



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107573498 A

(43)申请公布日 2018.01.12

(21)申请号 201610833860.2

C08G 65/333(2006.01)

(22)申请日 2012.03.28

C08G 65/337(2006.01)

(30)优先权数据

C08G 65/338(2006.01)

2011-076682 2011.03.30 JP

C08G 65/32(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280016523.4 2012.03.28

(71)申请人 日油株式会社

地址 日本东京

(72)发明人 吉冈宏树 真谷崇史 山本裕二

(74)专利代理机构 北京奉思知识产权代理有限公司 11464

代理人 吴立 邹轶蛟

(51)Int.Cl.

C08G 65/28(2006.01)

C08G 65/327(2006.01)

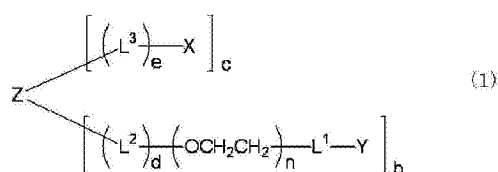
权利要求书1页 说明书39页

(54)发明名称

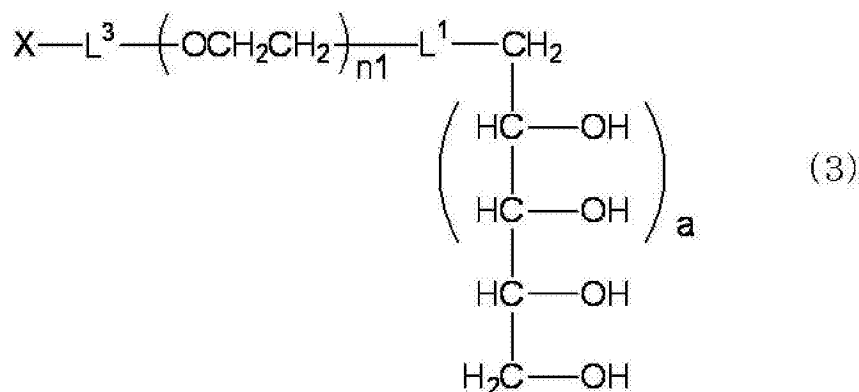
末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物

(57)摘要

本发明提供了一种新的末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物,具体公开的是可以有效地用于生物相关物质修饰应用并可工业化生产的末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物。该聚氧乙烯衍生物由式(1)表示(在式(1)中,聚氧乙烯衍生物的全分子量为500至160,000;n为5至3650;L¹、L²和L³各自独立地表示亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨酯键、碳酸酯键、仲氨基或这些基团的组合;X表示能够与生物相关物质反应的官能团;Y表示由木糖醇或庚七醇的残基或3至31聚体的聚甘油的残基制成的具有多个羟基的亲水基团;Z表示具有2至5个活性氢原子的化合物的残基;b和c如下:1≤b≤4,1≤c≤4,2≤b+c≤5;并且d和e各自独立地是0或1。



1. 一种由下式 (3) 表示的聚氧乙烯衍生物:



其中, L^1 表示醚键, L^3 表示亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨基酯键、碳酸酯键、仲氨基或所述这些基团的组合; X 表示活性酯基、活性碳酸酯基、醛基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、羧基、硫醇基、马来酰亚胺基、取代的马来酰亚胺基、酰肼基、二硫吡啶基、取代的磺酸酯基、乙烯砜基、氨基、氧氨基、碘乙酰胺基、烷基羰基、烯基、炔基或叠氮基; a 为 1 或 2; 并且 $n1$ 为 11 至 3650。

2. 根据权利要求 1 所述的聚氧乙烯衍生物, 其中, a 为 1。

末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物

[0001] 本申请是基于2013年09月29日提交的申请号为201280016523.4 的名为“末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物”的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及在生物相关物质的修饰应用中使用的末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物。

背景技术

[0003] 最近,已经进行了使用生物相关物质例如细胞内信号传导物质如激素和细胞因子、抗体以及酶的药物开发。当注射到活体时,由于肾脏中通过肾小球的过滤以及在肝脏、脾脏等中被巨噬细胞摄入,这些生物相关物质通常被清除出身体。因此,它们在血液中的半衰期短,因而难以获得足够的药理效应。为了解决这些问题,尝试将生物相关物质封装在脂质体或聚合物胶束中,并使用两亲性聚合物例如糖链或聚乙二醇或白蛋白对生物相关物质进行化学修饰。通过这些尝试,生物相关分子在活体中的行为通过其分子量的增加或水化层的形成得以改进。此外,还已知,通过使用聚氧乙烯修饰,获得了降低毒性和抗原性以及提高微溶于水的药物的溶解性的效果。

[0004] 非专利文献1和2已报道了当将用聚氧乙烯修饰的脂质体或纳米粒子重复地给药于同一个体时,存在第二次或随后给药时与第一次给药时相比,在血液中的半衰期缩短的ABC(加速血液清除)现象的情况。据认为这是由于表达了针对用于修饰脂质体或纳米粒子的聚氧乙烯的抗体,并且据说所述抗体识别各个不同位点,例如聚氧乙烯链的末端和聚氧乙烯的重复结构。另一方面,有实例报道用某些亲水聚合物例如聚甘油修饰的脂质体和纳米粒子几乎不诱导ABC现象。然而,当使用聚氧乙烯之外的亲水聚合物时,不能在血液中获得足够的循环,并且临床使用中的聚合物实例很少,因此它们不足以作为聚氧乙烯的可替换方案。

[0005] 另一方面,在专利文献1中,有涉及用末端具有一个羟基的聚氧乙烯衍生物修饰的生物相关物质的描述。当使用末端具有羟基的聚氧乙烯衍生物时,数据显示,与末端具有烷氧基的聚氧乙烯衍生物的情况相比,获得了较低抗原性。羟基在聚氧乙烯衍生物末端的这种放置,被认为是有助于降低聚氧乙烯抗原性的一种补救措施。然而,由于所述文献中描述的聚氧乙烯衍生物使用反相层析来纯化,所以得率极大降低,并且因此所述衍生物不适合于工业生产。此外,近年中,显示出改进的血液循环的药剂正在开发中,对于进一步降低抗原性存在着需求。

[0006] 由于在聚氧乙烯末端放置多个羟基导致在载体周围形成更强更大的水化层,因此据认为与调理素的相互作用降低,结果能够进一步降低抗原性。关于具有多个羟基的聚氧乙烯,存在着下述文献。

[0007] 在许多文献包括专利文献2和3中存在着涉及定向类型的制剂的描述,在所述制剂中,将具有多个羟基的单糖或多糖引入到亲水聚合物的末端中,并将药物与其键合。然而,

糖类被用于通过活体中存在的糖类识别机制来获得定向性质,而不是旨在改进抗原性。

[0008] 专利文献4和5描述了具有带大量羟基的聚甘油衍生物的疏水性聚氧化烯。这样的疏水性聚氧化烯是利用聚甘油的亲水性的表面活性剂。在这些文献中,仅仅示出了疏水性聚氧化烯的实例,通过其中描述的生产方法难以获得适用于修饰生物相关物质的高纯聚氧乙烯衍生物。

[0009] 专利文献6描述了聚氧乙烯与聚缩水甘油的共聚物。在文献中描述的生产无规或嵌段聚合物的方法中,聚缩水甘油被转变成具有多个支链的支链聚合物并且被转化成具有各种结构的聚合物的混合物。作为药物的原材料,需要具有单一结构的高纯化合物,混合物是不优选的。另外,在用于制药原材料登记时要求混合物必需确定其中包含的组分的组成比等,因此存在大量困难。此外,在缩水甘油聚合时难以控制聚合物中的羟基数量,因此存在着当羟基数量增加时聚合物溶液的粘度增加的问题。

[0010] 如上所述,目前的形势是,尚未获得在一个末端具有能够改进血液半衰期和抗原性的多个羟基,适用于生物相关物质修饰,并且能够工业化生产的聚氧乙烯衍生物。

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:JP-T-2006-510601

[0014] 专利文献2:W02006/028129

[0015] 专利文献3:W02008/096904

[0016] 专利文献4:JP-A-2007-31554

[0017] 专利文献5:JP-A-2008-188557

[0018] 专利文献6:W02005/037911

[0019] 非专利文献

[0020] 非专利文献1:T.Ishida,H.Kiwada等,J.control.Release.122, 349-355 (2007)

[0021] 非专利文献2:W.Jiskoot,R.M.F.van Schie等,Pharmaceutical Research,26,6, 1303-1314 (2009)

发明内容

[0022] 本发明待解决的问题

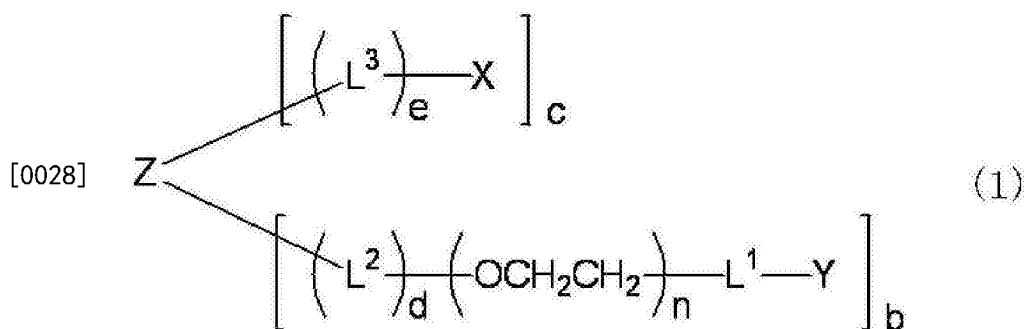
[0023] 本发明的目的是提供一种新的末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物。更具体来说,本发明的目的是提供一种能够有效地用于生物相关物质的修饰应用中,并且能够工业化生产的末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物。

[0024] 解决所述问题的手段

[0025] 作为为解决上述问题而进行的深入研究的结果,本发明人获得了末端具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物,所述衍生物包含下面的组成。

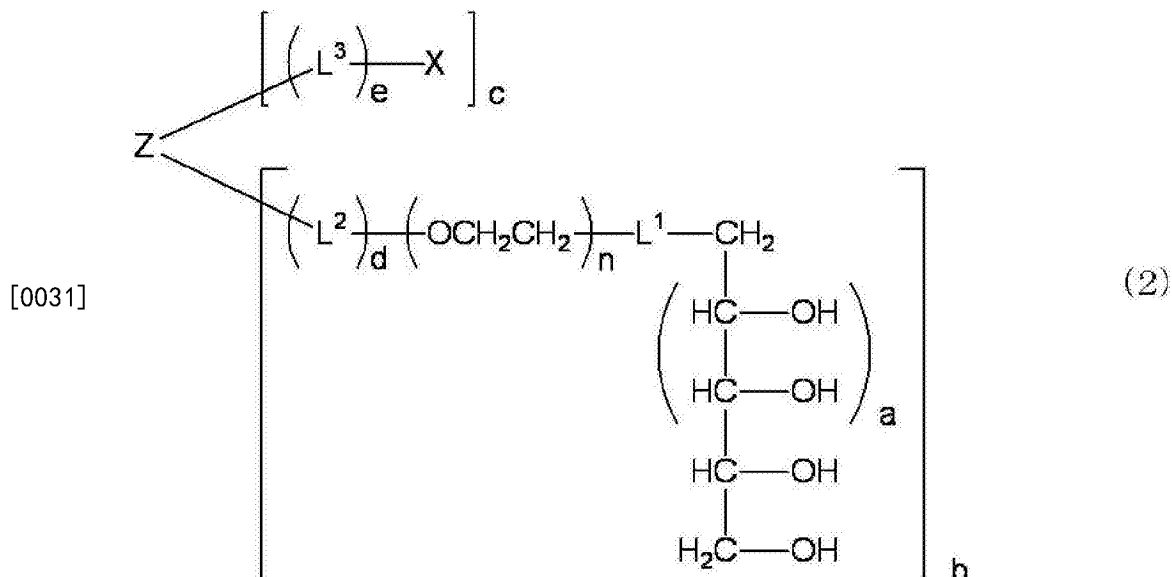
[0026] 也就是说,本发明如下。

[0027] [1]一种由式(1)表示的聚氧乙烯衍生物:



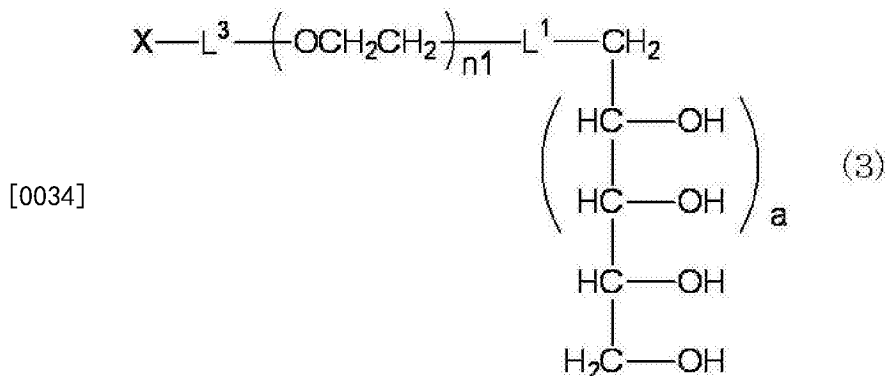
[0029] 其中,所述聚氧乙烯衍生物的全分子量为500至160,000;n为5 至3650; L^1 、 L^2 和 L^3 各自独立地表示亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨酯键、碳酸酯键、仲氨基或这些基团的组合;X表示能够与生物相关物质反应的官能团;Y表示由木糖醇或庚七醇的残基或3至31聚体的聚甘油的残基制成的具有多个羟基的亲水基团;Z表示具有2 至5个活性氢原子的化合物的残基;b和c如下: $1 \leq b \leq 4$, $1 \leq c \leq 4$, $2 \leq b+c \leq 5$;并且d和e各自独立地为0或1。

[0030] [2]一种由式(2)表示的聚氧乙烯衍生物:



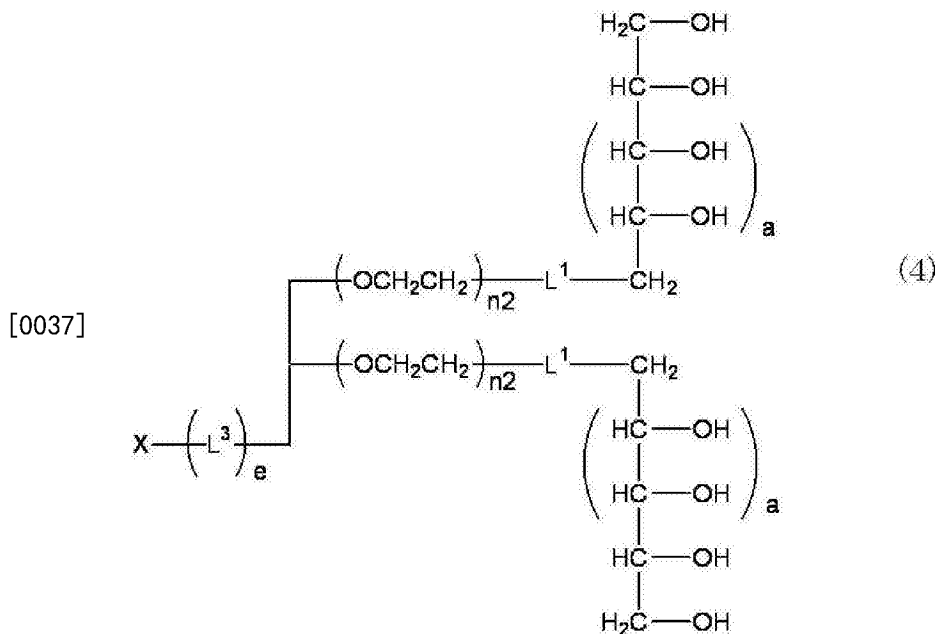
[0032] 其中,所述聚氧乙烯衍生物的全分子量为500至160,000;n为5 至3650; L^1 、 L^2 和 L^3 各自独立地表示亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨酯键、碳酸酯键、仲氨基或这些基团的组合;X表示能够与生物相关物质反应的官能团;Z表示具有2至5个活性氢原子的化合物的残基;a为1或2;b和c如下: $1 \leq b \leq 4$, $1 \leq c \leq 4$, $2 \leq b+c \leq 5$;并且d 和e为0或1。

[0033] [3]上述[2]的聚氧乙烯衍生物,其是由下式(3)表示的聚氧乙烯衍生物,其中,在所述式(2)中Z为乙二醇残基,b为1,c为1,d 为0并且e为1:



[0035] 其中, L^1 和 L^3 各自独立地表示亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨酯键、碳酸酯键、仲氨基或这些基团的组合; X 表示能够与生物相关物质反应的官能团; a 为 1 或 2; 并且 $n1$ 为 11 至 3650。

[0036] [4] 上述 [2] 的聚氧乙烯衍生物, 其是由下式 (4) 表示的聚氧乙烯衍生物, 其中, 在所述式 (2) 中 Z 为甘油残基, b 为 2, c 为 1 并且 d 为 0:



[0038] 其中, L^1 和 L^3 各自独立地表示亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨酯键、碳酸酯键、仲氨基或这些基团的组合; X 表示能够与生物相关物质反应的官能团; a 为 1 或 2; e 为 0 或 1; 并且 $n2$ 为 11 至 1825。

[0039] [5] 上述 [1] 的聚氧乙烯衍生物, 其中, 在所述式 (1) 中, X 是活性酯基、活性碳酸酯基、醛基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、羧基、硫醇基、马来酰亚胺基、取代的马来酰亚胺基、酰肼基、二硫吡啶基、取代的磺酸酯基、乙烯砜基、氨基、氧氨基、碘乙酰胺基、烷基羰基、烯基、炔基或叠氮基。

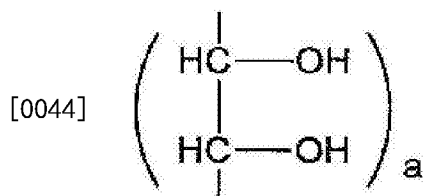
[0040] [6] 上述 [2] 的聚氧乙烯衍生物, 其中, 在所述式 (2) 中, X 是活性酯基、活性碳酸酯基、醛基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、羧基、硫醇基、马来酰亚胺基、取代的马来酰亚胺基、酰肼基、二硫吡啶基、取代的磺酸酯基、乙烯砜基、氨基、氧氨基、碘乙酰胺基、烷基羰基、烯基、炔基或叠氮基。

[0041] [7] 上述 [3] 的聚氧乙烯衍生物, 其中在所述式 (3) 中, X 是活性酯基、活性碳酸酯

基、醛基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、羧基、硫醇基、马来酰亚胺基、取代的马来酰亚胺基、酰肼基、二硫吡啶基、取代的磺酸酯基、乙烯砜基、氨基、氧氨基、碘乙酰胺基、烷基羰基、烯基、炔基或叠氮基。

[0042] [8]上述[4]的聚氧乙烯衍生物,其中,在所述式(4)中,X是活性酯基、活性碳酸酯基、醛基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、羧基、硫醇基、马来酰亚胺基、取代的马来酰亚胺基、酰肼基、二硫吡啶基、取代的磺酸酯基、乙烯砜基、氨基、氧氨基、碘乙酰胺基、烷基羰基、烯基、炔基或叠氮基。

[0043] 在本发明的说明书的化学式中,部分:



[0045] 定义作为重复单元的1,2-二羟基亚乙基,并且

[0046] 具有与下式相同的意义:

