生物 D5-1 的合成

乙醛衍生物 (D5-1) 的合成, 其中 $R = \text{OCH}_2\text{CHO}$, $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2 , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-1 相同。



D5-1

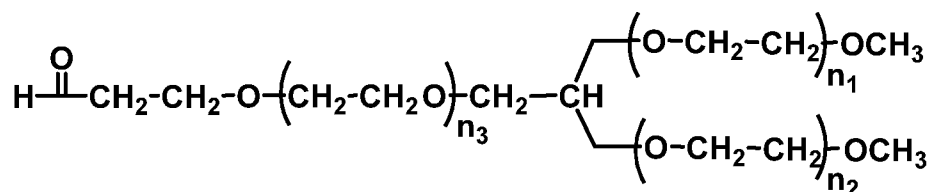
在干燥洁净的 500 mL 圆底烧瓶中加入 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-1, 甲苯共沸除水) 后, 氮气保护, 依次加入无水无氧 100 mL 二氯甲烷、100 mL 二甲亚砜和 1 mL 吡啶, 冰浴下, 滴加 0.88 mL 三氟乙酸, 冰浴下搅拌 1 小时后, 滴加 5 g 二环己烷碳二亚胺 (DCC) 的二氯甲烷溶液, 室温搅拌 24 小时, 过滤除去不溶物, 加入 200 mL 二氯甲烷, 依次用去离子水 (3 * 100 mL)、饱和食盐水洗涤, 合并有机相, 用饱和食盐水 (3 * 100 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 重结晶得白色固体, 得到乙醛类衍生物 (D5-1)。

乙醛衍生物 D5-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$), 4.23 ($-\text{OCH}_2\text{CHO}$), 9.80 ($-\text{OCH}_2\text{CHO}$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05。

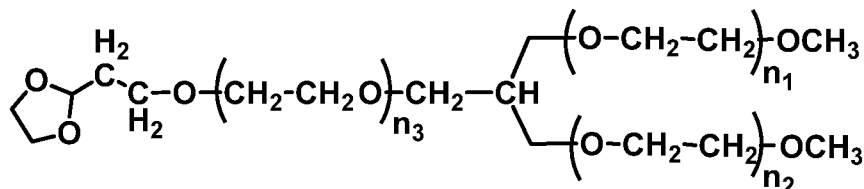
丙醛衍生物 D5-2 的合成

丙醛衍生物 (D5-2) 的合成, 其中 $R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$, $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 OCH_2CH_2 , $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 H1-1 相同。



D5-2

A: 在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中依次加入 40 g 实施例 1 中制得支化聚乙二醇 (H1-1) 和 5 g 氢氧化钠, 氮气保护, 加入 400 mL 甲苯后, 滴加 2 mL 2-(2-溴乙基)-1,3-二恶烷, 加热至回流反应 24 h 后, 加入 400 mL 去离子水, 分层, 水相用二氯甲烷 (3*200 mL) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (3 * 100 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 重结晶得白色支化聚乙二醇缩醛中间体 (D5')。



D5'

聚乙二醇缩醛中间体 D5' 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.91 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}(\text{O})-$), 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.90 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}(\text{O})-$), 4.89 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}(\text{O})-$)。

B. 在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 步骤 A 制得支化聚乙二醇缩醛中间体后, 加入 400 mL 去离子水, 搅拌至完全溶解, 在冰浴下, 用 1mol/L HCl, 调节 pH = 1.0, 在室温下反应 4 小时后, 用二氯甲烷 (3 * 200 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 重结晶, 得到白色聚乙二醇醛类衍生物 (D5-2)。

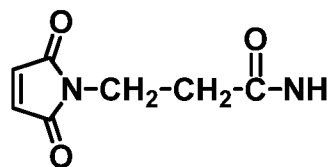
聚乙二醇醛类衍生物 D5-2 的氢谱数据如下:

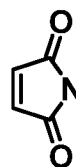
^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 2.63 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 9.75 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); $M_n = 20000$, PDI

