(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 526968 B1 2024-11-15**

(12) # Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 50147/2023
(22) Anmeldetag: 01.03.2023
(45) Veröffentlicht am: 15.11.2024

(51) Int. Cl.: ***C08G 79/02*** (2006.01)
C08L 85/02 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2022006387 A1
CN 103360605 B
STEINMANN, M. et al. "Water-soluble and degradable polyphosphorodiamidates via thiol-ene polyaddition" Polymer Degradation and Stability [online]. 1. September 2020 (01.09.2020). Bd. 179, Seiten 109224. [ermittelt am 9. November 2023]. <doi:10.1016/j.polymdegradstab.2020.109224>. Ermittelt von <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141391020301567>

(73) Patentinhaber:
Universität Linz
4040 Linz (AT)

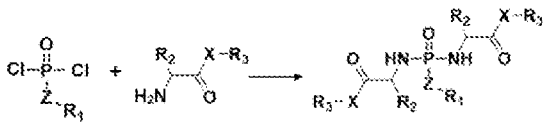
(72) Erfinder:
Haudum Stephan
4040 Linz (AT)
Teasdale Ian
4040 Linz (AT)
Brüggemann Oliver
4073 Wilhering (AT)
Vennemann Nico
4020 Linz (AT)

(74) Vertreter:
Burgstaller Peter Dr.
4020 Linz (AT)

(54) **Polymerisierbares Monomer**

(57) Die Erfindung betrifft ein polymerisierbares Monomer welches exakt ein Phosphoratom besitzt, wobei am Phosphoratom ein Sauerstoffatom mit Doppelbindung vorliegt und wobei am Phosphoratom zwei oder drei idente Aminosäuren jeweils über eine NH-Gruppe gebunden sind, wobei im Fall von zwei identen Aminosäuren an der verbleibenden Bindungsstelle des Phosphoratoms ein Rest R1 gebunden ist, wobei jede Aminosäure benachbart zur NH-Gruppe einen Aminosäurerest R2 aufweist und wobei die Hydroxygruppe der Carboxygruppe der Aminosäure durch X-R3 ersetzt ist, wobei R3 ein weiterer Rest ist und wobei X ausgewählt ist aus O, NH, S und CH_2 und wobei zumindest der Aminosäurerest R2 oder der Rest R3 eine polymerisierbare Gruppe umfasst.

Fig. 1



AT 526968 B1 2024-11-15

Beschreibung

AMINOSÄUREPHOSPHORAMIDAT-MONOMERE

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf Aminosäurephosphoramidat-Monomere für die Bildung von abbaubaren Polymeren.

[0002] Zur Abgrenzung gegenüber dem Stand der Technik ist zu betonen, dass es sich beim gegenständlichen Aminosäurephosphoramidat-Monomer wie der Name sagt um ein Monomer handelt und nicht um ein Polyphosphazen. Als Polyphosphazene wird eine Stoffklasse hybrider anorganisch-organischer Polymere bezeichnet, deren Rückgrat aus alternierenden Phosphor- und Stickstoffatomen mit alternierenden Einfach- und Doppelbindungen gebildet wird. Ein Polyphosphazene weist somit ein anorganisches Rückgrat auf, wobei der Abbau durch Zersetzung des Rückgrats erfolgt.

[0003] Die US20090004741A1 betrifft biologisch abbaubare Polymerzusammensetzungen, die sowohl Phosphoesterbindungen in der Polymerhauptkette als auch angehängte Gruppen enthalten, die über eine PN-Bindung an die Hauptkette gebunden sind. Die Polymere sind nützlich für die Arzneimittel- und Genabgabe, insbesondere als Träger für die Gentherapie und für die Abgabe von Proteinarzneimitteln. Das Rückgrat bzw. die Hauptkette dieser Polymere ist durch Phosphoester gebildet.

[0004] Bei der gegenständlichen Erfindung liegen keine Polyphosphazene vor, sondern Phosphoramidat-Monomere, wobei am Phosphoratom zwei oder drei Aminosäuren gebunden sind, wobei die Aminosäuren jeweils eine polymerisierbare Gruppe aufweisen. Ein Vernetzen dieser Monomere erfolgt dabei nicht über das Phosphoratom zur Bildung von Polyphosphazen sondern durch Vernetzung über die polymerisierbaren Gruppen der Aminosäuren. Das aus Vernetzung von gegenständlichen Monomeren gewonnene Polymer weist daher kein Rückgrat aus alternierenden Phosphor- und Stickstoffatomen mit alternierenden Einfach- und Doppelbindungen auf und auch kein Rückgrat aus Phosphoester.

[0005] Die Aminosäuren sind beim gegenständlichen Monomer über eine NH-Gruppe am Phosphoratom gebunden.

[0006] Der Abbau eines Polymers aus vernetzten erfindungsgemäßen Monomeren, erfolgt durch das Lösen dieser NH Bindung durch Wasser. Ein Abbau durch Zersetzung eines Polyphosphazene-Rückgrats ist hingegen nicht möglich, da ein solches nicht vorhanden ist.

[0007] Die Aufgabe der Erfindung kann darin gesehen werden, ein Monomer bereit zu stellen, welches zu einem Polymer vernetzbar ist, welches unter milden Bedingungen mit kontrollierbaren oder definierbaren Abbaueigenschaften abbaubar ist.

[0008] Für die Lösung der Aufgabe wird ein Monomer nach Anspruch 1 vorgeschlagen.

[0009] In einer Ausführungsvariante wird ein Monomer vorgeschlagen, welches exakt ein Phosphoratom besitzt, wobei am Phosphoratom zwei oder drei idente Aminosäuren jeweils über eine NH-Gruppe gebunden sind, wobei jede Aminosäure benachbart zur NH-Gruppe einen Aminosäurerest R2 aufweist und wobei die Hydroxygruppe (OH) der Carboxygruppe (-COOH) durch X-R3 ersetzt ist, wobei X ausgewählt ist aus O, NH, S, und CH_2 und zumindest der Aminosäurerest R2 oder der Rest R3 eine polymerisierbare Gruppe umfasst.

[0010] Bevorzugt handelt es sich bei den Aminosäuren um natürliche Aminosäuren, sodass der Aminosäurerest R2 durch die Wahl der natürlichen Aminosäure vorgegeben wird. Der Aminosäurerest R2 kann aber auch der Rest einer synthetisierten unnatürlichen Aminosäure sein. Der Aminosäurerest R2 kann aber auch der Rest eines Aminosäurederivats sein.

[0011] Da der Aminosäurerest R2 benachbart zur NH-Bindung der Aminosäure am Phosphoratom vorliegt, hat dieser einen wesentlichen Einfluss auf die Lösbarkeit der NH-Bindung durch Wasser.

[0012] Wenn R2 eine große Gruppe ist, werden Wassermoleküle stärker daran gehindert an die NH-Bindung zu gelangen, als wenn R2 eine kleine Gruppe ist.

[0013] Wenn R2 eine hydrophobe Gruppe ist, werden Wassermoleküle stärker daran gehindert an die NH-Bindung zu gelangen, als wenn R2 eine hydrophile Gruppe ist.

[0014] Somit lässt sich die Abbaugeschwindigkeit oder Abbaurate des Monomers und eines auf den Monomeren basierenden Polymers durch die Wahl des Aminosäurerests R2 beeinflussen.

[0015] Da obiger Zusammenhang der Eigenschaften von R2 und der Abbaugeschwindigkeit im Rahmen der gegenständlichen Erfindung erforscht wurde, lässt sich ein erwartbares Abbauverhalten bei Wahl eines geeigneten Aminosäurerests R2 abschätzen.

[0016] Wie bereits erwähnt, können am Phosphoratom zwei oder drei idente Aminosäuren vorliegen.

[0017] Eine erste Ausführungsvariante besteht somit darin, dass zwei idente Aminosäuren vorliegen. Beim Monomer handelt es sich daher um ein amino-acid phosphorodiamidate (APdA).

[0018] Eine zweite Ausführungsvariante besteht somit darin, dass drei idente Aminosäuren vorliegen. Beim Monomer handelt es sich daher um ein amino-acid phosphorotriamidate (APtA), wobei auch die Bezeichnung als amino-acid phosphoramide möglich ist.

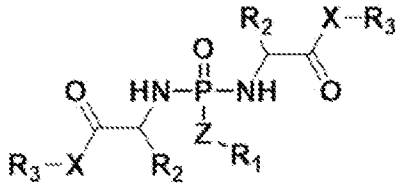
[0019] In beiden Varianten liegt am Phosphoratom ein Sauerstoffatom mit Doppelbindung vor.

