

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C08G 65/329

(45) 공고일자 2005년07월07일
(11) 등록번호 10-0499655
(24) 등록일자 2005년06월27일

(21) 출원번호	10-2002-7004507	(65) 공개번호	10-2002-0040841
(22) 출원일자	2002년04월08일	(43) 공개일자	2002년05월30일
번역문 제출일자	2002년04월08일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/023536	(87) 국제공개번호	WO 2001/26692
국제출원일자	1999년10월08일	국제공개일자	2001년04월19일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(73) 특허권자 넥타르 테라퓨틱스 에이엘, 코포레이션
미국 35806 앨라배마주 헨츠빌 디스커버리 드라이브 490

(72) 발명자 벤틀리마이클데이비드
미국35801앨라배마주헨츠빌놀렌애비뉴4017

해리스제이. 밀톤
미국35801앨라배마주헨츠빌하이랜드플라자3119

코즐로우스키안토니
미국35816앨라배마주헨츠빌스파크맨드라이브1500-13디

(74) 대리인 유미특허법인

심사관 : 이숙주

(54) 헤테로 이작용성 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체 및 그의제조 방법

요약

본 발명은 폴리(에틸렌 글리콜) 및 관련 폴리머의 헤테로 이작용성 유도체를 고순도 및 고수율로 제조하는 방법을 제공한다. 상기 방법에는 크로마토그래피 정제 단계가 필요하지 않다. 본 발명의 방법에 따르면, W-Poly-OH의 일반식으로 가지며 한쪽 단부에 제거 가능한기를 함유하는 중간체 폴리머가 제공된다. 중간체 폴리머 W-Poly-OH는 먼저 OH기를 제1 작용기 X로 변형시킨 뒤, W를 제거해 제2 하이드록시기를 생성시켜 변형시킨다. 이어서, 후자의 하이드록시기를 제2 작용기인 Y로 추가 전환시켜 원하는 헤테로 이작용성 PEG를 제공할 수 있다.

색인어

폴리(에틸렌 글리콜), 헤테로 이작용성, 가수분해, 수소첨가분해, 촉매

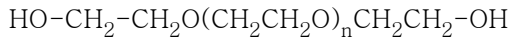
명세서

기술분야

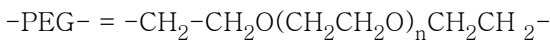
본 발명은 헤테로 이작용성 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

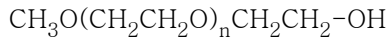
폴리(에틸렌 옥사이드)(약어로 "PEO")이라 알려지기도 한 친수성 폴리머인 폴리(에틸렌 글리콜)(약어로 "PEG")을 분자 및 표면에 공유 부착시키는 것은 생물공학 및 의학 분야에서 중요한 용도를 갖는다. 가장 일반적인 형태에서, PEG는 각각의 말단에 하이드록시기를 가지는 선형 폴리머이다:



상기 일반식은 간단히 HO-PEG-OH로도 나타낼 수 있는데, 여기서 -PEG-는 말단기가 없는 폴리머 골격을 의미한다:

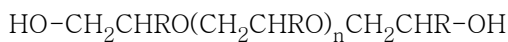


PEG는 보편적으로 메톡시-PEG-OH 또는 간단히 mPEG로서 사용되기도 하는데, 이때 한 쪽 말단은 비교적 불활성인 메톡시기이고, 다른 쪽 말단은 화학적 변형이 용이한 하이드록시기이다.



당업자들은 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 PEG라는 용어가 상기의 모든 형태 및 그 밖의 다른 형태들을 의미하거나 포함한다는 것을 이해할 것이다.

에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 코폴리머는 화학적 특성 면에서 PEG와 밀접하게 관련 있으며, 이들은 다양한 용도에서 PEG를 대체할 수 있다.



(상기 식에서, R = H 또는 CH₃).

PEG는 수용성뿐 아니라 많은 유기용매에 대해 용해되는 특성을 가지는 유용한 폴리머이다. PEG는 또한 비독성 및 비면역원성이다. PEG가 수불용성의 화합물에 부착되는 경우, 얻어지는 접합체(conjugate)는 일반적으로 물뿐 아니라 많은 유기용매에 대해 용해성을 갖는다. PEG 분자가 부착된 분자가 약체와 같이 생물학적으로 활성인 경우, 이 활성은 통상 PEG의 부착 후에도 계속 유지되며 접합체는 변화된 약물역학을 나타낼 수 있다. 예를 들면, Bentley 등은 Polymer Preprints, 38(1): 584(1997)에서 PEG에 결합되는 경우, 수불용성 안테미시닌은 수용성이 되어 증가된 항포유류 활성을 나타낸다고 설명하였다. Davis 등은 미국특허 제4,179,337호에서 PEG에 결합된 단백질이 신장 클리어런스 및 면역원성의 감소로 인해 향상된 혈액 순환 수명을 갖게 된다고 제시하였다. PEG의 독성 결여 및 체내로부터의 신속한 클리어런스는 제약학 분야에 유용하다.

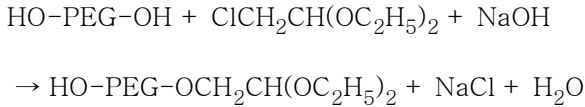
PEG 화학 분야는 점점 더 복잡해져 왔기 때문에 헤테로 작용성 PEG, 즉 상이한 말단기를 함유하는 PEG에 대한 요구가 증가되어 왔다:



상기 식에서, X 및 Y는 상이한 기이다. 골격 에스테르기 및 말단 기로서 X와 Y를 가지는 PEG: X-PEG-CO₂-PEG-Y는 골격 내의 각 PEG 단위가 비대칭적으로 치환되기 때문에 심지어 X 및 Y가 동일한 경우에도 헤테로 이작용성으로 간주될 수 있다.

적합한 작용기를 함유하는 이러한 헤테로 이작용성 PEG는 예를 들면 약제, 리포솜, 다른 단백질 또는 바이오센서에 부착된 다른 말단을 가지는 다당류 또는 단백질과 같은 다른 폴리머 또는 표면에 PEG를 결합시키는 데 사용될 수 있다. 한쪽 말단이 폴리머에 부착되고 다른쪽 말단이 적합한 작용기에 부착되는 경우에는 유용한 하이드로겔을 형성하는 가교결합이 발생할 수 있다:

그러나, 기존의 방법을 이용하는 경우에는 흔히 헤테로 이작용성 PEG가 고순도로 제조되기 어렵거나 불가능하다. 예를 들면, 이하에 제시된 헤테로 이작용성 PEG 아세탈 산물을 제조하고자 하는 목적으로 물 당량의 각 반응제를 사용해 하기의 반응을 수행할 수 있다:

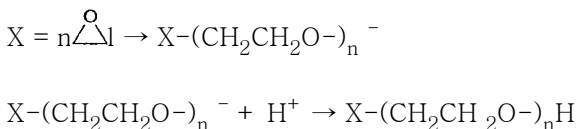


그러나, 실제에서는 필연적으로 다소의 이치환(disubstituted) PEG 디에틸 아세탈인 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CH}_2\text{O-PEG-OCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 가 형성되기도 하고, 약간의 미반응 PEG도 남게 된다. 이러한 혼합물을 분리하는 데는 더딘 크로마토그래피가 요구된다.

크로마토그래피 방법은 Zalipsky (Bioconjugate Chemistry, 4: 296-299, 1993)에 의해 미반응 PEG 및 이치환 카르복시산 유도체도 함유하는 반응 산물로부터 일반식 $\text{HO-PEG-CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 의 헤테로 이작용성 PEG 유도체를 정제하기 위해 사용되었다.

특정 용도에서는, 최소량의 HO-PEG-OH가 단일 작용성의 활성화 PEG 유도체를 제조하는 데 사용되는 모노알킬 PEG에 존재하는 것이 필수인데, 이는 HO-PEG-OH의 존재가 가교결합 산물을 초래하거나 다른 바람직하지 않은 효과를 나타내기도 하는 이중 활성화 PEG 유도체를 유도하기 때문이다. 사실, HO-PEG-OH는 모노알킬 PEG에 있어 보편적인 오염물질이다. 미국특허 제5,298,410호에는 트리틸(Ph_3C -유도체)를 제조하고, 그 유도체들을 크로마토그래피를 통해 분리하여, $\text{CH}_3\text{O-PEG-OCPh}_3$ 로부터 트리틸기를 제거하여 HO-PEG-OH로부터 $\text{CH}_3\text{O-PEG-OH}$ 를 분리하기 위한 크로마토그래피 방법이 기재되어 있다. Suzawa 등의 최근의 특허출원(WO96/35451)에는 한쪽 말단에는 표적 세포에 대한 친화성을 가지는 작용기를 가지며 다른 쪽 말단에는 독성을 가지는 작용기를 가지는 헤테로 이작용성 PEG를 제조하는 데 있어서 중간체로서 벤질 PEG($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-OPEG-OH}$)가 제시되어 있다. 그러나, 벤질 PEG는 PEG를 벤질화한 뒤, 수고스럽고 광범위한 구배의 크로마토그래피를 통해 디벤질 PEG 및 비반응 PEG로부터 벤질 PEG를 분리함으로써 제조되었다. 이 과정은 단지 7.8%의 수율로 소규모로 수행되었다. 따라서, 이 방법은 유용한 공업적 제조를 위해서는 가치가 없다.

헤테로 이작용성 PEG를 제조하기 위한 두 번째 방안으로서의 중합법은 음이온 X^- 로 에틸렌 옥사이드를 음이온 중합하는 단계를 수반하며, 상기 음이온 X^- 는 궁극적으로 폴리머의 말단기가 된다:

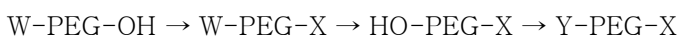


이 방법은 Yokoyama 등에 의해(Bioconjugate Chemistry, 3: 275-276, 1992) 한 쪽 말단에는 하이드록시기를 가지고 다른 쪽 말단에는 아미노기를 가지는 PEG를 제조하는 데 사용되었다. Cammas 등(njugate Chemistry, 6: 226-230, 1995)은 한쪽 말단에는 아미노기를 가지며 다른 쪽 말단에는 하이드록시기 또는 메톡시기를 가지는 PEG를 제조하기 위하여 이 방법을 사용하였다. Nagasaki 등(Bioconjugate Chemistry, 6: 231-233, 1995)은 한 쪽 말단에는 포르밀기를 가지며 다른 쪽 말단에는 하이드록시기를 가지는 PEG를 제조하기 위하여 이 방법을 사용하였다. 이 방법은 일반적으로 X가 중합반응을 개시하는 적합한 원하는 기인 경우에만 유용한데, 대개의 경우는 그렇지 못하다. 또한, 이 방법의 성공적인 활용에는 HO-PEG-OH의 형성을 방지하기 위하여 엄격한 물의 배제가 요구되며, 이러한 문제는 분자량 증가와 함께 더욱 심각해진다. 또한, 원하는 분자량의 PEG 유도체를 얻기 위해서는 중합도를 신중하게 조절해야 한다. 이 방법은 에틸렌 옥사이드 중합이 약제 분자 상에서 직접 수행되는 경우, 엄격한 중합 조건 하에서 다양한 유형의 약제 분자의 분해에 의해 제한된다. 이 방법은 또한 중합 반응이 일어날 수 있는 하나 이상의 작용기가 존재하는 경우 선택성 부족에 의해 제한되기도 한다.

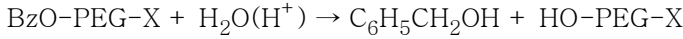
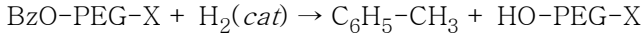
중래 방법의 문제 및 단점들의 적어도 일부를 실질적으로 해소하는 헤테로 이작용성 PEG를 제조하기 위한 부가의 방법이 요구된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 한쪽 말단에 제거 가능한 기를 함유하는 PEG 중간체를 통해 헤테로 이작용성 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체를 제조하는 방법을 제공한다. W-PEG-OH 부류(여기서 W는 온화한 화학 방법에 의하여 제거될 수 있는 기임)의 PEG 유도체를 제공하고, 먼저 OH기를 원하는 기로 변형시킨 뒤, W를 제거해 제2의 하이드록시기를 생성시킨다. 이어서, 후자의 하이드록시기를 제2의 작용기인 Y로 추가 변형시켜 헤테로 이작용성 PEG를 제공할 수 있다:

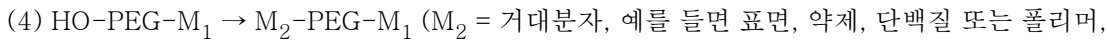
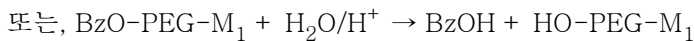
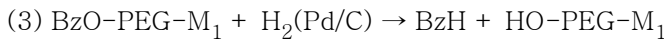
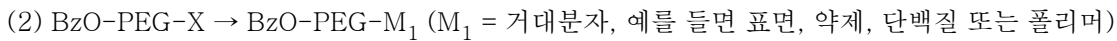
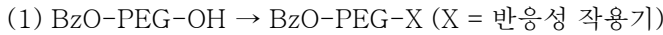


제거 가능한 기로는 벤질옥시기(C₆H₅CH₂-O-)가 바람직하나, 비제한적으로 4-메톡시벤질, 3-메틸벤질, 4-클로로벤질, 4-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸 또는 1-나프틸메틸을 포함하는 그 밖의 아릴메틸기도 사용할 수 있다. 디아릴메틸 및 트리아릴메틸기도 사용 가능하다. 벤질옥시-PEG-OH(BzO-PEG-OH)는 예를 들면 에틸렌 옥사이드를 벤질옥사이드 이온 BzO⁻로 중합시켜 고순도로 제조할 수 있다. 철저한 통제된 무수 조건 하에서 반응을 수행하면, 헤테로 이작용성 유도체 산물을 최소량의 HO-PEG-OH과 함께 제조할 수 있다. 벤질 및 기타 아릴메틸기의 장점은 이들이 비교적 온화한 조건 하에서 촉매 수소첨가분해 또는 산-촉매 가수분해에 의해 PEG로부터 제거될 수 있다는 것이다.