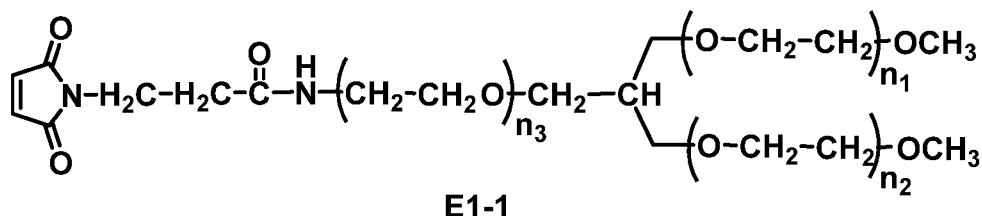
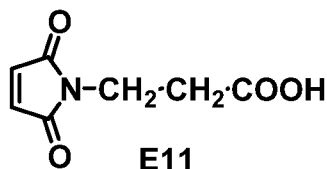
= 1.05。

实施例 8

马来酰亚胺类衍生物 E1-1 的合成



马来酰亚胺类衍生物 (E1-1) 的合成, 其中 R = , $L_1 = \text{CH}_2$, $L_2 = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{H}$, $X_1 = X_2 = \text{CH}_3$, Z 为 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$, $p = 1$, $q = 1$, 分子量约为 20000, 其中 n_1 、 n_2 、 n_3 的数值与化合物 C3-1 相同。



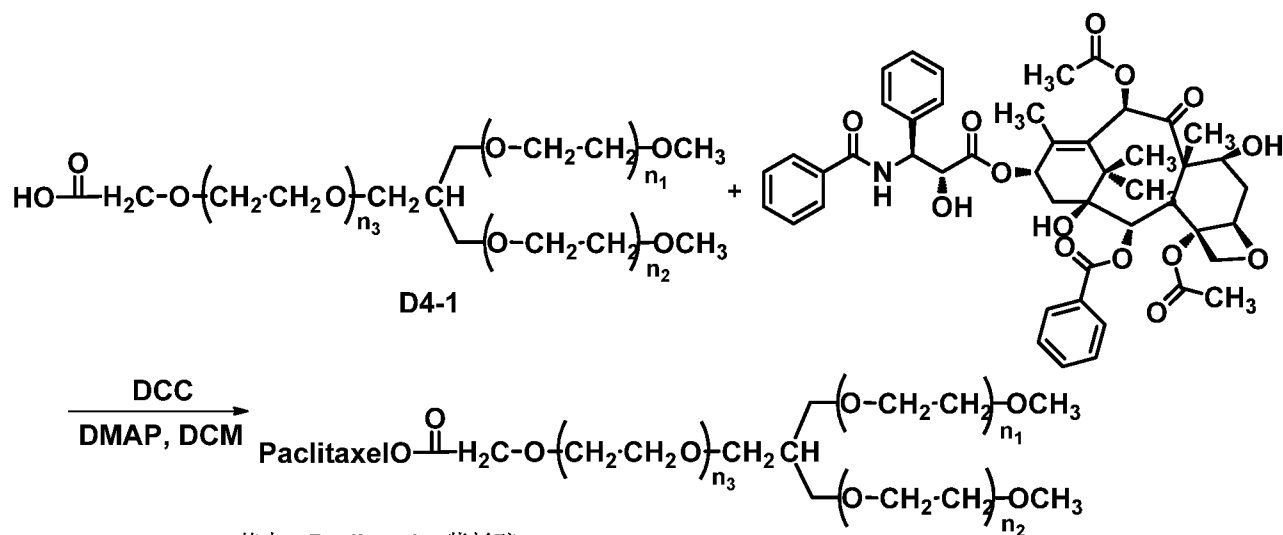
在干燥洁净的 1 L 圆底烧瓶中加入 40 g 由实施例 4-2 制备的支化聚乙二醇衍生物 (C3-1, 经甲苯共沸除水) 和 10 g β -马来酰亚胺丙酸 (E11), 氮气保护, 加入溶剂二氯甲烷 (600 mL), 搅拌至溶解后, 再依次加入 20 mL 三乙胺、20 g 二环己烷碳二亚胺 (DCC), 室温下反应 24 小时后, 过滤除去不溶物, 浓缩, 异丙醇重结晶, 得到白色马来酰亚胺类衍生物 (E1-1)。

所述马来酰亚胺类衍生物 E1-1 的氢谱数据如下:

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.51 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_3$), 2.70 ($-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{O}-$), 3.40-3.80 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 3.92 ($-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 6.81 ($-\text{CH}=\text{CH}-$); $M_n = 20000$, PDI = 1.05。