[0020] Daher sind bei der zweiten Ausführungsvariante durch die drei identen Aminosäuren und die Sauerstoff-Doppelbindung alle Bindungsstellen des Phosphoratoms besetzt.

[0021] Bei der ersten Ausführungsvariante ist an der verbleibenden freien Bindungsstelle des Phosphoratoms ein weiterer Rest R1 gebunden. Der Rest R1 kann über eine O, NH oder S Bindung am Phosphoratom vorliegen. Der Rest R1 ist dabei frei wählbar. R1 kann polymerisierbar sein oder nicht. R1 kann einen Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeit haben oder nicht.

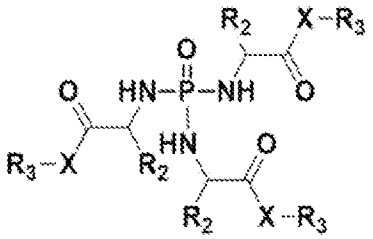
[0022] R1 bestimmt sich insbesondere durch die Wahl des Phosphats, welches zur Synthese des gegenständlichen Monomers herangezogen wird. Bevorzugt handelt es sich um ein Dichlorphosphat, welches neben der Sauerstoff-Doppelbindung zwei Chlor Einfachbindungen und an der verbleibenden Bindungsstelle der Rest R1 aufweist. Beispielsweise kann Ethyldichlorphosphat verwendet werden. Bei der Synthese ersetzen die Aminosäuren die Chlor-Atome und der Rest R1 verbleibt am Phosphoratom.

[0023] In einer Ausführungsvariante weist das erfindungsgemäße Monomer eine Struktur gemäß der Strukturformel



auf, wobei X bevorzugt für O, NH oder S steht und Z für O, NH oder S steht, wobei R2 oder R3 eine polymerisierbare Gruppe ist und wobei R1 ein beliebig wählbarer Rest ist.

[0024] In einer Ausführungsvariante weist das erfindungsgemäße Monomer eine Struktur gemäß der Strukturformel



auf, wobei X bevorzugt für O, NH oder CH2 steht, wobei R2 oder R3 eine polymerisierbare Gruppe ist.

[0025] R2 ist bevorzugt die Seitenkette von Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin.

[0026] Bevorzugt ist der Rest R3 über eine Esterbindung an der Hydroxygruppe der Aminosäure gebunden (X steht für O).

[0027] Bei Verwendung eines Aminosäurederivats kann anstelle der Esterbindung eine Amidbindung (X steht für NH) oder Thioesterbindung (X steht für S) vorliegen.

[0028] Der Rest R2 oder der Rest R3 ist polymerisierbar und dient zur Vernetzung von identen erfindungsgemäßen Monomeren zu einem Polymer. Die Vernetzung kann durch Photopolymerisation erfolgen.

[0029] In einer Ausführungsvariante ist nur der Rest R2 polymerisierbar. In einer Ausführungsvariante ist nur der Rest R3 polymerisierbar. In einer Ausführungsvariante sind der Rest R2 und der Rest R3 polymerisierbar.

[0030] Die Vernetzung der polymerisierbaren Reste mehrere Monomere kann direkt aneinander erfolgen. Dies bedeutet, dass der polymerisierbare Rest eines ersten Monomers mit dem identen polymerisierbaren Rest eines identen zweiten Monomers verbunden wird. Beim Polymer kann es sich auch um ein Copolymer handeln, bei welchem die gegenständlichen Monomere in Gegenwart zumindest einer zweiten Art von Monomeren polymerisiert werden.

[0031] Für die Polymerisation kann als zweite Art von Monomeren eine Thiolverbindung, welche zumindest zwei Thiolgruppen aufweist, eingesetzt werden.

[0032] Die Thiolverbindung weist bevorzugt drei Thiolgruppen auf.

[0033] Als Thiolverbindung eignet sich beispielsweise Trimethylolpropane tris(3-mercaptopropionate).

[0034] Die Polymerisation über eine Thiol-En-Addition ermöglicht die kovalente Bindung von verschiedenen Molekülen mit einer Thiolgruppe.

[0035] Eine bevorzugte Verwendung der polymerisierbaren Monomere besteht darin, dass diese im nicht-polymerisierten Zustand als Flüssigkeit in einer Vorrichtung zum 3D-Druck, insbesondere einer Vorrichtung zum Photopolymerisations-3D-Druck oder zur Multi-Photon-Lithographie, vorliegen und zu einer 3D Struktur oder einem 3D Objekt ausgehärtet werden.

[0036] Die Photopolymerisation-3D-Printing-Technologie ist nach dem Stand der Technik bekannt und umfasst verschiedene Prozesse, die auf derselben grundlegenden Strategie basieren: Ein flüssiges Photopolymer in einem Behälter (oder einem Tank) wird selektiv durch eine Lichtquelle ausgehärtet. Schicht für Schicht wird ein physisches 3D-Objekt erstellt, bis es fertig ist.
Neben der ältesten Technik, die auf Lasern basiert, gibt es mehrere Arten von Aushärtungsgeräten. Projektoren mit digitaler Lichtverarbeitung und sogar LCD-Bildschirme sind aufgrund ihrer geringen Kosten und sehr hohen Auflösung eine beliebte Methode zur Photopolymerisation von Materialien.

[0037] Die gegenständlichen polymerisierbaren Monomere eignen sich für diese Anwendung.

[0038] Die Erfindung wird an Hand eines Herstellungsbeispiels und einer Zeichnung veranschaulicht:

[0039] Fig. 1: Zeigt das Reaktionsschema zur Herstellung eines beispielhaften erfindungsgemäßen Monomers mit zwei identen Aminosäuren.

[0040] Fig. 2: Zeigt das Reaktionsschema zum Abbau eines beispielhaften erfindungsgemäßen Monomers mit zwei identen Aminosäuren.

[0041] Fig. 3: Zeigt das Reaktionsschema zur Herstellung eines beispielhaften erfindungsgemäßen Monomers mit drei identen Aminosäuren.

[0042] Fig. 4: Zeigt das Reaktionsschema zum Abbau eines beispielhaften erfindungsgemäßen Monomers mit drei identen Aminosäuren.

[0043] Fig. 5: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 1 mit Bezeichnung APdA-1.

[0044] Fig. 6: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 2 mit Bezeichnung APdA-2.

[0045] Fig. 7: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 3 mit Bezeichnung APdA-3.

[0046] Fig. 8: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 4 mit Bezeichnung APdA-4.

[0047] Fig. 9: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 5 mit Bezeichnung APdA-5.

[0048] Fig. 10: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 6 mit Bezeichnung APdA-6.

[0049] Fig. 11: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 7 mit Bezeichnung APdA-7.

[0050] Fig. 12: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 8 mit Bezeichnung APdA-8.

[0051] Fig. 13: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 9 mit Bezeichnung APtA-1.

[0052] Fig. 14: Zeigt die Strukturformel des Monomers des Beispiels 10 mit Bezeichnung APtA-2.

[0053] Fig. 15: Zeigt die Strukturformel des Vergleichsmonomers mit Bezeichnung PDA.

[0054] Fig. 16: veranschaulicht das Abbauverhalten von APdA-1, APdA-2 und PDA bei pH 7,4.

[0055] Fig. 17: veranschaulicht das Abbauverhalten von APdA-2 bei pH 3.

[0056] Fig. 18: veranschaulicht das Abbauverhalten von APdA-1, APdA-2 und PDA bei pH 3.

[0057] Fig. 19: veranschaulicht das Abbauverhalten von Polymeren auf Basis APdA-1, APdA-2 und PDA bei pH 3 und pH 7,4.

[0058] Zur Herstellung eines gegenständlichen Monomers gemäß Fig. 1 kann eine nukleophile Substitution eines Dichlorphosphats, beispielsweise von Ethyl-dichlorphosphat, mit zwei Äquivalenten einer Aminosäure durchgeführt werden, wobei die Aminosäure einen Aminosäurerest R2 und einen weiteren Rest R3 aufweist, wobei zumindest einer dieser Reste R2 und R3 polymerisierbar ist. Beispielsweise eignet sich Aminosäure Alkinylester.

[0059] Bevorzugt erfolgt die Herstellung bei einer kontrollierten Temperatur, beispielsweise bei 50 °C.

[0060] In Fig. 2 ist der Abbau des Monomers der Fig. 1 durch H_2O veranschaulicht. Dieser Abbau findet auch beim Polymer statt, welches durch Vernetzung eine Vielzahl der Monomere erhalten wird.

