



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 17 805 T2** 2006.01.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 265 942 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C08G 61/12** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 17 805.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/04308**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 974 674.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/036510**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.01.2006**

(30) Unionspriorität:
9927088 17.11.1999 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:
QinetiQ Ltd., London, GB

(72) Erfinder:
**GOODBY, John William, Hull HU6 7RX, GB; HALL,
Alan William, Hull HU6 7RX, GB; MILNE, Paul
Edward Young, Malvern, GB; BLACKWOOD, Keith
Moray, Bracknell, Berkshire RG12 1JE, GB**

(74) Vertreter:
**BEETZ & PARTNER Patentanwälte, 80538
München**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON POLY(DIALLYLAMIN) POLYMEREN**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bestimmten Poly(diallylamin)-Polymeren als Mittel zur Entfernung von Gallensäuren.

[0002] Salze der Gallensäuren, die im Körper aus Cholesterin erzeugt werden, helfen bei der Verdauung von in der Nahrung enthaltenen Fetten. Sie werden üblicherweise nach der Verdauung wieder in den Blutstrom reabsorbiert, was dazu beiträgt, die Serum-Cholesterinspiegel aufrechtzuerhalten. Der Cholesterinspiegel kann daher durch Verhinderung der Reabsorption der Gallensäuren verringert werden. Ein Weg hierfür besteht in der Verabreichung von Verbindungen, welche die Gallensäuren maskieren, aber selbst nicht absorbiert werden können; die maskierten Säuren werden dann ausgeschieden und Serum-Cholesterin wird für die Erzeugung weiterer Gallensäuren verwendet.

[0003] WO 98/29107 beschreibt bestimmte hydrophob substituierte Maskierungsmittel für Gallensäuren auf der Basis von Poly(diallylamin). In unserer gleichzeitig anhängigen PCT-Anmeldung PCT/GB99/02416 sind bestimmte Diallyl-Monomere sowie davon abgeleitete Polymere und Copolymere offenbart.

[0004] Nach einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Poly(diallylamin)-Polymer, das eine wiederkehrende Einheit enthält, die abgeleitet ist von einem Monomer der unten stehenden allgemeinen Formel I, oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat eines solchen Polymers zur Verwendung als Maskierungsmittel/Mittel zur Entfernung von Gallensäuren zur Verabreichung an einen menschlichen oder tierischen Patienten und/oder zur Verwendung zur Verringerung der Serum-Cholesterinspiegel bei menschlichen oder tierischen Patienten angegeben.

[0005] Zu den Derivaten des Polymers gehören beispielsweise pharmazeutisch akzeptable Salze davon, Koordinationskomplexe, beispielsweise mit Metallionen, hydratisierte Formen, markierte Formen, beispielsweise zur Verwendung bei diagnostischen Verfahren, sowie pharmazeutische Vorläuferverbindungen, die, entweder in vitro oder in vivo, in das betreffende Polymer umgewandelt werden können.

[0006] Das Polymer oder Derivat sollte idealerweise in einer Form vorliegen, die stabil und vom Patienten nicht absorbierbar ist und ein Molekulargewicht aufweist, das es ermöglicht, den Gastrointestinaltrakt zu erreichen und dort ausreichend lange zu verbleiben, um eine signifikante Menge an Gallensäuren zu entfernen.

[0007] Nach einem zweiten Aspekt gibt die Erfindung die Verwendung eines solchen Polymers oder Derivats bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Maskierungsmittel/Mittel zur Entfernung von Gallensäuren zur Verabreichung an einen menschlichen oder tierischen Patienten und/oder zur Verwendung zur Verringerung der Serum-Cholesterinspiegel bei menschlichen oder tierischen Patienten an.

[0008] Da die vorliegende Erfindung auf der ersten medizinischen Indikation für Polymere dieses Typs beruht, werden nach dem dritten bzw. dem vierten Aspekt angegeben:

- a) Poly(diallylamine)-Polymere, die eine wiederkehrende Einheit aufweisen, die abgeleitet ist von einem Monomer der unten stehenden allgemeinen Formel I, oder pharmazeutisch akzeptable Derivate solcher Polymerer zur Verwendung in an einem menschlichen oder tierischen vorgenommenen chirurgischen, therapeutischen oder diagnostischen Verfahren, insbesondere einem auf die Gallensäure- und/oder Serum-Cholesterinspiegel eines Patienten bezogenen Verfahren, sowie
- b) die Verwendung solcher Polymerer oder Derivate bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in an einem menschlichen oder tierischen Patienten vorgenommenen chirurgischen, therapeutischen oder diagnostischen Verfahren, insbesondere einem auf die Gallensäure- und/oder Serum-Cholesterinspiegel des Patienten bezogenen Verfahren.

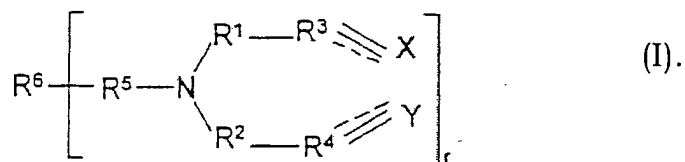
[0009] Der Ausdruck "Therapie", wie er hier verwendet ist, schließt die Prophylaxe ein. Ein Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Patienten zur Verringerung der Gallensäure- und/oder Serum-Cholesterinspiegel kann die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Poly(diallylamin)-Polymers, das eine wiederkehrende Einheit enthält, die abgeleitet ist von einem Monomer der allgemeinen Formel I, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Derivats eines solchen Polymers an den Patienten umfassen.

[0010] Nach einem sechsten Aspekt gibt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung an, die ein Poly(diallylamin)-Polymer, das eine wiederkehrende Einheit enthält, die von einem Monomer der allgemeinen Formel I abgeleitet ist oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat eines solchen Polymers zu-

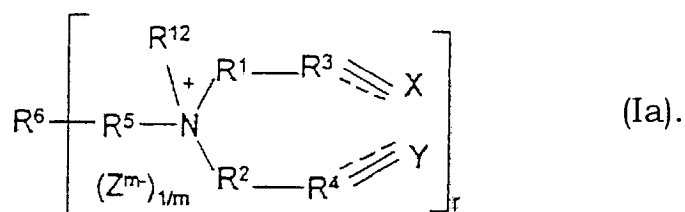
sammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Exciapiens enthält. Die Zusammensetzung kann ferner einen oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe zur gleichzeitigen Verabreichung enthalten. Bei den oben angeführten Behandlungsverfahren kann das Polymer in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß diesem sechsten Aspekt vorliegen.

[0011] Bei sämtlichen Aspekten der Erfindung kann das Polymer ein Homopolymer, ein Copolymer oder ein zusammengesetztes Polymer des unten beschriebenen Typs sein.

[0012] Das Monomer der allgemeinen Formel I ist nachstehend angegeben.



[0013] Es kann alternativ die unten als Ia bezeichnete Form aufweisen.



[0014] In den Formeln I und Ia sind R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt unter $(\text{CR}^7\text{R}^8)_n$ oder einer Gruppe CR^9R^{10} , $-(\text{CR}^7\text{R}^8\text{CR}^9\text{R}^{10})-$ oder $-(\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{CR}^7\text{R}^8)-$, worin n 0, 1 oder 2 bedeutet, R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt unter Wasserstoff oder Alkyl, wobei R^1 und R^2 vorzugsweise CH_2 darstellen. Eine der Gruppen R^9 oder R^{10} kann Wasserstoff sein, wobei die andere Gruppe eine elektronenanziehende Gruppe ist, oder R^9 und R^{10} können zusammen eine elektronenanziehende Gruppe bedeuten.

[0015] R^3 und R^4 werden unabhängig ausgewählt unter C, CH oder CR^{11} wobei R^{11} eine elektronenanziehende Gruppe ist, wobei beide Gruppen bevorzugt CH darstellen.

[0016] Wenn R^{11} und/oder R^2 elektronenanziehende, aktivierende Gruppen darstellen, sind Beispiele für geeignete elektronenanziehende Gruppen R^9 und R^{10} COCH_2CN und COCH_3 , wobei R^9 und R^{10} vorzugsweise zusammen eine Oxogruppe bilden. Wenn R^{11} eine elektronenanziehende Gruppe darstellt, handelt es sich geeigneterweise um COCH_3 . Die gestrichelten Linien zeigen das Vorliegen oder Fehlen einer Bindung, vorzugsweise das Fehlen einer Bindung, an; X ist eine Gruppe CX^1X^2 , bei der die gestrichelte Bindung, mit der sie verknüpft ist, fehlt, und eine Gruppe CX^1 ist, bei der die gestrichelte Bindung, mit der sie verknüpft ist, vorliegt; Y ist eine Gruppe CY^1Y^2 , bei der die gestrichelte Linie, mit der sie verknüpft ist, fehlt, und eine Gruppe CY^1 , bei der die gestrichelte Bindung, mit der sie verknüpft ist, vorliegt, wobei X^1 , X^2 , Y^1 und Y^2 unabhängig unter Wasserstoff und Fluor ausgewählt sind. Vorzugsweise sind X^1 , X^2 , Y^3 und Y^4 sämtlich Wasserstoff.

[0017] R^5 ist entweder eine Bindung oder eine elektronenanziehende Gruppe; R^6 ist eine Brückengruppe der Wertigkeit r; r ist eine ganze Zahl von 3 oder größer, geeigneterweise von 3 bis 6 und bevorzugt 3 oder 4.

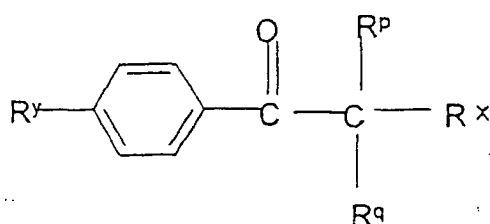
[0018] R^{12} ist H oder eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, zum Beispiel eine Alkylgruppe wie C_{1-3} - oder C_{3-24} -Alkyl. Es handelt sich dabei bevorzugt um eine hydrophobe Gruppe, wie etwa eine langkettige Kohlenwasserstoffgruppe (zum Beispiel eine C_{3-24} -Kohlenwasserstoffgruppe).

[0019] Z^- ist ein Anion der Wertigkeit m, zum Beispiel die konjugierte Base einer pharmazeutisch akzeptablen Säure; Beispiele hierfür sind Halogenide (wie das Chlorid oder das Bromid), das Citrat, Tartrat, Lactat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Methansulfonat, Acetat, Formiat, Maleat, Fumarat, Malat, Succinat, Malonat, Sulfat, Hydrogensulfat, L-Glutamat, L-Aspartat, Pyruvat, Mucat, Benzoat, Glucuronat, Oxalat, Ascorbat und Acetylglycinat. Weitere Beispiele sind das Fluorid und das Jodid, Boride, wie Bortetrafluorid, Carbonsäureester, wie zum Beispiel Ester der Formel $\text{R}^{14}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, worin R^{14} eine wahlweise substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, wie etwa eine Halogenalkylgruppe bedeutet, insbesondere Trifluormethyl, sowie weitere anionische Gruppen, wie Mesylat und Tosylat.