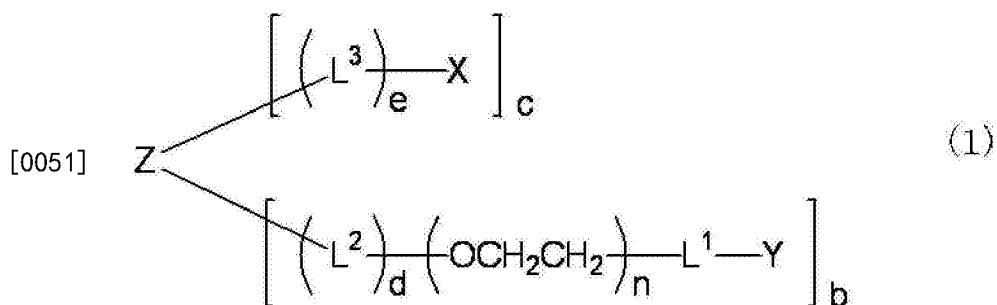


[0048] 本发明的优点

[0049] 由于本发明的聚氧乙烯衍生物在其末端具有多个羟基(优选地4个以上羟基),因此在对生物相关物质进行修饰的情形中,在生物相关物质周围形成由强的氢键产生的大的水化层。因此,修饰的生物相关物质与调理素或构成体内每个组织的细胞表面的相互作用降低,以降低向每个组织的移行能力,从而改进血液半衰期。此外,由于将源自于糖醇例如木糖醇或庚七醇或3至31聚体的聚甘油的具有多个羟基的亲水性分子键合到聚氧乙烯末端,因此识别这种类型的常规聚氧乙烯衍生物中聚氧乙烯链末端的烷氧基的抗体的表达,可以被有效地抑制。此外,由于这样的亲水性分子在聚氧乙烯链的末端表现出强水化能力,因此所述衍生物即使在高盐浓度下也能稳定地使用。此外,由于本发明的聚氧乙烯衍生物可以以高纯度高效地生产,因此其可以工业化生产。

具体实施方式

[0050] 本发明的聚氧乙烯衍生物是由式(1)表示的聚氧乙烯衍生物(在后文中也称为“本发明的聚氧乙烯衍生物(1)”):



[0052] 其中,聚氧乙烯衍生物的全分子量为500至160,000;n为5至3650;L¹、L²和L³各自独立地表示亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨基酯键、碳酸酯键、仲氨基或其组合;X表示

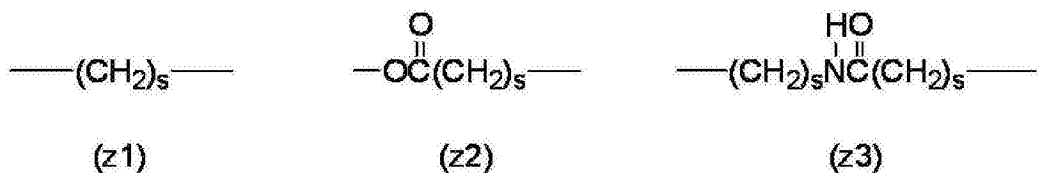
能够与生物相关物质反应的官能团;Y表示由木糖醇或庚七醇的残基或3至31聚体的聚甘油的残基制成的具有多个羟基的亲水基团;Z表示具有2至5个活性氢原子的化合物的残基;b和c如下: $1 \leq b \leq 4$, $1 \leq c \leq 4$, $2 \leq b+c \leq 5$;并且d和e各自独立地是0或1。

[0053] 式(1)的聚氧乙烯衍生物的分子量通常为500至160,000,优选为1,000至80,000,更优选为2,000至40,000。

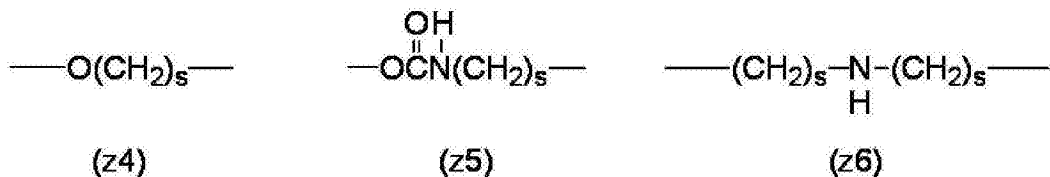
[0054] 式(1)中的 L^1 、 L^2 和 L^3 分别表示用共价键将具有多个羟基的亲水基团Y与聚氧乙烯相连的连接物,用共价键将聚氧乙烯与具有2至5个活性氢原子的化合物的残基Z相连的连接物,以及将具有2至5个活性氢原子的化合物的残基Z与能够与生物相关物质反应的官能团X相连的连接物。

[0055] 对这些连接物没有特别限制,只要它们是能够形成共价键的基团即可。连接物优选为亚烷基、亚苯基、酯键、酰胺键、醚键、氨酯键、碳酸酯键、仲氨基或其组合,更优选地为亚烷基、亚苯基、或酯键、酰胺键、醚键、氨酯键、碳酸酯键或仲氨基与一个或两个亚烷基的组合,特别优选的实施例是下面的组(I)中示出的连接物。

[0056] 组(I):



[0057]



[0058] 其中,s是0或1至10的整数。

[0059] 在所述式(式(z1)至式(z6))中,式中的s表示1至10的整数,优选为1至6的整数,并且更优选为1至3的整数。此外,在式(z3)和式(z6)中,式中的两个s基团可以相同或不同,但优选为是相同的。

[0060] L^1 的特别优选的实施例是 $-\text{OCO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 和 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CO}-\text{NH}-$ 。

[0061] 对在式(1)中用X表示的“能够与生物相关物质反应的官能团”没有特别限制,只要它是能够化学键合到生物相关物质所具有的官能团例如氨基、巯基、醛基、羧基、不饱和键或叠氮基的官能团即可。具体来说,可以提到的有活性酯基、活性碳酸酯基、醛基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基、环氧基、羧基、硫醇基、马来酰亚胺基、取代的马来酰亚胺基、酰肼基、二硫吡啶基、取代的磺酸酯基、乙烯砷基、氨基、氧氨基、碘乙酰胺基、烷基羰基、烯基、炔基或叠氮基。

[0062] 在适合的实施例中,这样的官能团X可以被分类成下列组(II)、组(III)、组(IV)、组(V)、组(VI)和组(VII)。

[0063] 组(II):能够与生物相关物质所具有的氨基反应的官能团

[0064] 下面的(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(i)

[0065] 组(III):能够与生物相关物质所具有的巯基反应的官能团

[0066] 下面的 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)

[0067] 组 (IV): 能够与生物相关物质所具有的醛基反应的官能团

[0068] 下面的 (g)、(k)、(l)、(m)

[0069] 组 (V): 能够与生物相关物质所具有的羧基反应的官能团

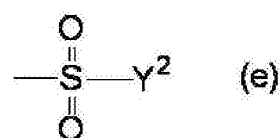
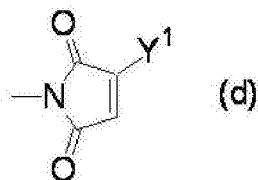
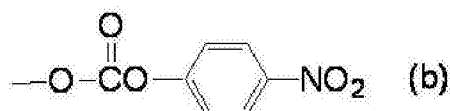
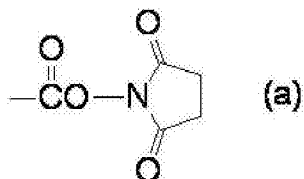
[0070] 下面的 (g)、(k)、(l)、(m)

[0071] 组 (VI): 能够与生物相关物质所具有的不饱和键反应的官能团

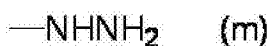
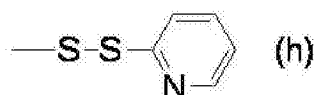
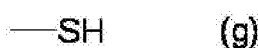
[0072] 下面的 (g)、(k)、(n)

[0073] 组 (VII): 能够与生物相关物质所具有的叠氮基反应的官能团

[0074] 下面的 (j)



[0075]



[0076] 在官能团 (i) 中, 式中的 W 表示卤素原子例如氯原子 (Cl)、溴原子 (Br) 或碘原子 (I), 优选为 Br 或 I, 更优选为 I。

[0077] 此外, 在官能团 (d) 和官能团 (j) 中, 式中的 Y¹ 和 Y³ 各自独立地表示氢原子或具有 1 至 5 个碳原子的烷基, 优选为具有 1 至 5 个碳原子的烷基。具有 1 至 5 个碳原子的烷基具体地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。优选的是甲基和乙基。

[0078] 此外, 在官能团 (e) 中, 式中的 Y² 是可以含有氟原子的具有 1 至 10 个碳原子的烷基。具体来说, Y² 包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、己基、壬基、乙烯基、苯基、苯甲基、4-甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基) 苯基等。优选的是甲基、乙烯基、4-甲基苯基和 2,2,2-三氟乙基。

[0079] 活性酯基是其中羧基与具有高消除能力的烷氧基缩合的酯基。可以提到的有羧基与硝基酚、N-羟基马来酰亚胺、五氟苯酚等缩合的酯, 优选的是其中羧基与 N-羟基马来酰亚胺缩合的酯基。

[0080] 活性碳酸酯基是带有具有高消除能力的烷氧基的碳酸酯基。具有高消除能力的烷氧基包括硝基酚、N-羟基马来酰亚胺、五氟苯酚等, 优选的是键合于硝基酚或 N-羟基马来酰

亚胺的碳酸酯基。

[0081] 取代的马来酰亚胺基是其中烃基键合于马来酰亚胺基的双键的一个碳原子的马来酰亚胺基。烃基具体地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。优选的是甲基和乙基。

[0082] 取代的磺酸酯基是其中可以含有氟原子的烃基键合于磺酸酯基的硫原子的磺酸酯基。可以含有氟原子的烃基具体地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、己基、壬基、乙烯基、苯基、苯甲基、4-甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基等。优选的是甲基、乙烯基、4-甲基苯基和2,2,2-三氟乙基。

[0083] 在式(1)中由Z表示的“具有2至5个活性氢原子的化合物的残基”，包括从具有2至5个羟基的多元醇(乙二醇、甘油、双甘油、季戊四醇、木糖醇等)移除羟基而获得的残基、从赖氨酸移除一个活性氢原子而获得的残基、从天冬氨酸移除羧基的OH而获得的残基、从谷氨酸的移除羧基的OH而获得的残基等。优选的是乙二醇、甘油、季戊四醇、木糖醇和赖氨酸的残基，更优选的是乙二醇和甘油的残基。

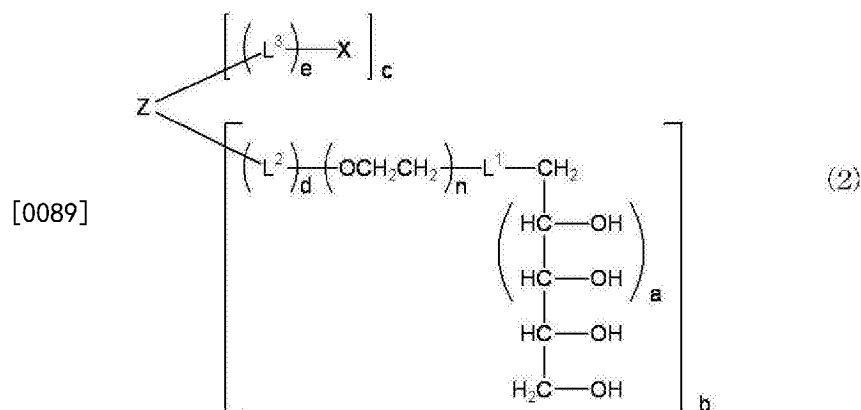
[0084] 式(1)中的b表示与具有多个羟基的亲水基团Y键合的聚氧乙烯链的数量，c表示能够与生物相关物质反应的官能团X的数量。b和c如下： $1 \leq b \leq 4$ ， $1 \leq c \leq 4$ 且 $2 \leq b+c \leq 5$ ，优选地 $1 \leq b \leq 2$ ， $1 \leq c \leq 2$ 且 $2 \leq b+c \leq 4$ 。

[0085] 此外，在式(1)中，d和e表示连接物的存在或不存在。在d为0的情况下连接物不存在，在d为1的情况下连接物存在。

[0086] 式(1)中的Y表示由木糖醇或庚七醇的残基或3至31聚体的聚甘油的残基制成的具有多个羟基的亲水基团。在这里，“木糖醇或庚七醇的残基或3至31聚体的聚甘油的残基”是指在木糖醇或庚七醇或3至31聚体的聚甘油中，通过除去有助于与聚氧乙烯链的键合反应的羟基而获得的残基。

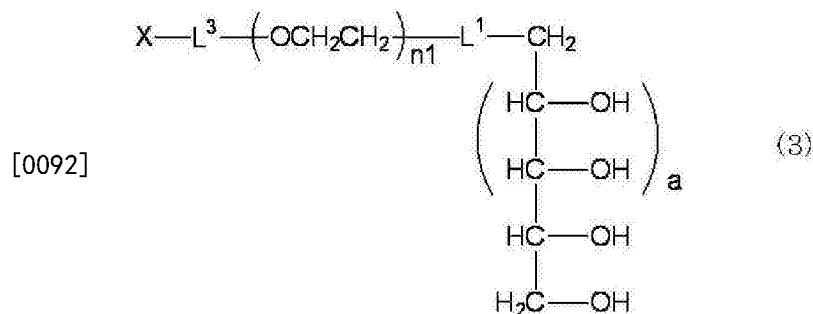
[0087] 在式(1)中的亲水基团Y是木糖醇或庚七醇的残基的情形中，木糖醇或庚七醇的1位和3位中的任意一个羟基可以键合于聚氧乙烯链，但优选地，1位中的羟基键合于聚氧乙烯链。此外，在式(1)中的亲水基团Y是聚甘油的情形中，聚甘油可以是线性或树枝状的，但优选地是树枝状的。此外，其优选为三聚体、七聚体、十五聚体或31聚体，更优选为三聚体或七聚体。

[0088] 下式(2)表示优选实施例的聚氧乙烯衍生物，其中具有多个羟基的亲水基团Y由木糖醇或庚七醇的残基制成。在式中的a为1的情形中是木糖醇结构，而a为2的情形中是庚七醇结构。



[0090] 其中,聚氧乙烯衍生物的全分子量为500至160,000;n为5至3650; L^1 、 L^2 、 L^3 、X、Z、a、b、c、d和e具有与上述相同的意义。

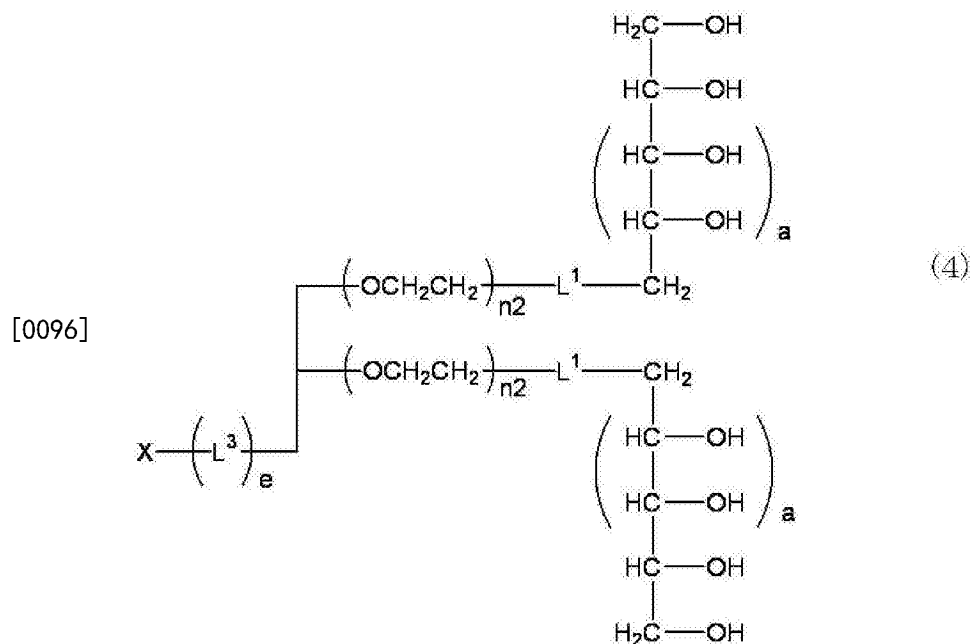
[0091] 此外,在式(2)的聚氧乙烯衍生物中,Z为乙二醇残基、b为1、c为1、d为0并且e为1的情形是更优选的,下面的式(3)表示这样的优选实施例的聚氧乙烯衍生物。



[0093] 其中, L^1 、 L^3 、X和a具有与上述相同的意义,并且n1为11至 3650。

[0094] 式(3)中的n1是氧化乙烯基团的平均加成摩尔数,并且n1通常为11至3650,优选地为22至1825,更优选地为44至910。

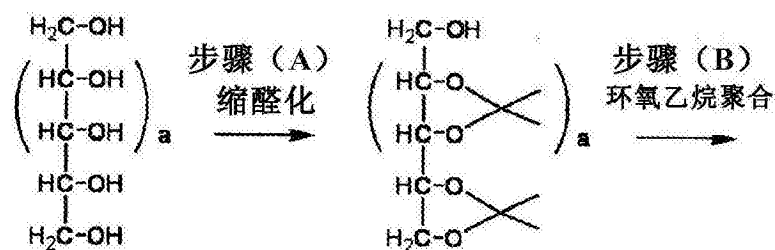
[0095] 此外,在式(2)的聚氧乙烯衍生物中,Z为甘油残基、b为2、c为1并且d is 0的情形是更优选的,下式(4)表示这样的优选实施例的聚氧乙烯衍生物。



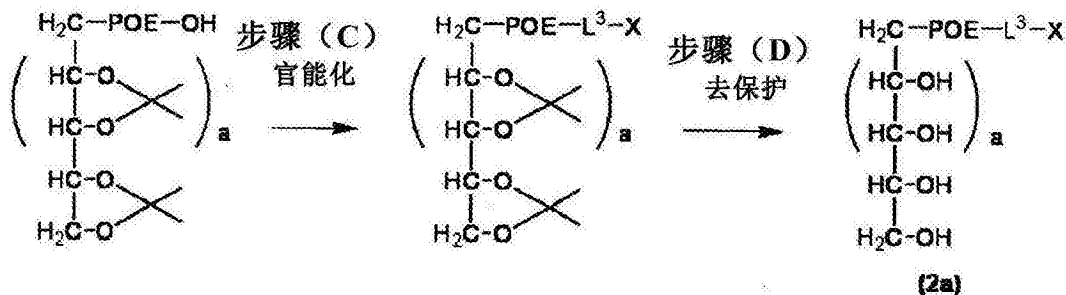
[0097] 其中, L^1 、 L^3 、X、a和e具有与上述相同的意义,并且n2是11 至1825。

[0098] 式(4)中的n2是氧化乙烯基团的平均加成摩尔数,并且n2通常为11至1825,优选地为22至1370,更优选地为44至925。

[0099] 本发明的聚氧乙烯衍生物能够通过例如在下述工序图(工序图 (I))中示出的路线来生产。



[0100]