[0061] Zur Herstellung eines gegenständlichen Monomers gemäß Fig. 3 kann eine nukleophile Substitution von Phosphor(V)oxybromid, mit drei Äquivalenten einer Aminosäure durchgeführt werden, wobei die Aminosäure einen Aminosäurerest R2 und einen weiteren Rest R3 aufweist, wobei zumindest einer dieser Reste R2 und R3 polymerisierbar ist.

[0062] Bevorzugt erfolgt die Herstellung bei einer kontrollierten Temperatur, beispielsweise bei 35 °C.

[0063] In Fig. 4 ist der Abbau des Monomers der Fig. 3 durch H_2O veranschaulicht. Dieser Abbau findet auch beim Polymer statt, welches durch Vernetzung eine Vielzahl der Monomere erhalten wird.

[0064] Die Erfindung wurde anhand der Synthese konkreter Monomere mit dem gegenständlichen strukturellen Aufbau erprobt. Beispiele zur Synthese dieser Monomere sind in den Beispielen 1-10 angeführt.

BEISPIEL 1 (Bezeichnung: APdA-1, Fig. 5)

[0065] Zur Herstellung der in Fig. 5 dargestellten Substanz APdA-1 wurde wie folgt vorgegangen.

[0066] Prop-2-yn-1-yl-L-alaninathydrochlorid (15,0 g, 91,7 mmol, 2,01 Äquiv.) wurde in 250 ml Acetonitril dispergiert und Et_3N (26,8 ml, 193 mmol, 4,2 Äquiv.) wurde zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und Ethyldichlorphosphat (7,45 g, 45,7 mmol, 1,0 Äquiv.) wurde langsam unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei 50°C gerührt. Als nächstes wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst und zweimal mit Salzlösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um das Produkt als eine viskose Flüssigkeit (13,5 g, 86 %) zu erhalten.

[0067] 1H-NMR (300 MHz, CDCl3, δ / ppm): 4.72-4.60 (m, 4H, CH2), 3.97 (quint (J=7.2 Hz), CH3-CH2-O), 3.92 (s, 2H, NH), 3.35 (q (J=9.4 Hz), 2H, CH3-CH), 2.48 (t (J=2.4 Hz), 2H, CH), 1.35 (dd (J1=3.7 Hz, J2=2.8 Hz), 4H, CH3), 1.21 (t (J=7.1 Hz), 3H, CH3-CH2-O).

[0068] 13C-NMR (75 MHz, CDCl3, δ / ppm): 173.5, 77.2, 75.4. 61.5, 52.6, 49.6, 20.7, 16.2

[0069] 31P-NMR (121 MHz, CDCl3, δ / ppm): 11.1

[0070] ESI-MS: m/z 711.225 [2M+Na]+, 367.106 [M+Na]+, 345.125 [M+H]+

BEISPIEL 2 (Bezeichnung: APdA-2, Fig. 6)

[0071] Zur Herstellung der in Fig. 6 dargestellten Substanz APdA-2 wurde wie folgt vorgegangen.

[0072] Prop-2-in-1-ylglycinathydrochlorid (15,0 g, 100 mmol, 2,01 Äquiv.) wurde in 250 ml Tetrahydrofuran dispergiert und Et3N (29,3 ml, 211 mmol, 4,2 Äquiv.) wurde zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und Ethyldichlorphosphat (8,15 g, 50,0 mmol, 1,0 Äquiv.) wurde langsam unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst und zweimal mit Salzlösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um das Produkt als viskose braune Flüssigkeit (14,1 g, 89 %) zu erhalten.

[0073] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 4.68 (d (J=2.5 Hz), 4H, $\underline{CH_2}$-CH), 4.00 (quint (J=7.2 Hz), 2H, CH_3-$\underline{CH_2}$-O), 3.78-3.70 (m, 4H, CH_2), 3.52 (s, 2H NH), 2.48 (t (J=2.5 Hz), 1H, CH), 1.23 (t (J=7.1 Hz), 3H, CH_3).

[0074] ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 171.8, 77.1, 75.5. 61.7, 52.5, 42.6, 16.2

[0075] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 13.5

[0076] ESI-MS: m/z 655.158 $[2M+Na]^+$, 339.075 $[M+Na]^+$, 317.094 $[M+H]^+$

BEISPIEL 3 (Bezeichnung: APdA-3, Fig. 7)

[0077] Zur Herstellung der in Fig. 7 dargestellten Substanz APdA-3 wurde wie folgt vorgegangen.

[0078] Prop-2-en-1-ylglycinathydrochlorid (15,0 g, 98,7 mmol, 2,01 Äquiv.) wurde in 250 ml Tetrahydrofuran dispergiert und Et_3N (28,7 ml, 207 mmol, 4,2 Äquiv.) wurde zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und Ethyldichlorphosphat (8,0 g, 49,1 mmol, 1,0 Äquiv.) wurde langsam unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst und zweimal mit Salzlösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um das Produkt als eine viskose gelbe Flüssigkeit zu erhalten (14,5 g, 92 %).

[0079] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 5.90-5.77 (m, 2H, CH), 5.30-5.17 (m, 4H, CH_2), 4.65 (dt, 4H, CH_2), 4.00 (q, 2H, CH_2), 3.40-3.30 (m, 2H NH), 1.23 (t, 3H, CH_3).

[0080] ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 171.4, 131.6, 118,7, 65.8, 61.7, 42.7, 16.4

[0081] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 13.8

BEISPIEL 4 (Bezeichnung: APdA-4, Fig. 8)

[0082] Zur Herstellung der in Fig. 8 dargestellten Substanz APdA-4 wurde wie folgt vorgegangen.

[0083] Acetamid, 2-Amino-N-2-propin-1-yl (5,0 g, 44,7 mmol, 2,01 Äquiv.) wurde in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und Et_3N (6,81 ml, 49,1 mmol, 2,2 Äquiv.) wurde zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und Ethyldichlorphosphat (3,62 g, 22,2 mmol, 1,0 Äquiv.) wurde langsam unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst und einmal mit Salzlösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, um das Produkt als viskose gelb-orange Flüssigkeit (2,75 g, 40 %) zu erhalten.

[0084] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 4.18-4.07 (m, 2H, CH_2), 4.07-3.99 (m, 6H, CH_2, NH (overlap)), 3.69-3.58 (m, 4H, CH_2), 2.26 (t, 2H, CH), 1.29 (t, 3H, CH_3).

[0085] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 15.2

BEISPIEL 5 (Bezeichnung: APdA-5, Fig. 9)

[0086] Zur Herstellung der in Fig. 9 dargestellten Substanz APdA-5 wurde wie folgt vorgegangen.

[0087] 2-Oxo-2-(vinyloxy)ethylglycinathydrochlorid (10,0 g, 51,2 mmol, 2,01 Äquiv.) wurde in 150 ml Tetrahydrofuran dispergiert und auf -78°C gekühlt. Als nächstes wurde Et_3N (14,9 ml, 107 mmol, 4,2 Äquiv.) langsam zugegeben, wobei die Temperatur bei -78°C gehalten wurde. Dann wurde Ethyldichlorphosphat (4,15 g, 25,5 mmol, 1,0 Äquiv.) unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 10 h bei -78°C gerührt und dann über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Als nächstes wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst und zweimal mit Salzlösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um das Produkt als eine viskose bräunliche Flüssigkeit zu erhalten (8,1 g, 78 %).

[0088] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 7.22-7.13 (m, 2H, CH), 4.90 (dd (J_1=13.9 Hz, J_2=2.0 Hz), 2H, CH_2) 4.68 (s, 4H, CH_2), 4.61 (dd (J_1=6.2 Hz, J_2=2.0 Hz), 2H, CH_2), 4.00 (quint (J=7.2 Hz), 2H, 3.88-3-76 (m, 4H, CH_2), 3.29 (s, 2H, NH), 1.23 (t (J=7.1 Hz), 3H, CH_3).

[0089] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 13.1

BEISPIEL 6 (Bezeichnung: APdA-6, Fig. 10)

[0090] Zur Herstellung der in Fig. 10 dargestellten Substanz APdA-6 wurde wie folgt vorgegangen.

[0091] Prop-2-in-1-ylglycylglycinathydrochlorid (5,15 g, 25 mmol, 2,03 Äquiv.) wurde in 80 ml trockenem THF dispergiert und Et_3N (7,6 ml, 55 mmol, 4,46 Äquiv.) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde gekühlt und Ethyldichlorphosphat (2 g, 12,3 mmol, 1 Äquiv.) wurde tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde 16 h bei RT umgesetzt. Dann wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wurde der Rückstand erneut in DCM gelöst und mit 10 gew.-% NH_4Cl und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um eine gelbliche viskose Flüssigkeit zu erhalten (4,0 g, 76 %).

