



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107200838 A

(43)申请公布日 2017. 09. 26

(21)申请号 201610158368.X

A61K 9/06(2006.01)

(22)申请日 2016.03.18

A61K 31/4745(2006.01)

(71)申请人 北京键凯科技股份有限公司

地址 100192 北京市海淀区西小口路66号  
中关村东升科技园C-1楼三层

(72)发明人 魏真 林美娜 朱振刚 赵宣

(74)专利代理机构 北京布瑞知识产权代理有限公司 11505

代理人 张丹

(51)Int.Cl.

C08G 65/28(2006.01)

C07C 41/03(2006.01)

C07C 43/13(2006.01)

A61K 47/60(2017.01)

A61K 47/69(2017.01)

权利要求书7页 说明书42页

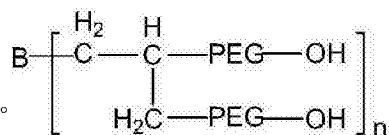
(54)发明名称

一种多臂聚乙二醇及其活性衍生物

(57)摘要

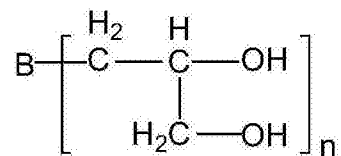
本发明属于高分子功能材料技术领域,具体涉及一种由多元醇甘油醚作为引发剂聚合环氧乙烷形成的新型窄分布/高纯度多臂聚乙二醇及其活性衍生物。所述的多臂聚乙二醇具有通式II的结构,其中B为多元醇基,n为3-22的整数;PEG为相同或不同的 $-(OCH_2CH_2)_m-$ ,m的平均值为3-250的整数,所述多臂聚乙二醇的数均分子量为1500-80000。本发明还提供了所述窄分布/高纯度多臂聚乙二醇的活性衍生物形成的凝胶,以及由其与药物分子形成的药物结合物及其在制备

药物中的应用。



(II)

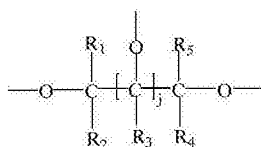
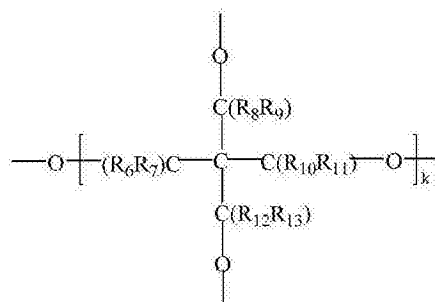
1. 一种多元醇甘油醚, 其特征在于, 所述的多元醇甘油醚具有通式I的结构:



(I)

其中, B为多元醇基, n为3-22的整数。

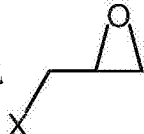
2. 如权利要求1所述的多元醇甘油醚, 其特征在于, 所述的多元醇基B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构:

(B<sub>1</sub>)(B<sub>2</sub>)

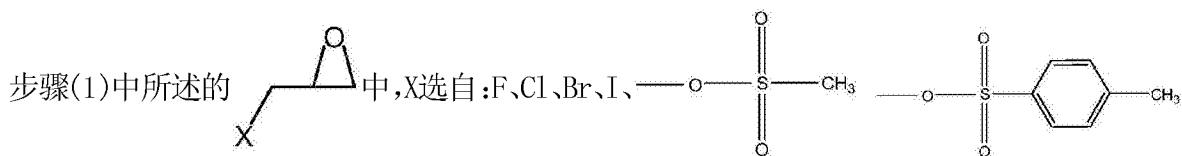
其中, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自: -H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

j, k独立地选自1-10的整数。

3. 一种如权利要求1或2任一项所述的多元醇甘油醚的制备方法, 其具体步骤包括: (1)

在溶剂中, 使用催化剂1催化  与多元醇反应, 得到多元醇缩水甘油醚; (2) 在溶剂

中, 使用催化剂2催化步骤(1)得到的多元醇缩水甘油醚进行水解反应得到多元醇甘油醚;



步骤(1)中所述的多元醇为分子中含有3个至22个羟基的醇类化合物。

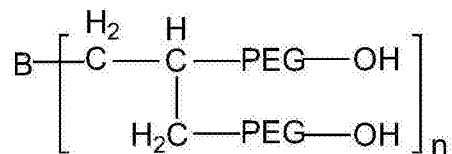
4. 如权利要求3所述的多元醇甘油醚的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)中所述的催化剂1为碱催化剂, 选自: 吡啶、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾; 和/或,

步骤(2)中所述的催化剂2为酸或碱催化剂, 选自: 盐酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、醋酸、吡

啖、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾；和/或，

步骤(1)和(2)中所述的溶剂选自：1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲苯、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、水。

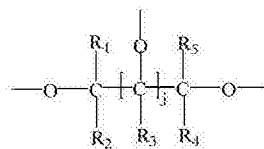
5. 一种多臂聚乙二醇，其特征在于，所述的多臂聚乙二醇具有通式 II 的结构：



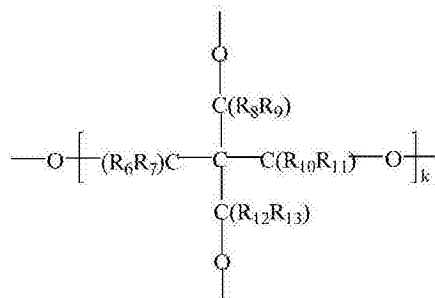
(II)

其中，B为多元醇基，n为3-22的整数；PEG为相同或不同的 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ，m的平均值为3-250的整数。

6. 如权利要求5所述的多臂聚乙二醇，其特征在于，所述的多元醇基B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构：



(B<sub>1</sub>)



(B<sub>2</sub>)

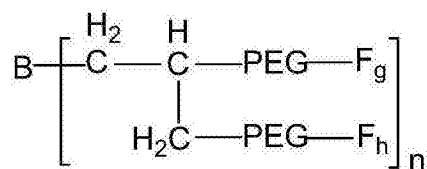
其中，R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自：-H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

j、k独立地选自1-10的整数。

7. 如权利要求5所述的多臂聚乙二醇，其特征在于，所述多臂聚乙二醇的数均分子量为1500-80000。

8. 一种如权利要求5-7任一项所述的多臂聚乙二醇的制备方法，其特征在于，所述的制备方法包括由权利要求1或2任一项所述的多元醇甘油醚作为引发剂聚合环氧乙烷的步骤。

9. 一种多臂聚乙二醇的活性衍生物，其特征在于，所述的多臂聚乙二醇活性衍生物具有通式 III 的结构：



(III)