实施例 9: 乙酸类衍生物 (D4-1) 修饰紫杉醇的制备方法

在干燥洁净的 250 mL 圆底烧瓶中加入 1.8 g 由实施例 4 制备的支化聚乙二醇乙酸衍生物 (D4-1, 分子量约 20000, 经甲苯共沸除水)、90 mg 紫杉醇和 12 mg DMAP, 氮气保护, 加入溶剂二氯甲烷 (50 mL), 搅拌至溶解后, 缓慢滴加 30 mg 二环己烷碳二亚胺 (DCC) 的二氯甲烷溶液, 室温下反应 24 小时后, 过滤除去不溶物, 浓缩, 乙醚沉淀, 得到聚乙二醇修饰后的紫杉醇。产率: 1.7 克 (87%)。



实施例 10: 聚乙二醇琥珀酰亚胺衍生物 (A1-2) 修饰 β 干扰素的制备方法

在干燥洁净的 50 mL 圆底烧瓶中加入 60 mg 由实施例 2-3 制备的支化聚乙二醇琥珀酰亚胺衍生物 (A1-2, 分子量为 20000), 氮气保护, 加入 7.5 mL 含有 β 干扰素 (1 g/L) 的 PBS 缓冲盐溶液, pH = 8.0, 在 25 °C 下震荡 7 小时后, 在 4 °C 条件下震荡 24 小时, 在加入 7.5 mL pH = 8.0 的 PBS 缓冲盐溶液, 稀释至 β 干扰素浓度为 0.5 g/L, 再通过琼脂糖凝胶交换树脂纯化, 分别收集单取代、双取代的成分, 超滤浓缩。最终产物用 SDS-PAGE 显示其中没有游离的 β 干扰素, GPC 显示没有游离的 PEG 分子。

实施例 11: 聚乙二醇马来酰亚胺衍生物 (E1-1) 修饰溶菌酶的制备方法

在干燥洁净的 50 mL 圆底烧瓶中加入 10 mL 含有蛋白溶菌酶 (0.5 mmol/L) 的磷酸盐缓冲溶液 (pH = 7.4), 震荡至溶解后, 冷却至 4 °C, 加入 2.5 摩尔当量 2-亚氨基硫烷盐酸盐, 反应 24 小时后, 蛋白溶菌酶上的氨基全部转化为巯基, 除去过量的 2-亚氨基硫烷盐酸盐后, 加入 3 摩尔当量由实施例 8 制得的支化聚乙二醇马来酰亚胺衍生物 (E1-1, 分子量为 20000) 后, 4 °C 条件下反应 24 小时后, 除去无机盐, 离子交换树脂纯化。最终产物用 SDS-PAGE 显示其中没有游离的溶菌酶, GPC 显示没有游离的 PEG 分子。

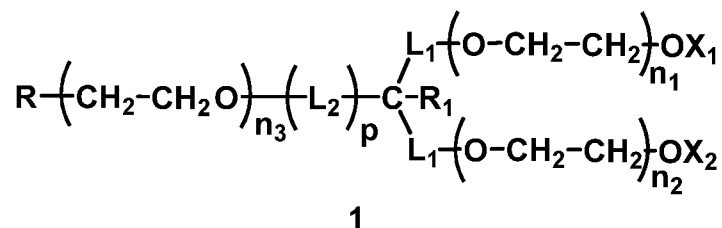
实施例 12: 聚乙二醇琥珀酰亚胺衍生物 (A1-2) 修饰反义寡脱氧核苷酸的制备方法

在干燥洁净的 50 mL 圆底烧瓶中加入 5'-氨基反义寡脱氧核苷酸 (1 mg, 152 nmol) 和 10 mL 磷酸盐缓冲溶液 (pH = 7.0), 震荡至溶解, 再加入 3 摩尔当量由实施例 2 制得的支化聚乙二醇琥珀酰亚胺乙酸酯衍生物 (A1-2, 分子量为 20000) 后, 室温下反应 4 小时后, 在去离子水中超滤, 除去未反应的聚乙二醇和无机盐, 最终产物用 GPC 检测, 没有游离的 PEG 分子。

以上所述仅为本发明的实施例, 并非因此限制本发明的专利范围, 凡是利用本发明说明书内容所作的等效结构或等效流程变换, 或直接或间接运用在其他相关的技术领域, 均同理包括在本发明的专利保护范围内。

权 利 要 求 书

1、一种单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述单一官能化的支化聚乙二醇的通式如式（1）所示：