[0101] 其中,POE表示聚氧乙烯链, L^3 、X和a具有与上述相同的意义。

[0102] 步骤(A)是通过环缩醛化反应保护多元醇的偶数位羟基的步骤。

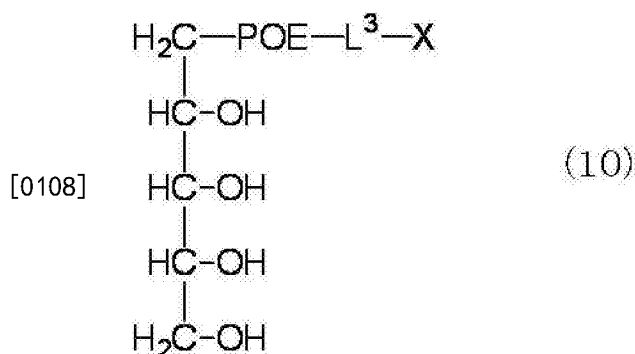
[0103] 步骤(B)是将环氧乙烷以11至3650摩尔的量聚合到步骤(A)中保护的多元醇的剩余羟基的步骤。

[0104] 步骤(C)是将聚氧乙烯衍生物末端的羟基官能化的步骤。取决于官能团的种类,也可以在步骤(D)的去缩醛化后进行官能化。取决于官能团的种类,也可以与官能化同时执行步骤(D)的去缩醛化。

[0105] 步骤(D)是切环缩醛结构的步骤。在 $a=1$ 的情形中产生4个羟基,在 $a=2$ 的情形中产生6个羟基。

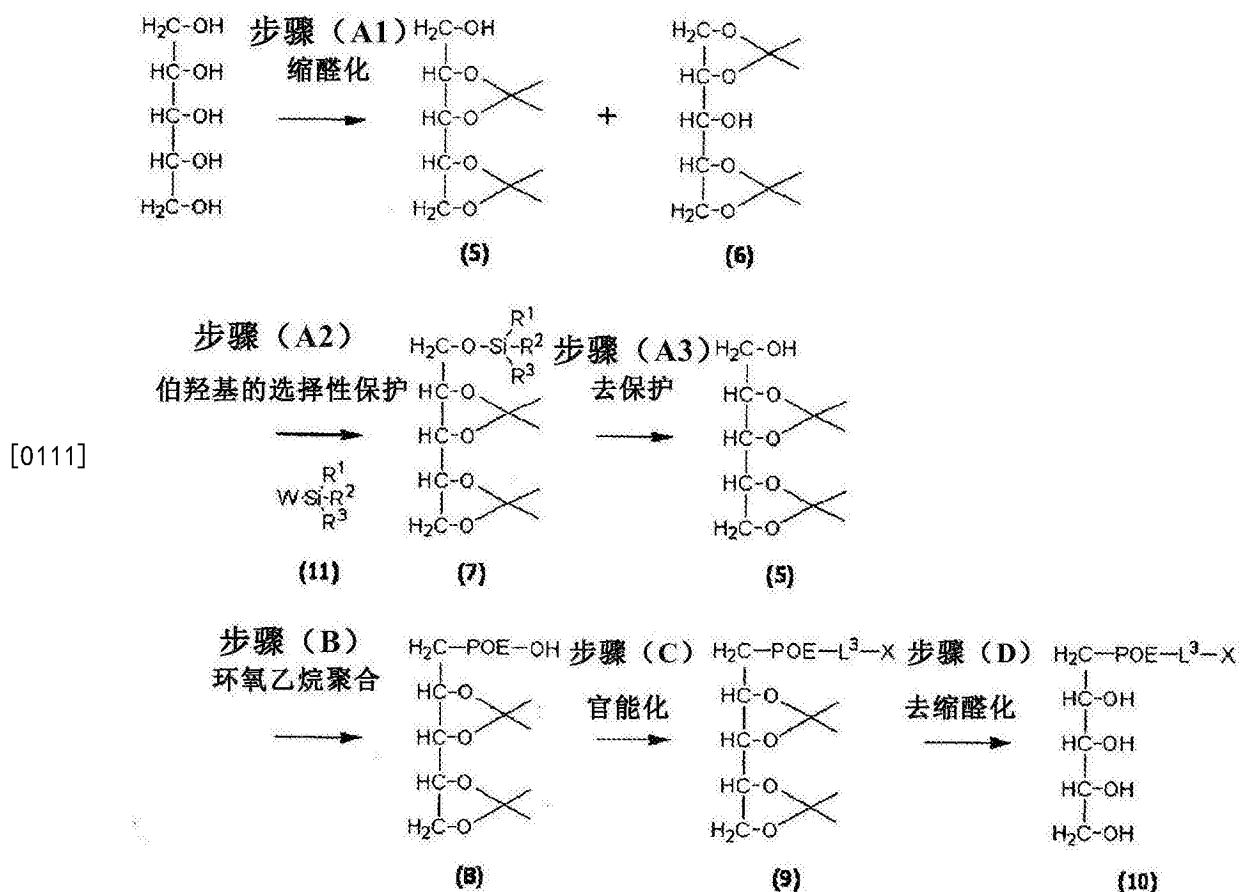
[0106] 通过执行上述步骤(A)、(B)、(C)和(D),生产了由式(2a)表示的聚氧乙烯衍生物(聚氧乙烯衍生物(2a))。

[0107] 下面将进一步描述用于生产聚氧乙烯衍生物(2a)的方法的优选具体实例。由于在 $a=1$ 和 $a=2$ 两种情形中衍生物可以通过相同的生产方法来生产,因此将描述 $a=1$ 的衍生物,即由下式(10)表示的聚氧乙烯衍生物(聚氧乙烯衍生物(10))。



[0108] 其中,POE、 L^3 和X具有与上述相同的意义。

[0109] 聚氧乙烯衍生物(10)能够通过下面的工序图(工序图II)中示出的路线来生产。



[0112] 其中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地表示具有1至10个碳原子的烃基; W表示卤素原子; POE、 L^3 和X具有与上述相同的意义。

[0113] 步骤(A)包括下面的(A1)、(A2)和(A3)三个步骤。

[0114] 步骤(A1)是多元醇的羟基的环缩醛化步骤。在该步骤中,木糖醇的4个羟基经历环缩醛化,获得由式(5)表示的1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇和由式(6)表示的1,2,4,5-二异亚丙基木糖醇异构体的混合物。

[0115] 对用于缩醛化的方法没有特别限制,只要是如《有机合成中的保护基团》(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (THEODORA W.GREENE等))等中所述的羟基的常用保护方法即可。具体来说,由式(5)和(6)表示的化合物的混合物,通过将木糖醇与2,2-二甲氧基丙烷在酸催化剂例如乙酸、盐酸、磷酸、对甲苯磺酸或单水对甲苯磺酸的存在下进行反应,以约9:1的摩尔比获得。

[0116] 所使用的酸的量相对于木糖醇优选地为 5×10^{-6} 至 5×10^{-3} 当量,更优选地为 5×10^{-5} 至 5×10^{-4} 当量。

[0117] 所使用的2,2-二甲氧基丙烷的量相对于木糖醇优选地为2.0至4.0当量,更优选地为2.5至3.5当量。

[0118] 反应可以在溶剂中进行或不使用任何溶剂进行。在使用溶剂的情形中,可以使用例如二甲基甲酰胺、二氯甲烷等,但优选不使用溶剂。

[0119] 反应温度通常为0至90℃,优选地为30至80℃。反应时间优选地为1至24小时。当反应时间短时,反应进行得不充分。

[0120] 优选地通过纯化来除去在反应中作为副产物产生的未缩醛化杂质、木糖醇分子与

缩醛彼此键合的杂质等。对纯化没有特别限制,可以进行柱层析、萃取、蒸馏和/或超临界萃取。优选地,纯化可以通过在常压下蒸馏来进行。

[0121] 步骤(A2)是选择性保护仅仅一种结构异构体并将其与另一种异构体分离开的步骤。只对由式(5)表示的1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇的伯羟基进行选择性保护,并将产物与由式(6)表示的1,2,4,5-二异亚丙基木糖醇分离开。

[0122] 为了从通过步骤(A1)中的缩醛化获得的由式(5)和(6)表示的化合物的混合物中分离由式(5)表示的化合物,可以利用蒸馏、柱层析等方法。然而,这些结构异构体在物理性质例如沸点和分子极性方面彼此类似。因此,无法通过利用物理性质的蒸馏和柱层析有效地分离它们,因此造成低得率,使得所述方法不适于规模放大。另一方面,当对由式(5)和(6)表示的化合物的混合物进行甲硅烷基醚化时,获得由式(7)和(8)表示的化合物的混合物。由于羟基和甲硅烷基醚基之间的差异,它们在分子极性方面有很大程度的差异。由于物理性质例如沸点显著改变,因此促进了与式(6)表示的化合物的分离,并因此使有效地纯化成为可能。

[0123] 使用由式(11)表示的硅化合物和叔胺与由式(5)和(6)表示的化合物的混合物反应,仅仅对化合物(5)的伯羟基进行甲硅烷基醚化,由此获得由式(7)表示的化合物。

[0124] 甲硅烷基醚化反应优选地在反应溶剂中进行,这是因为不使用溶剂时由于高粘度而造成搅拌效率降低,因此甲硅烷基醚化率降低。对溶剂类型没有特别限制,并包括非质子溶剂例如四氢呋喃、二甲醚、二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺、甲苯和苯,但是更优选地为二氯甲烷和氯仿。所使用的溶剂的量为由式(5)和(6)表示的化合物的混合物的量的1至40重量倍,优选地为2至20重量倍,更优选地为3至10重量倍。

[0125] 在由式(11)表示的硅化合物中,由W表示的卤素原子包括Cl、Br和I,优选地为Cl。 R^1 、 R^2 和 R^3 表示相同或不同的具有1至10个碳原子的烃基。烃基包括具有1至10个碳原子的直链或支链烷基、具有2至10个碳原子的直链或支链烯基、具有2至10个碳原子的直链或支链炔基、具有6至10个碳原子的芳基、具有7至10个碳原子的直链或支链芳烷基、具有8至24个碳原子的直链或支链芳烯基、具有8至24个碳原子的芳炔基、具有7至10个碳原子的直链或支链烷芳基等。

[0126] 硅化合物(11)具体来说包括氯三甲基硅烷、氯三乙基硅烷、氯三丙基硅烷、氯二甲基异丙基硅烷、氯二甲基乙基硅烷、氯叔丁基二甲基硅烷、氯叔丁基二苯基硅烷、氯三苯基硅烷等。更优选的是氯叔丁基二甲基硅烷、氯叔丁基二苯基硅烷、氯三苯基硅烷等,更优选的是氯叔丁基二苯基硅烷。

[0127] 所使用的硅化合物(11)的量相对于由式(5)和(6)表示的化合物的混合物为0.8至20摩尔当量,优选地为0.9至10摩尔当量,更优选地为1.0至5摩尔当量。

[0128] 作为叔胺,优选地将选自二甲基氨基吡啶(DMAP)、1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)、1,1,3,3-四甲基胍、1,5-二氮杂二环[4,3,0]壬-5-烯(DABCO)和乙基二异丙基胺的任一种单独使用或作为与三乙胺或吡啶的混合物使用。更优选的是单独的DMAP或DBU,或DMAP或DBU与三乙胺的混合物,特别优选的是DMAP与三乙胺的混合物。混合的碱中DBU或DMAP的比率优选地为5至100mol%,更优选地为5至80mol%,更优选地为5至50mol%。

[0129] 所使用的叔胺的量相对于由式(5)和(6)表示的化合物的混合物,为0.9至20摩尔当量,优选地为1.0至10摩尔当量,更优选地为1.1至5摩尔当量。当叔胺不足时,在反应进

行时作为副产物产生的酸不能被有效捕获,因此存在着转化率可能降低的可能性。

[0130] 甲硅烷基醚化的反应温度通常为-20至80℃,优选地为-10至60℃。反应时间优选地为30分钟至24小时。

[0131] 反应后的混合物含有未反应的由式(6)表示的化合物。在由式(6)表示的化合物有残留的情形中,其在步骤(B)的环氧乙烷聚合中被转变成与目标化合物具有相同分子量的杂质。因此,优选在这一阶段进行分离和纯化。对纯化方法没有特别限制,但优选地通过例如柱层析、蒸馏、萃取或超临界萃取的纯化手段来分离未反应的由式(4)表示的化合物,更优选地通过蒸馏进行纯化。

[0132] 在利用蒸馏来进行纯化的情形中,优选地在80至160℃下,在10 mmHg或更低的真空度下分离由式(6)表示的化合物。当温度高于160℃时,存在着可能形成由于高温而通过缩醛基的消除而产生的杂质的顾虑。

[0133] 步骤(A3)是对在步骤(A2)中被保护的由式(7)表示的化合物的进行去保护的步骤,在其中获得没有结构异构体的式(5)的1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇。

[0134] 进行对由式(7)表示的化合物的去保护反应。对去保护反应的条件没有特别限制,但是由式(5)表示的化合物可以通过与脱甲硅烷化试剂的脱甲硅烷化反应来获得。

[0135] 对反应溶剂没有特别限制,只要是非质子溶剂即可。优选地,可以提到的有四氢呋喃、二甲醚、二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺、甲苯、苯等,但是更优选的是四氢呋喃。不使用溶剂时,由式(7)表示的化合物的粘度高,搅拌效率降低,脱甲硅烷化比率降低,因此存在着由式(7)表示的化合物可能残留的顾虑。所使用的溶剂的量是由式(7)表示的化合物的量的0.4至30重量倍,优选地为0.6至20重量倍,更优选地为0.8至10重量倍。

[0136] 作为脱甲硅烷化试剂,优选使用四丁基氟化铵的无水物,但是也可以使用可商购的四丁基氟化铵/四氢呋喃的混合溶液。在使用四丁基氟化铵的水合物的情形中,四丁基氟化铵的催化作用被抑制,并存在着脱甲硅烷化不能进行以及由式(7)表示的化合物可能残留的顾虑。此外,酸催化剂例如盐酸或乙酸不是优选的,这是因为与脱甲硅烷化一起发生去缩醛化。

[0137] 所使用的脱甲硅烷化试剂的量相对于由式(7)表示的化合物为1.0至20摩尔当量,优选地为1.1至10摩尔当量,更优选地为1.2至5摩尔当量。当脱甲硅烷化试剂不足时,反应进行得不完全,并且由式(7)表示的化合物残留。

[0138] 反应温度优选地为60℃以下以抑制副反应,并且优选地为-20℃以上以抑制反应溶液的粘度增加。反应时间优选地为30分钟至24小时。当反应时间短于30分钟时,存在着转化率可能低的顾虑,而当反应时间长于24小时时,存在着可能发生副反应的顾虑。

[0139] 在反应完成后,对由式(5)表示的化合物的纯化方法没有特别限制,但优选地进行柱层析、蒸馏、萃取、超临界萃取等,更优选的是柱层析或蒸馏。当脱甲硅烷化试剂四丁基氟化铵和式(5)中包含的四甲基铵盐残留时,存在着在下一步中使用的催化剂可能被抑制并且因此转化率可能降低的顾虑。当由式(7)表示的化合物残留时,存在着其在步骤(B)中环氧乙烷的聚合时可能分解,以及作为单体的环氧乙烷可能被消耗以形成聚氧乙烯杂质的顾虑。因此,需要将它们移除。

[0140] 步骤(B)包含下列的(B1)和(B2)两个步骤。

[0141] 步骤(B1)是由式(5)表示的化合物的醇化步骤,并且可以使用步骤(B1-1)或步骤

(B1-2)中的任意一种。

[0142] 在步骤(B1-1)中,使用金属钠、金属钾等作为催化剂。

[0143] 在步骤(B1-2)中,使用甲醇钠、叔丁醇钾、甲醇钾等作为催化剂。

[0144] 步骤(B2)是在50至130℃的反应温度下环氧乙烷的加成聚合的步骤。

[0145] 在步骤(B1-1)中,使用金属钠或金属钾,优选地使用金属钠作为催化剂,并将其在10至50℃下以5至50mol%的催化剂量溶解。

[0146] 对于步骤(B1-1)中的催化剂的量来说,由于在低于5mol%时环氧乙烷的聚合速率降低,并且由于长期高温反应而产生杂质例如末端乙烯基醚化合物,因此在高品质高分子量化合物的生产中,使用量为5 mol%以上的催化剂是有利的。当催化剂的量超过50mol%时,反应液的粘度增加或液体在醇化反应时固化,因此存在着搅拌效率降低和醇化不被加速的倾向。此外,当液体固化时,其操作趋于困难,并引起吸水。当醇化物吸水后,形成并包含源自于水的聚亚烷基二醇化合物,其在医学应用中是不理想的杂质。

[0147] 当溶解时的温度高于50℃时,可能发生分解反应以形成甲醇和木糖醇。当形成甲醇时,它引发与目标化合物的情形相同的与环氧乙烷的加成聚合,由此产生分子量与目标化合物的分子量相同的杂质。当源自于甲醇的杂质形成时,与目标化合物的情形相同,通过后续步骤(C)中的官能化引入官能团,使所述杂质被转变成能够与生物相关物质反应的杂质。此外,当形成木糖醇时,它也引发与环氧乙烷的加成聚合,形成分子量为目标化合物的分子量的5倍的高分子量杂质。由于多个官能团通过后续步骤(C)中的官能化被引入高分子量杂质,因此所述杂质被转变成能够在多处与生物相关物质反应的杂质。这些含有聚氧乙烯衍生物的杂质在需要高纯产物的医学应用中是不理想的。

[0148] 当溶解在低于10℃的温度下进行,与催化剂量超过50mol%的情形类似,反应液的粘度增加或者液体在醇化反应时固化,其操作趋于困难,并引起吸水。

[0149] 对于在醇化反应中使用的反应溶剂没有特别限制,只要它是非质子溶剂即可,例如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺,但优选为甲苯或不使用溶剂。反应时间优选地为1至24小时。当时间短于1小时,存在着催化剂溶解不完全的可能性。当时间长于24小时,存在着发生上述分解反应的可能性。

[0150] 在步骤(B1-2)中,,以5-50mol%的量添加甲醇钠、叔丁醇钾或甲醇钾,优选地为甲醇钠并在20至80℃反应。在这种情况下,可以进行减压操作以加速交换反应。

[0151] 出于上述原因,催化剂的量优选地为5至50mol%的量。对于反应温度来说,当温度低于20℃时,交换反应的转化率降低,醇例如甲醇残留,并且通过环氧乙烷的加成聚合形成分子量与目标化合物的分子量相等的杂质。当温度高于80℃时,发生分解反应。由于在醇化反应中倾向于发生分解反应,因此反应时间理想地为1至3小时。对反应溶剂没有特别限制,只要它是非质子溶剂即可,但优选地为甲苯或不使用溶剂。

[0152] 在步骤(B2)中,环氧乙烷在50至130℃的反应温度下进行加成聚合,以获得式(8)的化合物(聚氧乙烯衍生物(8))。对于反应温度来说,当温度低于50℃时,聚合速率低,并且存在着式(8)化合物的品质降低的趋势。然而,当温度高于130℃时,在聚合期间发生副反应例如末端的乙烯基醚化反应,因此目标化合物的品质趋于降低。在聚合期间,随着分子量增加,反应溶液的粘度也增加,因此可以任选地添加非质子溶剂,优选地为甲苯。