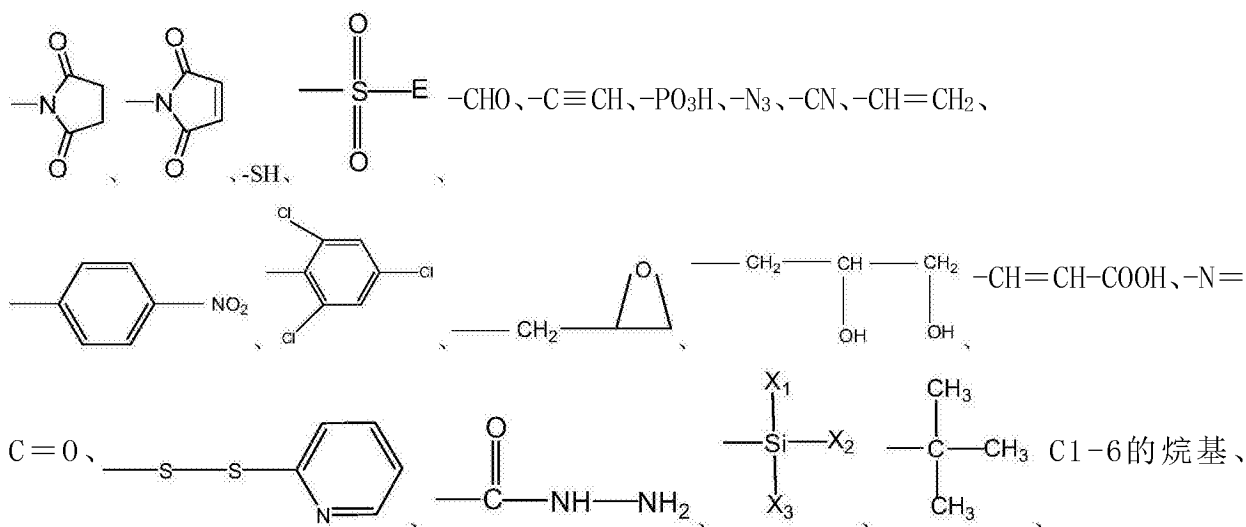
其中,B为多元醇基,n为3-22的整数;

$F_g$ 、 $F_h$ 为相同或不同的-Z-Y型结构;

g、h独立地选自1至2n的整数;

Z是连接基团,选自由以下基团组成的组:  $-\text{O}(\text{CH}_2)_i-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{NH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{CONH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_e-$ ; i为0-10的整数,e为1-10的整数;

Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组:  $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、



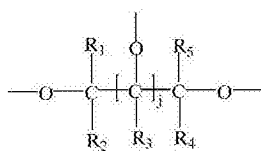
C1-6的烷氧基;

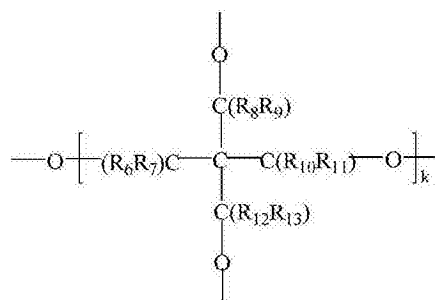
E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;

PEG为相同或不同的 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ,m的平均值为3-250的整数。

10.如权利要求9所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物,其特征在于,所述的多元醇基B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构:

(B<sub>1</sub>)

(B<sub>2</sub>)

其中, R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自: -H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

j、k独立地选自1-10的整数。

11. 如权利要求9所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物, 其特征在于, 所述多臂聚乙二醇的活性衍生物的数均分子量为1500-80000。

12. 如权利要求9所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物, 其特征在于, 所述的F<sub>g</sub>、F<sub>h</sub>为不同的-Z-Y型结构,

F<sub>1</sub>-F<sub>t</sub>为-Z<sub>1</sub>-Y型结构;

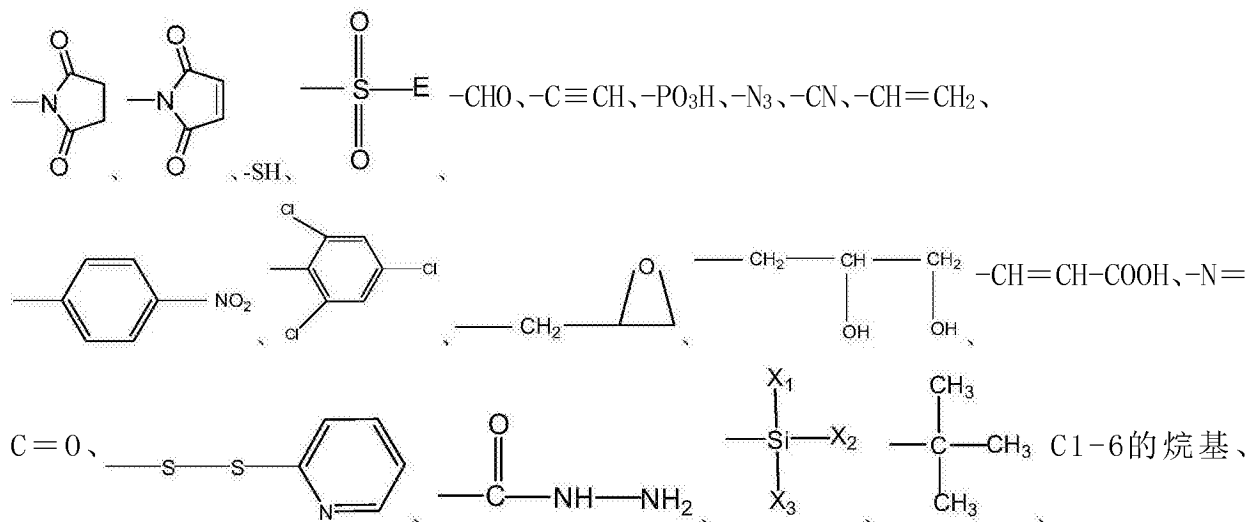
F<sub>t+1</sub>-F<sub>2n</sub>为-Z<sub>2</sub>-Y型结构;

t为整数且1 ≤ t ≤ 2n-1;

Z<sub>1</sub>是连接基团, 选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OCONH-、-OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>COO-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CONH-; i为0-10的整数;

Z<sub>2</sub>是连接基团, 选自由以下基团组成的组: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>i'</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i'</sub>NH-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i'</sub>NHCOO-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i'</sub>NHCONH-和-O(CH<sub>2</sub>)<sub>i'</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-; i'为0-10的整数, e为1-10的整数;

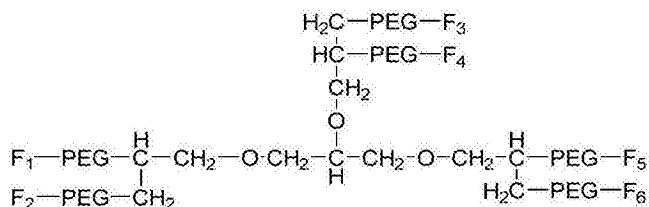
Y是端基活性基团, 选自由以下基团组成组: -H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基。

13. 如权利要求9所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物, 其特征在于, 所述多臂聚乙二醇的活性衍生物具有通式Ⅲa1-a1的结构:



(III a1-a1)

其中,  $\text{F}_1$ 和 $\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6$ 为不同的-Z-Y型结构;

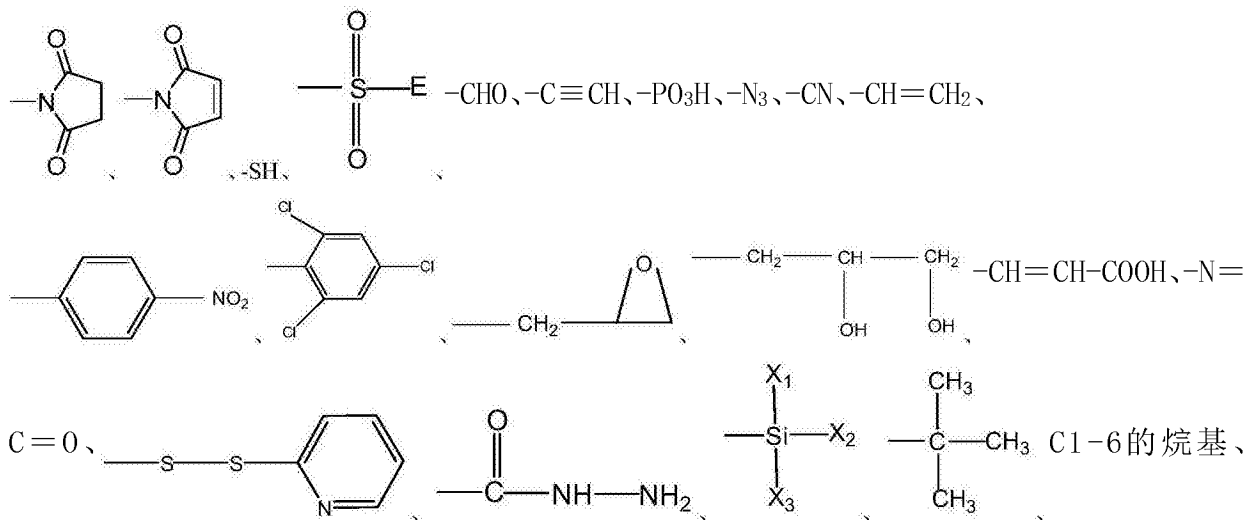
$\text{F}_1$ 为-Z<sub>1</sub>-Y型结构;

