

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101568557 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 01

(21) 申请号 200780047574. 2
 (22) 申请日 2007. 12. 04
 (30) 优先权数据
 60/871, 256 2006. 12. 21 US
 11/856, 140 2007. 09. 17 US
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2009. 06. 22
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/US2007/086339 2007. 12. 04
 (87) PCT申请的公布数据
 W02008/140599 EN 2008. 11. 20
 (73) 专利权人 3M 创新有限公司
 地址 美国明尼苏达州
 (72) 发明人 卡尔·E·本松 查尔斯·M·利尔
 乔治·G·I·摩尔
 拉胡尔·R·沙阿
 (74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
 责任公司 11219
 代理人 郇春艳 樊卫民
 (51) Int. Cl.
 C08F 8/32 (2006. 01)
 G01N 33/68 (2006. 01)
 C07C 323/52 (2006. 01)

(56) 对比文件
 US 4035316 , 1977. 07. 12, 说明书第 3 栏第 47-50 行, 第 5 栏第 49-59 行, 第 6 栏第 49-57 行.
 US 4035316 , 1977. 07. 12, 说明书第 3 栏第 47-50 行, 第 5 栏第 49-59 行, 第 6 栏第 49-57 行.
 S. Margel et al. Peptide, protein, and cellular interactions with self-assembled monolayer model surfaces. 《Journal of Biomedical Materials Research》. 1993, 第 27 卷 1463-1476.
 Glen E. Fryxell et al. Nucleophilic Displacements in Mixed Self-Assembled Monolayers. 《Langmuir》. 1996, 第 12 卷 (第 21 期), 5064-5075.
 Glen E. Fryxell et al. Nucleophilic Displacements in Mixed Self-Assembled Monolayers. 《Langmuir》. 1996, 第 12 卷 (第 21 期), 5064-5075.

审查员 张成龙

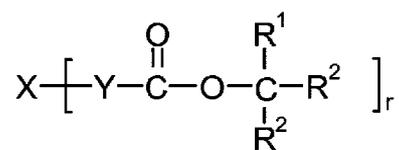
权利要求书 4 页 说明书 19 页

(54) 发明名称
 用于胺捕集的表面结合氟化酯

(57) 摘要
 本发明描述了一种将含氨基材料固定至基底的方法。所述方法涉及提供具有两个反应基团的系链化合物: 基底反应性基团和氟代烷氧基羰基。所述方法还涉及通过使所述系链化合物的所述基底反应性基团与所述基底表面上的互补官能团反应来制备连接基底的系链基团。所述连接基底的系链基团具有氟代烷氧基羰基, 所述氟代烷氧基羰基可与含氨基材料反应, 以生成将所述含氨基材料连接至所述基底的固定基团。

CN 101568557 B

1. 一种将含氨基材料固定至基底的方法,所述方法包括:
选择由如下化学式 I 表示的系链化合物:



I

其中

X 为选自以下基团的基底反应性官能团:羧基、卤代羰基、卤代羰氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基、叔氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团;

Y 为二价基团,所述二价基团包括:亚烷基、杂亚烷基、亚芳基或它们的组合,并且任选地还包括:羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、 $-\text{NR}^3-$ 或它们的组合;

R^1 选自氢、氟、烷基或具有 1-4 个碳原子的低级的氟烷基;

R^2 为具有 1-4 个碳原子的低级氟烷基;

R^3 为氢、烷基、芳基或芳烷基;

当 X 为一价基团时 r 等于 1,或当 X 为二价基团时 r 等于 2;并且

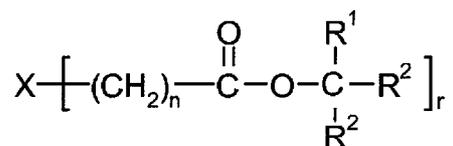
由化学式 I 表示的所述系链化合物是未取代的,或者被卤素、烷基、烷氧基或它们的组合取代;

提供基底,所述基底具有能够与所述系链化合物的基团 X 反应的互补官能团;

制备连接基底的系链基团,通过使基团 X 与所述基底上的所述互补官能团反应以生成离子键或共价键来实现;以及

使含氨基材料与所述连接基底的系链基团的氟代烷氧基羰基反应,以生成将所述含氨基材料连接至所述基底的固定基团。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述系链化合物具有如下化学式 Ic:



Ic

其中 n 为 1 至 20 的整数。

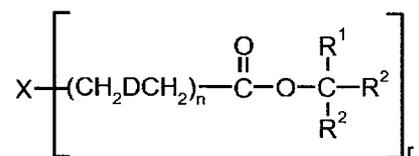
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 Y 为亚烷基,或者 Y 包含连接至至少一个其他基团的第一亚烷基,所述其他基团选自杂亚烷基、亚芳基、第二亚烷基、羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、硫基、 $-\text{NR}^3-$ 或它们的组合。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 Y 为杂亚烷基,或者 Y 包含连接至至少一个其他基团的第一杂亚烷基,所述其他基团选自亚烷基、亚芳基、第二杂亚烷基、羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、硫基、 $-\text{NR}^3-$ 或它们的组合。

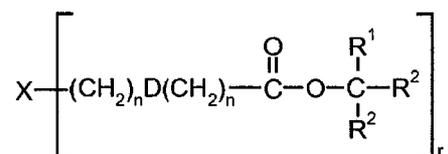
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 Y 为亚芳基,或者 Y 包含连接至至少一个其他基团的第一亚芳基,所述其他基团选自亚烷基、杂亚烷基、第二亚芳基、羰基、羰氧基、羰基亚胺

基、氧基、硫基、 $-\text{NR}^3-$ 或它们的组合。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述系链化合物具有如下化学式 Id 或化学式 Ie :



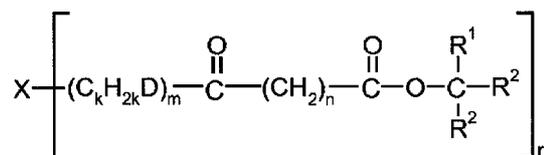
Id



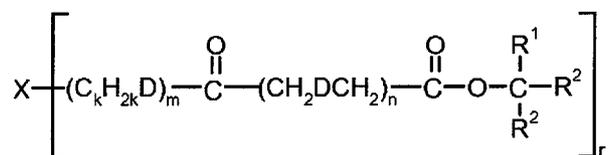
Ie

其中 n 为 1 至 20 的整数, D 为氧基、硫基或 $-\text{NH}-$ 。

7. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述系链化合物具有如下化学式 If 或化学式 Ig :



If



Ig

其中

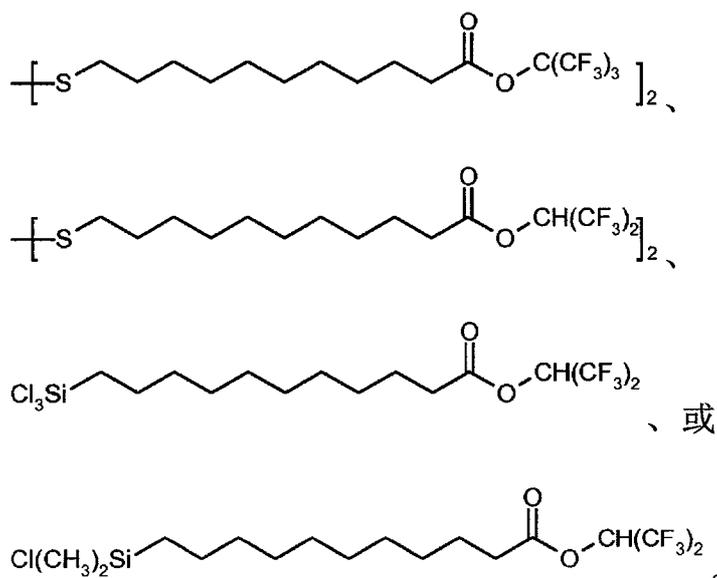
D 为氧基、硫基或 $-\text{NH}-$;

m 为 1 至 15 的整数 ;

k 为 2 至 4 的整数 ; 并且

n 为 1 至 20 的整数。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述系链化合物选自



9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述基底上的所述互补官能团选自:羟基、巯基、芳族伯氨基、芳族仲氨基、脂族仲氨基、叠氮基、羧基、羧酸酐、异氰酸酯、卤代羰基、卤代羰氧基、丙烯酸酯、硅烷醇或脞。

10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述含氨基材料为含氨基分析物、氨基酸、肽、DNA、RNA、蛋白质、酶、细胞器、免疫球蛋白或它们的片段。

11. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述含氨基材料为抗体,并且所述抗体还结合至抗原。

12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述含氨基材料为抗原,并且所述抗原还结合至抗体。

13. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述含氨基材料为免疫球蛋白。

14. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述含氨基材料还结合至细菌。

15. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 R^1 为氢或 $-\text{CF}_3$,并且每个 R^2 为 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

16. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述互补官能团选自:羟基、巯基、芳族伯氨基、芳族仲氨基、脂族仲氨基、叠氮基、羧基、羰氧基羰基、异氰酸酯、卤代羰基、卤代羰氧基、硅烷醇、氢化甲硅烷基或脞。

17. 一种包括基底的制品,所述基底包含:

(a) 由如下化学式 IV 表示的连接的系链基团:



所述系链基团包含氟代烷氧基羰基;以及

(b) 由如下化学式 V 表示的连接的固定基团:



其中

U 相当于基底反应性官能团 X 与所述基底表面上的互补基团 G 的反应产物,其中 X 选自:羧基、卤代羰基、卤代羰氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基、叔氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团;