[0153] 步骤(C)是对式(8)化合物(聚氧乙烯衍生物(8))末端处的羟基进行官能化的步

骤。取决于官能团的种类,步骤(D)的去缩醛化可以在官能化的同时进行。

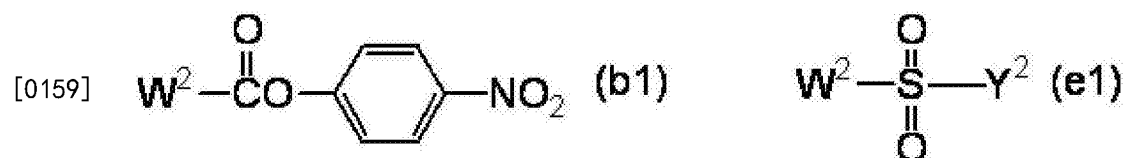
[0154] 使用式(8)化合物(聚氧乙烯衍生物(8))末端处的羟基,可以通过将羟基修饰成组(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)中示出的各种官能团,来生产由式(9)表示的聚氧乙烯衍生物。

[0155] 此外,使用具有组(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)的每个官能团的化合物作为中间体,可以通过将所述化合物与其他化合物进一步反应来进行官能化。例如,使用具有官能团(k)的中间体作为原材料,可以获得官能团(a)和(d)。

[0156] 下面将详细描述用于合成由式(9)表示的聚氧乙烯衍生物(聚氧乙烯衍生物(9))的方法。

[0157] [引入官能团(b)和(e)的方法]

[0158] 通过将化合物(8)与有机碱例如三乙胺、吡啶或4-二甲基氨基吡啶或无机碱例如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、乙酸钠、碳酸钾或氢氧化钾以及由下式(b1)和(e1)表示(化合物(b1)和化合物(e1))的任一种化合物,在非质子溶剂例如甲苯、苯、二甲苯、乙腈、乙酸乙酯、二乙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中或不使用任何溶剂进行反应,能够分别引入官能团(b)和(e)(获得其中引入官能团(b)或(e)的化合物(b)或(e))。对于所使用的有机碱或无机碱的比例没有特别限制,但是优选地为与化合物(8)等摩尔以上。此外,可以使用有机碱作为溶剂。式(b1)或(e1)中的 W^2 是选自Cl、Br和I的卤素原子,优选地为Cl。对于所使用的化合物(b1)和(e1)的比例没有特别限制,但优选地为等摩尔以上,并且更优选地,化合物在相对于化合物(8)等摩尔至50摩尔当量的范围内反应。反应温度优选地为0至300℃,更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。形成的化合物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。



[0160] 其中, W^2 是选自Cl、Br和I的卤素原子, Y^2 表示可能含有氟原子的具有1至10个碳原子的烃基。

[0161] [引入官能团(f)的方法]

[0162] 可以通过将化合物(8)或后面提到的胺(k)与二羧酸酐例如琥珀酸酐或戊二酸酐进行反应来获得其中引入有官能团(f)的羧基体(f)。化合物(8)或胺(k)与二羧酸酐的反应在上面提到的非质子溶剂中或不使用任何溶剂来进行。对于所使用的二羧酸酐的比例没有特别限制,但优选地相对于化合物(8)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至5摩尔当量。反应温度优选地为0至200℃,更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。在反应中,可以使用有机碱例如三乙胺、吡啶或二甲基氨基吡啶或无机碱例如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、乙酸钠、碳酸钾或氢氧化钾作为催化剂。所使用的催化剂的比例优选地为0.1至50重量%,更优选地为0.5至20重量%。由此形成的羧基体(f)可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化,或者在将其用作缩合反应的原材料的情形中,可以照原样直接使用。

[0163] 羧基体(f)可以通过将化合物(8)与卤代烷基酯例如6-溴己酸乙酯或7-溴庚酸乙酯进行反应来获得。化合物(8)与卤代烷基酯的醚化反应在上面提到的非质子溶剂中或不使用任何溶剂来进行。对于所使用的卤代烷基酯的比例没有特别限制,但优选地相对于化合物(8)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至30摩尔当量。反应温度优选地为0至200℃,更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。在反应中,可以使用有机碱例如三乙胺、吡啶或二甲基氨基吡啶或无机碱例如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、乙酸钠、碳酸钾或氢氧化钾作为催化剂。所使用的催化剂的比例优选地为0.1至500重量%,更优选地为0.5至300重量%。在醚化后,在有机碱的情形中通过加入氢氧化钠、氢氧化钾等的水溶液,或者在无机碱的情形中通过加入水,进行酯的水解。反应温度优选地为0至100℃,更优选地为20至100℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。在反应后,使用盐酸、硫酸等进行中和。由此形成的羧基体(f)可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化,或者在将其用作缩合反应的原材料的情形中,可以照原样直接使用。

[0164] [引入官能团(a)的方法]

[0165] 其中引入有官能团(a)的琥珀酰亚胺体(a),可以通过将羧基体(f)与N-羟基琥珀酰亚胺在缩合剂例如二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)存在下进行缩合反应来获得。这样的缩合反应在上面提到的非质子溶剂中或不使用溶剂来进行。对缩合剂没有特别限制,但优选地为DCC。所使用的DCC的比例优选地相对于羧基体(f)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至5摩尔当量。所使用的N-羟基琥珀酰亚胺的比例优选地相对于羧基体(f)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至5摩尔当量。反应温度优选地为0至100℃,更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。形成的琥珀酰亚胺体(a)可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。

[0166] 此外,琥珀酰亚胺体(a)也可以通过将化合物(8)与N,N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯进行反应来获得。反应在上面提到的非质子溶剂中或如上所述不使用溶剂来进行。所使用的N,N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯的比例优选地相对于化合物(8)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至5摩尔当量。反应温度优选地为0至100℃,更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。形成的化合物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。

[0167] [引入官能团(k)的方法]

[0168] 具有官能团(k)的胺体(k)可以如下获得:在溶剂例如水或乙腈中向丙烯腈等加入化合物(8),使用无机碱例如氢氧化钠或氢氧化钾作为催化剂以获得腈体,然后在压热釜中在镍或钯催化剂下对腈基进行加氢反应。对于在获得腈体时所使用的无机碱的比例没有特别限制,但是优选地相对于化合物(8)为0.01至50重量%。对于所使用的丙烯腈等的比例没有特别限制,但优选地为化合物(8)的重量的0.5至5重量倍,更优选情况下,优选地在1至4重量倍的范围内进行反应。此外,丙烯腈可以用作溶剂。反应温度优选地为-50至100℃,更优选地为-20至60℃。反应时间为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。对于随后的腈体加氢反应中的反应溶剂没有特别限制,只要它是不参与反应的溶剂即可,但优选地为甲苯。对于所使用的镍或钯催化剂的比例没有特别限制,但相对于腈体为0.05至30重

量%，优选地为0.5至20重量%。反应温度优选地为20至200℃，更优选地为50至150℃。反应时间为10分钟至48小时，更优选地为30分钟至24小时。氢气压力优选地为2至10MPa，更优选地为3至8MPa。此外，为了防止二聚化，可以在反应系统中加入氨。对于在添加氨的情形中氨的压力没有特别限制，但为0.1至10MPa，更优选地为0.3至2 MPa。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。

[0169] 也可以通过将化合物(e)与氨水进行反应来获得胺体(k)。反应在氨水中进行，并且对氨的浓度没有特别限制，但优选地在10至40 质量%的范围内。所使用的氨水的比例优选地为化合物(e)的重量的1至300倍。反应温度优选地为0至100℃，更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至72小时，更优选地为1至36小时。此外，也可以通过将化合物(e)与氨在压热釜中进行反应来获得胺体(k)。对反应溶剂没有特别限制，但是优选地包括甲醇和乙醇。氨的量优选地相对于化合物(e)为10至300重量%，更优选地为20至200重量%。反应温度优选地为50至200℃，更优选地为80至150℃。反应时间优选地为10分钟至24小时，更优选地为30分钟至12小时。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。

[0170] 此外，还可以通过将化合物(8)在非质子溶剂中通过Mitsunobu 反应键合于邻苯二甲酰亚胺，然后用多官能胺去保护来获得胺体(k)。对Mitsunobu反应的反应条件没有特别限制，但是优选地使用氯仿或二氯甲烷作为反应溶剂。此外，优选地，使用相对于化合物(8)等摩尔以上、优选地为等摩尔至50摩尔当量的三苯基膦和相对于化合物(8)等摩尔以上、优选地为等摩尔至50摩尔当量的偶氮二甲酸二异丙酯。反应温度优选地为0至100℃，更优选地为10至50℃。反应时间优选地为10分钟至72小时，更优选地为30分钟至6小时。

[0171] 对于去保护来说，优选地使用相对于化合物(8)等摩尔以上、优选地为等摩尔至500摩尔当量的量的多官能胺，例如肼或乙二胺。对反应溶剂没有特别限制，但甲醇是优选的。反应温度优选地为0至100℃，更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至72小时，更优选地为1至10小时。形成的化合物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。

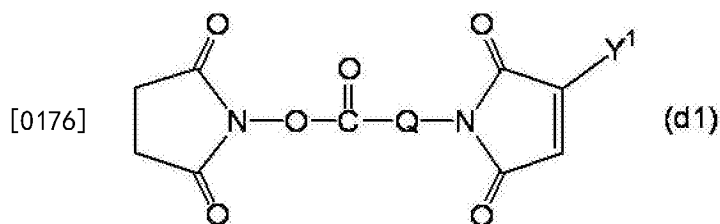
[0172] [引入官能团(d)的方法]

[0173] 具有官能团(d)的马来酰亚胺体(d)可以如下获得：将通过上述方法获得的胺体(k)的氨基与马来酸酐在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂进行反应以获得马来酰亚胺体，然后使用乙酸酐和乙酸钠作为催化剂对其进行闭环反应。对在马来酰亚胺化反应中使用的马来酸酐的比例没有特别限制，但是优选地相对于胺体(k)为等摩尔以上，更优选地为等摩尔至5摩尔当量。反应温度优选地为0至200℃，更优选地为20至120℃。反应时间优选地为10分钟至48小时，更优选地为30分钟至12小时。形成的马来酰亚胺体(d)可以通过上述纯化手段来纯化，或者可以照原样使用在下一步闭环反应中。

[0174] 对后续闭环反应中的反应溶剂没有特别限制，但优选地为非质子溶剂或乙酸酐。对于所使用的乙酸钠的比例没有特别限制，但优选地相对于马来酰亚胺体(d)为等摩尔以上，更优选地为等摩尔至50摩尔当量。反应温度优选地为0至200℃，更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时，更优选地为30分钟至12小时。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。

[0175] 还可以通过将由下式(d1)表示的化合物(d1)与上述胺体(k)进行反应来获得上述马来酰亚胺体(d)。反应在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂来进行，并以相对于胺体

(k) 的氨基等摩尔以上的量加入化合物 (d1) 并进行反应。所使用的化合物 (d1) 的比例优选地相对于胺体 (k) 的氨基为等摩尔以上, 更优选地为等摩尔至 5 摩尔当量。反应温度优选地为 0 至 200 °C, 更优选地为 20 至 80 °C。反应时间优选地为 10 分钟至 48 小时, 更优选地为 30 分钟至 12 小时。在反应期间可以进行避光。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。



[0177] 其中, Q 表示具有 1 至 9 个碳原子的烃基, Y¹ 表示氢原子或具有 1 至 5 个碳原子的烃基。

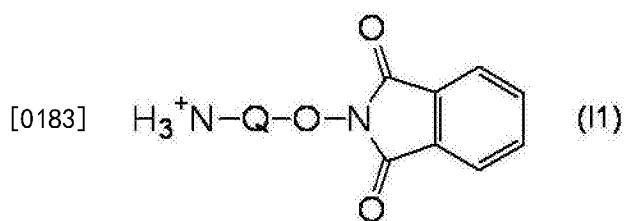
[0178] [引入官能团 (i) 的方法]

[0179] 官能团 (i) 可以通过将利用上述方法获得的胺体 (k) 与碘乙酸酐在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂进行反应。对所使用的碘乙酸酐的比例没有特别限制, 但优选地相对于胺体 (k) 的氨基为等摩尔以上, 更优选地为等摩尔至 5 摩尔当量。反应温度优选地为 0 至 200 °C, 更优选地为 20 至 120 °C。反应时间优选地为 10 分钟至 48 小时, 更优选地为 30 分钟至 12 小时。形成的具有官能团 (i) 的化合物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。

[0180] 也可以通过将胺体 (k) 与碘乙酸在缩合剂例如 DCC 或 EDC 存在下进行缩合反应来获得官能团 (i)。缩合反应也在上述非质子溶剂中或如上所述不使用任何溶剂来进行。对缩合剂没有特别限制, 但优选地为 DCC。所使用的 DCC 的比例优选地相对于胺体 (k) 为等摩尔以上, 更优选地为等摩尔至 5 摩尔当量。所使用的碘乙酸的量优选地相对于胺体 (k) 为等摩尔以上, 更优选地为等摩尔至 5 摩尔当量。反应温度优选地为 0 至 100 °C, 更优选地为 20 至 80 °C。反应时间优选地为 10 分钟至 48 小时, 更优选地为 30 分钟至 12 小时。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。

[0181] [引入官能团 (1) 的方法]

[0182] 其中引入有氧基邻苯二甲酰亚胺基的氧基邻苯二甲酰亚胺体, 可以通过将碳酸酯体 (b) 与由下式 (11) 表示的化合物 (化合物 (11)) 在碱催化剂例如三乙胺或吡啶存在下进行反应来获得。反应可以在无溶剂下或在极性溶剂下进行。对溶剂没有特别限制, 但优选地为甲醇。对所使用的碱催化剂的比例没有特别限制, 但是优选地相对于碳酸酯体 (b) 为等摩尔以上, 更优选地为等摩尔至 20 摩尔当量。所使用的化合物 (11) 的比例优选地相对于碳酸酯体 (b) 为等摩尔以上, 更优选地为等摩尔至 20 摩尔当量。反应温度优选地为 0 至 100 °C, 更优选地为 20 至 80 °C。反应时间优选地为 10 分钟至 48 小时, 更优选地为 30 分钟至 12 小时。形成的化合物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化, 或者可以不经纯化而用于下一步骤中。



[0184] 其中,Q表示具有1至9个碳原子的烃基。

[0185] 氧基邻苯二甲酰亚胺体还可以如下获得:将化合物(8)在非质子溶剂中通过 Mitsunobu反应键合于羟基邻苯二甲酰亚胺,然后使用多官能胺进行去保护。对Mitsunobu反应的反应条件没有特别限制,但优选地使用氯仿或二氯甲烷作为反应溶剂。此外优选地,使用相对于化合物(8)等摩尔以上、优选地等摩尔至50摩尔当量的量的三苯基磷和相对于化合物(8)等摩尔以上、优选地等摩尔至50摩尔当量的量的偶氮二甲酸二异丙酯。反应温度优选地为0至100℃,更优选地为10至50℃。反应时间优选地为10分钟至72小时,更优选地为30分钟至6小时。

[0186] 其中已引入官能团(1)的氧基胺体(1),可以通过将通过这些方法中的任一种获得的氧基邻苯二甲酰亚胺体在多官能胺例如肼或乙二胺存在下进行反应来获得。

[0187] 对反应溶剂没有特别限制,但是优选地为甲醇、二氯甲烷或水。对所使用的多官能胺的比例没有特别限制,但优选地相对于氧基邻苯二甲酰亚胺体为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至50摩尔当量。反应温度优选地为0至100℃,更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。形成的化合物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。

[0188] [引入官能团(c)的方法]

[0189] 具有官能团(c)的醛体(c)可以如下获得:将化合物(e)与由下式(c1)表示的化合物(化合物(c1))进行反应以获得缩醛化合物,然后在酸性条件下对其进行水解。缩醛化反应可以通过将化合物(e)与等摩尔以上量、优选地等摩尔至50摩尔量的化合物(c1),在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂进行反应来实现。化合物(c1)可以使用金属钠、金属钾、氢化钠、氢化钾、甲醇钠、叔丁醇钾等,由相应的醇来制备。反应温度优选地为0至300℃,更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。

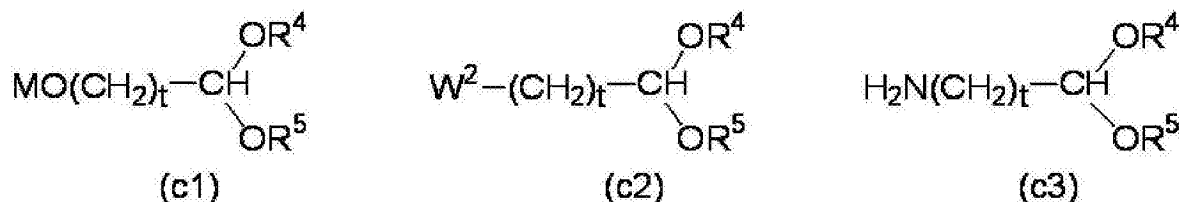
[0190] 在使用由下式(c2)表示的化合物(化合物(c2))的情形中,缩醛体可以如下获得:通过上述方法将化合物(8)的羟基转变成醇盐,然后在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂,将其以等摩尔以上、更优选地等摩尔至100摩尔当量的比例与化合物(c2)进行反应。反应温度优选地为0至300℃,更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。

[0191] 在使用由下式(c3)表示的化合物(化合物(c3))的情形中,缩醛体可以通过将其中已引入上述官能团(a)、(b)、(e)或(f)的化合物(化合物(a)、(b)、(e)或(f))与化合物(c3)进行反应来获得。对于所述反应的溶剂没有特别限制,但反应优选地在上述非质子溶剂中进行。化合物(c3)相对于化合物(a)、(b)、(e)或(f)的装料比优选地为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至10摩尔当量。反应温度优选地为-30至200℃,更优选地为0至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。在使用化合物(f)的情形中,可以任选地使用缩合剂例如DCC或EDC。任何缩醛化反应可以在遮光下进行。由此获得的缩醛

体可以通过上述纯化手段纯化,或者可以照原样用于接下来的醛形成反应中。

[0192] 醛体(c)可以通过将缩醛体在用酸例如乙酸、磷酸、硫酸或盐酸调整至pH 1至4的0.1至50%的水溶液中水解来获得。反应温度优选地为-20至100℃,更优选地为0至80℃。反应时间优选地为10分钟至24小时,更优选地为30分钟至10小时。反应可以在遮光下进行。形成的化合物可以通过上述纯化手段进行纯化。此外,在醛形成中,可以同时进行步骤(D)的去缩醛化。

[0193]

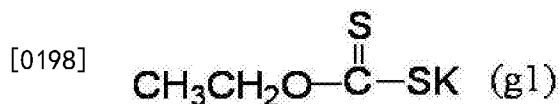


[0194] 其中, R^4 和 R^5 各自独立地表示具有1至3个碳原子的烃基,并且可以彼此相同或不同,并且它们可以一起形成环;M是钠或钾; W^2 是选自Cl、Br和I的卤素原子;并且t是1至5的整数。

[0195] [引入官能团(g)的方法]

[0196] 具有官能团(g)的巯基体(化合物(g)),可以通过将化合物(e)与巯基形成剂例如硫脲进行反应来获得。化合物(e)如上所述来生产。巯基形成反应在诸如水、醇或乙腈的溶剂中或不使用任何溶剂来进行。所使用的硫脲的比例相对于化合物(e)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至50摩尔当量。反应温度优选地为0至300℃,更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。在反应后,可以通过对形成的噻唑盐进行碱水解来获得巯基体。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。此外,在巯基形成中,可以在水解后的pH调节中同时进行步骤(D)的去缩醛化。