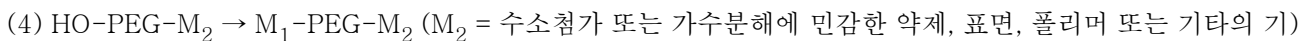
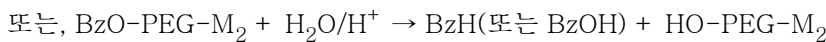
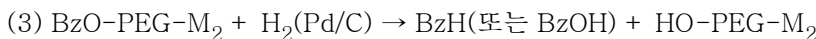
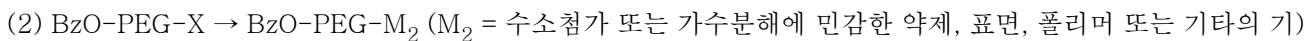
상기 반응에서, *cat*는 팔라듐 및 차콜과 같은 촉매이다.

본 발명의 한 구현예에서, 상기 방법은 단백질, 지질, 다당류 또는 기타 폴리머와 같은 거대분자 또는 표면에 PEG 또는 관련 폴리머를 접합시키는 데 사용된다. 먼저, 중간체 폴리머 BzO-PEG-OH의 하이드록시기를 제1 반응성 작용기로 전환시킨다. 이 반응성 작용기는 BzO-PEG-를 거대분자에 부착시킨다. 이어서, 수소첨가분해 또는 가수분해를 통해 거대분자에 대해 화학적 영향을 가하지 않으면서 벤질기를 제거하여, PEG 유도체 상에 활용 가능한 새로운 말단 하이드록시기를 만든다. 이 새로운 하이드록시기는 PEG 유도체의 말단을 동일한 거대분자 또는 다른 거대분자에 부착시키는 데 직접 사용될 수 있다. 대안적으로, 하이드록시기를 제2 반응성 작용기로 추가로 전환시켜 PEG 유도체를 거대분자에 연결하는 데 사용할 수도 있다. 제2 반응성 작용기가 다른 폴리머에 연결되는 경우에는 하이드로겔로서 유용한 가교결합 폴리머가 생성될 수 있다. 이 반응 개요는 일반적으로 다음과 같이 예시할 수 있다:

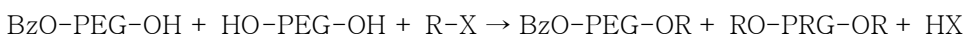


혹은 M₁ 상의 상이한 자리)

원하는 경우, 수소첨가 또는 가수분해에 대해 민감한 화학기의 파괴를 피하기 위해 반응 순서를 조정할 수도 있다:

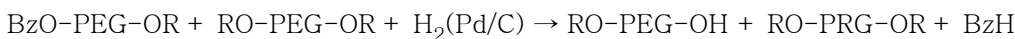


본 발명의 다른 구현예에서는, W-O-PEG-OH 및 HO-PEG-OH의 혼합물 내에서 HO-PEG-OH의 반응성을 억제하는 방법이 제시된다. 이 방법에서 HO-PEG-OH를 포함하는 W-O-PEG-OH의 알킬화에 의해 W-O-PEG-OR 및 RO-PEG-OR 혼합물이 생성되며, 상기 식에서 R은 알킬기이다.



X는 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 이탈기이다.

촉매에 의한 수소첨가 반응은 BzO-PEG-OR을 RO-PEG-OR로 전환시킨다.

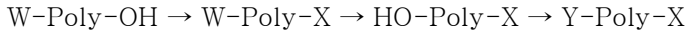


그리하여, RO-PEG-OH 및 RO-PEG-OR 혼합물이 생성된다.

HO-PEG-OH와는 달리, RO-PEG-OR은 불활성이고 비반응성이다. 따라서, 상기 혼합물은 대부분의 화학 반응에서 RO-PEG-OH의 순수한 산물과 등가이다.

본 발명의 상기 및 그 밖의 목적, 장점 및 특징, 그리고 이를 수행하는 방법은 하기의 상세한 설명을 통해 보다 용이하게 명확해질 것이다.

본 발명은 폴리(에틸렌 글리콜) 및 관련 폴리머의 헤테로 이작용성 유도체를 고순도 및 고수율로 제조하는 방법을 제공한다. 이 방법에는 크로마토그래피 정제 단계가 필요하지 않다. 본 발명의 방법에 따르면, W-Poly-OH의 일반식을 가지며 한 쪽 단부에 제거 가능한 기를 함유하는 중간체 폴리머가 제공된다. 중간체 폴리머 W-Poly-OH는 먼저 OH기를 제1 작용기 X로 변형시킨 뒤, W를 제거해 제2 하이드록시기를 생성시켜 변형시킨다. 이어서, 후자의 하이드록시기를 제2 작용기인 Y로 추가 전환시켜 원하는 헤테로 이작용성 PEG를 제공할 수 있다:



이하에서, Poly는 종종 편의상 PEG 또는 폴리(에틸렌 글리콜)을 의미할 것이다. 그러나, 다른 관련 폴리머도 본 발명의 실시예에 적합할 수 있으며 PEG 또는 폴리(에틸렌 글리콜)이라는 용어의 사용이 이러한 견지에서 포괄적이며 배타적이지 않음을 이해해야 한다.

PEG는 생물학적 또는 생물공학적으로 용도로 매우 바람직하고 통상 승인되기 때문에 생물학적 용도로 유용하다. PEG는 통상적으로 투명하고, 무색 무취이고, 수용성이며, 열 안정성이고, 많은 화학 제제들에 대해 불활성이고, 가수분해되거나 열화되지 않으며, 일반적으로 비독성이다. 폴리(에틸렌 글리콜)은 생체 적합성인 것으로 여겨진다. 즉, PEG는 유해함 없이 생조직 또는 기관과 공존할 수 있다. 보다 구체적으로, PEG 자체는 보통 비면역원으로 간주된다. 즉, PEG는 체내에서 면역 반응을 일으키는 경향이 없다. 체내에서 다소 바람직한 기능을 가지는 모이어티에 부착되는 경우, PEG는 그 모이어티를 차폐하거나 임의의 면역 반응을 감소 또는 제거할 수 있어, 기관은 그 모이어티의 존재에 대해 내성일 수 있다. 따라서, 본 발명의 헤테로 이작용성 유도체는 실질적으로 비독성이어야 하고, 면역 반응을 일으키거나 응고 또는 기타 바람직하지 못한 작용을 유발하는 경향이 없어야 한다.

일반식 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (여기서 n은 약 8 내지 4000임)을 가지는 PEG는 본 발명의 실시예에 유용한 폴리머 중 하나이다. PEG 외에도 그 밖의 이작용성의 수용성 비펩타이드 폴리머가 본 발명에 적합하다. 이러한 기타의 폴리머로는 폴리(비닐 알콜)("PVA"); 폴리(프로필렌 글리콜)("PPG") 등과 같은 기타 폴리(알킬렌 옥사이드); 및 폴리(옥시에틸화 글리세롤), 폴리(옥시에틸화 소르비톨) 및 폴리(옥시에틸화 글루코스) 등과 같은 폴리(옥시에틸렌화 폴리올)이 포함된다. 폴리머들은 상기 폴리머의 모노머들을 기본으로 하는 직쇄 또는 분지형의 호모폴리머, 혹은 랜덤 또는 블록 코폴리머 및 터폴리머일 수 있다.

적합한 추가적인 폴리머의 특정한 예로는 비제한적으로, 폴리(옥사졸린), 이작용성 폴리(아크릴로일모르폴린)("PACM") 및 폴리(비닐피롤리돈)("PVP")이 포함된다. PVP 및 폴리(옥사졸린)은 당 기술분야에 공지된 폴리머들로서, 당업자는 그들의 제법을 이미 알고 있을 것이다. PACM 및 그의 합성법 그리고 용도는 그 내용이 본 발명에 참고로 인용된 미국특허 제 5,629,384호 및 제 5,631,322호에 기재되어 있다.

"기", "작용기", "모이어티", "활성 모이어티" 및 "반응성 자리"라는 용어는 모두 화학 분야에서는 다소 같은 의미로서 당 기술분야에 사용되며, 본 명세서에서는 분자의 개별적인 한정 부위 또는 단위 및 일부의 기능 또는 활성을 수행하고 다른 분자 또는 분자의 부위와 반응성인 단위를 의미한다.

"결합(linkage)"이라는 용어는 보통 화학 반응의 결과로서 형성되며 공유 결합하는 기를 의미하는 것으로 사용된다.

"약제"라는 용어는 인간 또는 기타 동물에서 질병의 진단, 치유, 완화, 치료 또는 예방에 사용되거나 물리적 또는 정신적으로 강화하는 데 사용되는 물질을 의미한다.

"거대분자"란 용어는 비제한적으로 지질, 다당류, 단백질, 뉴클레오타이드 서열, 약제, 폴리머 등을 포함하는 큰 분자를 의미하는 것을 사용된다. 흔히, 상기에 기재된 폴리머들은 이러한 거대분자에 접합시키는 것이 바람직하다.

본 발명에 따르면, 제거 가능한 기인 W는 온화한 화학 반응에 의해 폴리머 W-Poly-X로부터 제거될 수 있다. 이러한 화학 반응은 폴리머 W-Poly-X의 다른 모이어티, 특히 제1 작용기 X가 바람직하지 않게 변형되지 않는 조건 하에서 수행될 수 있다. W는 $\text{Ar-C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{-O-}$ 의 일반식을 가지는 것이 바람직하며, 상기 식에서 Ar은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티를 의미하고, R₁ 및 R₂는 H, 알킬 또는 상기에서 정의된 Ar이다. 따라서, 제거 가능한 기의 대표적인 예로는 비제한적으로 벤질옥시(C₆H₅CH₂-O-), 그리고 비제한적으로 4-메틸벤질옥시, 3-메틸벤질옥시, 4-클로로벤질옥시, 4-메톡시벤질옥시, 디페닐메틸옥시, 트리페닐메틸옥시 및 1-나프틸메틸옥시를 포함하는 기타 아릴메틸옥시기가 포함된다. 아릴메틸옥시기는 비교적 온화한 조건 하에서 촉매 수소첨가분해 또는 산-촉매 가수분해에 의하여 제거될 수 있다.

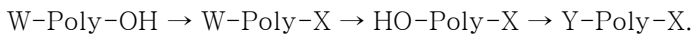
본 발명에 따르면, W-Poly-OH의 중간체 폴리머는 예를 들면, 적합한 폴리머의 모노머를 아릴메틸옥사이드 이온으로 중합하여 합성하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 벤질옥시-PEG-OH(BzO-PEG-OH)는 에틸렌 옥사이드의 벤질옥사이드 이온 BzO⁻으로의 중합에 의해 고순도 및 고수율로 제조될 수 있다. 중합 반응은 무수 조건 하에서 수행하는 것이 바람직하다. 본 발명의 양태에 따르면, HO-PEG-OH의 생성이 최소화된다. 광범위한 구배의 크로마토그래피 정제가 요구되지 않으며, BzO-PEG-OH의 수율이 높다. 이는 PEG의 벤질화 후, 광범위한 구배의 공업용 크로마토그래피를 수반하는 종래의 방법과 대조적인데, 이러한 종래의 방법은 필연적으로 고비용 및 저수율의 방법으로서 상업적 생산용으로는 가치가 없다.

본 발명에 따르면, 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 관련 폴리머의 헤테로 이작용성 유도체의 최종 산물은 Y-Poly-X의 일반식을 갖는다. 제1 작용기 X 및 제2 작용기 Y는 PEG 분자를 접합시키기에 바람직한 기타 분자, 예를 들면 비제한적으로 단백질, 지질, 다당류 및 기타 폴리머를 포함하는 거대 분자와 반응할 수 있는 반응성 모이어티이다. 제1 작용기 X의 예로는 비제한적으로 메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트; $-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 $n = 1-6$); $-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기); $-NHR_4$ (여기서 $R_4 = H$, 또는 t-Boc 및 Fmoc와 같은 알킬 또는 아민 보호기); $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S, $R_5 = H$ 또는 알킬기); $Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리아이클 아릴, 치환 폴리아이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티); $-O-(CH_2)_n-CHO$; 및 $-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 NHS, N = N-숙신이미딜)가 포함된다.

제2 작용기 Y의 예로는 비제한적으로, 하이드록시기; 메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트; $-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 $n = 1-6$); $-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기); $-NHR_4$ (여기서 $R_4 = H$, 또는 t-Boc 및 Fmoc와 같은 알킬 또는 아민 보호기); $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S, $R_5 = H$ 또는 알킬기); $Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리아이클 아릴, 치환 폴리아이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티); $-O-(CH_2)_n-CHO$; 및 $-OC_2CH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 NHS, N = N-숙신이미딜); 및 $CH_2=CH-CO_2-$ 가 포함된다. 일반식 Y-Poly-X의 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체에서, 제1 작용기 X 및 제2 작용기 Y는 서로 상이한 것이 바람직하며, 그러한 경우에 헤테로 이작용성 폴리머가 얻어진다.