$\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6$ 为-Z<sub>2</sub>-Y型结构;

Z<sub>1</sub>是连接基团, 选自由以下基团组成的组:  $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{CONH}-$ ;  $i$ 为0-10的整数;

Z<sub>2</sub>是连接基团, 选自由以下基团组成的组:  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCONH}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_e-$ ;  $i'$ 为0-10的整数;  $e$ 为1-10的整数;

Y是端基活性基团, 选自由以下基团组成组:  $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、



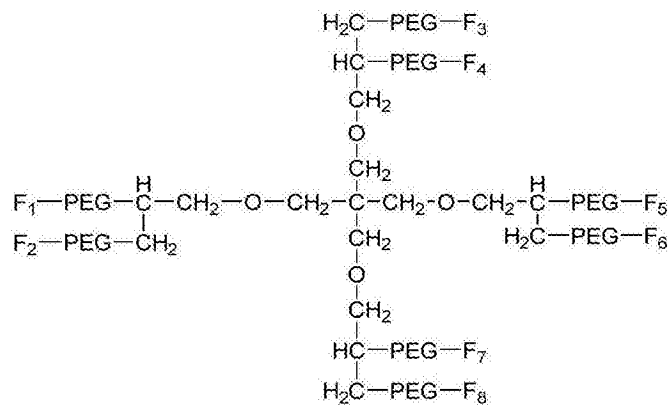
C1-6的烷氧基;

E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;

$\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;

PEG为相同或不同的 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ,  $m$ 的平均值为3-250的整数。

14. 如权利要求9所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物, 其特征在于, 所述多臂聚乙二醇的活性衍生物具有通式III b1-a1的结构:



(III b1-a1)

其中,  $\text{F}_1$ 和 $\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$ 为不同的 $-\text{Z}-\text{Y}$ 型结构;

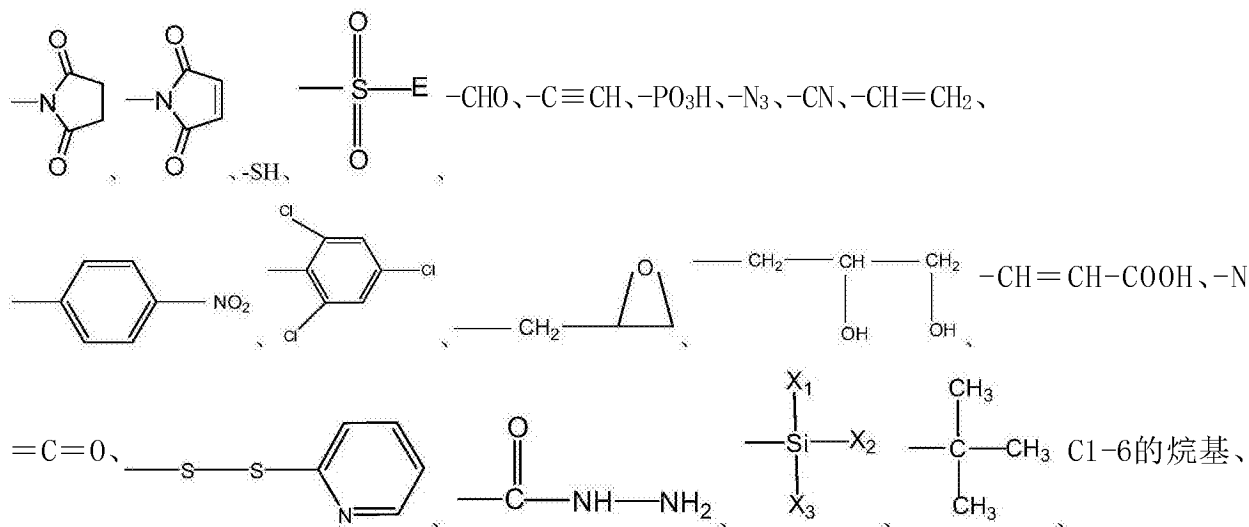
$\text{F}_1$ 为 $-\text{Z}_1-\text{Y}$ 型结构;

$\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$ 为 $-\text{Z}_2-\text{Y}$ 型结构;

$\text{Z}_1$ 是连接基团,选自由以下基团组成的组: $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{CONH}-$ ;  $i$ 为0-10的整数;

$\text{Z}_2$ 是连接基团,选自由以下基团组成的组: $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCONH}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_e-$ ;  $i'$ 为0-10的整数;  $e$ 为1-10的整数;

$\text{Y}$ 是端基活性基团,选自由以下基团组成组: $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、



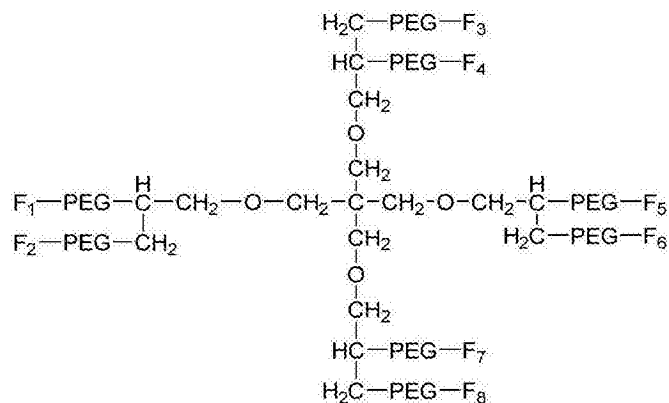
C1-6的烷氧基;

$\text{E}$ 为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;

$\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;

PEG为相同或不同的 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ,  $m$ 的平均值为3-250的整数。

15. 如权利要求9所述的多臂聚乙二醇的活性衍生物,其特征在于,所述多臂聚乙二醇的活性衍生物具有通式III b1-a2的结构:



(III b1-a2)

其中,  $\text{F}_1, \text{F}_2$  和  $\text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$  为不同的  $-\text{Z}-\text{Y}$  型结构;