Y 为二价基团,所述二价基团包括:亚烷基、杂亚烷基、亚芳基或它们的组合,并且可任

选地还包括：羰基、羧基、羰基亚胺基、氧基、 $-NR^3-$ 或它们的组合；

R^1 选自氢、氟、烷基或具有 1-4 个碳原子的低级的氟烷基；

R^2 为具有 1-4 个碳原子的低级的氟烷基；

R^3 为氢、烷基、芳基或芳烷基；

T 相当于化学式为 $T-NHR^4$ 的含伯氨基或仲氨基的材料去掉氨基 $-NHR^4$ 的剩余部分；并且

R^4 选自氢、烷基或连接至基团 T 的环结构的一部分。

18. 根据权利要求 17 所述的制品，其中 T 为生物含氨基材料的剩余部分。

19. 根据权利要求 18 所述的制品，其中 T 还与第二生物材料相连。

20. 根据权利要求 17 所述的制品，所述基底还包含未反应的互补基团 G。

用于胺捕集的表面结合氟化酯

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求提交于 2006 年 12 月 21 日的美国临时专利申请 No. 60/871, 256 和提交于 2007 年 9 月 17 日的美国专利 No. 11/856, 140 的优先权, 这两个专利的公开内容全文以引用方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明描述了用于将含氨基材料固定在基底上的方法。

背景技术

[0004] 固定在基底表面上的含氨基材料 (例如含氨基的被分析物、氨基酸、DNA、RNA、蛋白质、细胞、组织、细胞器、免疫球蛋白或它们的片段) 可用于许多应用。例如, 固定的生物含氨基材料可用于疾病或遗传缺陷的医学诊断、生物分离或多种生物分子的检测。含氨基材料的固定通常通过氨基与共价连接至基底表面的反应性官能团的反应实现。

[0005] 具有氨基反应性官能团的基底可以通过使用含氨基反应性官能团的聚合物材料的溶液涂覆基底来制备。作为另外一种选择, 具有氨基反应性官能团的基底可以通过使用含胺反应性官能团的单体溶液涂覆基底, 然后使该单体聚合来制备。示例性的氨基反应性单体包括 (例如) N-[(甲基)丙烯酰]琥珀酰亚胺和乙烯基吡内酯。含氨基材料可以与 N-酰氧基琥珀酰亚胺基团反应, 从而取代 N-羟基琥珀酰亚胺并形成酰胺。含氨基材料可与环吡内酯反应, 从而打开环结构。

[0006] 虽然含反应性官能团 (例如 N-酰氧基琥珀酰亚胺基团或二氢唑酮基团) 的聚合物表面能够容易地与含伯氨基或仲氨基的材料反应, 但此类反应性官能团可能会受到许多不利条件的影响。例如, 与生物含氨基材料的很多反应都在稀释的水溶液中进行。已知在这些条件下, N-酰氧基琥珀酰亚胺官能团将发生快速水解。这种竞争反应可能会导致含氨基材料不能完全地或有效地固定在基底上。

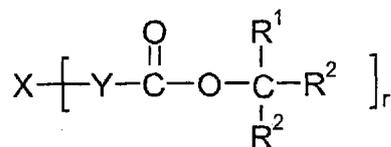
[0007] 虽然吡内酯官能团对水解更加稳定, 但是除乙烯基之外, 难以合成与任何聚合型基团连接的吡内酯。所得的聚合物材料具有直接连接至聚合物主链的氨基反应性官能团。在一些应用中, 这可能使含氨基材料难以充分地靠近胺反应基团以便有效固定。

发明内容

[0008] 本发明提供了在基底上固定含氨基材料的方法, 以及包含固定的含氨基材料的制品。更具体地讲, 使用具有两个反应基团的系链化合物来形成将含氨基材料连接至基底的固定基团。系链化合物的第一反应基团能够与基底上的互补基团反应, 并且第二反应基团能够与含伯氨基或仲氨基的材料反应。

[0009] 将含氨基材料固定至基底上的方法包括选择由化学式 I 表示的系链化合物。

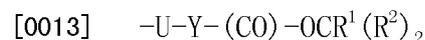
[0010]



I

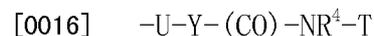
[0011] 在化学式 I 中, X 为选自以下基团的基底反应性官能团: 羧基、卤代羰基、卤代羰氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基、叔氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团。基团 Y 为单键, 或为包括亚烷基、杂亚烷基、亚芳基或它们的组合的二价基团。可任选地, 当 Y 为二价基团时, Y 还可以包括羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、 $-\text{NR}^3-$ 或它们的组合。基团 R^1 选自氢、氟、烷基或低级的氟烷基, 并且每个基团 R^2 都为低级的氟烷基。基团 R^3 选自氢、烷基、芳基或芳烷基。当 X 为一价基团时变量 r 等于 1, 或者当 X 为二价基团时变量 r 等于 2。化学式 I 表示的系链化合物可以是未取代的, 或者被卤素、烷基、烷氧基或它们的组合所取代。固定含氨基材料的方法还包括提供具有可与系链化合物的基团 X 反应的互补官能团的基底, 并且通过使基团 X 与基底上的互补官能团反应形成离子键、共价键或它们的组合来生成连接基底的系链基团。该方法还涉及使含氨基材料与连接基底的系链基团的氟代烷氧羰基反应, 以形成将含氨基材料连接至基底的固定基团。

[0012] 在另一方面, 本发明还提供了制品。制品包括具有如下基团的基底: (a) 由如下化学式 IV 表示的含氟代烷氧羰基的连接系链基团:



[0014] (IV)

[0015] 以及 (b) 由如下化学式 V 表示的连接固定基团:



[0017] (V)

[0018] 化学式 IV 和 V 中的基团 U 相当于基底反应性官能团 X 与基底表面上的互补基团 G 的反应产物。基底反应性官能团 X 选自: 羧基、卤代羰基、卤代羰氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基、叔氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团。化学式 IV 和 V 中的基团 Y 为单键, 或为包括亚烷基、杂亚烷基、亚芳基或它们的组合在内的二价基团。可任选地, 当 Y 为二价基团时, Y 还可以包括羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、 $-\text{NR}^3-$ 或它们的组合。在化学式 IV 中, 基团 R^1 选自氢、氟、烷基或低级的氟烷基, 并且每个基团 R^2 都为低级的氟烷基。基团 R^3 选自氢、烷基、芳基或芳烷基。化学式 V 中的基团 T 相当于化学式为 $\text{T}-\text{NHR}^4$ 的含伯氨基或仲氨基的材料去掉化学式为 $-\text{NHR}^4$ 的氨基后的剩余部分。基团 R^4 选自氢、烷基或连接至基团 T 的环结构的一部分。

[0019] 术语“一”、“一个”和“该”与“至少一种”可互换使用, 指一种或多种被描述的元素。

[0020] 术语“酰基”指化学式为 $-(\text{CO})\text{R}$ 的一价基团, 其中 R 为烷基, 并且其中本文所用的 (CO) 表示碳以双键与氧连接。

[0021] 术语“酰氧基”指化学式为 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}$ 的一价基团, 其中 R 为烷基。

[0022] 术语“酰氧基甲硅烷基”指酰氧基连接至 Si 的一价基团（即 Si-O(CO)R，其中 R 为烷基）。例如，酰氧基甲硅烷基可以化学式 $-\text{Si}[\text{O}(\text{CO})\text{R}]_{3-n}\text{L}_n$ 表示，其中 n 为 0 至 2 的整数，并且 L 为卤素或烷氧基。具体的例子包括 $-\text{Si}[\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3]_3$ 、 $-\text{Si}[\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3]_2\text{Cl}$ 或 $-\text{Si}[\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3]\text{Cl}_2$ 。

[0023] 术语“烷氧基”指化学式为 -OR 的一价基团，其中 R 为烷基。

[0024] 术语“烷氧羰基”指化学式为 -(CO)OR 的一价基团，其中 R 为烷基。

[0025] 术语“烷氧基甲硅烷基”指烷氧基连接至 Si 的一价基团（即 Si-OR，其中 R 为烷基）。例如，烷氧基甲硅烷基可以化学式 $-\text{Si}(\text{OR})_{3-n}(\text{L}^a)_n$ 表示，其中 n 为 0 至 2 的整数，并且 L^a 为卤素或酰氧基。具体的例子包括 $-\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$ 、 $-\text{Si}(\text{OCH}_3)_2\text{Cl}$ 或 $-\text{Si}(\text{OCH}_3)\text{Cl}_2$ 。

[0026] 术语“烷基”指作为烷烃基的一价基团，并且包括直链基团、支链基团、环状基团或它们的组合。所述烷基通常具有 1 至 30 个碳原子。在一些实施例中，所述烷基包含 1 至 20 个碳原子、1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子。烷基的例子包括（但不限于）：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、环己基、正庚基、正辛基和乙基己基。

[0027] 术语“烷基二硫化物”指化学式为 -SSR 的一价基团，其中 R 为烷基。

[0028] 术语“亚烷基”指为烷烃基团的二价基团。亚烷基可以为直链、支链、环状或它们的组合。亚烷基通常具有 1 至 200 个碳原子。在一些实施例中，亚烷基包含 1 至 100、1 至 80、1 至 50、1 至 30、1 至 20、1 至 10 或 1 至 4 个碳原子。亚烷基的自由基中心可以在同一个碳原子上（即次烷基）或在不同的碳原子上。