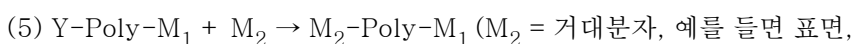
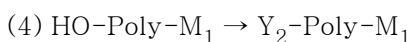
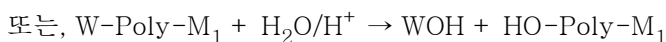
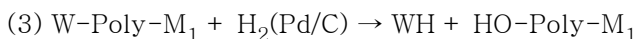
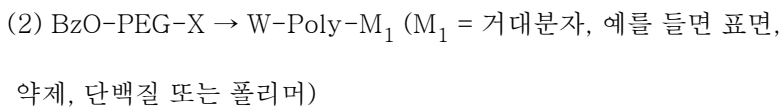
X가 $Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 Ar은 상기에 정의된 바와 같음)인 경우, Y는 $-O-(CH_2)_n-CHO$ 또는 $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S, $R_5 = H$ 또는 알킬기)인 것이 바람직하다. X가 $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S, $R_5 = H$ 또는 알킬기)인 경우, Y는 $-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 NHS)인 것이 바람직하다. X가 $-O-CH_2-CO_2(CH_3)CH_2CONHS$ 인 경우, Y는 $CH_2=CH-CO_2-$ 인 것이 바람직하다.

본 발명의 방법의 반응 모식은 하기와 같은 반응식으로서 상기에 제시되어 있으나, 이 반응식에서 임의의 두 산물 사이에는 하나 이상의 화학 반응 단계가 존재할 수 있음을 이해해야 한다:



예를 들면, 여러 개의 연속적인 반응 단계가 W-Poly-OH의 말단 하이드록시기를 제1 작용기 X로 전환시키는 데 수행될 수 있다. 마찬가지로, HO-Poly-X의 새로운 하이드록시기를 변형시켜 제2 작용기 Y를 생성시키는 데도 여러 반응 단계가 수행될 수 있다.

또한 본 발명의 한 구현예에서, 제거 가능한 기인 W를 제거하는 단계 전에 제1 반응성 작용기 X와 거대분자 표면 상의 적합한 모이어티 사이에 형성되는 결합을 통해 폴리머의 W-Poly-OH를 거대분자에 접합시켜 폴리머 W-Poly-OH를 거대분자 또는 표면에 결합시킬 수도 있다: W-Poly- M_1 (여기서 $M_1 =$ 단백질, 펩타이드, 지질, 약제, 다당류 또는 기타 폴리머와 같은 거대분자, 혹은 예를 들면 미생물과 같은 물질의 표면). 접합체 W-Poly- M_1 내의 제거 가능한 기인 W는 이후 예를 들면 촉매 수소첨가분해 또는 산-촉매 가수분해와 같은 온화한 화학 반응에 의해 제거한다. 얻어진 -OH는 예를 들면, 단백질, 펩타이드, 지질, 약제, 다당류 또는 기타 폴리머, 혹은 예를 들면 미생물과 같은 물질의 표면과 같은 다른 거대분자 M_2 에 직접 반응시켜 $M_2-Poly-M_1$ 을 형성할 수도 있다. 다른 거대분자에 접합시키는 것을 원하지 않는 경우에는, -OH기를 예를 들면 알킬화에 의해 캡핑된 불활성의 비반응성기로 선택적으로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 얻어진 -OH기를 상기에 기재된 바와 같이 반응성 작용기 Y로 전환시킬 수도 있다: Y-Poly- M_1 . 이어서, 작용기 Y를 M_2 와 반응시켜 $M_2-Poly-M_1$ 을 형성시킬 수 있다.



약제, 단백질 또는 폴리머, 혹은

M₁ 상의 상이한 자리)

이 방법에서는 PEG 관련 폴리머 Poly에 의해 다수의 상이한 거대분자의 가교결합을 통해 하이드로겔이 생성될 수 있다. 그러나 본 발명에 따르면, 2개의 작용기 X 및 Y를 동일한 거대분자에도 결합시킬 수 있으며, 여기서 거대분자 상의 PEG 관련 폴리머의 접합은 거대분자 상의 폴리머 셀을 형성할 수 있음을 이해해야 한다.

본 발명의 또 다른 구현예에서, 상기에 기재된 바와 같이 만들어진 PEG 또는 관련 폴리머의 헤테로 이작용성 유도체인 Y-Poly-X는 작용기 X 및 Y, 그리고 거대분자 또는 다른 물질 상의 반응성 모이어티를 통해 거대분자 또는 다른 물질과 반응할 수 있다. 예를 들면, 2개의 상이한 유형의 거대분자 또는 다른 물질이 X 및 Y에 개별적으로 결합할 수 있도록 X 및 Y를 선택할 수 있다. 동일한 유형의 거대분자와 반응하는 X 및 Y를 선택할 수도 있다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 관련 폴리머의 헤테로 이작용성 유도체가 제공된다. 이러한 폴리머는 일반식 Y-Poly-X로 표현되며, 여기서 Poly는 상기에 기재된 바와 같이 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 관련 폴리머를 의미한다. X 및 Y는 메실레이트, 토실레이트, 트레실레이트 및 -O-(CH₂)_n-CO₂H(여기서 n = 1-6); -O-(CH₂)_n-CO₂R₃(여기서 n = 1-6, R₃ = 알킬기); -NHR₄(여기서 R₄ = H, 또는 t-Boc 및 Fmoc와 같은 알킬 또는 아민 보호기); -O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂(여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R₅ = H 또는 알킬기); Ar-CH=CH-CH=CH-CO₂-(여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티); -O-(CH₂)_n-CHO; 및 -O₂CCH₂CH₂CO₂R₆(여기서 R₆ = H 또는 NHS, n = 1-6)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 반응성 작용기들이다. X는 Y와 상이한 것이 바람직하다.

몇몇 구현예에서, X가 Ar-CH=CH-CH=CH-CO₂-(여기서 Ar은 상기에 정의된 바와 같음)인 경우, Y는 -O-(CH₂)_n-CHO 또는 -O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂(여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R₅ = H 또는 알킬기)인 것이 바람직하다. X가 -O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂(여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R₅ = H 또는 알킬기)인 경우, Y는 -O₂CCH₂CH₂CO₂R₆(여기서 R₆ = H 또는 NHS)인 것이 바람직하다. X가 -O-CH₂CO₂CH(CH₃)CH₂CONHS인 경우, 제2 작용기 Y는 CH₂=CH-CO₂-인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양태에서는, 일반식 X-Poly_a-O-CHR₅(CH₂)_nCO₂-Poly_b-X(여기서 Poly_a 및 Poly_b는 상기에 기재된 Poly에 의해 표현되는 동일한 유형의 폴리머를 의미하며, n은 0-6이고, R₅은 H 또는 알킬이고, X는 반응성기임)을 가지는 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 관련 폴리머의 헤테로 이작용성 유도체를 제조하는 방법이 제공된다. 헤테로 이작용성 유도체의 실질적으로 순수한 형태가 크로마토그래피 정제 단계를 거치지 않고 고순도 및 고수율로 제조될 수 있다.

상기 방법에서, 일반식 Ar-C(R₁)(R₂)O-Poly_b-U를 가지는 제1 폴리머 및 일반식 Ar-C(R₁)(R₂)O-Poly_a-CHR₅(CH₂)_nCO₂-V를 가지는 제2 폴리머가 제공되며, 상기 식에서 R₁ 및 R₂는 H, 알킬 또는 Ar이고, 여기서 Ar은 상기에 기재된 바와 같이 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며, U 및 V는 제1 폴리머가 제2 폴리머와 반응하여 폴리머 Ar-C(R₁)(R₂)O-Poly_a-O-CHR₅(CH₂)_nCO₂-Poly_b-OC(R₁)(R₂)O-Ar을 형성할 수 있도록 선택된 모이어티들이다. 상기에 기재된 바와 같이, 제1 폴리머 및 제2 폴리머는 Poly_b 및 Poly_a를 개별적으로 아릴메틸옥사이드 Ar-C(R₁)(R₂)O⁻ 상에 직접 형성시켜 Ar-C(R₁)(R₂)O-Poly_a-OH 또는 Ar-C(R₁)(R₂)O-Poly_b-OH을 제조하고, 선택적으로 모이어티 U 및 V 각각에 대한 말단 하이드록시기를 후속 변형시켜 만들 수 있는데, 이렇게 하면 두 폴리머를 예를 들면 에스테르 결합으로 연결시킬 수 있다. 이어서, 촉매 수소첨가분해 또는 산-촉매 가수분해를 통해 Ar-C(R₁)(R₂)O- 모이어티를 제거하여 연결된 폴리머를 변형시킬 수 있다. 얻어진 -OH기는 선택적으로 다른 반응성 작용기로 전환시킬 수 있다. 반응성 작용기 X의 예로는 비제한적으로, -OH; CH₂=CR₅CO₂-(여기서 R₅ = H 또는 알킬); -O-(CH₂)_n-CH(ZR)₂(여기서 R = H 또는 알킬, Z = O 또는 S, n = 1-6); NHS-O₂CO-(여기서 NHS = N-숙신이미딜)이 포함된다. 바람직한 구현예에서, U는 -OH이고, V는 -Cl과 같은 할로젠기이다.

본 발명의 또 다른 양태에서는, 일반식 R₈O-Poly_a-O-CHR₅(CH₂)_nCO₂-Poly_b-Y(여기서 Poly_a 및 Poly_b, n 그리고 R₅는 상기에 정의된 바와 같음)을 가지는 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 관련 폴리머의 헤테로 이작용성 유도체를 제조하는 방법이 제공된다. Y는 반응성 작용기이다. 상기 방법에는 크로마토그래피 단계가 수반되지 않는다. 상기 방법에서, 일반식 Ar-C(R₁)(R₂)O-Poly_b-U를 가지는 제1 폴리머는 상기에 기재된 바와 같이 제공된다. 또한, 일반식 R₈-Poly_a-CHR₅(CH₂)_nCO₂-V를 가지는 제2 폴리머가 제공되며, 상기 식에서 R₈은 H, 알킬 또는 Ar이고, 여기서 Ar은 상기에 기재된 바와 같다. 모이어티 U 및 V는 서로 결합하여 제1 폴리머가 제2 폴리머와 반응하여 폴리머 R₈O-Poly_a-CHR₅(CH₂)_nCO₂-Poly_b-OC(R₁)(R₂)O-Ar을 형성할 수 있도록 하는 에스테르 결합을 형성한다. 이어서, Ar-C(R₁)(R₂)O- 모이어티를 원하는 작용기로 전환시킬 수 있다. U는 -OH이고, V는 -Cl과 같은 할로젠 기가 바람직하다. Y는 -OH; CH₂=CR₅CO₂-(여기서 R₅ = H 또는 알킬); -O-(CH₂)_n-CH(ZR)₂(여기서 R = H 또는 알킬, Z = O 또는 S, n = 1-6); -O-(CH₂)_n-CO₂H(여기서 n = 1-6)과 같은 작용기일 수 있다.

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, HO-Poly-OH의 반응성을 가지는 폴리머를 오염시키지 않고 폴리머 R₉O-Poly-OH를 제조하는 방법이 제공된다. Poly는 상기에 정의된 바와 같으며, R₉는 알킬 또는 아릴기이다. 종래 기술에 제시된 바와 같이, PEG 유도체의 제조에서 HO-PEG-OH와 같은 HO-Poly-OH의 제거에는 보통 예를 들면 크로마토그래피를 이용하는 광범위하고 노동 집약적인 정제 단계가 요구된다. 본 발명의 방법은 이러한 요구 사항을 해소한다. 상기 방법에서, 먼저

아릴메틸옥사이드 이온 $Ar-CR_1R_2O^-$ 상에서 폴리머를 형성하여 $Ar-CR_1R_2O-Poly-OH$ 를 합성한다. 이어서, $Ar-CR_1R_2O-Poly-OH$ 를 알킬화하여 폴리머를 $Ar-CR_1R_2O-PEG-OR_9$ 로 전환시킨다. 모든 $HO-Poly-OH$ 불순물은 알킬화 시 $R_9O-PEG-OR_9$ 로 전환된다. 다음 단계는 산-촉매 가수분해 또는 수소첨가분해를 통해 $Ar-CR_1R_2O-$ 모이어티를 $-OH$ 로 전환시키고, 새로운 $R_9O-PEG-OH$ 및 $R_9O-PEG-OR_9$ 의 혼합물을 형성시키는 것이다. $R_9O-PEG-OR_9$ 는 대부분의 화학반응에서 불활성이기 때문에, 상기 혼합물은 순수한 $R_9O-PEG-OH$ 와 화학적으로 등가이다. 선택적으로, 추가로 $R_9O-PEG-OH$ 를 $R_9O-PEG-CHO$ 로 전환시킬 수도 있다.

실시에

하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다.