[0092] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 7.94 (t (J=5.8 Hz), 2H, NH), 4.73 (d (J=2.5 Hz), 4H, CH_2), 4.41 (q (J=5.0 Hz), 2H $CH_3\underline{CH_2}$) , 4.10-3.90 (m, 4H, CH_2) 4.10-3.90 (m, 2H, NH), 3.70-3.54 (m, 4H, CH_2), 2.49 (t (J=2.5 Hz), 2H, CH), 1.23 (t (J=7.1 Hz), 3H, CH_3).

[0093] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 15.3

BEISPIEL 7 (Bezeichnung: APdA-7, Fig. 11)

[0094] Zur Herstellung von APdA-7 wurde das zu Fig. 7 beschriebene APdA-3 (2,0 g, 6,2 mmol, 1 Äquiv.) in 25 ml trockenem Chloroform gelöst und der Photoinitiator TPO-L (30 mg, 1,5 Gew.-%) wurde zugegeben. Dann wurde die Lösung mit Argon gespült und danach wurde Mercaptoethanol (0,91 ml, 13 mmol, 2,07 Äquiv.) zugegeben. Nun wurde die Lösung bei 4-5 °C in einem photochemischen Reaktor bei 365 nm für 12 h umgesetzt. Als nächstes wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand viermal mit Ether extrahiert, um Spuren von Mercaptoethanol zu entfernen. Schließlich wurde das Produkt auf einem Rotationsverdampfer getrocknet, um eine dicke, viskose Flüssigkeit zu ergeben. (2,7 g, 91 %).

[0095] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 4.33-4.21 (m, 4H, CH_2), 4.07 (quint (J=7.3 Hz), 3H, $CH_3\underline{CH_2}$) , 3.74 (t (J=6.1 Hz), 4H, CH_2) 3.74 (s (overlapped by t 3.74) 4H, CH_2), 3.42 (s, 2H, NH), 3.26 (s, 2H, OH), 2.72 (t (J=6.1 Hz), 4H, CH_2), 2.64 (t (J=7.2 Hz), 4H CH_2), 1.96 (quint (J=6.7 Hz), 4H, CH_2), 1.31 (t (J=7.0 Hz), 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).

[0096] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 13.9

BEISPIEL 8 (Bezeichnung: APdA-8, Fig. 12)

[0097] Zur Herstellung der in Fig. 12 dargestellten Substanz APdA-8 wurde wie folgt vorgegangen.

[0098] Serinethylester HCl (1 Äquiv.) wurde mit Et_3N (1 Äquiv.) neutralisiert und unter reduziertem Druck unter Verwendung von THF filtriert. Für den nächsten Schritt wurden 40 ml THF auf -78°C heruntergekühlt. Ethyldichlorphosphat(0,41 g,2,5 mmol 1 Äquiv.) und Et_3N (0,71 ml,5,1 mmol, 2 Äquiv.) wurden unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Dann wurde der Serinethylester (0,83 g, 6,25 mmol, 2,5 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 14 h gerührt, während es langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Der Niederschlag wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde über Säulenchromatographie mit EtOAc gewaschen, um eine leicht gelbliche viskose Flüssigkeit zu ergeben (Ausbeute:0,69 g 78 %).

[0099] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 1,25 (bm, 9H), 3,9 (m 2H), 4.04 (m, 2H), 4,2 (m, 6H)

[00100] ^{31}P-NMR: (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 6,0

BEISPIEL 9 (Bezeichnung: APtA-1, Fig. 13)

[00101] Zur Herstellung der in Fig. 13 dargestellten Substanz APtA-1 wurde wie folgt vorgegangen.

[00102] Prop-2-in-1-ylglycinat (11,0 g, 73,7 mmol, 3,02 Äquiv.) wurde in 200 ml Acetonitril dispergiert und Et_3N (21,5 ml, 155 mmol, 6,3 Äquiv.) wurde zugegeben. Dann wurde das Gemisch auf 0°C gekühlt und eine Lösung von Phosphor(V)oxybromid (7,0 g, 24,4 mmol, 1,0 Äquiv.) in 15 ml Acetonitril wurde langsam unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Nach vollständiger Zu-

gabe wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei 35°C gerührt. Als nächstes wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst und zweimal mit Salzlösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um das Produkt als eine dunkelbraune hochviskose Flüssigkeit (8,6 g, 92 %) zu erhalten.

[00103] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 4.73 (d (J=2.4 Hz), 6H, CH_2), 3.90-3.77 (m, 6H, CH_2), 2.51 (t (J=2.4 Hz), 3H, CH)

[00104] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 15.3

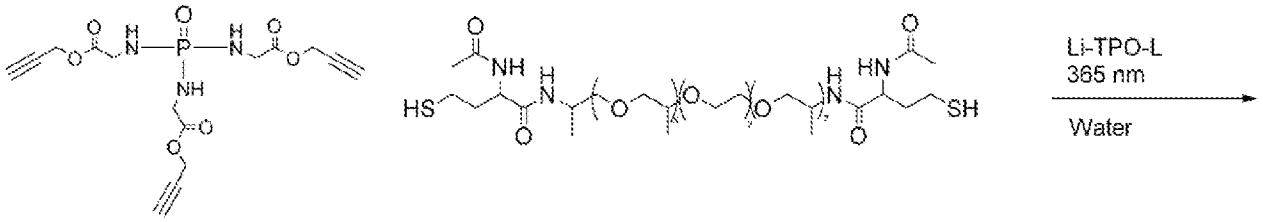
[00105] ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 171.8, 76.7, 75.6, 52.7, 42.6

Polymerisierungsbeispiel zu Beispiel 9

[00106] Anhand von APtA-1 wird das folgende repräsentative Verfahren zur Herstellung eines Hydrogels beschrieben:

[00107] APtA-1 (278 mg, 0,73 mmol, 1 Äquiv.) wurde mit einem hydrophilen, wasserlöslichen PEG-PPG-Dithiol-Comonomer (MW 918 g mol^{-1}) (2,0 g, 2,17 mmol, 3 Äquiv.) und Li-TPO-L (34,7 mg, 1,5 Gew.-%) eingewogen. Die Mischung wurde in 1,5 ml entionisiertem Wasser gelöst und danach bei 365 nm über Nacht gehärtet, um ein unlösliches Hydrogel zu erhalten.

[00108] Die Herstellung erfolgt somit gemäß folgendem Schema:



BEISPIEL 10 (Bezeichnung: APtA-2, Fig. 14)

[00109] Zur Herstellung der in Fig. 14 dargestellten Substanz APtA-2 wurde wie folgt vorgegangen.

[00110] Das zu Fig. 13 beschriebene APtA 1 (2,5 g, 6,5 mmol, 1 Äquiv.) wurde in 30 ml einer Mischung Chloroform/Ethanol (1:1) gelöst und der Photoinitiator TPO-L (38 mg, 1,5 Gew.-%) wurde zugegeben. Dann wurde die Lösung mit Argon gespült und danach wurde Mercaptoethanol (2,8 ml, 40 mmol, 6,1 Äquiv.) zugegeben. Nun wurde die Lösung bei 4-5 °C in einem photochemischen Reaktor bei 365 nm für 12 h umgesetzt. Als nächstes wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand viermal mit Ether extrahiert, um Spuren von Mercaptoethanol zu entfernen.

[00111] Schließlich wurde das Produkt auf einem Rotationsverdampfer getrocknet, um eine dicke, viskose Flüssigkeit zu ergeben. (5,0 g, 90 %).

[00112] ^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O, δ / ppm): 4.47-4.25 (m, 6H, CH_2), 3.83-3.62 (m, 18H, CH_2), 3.21 (quint (J=5.9 Hz), 3H, CH), 2.92-2.65 (m, 18H, CH_2).

[00113] ^{31}P-NMR (121 MHz, $DMSO_{d6}$, 5 / ppm): 15.6

VERGLEICHSBEISPIEL PDA (Bezeichnung: PDA, nicht erfindungsgemäßes Monomer, Fig. 15)

[00114] Als Vergleichsmonomer wurde ein zu APdA-1 und APdA-2 äquivalentes Phosphordiamidat (PDA) verwendet, welches ohne Aminosäure vorliegt, dafür zwei direkt an das Phosphoratom gebundene Propargylamine aufweist.