其中， X_1 、 X_2 各自独立地为具有1至20个碳原子的烃基； n_1 、 n_2 各自独立地为1~1000的整数； n_3 为11~1000的整数； L_1 、 L_2 为在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的连接基团； p 为0或1； R_1 为氢原子或至少具有1至20个碳的烃基； R 为功能性基团。

2、根据权利要求1所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述 X_1 、 X_2 为甲基、乙基、丙基、丙烯基、丙炔基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、庚基、2-乙基己基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、苄基或丁基苯基，且在同一分子中，可以相同也可以不同。

3、根据权利要求1所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述 L_1 、 L_2 为具有1至20个碳原子的二价烃基。

4、根据权利要求1所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述 L_1 、 L_2 为含有在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的醚基、硫醚基、酰胺基、双键、三键或氨基的具有1至20个碳原子的二价烃基。

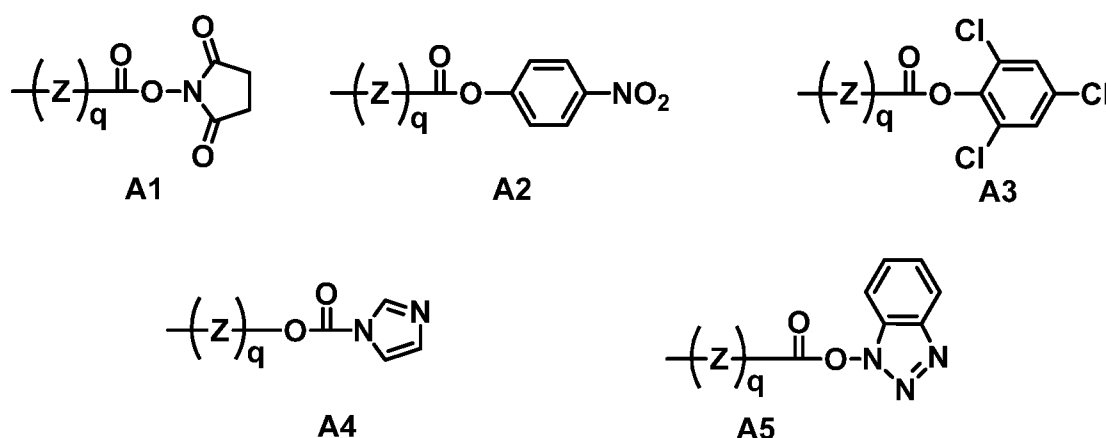
5、根据权利要求1所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述 R_1 为氢原子、具有1至20个碳的烃基或含有在阴离子聚合条件下稳定存在的修饰基团的具有1至20个碳的烃基。

6、根据权利要求5所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述在阴离子聚合条件下稳定存在的修饰基团为酯基、尿烷基、酰胺基、醚基、双键、三键、碳酸酯基或叔胺基。

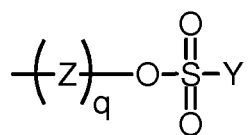
7、根据权利要求1所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述 R 为能与生物相关物质相互反应的功能性基团。

8、根据权利要求1所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述 R 选自以下类组：

类A：

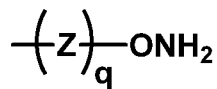


类 B:

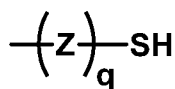


B1

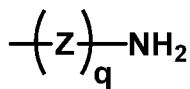
类 C:



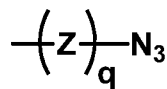
C1



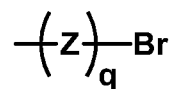
C2



C3

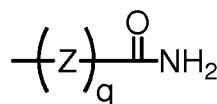


C4

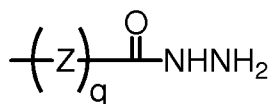


C5

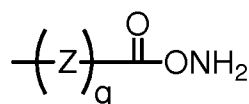
类 D:



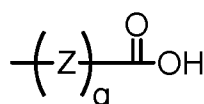
D1



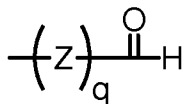
D2



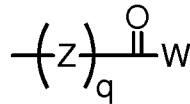
D3



D4

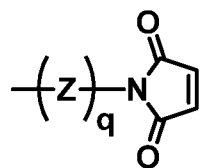


D5

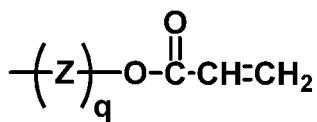


D6

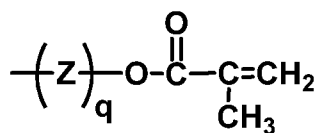
类 E:



E1

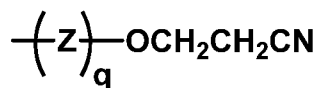


E2

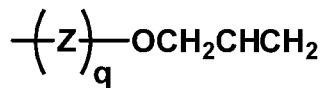


E3

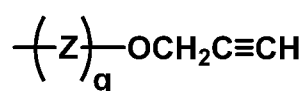
类 F:



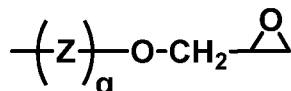
F1



F2

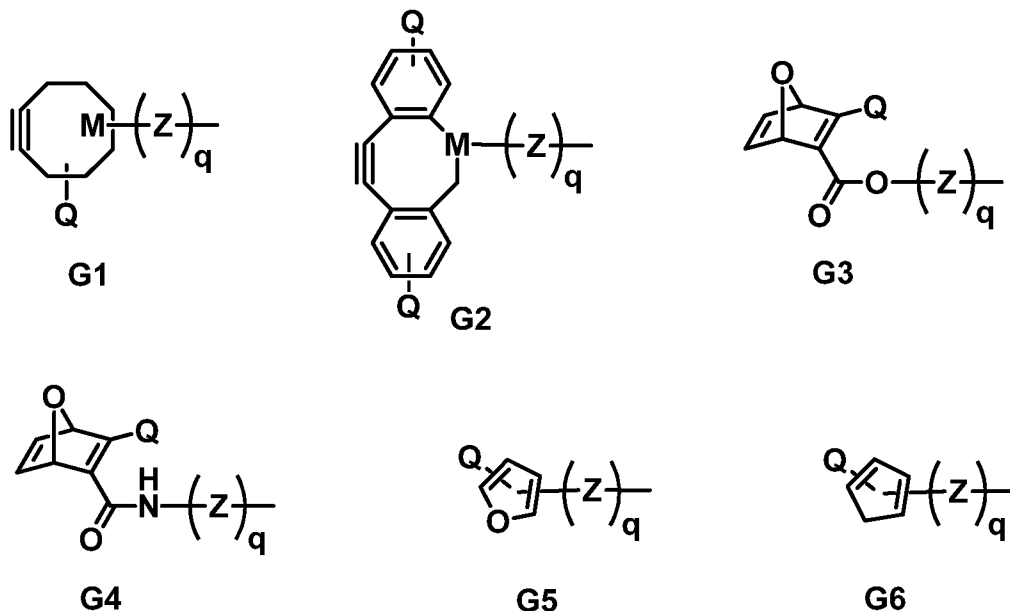


F3

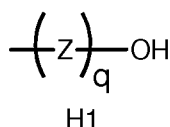


F4

类 G:



类 H:



其中 Z 为亚烷基或含有酯基、尿烷基、酰胺基、醚基、双键、三键、碳酸酯基或仲胺基等在光照、酶、酸性、碱性条件下稳定存在基团的亚烷基；

q 为 0 或 1；

Y 为具有 1 至 10 个碳原子的烃基或包括氟原子的具有 1 至 10 个碳原子的烃基；

Q 为氢或有助于不饱和键电子的诱导、共轭效应的基团；

M 为位于环上的碳原子或氮原子；

W 为卤原子。

9、根据权利要求 1 所述单一官能化的支化聚乙二醇，其特征在于，所述 n_3 为 11~200 的整数。

10、一种权利要求 1~9 任意一项权利要求所述单一官能化的支化聚乙二醇的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