실시예 1: $HO-PEG-NH_3^+ Cl^-$ 의 합성

실시예 2: $HO-PEG-OCH_2CO_2H$ 의 합성

실시예 3: $Cl^-NH_3^+-PEG-OCH_2CO_2H$ 의 합성

실시예 4: $Cl^-NH_3^+-PEG-OCH_2CH_2CO_2H$ 의 합성

실시예 5: $C_6H_5-CH=CH-CH=CH-CO_2PEG-OCH_2CH(OC_2H_5)$ 의 합성

실시예 6: $NHS-O_2CO-PEG-OCH_2CO_2-PEG-O-CO_2NHS$ 의 합성

(NHS = N-숙신이미딜)

실시예 7: $CH_2=CH-CO_2-PEG-OCH_2CO_2-PEG-O_2C-CH=CH_2$ 의 합성

실시예 8: $CH_3O-PEG-O-CH_2CH_2CO_2-PEG-OH$ 의 합성

실시예 9: $NHS-O_2CCH_2CH_2COO-PEG-OCH_2CH_2CH(OC_2H_5)_2$ 의 합성

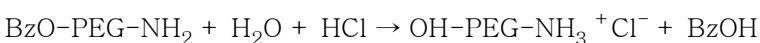
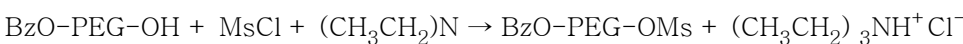
실시예 10: $CH_2=CHCO_2-PEG-OCH_2CO_2-PEG-OCH(CH_3)CH_2CO_2NHS$ 의 합성

실시예 11: $BzO-PEG-OH$ 및 $HO-PEG-OH$ 의 혼합물로부터 $HO-PEG-OH$ 를 전혀 함유하지 않는 $CH_3O-PEG-OH$ 를 제조하기 위한 알킬화 활용

실시예 1

$HO-PEG-NH_3^+ Cl^-$ 의 제조

반응:



a) $BzO-PEG-OMs$ 의 제조: 150 ml 톨루엔 중의 $BzO-PEG-OH$ (MW = 3400, 34 g, 10 mmol)를 질소 하에서 2시간 동안 공비 증류시키고, 용액을 실온으로 냉각시켰다. 용액에 40 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 및 2.1 ml의 무수 트리에틸아민(15 mmol)을 첨가하였다. 용액을 얼음 증탕으로 실온으로 냉각시키고 1.2 ml의 무수 메실 클로라이드(15 mmol)을 점적하여 첨가하였다. 용액을 질소 하의 실온에서 하룻밤 동안 교반한 뒤, 2 ml의 무수 에탄올을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 혼합물을 진공 하에서 증발시켜 주로 톨루엔 이외의 것들인 용매를 제거하고 여과하여 다시 진공 하에서 농축시킨 뒤, 100 ml의 에틸 에테르로 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공 건조시켰다. 수율 34 g(100%). 1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.5(br m, PEG), 4.31(t, OCH_2CH_2OMs), 4.49(s, $C_6H_5-CH_2-OPEG-$), 7.33(s+복합 다중, $C_6H_5-CH_2-OPEG-$).

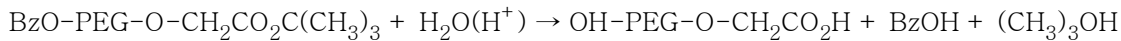
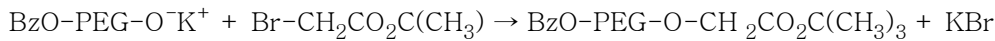
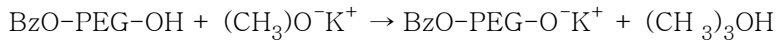
b) BzO-PEG-NH₂의 제조: BzO-PEG-OMs(25 g, 7.35 mmol)을 5 g의 암모늄 클로라이드를 함유하는 500 ml의 암모니아 수용액에 용해시키고, 그 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하여 진공 하에서 농축한 뒤, 100 ml의 에틸 에테르로 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공 건조시켰다. 수율 23 g(92%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 2.9(t, -CH₂NH₂), 4.49(s, C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7.33(s+복합 다중, C₆H₅-CH₂-OPEG-).

c) HO-PEG-NH₃⁺Cl⁻의 제조: 200 ml의 진한 HCl(12 M) 중의 BzO-PEG-NH₂(46 g, 14 mmol)을 실온에서 44시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물을 이용해 1200 ml로 희석하고 NaCl을 첨가해 15% 용액을 만들었다. 이 수용액을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하고, 추출물을 합쳐 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 메틸렌 클로라이드를 진공 하에서 농축한 뒤, 에테르를 첨가해 산물을 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고, 실온에서 진공 건조시켰다. 수율 42 g(95%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.96(t, CH₂-N), 3.5(br m, PEG), 4.6(br, OH), 7.9(br, NH₃⁺).

실시예 2

HO-PEG-OCH₂CO₂H의 제조

반응:



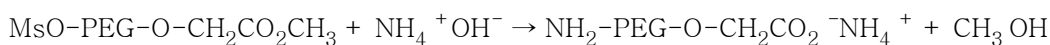
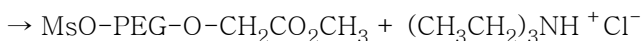
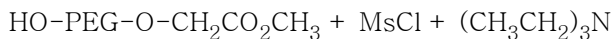
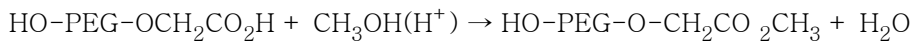
a) BzO-PEG-O-CH₂CO₂C(CH₃)₃의 제조: BzO-PEG-OH(MW = 3400, 40 g, 11.7 mmol)를 N₂ 하에서 250 ml의 톨루엔과 함께 공비 증류시켰다. 2시간 후 용액을 실온으로 냉각시켰다. 90 ml의 tert-부탄올 및 90 ml의 톨루엔 중에 용해된 포타슘 tert-부톡사이드(2.8 g, 23.5 mmol)를 상기 PEG 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. tert-부틸 브로모아세테이트(4 ml, 26.3 mmol)을 첨가하고 N₂ 하의 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용액을 여과시키고 진공 하에서 농축시킨 뒤, 300 ml의 에테르로 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공 건조시켰다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.5(s, t-Bu), 3.51(m, PEG), 3.98(s, -OCH₂CO₂-), 4.49(s, C₆H₅CH₂O-), 7.33(s+복합 다중, C₆H₅CH₂O-).

b) HO-PEG-OCH₂CO₂H의 제조: BzO-PEG-OCH₂CO₂C(CH₃)₃(10 g)을 100 ml의 염산(37%)에 용해시키고, 그 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용액을 1 l의 증류수로 희석하고 1N 수산화나트륨 용액을 이용해 pH를 2로 조절하였다. 이어서, 용액을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하여 염을 제거하고, 진공 하에서 농축시킨 뒤, 에테르로 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공 하에서 건조시켰다. 수율 8.5 g(85%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.51(br m, PEG), 4.01(s, -PEGOCH₂COOH).

실시예 3

Cl⁻NH₃⁺-PEG-O-CH₂CO₂H의 제조

반응:



a) HO-PEG₃₄₀₀-OCH₂CO₂CH₃의 제조: 실시예 2에서와 같이 제조된 HO-PEG-OCH₂CO₂H(15 g)를 75 ml의 메탄올에 용해시키고, 3 ml의 진한 H₂SO₄를 얻어진 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 180 ml의 5%

NaHCO₃ 수용액을 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 염화나트륨(25 g)을 첨가하고, 5% Na₂HPO₄를 사용하여 얻어진 용액의 pH를 7.0으로 조절하였다. 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 유기상을 합쳐서 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 그런 다음, 메틸렌 클로라이드 용액을 20 ml로 증발시키고, 300 ml의 차가운 에틸 에테르로 산물을 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공 건조시켜 GPC에 의해 100%의 순도를 나타내는 13.5 g의 산물을 얻었다.

b) MsO-PEG-OCH₂CO₂CH₃의 제조: HO-PEG₃₄₀₀-OCH₂CO₂CH₃(13.5 g)을 400 ml의 CHCl₃에 용해시키고, 약 200 ml의 용매를 증류시켰다. 잔류 용액을 실온으로 냉각하고, 트리에틸아민(0.72 g)을 첨가한 뒤, 0.38 ml의 MsCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하의 실온에서 교반하고, 2 ml의 에탄올을 첨가한 뒤, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 진공 하에서(55°C 중탕) 용매를 증발시킨 후, 300 ml의 차가운 에틸 에테르를 첨가하고, 여과를 이용해 얻어진 산물을 수집하고 실온 하의 진공에서 건조시켰다. 수율은 14 g이었으며, ¹H NMR 스펙트럼은 100%의 메실화(mesylation)를 나타냈다.

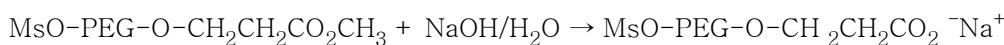
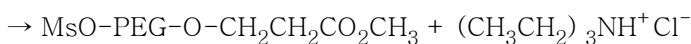
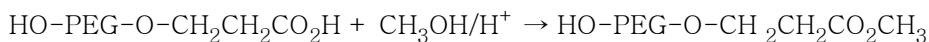
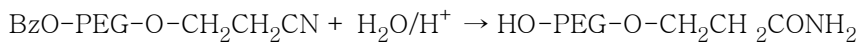
c) NH₂-PEG₃₄₀₀-CO₂⁻NH₄⁺의 제조: MsO-PEG-OCH₂CO₂CH₃(13 g)를 70 ml의 H₂O에 용해시키고, pH를 12로 조절하였다. pH 12를 유지하면서 1.5 시간 동안 교반한 후, 5% NHCl을 함유하는 250ml의 NH₄OH 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 40시간 동안 교반한 뒤, NaCl을 첨가하여 농도를 약 8%가 되도록 하였다. 얻어진 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. CH₂Cl₂ 상을 약 20 ml로 증발시키고, 300 ml의 에틸 에테르로 침전시켰다. 침전 산물을 여과를 이용해 수집하고 실온 하의 진공에서 건조시켰다. 수율은 12.5 g이었다. 순도는 ¹H NMR에 의해서는 97%였고 GPC에 의해서는 95%였다.

d) Cl⁻NH₃⁺-PEG₃₄₀₀-O-CH₂CO₂H의 제조: NH₂-PEG-CO₂⁻NH₄⁺(12g)를 15% NaCl을 함유하는 H₂O(50 ml)에 용해시켰다. 1N HCl을 이용해 pH를 3.0으로 조절하고 얻어진 용액을 CH₂Cl₂로 추출하였다. CH₂Cl₂ 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조한 뒤, 약 20 ml로 증발시키고, 300 ml의 차가운 에틸 에테르로 침전시킨 다음, 실온 하의 진공에서 건조시켰다. 순도는 ¹H NMR에 의해 95%였다.

실시예 4

Cl⁻NH₃⁺-PEG-O-CH₂CH₂CO₂H의 제조

반응:



a) HO-PEG₃₄₀₀-O-CH₂CH₂CO₂H의 제조: BzO-PEG-OH(100 g)를 100 ml의 H₂O에 용해시키고, 5 ml의 KOH 수용액을 얻어진 용액에 첨가한 뒤, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0°C로 냉각하고, 50 ml의 아크릴로니트릴을 아르곤 하에서 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, H₂O 중의 20% NaCl 1 l를 첨가하고 10% Na₂HPO₄를 사용하여 pH를 7.0으로 조절하였다. 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공 하에서 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 500 ml의 진한 HCl에 용해시키고 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 이어서, 얻어진 용액을 1.2 l H₂O 중의 240 g NaOH 용액에 첨가하고, NaCl을 첨가하여 8% 용액을 만들고, pH를 7.0으로 조절하였다. 용액을 CH₂Cl₂로 추출하고, 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 뒤, 진공 하에서 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 1.5 l의 8% KOH 중에서 20시간 동안

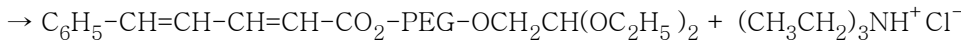
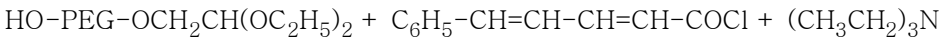
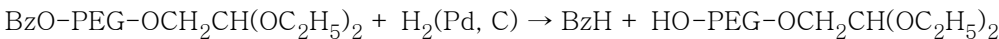
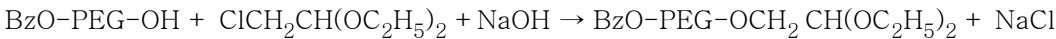
교반한 뒤, 180 ml의 진한 HCl 및 NaCl(8%)을 첨가하였다. pH를 3.0으로 조절하고, 메틸렌 클로라이드로 산물을 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 뒤, 증발시키고 산물을 에틸 에테르로 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공 건조시켜 GPC에 의해 91%의 HO-PEG-O-CH₂CH₂CO₂H를 함유하는 90 g을 얻었다.

b) Cl⁻NH₃⁺-PEG-O-CH₂CH₂CO₂H의 제조: 실시예 3에서 HO-PEG-OCH₂CO₂H를 Cl⁻NH₃⁺-PEG₃₄₀₀-OCH₂CO₂H로 전환시키는 것에 관해 기재한 바와 같이, HO-PEG-OCH₂CH₂CO₂H를 Cl⁻NH₃⁺-PEG-OCH₂CH₂CO₂H로 전환시켰다.