[0197] 此外,上述巯基体也可以如下获得:将化合物(e)与由下式(g1)表示的化合物(化合物(g1))进行反应,然后使用伯胺进行分解。(e)与(g1)的反应在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂来进行。所使用的化合物(g1)的比例相对于化合物(e)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至50摩尔当量。反应温度优选地为0至300℃,更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。随后的使用伯胺的碱分解在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂来进行。对所使用的伯胺没有特别限制,但优选地包括氨、甲胺、乙胺、丙胺、丁胺、戊胺、己胺、环己胺、乙醇胺、丙醇胺、丁醇胺等。自然,伯胺可以用作溶剂。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。



[0199] [引入官能团(h)的方法]

[0200] 具有官能团(h)的化合物(化合物(h))可以通过将化合物(g)与2,2-二硫二吡啶进行反应来获得。在反应中,对溶剂没有特别限制,但是反应优选地在醇中进行。装料的2,2-二硫二吡啶相对于化合物(g)的比例优选地为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至50摩尔当量。反应温度优选地为-30至100℃,更优选地为0至60℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。由此获得的缩醛体可以通过上述纯化手段来纯化。

[0201] [引入官能团(m)的方法]

[0202] 具有官能团(m)的化合物(化合物(m))可以如下获得:将上述化合物(a)、(b)、(c)或(e)与肼基甲酸叔丁酯在上述非质子溶剂中或不使用溶剂进行反应,并将对叔丁氧基羰基(Boc基团)去保护。对所使用的肼基甲酸叔丁酯的比例没有特别限制,但优选地相对于化合物(a)、(b)、(c)或(e)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至10摩尔。反应温度优选地为0至200℃,更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。形成的(m)体可以通过上述纯化手段来纯化。此外,在Boc基团的去保护时,可以同时步骤(D)的去缩醛化。

[0203] [引入官能团(j)的方法]

[0204] 由下式(j)表示的乙炔化合物(化合物(j)),可以通过将上述化合物(a)、(b)、(c)或(e)与由下式(j1)表示的乙炔化合物(化合物(j1))进行反应来获得。乙炔形成反应可以通过将化合物(j1)以相对于化合物(a)、(b)、(c)或(e)等摩尔以上、优选地等摩尔至50摩尔当量的量,在质子性溶剂中或不使用任何溶剂进行反应来实现。反应温度优选地为0至300℃,更优选地为20至150℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至24小时。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。

[0205] $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_t-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}^3$ (j1)

[0206] 其中,t是1至5的整数,Y³表示氢原子或具有1至5个碳原子的烃基。

[0207] [引入官能团(n)的方法]

[0208] 具有官能团(n)的叠氮化合物(化合物(n)),可以通过将利用上述方法获得的胺体(k)与由下式(n1)表示的化合物(化合物(n1)),在缩合剂例如DCC或EDC存在下进行反应来获得。缩合反应在上述非质子溶剂中或不使用任何溶剂来进行。对缩合剂没有特别限制,但优选地为DCC。所使用的DCC的比例优选地相对于胺体(k)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至5摩尔当量。所使用的化合物(n1)的比例优选地相对于化合物(k)为等摩尔以上,更优选地为等摩尔至5摩尔当量。反应温度优选地为0至100℃,更优选地为20至80℃。反应时间优选地为10分钟至48小时,更优选地为30分钟至12小时。形成的化合物可以通过上述纯化手段来纯化。

[0209]
$$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{Q}-\text{N}_3 \quad (\text{n1})$$

[0210] 其中,Q表示具有1至9个碳原子的烃基。

[0211] 步骤(D)是切开由式(9)表示的具有官能团的聚氧乙烯衍生物(在后文中也称为“化合物(9)”)的环缩醛结构的去保护步骤。取决于官能团的种类,在步骤(D)的去缩醛化后可以进一步进行官能化。

[0212] 对环缩醛结构的去保护方法没有特别限制,只要它是在《有机合成中的保护基团》(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (THEODORA W.GREENE等))等中所描述的常用去保护方法即可。具体来说,保护可以在酸催化剂存在下进行。酸催化剂包括乙酸、盐酸、磷酸、对甲苯磺酸等,并且优选为盐酸和磷酸,更优选为磷酸。

[0213] 所使用的酸的量优选地为化合物(9)的量的0.05至2重量倍,更优选地为0.1至1重量倍。用于去保护反应的溶剂是水、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二噁烷、二甲亚砜、二甲基

甲酰胺或二甲基乙酰胺,并且优选的是水或甲醇。所使用的溶剂的量为化合物(8)的量的1至50重量倍,优选地为2至35重量倍,更优选地为5至20重量倍。

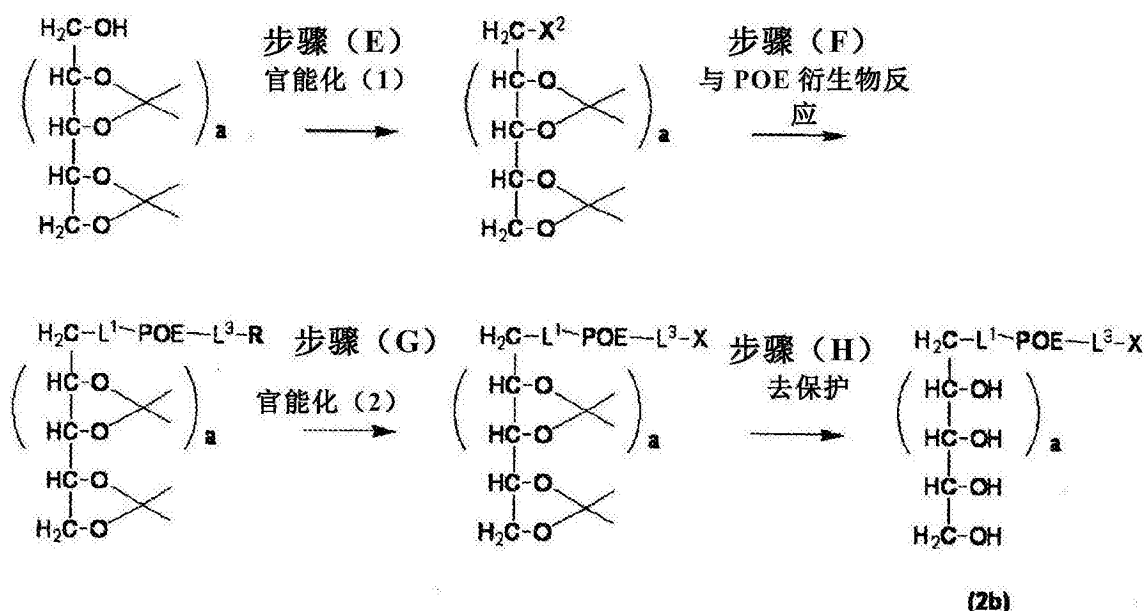
[0214] 反应时间优选地为1至24小时。当时间短于1小时时,去保护反应进行得不充分。当时间长于24小时时,存在着聚氧乙烯被酸氧化分解并且可能发生官能团的失活的顾虑。反应温度通常为0至60℃,优选地为10至40℃。

[0215] 在去保护后,产物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。优选地,可以通过重结晶并将得到的晶体在减压下干燥来获得化合物(9)。

[0216] 在步骤(D)中的去缩醛化后,可以进一步进行官能化。对于在去缩醛化条件下可能反应或分解的官能团来说,在步骤(D)后进行官能化是理想的。

[0217] 本发明的聚氧乙烯衍生物(1)还可以通过下面的工序图(工序图 III)中示出的生产方法来生产。

[0218]



[0219] 其中,POE、 L^1 、 L^3 、X和a具有与上述相同的意义;R表示用保护基团保护的官能团或可以被保护的羟基, X^2 表示氨基、活化碳酸酯基或活化磺酸酯基。

[0220] 步骤(E)是将被保护的多元醇衍生物的剩余羟基转变成官能团的步骤。

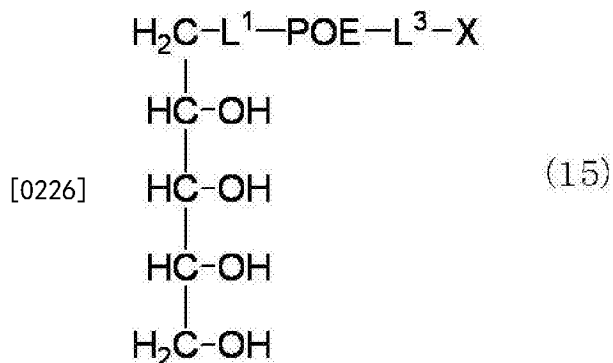
[0221] 步骤(F)是将在步骤(E)中官能化的被保护的多元醇衍生物通过反应键合到聚氧乙烯衍生物的步骤。

[0222] 步骤(G)是通过作为保护基团的R的去保护来进行官能化的步骤。如果需要,官能化也可以按照前述步骤图I和II中的步骤(C)来进行。取决于聚氧乙烯末端处保护基团R的类型,可以与官能化同时进行随后的去缩醛化步骤。

[0223] 步骤(H)是切开端缩醛结构的步骤。在 $a=1$ 的情形中产生4个羟基,在 $a=2$ 的情形中产生6个羟基。取决于聚氧乙烯末端处官能团X的类型,可以在步骤(H)后进一步进行官能化。

[0224] 通过执行上述步骤(E)、(F)、(G)和(H),生产了由式(2b)表示的聚氧乙烯衍生物(聚氧乙烯衍生物(2b))。

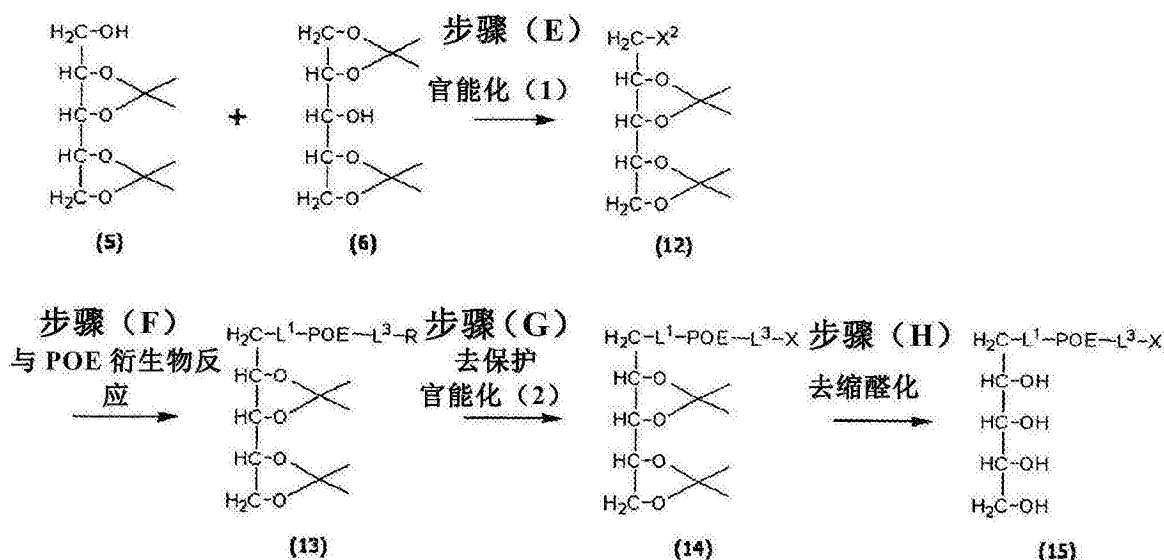
[0225] 下面将进一步描述生产聚氧乙烯衍生物 (2b) 的方法的优选具体实例。由于在 $a=1$ 和 $a=2$ 两种情形中衍生物可以通过相同的生产方法来生产, 因此描述 $a=1$ 的衍生物, 即由下式 (15) 表示的聚氧乙烯衍生物 (聚氧乙烯衍生物 (15))。



[0227] 其中, POE、 L^1 、 L^3 和 X 具有与上述相同的意义。

[0228] 聚氧乙烯衍生物 (15) 可以通过下面的工序图 (工序图 IV) 中示出的路线来生产。

[0229]



[0230] 其中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地表示具有 1 至 10 个碳原子的烃基; W 表示卤素原子; POE、 L^3 和 X 具有与上述相同的意义。其中, POE、 L^1 、 L^3 、R、 X^2 和 X 具有与上述相同的意义。

[0231] 在上面的工序图中, 化合物 (15) 对应于由式 (2b) 表示的化合物。

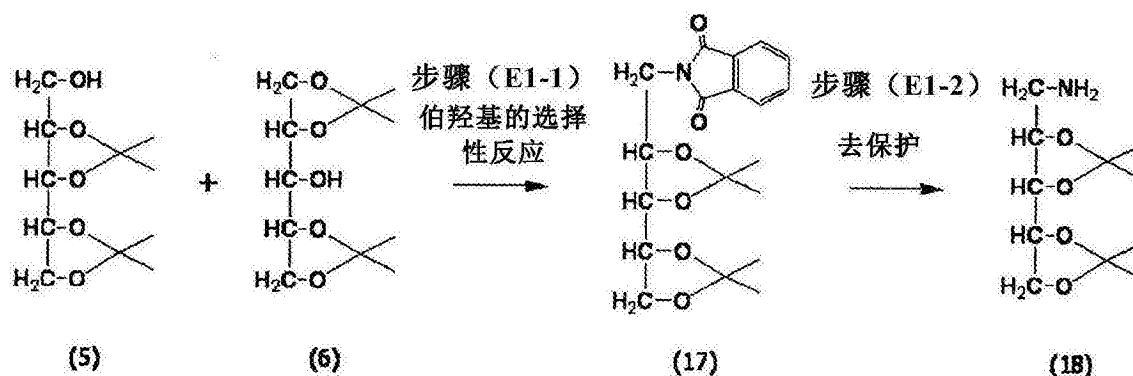
[0232] 步骤 (E) 是对由式 (5) 和 (6) 表示的化合物的混合物进行官能化以获得不含结构异构体的式 (12) 的化合物的步骤。对于步骤 (E) 来说, 可以使用下面的步骤 (E1) 或 (E2)。

[0233] 步骤 (E1) 包含下面的 (E1-1) 和 (E1-2) 两个步骤。

[0234] 步骤 (E1-1) 是仅仅将一种结构异构体选择性转变成邻苯二甲酰亚胺并将其与另一种异构体分开的步骤。只有由式 (5) 表示的 1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇的伯羟基被选择性转变成邻苯二甲酰亚胺基, 并将产物与由式 (6) 表示的 1,2,4,5-二异亚丙基木糖醇分离开。

[0235] 步骤 (E1-2) 是邻苯二甲酰亚胺基的去保护步骤。

[0236]



[0237] 在上面的工序图中,化合物(17)对应于由式(12)表示的化合物。

[0238] 在步骤(E1-1)中,将由式(5)和(6)表示的化合物的混合物与邻苯二甲酰亚胺进行反应,以仅仅将化合物(5)的伯羟基转变成邻苯二甲酰亚胺基,由此获得式(17)的化合物。

[0239] 对于邻苯二甲酰亚胺形成来说,优选地在反应之前通过共沸脱水除去反应系统中的水。对于所使用的溶剂没有特别限制,只要它是能够共沸脱水的非质子溶剂即可,但优选地是甲苯、二甲苯或环己烯,更优选地是甲苯。溶剂的量为混合物的量的1至10重量倍,优选地2至6重量倍,更优选地3至5重量倍。

[0240] 在将由式(5)和(6)表示的化合物的混合物溶解在能够共沸脱水的有机溶剂中之后,将溶剂在共沸温度或更高温度下回流30分钟以上并在3小时或更短时间内,通过蒸馏除去以装入的有机溶剂的量计5至75重量%,优选地10至50重量%的量。当通过蒸馏除去的量少或回流时间短于30分钟时,脱水变得不充分并且剩余的水在反应中引起副反应,因此存在着纯度可能降低的顾虑。

[0241] 在脱水后,加入适合于反应的反应溶剂。反应溶剂优选地是有机溶剂并且没有特别限制,只要是非质子溶剂即可。优选的是经历过脱水处理的溶剂。特别优选的是氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈和二甲亚砆,更优选的是二氯甲烷和氯仿。有机溶剂的量为混合物的量的1至50重量倍,优选地2至30重量倍,更优选地3至20重量倍。使用具有低水含量的溶剂的原因是抑制上述的副反应。

[0242] 用于邻苯二甲酰亚胺形成的邻苯二甲酰亚胺的量相对于由式(5)和(6)表示的化合物的混合物,为1至10摩尔当量,优选地1.01至5摩尔当量,更优选地1.02至3摩尔当量。

[0243] 用于邻苯二甲酰亚胺形成的偶氮系试剂包括1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、偶氮二甲酸二苯甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二甲酸二甲酯、1,1'-偶氮双(N,N-二异丙基甲酰胺)、1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四吡辛因-2,5-二酮等。优选的是偶氮二甲酸二乙酯和偶氮二甲酸二异丙酯,更优选的是偶氮二甲酸二异丙酯。偶氮系试剂的量相对于由式(5)和(6)表示的化合物的混合物,为1至10摩尔当量,优选地1.01至5摩尔当量,更优选地1.02至3摩尔当量。

[0244] 用于邻苯二甲酰亚胺形成的膦系试剂包括二环己基苯基膦、二乙氧基苯基膦、4-(二甲基氨基)苯基膦、二苯基-2-吡啶基膦、异丙基二苯基膦、三异丁基膦、三正丁基膦、三叔丁基膦、三环己基膦、三正己基膦、三正辛基膦和三苯基膦。膦系试剂的量相对于由式(5)和(6)表示的化合物的混合物,为1至10摩尔当量,优选地1.01至5摩尔当量,更优选地1.02至3摩尔当量。

[0245] 装入邻苯二甲酰亚胺和膦系试剂,最后逐渐装入偶氮系试剂,然后进行反应。对反应温度没有特别限制,但优选地为室温。此外,反应时间优选地为5分钟或以上。当时间短于5分钟时,存在着转化率可能降低的顾虑。

[0246] 反应后的反应溶液含有由式(6)表示的未反应化合物。对于除去它的方法没有特别限制,但优选地通过诸如柱层析、蒸馏、萃取、重结晶或超临界萃取的纯化手段来分离由式(6)表示的未反应化合物,更优选地通过重结晶进行纯化。

[0247] 在通过重结晶进行纯化的情形中,作为良溶剂,可以提到的有甲苯、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、乙腈等。优选的是甲苯、乙酸乙酯和乙醇,更优选的是乙酸乙酯。可以单独使用这些溶剂之一,或者可以组合使用其两种以上。此外,作为不良溶剂,可以提到的有己烷、二乙醚、甲基叔丁基醚等,优选的是己烷。良溶剂的量是混合物的量的1至50重量倍,优选地2.5至35重量倍,更优选地5至20重量倍。此外,不良溶剂的量为0.5至30重量倍,优选地1至20重量倍,更优选地2至10重量倍。

[0248] 重结晶的温度为-20至30℃,优选地为-10至20℃。当温度超过30℃时,存在着晶体可能溶解从而降低得率的顾虑。此外,重结晶时间优选地为15分钟以上。当时间短于15分钟时,存在着杂质去除可能不充分的顾虑。通过重复重结晶可以提高纯化效率,因此对次数没有特别限制,但优选地为1至5次,更优选地2至4次。将获得的化合物(17)的晶体在减压下干燥。

[0249] 步骤(E1-2)是在步骤(E1-1)中获得的化合物(17)的去保护步骤。对于去保护方法没有特别限制,只要它是在《有机合成中的保护基团》(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (THEODORA W.GREENE等))中描述的邻苯二甲酰亚胺类的常用去保护方法即可,但是优选地使用具有氨基的去保护试剂。