[00115] Propargylamin (8,45 ml, 132 mmol, 2,15 Äquiv.) wurde in 100 ml trockenem THF gelöst und Et_3N (20,1 ml, 145 mmol, 2,4 Äquiv.) wurde zugegeben. Dann wurde die Lösung auf 0°C

gekühlt und Ethyldichlorphosphat (10,0 g, 61,4 mmol, 1,0 Äquiv.) wurde langsam unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst und zweimal mit Salzlösung gewaschen. Schließlich wurde die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um das Produkt als weichen braunen Feststoff zu ergeben (11,2 g, 56,0 mmol, 92 %).

[00116] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 4.07 (quint (J=5.8 Hz), 2H, CH_3-$\underline{CH_2}$-O), 3.76-3.69 (m, 2H, CH_2), 3.03 (s, 2H, NH), 2.24 (t (J=2.5 Hz), 2H, CH), 1.31 (t (J=7.1 Hz), 3H, CH_3).

[00117] ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 81.8, 71.1, 61.5, 30.5, 16.2

[00118] ^{31}P-NMR (121 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 13.7

[00119] ESI-MS: m/z 423.136 $[2M+Na]^+$, 223.062 $[M+Na]^+$, 201.079 $[M+H]^+$

Experimente zur Erfindung anhand der beispielhaften Monomere APdA-1, APdA-2 und des Vergleichsmonomers PDA

[00120] Für die experimentelle Beschreibung der Erfindung wurden Aminosäure-basierte Phosphordiamidat (APdA)-Monomere mit Alkinyl-Einheiten für die anschließende Thiol-In-Photopolymerisation entworfen. Der gute Abgangsgruppencharakter der Aminosäure sollte die Hydrolyse-Neigung erhöhen, wobei der α-Substituent durch sterische Hinderung von H2O einen Ansatz zur Abstimmung der Hydrolysegeschwindigkeiten bietet. Die Alkin-funktionalisierten Monomere (APdA-1 und APdA-2) wurden durch einfache nukleophile Substitution von Ethyldichlorphosphat mit zwei Äquivalenten des entsprechenden Aminosäurealkinylesters hergestellt (siehe Beschreibung zu Fig. 5 und 6). Als Vergleich wurde auch das Alkinylphosphorodiamidat-Monomer PdA ohne Aminosäurespacer durch direkte Substitution von POCl2OEt mit Propargylamin hergestellt (Siehe Beschreibung zu Fig. 15). Wie in den obigen Beispielen angeführt, wurden die chemischen Strukturen und die Reinheit der Monomere durch 1H-, 13C-, 31P-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie bestätigt.

Degradierung der Monomere

[00121] Der Abbau von APdA-1, APdA-2 und PDA wurde bei pH-Werten von 7,4 bei 37 °C überwacht. 30 mg jedes Monomers wurden in 0,9 ml Pufferlösung (pH 7,4: 1 M HEPES, pH 3,0: 1 M Citronensäure) und 0,1 ml D_2O gelöst und in NMR-Röhrchen überführt. Die Proben wurden dann bei 37°C inkubiert und ^{31}P-NMR wurde regelmäßig aufgezeichnet. Aus dem Signalverhältnis von Monomersignal und Abbausignal wurde dann der Abbaugrad berechnet.

[00122] In Fig. 16 ist der Abbau der drei Monomere bei einem pH-Wert von 7,4 anhand der Veränderung des Phosphat-Anteils in ^{31}P NMR-Spektroskopie dargestellt. Die wesentlichen Erkenntnisse sind, dass bei PDA kein Abbau erfolgt und dass der Abbau von APdA-2 schneller erfolgt als bei APdA-1.

[00123] Dies zeigt, dass die erfindungsgemäßen Monomere abbaubar sind, weil diese im Gegensatz zu PDA Aminosäuren aufweisen. Dies zeigt zudem, dass das Abbauverhalten über den Rest R2 beinflussbar ist, da APdA-1 und APdA-2 bis auf diesen Rest R2 ident ausgeführt sind.

[00124] Bei APdA-1 gilt R1 = Me und bei APdA-2 gilt R1 = H. Die Methyl-Gruppe des APdA-1 zeigt somit einen abschirmenden Effekt, welcher das Lösen der NH-Bindung der Aminosäure am Phosphoratom verzögert.

[00125] Als Vergleich wurde der obige Abbauversuch auch bei einem pH- Wert von 3,0 durchgeführt, wobei dabei ein rascher Abbau von PDA und APdA-2 und ein langsamerer Abbau bei APdA-1 beobachtet wurde.

[00126] Wie bereits oben kurz beschrieben wurde die hydrolytische Stabilität der Monomere in D_2O (1 M HEPES-Puffer, 37 °C) bei pH 7,4 gemessen (Fig. 16). Das ^{31}P-NMR-Resonanzsignal blieb für das keine Aminosäure enthaltende PdA-Monomer während des beobachteten Zeitraums

von 229 Tagen unverändert, was auf eine beträchtliche Hydrolysebeständigkeit dieser Verbindung hindeutet. Unterdessen zeigten die aminosäurehaltigen Monomere eine klare Hydrolyse durch Spaltung der P-NH-Bindungen, um die Phosphatspitzen bei 1,5 ppm zu ergeben. Dies ist in Fig. 17 ersichtlich, welche den Abbau von APdA-2 bei pH 3.0 zeigt. Das Phosphorsignal des Monomers bei 17 ppm nimmt mit der Zeit ab, während das neue Signal des Phosphats bei 1,5 ppm entsteht. Nach 23 Tagen war das Monomer vollständig zu den entsprechenden Phosphatprodukten abgebaut.

[00127] Die Phosphat- und Aminosäureabbauprodukte wurden auch durch MS- Spektrometrie bestätigt. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die Hydrolysegeschwindigkeit für APdA-2 schneller ist als für APdA-1 (Fig. 16), was dem abschirmenden Effekt des Methyl-α-Substituenten zugeschrieben wird. Zudem wurde wir auch die Hydrolyse bei pH 3,0 (1 M Citronensäure/D_2O) untersucht. Bei diesem pH-Wert wurde für alle Monomere eine beträchtliche Beschleunigung der Hydrolyse beobachtet (Fig. 18). Eine Reihe von biomedizinischen Anwendungen erfordern Polymermaterialien, die bei niedrigerem pH-Wert abgebaut werden, was diesen beobachteten Abbau zu einer interessanten Eigenschaft macht.

Repräsentatives Verfahren für die Thiol-en/in- Massenpolymerisation von Monomeren

[00128] Die Monomere APdA-1, APdA-2 und PDA wurden einer Photopolymerisation mit einem stöchiometrischen Verhältnis mit dem üblicherweise verwendeten Trithiol (1,1,1-Tris-(hydroxymethyl)-propan-tris-(3-mercaptopropionat) (TMPMP) unterzogen.

[00129] Das gemäß Beispiel 1 erhaltene Produkt mit der Bezeichnung APdA-1 (648 mg, 1,9 mmol), Trimethylolpropantris(3-mercaptopropionat) (1,0 g, 2,5 mmol) und TPO-L (25.0 mg, 1,5 Gew.-%) wurden homogen gemischt. Dann wurde die Mischung unter UV-Licht bei 365 nm für 1 h gehärtet, was ein vernetztes Harz ergab.

[00130] Das gemäß Beispiel 2 erhaltene Produkt mit der Bezeichnung APdA-2 (595 mg, 1,9 mmol), Trimethylolpropantris(3-mercaptopropionat) (1,0 g, 2,5 mmol) und TPO-L (24,3 mg, 1,5 Gew.-%) wurden homogen gemischt. Dann wurde die Mischung unter UV-Licht bei 365 nm für 1 h gehärtet, was ein vernetztes Harz ergab.

[00131] Das Vergleichsmonomer PDA (377 mg, 1,9 mmol), Trimethylolpropantris(3-mercaptopropionat) (TMPMP) (1,0 g, 2,5 mmol) und TPO-L (21 mg, 1,5 Gew.-%) wurden homogen gemischt. Dann wurde die Mischung im UV-Reaktor bei 365 nm für 1,5-2 h gehärtet, was ein vernetztes Harz ergab.