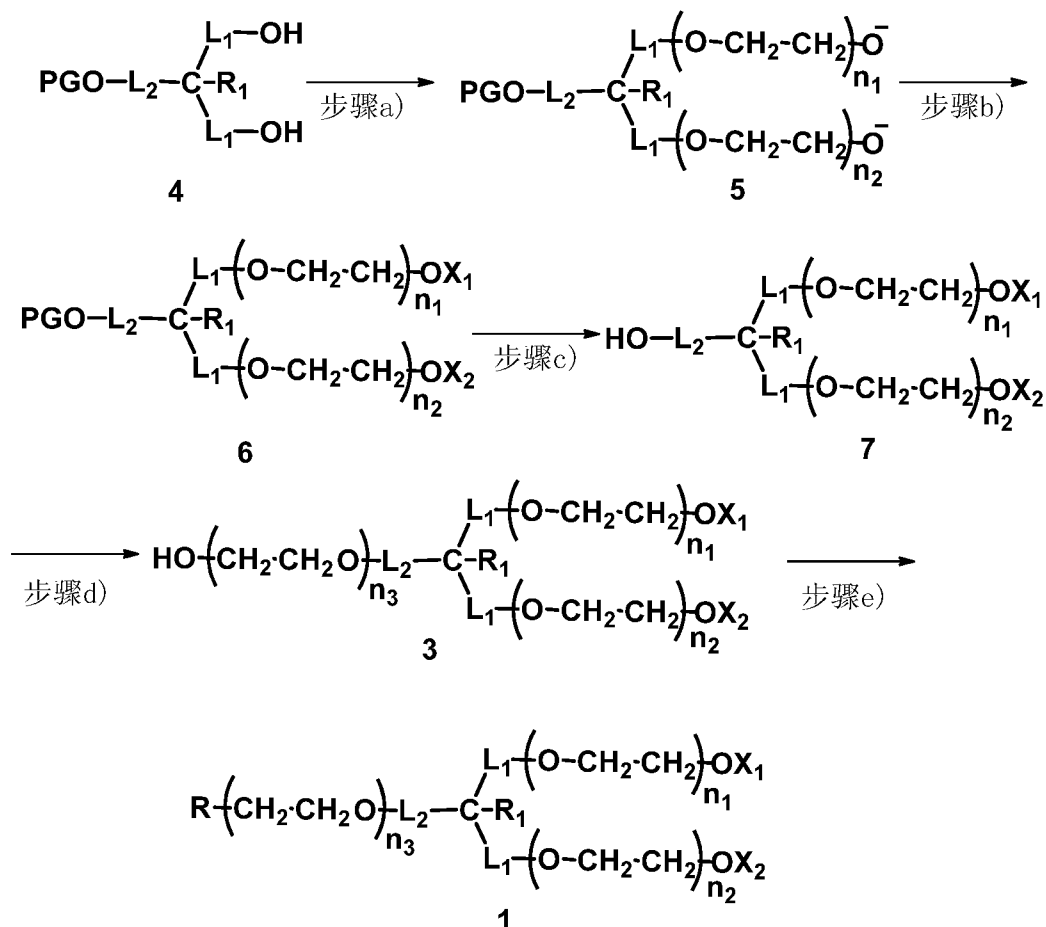
a) 以含有对称羟基的小分子引发剂 (4) 与碱组成共引发体系，引发环氧乙烷聚合，生成两条分支链，并进行去质子化，得到中间体 (5)；

b) 对步骤 a) 所得中间体 (5) 的两条分支链的活性引发点进行封端，得到中间体 (6)；

c) 对步骤 b) 所得中间体 (6) 的对称轴末端羟基的脱保护，得到中间体 (7)；

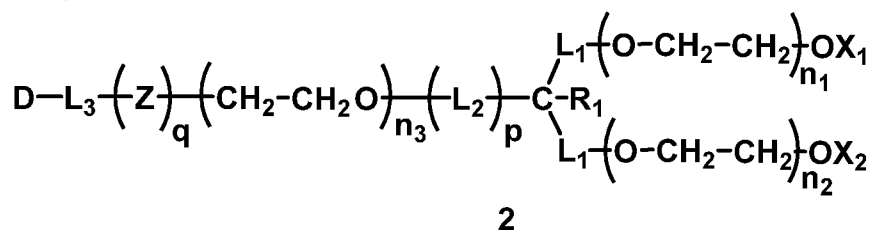
d) 对步骤 c) 所得中间体 (7) 的对称轴端羟基引发环氧乙烷聚合，生成对称轴主链，得到中间体 (3)；

e) 对步骤 d) 所得中间体 (3) 进行对称轴主链末端的官能团修饰，得到式 (1) 所述单一官能化的支化聚乙二醇；



所述 PG 为羟基保护基团。

11、一种聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述聚乙二醇修饰的生物相关物质的通式如式(2)所示：