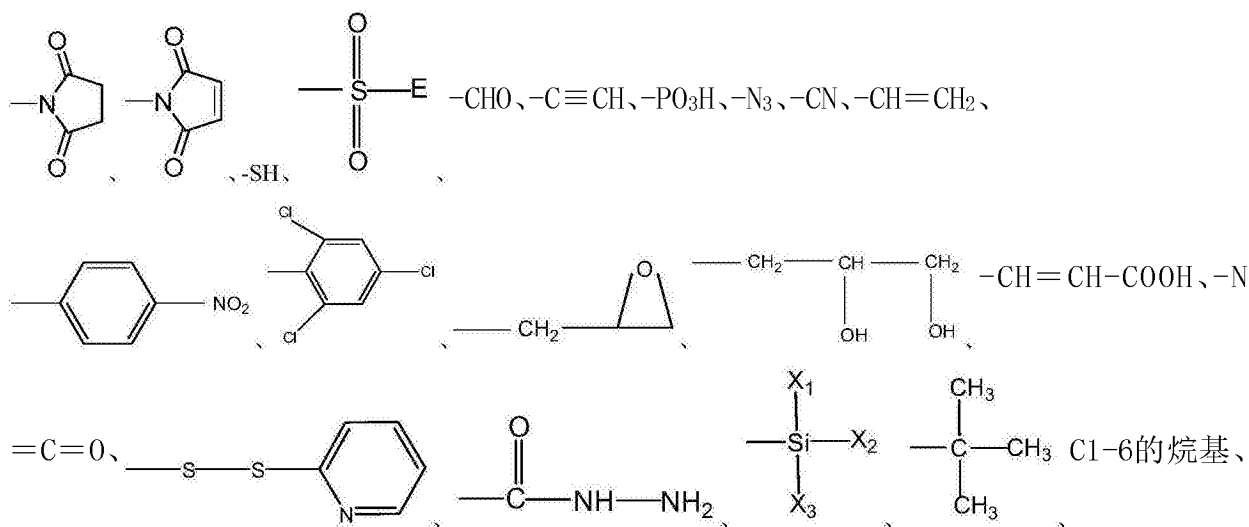
$\text{F}_1, \text{F}_2$  为  $-\text{Z}_1-\text{Y}$  型结构;

$\text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$  为  $-\text{Z}_2-\text{Y}$  型结构;

$\text{Z}_1$  是连接基团, 选自由以下基团组成的组:  $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$  和  $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{CONH}-$ ;  $i$  为 0-10 的整数;

$\text{Z}_2$  是连接基团, 选自由以下基团组成的组:  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCONH}-$  和  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_e-$ ;  $i'$  为 0-10 的整数;  $e$  为 1-10 的整数;

$\text{Y}$  是端基活性基团, 选自由以下基团组成组:  $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、



C1-6 的烷氧基;

$\text{E}$  为 C1-10 的烃基或含氟原子的 C1-10 的烃基;

$\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$  为相同或不同的 C1-10 的烃基或 C1-6 的烷氧基;

PEG 为相同或不同的  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ,  $m$  的平均值为 3-250 的整数。

16. 一种如权利要求 10-15 任一项所述的多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子的结合物。

17. 一种包含权利要求 16 所述的多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子的结合物以及其药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

18. 一种包含权利要求 10-15 任一项所述的多臂聚乙二醇活性衍生物形成的凝胶。



## 一种多臂聚乙二醇及其活性衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明属于高分子功能材料技术领域,具体涉及一种以多元醇甘油醚为核的多臂聚乙二醇及其活性官能团衍生物、药物结合物、凝胶材料及其制备方法,以及其在药物载体、医疗器械凝胶中的应用。

### 背景技术

[0002] 聚乙二醇及其衍生物因其独特的性能在生物医药、农药、医疗材料中有着广泛的用途。聚乙二醇在人体内代谢过程明确,是一种安全、无副作用的合成高分子材料。如蛋白质、多肽或药物与聚乙二醇结合后,可有效延长结合药物的生理半衰期,降低药物免疫原性和毒性。在临床使用中,聚乙二醇及其衍生物作为制作药物制剂的载体已经在很多商业药品中得到应用,而将聚乙二醇直接键合到药物分子中在最近十年里也得到了长足的发展,在一些批准药品中被应用,如 $\alpha$ -干扰素与聚乙二醇结合物(PEGasys(R)),表现出更长的循环半衰期和更好的治疗效果。此外,聚乙二醇作为一种安全、无副作用的合成高分子材料,在制备新型医疗器械中也得到应用。例如Baxter的新型医疗器械CoSeal、Covidien的SprayGel和DuraSeal,均使用到聚乙二醇材料。

[0003] 多臂聚乙二醇作为一种结构新颖的聚乙二醇材料,有着广泛应用。与直链型聚乙二醇相比,多臂聚乙二醇结构发散、具有多分枝结构,多臂聚乙二醇一个分子中即有多个可修饰的官能团位点,其应用于药物修饰领域可实现单个分子负载多个药物分子,提高载药率。同时,由于多臂聚乙二醇产品的端位可为异官能团,从而可实现一个分子体系中同时连接两种甚至三种药物,实现一药治多病。此外,异官能团的多臂聚乙二醇还可以应用于抗体偶联药物领域中,与直链型连接子相比,异官能团多臂聚乙二醇连接子能大大提高单个抗体偶联药物分子的载药量。综上,多臂聚乙二醇及其衍生物拥有较为广阔的应用前景。

[0004] 分子量分布窄、杂质含量低的聚乙二醇产品,是聚乙二醇修饰生物活性药物分子的稳定性的有效保证。作为一种应用于生物医药领域的聚合高分子材料,目前,已有高品质窄分布的直链型聚乙二醇产品,对于如何生产出高品质窄分布的多臂聚乙二醇产品一直是本领域技术人员的追求目标。

[0005] 目前市场上的多臂聚乙二醇有三臂、四臂、六臂和八臂等。其中,三臂和四臂聚乙二醇是以甘油和季戊四醇为中心分子引发环氧乙烷聚合而成,由于甘油和季戊四醇是高纯度(>99%)的单一小分子,以其引发生产的三臂和四臂聚乙二醇的分子量分布与直链聚乙二醇类似,反映在质量就是多分散系数小于1.08。

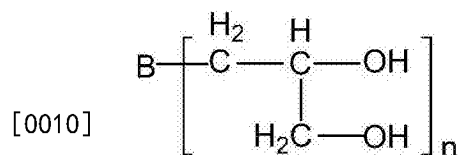
[0006] 对于六臂和八臂聚乙二醇,最早是以多聚甘油为中心分子引发环氧乙烷聚合而成的。由于多聚甘油为液体混合物,多聚甘油的聚合度越高越难得到纯度高的产品,所以以多聚甘油为中心分子引发剂而合成的多臂聚乙二醇具有比较宽的分子量分布,多分散系数大于1.08。如合成八臂聚乙二醇所需六聚甘油纯度很难高于85%,以其为中心分子引发剂合成的八臂聚乙二醇多分散系数远远大于1.08,甚至超过1.10。较宽的分子量分布限制了以多聚甘油为中心分子引发剂的多臂聚乙二醇在药物方面的应用。

[0007] 与多聚甘油相比,寡聚季戊四醇则易得到纯度较高的产品,如二聚季戊四醇和三聚季戊四醇的纯度为95%左右。以二聚季戊四醇和三聚季戊四醇为中心分子引发剂合成的多臂聚乙二醇产品的多分散系数有所降低,产品质量有所提高。但是,对于二聚和三聚季戊四醇来说,虽然其纯度较多聚甘油有大幅提高,但寡聚季戊四醇仍是混合物,其纯度很难再提高。因此,寻求一种新型的单一中心分子来替代多聚甘油和寡聚季戊四醇,一直是医用药用多臂聚乙二醇领域的课题。此外,美国专利6858736描述了一种以三梨糖醇为中心分子引发剂的六臂聚乙二醇,但对于多于六臂的需求,糖类分子作为中心分子引发剂有局限性。

[0008] 本发明目的在于克服现有技术中多臂聚乙二醇纯度不足,分子量分布宽的缺陷,提供一种结构新颖、分子量分布窄、纯度高的多臂聚乙二醇及其制备方法,以及所述多臂聚乙二醇活性衍生物、形成的凝胶及其与药物分子的结合物和应用。