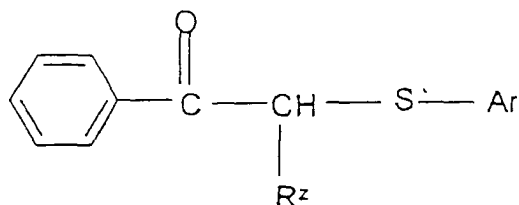
[0020] Wenn sowohl R^1 als auch R^2 (CR^7R^8) $_n$ bedeuten, ist n vorzugsweise gleich 1 oder 2. In Formel I ist n günstigerweise gleich 1 oder 2.

[0021] Bei der Polymerisation einer Verbindung der Formel I oder Ia werden Netzwerke gebildet, deren Eigenschaften je nach der genauen Art der Gruppe R^6 , der vorliegenden Menge an Verdünnungsmittel, Weichmacher oder Kettenabbruchmittel und den angewandten Polymerisationsbedingungen ausgewählt werden. Die Polymerisation erfolgt gemäß dem allgemeinen Schema, das in der beigefügten [Fig. 1](#) dargestellt ist. Vernetzung im Polymernetzwerk erfolgt über die Dieneinheiten, was zu einem sehr stabilen Material mit robusten physikalischen Eigenschaften führt.

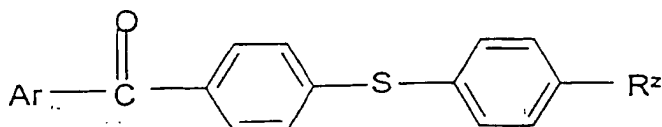
[0022] Die Verbindung wird geeigneterweise so konzipiert, dass sie unter dem Einfluß von ultravioletter Strahlung oder thermischer Strahlung, vorzugsweise unter Ultraviolettstrahlung, cyclopolymerisiert. Die Cyclopolymerisation kann entweder spontan in Gegenwart der geeigneten Strahlung oder in Gegenwart eines geeigneten Initiators stattfinden; Beispiele hierfür sind 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN), aromatische Ketone wie Benzophenone und insbesondere Acetophenone; chlorierte Acetophenone, wie Dichlor- oder Trichloracetophenone; Dialkoxyphenone, wie Dimethoxyacetophenone (unter der Handelsbezeichnung "Irgacure 651" im Handel); Dialkylhydroxyacetophenone, wie Dimethylhydroxyacetophenon (unter der Handelsbezeichnung "Darocure 1173" im Handel); substituierte Dialkylhydroxyacetophenonalkylether, wie etwa Verbindungen der Formel



worin R^y Alkyl und insbesondere 2,2 Dimethylethyl, R^x Hydroxy oder Halogen, wie etwa Chlor, bedeuten und R^p und R^q unabhängig unter Alkyl oder Halogen, wie etwa Chlor, ausgewählt sind (Beispiele für solche Verbindungen sind unter den Handelsbezeichnungen "Darocure 1116" und "Trigonal P1" im Handel); 1-Benzoylcyclohexan-2-ol (unter der Handelsbezeichnung "Irgacure 184" im Handel); Benzoin oder Derivate davon, wie etwa Benzoinacetat, Benzoinalkylether, insbesondere Benzoinbutylether; Dialkoxybenzoine, wie Dimethoxybenzoin oder Desoxybenzoin; Dibenzylketon; Acyloximester, wie Acyloxim-methylester oder Acyloxim-ethylester (unter der Handelsbezeichnung "Quantaqure PDO" im Handel); Acylphosphinoxide, Acylphosphonate, wie Dialkylacylphosphonate; Ketosulfide, beispielsweise der Formel



in der R^z Alkyl und Ar eine Arylgruppe bedeuten; Dibenzoyldisulfide, wie 4,4'-Dialkylbenzoyldisulfide; Diphenyldithiocarbonat; Benzophenon; 4,4'-bis (N,N-dialkylamino)-benzophenon; Fluorenon; Thioxanthon; Benzil oder eine Verbindung der Formel



in der Ar eine Arylgruppe, wie Phenyl und R^z Alkyl, wie etwa Methyl, bedeuten (unter der Handelsbezeichnung "Speedcure BMDS" im Handel).

[0023] Die Verbindung kann unter dem Einfluß freier Radikale oder eines ionischen Initiators, wie auf diesem Gebiet geläufig ist, sowie durch Anwendung von Elektronenstrahlen polymerisiert werden.

[0024] Der Ausdruck "Alkyl", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, die geeigneterweise 1 bis 20 und vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Bezeichnungen "Alkenyl" und "Alkynyl" beziehen sich auf ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Ketten, die beispielsweise 2 bis 20 Kohlenstoffatome und zum Beispiel 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Die Ketten können eine

oder mehrere Doppelbindungen bzw. Dreifachbindungen enthalten. Der Ausdruck "Aryl" bezieht sich ferner auf aromatische Gruppen, wie Phenyl oder Naphthyl.

[0025] Der Ausdruck "Kohlenwasserstoffgruppe" bezieht sich auf eine beliebige Struktur, die Kohlenstoff- und Wasserstoffatome enthält.

[0026] Beispiele hierfür sind Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, wie Phenyl oder Naphthyl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Cycloalkinyl. Diese Gruppen enthalten geeigneterweise bis zu 20 und vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatome. Der Ausdruck "heterocyclische Gruppe" umfasst aromatische oder nichtaromatische Ringe, die beispielsweise 4 bis 20 und geeigneterweise 5 bis 10 Ringatome aufweisen, von denen mindestens eines ein Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ist. Beispiele für solche Gruppen sind Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzothieryl oder Benzofuryl.

[0027] Der Ausdruck "funktionelle Gruppe" bezieht sich auf reaktive Gruppen, wie Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, $C(O)_nR^a$, OR^a , $S(O)_tR^a$, NR^bR^c , $OC(O)NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $OC(O)NR^bR^c$, $-NR^7C(O)_nR^6$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-CNNOR^a$, $-NCCR^bR^c$, $S(O)_tNR^bR^c$, $C(S)_nR^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$ oder $-NR^bS(O)_tR^a$, worin R^a , R^b und R^c unabhängig unter Wasserstoff oder wahlweise substituierten Kohlenwasserstoffgruppen ausgewählt sind oder R^b und R^c zusammen einen wahlweise substituierten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome wie $S(O)_s$, Sauerstoff und Schwefel, enthält, n eine ganze Zahl von 1 oder 2 und t 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeuten. Die funktionellen Gruppen sind insbesondere Gruppen wie Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, $C(O)_nR^a$, OR^a , $S(O)_tR^a$, NR^bR^c , $OC(O)NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $OC(O)NR^bR^c$, $-NR^7C(O)_nR^6$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCSNR^bR^c$, $-CNNOR^a$, $-NCCR^bR^c$, $S(O)_tNR^bR^c$ oder $-NR^bS(O)_tR^a$, wobei R^a , R^b und R^c , n und t wie oben definiert sind.

[0028] Der hier verwendete Ausdruck "Heteroatom" bezieht sich auf von Kohlenstoff verschiedene Atome, wie Sauerstoffatome, Stickstoffatome oder Schwefelatome. Wenn Stickstoffatome vorliegen, liegen sie allgemein als Teil einer Aminogruppe vor, so dass sie beispielsweise mit Wasserstoff oder Alkyl substituiert sein können.

[0029] Der Ausdruck "Amid" ist allgemein so zu verstehen, dass er sich auf eine Gruppe der Formel $C(O)NR^aR^b$ bezieht, in der R^a und R^b Wasserstoff oder eine wahlweise substituierte Kohlenstoffwasserstoffgruppe bedeuten. Der Ausdruck "Sulfonamid" bezieht sich entsprechend auf Gruppen der Formel $S(O)_2NR^aR^b$.

[0030] Eine elektronenanziehende Gruppe oder mehrere elektronenanziehende Gruppen können in den Verbindungen der Formel I dazu verwendet werden, eine oder mehrere der Doppelbindungen bei der Herstellung für die Polymerisation zu aktivieren. Die Art jeder elektronenanziehenden Gruppe hängt von ihrer Position in Bezug auf die Doppelbindung, die aktiviert werden soll, sowie von der Art beliebiger weiterer funktioneller Gruppen innerhalb der Verbindung ab.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform bilden der Diallylamino-Stickstoff und R^5 zusammen eine elektronenanziehende Gruppe. Sie können beispielsweise eine Gruppe wie $N^+R^{12}(Z^{m-})_{1/m}$, wie etwa in Formel Ia, darstellen. Alternativ können sie eine Amidgruppe oder Sulfonamidgruppe darstellen, wobei R^5 ein Carbonylgruppe oder eine Sulfonylgruppe wie $C(O)$ oder $S(O)_2$ darstellt.

[0032] Die Eigenschaften des aus einem Monomer der Formel I oder Ia erhaltenen Polymers hängen von einer Vielzahl von Faktoren ab. So beeinflusst beispielsweise die Art des Anions Z die physikalischen Eigenschaften des Polymers, wie zum Beispiel seine Porosität, seine Wasserretention und seine Leitfähigkeit. Die Art der Gruppe R^6 hat ebenfalls eine signifikante Wirkung. Geeigneterweise ist R^6 eine Brückengruppe, wie sie beispielsweise in der Polymerchemie bekannt ist. Sie kann geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen umfassen, die wahlweise mit funktionellen Gruppen oder Siloxangruppen substituiert sind oder diese Gruppen eingeschaltet enthalten, wie zum Beispiel Alkylsiloxane.

[0033] Die Brückengruppe R^6 kann wahlweise aromatisch oder heteroaromatisch sei, das heißt, sie kann einen oder mehrere ungesättigte Kohlenstoffringe aufweisen, die wahlweise Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthalten.

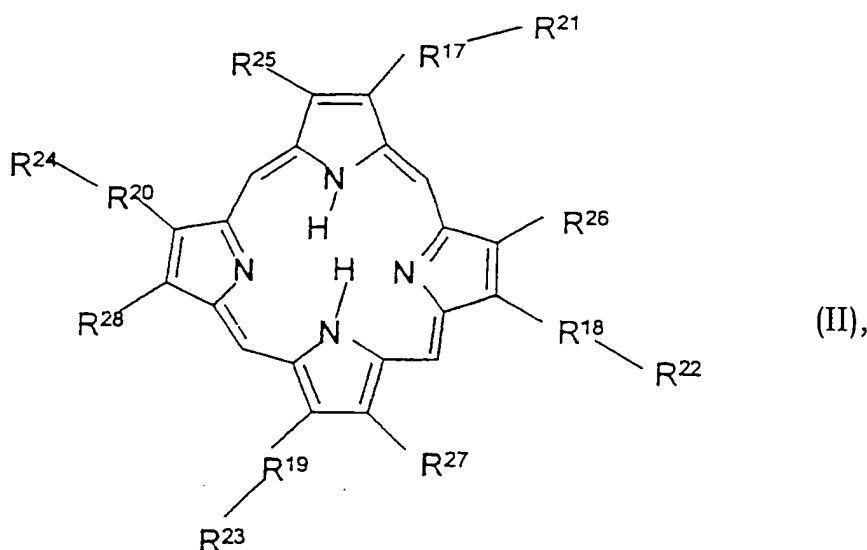
[0034] Die Länge der Brückengruppe beeinflusst die Eigenschaften des aus dem Monomer abgeleiteten Polymermaterials. Dies kann dazu verwendet werden, Polymere zu designen, deren Eigenschaften für die Anwendung am besten geeignet sind. Wenn beispielsweise die Brückengruppe relativ lange Ketten aufweist (bei-

spielsweise mit mehr als 6 wiederkehrenden Einheiten, zum Beispiel 6 bis 20 wiederkehrenden Einheiten), hat das Polymer geschmeidige plastische Eigenschaften. Alternativ ist das Material, wenn die Brückengruppe relativ kurz ist (zum Beispiel weniger als 6 wiederkehrende Einheiten aufweist), brüchiger.