[0029] 术语“芳烷基”指为化合物 R-Ar 的一价基团，其中 Ar 为芳族碳环基团，R 为烷基。

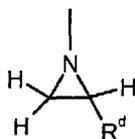
[0030] 术语“芳基”指为碳环芳族化合物的一价基团。芳基可以具有一个芳族环，或可以包含连接或稠合至芳族环的最多 5 个其他碳环。其他碳环可以是芳族的、非芳族的或它们的组合。芳基的例子包括（但不限于）：苯基、联苯基、三联苯基、萸基、萘基、蒽基、蒽醌基、菲基、蒽基、芘基、茈基和芴基。

[0031] 术语“亚芳基”指为碳环芳族化合物的二价基团。亚芳基可以具有一个芳族环，或可以包含连接或稠合至芳族环的最多 5 个其他碳环。其他碳环可以是芳族的、非芳族的或它们的组合。示例性亚芳基具有 1、2 或 3 个芳族环。例如，亚芳基可以为亚苯基。

[0032] 术语“叠氮基”指化学式为 $-\text{N}_3$ 的基团。

[0033] 术语“氮丙啶基”指化学式为

[0034]



[0035] 的氮丙啶的环状一价基团，其中 R^c 为氢或烷基。

[0036] 术语“苯并三唑基”指苯环稠合至三唑基的一价基团。苯并三唑基的化学式为 $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3-$ 。

[0037] 术语“羰基”指化学式为 $-(\text{CO})-$ 的二价基团。

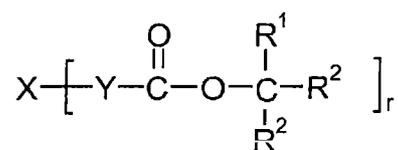
[0038] 术语“羰基亚胺基”指化学式为 $-(\text{CO})\text{NR}^a-$ 的二价基团，其中 R^a 为氢、烷基、芳基、芳烷基或环结构的一部分。

- [0039] 术语“羰氧基”指化学式为 $-(CO)O^-$ 的二价基团。
- [0040] 术语“羰氧羰基”指化学式为 $-(CO)O(CO)-$ 的二价基团。此类基团是酸酐化合物的一部分。
- [0041] 术语“羰硫基”指化学式为 $-(CO)S^-$ 的二价基团。
- [0042] 术语“羧基”指化学式为 $-(CO)OH$ 的一价基团。
- [0043] 术语“氰基”指化学式为 $-CN$ 的一价基团。
- [0044] 术语“二硫化物”指化学式为 $-S-S-$ 的二价基团。
- [0045] 术语“氟代烷基”指至少一个氢原子被氟原子取代的烷基。如本文所用,术语“低级的氟烷基”指具有 1、2、3 或 4 个碳原子的氟代烷基。一些示例性的氟代烷基具有一个碳原子,例如 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。
- [0046] 术语“氟代烷氧基”指至少一个氢原子被氟原子取代的烷氧基。
- [0047] 术语“氟代烷氧基羰基”指化学式为 $-(CO)OR^f$ 的一价基团,其中 (CO) 指羰基, R^f 指氟代烷基。
- [0048] 术语“卤代”指氟、溴代、氯代或碘代。
- [0049] 术语“卤代烷基”指至少一个氢原子被选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素取代的烷基。全氟烷基是卤代烷基的子集。
- [0050] 术语“卤代羰基”指化学式为 $-(CO)X$ 的一价基团,其中 X 为选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素原子。
- [0051] 术语“卤代羰氧基”指化学式为 $-O(CO)X$ 的一价基团,其中 X 为选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素原子。
- [0052] 术语“卤代甲硅烷基”指 Si 连接至卤素的基团(即 $Si-X$, 其中 X 为卤素)。例如,卤代甲硅烷基可以化学式 $-SiX_{3-n}(L^b)_n$ 表示,其中 n 为 0 至 2 的整数, L^b 选自烷氧基或酰氧基。一些具体的例子包括基团 $-SiCl_3$ 、 $-SiCl_2OCH_3$ 和 $-SiCl(OCH_3)_2$ 。
- [0053] 术语“杂亚烷基”指作为一个或多个碳原子被硫、氧或 $-NR^c$ 取代的亚烷基的二价基团,其中 R^c 为氢或烷基。杂亚烷基可以是直链的、支链的、环状的或它们的组合,并且可包含最多 400 个碳原子和最多 30 个杂原子。在一些实施例中,杂亚烷基包含最多 300 个碳原子、最多 200 个碳原子、最多 100 个碳原子、最多 50 个碳原子、最多 30 个碳原子、最多 20 个碳原子或最多 10 个碳原子。
- [0054] 术语“羟基”指化学式为 $-OH$ 的基团。
- [0055] 术语“异氰酸酯基”指化学式为 $-NCO$ 的基团。
- [0056] 术语“巯基”指化学式为 $-SH$ 的基团。
- [0057] 术语“氧基”指化学式为 $-O^-$ 的二价基团。
- [0058] 术语“氧基羰基亚胺基”指化学式为 $-O(CO)NR^a-$ 的二价基团,其中 R^a 为氢、烷基、芳基或芳烷基。
- [0059] 术语“氧基羰氧基”指化学式为 $-O(CO)O^-$ 的二价基团。
- [0060] 术语“氧基羰硫基”指化学式为 $-O(CO)S^-$ 的二价基团。
- [0061] 术语“磷酸根”指化学式为 $-OPO_3(R^c)_2$ 的一价基团,其中 R^c 为氢或烷基。
- [0062] 术语“膦酰基”指化学式为 $-PO_3(R^c)_2$ 的连接至碳原子的一价基团,其中 R^c 为氢或烷基。

- [0063] 术语“偶磷基酰胺基”指化学式为 $-\text{NHPO}_3\text{H}_2$ 的一价基团。
- [0064] 术语“芳族伯氨基”指化学式为 $-\text{ArNH}_2$ 的一价基团,其中 Ar 为芳基。
- [0065] 术语“芳族仲氨基”指化学式为 $-\text{ArNR}^b\text{H}$ 的一价基团,其中 Ar 为芳基,并且 R^b 为烷基或芳基。
- [0066] 术语“叔氨基”指连接至碳原子的化学式为 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 的基团,其中 R 为烷基或芳基。
- [0067] 术语“硫基”指化学式为 $-\text{S}-$ 的二价基团。
- [0068] 术语“含氨基材料”指具有伯氨基或仲氨基的材料。含氨基材料可以为生物材料或非生物材料。含氨基材料通常具有连接至伯氨基或仲氨基的亚烷基。
- [0069] 术语“连接基团”指通过基底反应性基团(即根据化学式 I 的系链化合物中的基团 X)与基底表面上的互补官能团反应所形成的基团。
- [0070] 术语“互补官能团”指能够与所述基团反应形成离子键、共价键或它们的组合的基团。互补官能团可以是在基底上能够与根据化学式 I 的系链化合物中的基团 X 反应的基团。互补基团是不等于基团 X 的基团。例如,烯键式不饱和基团的互补官能团不是另一个发生自由基聚合反应的烯键式不饱和基团,而是能够与烯键式不饱和基团反应的不同的基团,例如氢化甲硅烷基或硫醇基。
- [0071] 术语“固定基团”指将含氨基材料连接至基底的基团。连接基团和羰基亚胺基都是固定基团的一部分。
- [0072] 术语“室温”指约 20°C 至约 25°C 或约 22°C 至约 25°C 的温度。
- [0073] 术语“基底”指系链化合物可以与之连接的固相载体。基底可以具有任何可用的形式,包括(但不限于)膜、片材、隔膜、过滤材料、非织造或织造纤维、中空或实心的小珠、瓶、板、管、棒、导管或晶片。基底可以是多孔或无孔的、刚性或柔性的、透明或不透明的、无色或有色的,或者反射性或非反射性的。合适的基底材料包括(例如)聚合物材料、玻璃、陶瓷、金属、金属氧化物、水合金属氧化物或它们的组合。
- [0074] 术语“系链化合物”指具有两个反应基团的化合物,例如根据化学式 I 的化合物。反应基团中的一个(即基底反应性官能团)可以与基底表面上的互补官能团反应而形成连接基底的系链基团。另一个反应基团(即氟代烷氧基羰基)可以与含氨基材料反应。系链化合物的这两个反应基团的反应致使将含氨基材料连接至基底的固定基团形成。
- [0075] 术语“系链基团”和“连接基底的系链基团”可互换使用,指连接至基底的基团,此类基团由系链化合物的基底反应性基团与基底表面上的互补官能团的反应产生。系链基团包含可与含氨基材料反应的氟代烷氧基羰基。
- [0076] 本发明的以上概述并非旨在描述本发明每个公开的实施例或每个实施方案。以下附图和详细说明更具体地举例说明了这些实施例。
- [0077] 本发明的具体实施方式
- [0078] 本发明描述了用于将含氨基材料固定在基底上的方法,以及包含固定在基底上的含氨基材料的制品。使用系链化合物来将含氨基材料连接至基底。系链化合物具有两个反应基团:基底反应性基团和氟代烷氧基羰基基团。通过使系链化合物的基底反应性基团与基底表面上的互补官能团反应形成离子键、共价键或它们的组合来形成连接基底的系链基团。连接基底的系链基团包含氟代烷氧基羰基。连接基底的系链基团的氟代烷氧基羰基与含伯氨基或仲氨基的材料反应以形成将含氨基材料连接至基底的固定基团。

[0079] 系链化合物由如下化学式 I 表示：

[0080]