## 发明内容

[0009] 本发明一方面提供一种多元醇甘油醚,其具有式I的结构:

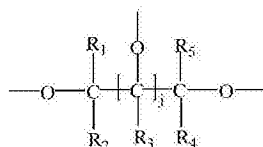


(I)

[0011] 其中,B为多元醇基,n为3-22的整数;

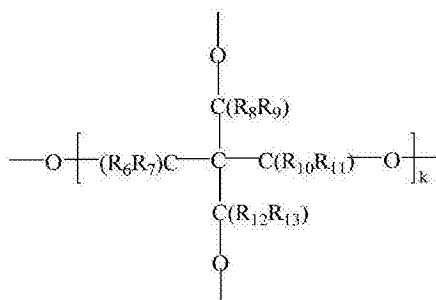
[0012] 优选的,n选自3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22;进一步优选的,n选自:3、4、5、6、7、8、10、12;再进一步优选的,n选自:3、4、5、6、8、10;最优选的,n选自:3、4、5、6、8;

[0013] 优选的,所述的多元醇基B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构:



(B<sub>1</sub>)

[0014]



(B<sub>2</sub>)

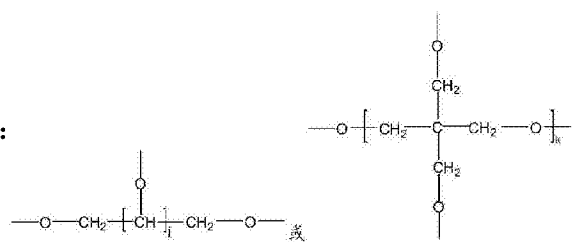
[0015] 其中,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

[0016] 优选的,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、C1-5的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

[0017] 进一步优选的,  $R_1-R_{13}$ 独立地选自: -H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基;

[0018]  $j, k$ 独立地选自1-10的整数即  $j, k$ 独立地选自: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10, 优选的,  $j, k$ 独立地选自1-5的整数, 即  $j, k$ 独立地选自1、2、3、4、5; 最优选的,  $j, k$ 独立地选自1-4的整数, 即  $j, k$ 独立地选自1、2、3、4。

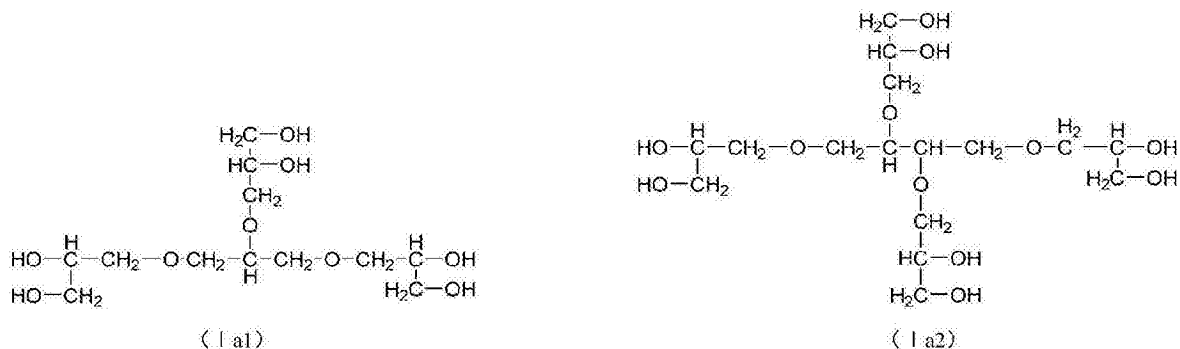
[0019] 在本发明的一个实施例中, 所述的B结构为:



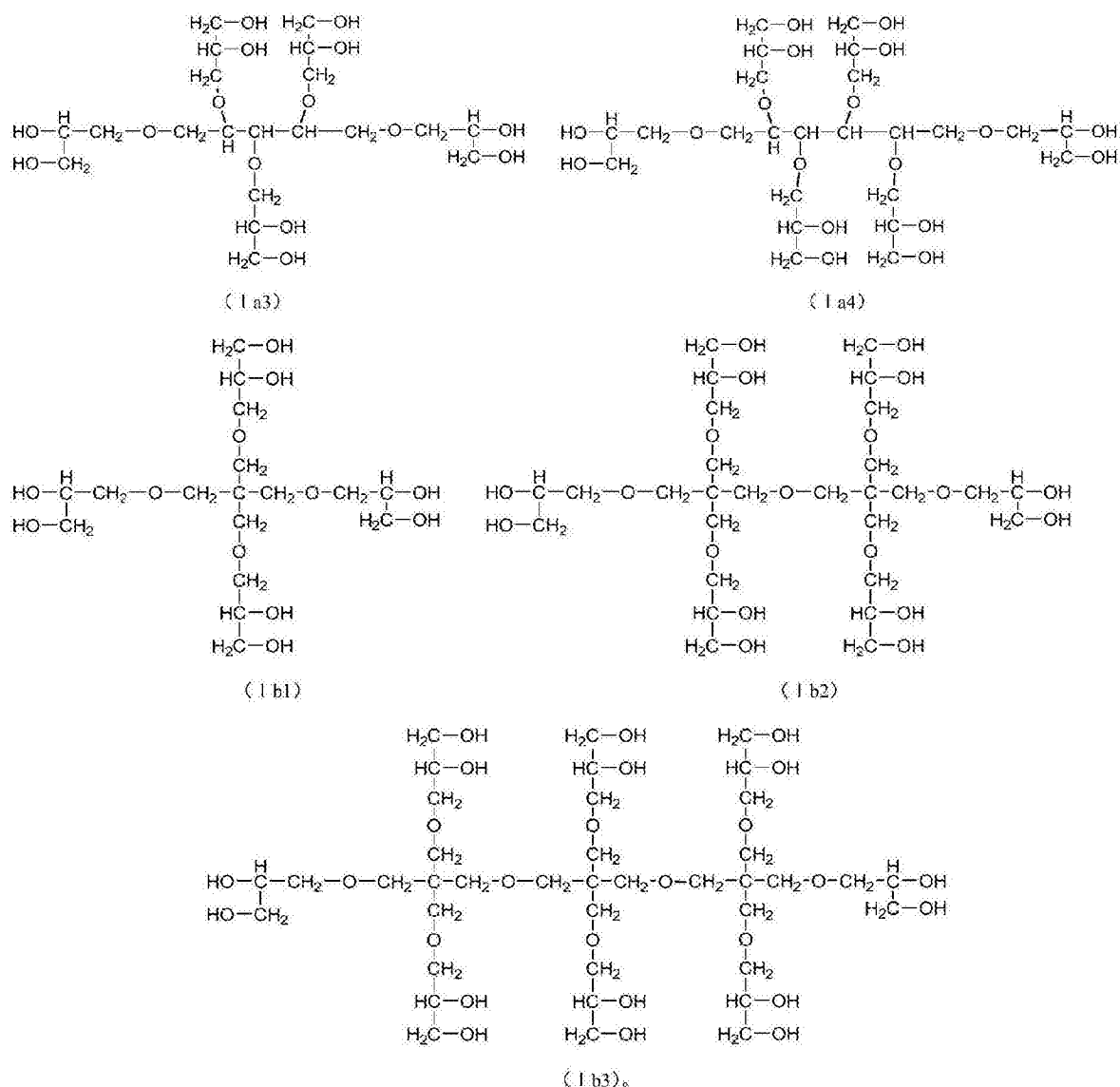
[0020] 其中,  $j, k$ 独立地选自1-10的整数即  $j, k$ 独立地选自: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10, 优选的,  $j, k$ 独立地选自1-5的整数, 即  $j, k$ 独立地选自1、2、3、4、5; 最优选的,  $j, k$ 独立地选自1-4的整数, 即  $j, k$ 独立地选自1、2、3、4。