[0035] Das in den verschiedenen Aspekten der vorliegenden Erfindung verwendete Poly(diallylamin)-Polymer kann ein Homopolymer oder ein von einem Gemisch eines Monomers der Formel I oder Ia mit einem weiteren Monomer abgeleitetes Copolymer sein. Zahlreiche derartige andere Monomere sind auf diesem Gebiet bekannt; sie können ihrerseits Diallylaminverbindungen einschließen.

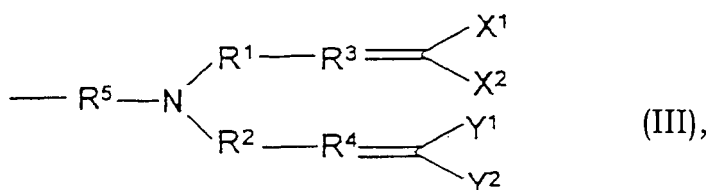
[0036] Das Polymer kann ferner ein zusammengesetztes Produkt sein, das durch Polymerisation einer Verbindung der Formel I oder Ia in Gegenwart eines anderen Materials wie Graphit, eines Ethers, wie etwa eines Kronenethers oder eines Thioethers, eines Phthalocyanins oder einer Bipyridylverbindung erhalten wird, die alle zusammengesetzte Polymere mit modifizierten Eigenschaften liefern können.

[0037] Die Gruppe R^6 kann eine Brückengruppe sein, die eine tetra- oder octasubstituierte, optisch nichtlineare Einheit, wie etwa ein gegebenenfalls substituiertes Porphyrin oder Phthalocyanin, aufweist. Geeignete fakultative Substituenten zusätzlich zu den Gruppen der Formel I sind Kohlenwasserstoffgruppen, wie Alkylgruppen und insbesondere Methyl. Ein Beispiel für eine derartige Verbindung ist eine Verbindung der Formel II:



worin

– R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} jeweils Gruppen der Unterformel III sind,



in der X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie in Bezug auf Formel I definiert sind,

– R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} jeweils unabhängig ausgewählt sind unter Wasserstoff oder Kohlenwasserstoffgruppen, wie Alkyl und insbesondere Methyl,

– die Verbindung wahlweise ein Metallion, wie Magnesium oder Zink, innerhalb der makrocyclischen/heterocyclischen Einheit enthält

und

– R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig ausgewählt sind unter Gruppen der Unterformel IV:



worin a und b unabhängig unter 0, 1 oder 2 ausgewählt sind,

– Z^1 , Z^2 und Z^3 unabhängig ausgewählt sind unter einer Bindung, einer wahlweise substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenkette, wobei wahlweise ein oder mehrere nicht-benachbarte Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom oder eine Amidgruppe ersetzt sind,

und

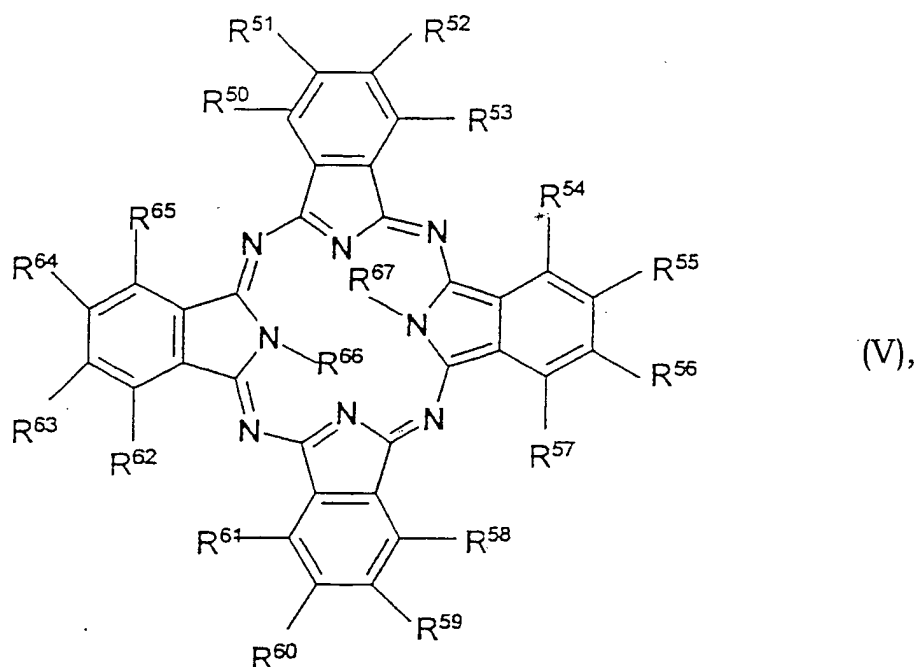
– Q^1 und Q^2 unabhängig unter wahlweise substituierten carbocyclischen oder heterocyclischen Ringen ausgewählt sind, die wahlweise brückenbildende Alkylgruppen enthalten.

[0038] Beispiele für geeignete carbocyclische Ringe für Q^1 und Q^2 sind Cycloalkylgruppen mit beispielsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispiele für verbrückte carbocyclische Ringstrukturen sind 1,4-Bicyclo[2.2.2]-octan, Dekalin, Bicyclo[2.2.1]-heptan, Cuban, Diadamantan und Adamantan. Beispiele für geeignete heterocyclische Ringe sind beliebige der obigen Verbindungen, bei denen ein oder mehrere nicht-benachbarte Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff (einschließlich Amino oder substituiertem Amino) oder eine Carboxygruppe oder eine Amidgruppe ersetzt sind. Geeignete fakultative Substituenten für die Gruppen Q^1 und Q^2 sind zum Beispiel eine oder mehrere Gruppen, die ausgewählt sind unter Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, wie Benzyl, oder funktionelle Gruppen, wie oben definiert. Besonders bevorzugte Substituenten für die Gruppen Q^1 und Q^2 sind Oxo und Halogen und insbesondere Fluor und Chlor.

[0039] Geeignete fakultative Substituenten für die Alkylgruppen und Alkengruppen Z^1 , Z^2 und Z^3 sind zum Beispiel Aryl, Aralkyl und funktionelle Gruppen, wie oben definiert. Beispiele für spezielle Substituenten sind Halogene, wie Fluor und Chlor, sowie Oxo.

[0040] R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} können insbesondere Alkylgruppen sein.

[0041] Eine alternative Verbindung ist eine Verbindung der Formel V:

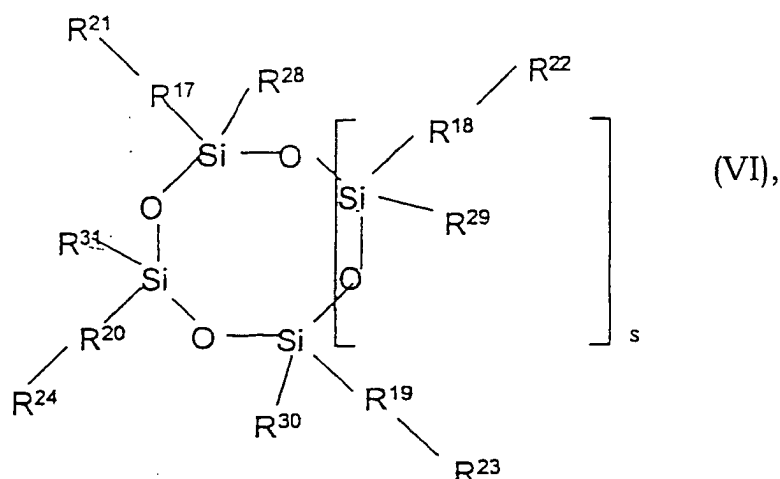


worin R^{50} bis R^{65} unabhängig ausgewählt sind unter Kohlenwasserstoffgruppen, insbesondere C_{1-12} -Alkyl, einer Gruppe OR^{68} , wobei R^{68} eine Kohlenwasserstoffgruppe und insbesondere Butyl, Halogen, insbesondere Chlor, oder eine Gruppe R^{21} – R^{24} bedeutet, wobei R^{21} und R^{24} wie in Bezug auf die obige Formel II definiert sind, mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Substituenten R^{50} bis R^{65} Gruppen R^{21} – R^{24} sind, und R^{66} und R^{67} entweder Wasserstoff bedeuten oder zusammen ein Metallatom, wie etwa ein Kupfer-, Magnesium- oder Zinkion, einschließen. In Formel V sind R^{51} , R^{52} , R^{55} , R^{56} , R^{59} , R^{60} , R^{63} und R^{64} bevorzugt Halogen und R^{50} , R^{53} , R^{54} , R^{57} , R^{58} , R^{61} , R^{62} und R^{65} sind unabhängig C_{1-12} -Alkyl, C_{1-12} -Alkoxy oder eine Gruppe R^{21} – R^{24} .

[0042] Die Polymerisation einer Verbindung der Formel II oder V gemäß dem Schema von [Fig. 1](#), beispielsweise durch Photopolymerisation, ergibt ein vernetztes Polymernetzwerk, wobei die Vernetzung über die Dieinheiten erfolgt, beispielsweise, je nach der speziellen Art der in den Einheiten R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} vorliegenden Gruppen R^5 , als quaternäre Ammoniumsalze oder Amide. Hierdurch kann wiederum ein sehr stabiles Netzwerk oder ein Elastomermaterial mit robusten physikalischen Eigenschaften erhalten werden. Pharmazeutisch akzeptable Metalle oder Metallionen können in die makrocyclische heterocyclische Einheit eingefügt werden, um die Polymereigenschaften weiter zu modifizieren. Beispiele für geeignete Metallionen sind Ionen von Natrium, Kalium, Lithium, Kupfer, Zink und Eisen. Eine weitere Möglichkeit für eine Brückengruppe R^6 ist ein Polysiloxan-Netzwerkpolymer, wobei R^6 eine geradkettige oder verzweigte Siloxankette der Wertigkeit r

oder eine cyclische Polysiloxaneinheit darstellt.