[0250] 在去保护步骤中使用的溶剂包括二氯甲烷、氯仿、甲醇、乙醇等,优选的是氯仿和乙醇。溶剂的量是由式(17)表示的化合物的量的1至50重量倍,优选地2至30重量倍,更优选地3至20重量倍。

[0251] 对在步骤(E1-2)中使用的去保护试剂没有特别限制,只要它是具有伯氨基的低分子量胺化合物即可。具体来说,可以提到的有肼、乙二胺、三甲撑二胺、二亚乙基三胺等,优选的是肼和乙二胺。去保护试剂的量相对于由式(17)表示的化合物为1至30摩尔当量,优选地为2至20摩尔当量,更优选地为3至10摩尔当量。

[0252] 对反应温度没有特别限制,但优选地为10至80℃,更优选地20至60℃。此外,反应时间为1小时以上。当时间短于1小时时,存在着转化率可能低的顾虑。

[0253] 对反应完成后的纯化方法没有特别限制,但优选地通过诸如柱层析、蒸馏、萃取、重结晶或超临界萃取的纯化手段来分离化合物例如去保护试剂,更优选的是通过萃取来纯化。

[0254] 在通过萃取进行纯化的情形中,有机溶剂包括甲苯、二氯甲烷、氯仿、甲醇等,优选的是二氯甲烷。可以单独地使用这些溶剂之一,或者可以组合使用其两种以上。有机溶剂的量为由式(17)表示的化合物的量的1至20重量倍,优选地2至10重量倍。此外,所使用的水溶液为1至25重量%的碱金属无机盐水性溶液,并且碱金属无机盐优选地是碱金属卤化物,更优选地为氯化钠。所述水溶液的量为由式(17)表示的化合物的量的1至20重量倍,优选地2至10重量倍。

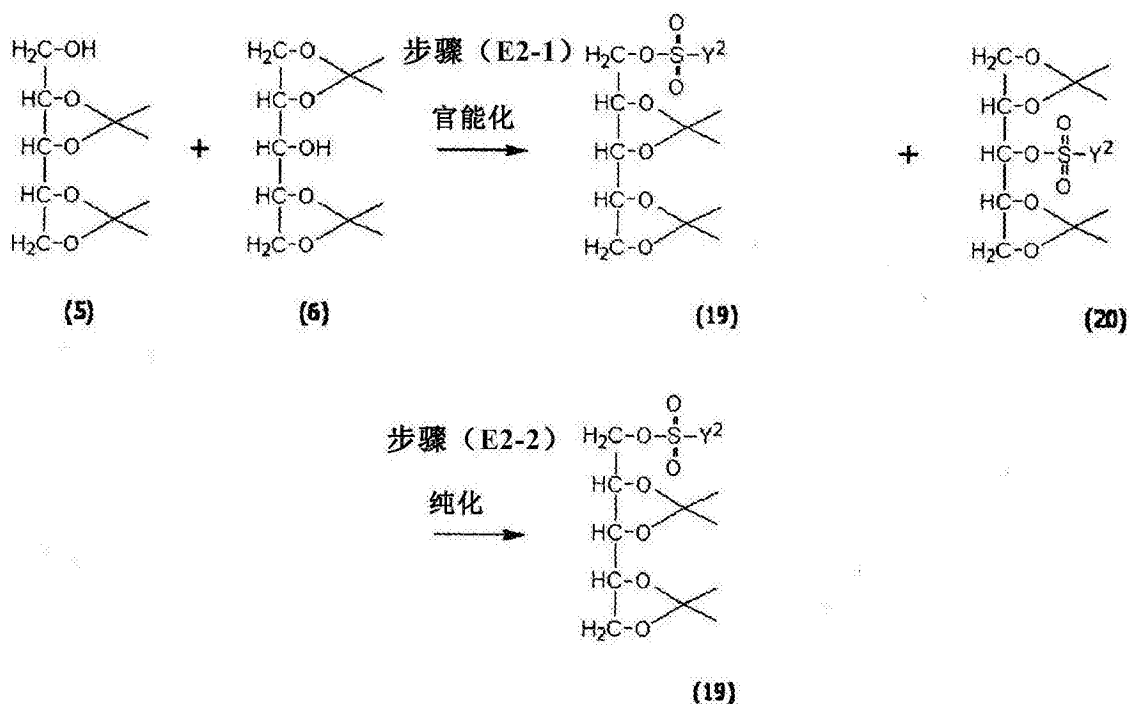
[0255] 对在萃取步骤中用于混合和层分离的时间没有特别限制,但优选地为1分钟至6小时,更优选地为10分钟至3小时。此外,萃取温度为10至80℃,优选地20至60℃。通过重复萃取来提高纯化效率。对次数没有特别限制,当优选地为1至4次,更优选地2至3次。在萃取后,优选地使用脱水剂进行脱水。在过滤掉脱水剂后,通过蒸馏除去溶剂,由此可以获得由式(16)表示的化合物。

[0256] 步骤(E2)包含下面(E2-1)和(E2-2)两个步骤。

[0257] 步骤(E2-1)是将两种结构异构体转变成活性碳酸酯或磺酸酯的步骤。

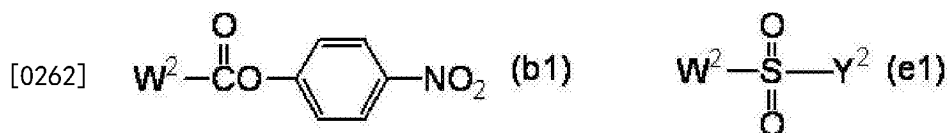
[0258] 步骤(E2-2)是利用官能化的结构异构体之间的轻微物理性质差异来分离结构异构体的纯化步骤。

[0259]



[0260] 在上面的工序图中,化合物(19)对应于上述工序图IV中由式(12)表示的化合物。

[0261] 步骤(E2-1)是通过将由式(5)和(6)表示的化合物的混合物分别与由下式(b1)和(e1)表示的化合物(化合物(b1)、化合物(e1))中的任一种进行反应来引入活性碳酸酯基或活性磺酸酯基的步骤。例如,在活性磺酸酯基中,获得由式(19)和(20)表示的化合物。在引入活性碳酸酯基和活性磺酸酯基任一种的情形中,它们可以通过近似相同的生产方法来生产。因此,下面将只描述活性磺酸酯基的引入。



[0263] 其中, W^2 和 Y^2 具有与上述相同的意义。

[0264] 在步骤(E2-1)中所使用的反应溶剂包括非质子溶剂例如甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿和二氯甲烷或不使用溶剂,并且优选的是甲苯和氯仿。溶剂的量为由式(5)和(6)表示的化合物的混合物的量的1至50重量倍,优选地2至30重量倍,更优选地3至20重量倍。

[0265] 在步骤(E2-1)中使用的由上述通式(e1)表示的化合物中的 W^2 是选自Cl、Br和I的卤素原子,并且优选地是Cl。对由(e1)表示的化合物的量没有特别限制,但是相对于由式(5)和(6)表示的化合物的混合物为1至10摩尔当量,优选地为1.01至5摩尔当量,更优选地为1.02至3摩尔当量。

[0266] 在反应中使用的碱包括有机碱例如三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶或无机碱例如碳酸钠、氢氧化钠、碳酸氢钠、乙酸钠、碳酸钾和氢氧化钾,并且优选的是三乙胺。对碱的量没有特别限制,但是相对于混合物为1至15摩尔当量,优选地1.1至10摩尔当量,更优选地1.2至5摩尔当量。

[0267] 对反应温度没有特别限制,但是优选地为0至80℃,更优选地为20至60℃。此外,反应时间为1小时或以上。当时间短于1小时时,存在着转化率可能低的顾虑。

[0268] 步骤(E2-2)是分离和纯化在步骤(E2-1)中形成的由式(19)和(20)表示的混合物的步骤。

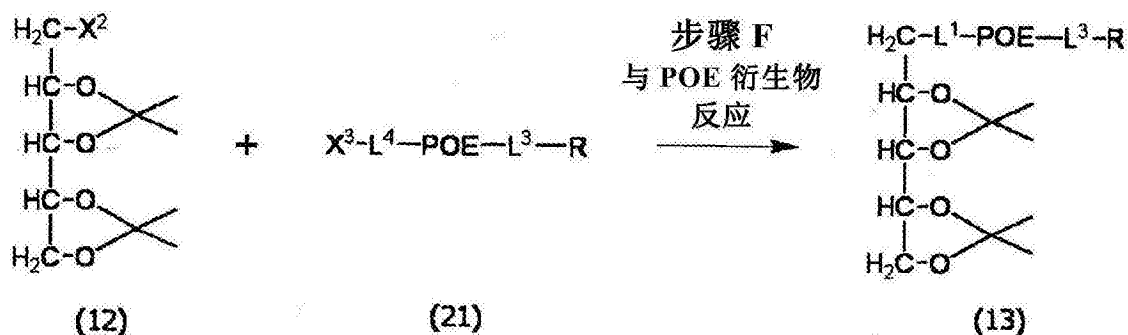
[0269] 对纯化方法没有特别限制,但是优选地通过诸如柱层析、蒸馏、萃取、重结晶或超临界萃取的纯化手段来分离由式(20)表示的化合物,并且更优选的是通过重结晶进行纯化。

[0270] 在通过重结晶进行纯化的情形中,作为良溶剂,可以提到的有甲苯、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、乙腈等。优选的是甲苯、乙酸乙酯和乙醇,更优选的是乙酸乙酯。可以单独使用这些溶剂之一,或者可以组合使用其两种以上。此外,作为不良溶剂,可以提到的有己烷、二乙醚、甲基叔丁基醚等,优选的是己烷。良溶剂的量相是混合物的量的1至50重量倍,优选地2.5至35重量倍,更优选地5至20重量倍。此外,不良溶剂的量为0.5至30重量倍,优选地1至20重量倍,更优选地2至10重量倍。

[0271] 重结晶的温度为-20至30℃,优选地为-10至20℃。当温度超过30℃时,存在着晶体可能溶解从而降低得率的顾虑。此外,重结晶时间优选地为15分钟或以上。当时间短于15分钟时,存在着杂质去除可能不充分的顾虑。通过重复重结晶可以提高纯化效率,因此对次数没有特别限制,但优选地为1至5次,更优选地2至4次。将获得的化合物(15)的晶体在减压下干燥。

[0272] 步骤(F)是通过如下工序图(工序图V)中示出的反应将在步骤(E)中官能化的多元醇衍生物(12)键合于聚氧乙烯衍生物(21)的步骤。

[0273]



[0274] 其中,POE、 L^1 、 L^3 和 X^2 具有与上述相同的意义;R表示用保护基团保护的官能团或可以被保护的羟基; L^4 是连接物; X^3 是能够与 X^2 反应的官能团。

[0275] 连接物 L^4 的具体实例与所提到的作为连接物 L^1 至 L^3 的具体实例相同。

[0276] 在步骤(F)中使用的由上式(21)表示的聚氧乙烯衍生物,具有能够与由式(12)表示的化合物的 X^2 反应的官能团 X^3 。在 X^2 是氨基的情形中,对 X^3 没有特别限制,只要它是能够与氨基反应的官能团即可,其实例为活性酯基、活性碳酸酯基、醛基、取代的磺酸酯基、羧基等,优选的是活性酯基和活性碳酸酯基。在 X^2 是活性碳酸酯基或磺酸酯基的情形中,对 X^3 没有特别限制,只要它是能够与活性碳酸酯基或磺酸酯基反应的官能团即可,优选的是氨基和烷氧基。

[0277] R表示用保护基团保护的官能团或可以被保护的羟基。被保护的官能团包括氨基、羧基、醛基和硫醇基。用于氨基的具体保护基团包括叔丁基氨基甲酸酯基、苯甲基、三苯甲基等,但优选的是叔丁基氨基甲酸酯基。用于羧基的具体保护基团包括叔丁基、苯甲基等,但优选的是苯甲基。用于醛基的具体保护基团包括具有3至9个碳原子的缩醛基等,但优选的是二乙基缩醛基。用于硫醇基的具体保护基团包括叔丁基、苯甲基、三苯甲基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基等,但优选的是叔丁基和苯甲基,更优选的是叔丁基。

[0278] 此外,用于羟基的具体保护基团包括叔丁基、苯甲基、三苯甲基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基等,但优选的是叔丁基和苯甲基,更优选的是苯甲基。

[0279] 对在步骤(F)中使用的由式(12)表示的化合物的量没有特别限制,但相对于由式(21)表示的聚氧乙烯衍生物为1至20摩尔当量,更优选地1.5至15摩尔当量,更优选地2至10摩尔当量。

[0280] 在步骤(F)中使用的反应溶剂包括非质子溶剂例如甲苯、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、氯仿和二氯甲烷,优选的是甲苯和氯仿。溶剂的量为由式(21)表示的化合物的量的1至50重量倍,优选地2至25重量倍,更优选地3至10重量倍。

[0281] 对反应温度没有特别限制,但优选地为0至100℃,更优选地20至80℃。此外,反应时间为1小时以上。当反应时间短于1小时时,存在着转化率可能低的顾虑。

[0282] 对纯化方法没有特别限制,但可以提到的是诸如柱层析、蒸馏、萃取、重结晶或超临界萃取的纯化手段,更优选的是通过重结晶来纯化。

[0283] 在通过重结晶进行纯化的情形中,作为良溶剂,可以提到的有甲苯、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、乙腈等。优选的是甲苯、乙酸乙酯和乙醇,更优选的是乙酸乙酯。可以单独使用这些溶剂之一,或者可以组合使用其两种以上。此外,作为不良溶剂,可以提到的有己烷、二乙醚、甲基叔丁基醚等,优选的是己烷。良溶剂的量是混合物的量的1至50重量倍,优选地2.5至35重量倍,更优选地5至20重量倍。此外,不良溶剂的量为0.5至30重量倍,优选地1至20重量倍,更优选地2至10重量倍。

[0284] 重结晶的温度为-20至30℃,优选地为-10至20℃。当温度超过30℃时,存在着晶体可能溶解从而降低得率的顾虑。此外,重结晶时间优选地为15分钟或以上。当时间短于15分钟时,存在着杂质去除可能不充分的顾虑。通过重复重结晶可以提高纯化效率,因此对次数没有特别限制,但优选地为1至5次,更优选地2至4次。将获得的化合物(13)的晶体在减压下干燥。

[0285] 步骤(G)是通过对在步骤(F)中获得的由式(13)表示的聚氧乙烯衍生物的保护基团R进行去保护来产生官能团或羟基的步骤。在产生羟基的情况下,随后通过与上述工序图II的步骤(C)相同的生产方法来引入官能团。取决于聚氧乙烯末端处保护基团R的类型,在某些情形中可以与去保护同时地进行下一步的去缩醛化。

[0286] 作为对这些保护基团去保护的方法,可以使用在《有机合成中的保护基团》(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (THEODORA W.GREENE等))等中描述的常用去保护方法来进行去保护。

[0287] 在去保护后,产物可以通过诸如萃取、重结晶、吸附处理、再沉淀、柱层析或超临界萃取的纯化手段来纯化。优选地,通过进行重结晶并将得到的晶体在减压下干燥,可以获得由式(13)表示的化合物。

[0288] 步骤(H)是切开在步骤(G)中获得的由式(14)表示的聚氧乙烯衍生物的环境缩醛结构的去保护步骤。取决于聚氧乙烯末端处官能团的类型,可以在步骤(H)后进一步进行官能化。

[0289] 步骤(H)是与步骤(D)相同的步骤。通过进行步骤(D),可以获得作为目标化合物的由式(15)表示的化合物。

[0290] 根据本发明,能够以高纯度并以有效方式工业化生产在末端处具有多个羟基的聚氧乙烯衍生物(1)。

[0291] 此外,通过本发明获得的聚氧乙烯衍生物(1)具有与常规聚氧乙烯衍生物相比血液半衰期和抗原性得以改进的优点,因此可用于生物相关物质的修饰。

[0292] 实施例

[0293] 下面将根据实施例对本发明进行更具体的描述。就此而言,使用¹H-NMR和GPC来分析和鉴定实施例中的化合物。

[0294] <¹H-NMR分析方法>

[0295] 在¹H-NMR分析时,使用由Nippon Denshi Datum K.K.生产的 JNM-ECP400。NMR数据中的积分值是理论值。

[0296] <GPC分析方法>

[0297] GPC分析在下述条件下进行。

[0298] 装置:Shimadzu LC-10Avp

[0299] 色谱柱:PL gel MIXED-D×2 (Polymer Laboratory)

[0300] 展开溶剂:二甲基甲酰胺

[0301] 流速:0.7ml/min

[0302] 柱温:65℃

[0303] 检测器:RI

[0304] 样品量:1mg/g,100μl

[0305] 分子量是峰顶分子量Mp。

[0306] (实施例1)

[0307] 聚氧乙烯衍生物(1)的合成

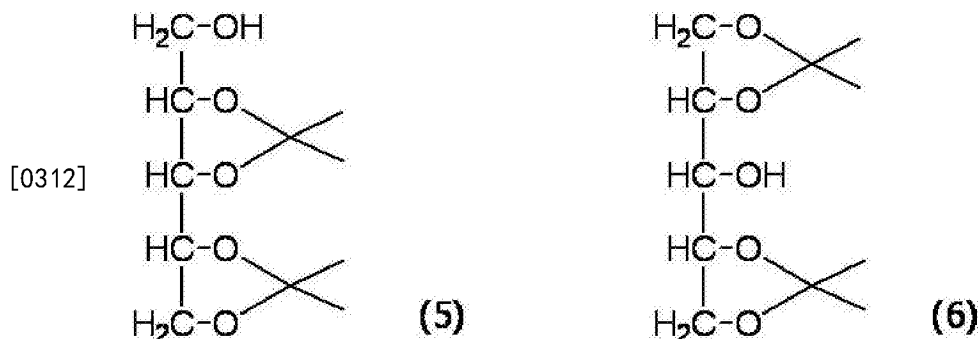
[0308] ($L^1 = -O-$, $L^3 = -CH_2CH_2-NHCO-CH_2CH_2-$, X = 马来酰亚胺基, Z = 乙二醇残基, a = 1, b = 1, c = 1, d = 0, e = 1, 并且分子量 = 约20000的情形)

[0309] (实施例1-1)

[0310] 化合物(5)(6):二异亚丙基木糖醇的合成

[0311] 在装配有温度计、氮气导入管和搅拌器的5L圆底烧瓶中放入1000 g木糖醇、1916g 2,2-二甲氧基丙烷和37.5mg单水对甲苯磺酸,向其中导入氮气,在65℃下进行反应。通过蒸

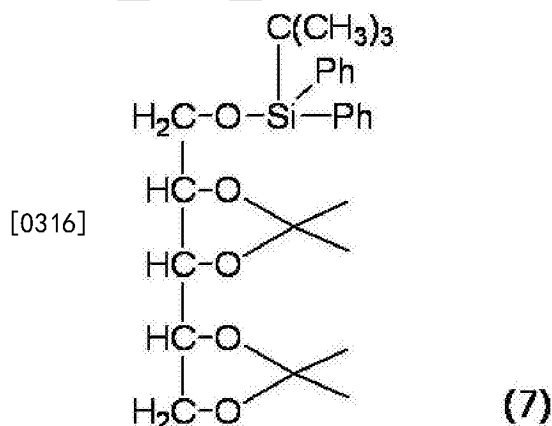
馏除去反应溶液的溶剂,并通过蒸馏进行纯化(b.p.108℃/0.15mmHg),以获得1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇(式(5))和1,2,4,5-二异亚丙基木糖醇(式(6))的异构体混合物。¹H-NMR(CDCl₃,内标TMS) δ(ppm):1.37-1.44(12H,m,-C(CH₃)₂),3.59-3.65(1H,m,-CH-O-),3.81-3.90(2H,m,-CH₂-O-),3.98-4.01(1H,m,-CH-O-),4.04-4.10(2H,m,-CH₂-O-),4.11-4.23(1H,m,-CH-O-)