실시예 5

C₆H₅-CH=CH-CH=CH-CO₂-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂의 제조

반응:



a) BzO-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂의 제조: 500 ml의 3구 둥근 바닥 플라스크에 300 ml의 디옥산 및 14 g의 BzO-PEG-OH(MW = 3400, 0.0040 mol)를 넣었다. 이어서, 얻어진 용액을 N₂ 하에서 130 ml의 용매를 증류시켜 공비 건조시켰다. 용액을 냉각시킨 후, 미세 분말 NaOH(0.8 g, 0.02 mol) 및 ClCH₂CH(OC₂H₅)₂ (3 ml, 0.02 mol)을 N₂ 하에 첨가하고, 환류 하에서 얻어진 현탁액을 24시간 동안 급속 교반하였다. 그런 뒤, 30 ml의 디옥산을 증류를 통해 제거하고, 급속 교반 용액을 N₂ 하에서 24시간 동안 환류시켰다. 이어서, 현탁액을 냉각시키고, Celite^(R)를 첨가해 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 증발시키고 200 ml의 에틸 에테르를 잔류 오일에 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과를 이용해 수집하고, 진공 하에서 건조시켜 갈색 분말(13.6 g)을 얻었다. 분말을 CH₂Cl₂(35 ml)에 용해시키고, 500 ml의 차가운 에테르를 첨가해 재침전시켰다. 얻어진 침전물을 여과를 이용해 수집하고, 진공 하에서 건조시켜 13.0 g의 BzO-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂ 백색 분말 (¹H NMR에 의해 순도 94-98%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.11(t, OCH₂CH₃); 3.51(br m, O-CH₂CH₂-O-); 4.48(s, C₆H₅CH₂-O-); 4.55(t, CH(OC₂H₅)₂); 7.32(s, C₆H₅-).

b) HO-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂의 제조: BzO-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂(13 g)을 N₂ 하에 차콜 상에서 150 ml의 95% 에탄올 및 6.5 g의 10% Pd에 첨가하였다. 현탁액을 H₂(40 psi) 하에서 70시간 동안 교반하고 현탁액을 여과하였다. 잔류 촉매를 2x25 ml의 끓는 클로로포름으로 세척하고 세척물을 에탄올 여과물과 조합한 뒤, 진공 하에서 증발시켜 투명한 무색의 오일을 얻었다. 오일에 400 ml의 차가운 에틸 에테르를 첨가하고, 얻어진 침전물을 여과를 이용해 수집하고, 실온에서 진공 건조시켜 11.3 g의 HO-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂를 백색 분말(¹H NMR에 의해 95% 순도)로서 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.10(t, OCH₂CH₃); 3.51(br m, O-CH₂CH₂-O-); 4.55(m, HO + -CH(OC₂H₅)₂).

c) C₆H₅-CH=CH-CH=CH-CO₂-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂의 제조: 50 ml 헥산 중의 신나밀리덴아세트산(1.7 g, 0.01 mol) 및 티오닐 클로라이드(3 ml, 0.04 mol) 용액을 N₂ 하에서 4시간 동안 환류시킨 뒤, 여과하여 소량의 어두운 색 고형물을 제거하고 여과물을 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실온에서 하룻밤 동안 건조시켜 1.5 g의 신나밀리덴아세틸 클로라이드를 노란색 고형물(m.p. 51-52°C)로서 얻었다.

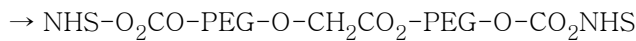
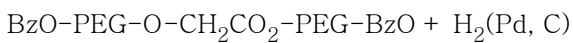
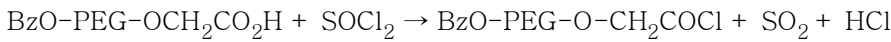
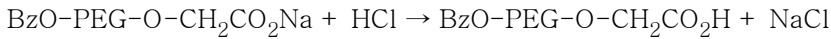
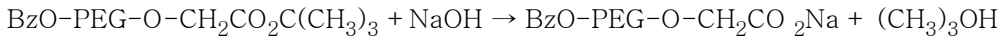
톨루엔(50 ml) 중의 HO-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂(3.4 g, 1.0mmol)을 질소 하에서 2시간 동안 공비 증류시켜 미량의 물을 제거한 뒤, 실온으로 냉각하였다. 트리에틸아민을 질소 하에서 KOH로부터 증류시키고, 0.28 ml(2 mmol)의 새로운 증류물을 질소 하에서 톨루엔 중의 HO-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂ 용액에 주입하였다. 질소 하에서 급속 교반하면서 얻어진 용액에 신나밀리덴 아세틸 클로라이드(C₆H₅-CH=CH-CH=CHCOCl)을 점적하여 첨가하였다. 동일한 조건 하에서 교반을 계속하고 여과를 이용해 백색 침전물을 제거하였다. 담황색의 침전물을 여과를 이용해 수집한 뒤, 진공 하에서 건조시켜 3.4 g의 옅은 노란색의 분말을 얻었다. 분말을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 50 ml의 염화나트륨 포화 수용액으로 1회 추출하고 물로 1회 추출하였다. 오렌지색의 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 25 ml로 증발시킨 뒤, 300 ml의 차가운 에테르를 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과를 이용해 수집한 뒤, 실온 하의 진공에서 건조시켜 3.05 g(86%)의 C₆H₅-CH=CH-CH=CH-CO₂-PEG-OCH₂CH(OC₂H₅)₂를 옅은 노란색 분말로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.11 ppm(t, CH₃CH₂O-); 3.51 ppm(m, PEG-O-CH₂CH₂-O + -OCH₂CH₃); 4.20 ppm(t, -CH₂CO₂-); 4.52 ppm(t, CH(OC₂H₅)₂); 6.11(d, =CH), 7.57-7.12(복합 다중, C₆H₅- + =CH). NMR에 의한 순도 = 89-96%.

실시예 6

NHS-O₂CO-PEG-OCH₂CO₂-PEG-O-CO₂NHS의 합성

(NHS = N-숙신이미딜)

반응:



a) BzO-PEG-OCH₂CO₂H의 제조: BzO-PEG-O-CH₂CO₂C(CH₃)₃(20 g)을 증류수에 용해시키고, 1 N NaOH 용액을 이용해 pH를 12.0으로 조절하였다. NaOH를 계속 첨가해 2시간 동안 용액의 pH를 12로 유지하고 용액을 하룻밤 동안 교반하였다. 1N HCl 용액을 첨가해 용액의 pH를 2.5로 조절하고, 메틸렌 클로라이드로 상기 용액을 3회 추출하였다. 합친 유기 메틸렌 클로라이드 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하여 염을 제거하고 진공 하에서 농축시킨 뒤, 산물을 에테르로 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공 하에서 건조시켰다. 수율 18 g(90%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 4.01(s, -PEGOCH₂COOH), 4.49(s, -C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7.33(s+ com., -C₆H₅-CH₂-OPEG-).

b) BzO-PEG-OCH₂CO₂-PEG-OBz의 제조: 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서 톨루엔 중의 BzO-PEG-OCH₂CO₂H(MW = 3400, 3.4 g, 1 mmol)를 공비 증류하여 건조시켰다. 메틸렌 클로라이드 중의 티오닐 클로라이드 용액(2M, 4 ml, 8 mmol)을 주입하고, 혼합물을 N₂ 하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발을 통해 농축하고, 시럽을 진공 하에 P₂O₅ 분말 상에서 약 4시간 동안 건조시켰다. 잔류물을 5 ml의 무수 메틸렌 클로라이드에 첨가하고, 톨루엔(20 ml) 중의 BzO-PEG-OH(MW = 3400, 2.55 g, 0.75 mmol)을 공비 건조시켰다. BzO-PEG-OCH₂COCl을 용해시킨 후, 새로 증류된 트리에틸아민(0.6 ml)을 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 트리에틸아민 염을 여과를 이용해 제거하고 에틸 에테르로 침전시켜 산물을 수집하였다. 이것을 물에 용해시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하여 추가 정제하였다. 산물의 겔 투과 크로마토그래피 처리결과 100%의 BzO-PEG-OH가 에스테르로 전환된 것으로 나타났다. 이어서, 혼합물을 이온 교환 칼럼(DEAE 세파로스 패스트 플로우, Pharmacia) 상에서 크로마토그래피 처리하여 BzO-PEG-OCH₂CO₂H를 제거하고, 순수한 BzO-PEG-OCH₂CO₂-PEG-OBz를 얻었다. 수율: 4.1 g(80%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 4.14(s, BzO-PEG-OCH₂CO₂PEG-), 4.18(t, -PEG-OCH₂CO₂CH₂CH₂OPEG-), 4.48(s, Ar-CH₂O), 7.32(s, C₆H₅-).

c) HO-PEG-O-CH₂CO₂-PEG-OH의 제조: 1,4-디옥산(20 ml) 중의 BzO-PEG-OCH₂CO₂-PEG-OBz(MW = 6800, 2 g, 0.59 mmol)를 1 g의 Pd/C(10%) 상에서 H₂(2 기압)로 하룻밤 동안 수소첨가분해하였다. 여과를 통해 촉매를 제거하고, 회전 증발기 상에서 대부분의 용매를 제거한 후 에틸 에테르로 산물을 침전시켰다. 순수한 HO-PEG-O-CH₂CO₂-PEG-OH를 여과를 이용해 수집하고 실온 하의 진공에서 건조시켜 1.5 g(75%)의 HO-PEG-O-CH₂CO₂-PEG-OH를 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 4.14(s, -PEGOCH₂CO₂PEG-), 4.18(s, -PEG-O-CH₂CO₂CH₂OPEG-).

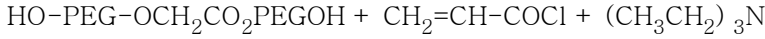
d) NHS-O₂CO-PEG-OCH₂CO₂-PEG-O-CO₂NHS의 제조: HO-PEG-OCH₂CO₂-PEG-OH(2 g, 0.29 mmol)을 100 ml의 아세토니트릴과 함께 공비 증류시킨 뒤, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 용액에 디숙신이미딜 카보네이트(621 mg, 1.17 mmol) 및 피리딘(0.3 ml)을 첨가하고, 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그런 뒤, 진공 하에서 용매를 제거하고, 35 ml의 메틸렌 클로라이드를 잔류물에 첨가하였다. 불용성 고형물을 여과를 통해 제거하고, pH 4.5의 염화 나트륨 포화 아세테이트 완충액으로 여과물을 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 용매

를 제거하였다. 에틸 에테르를 첨가하고, 여과를 이용해 침전물을 수집하여 진공 하에서 건조시켰다. 수율: 1.8 g(90%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 4.14(s, -PEGOCH₂CO₂PEG-), 4.18(t, -PEGOCH₂CO₂CH₂CH₂OPEG-), 4.45(t, -PEGOCH₂CH₂OCONHS), 2.81(s, NHS).

실시예 7

CH₂=CH-CO₂-PEG-OCH₂CO₂-PEG-CO₂-CH=CH₂의 제조

반응:

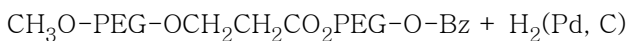
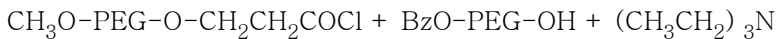
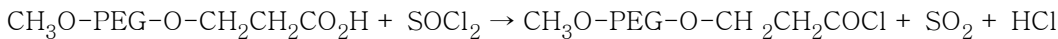


CH₂=CH-CO₂-PEG-OCH₂CO₂-PEG-CO₂-CH=CH₂의 제조: HO-PEG-OCH₂CO₂-PEG-OH(M.W. = 6800, 1.5 g, 0.44 mmol 말단기)를 100 ml의 톨루엔과 함께 2시간 동안 공비 증류시켰다. 용액을 N₂ 하에서 실온으로 냉각시키고 25 ml의 메틸렌 클로라이드 및 트리에틸아민(TEA, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 용액을 얼음 중탕에서 냉각하고, CH₂Cl₂ 중의 아크릴로일 클로라이드(1.5 mmol)를 점적하여 용액에 첨가하였다. 아크릴로일 클로라이드를 첨가한 후, 얼음 중탕을 제거하고 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 1 ml의 에탄올을 첨가해 과량의 아크릴로일 클로라이드를 소모시킨 뒤, 메틸렌 클로라이드를 진공 하에서 농축하였다. 여과를 통해 염을 제거하고, 잔류 용액을 100 ml의 에테르로 침전시켰다. 여과를 통해 산물을 수집하고 진공 하에서 건조시켰다. 산물을 50 ml의 클로로포름에 용해시키고 탄산나트륨(1.3 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 격렬하게 교반하였다. 여과를 통해 염을 제거하고 진공 하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 5 ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 용액을 100 ml의 에틸 에테르에 첨가하였다. 얻어진 침전물을 여과를 이용해 수집하고 20 ml의 2 프로판올로 세척한 뒤, 40 ml의 에테르로 세척하였다. 끝으로 산물을 진공에서 건조시켰다. 수율: 1.35 g(90%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 4.14(t, -PEGOCH₂CO₂PEG-), 4.18(t, -PEGOCH₂CO₂CH₂CH₂OPEG-), 4.21(t, CH₂=CH-COO-C H₂CH₂-O-PEG-, 4H), 5.85-6.45(m, CH₂=CHCOOPEG-).

실시예 8

CH₃O-PEG-O-CH₂CH₂CO₂-PEG-OH의 제조

반응:



a) CH₃O-PEG-OCH₂CH₂CO₂-PEG-OBz의 제조: 100 ml의 둥근 바닥 플라스크에서, CH₃O-PEG-OCH₂CH₂CO₂H(MW = 2000, 2 g, 1 mmol)를 톨루엔에 용해시키고 2시간 동안 공비 건조시켰다. 실온으로 서서히 냉각한 후, 용액을 메틸렌 클로라이드 중의 티오닐 클로라이드(3 ml, 6 mmol)에 첨가하고, N₂ 하에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 회전 증발시켜 제거하고 잔류 시럽을 진공에서 P₂O₅ 분말 상에서 약 4시간 동안 건조시켰다. 고형물에 5 ml의 무수 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 톨루엔(20 ml) 중의 BzO-PEG-OH(MW = 3400, 2.04 g, 0.60 mmol)을 공비 건조시켰다. 얻어진 용액에 새로 증류된 트리에틸아민 0.6 ml을 첨가하고, 용액을 하룻밤 동안 교반하였다. 트리에틸아민 염을 여과를 이용해 제거하고 조제 산물을 에틸 에테르로 침전시켜 여과를 이용해 수집하였다. 이어서, 혼합물을 이온 교환 크로마토그래피(DEAE 세파로스 패스트 플로우, Pharmacia)로 정제하였다. 순수한 CH₃O-PEG-OCH₂CH₂CO₂-PEG-OBz를 얻었다. 수율: 2.6 g(80%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 3.24(s, CH₃OPEG), 4.48(s, -PEGOCH₂C₆H₅), 7.33(s+ 복합 다중, -PEGOCH₂C₆H₅), 2.55(t, -OCH₂CH₂CO₂PEG-), 4.13(t, -PEG-CO₂CH₂CH₂O-PEG).