[0043] Dementsprechend kann das Monomer der allgemeinen Formel I die Struktur VI aufweisen:



worin

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} wie oben unter Bezug auf Formel II definiert sind,

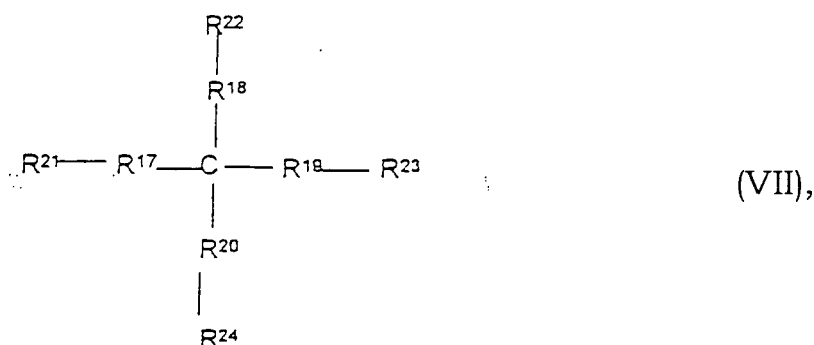
R^{28} , R^{29} , R^{30} und R^{31} unter Kohlenwasserstoffgruppen, wie Alkyl und insbesondere Methyl, ausgewählt sind und s 0 oder eine ganze Zahl von 1 oder höher bedeutet, beispielsweise 1 bis 5.

[0044] Bei einer besonderen Ausführungsform weist die Formel VI vier Siloxaneinheiten im Ring auf (das heißt, s ist gleich 1). Es ist klar, dass hier auch eine andere Anzahl von derartigen Einheiten im cyclischen Ring vorliegen kann, zum Beispiel 3 bis 8 Siloxaneinheiten (s im Bereich von 0 bis 5), und vorzugsweise 3 bis 6 Siloxaneinheiten (s im Bereich von 0 bis 3).

[0045] Bei der obigen Struktur VI ist klar, dass $-\text{Si}-$ durch B oder B^- ersetzt werden kann oder $-\text{Si-O}-$ durch $-\text{B-N(R}^{40})-$ ersetzt werden kann, wobei R^{40} eine Kohlenwasserstoffgruppe wie etwa eine Gruppe der Formel $\text{R}^{19}-\text{R}^{23}$ ist, wie in Bezug auf Formel II definiert ist.

[0046] Bei der Polymerisation bilden Verbindungen der Formel VI oder Varianten davon ein vernetztes Netzwerk, in dem die Vernetzung über die Gruppen R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} erfolgt, wie in [Fig. 1](#) erläutert ist. Derartige Polymere können durch Beschichtung auf Oberflächen aufgebracht und in situ polymerisiert werden, beispielsweise unter Anwendung von Strahlungshärtung.

[0047] Weitere Beispiele für Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel VII:



worin R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} wie oben in Bezug auf Formel II definiert sind.

[0048] Spezielle Beispiele für Verbindungen der Formel I und abgeleitete Verbindungen sind in der unten stehenden Tabelle I aufgeführt.

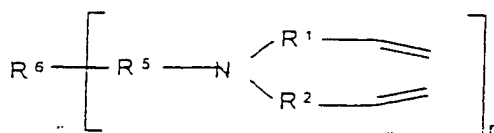
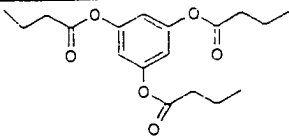


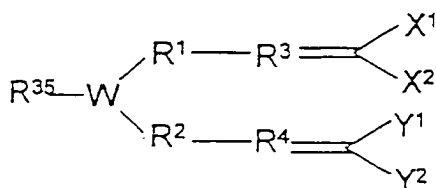
Tabelle 1

Nr.	R ⁵	R ³	R ¹	R ²	r
1	>CH-CH<	C(O)	CH ₂	CH ₂	4
2	-CH ₂ CHCHCH ₂ - 	CO	CH ₂	CH ₂	4
3	C[OC(O)(CH ₂) ₃] ₄	CO	CH ₂	CH ₂	4
Nr.	R ⁵	R ³	R ¹	R ²	r
4	N[(CH ₂) ₂ NHC(O)(CH ₂) ₃] ₃	CO	CH ₂	CH ₂	3
5	N[(CH ₂) ₂ OC(O)(CH ₂) ₃] ₃	CO	CH ₂	CH ₂	3
6		CO	CH ₂	CH ₂	3
7	-CH ₂ C(OH)CH ₂ - C(O)-	CO	CH ₂	CH ₂	3

[0049] In der Tabelle bezeichnet – eine Bindung, und Me ist eine Abkürzung für Methyl.

[0050] Besonders bevorzugte Polymere zur Verwendung in den verschiedenen Aspekten der vorliegenden Erfindung sind solche Polymere, die von den Monomeren abgeleitet sind, die gemäß den unten stehenden experimentellen Beispielen hergestellt wurden.

[0051] Verbindungen der Formel I werden geeigneterweise nach herkömmlichen Verfahren hergestellt, zum Beispiel durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII:



(VIII),

in der X¹, X², Y¹, Y², R¹, R², R³ und R⁴ wie in Bezug auf Formel I definiert sind, W ein Stickstoffatom oder eine substituierte Aminogruppe wie oben beschrieben oder eine geeignete Vorläufergruppe davon bedeuten und R³⁵ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, mit einer Verbindung der Formel IX:



in der R⁵, R⁶ und r wie in Bezug auf Formel I definiert sind, und Z⁴ eine austretende Gruppe darstellt, worauf, falls gewünscht oder erforderlich eine Vorläufergruppe W in die gewünschte Aminform umgewandelt wird.

[0052] Beispiele für geeignete austretende Gruppen Z⁴ sind Halogen, insbesondere Brom, Mesylat oder Tosylat. Die Reaktion wird günstigerweise in einem organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Di-chlormethan, Toluol, einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol, oder einem Keton wie Butanon, sowie bei erhöhten

Temperaturen, beispielsweise in der Nähe des Siedepunkts des Lösungsmittels, durchgeführt.

[0053] Die Umsetzung wird bevorzugt in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat durchgeführt. Wenn die Gruppe W ein Vorläufer des gewünschten Amins ist, kann sie unter Anwendung herkömmlicher Techniken in die gewünschte Form umgewandelt werden. So kann W beispielsweise ein Stickstoffatom sein, das in eine Gruppe $NR^{12}(Z^{m-})_{1/m}$, wobei R^{12} , Z und m wie oben definiert sind, durch Umsetzung mit einem geeigneten Salz unter herkömmlichen Bedingungen umgewandelt werden kann.

[0054] Die Verbindungen der Formeln VIII und IX sind entweder bekannte Verbindungen oder können aus bekannten Verbindungen nach herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

[0055] Die pharmazeutische Zusammensetzung des sechsten Aspekts der Erfindung kann pharmazeutisch geeignete Adjuvantien, wie Träger, Puffer, Stabilisatoren, Beschichtungen oder andere Mittel zur Verhinderung eines vorzeitigen Abbaus oder für eine verzögerte Freisetzung, Geschmacksmaskierungsmittel oder beliebige andere Excipientien je nach dem Anwendungszweck der Zusammensetzung und der vorgesehenen Verabreichungsweise (zum Beispiel oral, intravenös oder anders) enthalten. Sie kann ferner zusätzlich andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, die therapeutisch (einschließlich prophylaktisch) wirksam sind oder eine diagnostische Funktion besitzen. Sie kann beispielsweise ein oder mehrere andere Mittel zur Entfernung von Gallensäuren enthalten.

[0056] Die Zusammensetzung kann in einer beliebigen geeigneten Form vorliegen, zum Beispiel als Tablette, Kapsel, Pulver, Lösung oder Suspension. In solchen Formulierungen können herkömmliche feste oder flüssige Träger verwendet werden. Die Konzentration des in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltenen Poly(diallylamin)-Polymers hängt natürlich von der Art und der Schwere der mit der Zusammensetzung zu behandelnden oder zu diagnostizierenden Erkrankung und von dem Patienten, dem die Zusammensetzung verabreicht werden soll, und dem Verabreichungsverfahren ab.

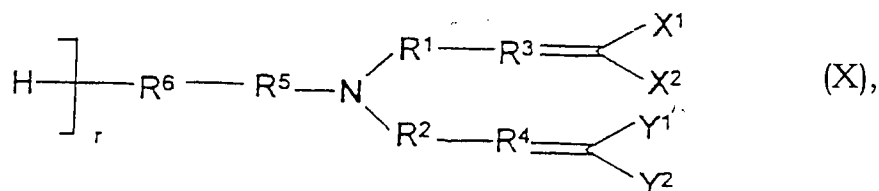
[0057] Mögliche Verwendungen für die pharmazeutische Zusammensetzung sind sowohl therapeutische als auch diagnostische Verwendungen. Sie kann insbesondere zur Behandlung und/oder zur Diagnose von Krankheitszuständen, die sich auf das Vorliegen von Gallensäuren beziehen (das heißt, die direkt oder indirekt durch das Vorliegen von Gallensäuren hervorgerufen sind oder hervorgerufen sein können oder dadurch vermittelt sein können oder auf irgendeine Weise damit in Beziehung stehen), wie etwa einen hohen Serum-Cholesterinspiegel, verwendet werden.

[0058] Ein therapeutisches Behandlungsverfahren, bei dem das Poly(diallylamin)-Polymer verwendet werden kann, umfasst die Verabreichung einer therapeutisch (einschließlich prophylaktisch) wirksamen Menge des Polymers an einen Patienten, der unter einem relevanten Krankheitszustand leidet, vorzugsweise in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß dem sechsten Aspekt der Erfindung. "Wirksame Menge" bedeutet eine Menge, die ausreichend ist, um bei dem Patienten eine günstige Wirkung (die prophylaktisch sein kann) oder zumindest eine Änderung im Zustand des Patienten hervorzurufen, das heißt, üblicherweise eine medizinisch signifikante Verringerung des Serumspiegels des Patienten an Gallensäuren und/oder Cholesterin. Die dem Patienten konkret verabreichte Menge und die Rate und der zeitliche Verlauf der Verabreichung hängen von der Art des Patienten, der Art und Schwere der Erkrankung, dem angewendeten Verabreichungsverfahren, etc., ab. Ein geübter medizinischer Praktiker ist in der Lage, geeignete Werte auszuwählen. Das Polymer kann allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsmitteln, entweder simultan oder sequentiell, verabreicht werden. Es kann auf einem beliebigen geeigneten Weg, vorzugsweise oral, verabreicht werden. Es kann direkt an eine geeignete Stelle oder in einer Weise verabreicht werden, auf die es eine bestimmte Stelle als Zielstelle erreicht – geeignete Targetingverfahren sind bereits bekannt.

[0059] Bei einem diagnostischen Verfahren kann das Polymer oder ein Derivat davon dazu verwendet werden, das Vorliegen eines bestimmten medizinischen Zustands oder einer Änderung des Zustands entweder qualitativ oder quantitativ zu bestimmen. Ein derartiges Verfahren kann entweder in vitro oder in vivo durchgeführt werden. Eines oder mehrere der bei dem Verfahren eingesetzten Materialien können in geeigneter Weise markiert sein.

[0060] Gemäß einem siebten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß dem sechsten Aspekt angegeben, wobei dieses Verfahren die Polymerisation eines Monomers der Formel I oder Ia umfasst. Das resultierende Polymer kann dann mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Adjuvantien und/oder mit einem oder mehreren anderen therapeutischen oder diagnostischen Wirkstoffen gemischt werden.