其中, X_1 、 X_2 各自独立地为具有1至20个碳原子的烷基; n_1 、 n_2 各自独立地为1~1000的整数; n_3 为11~1000的整数; L_1 、 L_2 为在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的连接基团; p 为0或1, q 为0或1; R_1 为氢原子或具有1至20个碳的烷基; D 为生物相关物质; Z 为连接基团, 能与生物相关物质反应的官能团通过该连接基团 Z 连接于对称轴聚乙二醇主链上并与生物相关物质发生化学反应, 形成残基 L_3 。

12、如权利要求 11 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述 X₁、X₂ 为甲基、乙基、丙基、丙烯基、丙炔基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、庚基、2-乙基己基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、苄基或丁基苯基，且在同一分子中，可以相同也可以不同。

13、如权利要求 11 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述 L₁、L₂ 为具有 1 至 20 个碳原子的二价烃基。

14、如权利要求 11 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述 L₁、L₂ 为含有在光照、酶、酸性或碱性条件下稳定存在的醚基、硫醚基、酰胺基、双键、三键或二级氨基的二价烃基。

15、根据权利要求 11 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述 R_1 为氢原子、具有 1 至 20 个碳的烃基或含有在阴离子聚合条件下稳定存在的修饰基团的具有 1 至 20 个碳的烃基。

16、如权利要求 11 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述 D 为多肽、蛋白质、酶、小分子药物、染料、脂质体、核苷、核苷酸、寡核苷酸、多核苷酸、核酸、多糖、甾体化合物、脂类化合物、磷脂、糖脂、糖蛋白、类固醇、细胞、病毒或胶束。

17、根据权利要求 11 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述 n_1 、 n_2 为 10~800 的整数。

18、根据权利要求 11 所述聚乙二醇修饰的生物相关物质，其特征在于，所述 n_3 为 11~500 的整数。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C08G 65/-; A61K 47/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNABS, CNKI, ISI of WEB SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: three, multi, Y shape, star, activity, methylol, monopropylene glycol, PEG, branch+, arm??, polyethylene glycol?, poly ethylene glycol?, polyethyleneglycol?, function+, modif+, trimethylol+, trihydroxy?methyl+, tri hydroxy? methyl+, searching the structure of the starting material of PEG

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101448525 A (DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 03 June 2009 (03.06.2009), claims 1 and 4	1-9, 11-18
Y		10
X	CN 101010105 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC), 01 August 2007 (01.08.2007), embodiment 1	1-9, 11-18
Y		10
X	CN 101616678 A (DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 30 December 2009 (30.12.2009), claims 1 and 4	1-9, 11-18
Y		10
Y	CN 101831065 A (FUDAN UNIVERSITY), 15 September 2010 (15.09.2010), claims 1 and 2	10
A	CN 102367290 A (LIU, Chao), 07 March 2012 (07.03.2012), the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 14 October 2013 (14.10.2013)	Date of mailing of the international search report 24 October 2013 (24.10.2013)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer TANG, Dongmei Telephone No.: (86-10) 62084436

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/073463

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101448525 A	03.06.2009	AU 2006343689 A1	22.11.2007
		BRPI 0621664 A2	20.12.2010
		US 2009117077 A1	07.05.2009
		IN 200804280 P2	06.03.2009
		MX 2008014358 A	30.11.2008
		WO 2007132956 A1	22.11.2007
		RU 2008148939 A	20.06.2010
		EP 2023959 A1	18.02.2009
CN 101010105 A	01.08.2007	JP 2009536963 A	22.10.2009
		IN 200701056 P1	03.08.2007
		NL 1029828 C2	20.10.2006
		BRPI 0515118 A	01.07.2008
		EP 1789092 A2	30.05.2007
		NO 20071322 A	29.05.2007
		KR 20070042567 A	23.04.2007
		WO 200602495 A3	18.01.2007
		TW 200621291 A	01.07.2006
		JP 2008511610 A	17.04.2008
		ZA 200701802 A	27.08.2008
		MX 2007002441 A	01.05.2007
		WO 2006024953 A2	09.03.2006
		AU 2005278903 A1	09.03.2006
		RU 2423133 C2	10.07.2011
		BRPI 0622128 A2	27.12.2011
CN 101616678 A	30.12.2009	MX 297061 B	14.03.2012
		AU 2006350790 A1	22.05.2008
		PH 12009500881 A	22.05.2008
		IN 200901700 P2	12.06.2009
		JP 2010510204 A	02.04.2010
		US 2010105616 A1	29.04.2010
		AU 2006350790 B2	29.04.2010
		EP 2081580 A1	29.07.2009
		US 8329191 B2	11.12.2012
		KR 20080044639 A	21.05.2008
		EP 2081580 B1	14.08.2013
		CN 101616678 B	03.10.2012
		HK 1138799 A1	07.06.2013
		MX 2009005205 A	31.05.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/073463