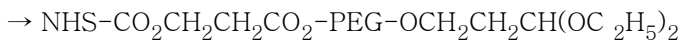
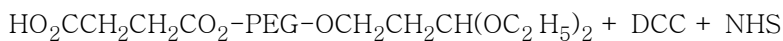
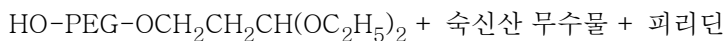
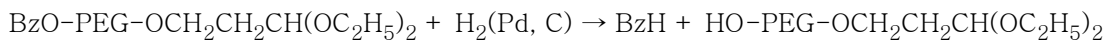
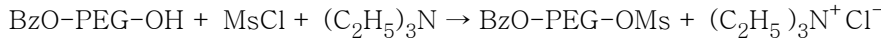
c) CH₃O-PEG-OCH₂CH₂CO₂-PEG-OH의 제조: 1,4-디옥산 중의 2 g CH₃O-PEG-OCH₂CH₂CO₂-PEG-OBz 용액을 1 g의 Pd/C(10%) 상에서 H₂(2 기압)로 하룻밤 동안 수소첨가분해하였다. 여과를 통해 촉매를 제거하고, 진공 하에서 용

매를 응축시키고 용액을 에틸 에테르에 첨가하였다. 여과를 이용해 산물을 수집하고, 실온 하의 진공에서 건조시켜 1.5 g(75%)의 $\text{CH}_3\text{O}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{PEG}-\text{OH}$ 를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.5(br m, PEG), 3.24(s, $\text{CH}_3\text{OPEG-}$), 2.55(t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{PEG-}$), 4.13(t, $-\text{PEG}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{PEG}$).

실시예 9

$\text{NHS-O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 의 제조

반응:



a) $\text{BzO}-\text{PEG}-\text{OMs}$ 의 제조: 150 ml의 톨루엔 중의 $\text{BzO}-\text{PEG}-\text{OH}$ (MW = 3400, 25 g, 7.35 mmol)을 질소 하에서 1시간 동안 공비 증류시키고 실온으로 냉각하였다. 용액에 20 ml의 무수 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 1.14 ml의 무수 트리에틸아민(8.16 mmol) 및 0.61 ml의 무수 메실 클로라이드(7.86 mmol)를 점적하여 첨가하였다. 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 5 ml의 무수 에탄올을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 여과하여, 진공하에서 다시 농축한 뒤, 에틸 에테르로 침전시켰다. 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공에서 건조시켰다. 수율 23 g(100%). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.5(br m, PEG), 4.31(s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$), 4.49(t, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PEG-}$), 7.33(s+복합 다중, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{OPEG-}$).

b) $\text{BzO}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 의 제조: 3,3-디에톡시프로판올(9.806 g, 66.2 mmol)의 용액을 질소 하에서 1시간 동안 90 ml의 톨루엔에서 공비 증류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 50 ml의 무수 톨루엔 중의 수산화나트륨 분산액(미네랄 오일 중의 60%, 2.75 g, 68.7 mmol)에 첨가하였다. 용액을 35°C에서 온화하게 가열하면서 2시간 동안 혼합한 뒤, 여과하였다. 여과물을 150 ml 톨루엔 중의 BzOPEG-OMs (23 g, 6.76 mmol) 공비 증류 용액에 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기 하에 125°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 80 ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 용액을 여과시키고 산물을 1 l의 차가운 이소프로필 알콜로 침전시켰다. 산물을 여과를 이용해 수집하고 진공에서 건조시켰다. 분말을 100 ml의 탈염수에 용해시키고 200 ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 여과하여 에틸 에테르로 침전시켰다. 산물을 여과를 이용해 수집하고 진공에서 건조시켰다. 수율 19 g(100%). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10(t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.73(q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}$), 3.5(br m, PEG), 4.49(s, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{OPEG-}$), 4.56(m, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 7.33(s+복합 m, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PEG-}$).

c) $\text{HO}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 의 제조: $\text{BzO}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (10 g, 2.94 mmol)을 100 ml의 96% 에탄올에 용해시키고, 질소 하에서 차콜 상의 10% Pd를 첨가하였다. 현탁액을 H_2 (40 psi) 하에서 48시간 동안 교반하고 현탁액을 여과하였다. 잔류 촉매를 메틸렌 클로라이드로 세척하였다. 메틸렌 클로라이드 및 에탄올의 합친 여과물 중의 산물을 진공 하에서 농축시키고 여과하였다. 점성 용액을 차가운 에틸 에테르로 침전시키고, 산물을 여과를 이용해 수집하고 진공에서 건조시켰다. 수율 15 g. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10(t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.72(q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}$), 3.5(br m, PEG), 4.55(m, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

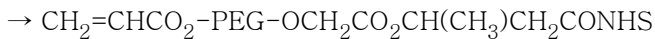
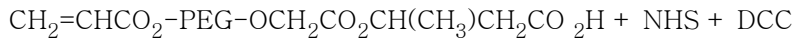
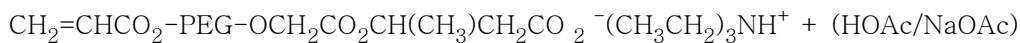
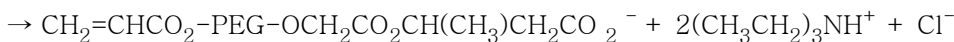
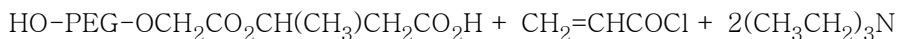
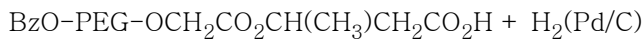
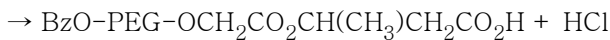
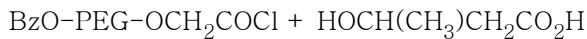
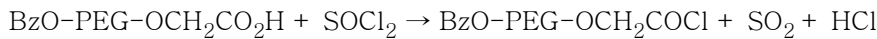
d) $\text{HCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 의 제조: $\text{HO}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (3 g, 0.88 mmol) 및 BHT(5 mg)을 20 ml의 무수 톨루엔에 용해시키고, 질소 하의 120°C에서 1시간 동안 공비 증류시켰다. 용액을 75°C로 냉각한 후, 피리딘(0.36 ml) 및 숙신산 무수물(0.353 g)을 첨가하고, 75°C에서 24시간 동안 교반하였다. 진공 하에서 용액을 농축하고, 여과하여 차가운 에틸 에테르로 침전시켰다. 침전물을 여과를 이용해 수집하고 진공에서 건조시켰다. 분말을 50 ml의 탈염수에 용해시키고 1M 수산화나트륨을 점적하여 첨가해 1시간 동안 7.2로 일정한 pH를 유지시켰다. 1N HCl을 신속하게 점적하여 첨가해 3.0의 pH를 얻고, 100 ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상 내의 산물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하여, 차가운 에틸 에테르로 침전시킨 뒤, 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공에서 건조시켰다. 수율 2.0 g(88%). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10(t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.72(q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}$), 3.5(br m, PEG), 4.12(t, CO_2CH_2-), 4.55(t, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

e) NHS-CO₂CH₂CH₂CO₂-PEG-OCH₂CH₂CH(OC₂H₅)₂의 제조: 질소 대기 하에서 HCO₂CH₂CH₂CO₂-PEG-OCH₂CH₂CH(OC₂H₅)₂(2.0 g, 0.56 mmol)을 20 ml의 무수 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. N-하이드록시숙신이미드(105 mg, 0.91 mmol)을 먼저 용액에 첨가한 다음, 디사이클로헥실카보다이미드(174 mg, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소 대기 하의 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 여과하여 차가운 에틸 에테르로 침전시킨 뒤, 여과를 이용해 산물을 수집하고 진공에서 건조시켰다. 수율 1.5 g(99%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.10(t, -CH(OCH₂CH₃)₂), 1.72(q, -OCH₂CH₂-CH), 2.80(s, NHS), 3.5(br m, PEG), 4.12(t, CO₂CH₂-), 4.55(t, -CH(OCH₂CH₃)₂).

실시예 10

CH₂=CHCO₂-PEG-OCH₂CO₂CH(CH₃)CH₂CO₂NHS의 제조

반응:



a) BzO-PEG-OCH₂CO₂-CH(CH₃)CH₂CO₂H의 제조: BzO-PEG-OCH₂CO₂H(MW = 3400, 15 g, 4.4 mmol)을 60 ml의 톨루엔과 함께 N₂ 하에서 공비 건조시켰다. 2시간 후, 용액을 실온으로 서서히 냉각시켰다. 용액에 티오닐 클로라이드(18 ml, 36 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 동안 교반하고, 회전 증발시켜 용매를 제거하고, 시럽을 진공에서 4시간 동안 P₂O₅ 분말 상에서 건조시켰다. 3-하이드록시부티르산(1.45 g, 13.5 mmol)을 70 ml의 1,4-디옥산과 함께 공비 증류시키고, 무수 BzO-PEG-OCH₂COCl에 첨가하였다. PEG 아실 클로라이드를 용해시키고, 4.5 ml의 무수 트리에틸 아민을 시스템에 첨가하고, 용액을 하룻밤 동안 교반하였다. 염을 여과하여 제거하고, 여과물을 55°C의 회전 증발기 상에서 응축시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 이어서, 조산물을 100 ml의 증류수에 용해시키고, 용액의 pH를 3.0으로 조절하였다. 수상을 총 80 ml의 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하여 회전 증발기 상에서 응축시킨 뒤, 100 ml의 에틸 에테르로 침전시켰다. 산물을 여과를 이용해 수집하고 실온 하의 진공에서 건조시켰다. 수율 14 g(93%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 2.58(d, -PEGCOOCH(CH₃)CH₂COOH), 5.14(h, -PEG-COOCH(CH₃)CH₂COOH), 1.21(d, -PEGCOOCH(CH₃)CH₂COOH), 4.055(s, -PEGOCH₂COO), 4.49(s, C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7.33(s+복합 다중, C₆H₅CH₂-OPEG-).

b) HO-PEG-OCH₂CO₂-CH(CH₃)CH₂CO₂H의 제조: 벤젠(50 ml) 중의 BzO-PEG-OCH₂CO₂-OCH(CH₃)CH₂CO₂H(8 g)를 1 g의 Pd/C(10%) 상에서 H₂(2 기압)로 하룻밤 동안 수소첨가분해하였다. 여과를 통해 촉매를 제거하고, 용매를 응축시키고 용액을 에틸 에테르에 첨가하였다. 여과를 이용해 산물을 수집하고, 실온 하의 진공에서 건조시켰다. 수율: 6.6 g(83%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 2.51(d, -PEGCO₂CH(CH₃)CH₂CO₂H), 5.16(h, -PEG-CO₂CH(CH₃)CH₂CO₂H), 1.22(ds, PEG-CO₂CH(CH₃)CH₂CO₂H), 4.06(s, -PEGOCH₂CO₂CH(CH₃)-).

c) CH₂=CHCO₂-PEG-OCH₂CO₂-CH(CH₃)CH₂CO₂H의 제조: HO-PEG-OCH₂CO₂CH(CH₃)CH₂CO₂H(3 g, 0.88 mmol)를 N₂ 하에서 대략 15 ml의 용액이 남을 때까지 40 ml의 톨루엔과 함께 공비 증류시켰다. 이어서, 용액을 N₂ 하에서

실온으로 냉각시키고 25 ml의 메틸렌 클로라이드 및 트리에틸아민(1.5 mmol)을 첨가하였다. 용액을 얼음 중탕에서 냉각하고, 아크릴로일 클로라이드(2 mmol)를 점적하여 첨가하였다. 아크릴로일 클로라이드를 첨가한 후, 얼음 중탕을 제거하고 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드를 진공 하에서 부분적으로 제거하고, 여과를 통해 염을 제거하고, 여과물을 100 ml의 에테르에 첨가하였다. 여과를 통해 침전 산물을 수집하고 진공에서 건조시켰다. 이어서, 산물을 아세트산나트륨 완충액(0.1 M, pH 5.5)에 용해시키고, 30분 동안 교반한 뒤, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하여 응축시키고 100 ml의 에틸 에테르에 침전시켰다. 침전물을 여과를 이용해 수집하고 실온 하의 진공에서 건조시켰다. 수율 2.4 g(80%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 2.51(d, CH₂CO₂H), 5.16(h, -CH(CH₃)-), 1.22(d, -CH(C H₃)-), 4.06(s, -PEGOCH₂CO₂PEG-), 4.21(t, -CO₂CH₂CH₂O-), 5.85-6.45(m, CH₂=CH-).

d) CH₂=CHCO₂-PEG-OCH₂CO₂-CH(CH₃)CH₂CO₂NHS의 제조:

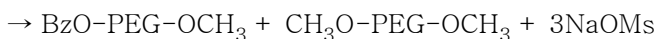
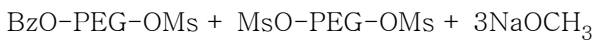
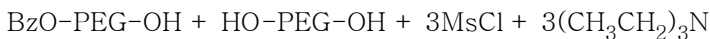
CH₂=CHCO₂-PEG-OCH₂CO₂CH(CH₃)CH₂CO₂H(1.4 g, 대략 0.4 mmol) 및 N-하이드록시숙신이미드(51 mg, 0.43 mmol)를 30 ml의 무수 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 5 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 중의 디사이클로헥실카보디이미드(95 mg, 0.45 mmol)을 용액에 첨가하였다. 용액을 질소 대기 하에서 하룻밤 동안 교반하고, 회전 증발을 통해 용매를 제거하였다. 얻어진 시럽을 10 ml의 무수 톨루엔에 용해시키고, 불용성 고형물을 여과를 이용해 제거하였다. 여과물을 100 ml의 무수 에틸 에테르에 첨가하고, 침전 산물을 여과를 이용해 수집하고 실온 하의 진공에서 건조시켰다. 수율 0.94 g(94%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 3.0-3.2(m, -PEGCOO-CH(CH₃)CH₂COONHS), 5.26(h, -PEGCOOCH(CH₃)CH₂COONHS), 1.3(d, -PEG-COOCH(CH₃)CH₂COONHS), 4.10(s, -PEGOCH₂COO(CM)), 2.81(s, NHS), 4.21(t, CH₂=CH-COO-CH₂CH₂O-PEG-, 4H), 5.85-6.45(m, CH₂=CHCOOPEG-).