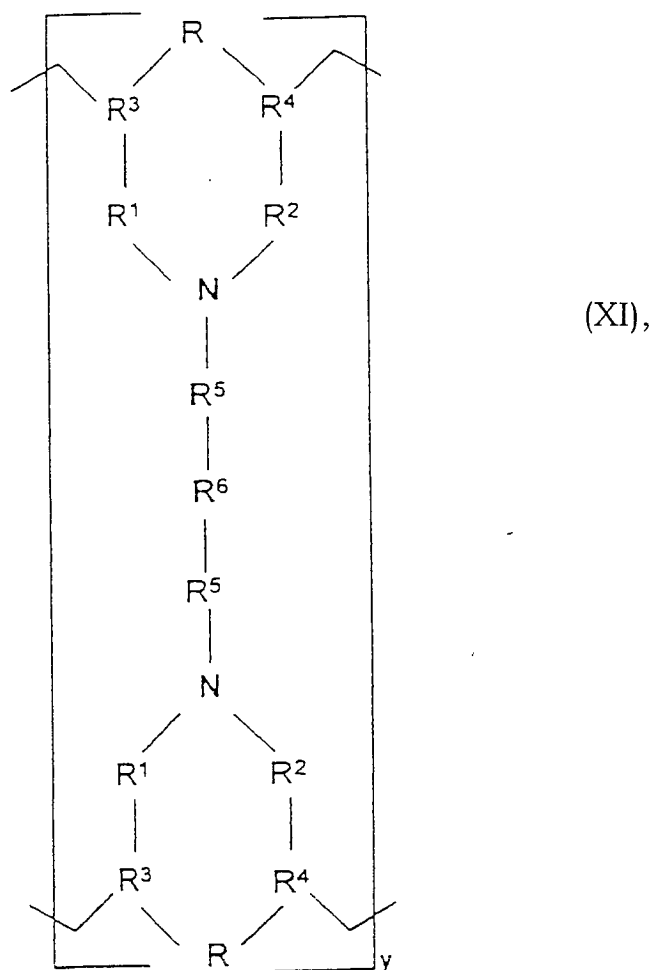
[0061] Das Monomer ist geeigneterweise eine strahlungshärtbare Verbindung, und die Polymerisation wird durch Bestrahlung der Verbindung mit einer geeigneten Strahlung (zum Beispiel Wärmestrahlung oder Ultraviolettstrahlung) und erforderlichenfalls in Gegenwart eines geeigneten Initiators wie eines Fotoinitiators, wie zum Beispiel AIBN, durchgeführt. Wenn das Monomer nicht auf diese Weise gehärtet werden kann oder dies ungeeignet wäre, können andere herkömmliche Polymerisationstechniken angewandt werden, wie sie im Stand der Technik geläufig sind. Während des Polymerisationsprozesses werden die Verbindungen der Formel I oder Ia über die ungesättigten Bindungen, wie etwa die Diengruppen, verknüpft, wie in [Fig. 1](#) erläutert ist. Da die Verbindungen mindestens 2 Diengruppen aufweisen, besteht die Tendenz zur Ausbildung eines vernetzten Netzwerks oder einer dreidimensionalen Struktur. Der Vernetzungsgrad kann durch Durchführung der Polymerisation in Gegenwart von Vernetzungsmitteln, wobei r beispielsweise gleich 4 ist, oder von Verdünnungsmitteln, Weichmachern oder Kettenabbruchmitteln kontrolliert werden. Hierzu gehören Verbindungen der Formel X:



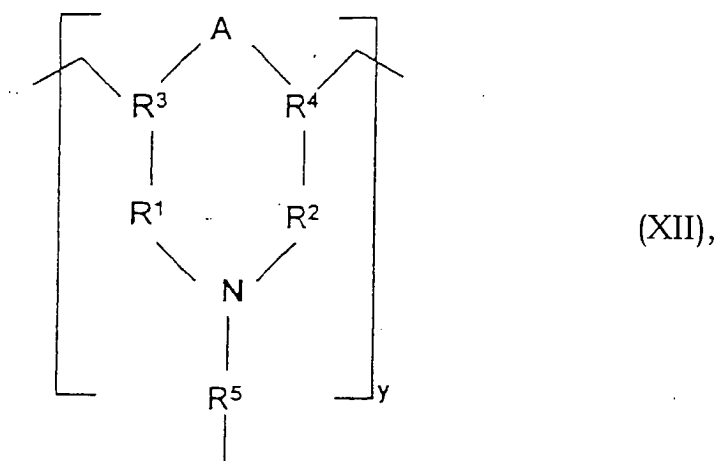
in der X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und r wie in Bezug auf Formel I definiert sind. Die Verbindungen der Formel I können zur Herstellung von Homopolymeren oder Copolymeren herangezogen werden, wobei sie dann mit anderen Monomereinheiten gemischt werden, die selbst Einheiten der Formel I oder andere Einheiten sein können.

[0062] Ein allgemeines Schema zur Erläuterung der Art des Polymerisationsprozesses, der unter Verwendung einer Brückengruppe vom Polyethylentyp vorliegen kann, ist in **Fig. 2** dargestellt.

[0063] Die aus Monomeren der allgemeinen Formel I oder Ia erhaltenen Polymeren besitzen die allgemeine Formel XI:



worin A eine Bindung oder CH₂ bedeutet, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie in Bezug auf Formel I definiert sind und R⁶ eine Gruppe der Formel R⁶ wie zu Formel I definiert ist, die mit mindestens einer weiteren Gruppe der Unterformel XII substituiert ist:



in der y eine ganze Zahl über 1 und vorzugsweise über 5 und geeigneterweise von 5 bis 30 bedeutet und A wie oben definiert ist. Es ist klar, dass Copolymere ebenso unter den Bereich dieser oben erläuterten Definition fallen.

[0064] Zur Erzeugung der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Polymeren ist es möglich, ein geeignetes organisches System einzusetzen, das optimale oder optimierte Eigenschaften zur Verwendung für eine angestrebte Anwendung aufweist, und das System durch Einführung von Diallylaminogruppen strukturell zu modifizieren, wodurch nicht nur Abtrennungseigenschaften für Gallensäuren, sondern auch ein leichtes Polymerisationsvermögen, insbesondere durch Wärme- oder Lichthärtung, erzielt wird. Ein dreidimensionales Netzwerk kann dann erzeugt werden, dessen Eigenschaften mit dem zugrundeliegenden organischen System in Zusammenhang stehen.

[0065] Ein Vorteil des Arbeitens mit Monomeren der Formel I liegt darin, dass sie auf ein gewünschtes Substrat aufgebracht und in situ darauf zur Polymerisation gebracht werden können, wodurch die Verarbeitung erleichtert wird.

[0066] Ein weiterer Vorteil liegt in ihrer Vielseitigkeit, die es erlaubt, einen weiten Bereich gewünschter physikochemischer Eigenschaften in die daraus erzeugten Polymeren einzubauen. Insbesondere können je nach den angewandten Polymerisationsbedingungen entweder amorphe oder geordnete Systeme erzeugt werden. Die Copolymerisation kann ferner dazu verwendet werden, die physikalischen Eigenschaften des Endprodukts zu verändern. Es können Systeme hergestellt werden, mit denen herkömmliche Polymere nachgeahmt sind, oder die Donor-Akceptor-Systeme aufweisen.

[0067] Die Polymeren können in einem Bereich von physikalischen Formen hergestellt werden, zu denen Filme und Beschichtungen gehören, wobei gewünschtenfalls Wärme- oder Strahlungshärtungsverfahren angewandt werden.

[0068] Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Beispielen unter Bezug auf die beigefügten schematischen Zeichnungen im Einzelnen erläutert:

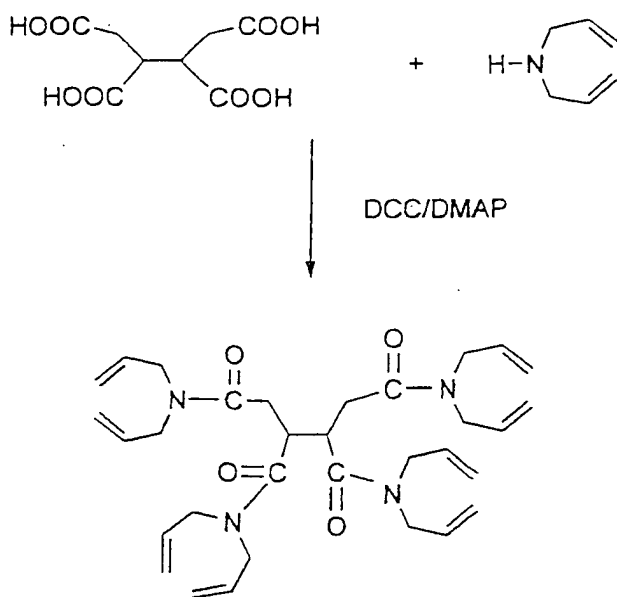
[0069] [Fig. 1](#) erläutert den Weg, auf dem Verbindungen der allgemeinen Formel I zu Polymeren cyclopolymerisiert werden können, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, und [Fig. 2](#) erläutert die Herstellung eines Netzwerkpolymers eines Typs, der im Rahmen der Erfindung verwendbar ist.

[0070] Die folgenden experimentellen Beispiele erläutern die Herstellung von Monomeren der allgemeinen Formel I und von davon abgeleiteten Polymeren, die gemäß den verschiedenen Aspekten der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.

Beispiel 1

Herstellung und Polymerisation von Verbindung Nr. 1 in Tabelle 1

Schritt 1

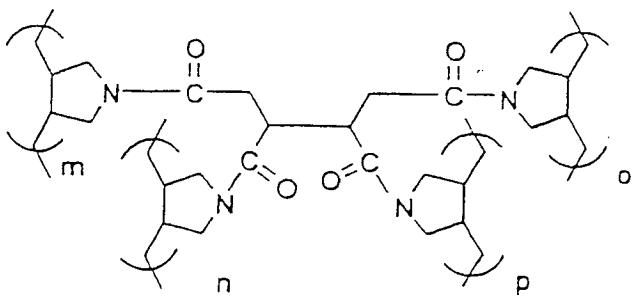
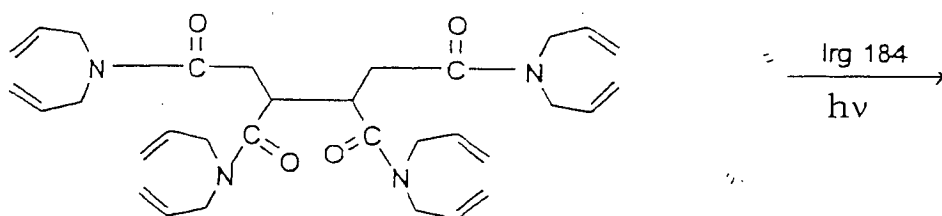


[0071] meso-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (20,0 g, 0,0428 mol), Diallylamin (39,0 g, 0,20 mol), 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (82,50 g, 0,20 mol) und 4-Dimethylaminopyridin (2,0 mg) wurden in einem Gemisch (1:1) von Dichlormethan und Tetrahydrofuran (200 cm³) gelöst; das Gemisch wurde 120 h bei Raumtemperatur gerührt. Der 1,3-Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration abgetrennt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, worauf ein gelbes Öl zurückblieb. Die Säulenchromatographie (Kieselsäuregel/Ethylacetat) und die anschließende Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergaben ein schweres, blassgelbes Öl, das sich beim Stehen verfestigte. 42,3 g, 89%.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,90(m, 4H), 3,50(m, 2H), 3,80(m, 16H), 5,20(m, 16H), 5,70(m, 8H)

IR v_{max} (dünner Film): 3323, 3086, 2935, 2861, 1650, 1545, 1416, 1363, 1228, 1135, 994, 925, 556 cm⁻¹.