[0021] 在本发明的具体实施方式中, 所述的多元醇甘油醚包括, 但不限于: 丙三醇三甘油醚(Ia<sub>1</sub>)、丁四醇四甘油醚(Ia<sub>2</sub>)、戊五醇五甘油醚(Ia<sub>3</sub>)、己六醇六甘油醚(Ia<sub>4</sub>)、季戊四醇四甘油醚(Ib<sub>1</sub>)、二聚季戊四醇十二甘油醚(Ib<sub>2</sub>)、三聚季戊四醇十六甘油醚(Ib<sub>3</sub>), 其具体结构如下:

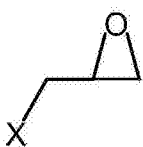
[0022]

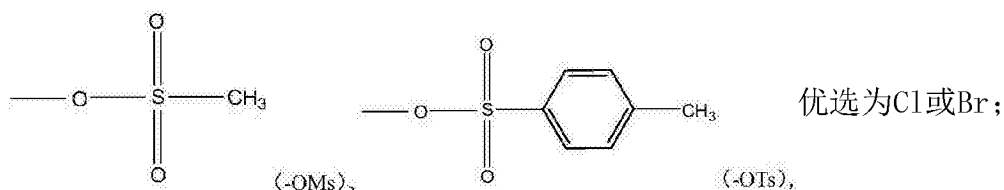


[0023]



[0024] 本发明另一方面提供一种高纯度的上述多元醇甘油醚的制备方法,其具体步骤包

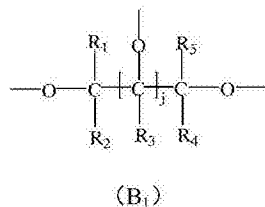
括:(1)在溶剂中,使用催化剂1催化  与多元醇反应,得到多元醇缩水甘油醚;(2)在溶剂中,使用催化剂2催化步骤(1)得到的多元醇缩水甘油醚进行水解反应得到多元醇甘油醚。

[0025] 步骤(1)中所述的  中,X选自:F、Cl、Br、I、

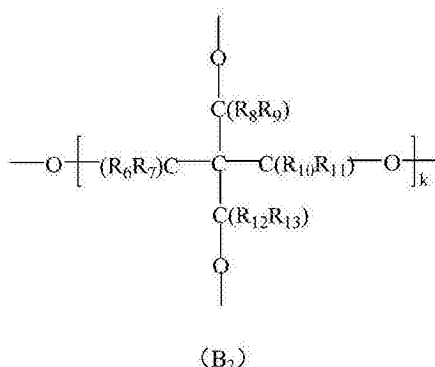
[0026] 步骤(1)中所述的多元醇为分子中含有3个至22个羟基的醇类化合物,其结构为  $B-\left[ \text{H} \right]_n$ , 其中,n为3-22的整数,B为上述多元醇失去羟基氢后形成的多元醇基,H为羟基氢;

[0027] 优选的,n选自3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22;进一步优选的,n选自:3、4、5、6、7、8、10、12;再进一步优选的,n选自:3、4、5、6、8、10;最优选的,n选自:3、4、5、6、8;

[0028] 优选的,所述的B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构:



[0029]

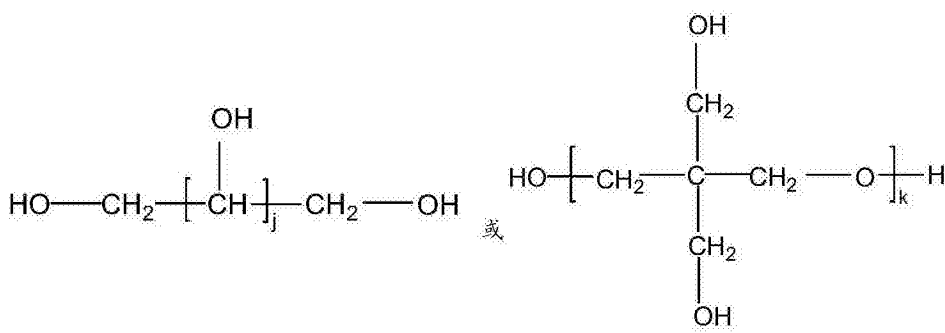


[0030] 其中,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

[0031] 优选的,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、C1-5的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

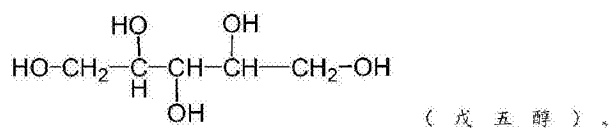
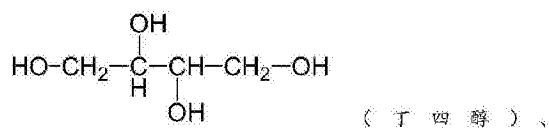
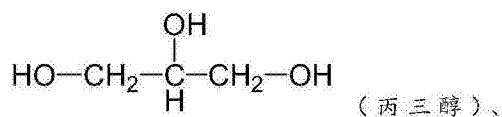
[0032] 进一步优选的,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基;

[0033] 在本发明的一个实施例中,所述的多元醇结构为:

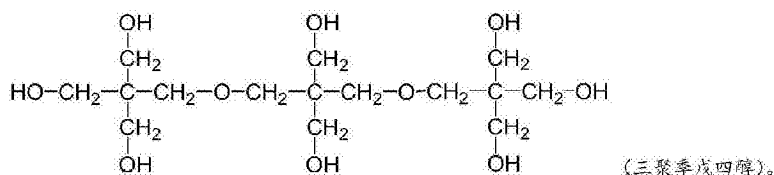
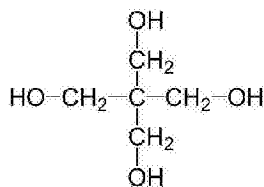
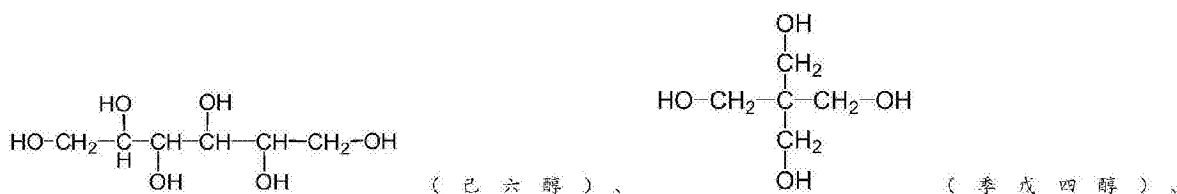


[0034] j、k独立地选自1-10的整数即j、k独立地选自:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10,优选的,j、k独立地选自1-5的整数,即j、k独立地选自1、2、3、4或5;最优选的,j、k独立地选自1-4的整数,即j、k独立地选自1、2、3、4;

[0035] 在本发明的具体实施方式中,所述的多元醇包括,但不限于:



[0036]



[0037] 步骤(1)中所述的催化剂1为碱催化剂,包括有机碱或无机碱,优选但不限于:吡啶、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾;

[0038] 步骤(2)中所述的催化剂2为酸或碱催化剂,优选但不限于:盐酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、醋酸、吡啶、三乙胺、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾;

[0039] 步骤(1)和(2)中所述的溶剂包括但不限于:1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲苯、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、水;