[00132] Die Monomerumwandlung (MC) wurde durch RT-FTIR-Spektroskopie analysiert, bei der die Reaktion von einer Abnahme der Alkinbande verfolgt wurde bei 2130 cm-1. Zusätzlich kann der Schwund der Thioleinheiten (2570 cm-1) und die Bildung von Vinylsulfidgruppen (2095 cm-1) als Zwischenprodukte nachgewiesen werden. APdA-1 (Gly-APdA) und APdA-1 (Ala-APdA) zeigen einen etwas höheren endgültigen MC als PdA. Die Photokinetik kann durch photoDSC mit 5 Gew.-% TPO-L als Initiator gemessen werden. Die drei Monomere zeigten alle eine angemessene Härtungskinetik mit tmax zwischen 8,6 und 9,7 Sekunden. Die mechanischen Masseneigenschaften der resultierende Polymere wurden analysiert und in sind in untenstehender Tabelle 1 dargestellt. Die Werte sind vergleichbar mit ähnlichen Thiol-in-basierten Polymeren mit TMPMP, können aber wie vermutet wird durch die Verwendung alternativer Thiol-Comonomere deutlich verbessert werden.

Monomer	t_{max}/S	MC/%	η/mPa s	T_g/ °C
PdA	8.97 ± 0.09	89.6 ± 2.0	62	27
Gly-APdA	9.74 ± 0.19	94.9 ± 0.38	321	30
Ala-APdA	8.56 ± 0.17	92.5 ± 0.71	257	33

[00133] Tabelle 1. Die photochemischen Eigenschaften und Volumeneigenschaften der Thiol-in-Polymere

[00134] Um die Anwendbarkeit der Monomere für die Photopolymerisation zu demonstrieren, wurden Proben für die Multiphotolithographie (MPL) vorbereitet. Dazu wurde ein 30 x 30 x 1,6 µm3 großes Gitter mit einem Lithographieaufbau hergestellt. Die Gitterseitenwände bestehen aus 4 teilweise überlappenden Anregungsvoxeln (jeweils ~0,5 µm Höhe), die zur Verbesserung der Stabilität übereinander geschrieben sind. MPL wurde mit einer Anregungsleistung von 31 GW/cm2 und einer Schreibgeschwindigkeit von 7 µm/s (Anregungswellenlänge: 515 nm fs-gepulst) durchgeführt, wobei jedes Voxel zweimal beleuchtet wurde.

[00135] Dieser Versuch diente dazu, um zu bestätigen, dass die erfindungsgemäßen Monomere mittels 3D-Druck zu polymerisierten dreidimensionalen Strukturen druckbar sind.

Massenverlust der polymerisierten Monomere

[00136] Der Abbau des durch Polymerisierung der Monomere gewonnenen Feststoffes (Polymers) wurde in Massenverluststudien untersucht. Ausgehärtete Probenscheiben wurden zuerst in EtOAc eingeweicht, um alle nicht umgesetzten Monomere zu extrahieren, und dann getrocknet, um den m_0-Wert aufzuzeichnen. Dann wurden die Probenscheiben in Pufferlösungen eingelegt und bei 37 °C inkubiert (Probe nichtgerührt). In regelmäßigen Zeitabständen wurden die Proben entnommen, getrocknet und ihr Gewicht aufgezeichnet (dreifach). Aus diesen Daten wurde der Massenabbau berechnet.

[00137] Fig. 19 zeigt Diagramme von Massenverlusttest (Triplikate) von Festkörpern bei 37 °C in Prozent der Ausgangsmasse m_0 bei pH 7,4 (a) und pH 3,0 (b). Während das Polymer auf Basis von PDA bei pH 7,4 und pH 3,0 stabil ist, zeigen die Polymere auf Basis von APdA-1 und APdA-2 einen allmählichen, nahezu linearen Massenverlust.

[00138] Bei den Proben, die APdA-1 (Ala-APdA) und APdA-2 (Gly-APdA) enthielten, wurde eine nahezu lineare Abnahme der Masse und damit ein Abbau der Probe beobachtet. Der Abbau des Feststoffmaterials zeigt den gleichen Trend wie der zuvor beschriebene Monomerabbau in Lösung in der Reihenfolge mit dem Alkinphosphorodiamidat PDA < APdA-1 < APdA-2. Tatsächlich zeigt das von dem keine Aminosäuren enthaltenden Monomer PDA abgeleitete Feststoffmaterial nur einen sehr minimalen Abbau im gemessenen Zeitrahmen und unter den gemessenen Bedingungen. Diese Beobachtung legt nahe, dass die potentiell hydrolysierbaren Esterbindungen des TMPMP sowie die NH-Bindung von PDA unter diesen milden Bedingungen in diesem Polymersystem hochgradig stabil sind. Interessant, während der Abbau der reinen Monomere bei pH 3,0 stark beschleunigt wird, hat der pH- Wert wenig Einfluss auf den Abbauprozess der Polymere. Diese Beobachtung deutet auf eine sehr geringe Diffusionsrate des Lösungsmittels in die Materialien hin. Die nahezu lineare Natur des Abbau-Prozesses, gekoppelt mit der annähernden pH-Unabhängigkeit der Abbauraten, legt einen Oberflächenerosionsmechanismus für diese Polymersysteme nahe. Oberflächenerosion, im Allgemeinen ausgedrückt durch einen linearen Massenverlust im Laufe der Zeit, ist eine äußerst wünschenswerte, aber selten erreichte Eigenschaft für biologisch abbaubare Materialien, die als Biomaterialien verwendet werden sollen.

[00139] Ein solches Verhalten bewirkt einen gleichmäßigeren und somit vorhersagbaren Verlust von mechanischen Eigenschaften und eine gleichmäßigere und somit vorhersagbarere Freisetzung von Bioaktivstoffen, wenn die Polymere für Abgabezwecke verwendet werden.

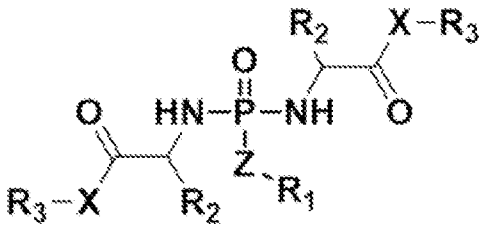
[00140] Zusammenfassend wurde eine neue Art von hydrolytisch spaltbaren Phosphoramidat-Monomeren mit Aminosäureverknüpfungen erfunden. Es wurde ermittelt, dass die Aminosäuren bei pH 7,4 schnell vom Phosphat abgespalten werden, ein Prozess, der bei saurem pH weiter beschleunigt wird. Die Photopolymerisation kann in Kombination mit bekannten trifunktionellen Thiolen vorgenommen werden und es wurde demonstriert, dass diese 3D-MPL-schreibfähig sind. Es wurde beobachtet, dass die gehärteten Polymere lineare, pH-unabhängige Massenverlustprofile aufweisen, was auf einen Oberflächenerosionsmechanismus hindeutet, dessen Geschwindigkeit durch die Wahl der Aminosäure eingestellt werden kann. Diese Eigenschaft in Kombination mit der guten Zytokompatibilität der Materialien und der endogenen Natur der Hauptabbau-

produkte macht diese Materialien unter anderem für die zukünftige Entwicklung als abbaubare biologische Gerüste von großem Interesse.

Patentansprüche

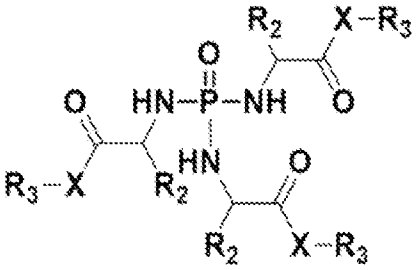
1. Polymerisierbares Monomer, **dadurch gekennzeichnet**, dass dieses exakt ein Phosphoratom besitzt, wobei am Phosphoratom ein Sauerstoffatom mit Doppelbindung vorliegt und wobei am Phosphoratom zwei oder drei idente Aminosäuren jeweils über eine NH-Gruppe gebunden sind, wobei im Fall von zwei identen Aminosäuren an der verbleibenden Bindungsstelle des Phosphoratoms ein Rest R1 gebunden ist, wobei jede Aminosäure benachbart zur NH-Gruppe einen Aminosäurerest R2 aufweist und wobei die Hydroxygruppe der Carboxygruppe der Aminosäure durch X-R3 ersetzt ist, wobei R3 ein weiterer Rest ist und wobei X ausgewählt ist aus O, NH, S, und CH_2 und wobei zumindest der Aminosäurerest R2 oder der Rest R3 eine polymerisierbare Gruppe umfasst.

2. Polymerisierbares Monomer nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass dieses die Strukturformel



aufweist, wobei X bevorzugt für O, NH oder S steht und Z für O, NH oder S steht.

3. Polymerisierbares Monomer nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass dieses die Strukturformel



aufweist, wobei X bevorzugt für O, NH oder CH_2 steht.