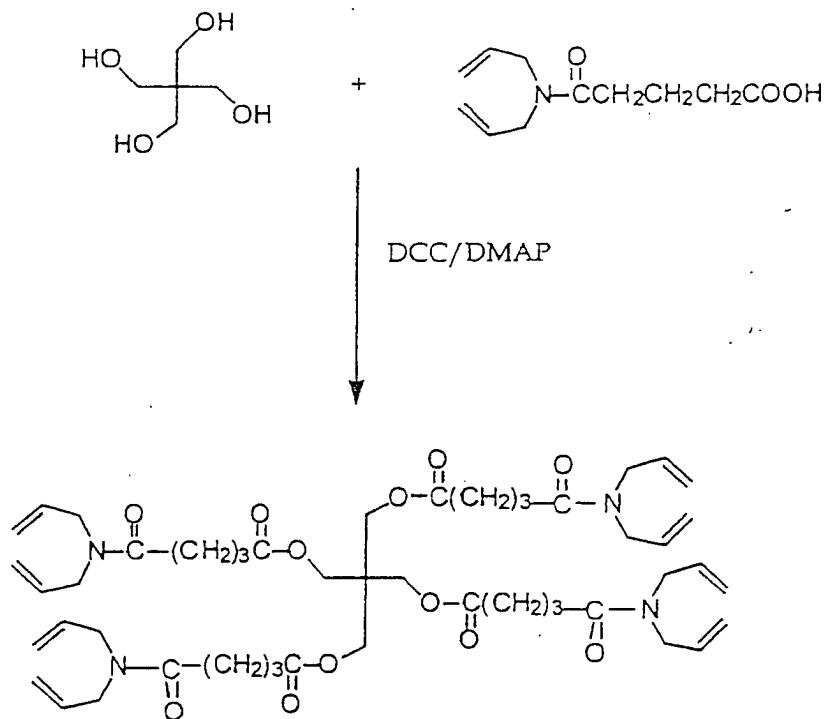
Schritt 2



[0072] Das Monomer von Schritt 1 (1,0 g) wurde in trockenem Dichlormethan (3 cm³) gelöst. Zu der Lösung wurde Irgacure 184 (10 mg) zugegeben, worauf erwärmt und gemischt wurde, um Homogenität zu gewährleisten. Die Lösung wurde dann gleichmäßig auf einer Glasplatte einer Größe von 18 × 25 cm verteilt, und das

Lösungsmittel wurde verdampfen gelassen, wodurch ein dünner, klarer Film zurückblieb. Dieser Film wurde 30 min mit einer Philips-UV-A-Sonnenlampe bestrahlt, wodurch ein harter, vernetzter Polymerfilm gebildet wurde. Der Film wurde entfernt (Skalpell), in Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,64 g, 64%. IR ν_{max} (dünner Film): 3424, 2936, 2374, 2346, 1705, 1644(s), 1524, 1436(s), 1222, 1138, 992, 924, 561 cm^{-1} .

Beispiel 2
Herstellung von Verbindung Nr. 3 in Tabelle 1

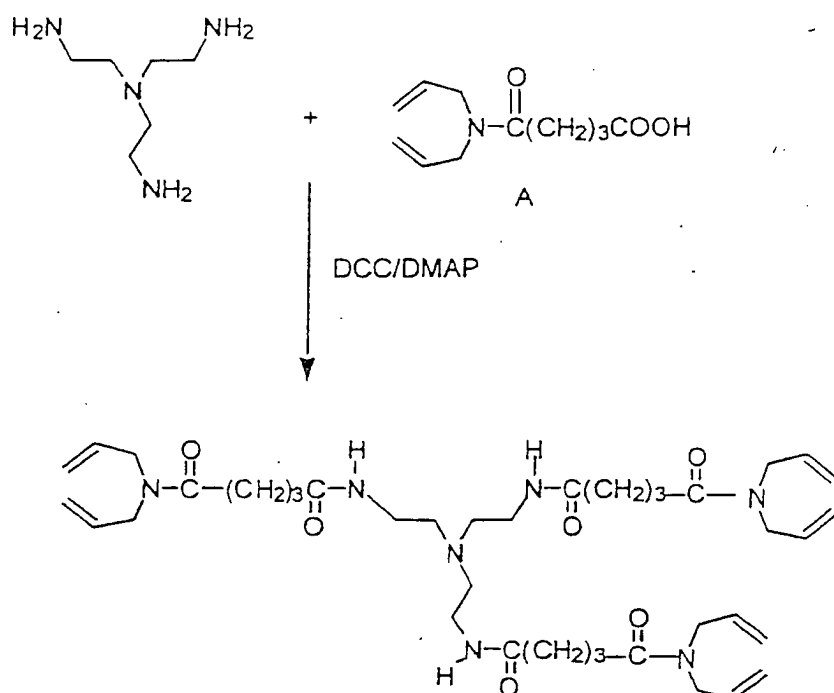


[0073] Das Amid A (23,21 g, 0,11 mol), Pentaerythrit (3,75 g, 0,028 mol), Dicyclohexylcarbodiimid (22,70 g, 0,11 mol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,50 g) wurden in ein Gemisch von THF und Dichlormethan (1:1) gegeben und 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration abgetrennt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, worauf ein gelbes Öl zurückblieb. Die Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselsäuregel und Ethylacetat und anschließend von Methanol ergab nach der Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum 23,6 g eines blassgelben Öls, 95%.

IR ν_{max} (dünner Film): 2938, 1743(s), 1649(s), 1417, 1225, 1149, 996, 926, 559 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,95(Quintuplett, 8H), 2,40(Quartett, 16H), 3,88(d; 8H), 3,97(d, 8H), 4,10(s, 8H), 5,16(m, 16H), 5,77(m, 8H).

Beispiel 3
Herstellung von Verbindung Nr. 4 in Tabelle 1

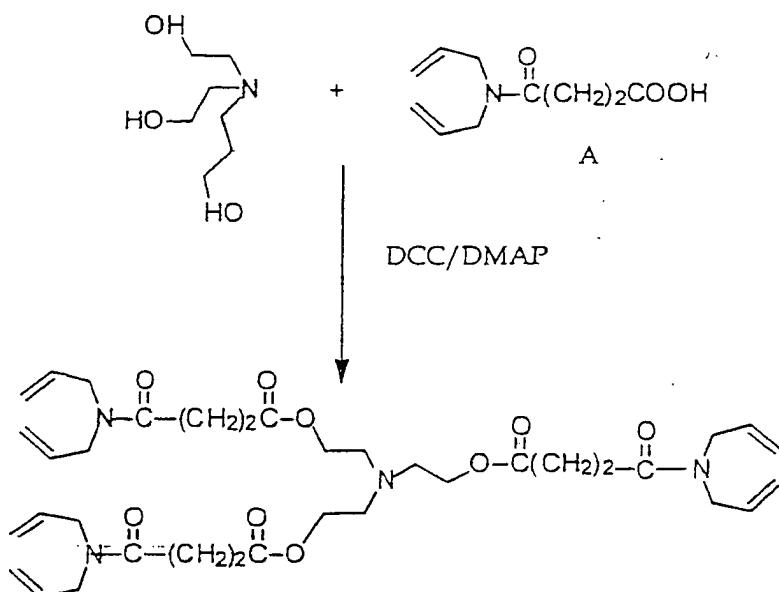


[0074] Tris(2-aminoethyl)-amin (2,08 g, 0,0142 mol) und Dicyclohexylcarbodiimid (8,87 g, 0,043 mol) wurden in trockenes Dichlormethan (100 cm³) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Das Amid A (9,0 g, 0,043 mol) in trockenem Dichlormethan (20 cm³) wurde tropfenweise während 30 min zugegeben, worauf das Ganze fünf Tage gerührt wurde. Der Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration abgetrennt (Filterpapier Whatman No. 1), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei ein gelbes Öl zurückblieb. Das Öl wurde durch Chromatographie (Ethylacetat und anschließend Methanol) gereinigt. Die Entfernung des Lösungsmittels ergab ein blassgelbes Öl, 8,94 g, 87%.

IR ν_{\max} (dünner Film): 3321(s), 3086, 2934, 1620, 1551, 1420, 1358, 1234, 1136, 1060, 994, 927, 756, 665, 560 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,95(Quintuplett, 6H), 2,28(t, 6H), 2,41(t, 6H), 2,56(t, 6H), 3,26(q, 6H), 3,95(d, 6H), 3,96(d, 6H), 5,14(m, 12H), 5,75(m, 6H), 7,28(t, 3H).

Beispiel 4
Herstellung von Verbindung Nr. 5 in Tabelle 1

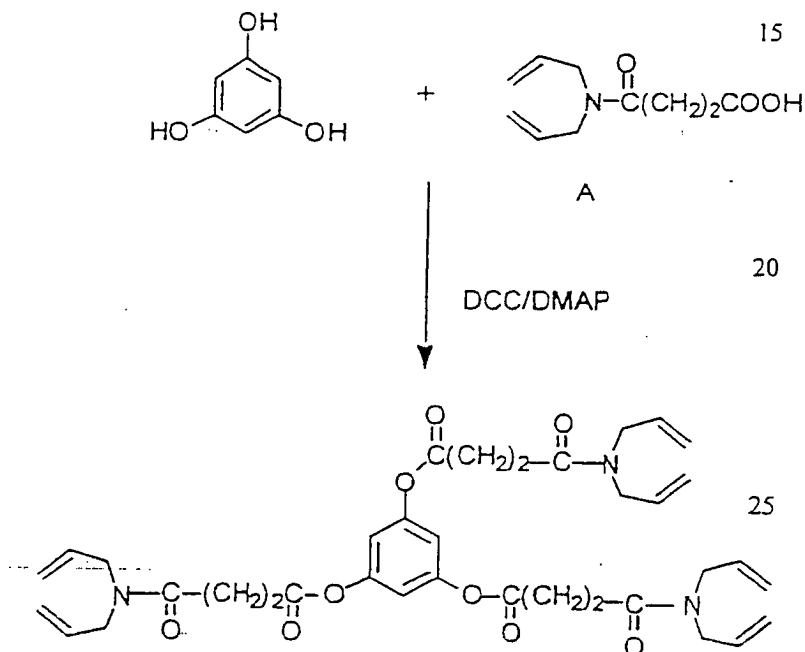


[0075] Triethanolamin (5,10 g, 0,034 mol) Amid A (20,0 g, 0,10 mol), Dicyclohexylcarbodiimid (20,60 g, 0,10 mol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,5 g) wurden in trockenem Dichlormethan gelöst; die Lösung wurde 48 h gerührt. Der resultierende Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration abgetrennt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch ein gelbes Öl zurückblieb. Das Öl wurde wieder in Dichlormethan gelöst und mit 3 M HCl-Lösung (100 ml) und anschließend mit Salzlösung (100 ml) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch ein Öl zurückblieb, das durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselsäuregel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt wurde. Nach Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 21,4 g, 91%, als blassgelbes Öl.