실시예 11

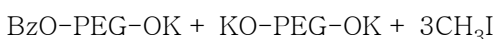
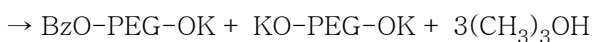
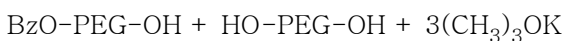
BzO-PEG-OH 및 HO-PEG-OH의 혼합물로부터

HO-PEG-OH를 전혀 함유하지 않는 CH₃O-PEG-OH의 제조 방법

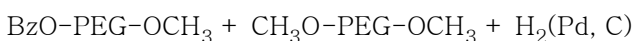
반응:



BzO-PEG-OCH₃ + CH₃O-PEG-OCH₃의 대안 합성법:



상기 두 경로 중 하나의 경로를 통해 얻어진 산물을 수소첨가분해한다:



a) BzO-PEG-OMs의 제조: 6 중량%의 HO-PEG-OH를 함유하는 BzO-PEG-OH(MW = 5000, 50 g, 10 mmol)를 톨루엔에 용해시키고, 질소 하에서 2시간 동안 공비 증류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 이 용액에 50 ml의 무수 메틸렌 클로라이드 및 2.1 ml의 무수 트리에틸아민(15 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 얼음 중탕에서 실온으로 냉각시키고 1.2 ml의 메실 클로라이드(15 mmol)를 점적하여 첨가하였다. 이어서, 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 뒤, 2 ml의 무수 에탄올을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 100 ml의 용매를 제거하고 여과하여 800 ml의 차가운

에테르에 첨가하였다. 침전물을 여과를 이용해 수집하고 감압 하에서 건조시켰다. 수율 48.3 g(96.6%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.5(br m, PEG), 4.31(t, OCH₂CH₂OMs), 4.49(s, C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7.33(s+복합 다중, C₆H₅-CH₂-OPEG-).

b) BzO-PEG-OCH₃의 제조: 250 ml의 톨루엔 중에 6 중량%의 MsO-PEG-OMs(MW = 5078, 45 g, 8.86 mmol)을 함유하는 BzO-PEG-OMs를 2시간 동안 공비 증류시켰다. 얻어진 용액에 25 중량%의 소듐 메톡사이드 용액(11.5 g, 53.2 mmol, 6배 과량)을 첨가하고, 얻어진 용액을 질소 하의 120-122°C에서 20시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시키고, 2 ml의 물을 첨가한 뒤, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 100 ml의 용매를 제거하고, 여과한 뒤, 여과물을 700 ml의 차가운 에테르에 첨가하였다. 침전 산물을 여과를 이용해 수집하고 감압 하에서 건조시켰다. 수율 42.8 g. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.24(s, PEG), 3.51(br m, PEG), 4.49(s, C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7.33(s+복합 다중, C₆H₅-CH₂-OPEG-).

c) BzO-PEG-OH로부터 BzO-PEG-OCH₃의 제조: 250 ml의 톨루엔 중에 6 중량%의 HO-PEG-OH(MW = 10,000, 50 g, 5.0 mmol)을 함유하는 BzO-PEG-OH를 2시간 동안 공비 증류시키고, 용액을 실온으로 냉각시켰다. 포타슘 tert-부톡사이드(tert-부탄올 중의 1.0 M 용액, 25 ml, 25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 요오다이드(7.1 g, 50 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 어두운 곳에서 질소 하의 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 100 ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 800 ml의 차가운 에테르에 첨가하였다. 침전 산물을 여과를 이용해 수집하고 감압 하에서 건조시켰다. 수율 46.8 g. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.24(s, CH₃O-PEG), 3.51(br m, PEG), 4.49(s, C₆H₅-CH₂-OPEG-), 7.33(s+복합 다중, C₆H₅-CH₂-OPEG-).

d) HO-PEG-OH를 전혀 함유하지 않는 CH₃O-PEG-OH의 제조 방법: 6 중량%의 CH₃O-PEG-OCH₃(40 g, MW = 10,000)을 함유하는 BzO-PEG-OCH₃를 400 ml의 에탄올에 용해시키고, 활성화 탄소 상의 Pd(10% Pd) 4 g을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 수소첨가분해시켰다(800 psi). 이어서, 혼합물을 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 수율 37.1 g. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (s, CH₃O-PEG), 3.51(br mult, PEG), 4.58(t, OH).

본 명세서에서 본 발명은 특별히 예시된 구현예와 관련하여 설명되었다. 그러나, 이상의 설명은 예시한 구현예로 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니며, 당업자는 상기 명세서에 기재된 바와 같이 본 발명의 사상 및 범위 내에서 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명은 첨부된 특허청구범위에 한정된 바와 같이 본 발명의 사상 및 범위 내에 포함되는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

a) W-Poly-OH의 폴리머를 제공하는 단계

-여기서 W는 일반식 Ar-C(R₁)(R₂)-O-을 가지며, 여기서 Ar은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클아릴, 치환 폴리사이클아릴 및 헤테로사이클아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티를 의미하고, R₁ 및 R₂는 H, 알킬 또는 상기에서 정의된 Ar을 의미하고,

Poly는 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜), 폴리(아크릴로일모르폴린) 및 이들 폴리머의 모노머를 기본으로 하는 호모 폴리머, 랜덤 또는 블록 코폴리머, 혹은 터폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

b) 상기 -OH 모이어티를 변형시켜 제1 작용기를 생성시키는 단계

-여기서 제1 작용기는

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

-O-(CH₂)_n-CO₂H(여기서 n = 1-6);

-O-(CH₂)_n-CO₂R₃(여기서 n = 1-6, R₃ = 알킬기);

-NHR₄(여기서 R₄ = H 또는 알킬 또는 아민 보호기);

-O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂(여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R₅ = H 또는 알킬기);

Ar-CH=CH-CH=CH-CO₂- (여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클아릴, 치환 폴리사이클아릴 및 헤테로사이클아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서, $n = 1-6$); 및

$-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택됨- ; 및

c) 상기 W를 상기 제1 작용기와 상이한 제2 작용기로 전환시키는 단계

-여기서 제2 작용기는

하이드록시기;

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 $n = 1-6$);

$-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기);

$-NHR_4$ (여기서 $R_4 = H$, 알킬 또는 아민 보호기);

$-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S, $R_5 = H$ 또는 알킬기);

$Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$CH_2=CH-CO_2-$

$-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서, $n = 1-6$); 및

$-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택됨-

를 포함하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 2. 삭제

청구항 3. 삭제

청구항 4.

제1항에 있어서,

Poly는 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ 로 표현되는 폴리(에틸렌 글리콜)이며, 여기서 n'은 약 8 내지 약 4000인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서,

Poly가 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 코폴리머인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서,

상기 제2 작용기가 -OH인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

a) 일반식 $Ar-C(R_1)(R_2)O-Poly-OH$ 의 폴리머를 제공하는 단계

-여기서 Ar은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고 R₁ 및 R₂는 H, 알킬 또는 상기에서 정의된 Ar이고; Poly는 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜) 및 폴리(아크릴로일모르폴린)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리머임;

b) 상기 -OH기를 화학적으로 변형시켜 제1 작용기를 생성시키는 단계

-여기서 제1 작용기는

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 n = 1-6);

$-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 n = 1-6, R₃ = 알킬기);

$-NHR_4$ (여기서 R₄ = H 또는 알킬 또는 아민 보호기);

$-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R₅ = H 또는 알킬기);

$Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서, n = 1-6); 및

$-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 R₆ = H 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택됨-;

c) $Ar-C(R_1)(R_2)O-$ 기를 제거하여 새로운 하이드록시기를 생성시키는 단계; 및

d) 상기 새로운 하이드록시기를 상기 제1 작용기와 상이한 제2 작용기로 전환시키는 단계

-여기서 제2 작용기는

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 n = 1-6);

$-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 n = 1-6, R₃ = 알킬기);

$-NHR_4$ (여기서 R₄ = H, 알킬 또는 아민 보호기);

$-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S , $R_5 = H$ 또는 알킬기);

$Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 $Ar =$ 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$CH_2=CH-CO_2-$

$-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서 $n = 1-6$); 및

$-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 N -숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택됨-

를 포함하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서,

Poly는 일반식 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ 을 가지며, 여기서 n '은 약 8 내지 약 4000인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 11.

제9항에 있어서,

Poly가 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 코폴리머인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

제9항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ 이고, 상기 제2 작용기는 $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ 이며, 여기서 n 은 1-6이고 Z 는 O 또는 S 이고 R_5 는 H 또는 알킬기인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 15.

제9항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ 이고, 상기 제2 작용기는 $-O-(CH_2)_n-CHO$ 이며, 여기서 n 은 1-6인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 16.

제9항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S , $R_5 = H$ 또는 알킬기)이고, 상기 제2 작용기는 $-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 N-숙신이미딜)인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 17.

제9항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $-O-CH_2-CO_2CH(CH_3)CH_2CO-NHS$ (여기서, NHS는 N-숙신이미딜임)이고, 상기 제2 작용기는 $CH_2=CH-CO_2-$ 인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 18.

일반식 Y-Poly-X로 표현되는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체로서,

Poly는 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜), 폴리(아크릴로일모르폴린) 및 이들 폴리머의 모노머를 기본으로 하는 호모 폴리머, 랜덤 또는 블록 코폴리머, 혹은 터폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

X 및 Y는 서로 상이한 작용기로서,

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 $n = 1-6$);

$-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기);

$-NHR_4$ (여기서 $R_4 = H$, 알킬 또는 아민 보호기);

$-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S , $R_5 = H$ 또는 알킬기);

$Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서 $n = 1-6$); 및

$-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 작용기인 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 19.

제18항에 있어서,

Poly는 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ 로 표현되는 PEG이며, 여기서 n'은 약 8 내지 약 4000인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 20.

제18항에 있어서,

Poly가 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 코폴리머인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 21.

제18항에 있어서,

X는 Ar-CH=CH-CH=CH-CO₂-이고, Y는 -O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂이며, 여기서 n은 1-6이고 Z는 O 또는 S이고 R₅는 H 또는 알킬기인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 22.

제18항에 있어서,

X는 Ar-CH=CH-CH=CH-CO₂-이고, Y는 -O-(CH₂)_n-CHO이며, 여기서 Ar는 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티를 의미하고, n은 1-6인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 23.

제18항에 있어서,

X는 -O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂(여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R₅ = H 또는 알킬기)이고, Y는 -O₂CCH₂CH₂CO₂R₆(여기서 R₆ = H 또는 N-숙신이미딜)인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 24.

제18항에 있어서,

X는 Ar-CH=CH-CH=CH-CO₂-(여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티)이고, Y는 -O-(CH₂)_n-CO₂R(여기서 R = H, 알킬 또는 N-숙신이미딜, n = 1-6)인 것을 특징으로 하는 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 25.

일반식 Ar(R₁)(R₂)O-PEG-X를 가지는 폴리(에틸렌 글리콜)의 헤테로 이작용성 유도체로서,

Ar은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티를 의미하고,

X는 메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

-O-(CH₂)_n-CO₂H(여기서 n = 1-6, R₃ = 알킬기);

-O-(CH₂)_n-CO₂R₃(여기서 n = 1-6, R₃ = 알킬기);

-NHR₄(여기서 R₄ = H, 알킬 또는 아민 보호기);

-O-(CH₂)_n-CH(ZR₅)₂(여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R₅ = H 또는 알킬기);

Ar-CH=CH-CH=CH-CO₂-(여기서 Ar은 상기에 정의된 바와 같음);

-O-(CH₂)_n-CHO(여기서 n = 1-6); 및

-O₂CCH₂CH₂CO₂R₆(여기서 R₆ = H 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 작용기인 헤테로 이작용성 유도체.

청구항 26.



(여기서 Poly_a 및 Poly_b 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜), 폴리(아크릴로일모르폴린) 및 이들 폴리머의 모노머를 기본으로 하는 호모 폴리머, 랜덤 또는 블록 코폴리머, 혹은 터폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

n 은 0-6이고;

R_5 은 H 또는 알킬이고;

X는 메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기);

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_3$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기);

$-\text{NHR}_4$ (여기서 $R_4 = \text{H}$, 알킬 또는 아민 보호기);

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR}_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = \text{O}$ 또는 S, $R_5 = \text{H}$ 또는 알킬기);

$\text{Ar-CH=CH-CH=CH-CO}_2-$ (여기서 Ar은 상기에 정의된 바와 같음);

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHO}$ (여기서 $n = 1-6$); 및

$-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_6$ (여기서 $R_6 = \text{H}$ 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 작용기임)

를 가지는 이작용성 폴리머 유도체를 제조 방법으로서, 크로마토그래피 단계가 요구되지 않으며,

a) $\text{Ar-C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{O-Poly}_b\text{-U}$ 의 제1 폴리머 및 $\text{Ar-C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{O-Poly}_a\text{-CHR}_5(\text{CH}_2)_n\text{CO-V}$ 의 제2 폴리머를 제공하는 단계

-여기서 R_1 및 R_2 는 H, 알킬 또는 Ar이고, Ar은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리 사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며, U 및 V는 제1 폴리머가 제2 폴리머와 반응하여 폴리머 $\text{Ar-C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{O-Poly}_a\text{-O-CHR}_5(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{-Poly}_b\text{-OC}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{-Ar}$ 을 형성할 수 있도록 선택된 모이어티임-

b) 상기 제1 폴리머를 상기 제2 폴리머와 반응시켜 상기 $\text{Ar-C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{O-Poly}_a\text{-O-CHR}_5(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{-Poly}_b\text{-OC}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{-Ar}$ 의 폴리머를 형성시키는 단계; 및

c) $\text{Ar-C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{O-}$ 모이어티를 상기 작용기들 X로 전환시키는 단계

를 포함하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 27.