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		RU 2009122976 A	27.12.2010
		KR 1079993 B1	04.11.2011
		WO 2008060002 A1	22.05.2008
CN 101831065 A	15.09.2010	None	
CN 102367290 A	07.03.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G 65/32 (2006.01) i

C08G 65/28 (2006.01) i

C08G 65/329 (2006.01) i

A61K 47/48 (2006.01) i

A61K 47/34 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/073463

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C08G65/-;A61K47/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNABS,CNKI, ISI of WEB SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS 聚乙二醇, 分支, 分枝, 支化, 枝化, 分叉, 臂, 三支, 多支, Y 型, Y 形, 星型, 星形, 活性, 官能, 功能, 修饰, 三羟甲基, 羟甲基, 丙二醇, PEG, branch+, arm??. polyethylene glycol?, poly ethylene glycol?, polyethyleneglycol?, function+, modif+, trimethylol+, trihydroxy?methyl+, tri hydroxy? methyl+, searching the structure of the starting material of PEG

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101448525 A(东亚制药株式会社) 03.6 月 2009(03.06.2009) 权利要求 1,4	1-9, 11-18
Y		10
X	CN 101010105 A(法玛西雅厄普约翰有限责任公司)01.8 月 2007(01.08.2007) 实施例 1	1-9, 11-18
Y		10
X	CN 101616678 A(东亚制药株式会社)30.12 月 2009(30.12.2009) 权利要求 1,4	1-9,11-18
Y		10
Y	CN 101831065 A(复旦大学) 15.9 月 2010(15.09.2010) 权利要求 1,2	10
A	CN 102367290 A(刘超) 07.3 月 2012(07.03.2012) 全文	1-18



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

14.10 月 2013(14.10.2013)

国际检索报告邮寄日期

24.10 月 2013 (24.10.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

汤冬梅

电话号码: (86-10) **62084436**

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2013/073463

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101448525 A	03.06.2009	AU 2006343689 A1	22.11.2007
		BRPI 0621664A2	20.12.2010
		US 2009117077 A1	07.05.2009
		IN 200804280 P2	06.03.2009
		MX 2008014358 A	30.11.2008
		WO 2007132956 A1	22.11.2007
		RU 2008148939 A	20.06.2010
		EP 2023959 A1	18.02.2009
		JP 2009536963 A	22.10.2009
		IN 200701056 P1	03.08.2007
CN 101010105 A	01.08.2007	NL 1029828 C2	20.10.2006
		BRPI 0515118 A	01.07.2008
		EP 1789092 A2	30.05.2007
		NO 20071322 A	29.05.2007
		KR 20070042567 A	23.04.2007
		WO 200602495 A3	18.01.2007
		TW 200621291 A	01.07.2006
		JP 2008511610 A	17.04.2008
		ZA 200701802 A	27.08.2008
		MX 2007002441 A	01.05.2007
CN 101616678 A	30.12.2009	WO 2006024953 A2	09.03.2006
		AU 2005278903 A1	09.03.2006
		RU 2423133 C2	10.07.2011
		BRPI 0622128 A2	27.12.2011
		MX 297061 B	14.03.2012
		AU 2006350790 A1	22.05.2008
		PH 12009500881 A	22.05.2008
		IN 200901700 P2	12.06.2009
		JP 2010510204 A	02.04.2010
		US 2010105616 A1	29.04.2010
		AU 2006350790 B2	29.04.2010
		EP 2081580 A1	29.07.2009
		US 8329191 B2	11.12.2012
		KR 20080044639 A	21.05.2008
		EP 2081580 B1	14.08.2013
		CN 101616678 B	03.10.2012
		HK 1138799 A1	07.06.2013
		MX 2009005205 A	31.05.2009

A. 主题的分类

C08G 65/32 (2006.01) i
C08G 65/28 (2006.01) i
C08G 65/329 (2006.01) i
A61K 47/48 (2006.01) i
A61K 47/34 (2006.01) i

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		RU 2009122976 A	27.12.2010
		KR 1079993 B1	04.11.2011
		WO 2008060002 A1	22.05.2008
CN 101831065 A	15.09.2010	无	
CN 102367290 A	07.03.2012	无	