IR ν_{max} (dünner Film): 3087, 2932, 1738, 1654, 1416, 1223, 1169, 995, 927, 755, 666, 557 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,65(m, 12H), 2,85(t, 6H), 3,90(d, 6H), 3,98(d, 6H), 4,13(t, 6H), 5,10(m, 12H), 5,76(m, 6H).

Beispiel 5
Herstellung von Verbindung Nr. 6 in Tabelle 1

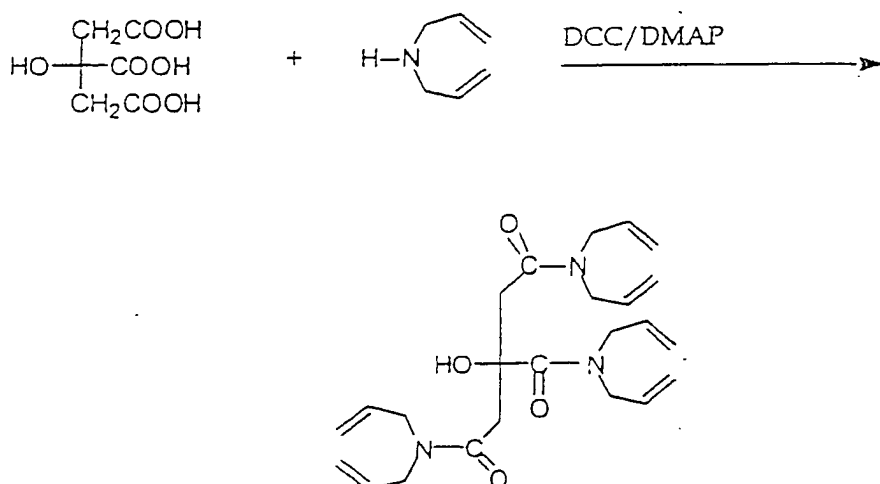


[0076] Phloroglucin-Dihydrat (5,0 g, 0,031 mol), Amid A (15,43 g, 0,095 mol), Dicyclohexylcarbodiimid (19,60 g, 0,095 mol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,5 g) wurden in trockenes Dichlormethan gegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration abgetrennt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch ein klares Öl zurückblieb. Die Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselsäuregel und Ethylacetat und die anschließende Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergaben ein klares Öl, 16,40 g, 76%.

IR ν_{max} (dünner Film): 3088, 3016, 2932, 1769(s), 1656(s), 1417, 1369, 1226, 1131, 997, 927, 756, 667, 556 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,72(t, 6H), 2,88(t, 6H), 3,91(m, 6H), 4,00(m, 6H), 5,15(m, 12H), 5,76(m, 6H), 6,80(s, 3H).

Beispiel 6
Herstellung von Verbindung Nr. 7 in Tabelle 1



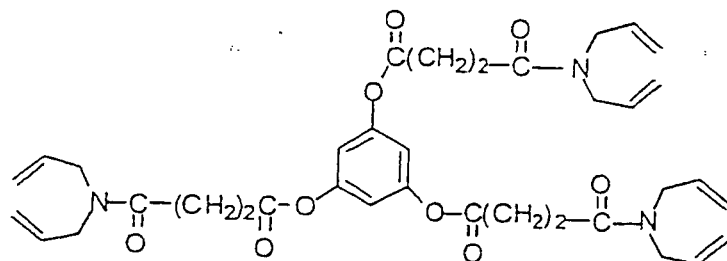
[0077] Citronensäure (10,0 g, 0,048 mol) und Diallylamin (14,0 g, 0,145 mol) wurden vorsichtig in 25 cm³ THF-Dichlormethan (1:1) gegeben und 30 min gerührt. Dann wurde Dicyclohexylcarbodiimid (25 cm³) (30,0 g, 0,145 mol) langsam und vorsichtig zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Schließlich wurde 4-Dimethylaminopyridin (1,0 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde 8 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Dünnschichtchromatographie (Ethylacetat) zeigte ein neues Produkt als Hauptprodukt und einige Produkte in kleineren Mengenanteilen. Der Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration abgetrennt (Filterpapier Whatman No. 1), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch ein gelbes Öl zurückblieb. Das Öl wurde wieder in Dichlormethan (150 cm³) gelöst und mit (i) 3 M HCl-Lösung (100 cm³), (ii) 3 M Na₂CO₃-Lösung (100 cm³) und (iii) Salzlösung (100 cm³) gewaschen, und dann über MgSO₄ getrocknet. Nach Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum verblieb ein gelbes Öl, das nach gründlicher Trocknung 12,37 g, 58%, Produkt ergab.

IR v_{max} (dünner Film): 3294, 3086, 2987, 1737(w), 1637(s), 1400, 1345, 1228, 1137, 995, 921, 756, 690 cm⁻¹.

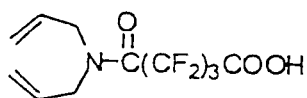
¹HNMR (CDCl₃) δ: 2,24(s, 4H), 3,20(s, br, 1H), 3,88(d, 6H), 3,99(d, 6H), 5,20(m, 12H), 5,78(m, 6H).

Beispiel 7
Herstellung eines Polymer-Kompositmaterials

Verbindung A



+



Irgacure 184/hv

(harter Lack)

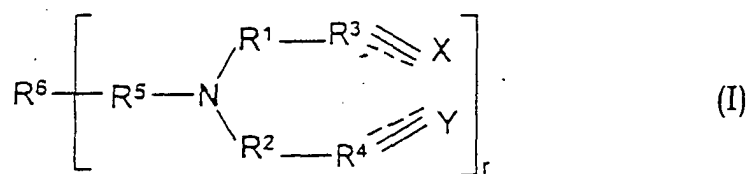
Polymer (auf Glas)

Verbindung B

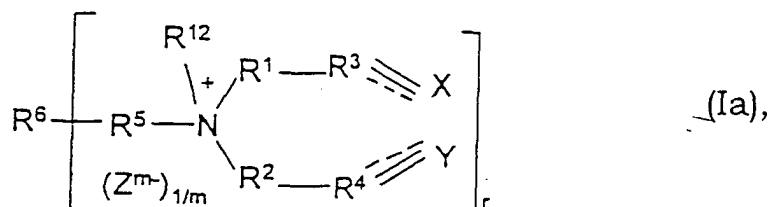
[0078] Die Monomeren A (0,5 g) und B (0,025 g) wurden mit Irgacure 184 (25 mg) in trockenem Dichlormethan (2 cm³) gelöst; die Lösung wurde über eine Fläche von 3 × 7 cm auf einer flachen Glasplatte verteilt. Das Lösungsmittel wurde verdampfen gelassen, worauf ein dünner Monomerfilm zurückblieb, der mit einer Philips-UVA-Sonnenlampe (75 W) 1 h bestrahlt wurde. Der resultierende harte Polymerfilm wurde mit trockenem Dichlormethan (20 cm³) gewaschen, um die Klebrigkeit von der Oberfläche zu entfernen, und an der Luft trocknen gelassen.

Patentansprüche

1. Poly(diallylamin)-Polymere, die eine wiederkehrende Einheit enthalten, die abgeleitet ist von einem Monomer der allgemeinen Formel I:



oder Ia:



worin

– R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind unter $(\text{CR}^7\text{R}^8)_n$ oder einer Gruppe $(\text{CR}^9\text{R}^{10})$, $-(\text{CR}^7\text{R}^8\text{CR}^9\text{R}^{10})$ - oder $-(\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{CR}^7\text{R}^8)$ -, wobei n 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind unter Wasserstoff oder Alkyl und entweder (a) eine der Gruppen R^9 und R^{10} Wasserstoff und die andere Gruppe eine elektronenanziehende Gruppe ist oder (b) R^9 und R^{10} zusammen eine elektronenanziehende Gruppe bedeuten,

– R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind unter C, CH oder CR^{11} ,

wobei R^{11} eine elektronenanziehende Gruppe ist,

– die gestrichelten Linien das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Bindung angeben,

– X eine Gruppe CX^1X^2 , bei der die gestrichelte Bindung, mit der sie verknüpft ist, fehlt, und eine Gruppe CX^1 ist, bei der die gestrichelte Bindung, mit der sie verknüpft ist, vorliegt,

– Y eine Gruppe CY^1Y^2 , bei der die gestrichelte Bindung, mit der sie verknüpft ist, fehlt, und eine Gruppe CY^1 ist, bei der die gestrichelte Bindung, mit der sie verknüpft ist, vorliegt,

wobei X^1 , X^2 , Y^1 und Y^2 unabhängig unter Wasserstoff und Fluor ausgewählt sind,

– R^5 entweder eine Bindung oder eine elektronenanziehende Gruppe ist,

– R^6 eine Brückengruppe der Wertigkeit r bedeutet,

– r eine ganze Zahl von 3 oder größer darstellt,

– R^{12} H oder eine gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffgruppe ist

und

– Z^- ein Anion der Wertigkeit m ,

oder pharmazeutisch akzeptable Derivate solcher Polymerer zur Verwendung in an einem menschlichen oder tierischen Patienten vorgenommenen chirurgischen, therapeutischen oder diagnostischen Verfahren.

2. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung als Mittel zur Gallensäureentfernung zur Verabreichung an menschliche oder tierische Patienten.

3. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung zur Verringerung der SerumCholesterinspiegel bei menschlichen oder tierischen Patienten.

4. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia sowohl R^1 als auch R^2 CH_2 bedeuten.

5. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in Anspruch 1 oder 4 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia sowohl R^3 als auch R^4 CH bedeuten.

6. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in einem der Ansprüche 1, 4 oder 5 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia X^1 , X^2 , Y^3 und Y^4 sämtlich Wasserstoff bedeuten.

7. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in einem der Ansprüche 1, 4, 5 oder 6 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia r 3 oder 4 bedeutet.

8. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 7 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia R^{12} eine hydrophobe Gruppe ist.