제26항에 있어서,

U는 $-\text{OH}$ 이고, V는 할로젠인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 28.

제26항에 있어서,

X가 -OH인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 29.

제26항에 있어서,

X는 $\text{CH}_2=\text{CR}_5\text{CO}_2$ -이며, 여기서 R_5 는 H 또는 알킬인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 30.

제26항에 있어서,

X는 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR})_2-$ 이며, 여기서 R은 H 또는 알킬이고 Z는 O 또는 S이고 n은 1-6인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 31.

제26항에 있어서,

X가 $\text{NHS}-\text{O}_2\text{CO}-$ (여기서, NHS는 N-숙신이미딜)인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 32.

일반식 $\text{R}_8\text{O}-\text{Poly}_a-\text{O}-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2-\text{Poly}_b-\text{Y}$

(여기서 Poly_a 및 Poly_b 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜), 폴리(아크릴로일모르폴린) 및 이들 폴리머의 모노머를 기본으로 하는 호모 폴리머, 랜덤 또는 블록 코폴리머, 혹은 터폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

n"은 0-6이고;

R_5 및 R_8 은 H 또는 알킬이고;

Y는 메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (여기서 n = 1-6, R_3 = 알킬기);

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}_3$ (여기서 n = 1-6, R_3 = 알킬기);

$-\text{NHR}_4$ (여기서 R_4 = H, 알킬 또는 아민 보호기);

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{ZR}_5)_2$ (여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, R_5 = H 또는 알킬기);

$\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2-$ (여기서 Ar은 상기에 정의된 바와 같음);

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHO}$ (여기서 n = 1-6); 및

$-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_6$ (여기서 R_6 = H 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 작용기임)

를 가지는 이작용성 폴리머 유도체를 제조 방법으로서, 크로마토그래피 단계가 요구되지 않으며,

a) $Ar-C(R_1)(R_2)O-Poly_b-U$ 의 제1 폴리머 및 $R_8O-Poly_a-CHR_5(CH_2)_nCO-V$ 의 제2 폴리머를 제공하는 단계

—여기서 R_8 은 H 또는 알킬이고, R_1 및 R_2 는 H, 알킬 또는 Ar이고, Ar은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며, U 및 V는 제1 폴리머가 제2 폴리머와 반응하여 폴리머 $R_8O-Poly_a-O-CHR_5(CH_2)_nCO_2-Poly_b-OC(R_1)(R_2)-Ar$ 을 형성할 수 있도록 선택된 모이어티임—;

b) 상기 제1 폴리머를 상기 제2 폴리머와 반응시켜 상기 $R_8O-Poly_a-O-CHR_5(CH_2)_nCO_2-Poly_b-OC(R_1)(R_2)-Ar$ 의 폴리머를 형성시키는 단계; 및

c) $Ar-C(R_1)(R_2)O-$ 모이어티를 상기 작용기 Y로 전환시키는 단계

를 포함하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서,

U는 -OH이고, V는 -Cl인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 34.

제32항에 있어서,

Y가 -OH인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 35.

제32항에 있어서,

Y는 $CH_2=CR_5CO_2-$ 이며, 여기서 R_5 는 H 또는 알킬인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 36.

제32항에 있어서,

Y는 $-O-(CH_2)_n-CH(ZR)_2-$ 이며, 여기서 R은 H 또는 알킬이고 Z는 O 또는 S이고 n은 1-6인 것을 특징으로 하는 이작용성 폴리머 유도체의 제조 방법.

청구항 37.

일반식 $Ar-C(R_1)(R_2)O-PEG-OH$ 및 $HO-PEG-OH$ 의 혼합물 내에서 $HO-PEG-OH$ 의 반응성을 억제하는 방법으로서,

—여기서 PEG는 폴리(에틸렌 글리콜)이고, Ar은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티이고, R_1 및 R_2 는 H, 알킬 또는 상기에 정의된 Ar임—,

a) 상기 혼합물 내에서 $Ar-C(R_1)(R_2)O-PEG-OH$ 및 $HO-PEG-OH$ 를 알킬화하여 $Ar-C(R_1)(R_2)-O-PEG-OR_9$ 및 $R_9O-PEG-OR_9$ 를 개별적으로 형성시키는 단계; 및

b) 산-촉매 가수분해 또는 수소첨가분해를 통해 $Ar-C(R_1)(R_2)O-$ 모이어티를 $-OH$ 로 전환시키고, $R_9O-PEG-OH$ 및 불활성의 $R_9O-PEG-OR_9$ (여기서, 각각의 R_9 는 알킬 또는 Ar 이고, Ar 은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨)의 새로운 혼합물을 형성시키는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서,

새로운 혼합물 내의 $R_9O-PEG-OH$ 를 $R_9O-PEG-CHO$ 로 전환시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 39.

PEG 또는 관련 폴리머를 거대분자에 접합시키는(conjugating) 방법에 있어서,

a) 일반식 $Ar-C(R_1)(R_2)O-Poly-OH$ 의 폴리머를 제공하는 단계

-여기서 Ar 은 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R_1 및 R_2 는 H, 알킬 또는 상기에서 정의된 Ar 이고, $Poly$ 는 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜) 및 폴리(아크릴로일모르폴린)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폴리머임-

b) 상기 $-OH$ 기를 화학적으로 변형시켜 제1 작용기를 생성시키는 단계

-여기서 제1 작용기는

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 $n = 1-6$);

$-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기);

$-NHR_4$ (여기서 $R_4 = H$, 알킬 또는 아민 보호기);

$-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S , $R_5 = H$ 또는 알킬기);

$Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 $Ar =$ 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서 $n = 1-6$); 및

$-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택됨- ;

c) 상기 제1 작용기에 제1 거대분자를 결합시키는(linking) 단계;

d) $Ar-C(R_1)(R_2)O-$ 기를 제거하여 새로운 하이드록시기를 생성시키는 단계; 및

e) 상기 새로운 하이드록시기를 제2 작용기로 전환시키고, 상기 제2 작용기에 제2 거대분자를 결합시키는 단계

-여기서 제2 작용기는

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$-O-(CH_2)_n-CO_2H$ (여기서 $n = 1-6$);

$-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서 $n = 1-6$, $R_3 =$ 알킬기);

$-NHR_4$ (여기서 $R_4 = H$, 알킬 또는 아민 보호기);

$-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ (여기서 $n = 1-6$, $Z = O$ 또는 S , $R_5 = H$ 또는 알킬기);

$Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서 $Ar =$ 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헤테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$CH_2=CH-CO_2-$;

$-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서 $n = 1-6$); 및

$-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서 $R_6 = H$ 또는 N -숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택됨-

를 포함하는 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서,

상기 제1 및 제2 거대분자가 단백질, 지질, 다당류, 올리고뉴클레오타이드 및 약제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41.

제39항에 있어서,

상기 Poly가 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ 이며, 여기서 n '은 약 8 내지 약 4000인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42.

제39항에 있어서,

Poly가 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 코폴리머인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

제39항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ 이고, 상기 제2 작용기는 $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2$ 이며, 여기서 n 은 1-6이고 Z 는 O 또는 S 이고 R_5 는 H 또는 알킬기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46.

제39항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $\text{Ar-CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{-}$ 이고, 상기 제2 작용기는 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CHO}$ 이며, 여기서 n은 1-6인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47.

제39항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CH(ZR}_5\text{)}_2$ (여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, $\text{R}_5 = \text{H}$ 또는 알킬기)이고, 상기 제2 작용기는 $\text{-O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_6$ (여기서 $\text{R}_6 = \text{H}$ 또는 N-숙신이미딜)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48.

제39항에 있어서,

상기 제1 작용기는 $\text{CH}_2\text{=CH-CO}_2\text{-}$ 이고, 상기 제2 작용기는 $\text{-O-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CO-NHS}$ (여기서, NHS는 N-숙신이미딜)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49.

R-O-Poly-R'의 구조를 가지는 폴리머 유도체 및 R-O-Poly-O-R-의 구조를 가지는 폴리머 유도체의 혼합물을 포함하는 폴리머 조성물.

- 여기서, Poly는 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜), 폴리(아크릴로일모르폴린) 및 이들 폴리머의 모노머를 기본으로 하는 호모 폴리머, 랜덤 또는 블록 코폴리머, 혹은 터폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R은 알킬 또는 아릴기이고;

R'는

메실레이트; 토실레이트; 트레실레이트;

$\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO}_2\text{H}$ (여기서 n = 1-6);

$\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO}_2\text{R}_3$ (여기서 n = 1-6, $\text{R}_3 = \text{알킬기}$);

-NHR_4 (여기서 $\text{R}_4 = \text{H}$, 알킬 또는 아민 보호기);

$\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CH(ZR}_5\text{)}_2$ (여기서 n = 1-6, Z = O 또는 S, $\text{R}_5 = \text{H}$ 또는 알킬기);

$\text{Ar-CH=CH-CH=CH-CO}_2\text{-}$ (여기서 Ar = 페닐, 치환 페닐, 바이페닐, 치환 바이페닐, 폴리사이클 아릴, 치환 폴리사이클 아릴 및 헥테로사이클 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티);

$\text{CH}_2\text{=CH-CO}_2\text{-}$;

$\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-CHO}$ (여기서 n = 1-6); 및

$\text{-O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_6$ (여기서 $\text{R}_6 = \text{H}$ 또는 N-숙신이미딜)

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 작용기임.

청구항 50.

제49항에 있어서,

Poly가 폴리(에틸렌글리콜)임을 특징으로 하는 폴리머 조성물.

청구항 51.

제49항 또는 제50항에 있어서,

R이 메틸임을 특징으로 하는 폴리머 조성물.

청구항 52.

제49항 또는 제50항에 있어서,

R'이 히드록실, 메실레이트, 토실레이트, 트레실레이트, $-O-CO_2R_3$ (여기서 R_3 는 H, 알킬 또는 N-숙신이미딜), $-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ (여기서, $n = 1-6$, R_3 는 H, 알킬 또는 N-숙신이미딜), $-NHR_4$ (여기서, R_4 는 H, 알킬 또는 아민 보호기), $-O-(CH_2)_n-CH(ZR_5)_2-$ (여기서, $n = 1-6$, Z는 O 또는 S, R_5 는 H 또는 알킬기), $Ar-CH=CH-CH=CH-CO_2-$ (여기서, Ar은 페닐, 치환된 페닐, 바이페닐, 치환된 바이페닐, 폴리시클릭 아릴, 치환된 폴리시클릭 아릴 및 헤테로시클릭 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모이어티임), $-O-(CH_2)_n-CHO$ (여기서, $n = 1-6$), $-O_2CCH_2CH_2CO_2R_6$ (여기서, R_6 는 H 또는 N-숙신이미딜), $CH_2=CH-CO_2-$ 및 $-O-CH_2-CO_2CH(CH_3)CH_2CO_2-NHS$ (여기서 NHS는 N-숙신이미딜)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 폴리머 조성물.

청구항 53.

제52항에 있어서,

R'가 $-O-CO_2R_3$ 또는 $-O-(CH_2)_n-CO_2R_3$ 인 것을 특징으로 하는 폴리머 조성물.

청구항 54.

제53항에 있어서,

R'가 $-O-(CH_2)_n-CHO$ 인 것을 특징으로 하는 폴리머 조성물.

청구항 55.

제49항에 있어서,

Poly가 폴리(에틸렌글리콜)이고, R이 메틸이고, R'가 $-O-(CH_2)_n-CHO$ 인 것을 특징으로 하는 폴리머 조성물.

청구항 56.

R-O-Poly- M_1 (여기서, Poly는 폴리(알킬렌 옥사이드), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알콜), 폴리(아크릴로일 모르폴린) 및 이들 폴리머의 모노머를 기본으로 하는 호모 폴리머, 랜덤 또는 블록 코폴리머, 혹은 터폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R은 알킬 또는 아틸기이고; M_1 은 단백질, 펩타이드, 지질, 약물 및 폴리사카라이드로 이루어지는 군으로부터 선택됨)의 구조를 가지는 접합 폴리머와 R-O-Poly-O-R (여기서, R 및 Poly는 상기 접합 폴리머에 대하여 정의한 바와 같음)의 구조를 가지는 폴리머 유도체의 혼합물을 포함하는 폴리머 접합체 조성물.

청구항 57.

제56항에 있어서,

M_1 이 거대분자(macromolecule)인 것을 특징으로 하는 폴리머 접합체 조성물.

청구항 58.

제56항 또는 제57항에 있어서,

Poly가 폴리(에틸렌글리콜)인 것을 특징으로 하는 폴리머 접합체 조성물.

청구항 59.

제56항 또는 제57항에 있어서,

R이 메틸인 것을 특징으로 하는 폴리머 접합체 조성물.

청구항 60.

제1항, 제4항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항, 및 제14항 내지 제17항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 61.

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 헤테로 이작용성 폴리머 유도체.

청구항 62.

제39항 내지 제42항 및 제45항 내지 제48항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 접합된 거대분자.

청구항 63.

제37항에 있어서,

각각의 R_9 가 메틸인 것을 특징으로 하는 방법.