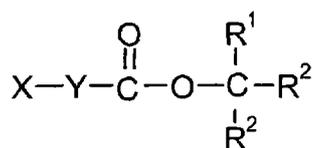


I

[0081] 在化学式 I 中, X 为选自以下基团的基底反应性官能团:羧基、卤代羧基、卤代羧氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基、叔氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团。基团 Y 为单键, 或为包括亚烷基、杂亚烷基、亚芳基或它们的组合在内的二价基团。可任选地, 当 Y 为二价基团时, Y 还可以包括羰基、羧基、羰基亚胺基、氧基、-NR³- 或它们的组合。基团 R¹ 选自氢、氟、烷基或低级的氟烷基; 并且每个基团 R² 都是低级的氟烷基。基团 R³ 选自氢、烷基、芳基或芳烷基。当 X 为一价基团时变量 r 等于 1, 或当 X 为二价基团时变量 r 等于 2。由化学式 I 表示的系链化合物可以是未取代的, 或者被卤素、烷基、烷氧基或它们的组合取代。对于系链化合物的取代基而言, 使用术语“它们的组合”指可以存在多个取代基, 并且任何取代基都可以独立地选自卤素、烷基或烷氧基。

[0082] 基底反应性基团 X 通常不与化学式 I 中的氟代烷氧基羰基反应, 并且可以用来提供与基底的连接。也就是说, 由化学式 I 表示的系链化合物中的基团 X 可以与基底表面上的互补官能团反应来形成连接基底的系链基团, 形成了离子键、共价键或它们的组合。基团 X 可以是一价的或二价的。当 X 为一价的时, 化学式 I 中的 r 等于 1, 并且化合物具有如化学式 Ia 所示的以下结构。

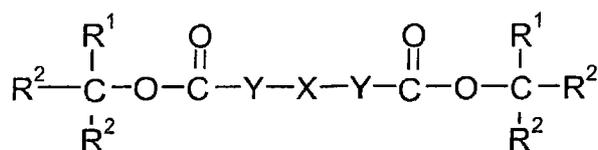
[0083]



Ia

[0084] 合适的一价 X 基团包括:羧基、卤代羧基、卤代羧氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基、叔氨基、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团。当 X 为二价的时, 化学式 I 中的 r 等于 2, 并且化合物具有如化学式 Ib 所示的以下结构。

[0085]



Ib

[0086] 化合物关于 X 对称。二硫化物为示例性的二价 X 基团。

[0087] X 基团通常可以与基底表面上的互补官能团反应而形成离子键、共价键或它们的

组合。适合连接至聚合物基底表面的 X 基团包括：羧基、卤代羰基、卤代羰氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基或叔氨基。适合连接至含金的基底表面的 X 基团包括：巯基、二硫化物或烷基二硫化物。适合连接至含其他金属的基底表面的 X 基团包括：苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团。适合连接至含玻璃或陶瓷的基底，以及连接至含金属氧化物或水合金属氧化物的基底的 X 基团包括：卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基或酰氧基甲硅烷基。

[0088] 由化学式 I 表示的系链化合物包含化学式为 $-(CO)OCR^1(R^2)_2$ 的氟代烷氧基羰基，其中 R^1 选自氢、氟、烷基或低级的氟烷基；每个 R^2 都独立地选自低级的氟烷基。作为 R^1 的合适的烷基通常具有 1 至 10、1 至 6 或 1 至 4 个碳原子。作为 R^1 和 R^2 的合适的低级的氟烷基通常具有 1 至 4 个碳原子。一些示例性的低级的氟烷基具有一个碳原子，例如 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

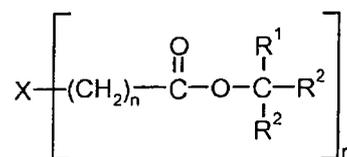
[0089] 在一些示例性的系链化合物中，氟代烷氧基羰基选自 $-(CO)OCH(CF_3)_2$ （其中 R^1 为氢，每个 R^2 为 $-CF_3$ ），或选自 $-(CO)OC(CF_3)_3$ （其中 R^1 和每个 R^2 都为 $-CF_3$ ）。在其他示例性的系链化合物中，氟代烷氧基羰基选自 $-(CO)OCF(CF_3)_2$ ，其中 R^1 为氟代并且 R^2 为 $-CF_3$ 。

[0090] 由化学式 I 表示的系链化合物中的基团 Y 为单键，或为包括亚烷基、杂亚烷基、亚芳基或它们的组合在内的二价基团。当 Y 为二价基团时，Y 还可任选地包括羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、巯基、 $-NR^3-$ 或它们的组合。基团 R^3 选自氢、烷基、芳基或芳烷基。基团 Y 通常不包含过氧（即 $-O-O-$ ）键。当描述基团 Y 时，术语“它们的组合”指多个基团可以连接在一起。例如，第一二价基团可以与第二二价基团连接，或第一二价基团可以与同时与第三二价基团连接的第二二价基团连接。

[0091] 在一些实施例中，基团 Y 可以为亚烷基，或 Y 可以包含连接至至少一个其他基团的第一亚烷基，所述其他基团选自杂亚烷基、亚芳基、第二亚烷基、羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、巯基、 $-NR^3-$ 或它们的组合。在其他系链化合物中，Y 可以为杂亚烷基，或 Y 可以包含连接至至少一个其他基团的第一杂亚烷基，所述其他基团选自亚烷基、亚芳基、第二杂亚烷基、羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、巯基、 $-NR^3-$ 或它们的组合。在另一些系链化合物中，Y 可以为亚芳基，或 Y 可以包含连接至至少一个其他基团的第一亚芳基，所述其他基团选自另一个亚烷基、杂亚烷基、第二亚芳基、羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、巯基、 $-NR^3-$ 或它们的组合。术语“连接”或“接合”指这些基团可以直接或间接地相互结合。

[0092] 在根据化学式 I 的一些系链化合物中，Y 为如化学式 Ic 所示的亚烷基：

[0093]

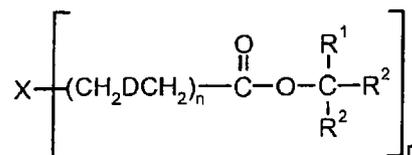


Ic

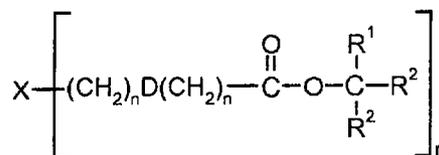
[0094] 其中 n 为 1 至 20 的整数。示例性的化合物包括其中 n 为不大于 15、不大于 10、不大于 8、不大于 6、不大于 4、不大于 3 或不大于 2 的整数的那些。

[0095] 在根据化学式 I 的其他系链化合物中，Y 为如化学式 Id 或 Ie 所示的杂亚烷基：

[0096]



Id



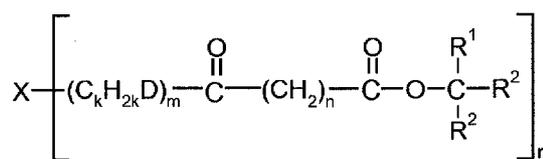
Ie

[0097] 其中 n 为 1 至 20 的整数, D 为氧基、硫基或 -NH-。示例性的系链化合物包括其中 D 为氧基, 并且 n 为不大于 15、不大于 10、不大于 8、不大于 6、不大于 4、不大于 3 或不大于 2 的整数的那些。

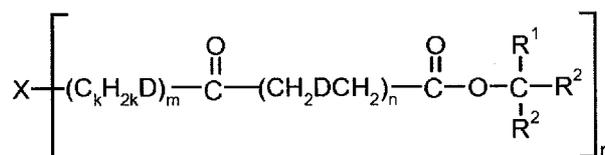
[0098] 在根据化学式 I 的另一些系链化合物中, Y 包含连接至第二亚烷基或第一杂亚烷基的第一亚烷基, 所述第二亚烷基或第一杂亚烷基带有选自羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、硫基或 -NR³- 的基团。另外的亚烷基或杂亚烷基可以连接至所述第二亚烷基或所述第一杂亚烷基, 所述第二亚烷基或所述第一杂亚烷基带有选自羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、硫基或 -NR³- 的基团。在由化学式 I 表示的另一些示例性系链化合物中, Y 包含连接至第二杂亚烷基或第一亚烷基的第一杂亚烷基, 所述第二杂亚烷基或第一亚烷基带有选自羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、硫基或 -NR³- 的基团。另外的亚烷基或杂亚烷基可以连接至所述第二杂亚烷基或所述第一亚烷基, 所述第二杂亚烷基或所述第一亚烷基带有选自羰基、羰氧基、羰基亚胺基、氧基、硫基或 -NR³- 的基团。

[0099] 例如, 系链化合物可以具有如下化学式 If、或 Ig:

[0100]



If



Ig

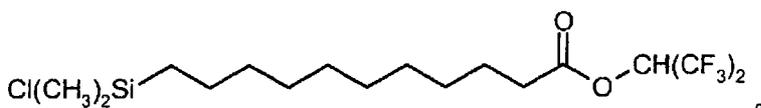
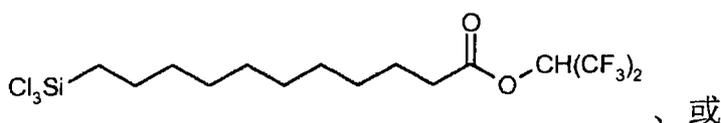
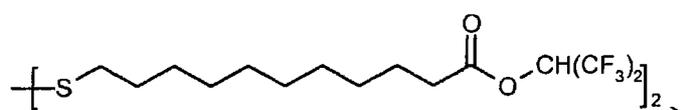
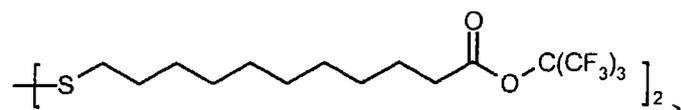
[0101] 其中 D 为氧基、硫基或 -NH-; m 为 1 至 15 的整数; k 为 2 至 4 的整数; n 为 1 至 20