4. Polymerisierbares Monomer nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass R2 die Seitenkette von Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin oder Valin ist.

5. Polymerisierbares Monomer nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass R2 die Seitenkette einer nichtnatürlichen Aminosäure ist.

6. Polymerisierbares Monomer nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass R3 eine polymerisierbare Gruppe umfasst.

7. Verfahren zur Herstellung eines Polymers unter Verwendung von polymerisierbaren Monomeren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die polymerisierbaren Monomere direkt über deren polymerisierbare Gruppen vernetzt werden.

8. Verfahren zur Herstellung eines Polymers unter Verwendung von polymerisierbaren Monomeren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die besagten polymerisierbaren Monomere in Gegenwart zumindest einer zweiten Art von Monomeren zu Copolymeren polymerisiert werden.

9. Verwendung von polymerisierbaren Monomer nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass diese im nicht-polymerisierten Zustand als Flüssigkeit in einer Vorrichtung zum 3D-Druck, insbesondere einer Vorrichtung zum Photopolymerisations-3D-Druck oder zur Multi-Photon- Lithographie, vorliegen und zu einer 3D Struktur oder einem 3D Objekt ausgehärtet werden.

Hierzu 6 Blatt Zeichnungen

Fig. 1

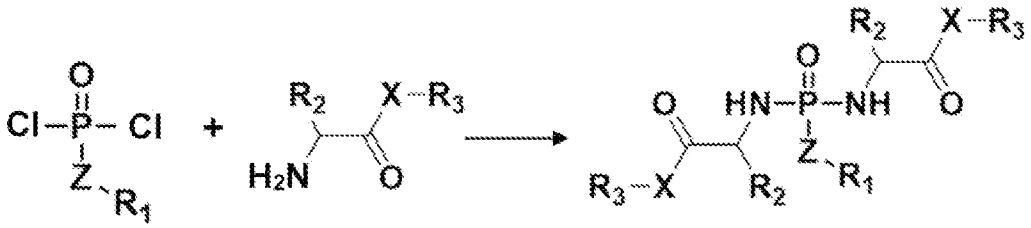


Fig. 2

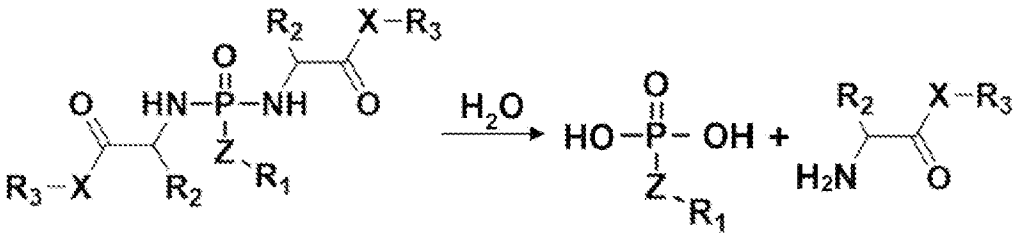


Fig. 3

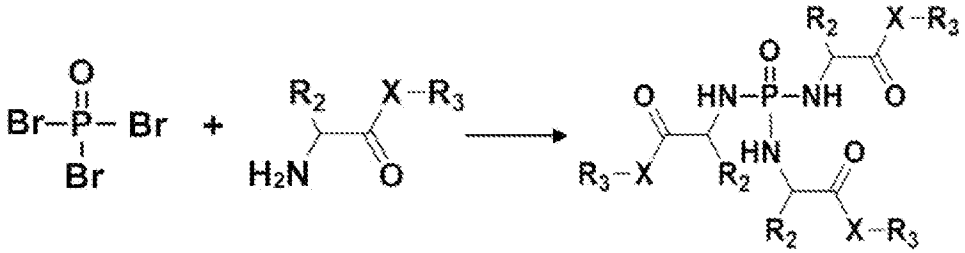


Fig. 4

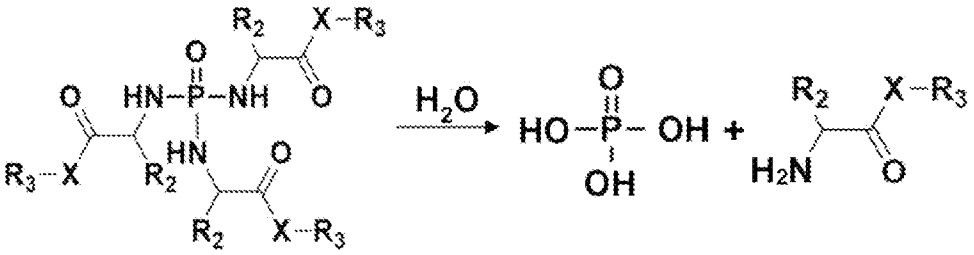
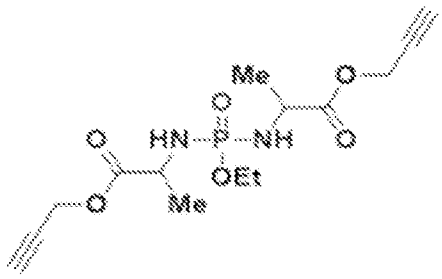
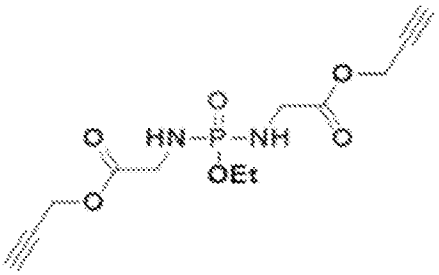