[0313] (实施例1-2)

[0314] 化合物(7):1,2,3,4-二异亚丙基-5-(叔丁基二苯基硅烷基)木糖醇的合成

[0315] 在装配有温度计、氮气导入管和搅拌器的2L圆底烧瓶中放入在1-1中纯化的250g二异亚丙基木糖醇(异构体混合物)、1000g二氯甲烷、26g 4-二甲基氨基吡啶和109g三乙胺,向其中引入氮气并将整体溶解。在冷却至10℃以下后,向其滴加297g叔丁基氯二苯基硅烷。在滴加后,将温度返回至室温,并在反应2小时后,加入饱和碳酸氢钠水溶液并进行洗涤。在硫酸镁上脱水后,通过蒸馏除去溶剂,并在减压(0.2mmHg)下在135℃下除去1,2,4,5-二异亚丙基木糖醇,获得200g 1,2,3,4-二异亚丙基-5-(叔丁基二苯基硅烷基)木糖醇(式(7))。¹H-NMR(CDCl₃,内标TMS) δ(ppm):1.06(9H,m,-Si-C-(CH₃)₃),1.37,1.42,1.43(12H,s,-O-C-CH₃),3.72-3.82(1H,m,-CH-O-,-CH₂-O-),3.95(1H,dd,-CH-O-),3.99-4.06(2H,m,-CH₂-O-),4.11-4.15(1H,m,-CH-O-),7.36-7.54(6H,m,Ph-Si(-Ph)-O-),7.66-7.70(4H,m,Ph-Si(-Ph)-O-)

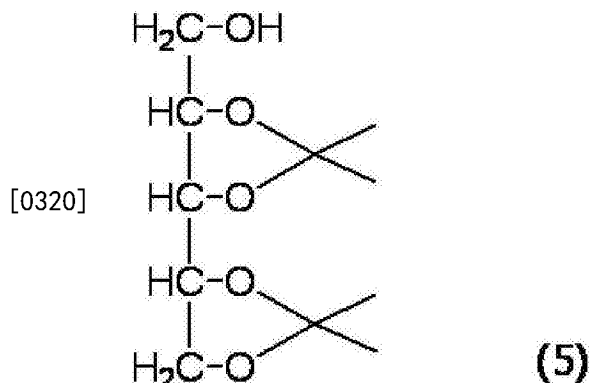


[0317] (实施例1-3)

[0318] 化合物(5):1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇的合成

[0319] 在装配有温度计、氮气导入管和搅拌器的2L圆底烧瓶中放入500g 1,2,3,4-二异亚丙基-5-(叔丁基二苯基硅烷基)木糖醇和440g脱水四氢呋喃,向其中引入氮气将它们在室温下均化。在冷却至20℃以下后,向其滴加1270ml四丁基氟化铵(1mol/L四氢呋喃溶液)。

在滴加后,将温度返回到室温,并在反应2小时后,在减压下通过蒸馏除去溶剂。将残留物用2000g乙酸乙酯溶解,然后用纯水洗涤乙酸乙酯层。在硫酸镁上脱水后,通过蒸馏除去溶剂,使用氯仿和甲醇作为溶剂并使用硅胶作为填料,通过柱层析获得250g 1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇(式(5))。¹H-NMR (CDCl₃, 内标TMS) δ (ppm): 1.39, 1.44 (12H, s, -CH₃), 3.62 (1H, dd, -CH-O-), 3.08-3.89 (2H, m, -CH₂-O-), 3.98-4.08 (1H, m, -CH-O-, 2H, m, -CH₂-O-), 4.18-4.23 (1H, m, -CH-O-)



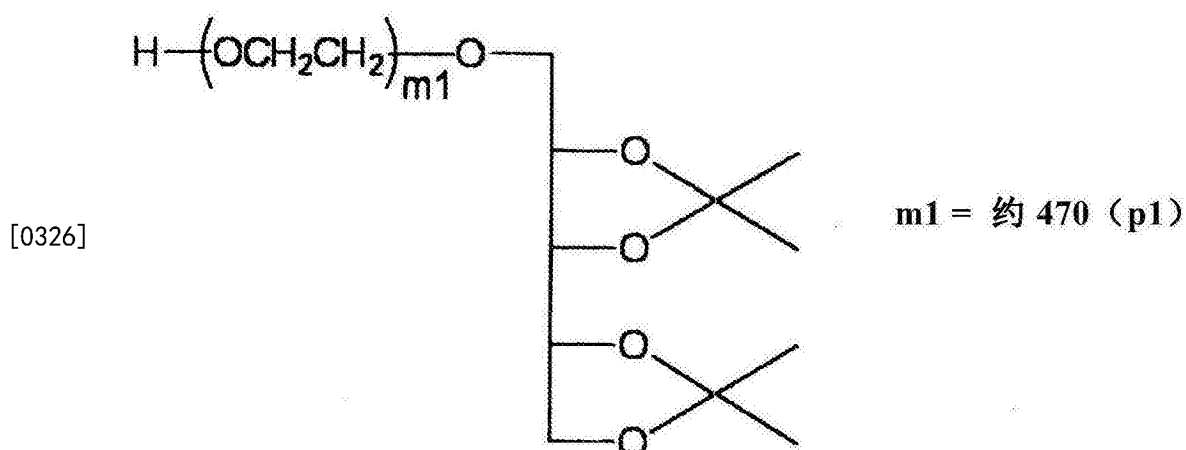
[0321] (实施例1-4)

[0322] 化合物(p1): α-二异亚丙基木糖醇聚氧乙烯(分子量:20,000)的合成

[0323] 在5L压热釜中装入100g (0.43mol) 1,2,3,4-二异亚丙基木糖醇(5)、200g脱水甲苯和10.8g甲醇钠的28%甲醇溶液。在将系统内部用氮气替换后,将温度升高至50℃,并通过蒸馏除去甲苯和甲醇。在1MPa以下的压力和100至150℃下加入4205g (95.6mol) 环氧乙烷后,将反应继续进行另外1小时,然后取出一半内含物、即2150g。随后,在1MPa以下的压力和100至150℃下加入2150g (48.9mol) 环氧乙烷之后,将反应继续进行另外1小时。在减压下除去未反应的环氧乙烷气体后,获得下列化合物(p1)。

[0324] ¹H-NMR (CDCl₃, 内标TMS) δ (ppm): 1.37-1.44 (12H, m, -C(CH₃)₂), 3.40-3.90 (约1880H, m, -CH₂O (CH₂CH₂O) mH)

[0325] 分子量(GPC/Mp): 20678 (m=约470)



[0327] (实施例1-5)

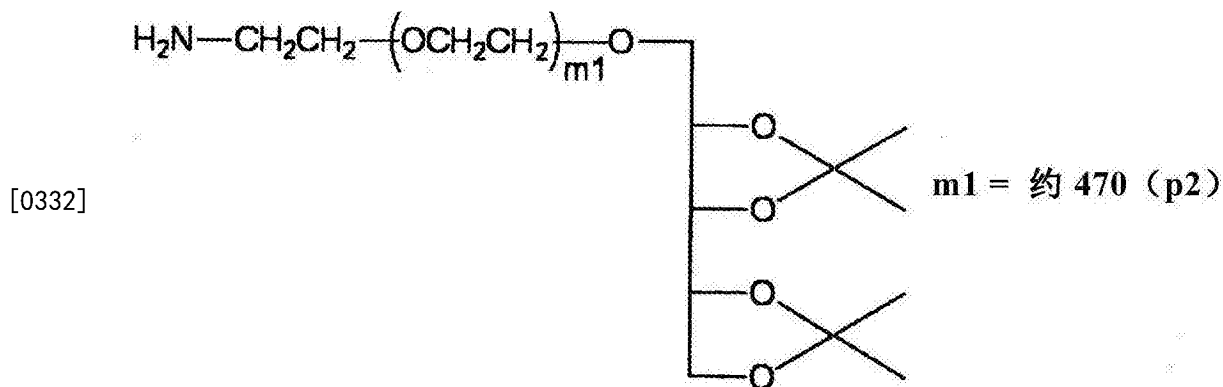
[0328] 化合物(p2): α-二异亚丙基木糖醇 ω-胺聚氧乙烯(分子量:20,000)的合成

[0329] 在装配有温度计、氮气导入管、搅拌器、Dean-Stark管和冷却管的1L四颈烧瓶中装入200g (10mmol) α-二异亚丙基木糖醇聚氧乙烯(p1)和600g甲苯,将整体加热至60℃,并在

搅拌和引入氮气下溶解。将温度升高至110℃,作为与甲苯的共沸物取出约300g馏分以进行脱水。在冷却至40℃后,加入1.0kg脱水乙腈,并加入2.2g (15mmol) 邻苯二甲酰亚胺和3.9g (15mmol) 三苯基膦。然后加入3.0g (15mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯,随后在室温下反应2小时。

[0330] 在反应后,通过蒸馏除去溶剂,加入400g甲醇和30g (0.5mol) 乙二胺,然后在60℃下反应4小时。将整体用1.0kg二氯甲烷稀释,并用500g 25%的氯化钠水溶液进行两次萃取。在40℃和略微减压下取出1.5kg馏分,然后冷却至室温,向其加入600g乙酸乙酯,加入硫酸镁以进行脱水。在过滤掉硫酸镁后,向滤液加入600g正己烷以析出晶体。在通过过滤收集晶体后,将它们在40℃下溶解在800g乙酸乙酯中,在冷却至室温后,向其加入600g正己烷以析出晶体。将通过过滤收集的晶体用1.0kg正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,以获得184g下列化合物 (p2)。

[0331] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (ppm): 1.37-1.44 (12H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.84-2.88 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 3.40-3.90 (约1880H, m, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{O}-$)



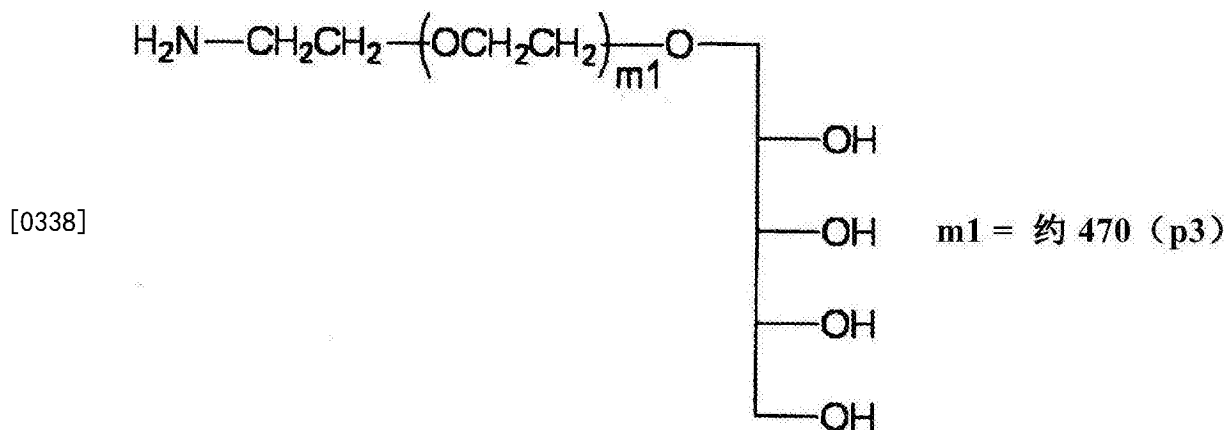
[0333] (实施例1-6)

[0334] 化合物 (p3): α -木糖醇 ω -胺聚氧乙烯 (分子量: 20,000) 的合成

[0335] 在装配有温度计和搅拌器的3L三颈烧瓶中装入100g (5mmol) α -二异亚丙基木糖醇 ω -胺聚氧乙烯 (p2) 和1.8kg离子交换水,并将整体在搅拌和氮气导入下溶解。通过滴加85%磷酸,将添加进行到pH 1.4,并将反应在室温下进行8小时。

[0336] 在反应后,通过添加10N氢氧化钠水溶液将混合物中和,并在加入360g氯化钠后,通过进一步加入10N氢氧化钠水溶液调整至pH 12.0。向其加入500g甲苯,然后在50℃下萃取两次。在减压下除去溶剂,加入500g乙酸乙酯,并加入硫酸镁以进行脱水。在过滤掉硫酸镁后,向滤液加入400g正己烷以析出晶体。将通过过滤收集的晶体用400g正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,获得90g下列化合物 (p3)。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (ppm): 2.84-2.88 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 3.40-3.90 (约1880H, m, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{O}-$)



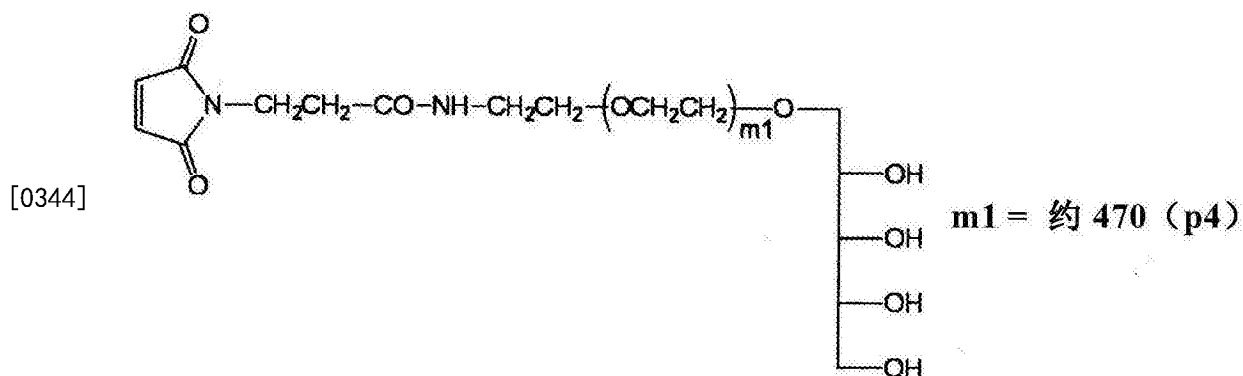
[0339] (实施例1-7)

[0340] 化合物 (p4): α -木糖醇 ω -马来酰亚胺聚氧乙烯 (分子量: 20,000) 的合成

[0341] 在装配有温度计、氮气导入管、搅拌器和冷却管的100mL四颈烧瓶中装入10g (0.5mmol) α -木糖醇 ω -胺聚氧乙烯 (p3) 和50g甲苯,并将整体在40℃下加热并溶解。在遮光后,加入160mg (0.6mmol) N-琥珀酰亚胺基马来酰亚胺丙酸酯,并将反应在40℃下进行4小时。

[0342] 在反应后,进行过滤并加入30g乙酸乙酯以稀释滤液,然后加入 40g正己烷以析出晶体。在通过过滤收集晶体后,将它们在40℃下溶解在100g乙酸乙酯中,在冷却至室温后,向其加入50g正己烷以析出晶体。将晶体的溶解和结晶步骤进一步重复一次。将通过过滤收集的晶体用50g正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,获得 9g下列化合物 (p4)。

[0343] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm): 2.49-2.54 (2H, t, $-\text{NHCOC}\underline{\text{H}_2}\text{CH}_2-$), 3.40-3.90 (约 1880H, m, $-\underline{\text{CH}_2}\text{O}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\underline{\text{CH}_2}-$, $-\underline{\text{CH}_2}\text{NHCOC}-$), 6.70 (2H, s, $-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}-$)



[0345] (实施例2)

[0346] 聚氧乙烯衍生物 (1) 的合成

[0347] ($\text{L}^1 = -\text{OCO}-\text{NH}-$, $\text{X} = \text{对硝基苯基碳酸酯基}$, $\text{Z} = \text{甘油残基}$, $a=1$, $b=2$, $c=1$, $d=0$, $e=0$, 并且分子量=约40000的情形)

[0348] (实施例2-1)

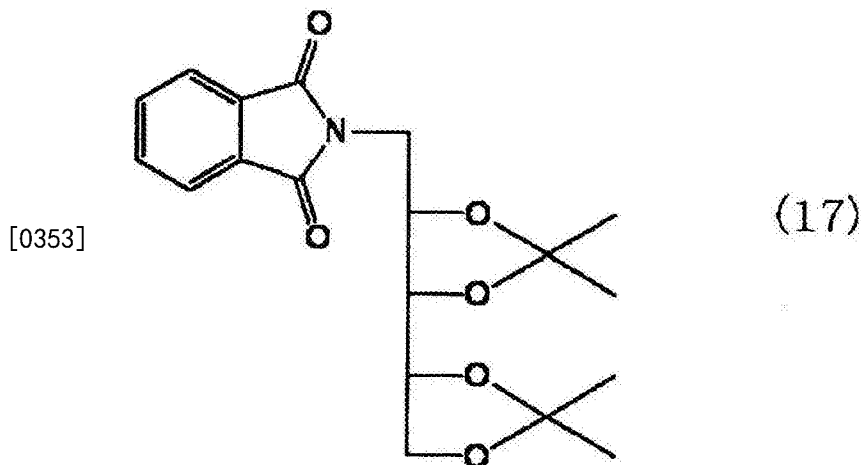
[0349] 化合物 (17) 的合成

[0350] 在装配有温度计、氮气导入管、搅拌器、Dean-Stark管和冷却管的1L四颈烧瓶中装入50g (0.22mol) 二异亚丙基木糖醇 (5) (6) 和100g甲苯。在搅拌和导入氮气下,将温度升高至110℃,并作为与甲苯的共沸物取出约80g馏分以进行脱水。在冷却至40℃后,加入500 g脱水乙腈,并加入31.7g (0.22mol) 羟基邻苯二甲酰亚胺和56.5g (0.22mol) 三苯基膦。随

后,缓慢加入43.5g (0.22mol) 偶氮二甲酸二异丙酯,并将反应在室温下进行2小时。

[0351] 在反应后,通过蒸馏除去溶剂,在向其加入500g乙酸乙酯、300 g乙醇和200g正己烷后,将整体冷却至10℃以下以析出晶体。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,获得50g下列化合物(17)。

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm) : 1.34-1.44 (12H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.80-3.90 (2H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$), 3.93-4.02 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.07-4.12 (1H, m, $-\text{CH}-\text{O}-$), 4.23-4.32 (2H, m, $-\text{CH}-\text{O}-$), 7.71-7.89 (4H, m, Ph)

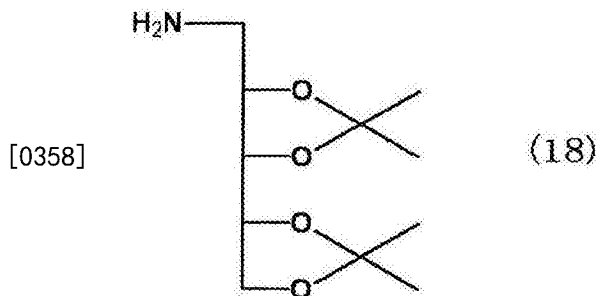


[0354] (实施例2-2)