的整数。例如, n 和 m 都可以独立地为不大于 15、不大于 10、不大于 8、不大于 6、不大于 4、不大于 3 或不大于 2 的整数。在化学式 Id、Id 或 Ie 所表示的许多化合物中, k 等于 2, D 为氧基, m 等于 1, 并且 n 为不大于 3 的整数。

[0102] 若干因素可以影响具体应用中基团 Y 的选择。这些因素包括(例如)合成系链化合物的难易程度, 以及氟代烷氧基羰基与含氨基材料的反应性或选择性。例如, 基团 Y 的大小和极性可以影响氟代烷氧基羰基与含氨基材料的反应性。也就是说, 通过改变基团 Y 的长度、基团 Y 的组成或同时改变二者, 就可以改变氟代烷氧基羰基的反应性。

[0103] 根据化学式 I 的示例性化合物包括(但不限于)以下化合物:

[0104]



[0105] 化学式 I 范围内的任何系链化合物都可以是未取代的, 或者被卤素、烷基、烷氧基或它们的组合所取代。例如, 任何烷基、芳基、芳烷基、杂亚烷基、亚烷基或亚芳基都可以被卤素、烷基、烷氧基或它们的组合进一步取代。

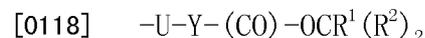
[0106] 由化学式 I 表示的化合物可以通过任何本领域技术人员已知的方法制备。例如, 其中 X 为二硫化物, 具有两个羧基的化合物可以转化成具有两个卤代羰基的化合物。更具体地讲, 通过与亚硫酸氯反应, 化学式为 $\text{HO}(\text{CO})\text{---Y}\text{---X}\text{---Y}\text{---}(\text{CO})\text{OH}$ 的化合物可以转化成化学式为 $\text{Cl}(\text{CO})\text{---Y}\text{---X}\text{---Y}\text{---}(\text{CO})\text{Cl}$ 的化合物。然后在存在酸受体的情况下, 卤代羰基可以与化学式为 $\text{HO}(\text{CR}^1(\text{R}^2))_2$ 的醇反应, 其中 R^1 和 R^2 的定义同上。作为另外一种选择, 卤代羰基可以与 $(\text{R}^2)_2\text{CFO}^-\text{K}^+$ 反应, 后者是 KF 与全氟酮在原位形成的加合物。作为另外一种选择, 可以制备氟化酯中间体, 然后使其反应以提供连接的 X 基团。例如, 具有碳-碳双键和羧基的化合物可以与亚硫酸氯反应以形成具有碳-碳双键和卤代羰基的化合物。卤代羰基可以如上所述进行反应以形成酯。然后碳-碳双键可以反应以提供 X 基团。例如, 相当于卤代甲硅烷基的 X 可以在存在催化剂的情况下通过 HSiCl_3 与碳-碳双键反应制备。

[0107] 固定含氨基材料的方法包括使系链化合物的基底反应性基团与基底表面上的互补基团反应, 以形成连接基底的系链基团。连接基底的系链基团具有氟代烷氧基羰基, 氟代烷氧基羰基可以与含伯氨基或仲氨基的材料反应以形成将含氨基材料连接至基底的固定基团。

[0108] 反应方案 C 中示出了系链化合物与基底表面上的互补基团 G 形成连接基底的系链

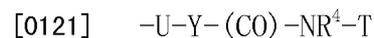
[0116] 在许多实施例中,不是所有化学式为 $-U-Y-(CO)-OCR^1(R^2)_2$ 的连接基底的系链基团都与含氨基材料反应。也就是说,仅有一部分含氟代烷氧基羰基的系链基团与含氨基材料反应。存在多余的含氟代烷氧基羰基的系链基团。这些多余的系链基团可能是所需的,因为它往往有利于增加可能存在的任何含氨基材料的反应性。

[0117] 更具体地讲,制品可以包括基底,该基底具有 (a) 如下化学式 IV



[0119] (IV)

[0120] 所表示的包含氟代烷氧基羰基的连接基团的系链基团,以及 (b) 如下化学式 V 所表示的连接的固定基团。



[0122] (V)

[0123] 如此前所述,基团 U 相当于基底反应性官能团 X 与基底表面上的互补基团 G 的反应产物。基团 Y、 R^1 和 R^2 与对化学式 I 的描述一样。基团 T 相当于化学式为 $T-NHR^4$ 的含伯氨基或仲氨基的材料去掉氨基 $-NHR^4$ 的剩余部分。基团 R^4 选自氢、烷基或连接至基团 T 的环结构的一部分。氨基 $-NR^4$ 通常连接至含氨基材料的剩余部分中的亚烷基。

[0124] 具有化学式 IV 所表示的连接的系链基团以及化学式 V 所表示的连接的固定基团的某些基底还具有未反应的互补基团 G。

[0125] 合适的基底在此前有所描述。化学式 IV 所表示的系链基团可以通过由化学式 I 表示的系链化合物与基底的反应形成。化学式 V 所表示的固定基团是具有伯氨基或仲氨基的含氨基材料与化学式 IV 所表示的连接基底的系链基团的反应产物。

[0126] 含有反应方案 C 中的互补官能团 G 的基底通常为固相材料,系链基团和固定基团可以连接至其上。基底不溶于用来将由化学式 I 表示的化合物连接至基底表面的溶液。通常,系链基团或固定基团仅连接至基底的外面部分,而在将系链基团连接至基底的过程中基底的大部分都未被改性。如果基底具有在整个基底上分布的基团 G,只有外面部分(如在表面上或靠近表面)的基团 G 通常能够与根据化学式 I 的化合物的基团 X 反应,从而形成由化学式 II 表示的连接基底的系链基团。

[0127] 基底可以具有任何可用的形式,包括(但不限于):膜、片材、隔膜、过滤材料、非织造或织造纤维、中空或实心小珠、瓶、板、管、棒、导管或晶片。基底可以是多孔或无孔的、刚性或柔性的、透明或不透明的、无色或有色的,以及反射性或非反射性的。合适的基底材料包括(例如)聚合物材料、玻璃、陶瓷、金属、金属氧化物、水合金属氧化物或它们的组合。

[0128] 基底可具有单层或多层材料。例如,基底可以具有一个或多个为第一层提供支撑的第二层,第一层包含可与由化学式 I 表示的系链化合物中的基团 X 反应的互补官能团 G。第一层是基底的外层。在一些实施例中,第二层的表面经化学改性或用另一种材料涂覆,从而得到包含能够与 X 基团反应的互补官能团的第一层。

[0129] 合适的聚合物基底材料包括(但不限于):聚烯烃、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、聚氯乙烯、聚甲醛、聚碳酸酯、聚酰胺、聚酰亚胺、聚氨酯、酚醛树脂、聚胺、氨基环氧树脂、聚酯、硅树脂、纤维素基聚合物、多醣或它们的组合。在一些实施例中,聚合物材料是用具有能够与根据化学式 I 的系链化合物中的基团 X 反应的互补官能团的共聚单体制备的共聚物。例如,共聚单体可以包含羧基、巯基、羟

基、氨基或烷氧基甲硅烷基。

[0130] 合适的玻璃和陶瓷基底材料包括（例如）钠、硅、铝、铅、硼、磷、锆、镁、钙、砷、镓、钛、铜或它们的组合。通常，玻璃包括多种含有硅酸盐的材料。

[0131] 在一些实施例中，基底包括金刚石状玻璃层，如美国专利 No. 6, 696, 157 (David 等人) 中所讨论的一样。金刚石状玻璃为非晶态材料，其包含碳、硅以及一种或多种选自氢、氧、氟、硫、钛或铜的元素。一些金刚石状玻璃材料可通过离子工艺用四甲基硅烷前体生成。可以制备成疏水材料，其用氧等离子体进一步处理以控制表面上的硅烷醇浓度。

[0132] 金刚石状玻璃可以为薄膜形式，或基底中另一层或材料上的涂层形式。在一些应用中，金刚石状玻璃可以为薄膜形式，其碳含量为至少 30 重量%，硅含量为至少 25 重量%，氧含量最高为 45 重量%。此类膜可以是柔性并且透明的。在一些实施例中，金刚石状玻璃为多层基底的外层。在具体的例子中，基底的第二层（如支承层）为聚合物材料，并且第一层为金刚石状玻璃薄膜或金刚石状玻璃层。系链基团连接至金刚石状玻璃的表面。

[0133] 在一些多层基底中，金刚石状玻璃沉积在金刚石状碳层上。例如，第二层（如支承层）为具有沉积在表面的金刚石状碳层的聚合膜。金刚石状玻璃层沉积在金刚石状碳层上。在一些实施例中，金刚石状碳层可以作为多层基底中聚合层与金刚石状玻璃层之间的粘结层或底漆层。例如，多层基底可以包括：聚酰亚胺或聚酯层，沉积在聚酰亚胺或聚酯层上的金刚石状碳层，以及沉积在金刚石状碳上的金刚石状玻璃层。又如，多层基底包括按以下顺序依次布置的堆叠层：金刚石状玻璃层、金刚石状碳层、聚酰亚胺或聚酯层、金刚石状碳层和金刚石状玻璃层。