Fig. 5



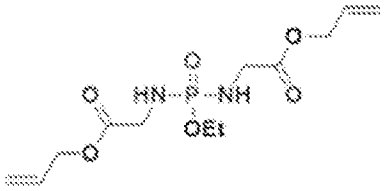
APdA 1

Fig. 6



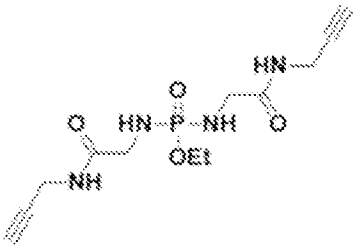
APdA 2

Fig. 7



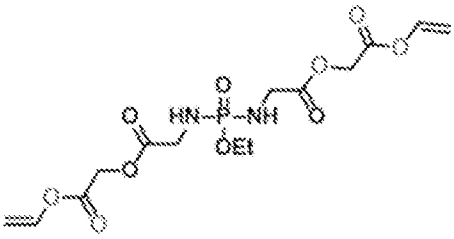
APdA 3

Fig. 8



APdA 4

Fig. 9



APdA 5

Fig. 10

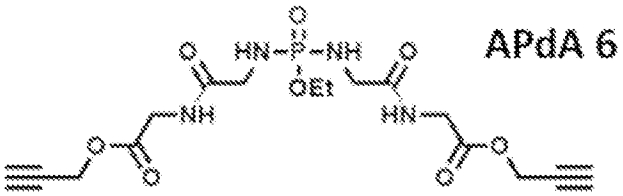


Fig. 11

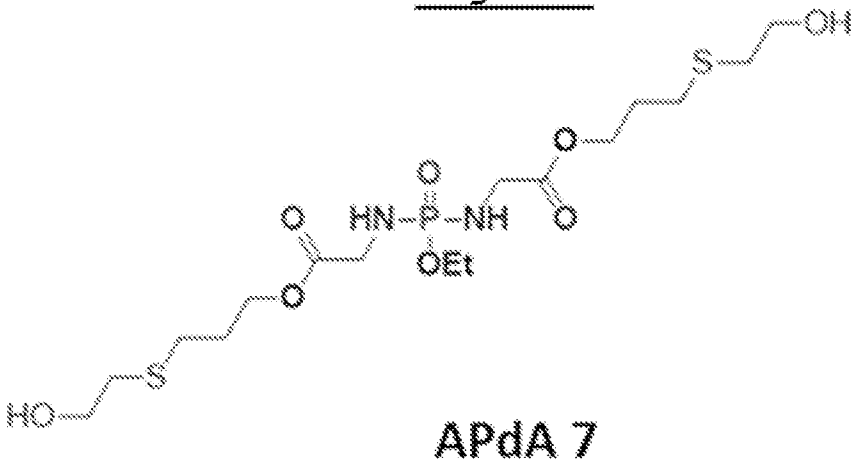


Fig. 12

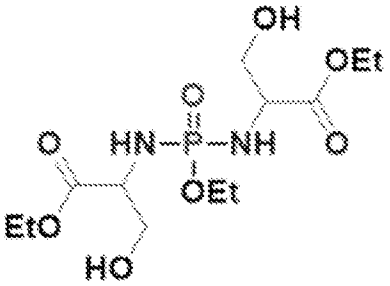
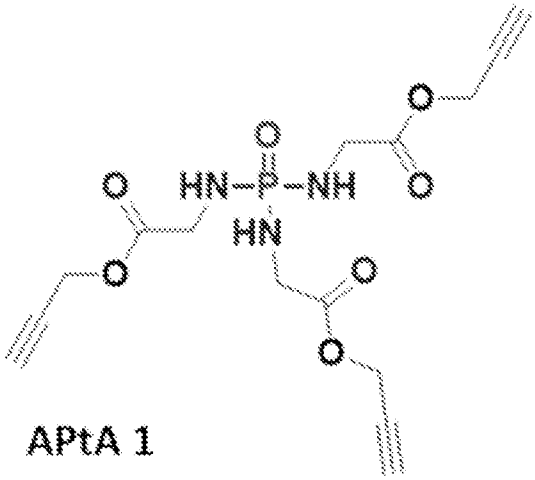
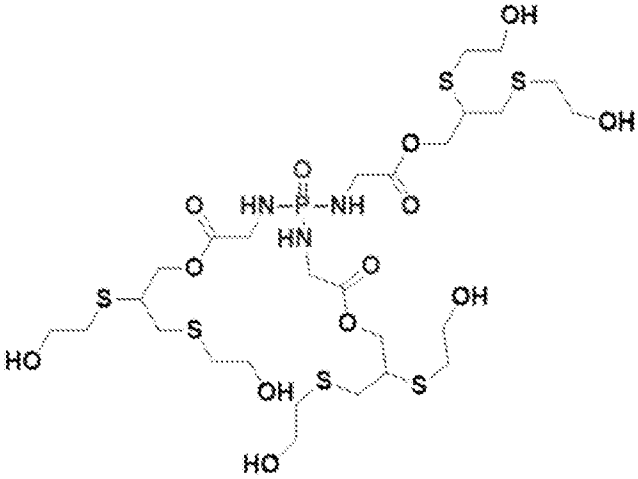


Fig. 13



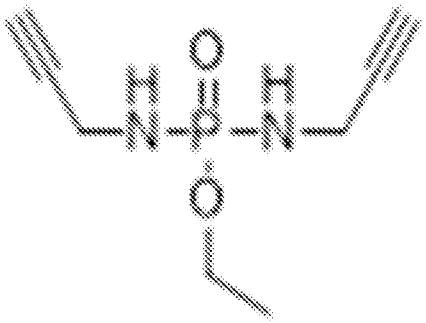
APtA 1

Fig. 14



APtA 2

Fig. 15



PDA

Fig. 16

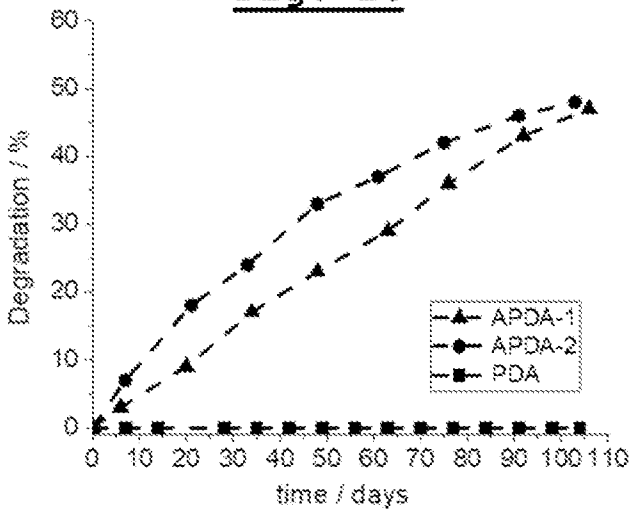


Fig. 17

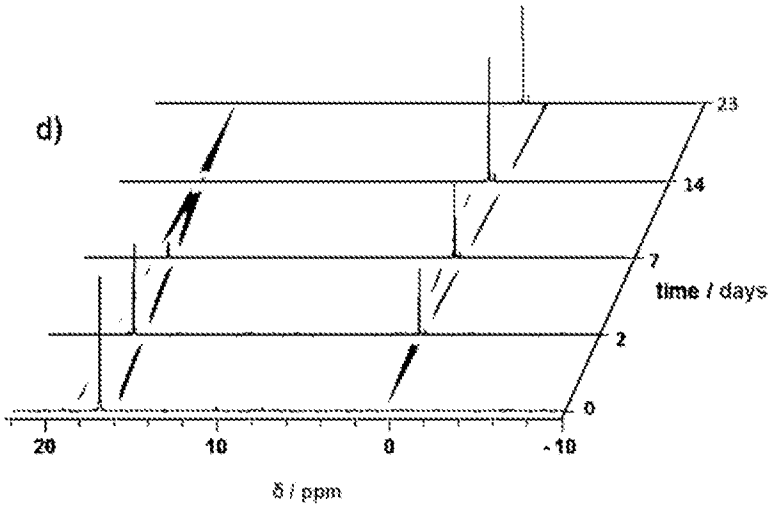


Fig. 18

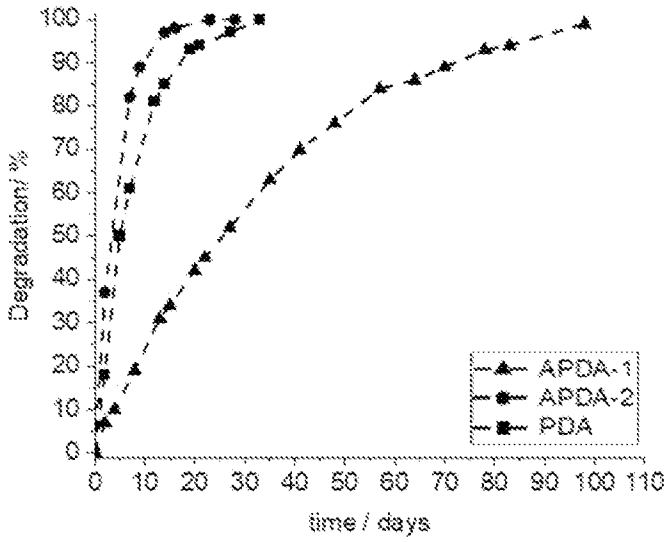
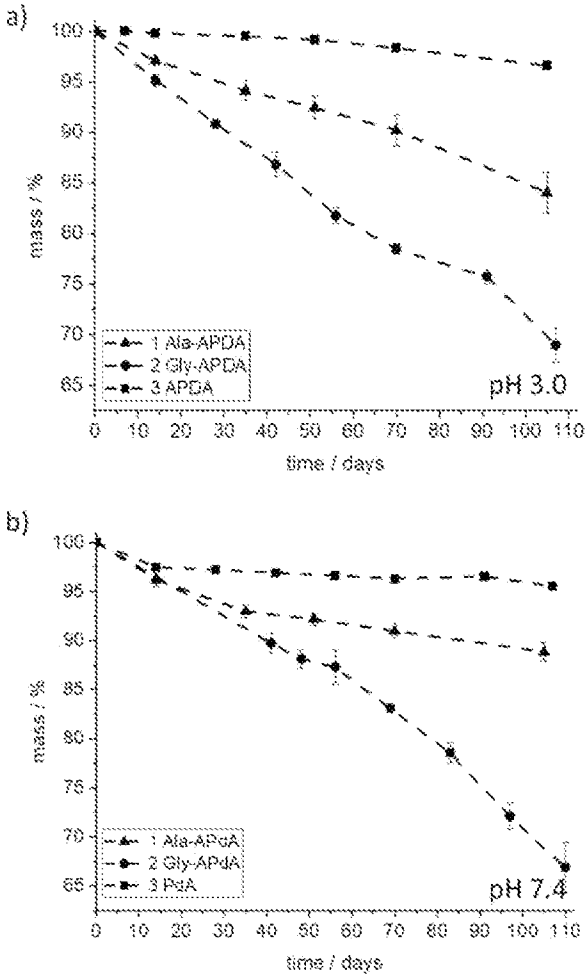

Degradation / %
time / days
APDA-1
APDA-2
PDA

Fig. 19


a)
mass / %
time / days
1 Ala-APDA
2 Gly-APDA
3 APDA
pH 3.0
b)
mass / %
time / days
1 Ala-APdA
2 Gly-APdA
3 PdA
pH 7.4