[0355] 化合物(18)的合成

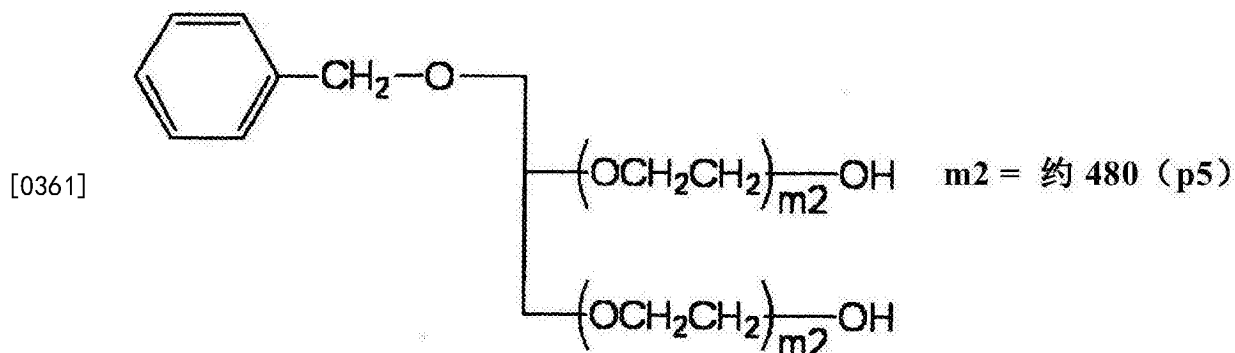
[0356] 在装配有温度计、氮气导入管、搅拌器和冷却管的1L四颈烧瓶中装入25g (69mmol) 化合物(15)、125g氯仿和20.8g (0.345mol) 乙二胺,然后在60℃下反应4小时。向其加入100g 25%的氯化钠水溶液,进行两次萃取,并加入硫酸镁以进行脱水。在过滤掉硫酸镁后,通过在减压下蒸馏除去溶剂,并将残留物在真空下干燥,获得12.5g 作为粘稠液体的下列化合物(18)。

[0357] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm) : 1.36-1.44 (12H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.78-2.96 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 3.81-3.86 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.95-3.99 (1H, m, $-\text{CH}-\text{O}-$), 4.03-4.06 (1H, m, $-\text{CH}-\text{O}-$), 4.15-4.19 (1H, m, $-\text{CH}-\text{O}-$)



[0359] (实施例2-3)

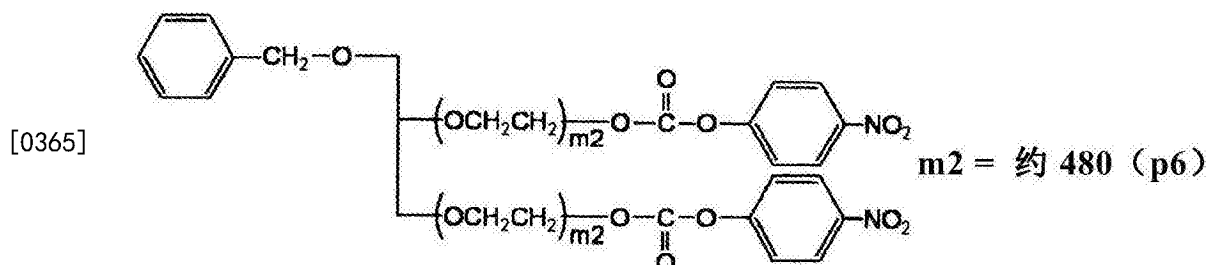
[0360] 聚氧乙烯衍生物(p6) (分子量:40,000)的合成



[0362] 在装配有温度计、氮气导入管、搅拌器、Dean-Stark管和冷却管的1L四颈烧瓶中加入100g (2.5mmol) 上述化合物 (p5) 和500g 甲苯,所述化合物 (p5) 是按照JP-A-2004-197077的实施例16合成的分子量为40,000的双支链PEG。在搅拌和氮气导入下,将整体加热至 60℃并溶解。将温度升高至110℃,作为与甲苯的共沸物取出100g馏分以进行脱水。在冷却至60℃后,加入1.5g (15.0mmol) 三乙胺和 2.5g (12.5mmol) 氯甲酸对硝基苯基酯,然后在60℃反应6小时。

[0363] 向其加入300g甲苯进行稀释,并在过滤后加入300g正己烷以析出晶体。在通过过滤收集晶体后,将它们在40℃下溶解在700g乙酸乙酯中,并在冷却至室温后加入300g正己烷以析出晶体。将晶体的溶解和结晶步骤进一步重复两次。将通过过滤收集的晶体用500g正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,以获得94g下列化合物 (p6)。

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm): 3.40–3.80 (约3840H, m, $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 4.44 (4H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$), 4.54 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 7.39 (4H, d, $-\text{Ph}-\text{NO}_2$), 8.28 (4H, d, $-\text{Ph}-\text{NO}_2$) 分子量 (GPC/Mp): 42273 ($m = \text{约 } 480$)



[0366] (实施例2-4)

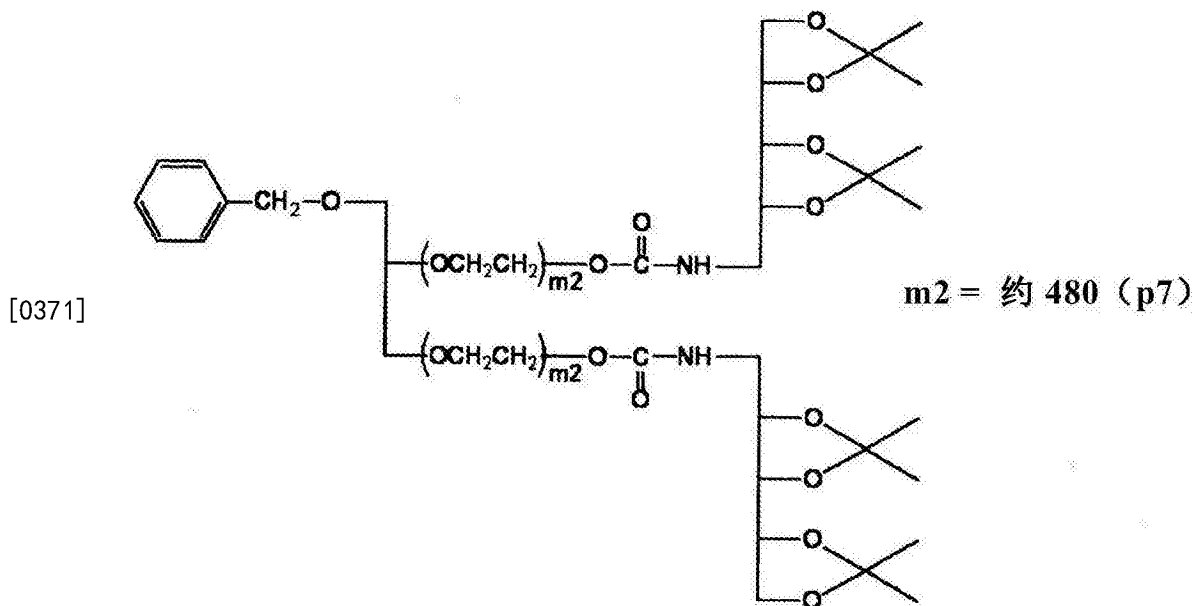
[0367] 聚氧乙烯衍生物 (p7) (分子量:40,000) 的合成

[0368] 在装配有温度计、氮气导入管、搅拌器和冷却管的500mL四颈烧瓶中装入50g (1.25mmol) 化合物 (p11) 和250g甲苯。在搅拌和氮气导入下,将整体加热至40℃并溶解。以1.2g (5.0mmol) 的量加入化合物 (18), 并将反应在40℃下进行4小时。

[0369] 在反应后,将混合物用250g乙酸乙酯稀释,并在冷却至室温后加入200g正己烷以析出晶体。在通过过滤收集晶体后,将它们在40℃下溶解在500g乙酸乙酯中,并在冷却至室温后加入200g正己烷以析出晶体。将晶体的溶解和结晶步骤进一步重复两次。将通过过滤收集的晶体用200g正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,获得44g下列化合物 (p7)。

[0370] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm): 1.36–1.44 (24H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.40–3.80 (约

3840H, m, $-\underline{\text{CH}_2}(\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2})_m\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-$, $-\underline{\text{CH}}(\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2})_m\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-$, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 4.02-4.09 (4H, m, $-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$), 4.15-4.25 (6H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$), 4.54 (2H, s, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{Ph}$)

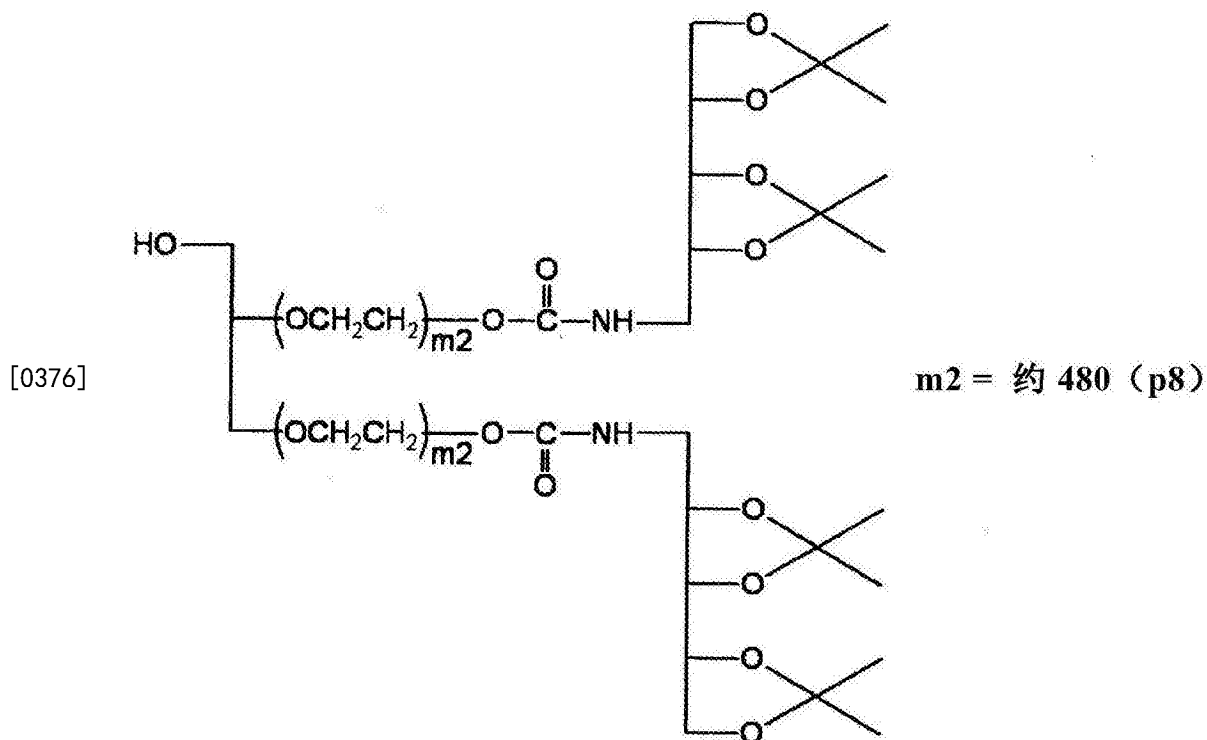


[0372] (实施例2-5)

[0373] 聚氧乙烯衍生物 (p8) (分子量: 40,000) 的合成

[0374] 在装配有温度计和搅拌器的500mL三颈烧瓶中装入40g (1.0 mmol) 化合物 (p7) 和 20g 5% 钨碳 (50% 水合产品)。在用氮气替换后, 向其加入400mL甲醇和67mL环己烯, 将整体加热并在52至55 °C下轻度回流3小时以进行反应。在冷却至室温后, 通过过滤除去钨碳, 并将滤液浓缩。然后, 向浓缩物加入350g甲苯和250g正己烷以析出晶体。将通过过滤收集的晶体用200g正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥, 获得36g下列化合物 (p8)。

[0375] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm): 1.36-1.44 (24H, m, $-\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 3.40-3.80 (约 3840H, m, $-\underline{\text{CH}_2}(\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2})_m\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-$, $-\underline{\text{CH}}(\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2})_m\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-$, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{OH}$), 4.02-4.09 (4H, m, $-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$), 4.15-4.25 (6H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$)



[0377] (实施例2-6)

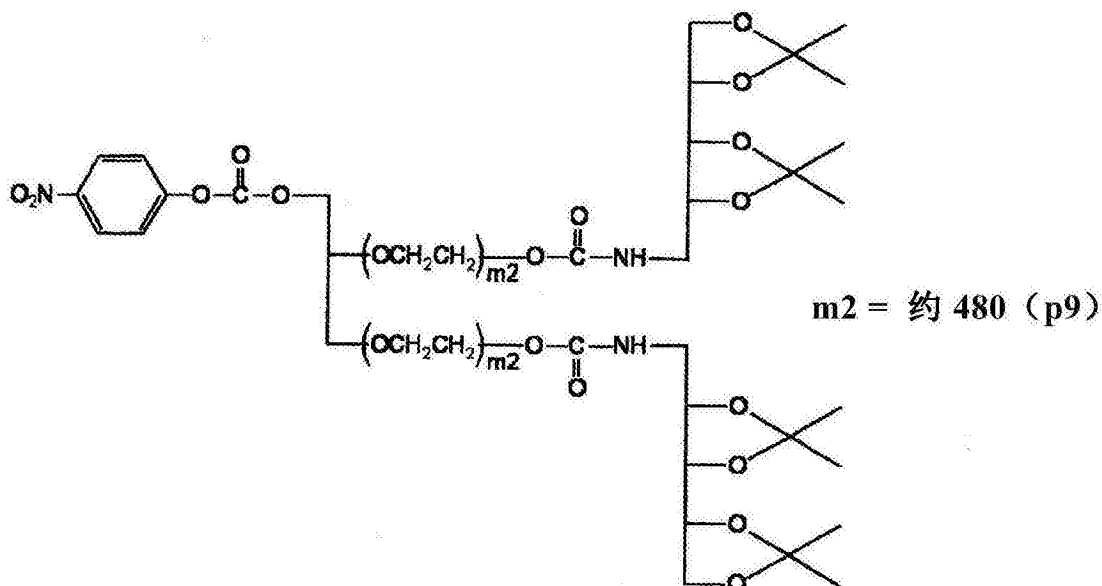
[0378] 聚氧乙烯衍生物 (p9) (分子量:40,000) 的合成

[0379] 在装配有温度计、氮气导入管、搅拌器和冷却管的300mL四颈烧瓶中加入30g (0.75mmol) 化合物 (p8) 和150g甲苯。在搅拌和氮气引入下,将整体加热至60℃并溶解。然后加入228mg (2.25mmol) 三乙胺和378mg (1.88mmol) 氯甲酸对硝基苯基酯,然后在60℃下反应4小时。

[0380] 向其加入150g甲苯进行蒸馏,并在过滤后加入120g正己烷以析出晶体。在通过过滤收集晶体后,将它们在40℃下溶解在210g乙酸乙酯中,并在冷却至室温后加入90g正己烷以析出晶体。将晶体溶解和结晶步骤进一步重复两次。将通过过滤收集的晶体用90g正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,获得26g下列化合物 (p9)。

[0381] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm): 1.36-1.44 (24H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.40-3.80 (约3840H, m, $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 4.02-4.09 (4H, m, $-\text{CH}-\text{O}-$), 4.15-4.25 (6H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$), 4.32-4.50 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Ph}-\text{NO}_2$), 7.39 (2H, d, $-\text{Ph}-\text{NO}_2$), 8.28 (2H, d, $-\text{Ph}-\text{NO}_2$)

[0382]



[0383] (实施例2-7)

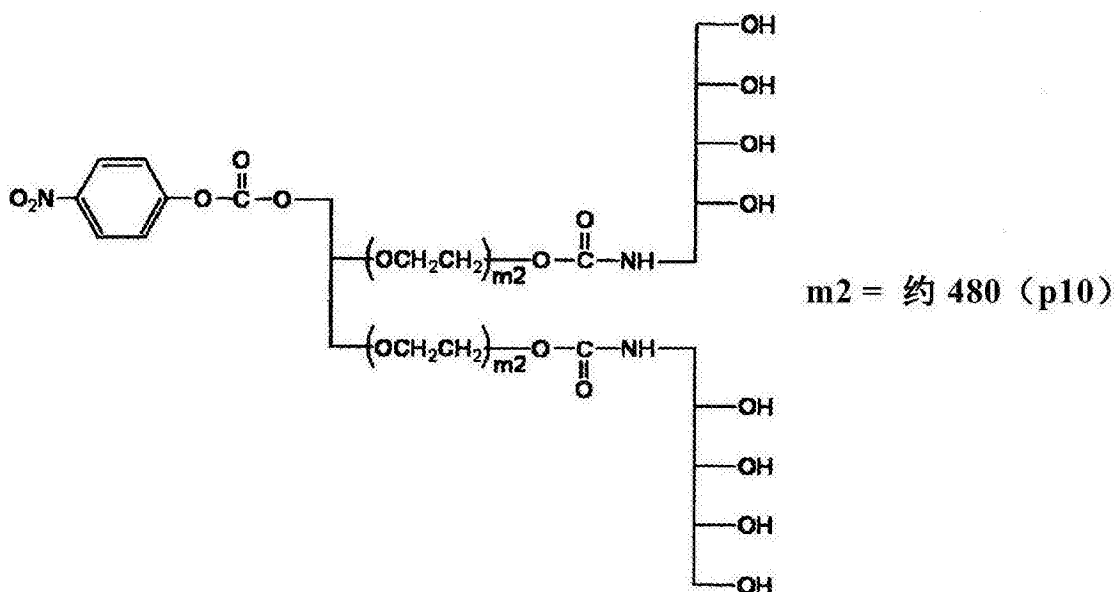
[0384] 聚氧乙烯衍生物 (p10) (分子量:40,000) 的合成

[0385] 在装配有温度计和搅拌器的500mL三颈烧瓶中装入25g (0.63 mmol) 化合物 (p9) 和450g离子交换水,在搅拌和氮气导入下将整体溶解。通过滴加85%磷酸,将添加进行到pH 1.0,并将反应在室温下进行3小时。

[0386] 在反应后,加入250g氯仿,然后在室温下萃取两次。加入硫酸镁以进行脱水。在过滤掉硫酸镁后,通过在减压下蒸馏除去溶剂。然后向其加入150g乙酸乙酯和100g正己烷以析出晶体。将通过过滤收集的晶体用100g正己烷洗涤。通过过滤收集晶体并在真空下干燥,获得20g下列化合物 (p10)。

[0387] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 内标TMS) δ (ppm) : 3.40-3.80 (约3840H, m, $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$), 4.02-4.09 (4H, m, $-\text{CH}-\text{O}-$), 4.15-4.25 (6H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$), 4.32-4.50 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Ph}-\text{NO}_2$), 7.39 (2H, d, $-\text{Ph}-\text{NO}_2$), 8.28 (2H, d, $-\text{Ph}-\text{NO}_2$)

[0388]



[0389] 尽管已经详细地并参考具体实施例对本发明进行了描述,但对于本领域技术人员

来说,显然可以在其中做出各种改变和修改,而不背离其精神和范围。

[0390] 本发明基于2011年3月30日提交的日本专利申请 No.2011-076682,其内容在此引为参考。此外,在本文中引用的所有参考文献被整体引入。