[0134] 金刚石状碳膜可在等离子体反应器中由（例如）乙炔制成。制备此类膜的其他方法在美国专利 No. 5, 888, 594 和 5, 948, 166 中，以及 M. David 等人在 *AIChE Journal* 1991 年 3 月第 37 期第 3 卷，第 367 至 376 页的文章中有所描述。

[0135] 适用于基底的金属、金属氧化物或水合金属氧化物可包含（例如）金、银、铂、钯、铝、铜、铬、铁、钴、镍、锌等。含金属的材料可以是诸如不锈钢、氧化铟锡等之类的合金。在一些实施例中，含金属材料为多层基底的顶层。例如，基底可具有聚合的第二层和含金属的第一层。在一个实例中，第二层为聚合膜，并且第一层为金薄膜。在其他实例中，多层基底包括涂布含钛层，接着涂布含金层的聚合膜。也就是说，钛层可起到粘结层或底漆层的作用，以便将金层附着至聚合膜。

[0136] 在多层基底的其他实例中，用一层铬，接着用一层金覆盖硅支承层。铬层可改善金层对硅层的附着性。

[0137] 基底表面通常包含能够与以下基团反应的基团：羧基、卤代羰基、卤代羰氧基、氰基、羟基、巯基、异氰酸酯基、卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基、酰氧基甲硅烷基、叠氮基、氮丙啶基、卤代烷基、叔氨基、二硫化物、烷基二硫化物、苯并三唑基、膦酰基、偶磷基酰胺基、磷酸根或烯键式不饱和基团。也就是说，基底表面包含能够与由化学式 I 表示的化合物中的基团 X 反应的基团（即基底包含与基团 X 互补的官能团 G）。基底可以包括经过处理以具有含互补官能团的外层的支承材料。基底可以由已知具有可与 X 反应的基团的任何固相材料制成，并且不限于以下适合材料的例子。

[0138] 羧基或卤代羰基可与具有羟基的基底反应以生成含羰氧基的连接基团。具有羟基的基底材料的例子包括（但不限于）：聚乙烯醇、电晕处理的聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯的羟

基取代酯、聚丙烯酸酯的羟基取代酯,以及支承材料(例如玻璃或聚合物材料)上的聚乙烯醇涂层。

[0139] 羧基或卤代羰基也可与具有巯基的基底反应以生成含羰硫基的连接基团。具有巯基的基底材料的例子包括(但不限于):聚丙烯酸酯的巯基取代酯、聚甲基丙烯酸酯的巯基取代酯,以及用巯烷基硅烷处理的玻璃。

[0140] 另外,羧基或卤代羰基可与芳族伯氨基、芳族仲氨基或脂族仲氨基反应以生成含羰基亚胺基的连接基团。具有芳族伯氨基或仲氨基的基底材料的例子包括(但不限于):聚胺、聚甲基丙烯酸酯的胺取代酯、聚丙烯酸酯的胺取代酯、聚氮丙啶,以及用氨基烷基硅烷处理的玻璃。

[0141] 卤代羰氧基可与具有羟基的基底反应以生成含氧基羰氧基的连接基团。具有羟基的基底材料的例子包括(但不限于):聚乙烯醇、电晕处理的聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯的羟基取代酯、聚丙烯酸酯的羟基取代酯,以及支承材料(例如玻璃或聚合膜)上的聚乙烯醇涂层。

[0142] 卤代羰氧基也可与具有巯基的基底反应以生成含氧基羰硫基的连接基团。具有巯基的基底材料的例子包括(但不限于):聚甲基丙烯酸酯的巯基取代酯、聚丙烯酸酯的巯基取代酯,以及用巯烷基硅烷处理的玻璃。

[0143] 另外,卤代羰氧基可与具有芳族伯氨基、芳族仲氨基或脂族仲氨基的基底反应以生成含氧基羰基亚胺基的连接基团。具有芳族伯氨基或仲氨基的基底材料的例子包括(但不限于):聚胺、聚甲基丙烯酸酯的胺取代酯、聚丙烯酸酯的胺取代酯、聚氮丙啶,以及用氨基烷基硅烷处理的玻璃。

[0144] 氰基可与具有叠氮基的基底反应以生成含四嗪二基的连接基团。具有叠氮基的基底的例子包括(但不限于)玻璃或聚合物支承体上的聚(4-叠氮甲基苯乙烯)涂层。合适的聚合物支承材料包括聚酯、聚酰亚胺等等。

[0145] 羟基可与具有异氰酸酯基的基底反应以生成含氧基羰基亚胺基的连接基团。具有异氰酸酯基的合适的基底包括(但不限于)支承材料上的2-甲基丙烯酸异氰酸基乙酯聚合物涂层。合适的支承材料包括玻璃和聚合物材料(例如聚酯、聚酰亚胺等等)。

[0146] 羟基也可与具有羧基、羰氧羰基或卤代羰基的基底反应以生成含羰氧基的连接基团。合适的基底包括(但不限于):支承材料上的丙烯酸聚合物或共聚物的涂层,或支承材料上的甲基丙烯酸聚合物或共聚物的涂层。合适的支承材料包括玻璃和聚合物材料(例如聚酯、聚酰亚胺等等)。其他合适的基底包括:聚乙烯与聚丙烯酸的共聚物、聚甲基丙烯酸或它们的组合。

[0147] 巯基可与具有异氰酸酯基的基底反应。巯基与异氰酸酯基之间的反应生成含硫代羰基亚胺基的连接基团。具有异氰酸酯基的合适基底包括(但不限于)支承材料上的2-甲基丙烯酸异氰酸基乙酯共聚物的涂层。合适的支承材料包括玻璃和聚合物材料(例如聚酯、聚酰亚胺等等)。

[0148] 巯基也可与具有卤代羰基的基底反应以生成含羰硫基的连接基团。具有卤代羰基的基底包括(例如)氯代羰基取代的聚乙烯。

[0149] 巯基也可与具有卤代羰氧基的基底反应以生成含氧基羰硫基的连接基团。具有卤代羰基的基底包括聚乙烯醇的氯甲酰酯。

[0150] 另外, 巯基可与具有烯键式不饱和基团的基底反应以生成含硫代亚烷基的连接基团。具有烯键式不饱和基团的合适的基底包括 (但不限于) 衍生自丁二烯的聚合物和共聚物。

[0151] 异氰酸酯基可与具有羟基的基底反应以生成含氧基羰基亚胺基的连接基团。具有羟基的基底材料的例子包括 (但不限于): 聚乙烯醇、电晕处理的聚乙烯、聚甲基丙烯酸酯或聚丙烯酸酯的羟基取代酯, 以及玻璃或聚合物材料上的聚乙烯醇涂层。

[0152] 异氰酸酯基也可与巯基反应以生成含硫代羰基亚胺基的连接基团。具有巯基的基底材料的例子包括 (但不限于): 聚甲基丙烯酸酯或聚丙烯酸酯的巯基取代酯, 以及用巯烷基硅烷处理的玻璃。

[0153] 另外, 异氰酸酯基可与芳族伯氨基、芳族仲氨基或脂族仲氨基反应以生成含亚胺基羰基亚胺基的连接基团。具有芳族伯氨基或芳族仲氨基的合适的基底包括 (但不限于): 聚胺、聚氮丙啶, 以及支承材料 (例如玻璃) 或聚合物材料 (例如聚酯或聚酰亚胺) 上的氨基烷基硅烷涂层。

[0154] 异氰酸酯基也可与羧酸基团反应以生成含 O- 酰基氨基甲酰基的连接基团。具有羧酸基团的合适的基底包括 (但不限于): 玻璃或聚合物支承体上的丙烯酸聚合物或共聚物的涂层, 或甲基丙烯酸聚合物或共聚物的涂层。共聚物包括 (但不限于) 包含聚乙烯和聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸的共聚物。合适的聚合物支承材料包括聚酯、聚酰亚胺等等。

[0155] 卤代甲硅烷基、烷氧基甲硅烷基或酰氧基甲硅烷基可与具有硅烷醇基的基底反应以生成含二硅氧烷基的连接基团。合适的基底包括由多种玻璃、陶瓷材料或聚合物材料制成的那些基底。这些基团也可与表面上具有金属氢氧化物基团的多种材料反应以生成含硅烷的键合物。合适的金属包括 (但不限于): 银、铝、铜、铬、铁、钴、镍和锌。在一些实施例中, 金属为不锈钢或另一种合金。可将聚合物材料制成具有硅烷醇基团。例如, 市售的含硅烷醇基团的单体包括 3-(三甲氧基硅烷基) 丙基甲基丙烯酸酯和 3- 氨基丙基三甲氧基硅烷, 上述物质可得自 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI (美国威斯康星州密尔沃基市的 Aldrich Chemical Co.)。

[0156] 叠氨基可与 (例如) 具有碳-碳三键的基底反应以生成含三唑二基的连接基团。叠氨基也可与具有腈基的基底反应以生成含四氮烯二基的连接基团。具有腈基的基底包括 (但不限于) 支承材料 (例如玻璃或聚合物材料) 上的聚丙烯腈涂层。合适的聚合物支承材料包括 (例如) 聚酯和聚酰亚胺。其他具有腈基的合适的基底包括: 丙烯腈聚合物或共聚物, 以及 2- 氰基丙烯酸酯聚合物或共聚物。