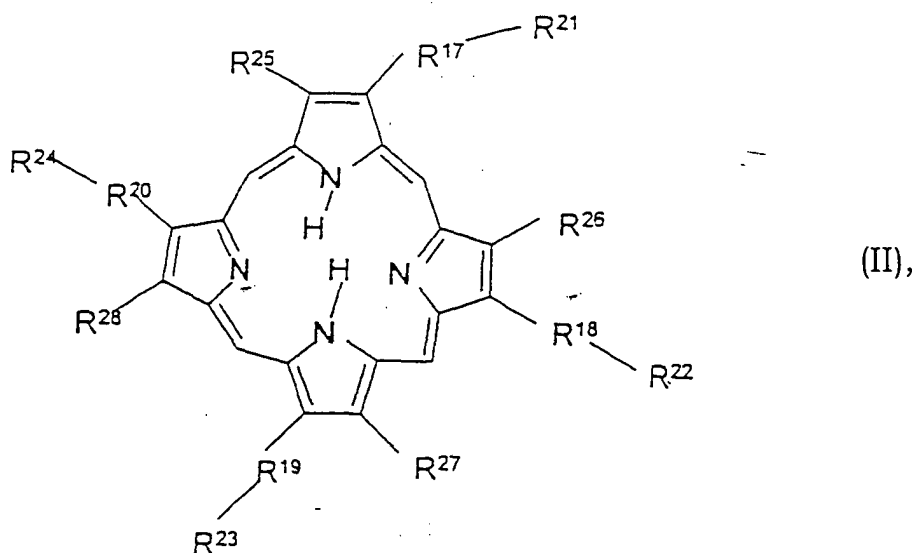
9. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 8 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia R^1 und/oder R^2 elektronenanziehende, aktivierende Gruppen darstellen.

10. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 9 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia Z^- Chlorid oder Bromid bedeutet.

11. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 10 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verbindung der Formel I oder Ia zur Cyclopolymerisation unter dem Einfluß von Ultraviolettstrahlung oder Wärmestrahlung befähigt ist.

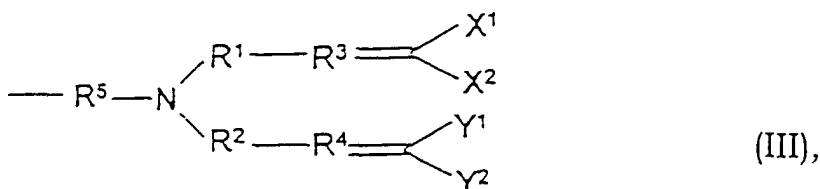
12. Poly(diallylamin)-Polymere oder Derivate davon wie in einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 11 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia der Diallylamino-Stickstoff und R^5 zusammen eine elektronenanziehende Gruppe darstellen.

13. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polymere eine wiederkehrende Einheit enthalten, die abgeleitet ist von einem Monomer der allgemeinen Formel II,



worin

– R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} jeweils Gruppen der Unterformel III sind,



in der X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie in Anspruch 1 definiert sind,

– R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} jeweils unabhängig ausgewählt sind unter Wasserstoff oder einer Kohlenwasserstoffgruppe,

– die Verbindung wahlweise ein Metallion innerhalb der makrocyclischen/heterocyclischen Einheit enthält und

– R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig ausgewählt sind unter Gruppen der Unterformel IV,



worin a und b unabhängig unter 0, 1 oder 2 ausgewählt sind,

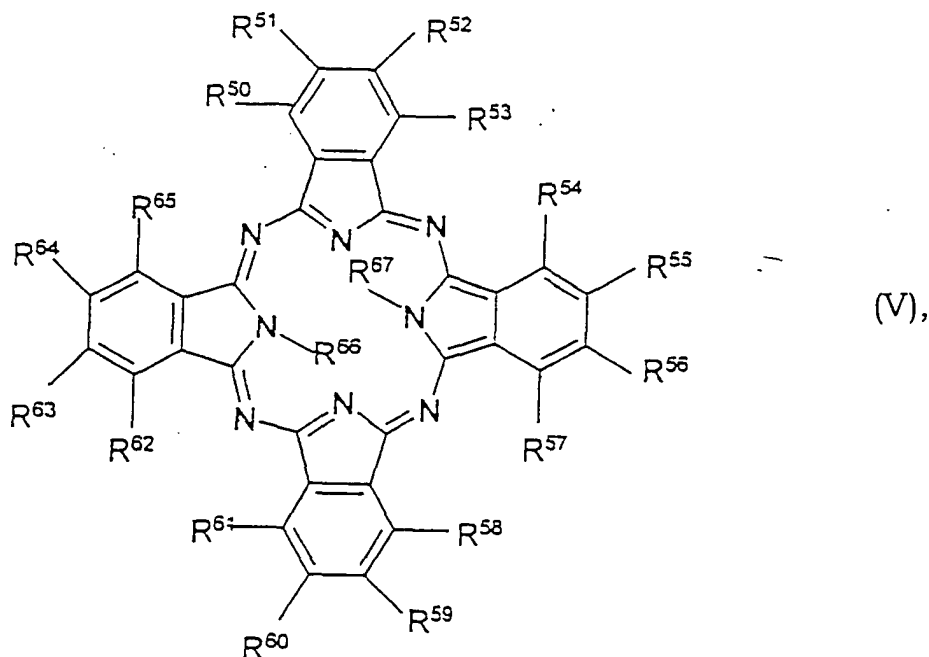
– Z^1 , Z^2 und Z^3 unabhängig ausgewählt sind unter einer Bindung, einer wahlweise substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenkette, wobei wahlweise 1 oder mehrere nicht-benachbarte Kohlenstoffato-

me durch ein Heteroatom oder eine Amidgruppe ersetzt sind, und

– Q¹ und Q² unabhängig unter wahlweise substituierten carbocyclischen oder heterocyclischen Ringen ausgewählt sind, die wahlweise brückenbildende Alkylgruppen enthalten.

14. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 13 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel II R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ Alkylgruppen sind.

15. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polymeren eine wiederkehrende Einheit enthalten, die abgeleitet ist von einem Monomer der allgemeinen Formel V,



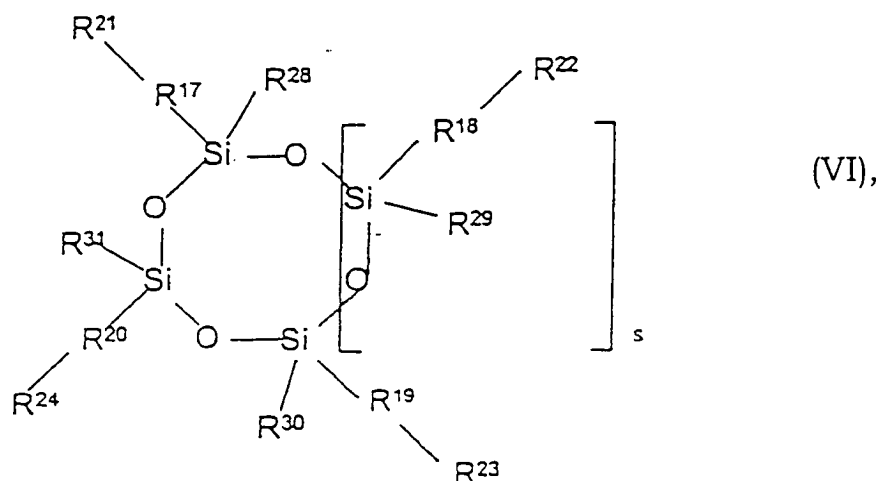
worin

R⁵⁰ bis R⁶⁵ unabhängig ausgewählt sind unter Kohlenwasserstoffgruppen, einer Gruppe OR⁶⁸, worin R⁶⁸ eine Kohlenwasserstoffgruppe oder Halogen oder eine Gruppe R²¹–R²⁴ bedeutet, in der R²¹ und R²⁴ wie in Anspruch 13 definiert sind,

mit der Maßgabe, dass mindestens 3 der Gruppen R⁵⁰ bis R⁶⁵ Gruppen R²¹–R²⁴ sind, und R⁶⁶ und R⁶⁷ entweder Wasserstoff bedeuten oder zusammen ein Metallion aufweisen.

16. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 15 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel V R⁵¹, R⁵², R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶³ und R⁶⁴ Halogen bedeuten und R⁵⁰, R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶² und R⁶⁵ unabhängig C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₁₂-Alkoxy oder eine Gruppe R²¹–R²⁴ darstellen.

17. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polymeren eine wiederkehrende Einheit enthalten, die abgeleitet ist von einem Monomer der allgemeinen Formel VI,

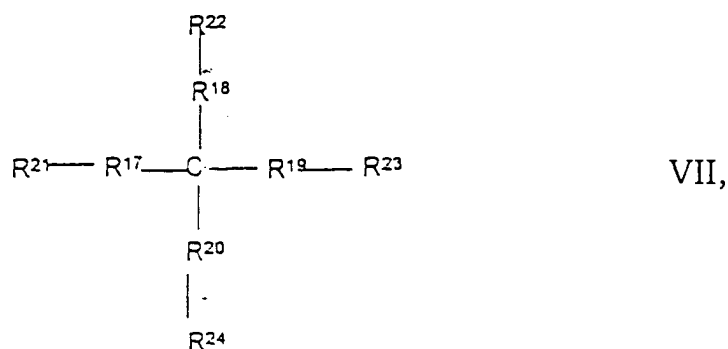


worin R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} wie in Anspruch 13 definiert sind, R^{28} , R^{29} , R^{30} und R^{31} Kohlenwasserstoffgruppen bedeuten und s 0 oder eine ganze Zahl von 1 oder größer bedeutet.

18. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 17 definiert, zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Monomer der Formel VI 4 Siloxaneinheiten im Ring aufweist (d.h., dass s gleich 1 ist).

19. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 17 oder 18 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel VI -Si- ersetzt ist durch B oder B oder -Si-O- ersetzt ist durch -B-N(R^{40})-, wobei R^{40} eine Kohlenwassergruppe darstellt.

20. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Polymer die Formel VII aufweist,



wobei R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} wie in Anspruch 13 definiert sind.

21. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in Formel I oder Ia R^6 aus folgender Gruppe ausgewählt ist:

$>CH-CH<$

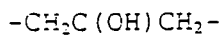
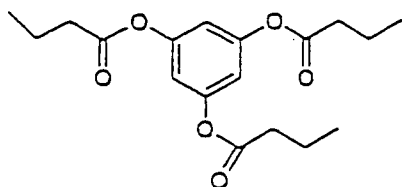
$-CH_2CHCHCH_2-$

| |

$C[OC(O)(CH_2)_3-]_4$

$N[(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_3-]_3$

$N[(CH_2)_2OC(O)(CH_2)_3-]_3$



22. Poly(diallylamin)-Polymere wie in Anspruch 1 definiert zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polymeren von einem Monomer abgeleitet sind, das im wesentlichen wie oben beschrieben ist.

23. Verwendung eines Polymers wie in einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 22 definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Derivats eines solchen Polymers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in an einem menschlichen oder tierischen Patienten vorgenommenen chirurgischen, therapeutischen oder diagnostischen Verfahren.

24. Verwendung nach Anspruch 23, wobei das Arzneimittel zur Verwendung als Mittel zur Beseitigung von Gallensäure zur Verabreichung an einen menschlichen oder tierischen Patienten vorgesehen ist.

25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24, wobei das Arzneimittel zur Verwendung zur Verringerung der Serum-Cholesterinspiegel bei menschlichen oder tierischen Patienten vorgesehen ist.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Poly(diallylamin)-Polymer wie in einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 22 definiert oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat eines solchen Polymers zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Exciens enthält.

27. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 26, wobei das Verfahren die Polymerisation eines Monomers der Formel I oder Ia und das Mischen des resultierenden Polymers mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Adjuvantien umfasst.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Figur 1