[0157] 叠氨基也可与张力烯属基团反应以生成含三唑二基的连接基团。具有张力烯属基团的合适基底包括具有降冰片烯侧基官能团的涂层。合适的支承材料包括 (但不限于) 玻璃和聚合物材料 (例如聚酯和聚酰亚胺)。

[0158] 氮丙啶基可与巯基反应以生成含 β - 氨基烷基硫代亚烷基的连接基团。具有巯基的基底材料的例子包括 (但不限于): 聚甲基丙烯酸酯或聚丙烯酸酯的巯基取代酯和用巯烷基硅烷处理的玻璃。

[0159] 另外, 氮丙啶基可与羧酸基团反应以生成含 β - 氨基烷氧基羰基的连接基团。具有羧基的合适基底包括 (但不限于): 玻璃或聚合物支承体上的丙烯酸聚合物或共聚物的涂层, 或甲基丙烯酸聚合物或共聚物的涂层。共聚物包括 (但不限于) 包含聚乙烯和聚丙

烯酸或聚甲基 丙烯酸的共聚物。合适的聚合物支承材料包括聚酯、聚酰亚胺等等。

[0160] 卤代烷基可与（例如）具有叔氨基的基底反应以生成含季铵的连接基团。具有叔氨基的合适的基底包括（但不限于）：聚二甲基氨基苯乙烯或聚二甲基氨基乙基异丁烯酸酯。

[0161] 同样，叔氨基可与（例如）具有卤代烷基的基底反应以生成含季铵的连接基团。具有卤代烷基的合适的基底包括（例如）支承材料上的卤代烷基硅烷涂层。支承材料可以包括（但不限于）玻璃和聚合物材料（例如聚酯和聚酰亚胺）。

[0162] 二硫化物或烷基二硫化物基团可与（例如）金属表面反应以生成含金属硫化物的连接基团。合适的金属包括（但不限于）：金、铂、钯、镍、铜和铬。基底也可以为合金（例如氧化铟锡或电介质材料）。

[0163] 苯并三唑基可与（例如）具有金属或金属氧化物表面的基底反应。合适的金属或金属氧化物包括（例如）银、铝、铜、铬、铁、钴、镍、锌等等。金属或金属氧化物可以包括合金（例如不锈钢、氧化铟锡等等）。

[0164] 膦酰基、偶磷基酰胺基或磷酸根可与（例如）具有金属或金属氧化物表面的基底反应。合适的金属或金属氧化物包括（例如）银、铝、铜、铬、铁、钴、镍、锌等等。金属或金属氧化物可以包括合金（例如不锈钢、氧化铟锡等等）。

[0165] 烯键式不饱和基团可与（例如）具有巯基取代的烷基的基底反应。反应生成含杂亚烷基的连接基团。合适的基底包括（例如）聚丙烯酸酯或聚甲基丙烯酸酯的巯基取代的烷基酯。

[0166] 烯键式不饱和基团也可与具有硅表面的基底反应，例如用化学气相沉积法形成的硅基底。此类硅表面可以包含氢化甲硅烷基（即 $-SiH$ ），该基团在存在铂催化剂的情况下可与烯键式不饱和基团反应，生成 Si 键合到亚烷基的连接基团。

[0167] 当布置成与基底接触时，由化学式 I 表示的系链化合物可经历自组装过程。术语“自组装”指当与基底接触时，材料可以自发地形成连接基底的系链基团的单层的过程。例如，当暴露于金基底时，具有二硫化物或烷基二硫化物 X 基团的化合物可经历自组装过程。又如，当暴露于金刚石状玻璃或玻璃基底时，具有卤代甲硅烷基 X 基团的化合物可经历自组装过程。

[0168] 可以采用以下技术检测系链基团与基底表面的连接（即由化学式 II 表示的连接基底的系链基团的形成）：例如在衍生自化学式 I 的系链基团连接前后进行基底上液体的接触角测量（如当系链基团连接至基底表面后接触角可能会改变）、椭圆光度法（如可以测量连接层的厚度）、飞行时间质谱法（如当系链基团连接至基底后表面浓度可能会改变），以及傅里叶变换红外光谱法（如当系链基团连接至基底后反射率和吸光度可能会改变）。

[0169] 连接基底的系链基团具有可与含伯氨基或仲氨基的材料反应的氟代烷氧基羰基。在一些实施例中，含氨基材料为生物分子，例如氨基酸、肽、DNA、RNA、蛋白质、酶、细胞器、免疫球蛋白或它们的片段。在其他实施例中，含氨基材料为非生物胺（例如含氨基的被分析物）。其他材料可以结合到含氨基材料上。例如，互补的 RNA 或 DNA 片段可与固定的 RNA 或 DNA 片段杂交。生物含氨基材料在与基底连接后通常可以保持活性（即根据化学式 III 的制品可以包含固定至基底的生物活性的含氨基材料）。例如，固定的抗体可与抗原结合，或者固定的抗原可与抗体结合。含氨基材料可与细菌结合（如固定的含氨基材料可以是具有

可特异性结合至细菌的部分的生物分子)。在更具体的例子中,固定的含氨基材料可与金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 结合。

[0170] 可采用(例如)以下方法来测定固定的含氨基材料的存在:质谱分析、接触角测量、红外光谱法和椭圆光度法。另外,如果含氨基材料为生物活性材料,则可采用多种免疫测定和光学显微技术。

[0171] 固定的生物含氨基材料可用于疾病或遗传缺陷的医学诊断。固定的含氨基材料还可用于生物分离或用于多种生物分子的存在检测。另外,固定的含氨基材料可用于生物反应器中或用作制备其他材料的生物催化剂。连接基底的系链基团可用于检测含氨基的被分析物。

[0172] 与此前已知的用系链化合物(即 N-羟基琥珀酰亚胺的衍生物)制备的制品相比较,由化学式 II 表示的连接基底的系链基团通常具有改良的水解稳定性(如在 pH 等于约 10 的条件下)。另外,与其他此前已知的用吡内酯化合物或全氟苯基酯制备的制品相比,由化学式 II 表示的连接基底的系链基团通常具有改良的水解稳定性。由于此水解稳定性,由化学式 I 表示的系链化合物和由化学式 II 表示的连接基底的系链基团通常可用于水性体系中。更进一步地讲,与三氟乙基(-CH₂CF₃)酯的反应性相比,由化学式 II 表示的连接基底的系链基团对胺具有改善的反应性。

[0173] 当含氨基材料与连接基底的系链基团的氟代烷基羰基反应时形成了固定基团,使得含氨基材料连接至基底(即,如果形成则为根据化学式 III 的固定了含氨基材料的基底)。含氨基材料与连接基底的系链基团的氟代烷氧基羰基的反应速率通常比氟代烷氧基羰基的水解速率快。也就是说,含氨基材料的固定速率比水解反应的速率快。由于羰基亚胺基共价键的形成,一旦连接至基底,含胺基材料就不容易被置换。

[0174] 实例

[0175] 这些实例仅仅为了进行示意性的说明,并非意图限制所附权利要求书的范围。除非另外指明,否则实例以及说明书其余部分中的所有份数、百分数、比率等均按重量计。除非另外指明,否则所用溶剂和其他试剂均得自 Sigma-Aldrich Chemical Company; Milwaukee, Wisconsin(美国密苏里州圣路易斯市的 Sigma-Aldrich 化学公司)。

[0176] 缩写表

[0177]

缩写或商品名	说明
DTUA	11, 11' - 二硫代双十一烷酸
NHS	N-羟基琥珀酰亚胺
金膜	厚度为 2,000 埃的金膜,可从 Platypus Technologies, Madison, WI (美国威斯康星州麦迪逊市的 Platypus Technologies) 商购获得。
SAM	自组装单层
Pt/DVTMDS	铂-乙烯基四甲基二硅氧烷,以 15% 的浓度溶于甲苯
DMF	二甲基甲酰胺
THF	四氢呋喃
TWEEN-25	聚氧乙烯山梨醇酐月桂酸酯,得自 Sigma, St. Louis, MO(美国密苏里州圣路易斯市的 Sigma 公司)

[0178] 测试方法

[0179] 水解稳定性的半衰期

[0180] 使用液氮冷却的带反射装置(设定为 84°)的汞-镉-碲化物检测器,采用 BioRad 光谱仪上的 RA-FTIR(反射率吸光度傅里叶变换红外光)测量金膜上 SAM 的胺活性

捕集化学物质的水解稳定性的半衰期。采用 400 次扫描以及 2cm^{-1} 的分辨率收集光谱。使用由氧化的十六硫醇形成的 SAM 收集参考光谱。通过将 SAM 涂布的金膜浸泡在 pH 为 10 的碳酸盐缓冲液中最长 48 小时来测量水解稳定性。按照设定的时间间隔从缓冲液中移出 SAM 涂布的金膜, 并采用 RA-FTIR 在 $1782 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 处测定羰基峰的强度。

[0181] 通过荧光测量 IgG 捕集:

[0182] 将浓度分别为 130、50、13、5 和 0 微克每毫升的 Cy5-IgG 测试溶液的五微升液滴施加至带涂层的表面并放置 30 分钟。先后用 0.25 重量%的 TWEEN-25 去离子水溶液和去离子水冲洗该表面。使该表面在氮气下干燥并将其放入荧光读出器(其以商品名 LS SERIES TECAN 购自 Tecan Group LTD, Research Triangle Park, NC)。进行单扫描测定, 这时将焦点高度调节至 1002 微米, 并且使用 40 微米分辨率, 195 增益, 3 微米过采样度, 和 ± 150 微米针孔聚焦深度。使用以商品名 GENEPIXPRO 购自 Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA(美国加利福尼亚州森尼韦尔的分子仪器公司)的软件分析形式为 16 位像素 TIFF 文件的数据。

[0183] 制备用 Cy5 标记的 IgG

[0184] 将三个 Cy5 染料(3H-吡啶鎓, 2-[5-[1-[6-[(2,5-二氧-1-吡咯烷基)氧基]-6-氧己基]-1,3-二氢-3,3-二甲基-5-磺基-2H-吡啶-2-亚基]-1,3-戊二烯基]-1-乙基-3,3-二甲基-5-磺基-, 内盐(9Cl))小瓶中的内容物溶解在二甲基亚砜(DMSO)中, 总体积为 100 微升。Cy5 染料小瓶得自 GE-Amersham Biosciences, Piscataway NJ(美国新泽西州皮斯卡塔韦的 GE-Amersham Biosciences)。将所得的染料溶液加入 1 毫升的 5 毫克/毫升小鼠 IgG 的 0.1M 碳酸钠溶液(pH 为 9.0)中。小鼠 IgG 得自 Sigma, St. Louis, MO(美国密苏里州圣路易斯市的 Sigma 公司)。避免所得溶液暴露于光线, 并且在室温下轻轻地摇晃 45 分钟。此溶液包含 Cy5 标记的抗体和未反应的 Cy5。

[0185] 使用凝胶过滤色谱法分离 Cy5 标记的抗体(Cy5-IgG)和未反应的 Cy5 标记物。将包含 Cy5-IgG 和未反应 Cy5 的溶液加入 PD-10 柱, 用磷酸盐缓冲溶液(PBS)将所述 PD-10 柱平衡在 pH 为 7.4。PD-10 柱得自 GE-Amersham Biosciences, Piscataway NJ(美国新泽西州皮斯卡塔韦的 GE-Amersham Biosciences)。通过用 pH 为 7.4 的 PBS 洗涤来收集 Cy5-IgG 馏分。通过测量 Cy5-IgG 馏分中 IgG 浓度(280nm)和 Cy5 浓度(650nm)来计算 Cy5/IgG 比率。按照 Cy5 和 IgG 制造商提供的产品说明书, 获得 IgG 和 Cy5 的消光系数值, 以及共价键合 Cy5 贡献的对 280nm 波长的吸光度。最终的 Cy5-IgG 溶液具有的 Cy5-IgG 浓度为 1.3 毫克/毫升, Cy5/IgG 比率为 2.2。

[0186] 制备性实例 1: 制备二硫化物 N-十一酰六氟异丙酯

[0187] DTUA(0.50 克)可通过与 3 毫升含微量 DMF 的 CH_2Cl_2 中的亚硫酰氯(0.15 克)反应而转化成二酰氯。将干燥的 THF(2.0 毫升)以及六氟-异丙醇(0.208 克)、乙基二异丙胺(0.17 克)和 THF(0.81 克)的混合物加入该材料中。将所述混合物搅拌过夜, 用水洗涤并过滤, 以分离出固体产物(0.502 克)。通过核磁共振确定结构。

[0188] 制备性实例 2: 制备 PEG 改性的二硫化物 N-十一酰六氟异丙酯

[0189] 将如制备性实例 1 中所描述制备的 DTUA 二酰氯(10.9 克)溶解于 CH_2Cl_2 (30 毫升)中, 并将此溶液加入 30 毫升 CH_2Cl_2 中的 2-氨基乙氧基乙醇(9.67 克)溶液中。通过在乙腈中重结晶回收二酰胺二醇产物(12.59 克)。将此二醇(3.00 克)与琥珀酸酐(1.08

克)和三乙胺(1.15克)混合并将其加热至90°C以生成黑色液体。IR分析显示在几个小时内完全反应,将产物冷却并在乙腈中重结晶得到3.43克产物。将所述酸(0.50克)溶解于3毫升含微量DMF的 CH_2Cl_2 中并用亚硫酸氯(0.15克)处理。用旋转蒸发器去除溶剂,并将二酰氯溶解于2毫升THF中。加入0.8克THF中的六氟异丙醇(0.208克)和乙基二异丙胺(0.17克)溶液。过夜后,用水洗涤混合物,收集固体产物并干燥至0.502克。通过核磁共振确定结构。

[0190] 制备性实例3:制备二硫化物N-十一酰N-羟基琥珀酰亚胺酯

[0191] 向DTUA的二酰氯(通过DTUA(2.00克)与亚硫酸氯(1.15克)在含微量DMF的 CH_2Cl_2 (12.6克)中反应制备)中加入NHS(1.11克)、吡啶(0.80克)和 CH_2Cl_2 (3毫升)的混合物。将混合物搅拌过夜。使用旋转蒸发器去除溶剂,用水洗涤所得固体并在异丙醇中重结晶。通过核磁共振确定结构。

[0192] 制备性实例4:制备二硫化物N-十一酰五氟苯基酯

[0193] 向DTUA的二酰氯(0.50克)(按照制备性实例1中所述制备)中加入 CHCl_3 (2.0克)、五氟苯酚(0.14克)和吡啶(0.1克)。将混合物搅拌过夜,在旋转蒸发器上移除 CHCl_3 ,用异丙醇/水混合物洗涤剩余物并过滤以得到固体产物。通过核磁共振确定结构。

[0194] 制备性实例5:制备六氟-异丙基-11-(三氯甲硅烷基)十一酸酯

[0195] 将十一烯氯(10.1克)溶解于50毫升 CH_2Cl_2 中,加入六氟异丙醇(9.5克),然后逐滴加入二异丙基乙胺(6.6克),用冰浴缓慢散热。将产物用水洗涤两次并干燥,用旋转蒸发器去除溶剂以得到13.4克十一烯酯。将十一烯酯溶解于 CH_2Cl_2 中,加入 HSiCl_3 (9.0克)和2滴Pt/DVDMMS催化剂,将所得混合物在40°C下搅拌过夜,以得到所需的材料。

[0196] 制备性实例6:制备六氟-异丙基-11-(二甲基氯甲硅烷基)十一酸酯

[0197] 将按照上述制备性实例7中所述制备的十一烯酯样品在约1mm汞柱压力下蒸馏至沸点84°C。将十一烯酯的样品(20.0克)与 Me_2SiHCl (6.0克)在甲苯中混合,加入2滴Pt/DVDMMS催化剂并加热至70°C过夜。将产物在1mm汞柱压力下蒸馏至主馏分的沸点为119°C。

[0198] 制备性实例7:制备二硫化物N-十一酰全氟-叔丁基酯

[0199] 如制备性实例1中所述,将DTUA(0.25克)通过与亚硫酸氯反应转化成二酰氯。向该材料中加入干燥的THF(2.0克)以及全氟-异丁醇(0.15克)、乙基二异丙胺(0.08克)和THF(0.81克)的混合物。将混合物搅拌过夜。

[0200] 实例1

[0201] 通过将金膜浸泡在制备性实例1中制备的二硫化物溶液(250微摩尔二硫化物溶于甲基乙基酮)中1小时,使金膜被涂覆上制备性实例1中制备的二硫化物。采用上述测试方法在pH为10的条件下测定带涂层的金膜的半衰期。结果示于表1中。采用上述测试方法通过荧光测定带涂层的金膜的cy5-IgG捕集。结果总结在表2中。

[0202] 实例2

[0203] 通过将金膜浸泡在制备性实例2中制备的二硫化物溶液(250微摩尔二硫化物溶于甲基乙基酮)中1小时,使金膜被涂覆上制备性实例2中制备的二硫化物。采用上述测试方法在pH为10的条件下测定带涂层的金膜的半衰期。结果示于表1中。采用上述测试方法通过荧光测定带涂层的金膜的cy5-IgG捕集。结果总结在表2中。

[0204] 比较例 C1

[0205] 通过将金膜浸泡在制备性实例 3 中制备的二硫化物溶液（250 微摩尔二硫化物溶于甲基乙基酮）中 1 小时，使金膜被涂覆上制备性实例 3 中制备的二硫化物。采用上述测试方法在 pH 为 10 的条件下测定带涂层的金膜的半衰期。结果示于表 1 中。采用上述测试方法通过荧光测定带涂层的金膜的 cy5-IgG 捕集。结果总结在表 2 中。

[0206] 比较例 C2

[0207] 通过将金膜浸泡在制备性实例 4 中制备的二硫化物溶液（250 微摩尔二硫化物溶于甲基乙基酮）中 1 小时，使金膜被涂覆上制备性实例 4 中制备的二硫化物。采用上述测试方法在 pH 为 10 的条件下测定带涂层的金膜的半衰期。结果示于表 1 中。采用上述测试方法通过荧光测定带涂层的金膜的 cy5-IgG 捕集。结果总结在表 2 中。

[0208] 表 1

[0209]

实例	pH 为 10 的条件下的半衰期（小时）
1	78
2	38
C1	3.75
C2	19.25

[0210] 表 2

[0211]

浓度（微克/毫升）	荧光 实例 1	荧光 实例 2	荧光 实例 C1	荧光 实例 C2
0	160	151	115	132
1.3	458	590	179	235
5	1986	2817	585	850
13	3588	6054	1497	3361
25	4867	9750	4035	4317
50	8404	15435	10198	7810
130	13022	27553	18645	12236