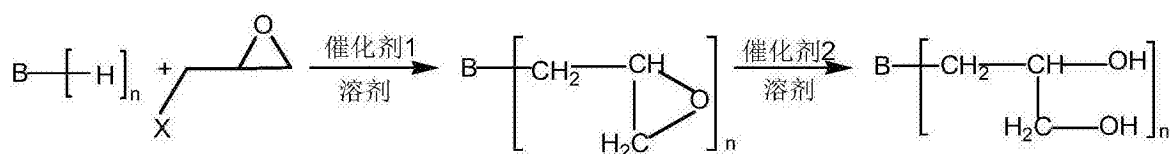
[0040] 优选的,上述高纯度的上述多元醇甘油醚的制备方法,其具体步骤包括:(1)向反应容器中加入多元醇、溶剂和催化剂1,搅拌,向上述混合物中滴加卤化或磺酸酯化的环氧丙烷,控制反应温度不超过35℃,反应完成后过滤,洗涤滤渣,并收集滤液并纯化,得到多元醇缩水甘油酯;(2)将步骤(1)得到的多元醇缩水甘油酯溶于溶剂中,加入催化剂2,70-90℃下反应3-7小时,反应完成后旋干溶剂,纯化得到多元醇甘油醚。

[0041] 优选的,步骤(1)中多元醇中单羟基与环氧丙烷的摩尔比为1:2-4;

[0042] 优选的,步骤(1)中所述的纯化步骤包括:旋蒸、洗涤、萃取、分子蒸馏、柱分离;

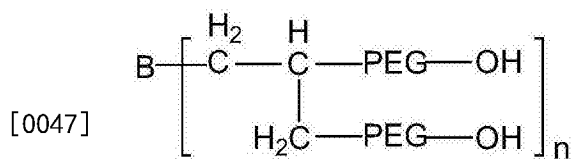
[0043] 上述反应通式如下:

[0044]



[0045] 采用上述制备方法合成的多元醇甘油醚纯度较高,其纯度可大于99%。高纯度的多元醇甘油醚的制备,为合成高品质、窄分子量分布的多臂聚乙二醇奠定了坚实的基础。

[0046] 本发明另一方面提供一种新型多臂聚乙二醇,所述的多臂聚乙二醇具有通式 II 的结构:

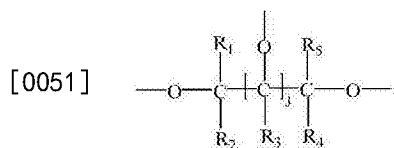


(II)

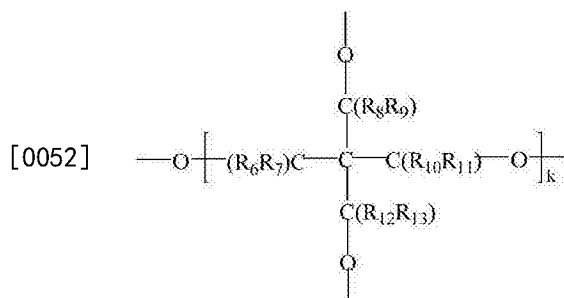
[0048] 其中,B为多元醇基,n为3-22的整数;PEG为相同或不同的 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ,m的平均值为3-250的整数。

[0049] 优选的,n选自3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22;进一步优选的,n选自:3、4、5、6、7、8、10、12;再进一步优选的,n选自:3、4、5、6、8、10;最优选的,n选自:3、4、5、6、8;

[0050] 优选的,所述的多元醇基B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构:



(B<sub>1</sub>)



(B<sub>2</sub>)

[0053] 其中,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

[0054] 优选的,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、C1-5的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基;

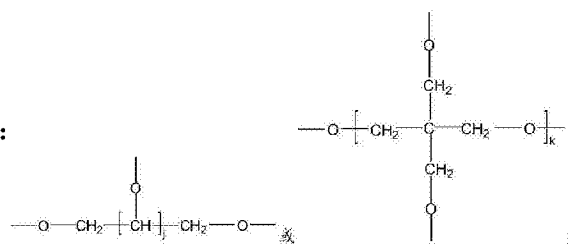
[0055] 进一步优选的,R<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>独立地选自:-H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基;

[0056] j、k独立地选自1-10的整数即j、k独立地选自:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10,优选的,j、k独立地选自1-5的整数,即j、k独立地选自1、2、3、4、5;最优选的,j、k独立地选自1-4的整数,即j、k独立地选自1、2、3、4。

[0057] 优选的,所述的m的平均值为10-200的整数;进一步优选的,m的平均值为20-150的整数;再进一步优选的,m的平均值为20-100的整数,最优选为20-80的整数;

[0058] 优选的,所述多臂聚乙二醇的数均分子量为1500-80000,进一步优选为5000-60000,再进一步优选为10000-50000,最优选为10000-30000。

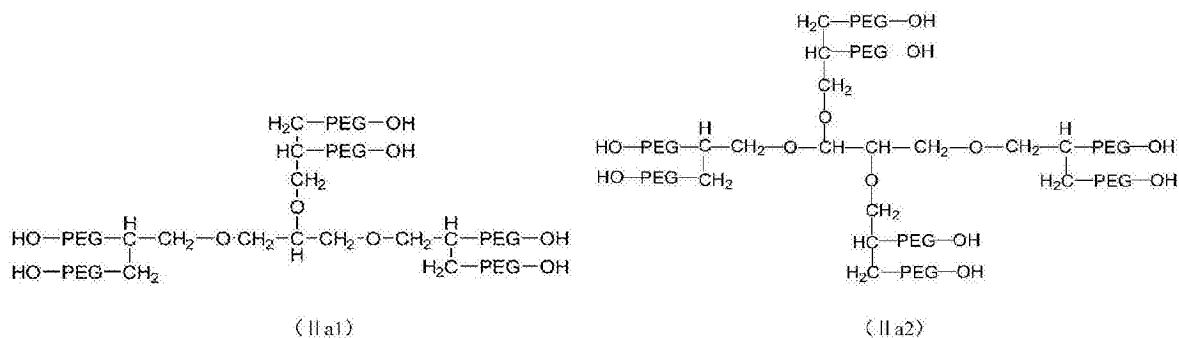
[0059] 在本发明的一个实施例中,所述的B结构为:



[0060] 其中,j,k独立地选自1-10的整数即j,k独立地选自:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10,优选的,j,k独立地选自1-5的整数,即j,k独立地选自1、2、3、4、5;最优选的,j,k独立地选自1-4的整数,即j,k独立地选自1、2、3、4。

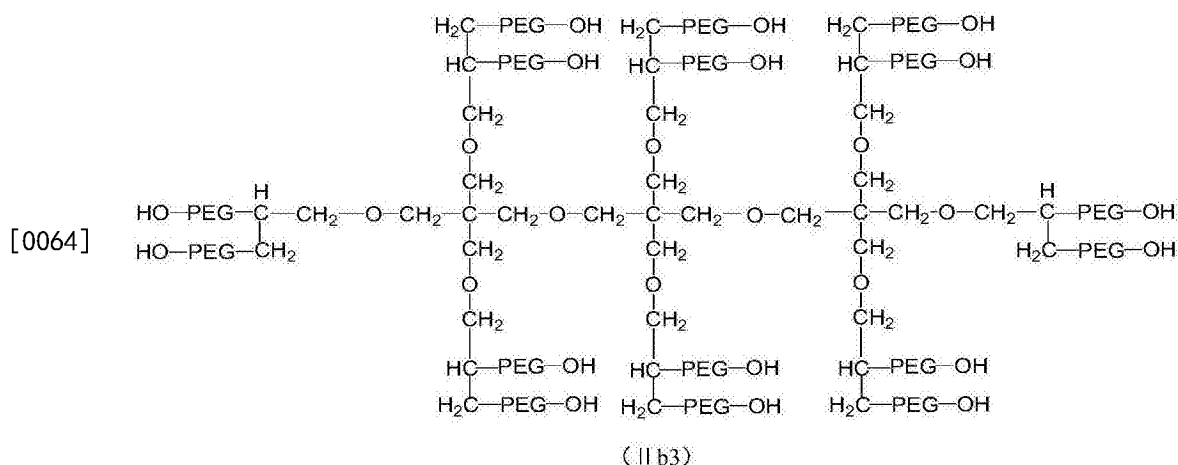
[0061] 在本发明的具体实施方式中,所述的多臂聚乙二醇包括,但不限于如下结构:

[0062]









[0065] 其中,PEG为相同或不同的 $-(OCH_2CH_2)_m-$ ,m的平均值为3-250的整数,优选的,m的平均值为10-200的整数;进一步优选的,m的平均值为20-150的整数;再进一步优选的,m的平均值为20-100的整数,最优选为20-80的整数。

[0066] 本发明另一方面提供一种上述多臂聚乙二醇的制备方法,所述的方法包括由上述多元醇甘油醚作为引发剂聚合环氧乙烷的步骤。

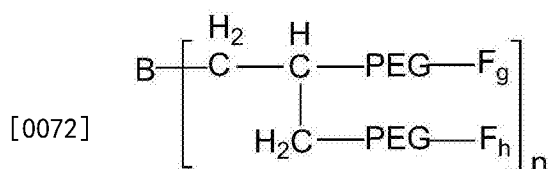
[0067] 优选的,所述的多臂聚乙二醇的制备方法,其具体步骤如下:将上述多元醇甘油醚与催化剂混合,加热,抽真空,通入环氧乙烷进行反应,得到多臂聚乙二醇;

[0068] 优选的,加热至温度100-120℃;

[0069] 优选的,抽真空时间为1-3小时;

[0070] 所述的催化剂选自但不限于：氢氧化钾、氢氧化钙、硫酸钙、异丙醇铝。

[0071] 本发明另一方面还提供上述新型多臂聚乙二醇的活性衍生物,所述的多臂聚乙二醇活性衍生物具有通式III的结构:



(III)

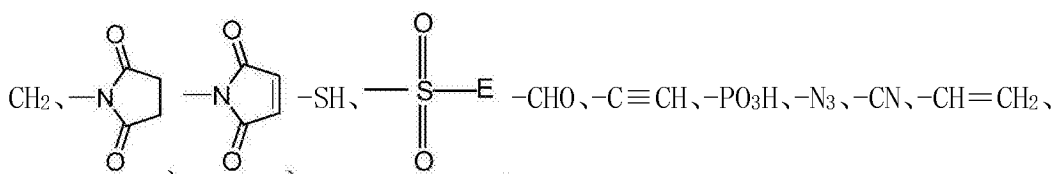
[0073] 其中,B为多元醇基,n为3-22的整数;

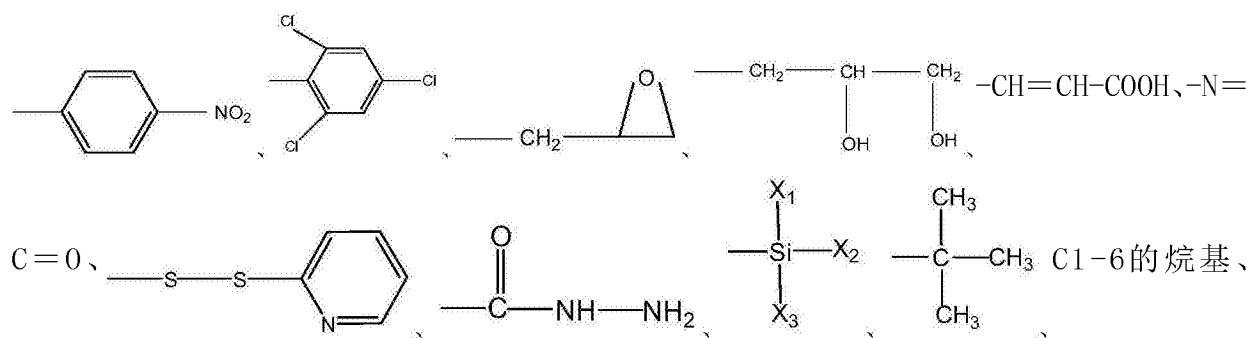
[0074]  $F_g$ 、 $F_h$ 为相同或不同的-Z-Y型结构；

[0075] g、h独立地选自1至 $2n$ 的整数;

[0076] Z是连接基团,选自由以下基团组成的组: $-O(CH_2)_i-$ 、 $-O(CH_2)_iNH-$ 、 $-O(CH_2)_iOOC-$ 、 $-O(CH_2)_iCONH-$ 、 $-O(CH_2)_iNHC(=O)-$ 、 $-O(CH_2)_iNHCONH-$ 、 $-OC(=O)(CH_2)_iC(=O)-$ 、 $-O(CH_2)_iC(=O)-$ 和 $-O(CH_2)_iCONH-$ 、 $-O(CH_2)_iNHC(=O)(CH_2)_e-$ ;  $i$ 为0-10的整数即*i*选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10,  $e$ 为1-10的整数即*e*选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;

[0077] Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组: $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=$





C1-6的烷氧基；

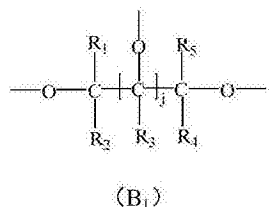
[0078] E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基；

[0079]  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基；

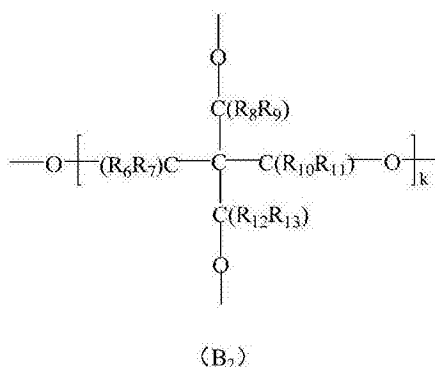
[0080] PEG为相同或不同的 $-(OCH_2CH_2)_m-$ ，m的平均值为3-250的整数。

[0081] 优选的，n选自3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22；进一步优选的，n选自：3、4、5、6、7、8、10、12；再进一步优选的，n选自：3、4、5、6、8、10；最优选的，n选自：3、4、5、6、8；

[0082] 优选的，所述的多元醇基B具有式B<sub>1</sub>或B<sub>2</sub>的结构：



[0083]



[0084] 其中， $R_1$ - $R_{13}$ 独立地选自：-H、C1-10的取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

[0085] 优选的， $R_1$ - $R_{13}$ 独立地选自：-H、C1-5的取代或未取代的烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基、C3-18的取代或未取代的芳族或非芳族杂环基；

[0086] 进一步优选的， $R_1$ - $R_{13}$ 独立地选自：-H、甲基、乙基、取代或未取代的苯基；

[0087]  $j$ 、 $k$ 独立地选自1-10的整数即  $j$ 、 $k$ 独立地选自：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，优选的， $j$ 、 $k$ 独立地选自1-5的整数，即  $j$ 、 $k$ 独立地选自1、2、3、4、5；最优选的， $j$ 、 $k$ 独立地选自1-4的整数，即  $j$ 、 $k$ 独立地选自1、2、3、4。

[0088] 优选的，所述的m的平均值为10-200的整数；进一步优选的，m的平均值为20-150的整数；再进一步优选的，m的平均值为20-100的整数，最优选为20-80的整数；

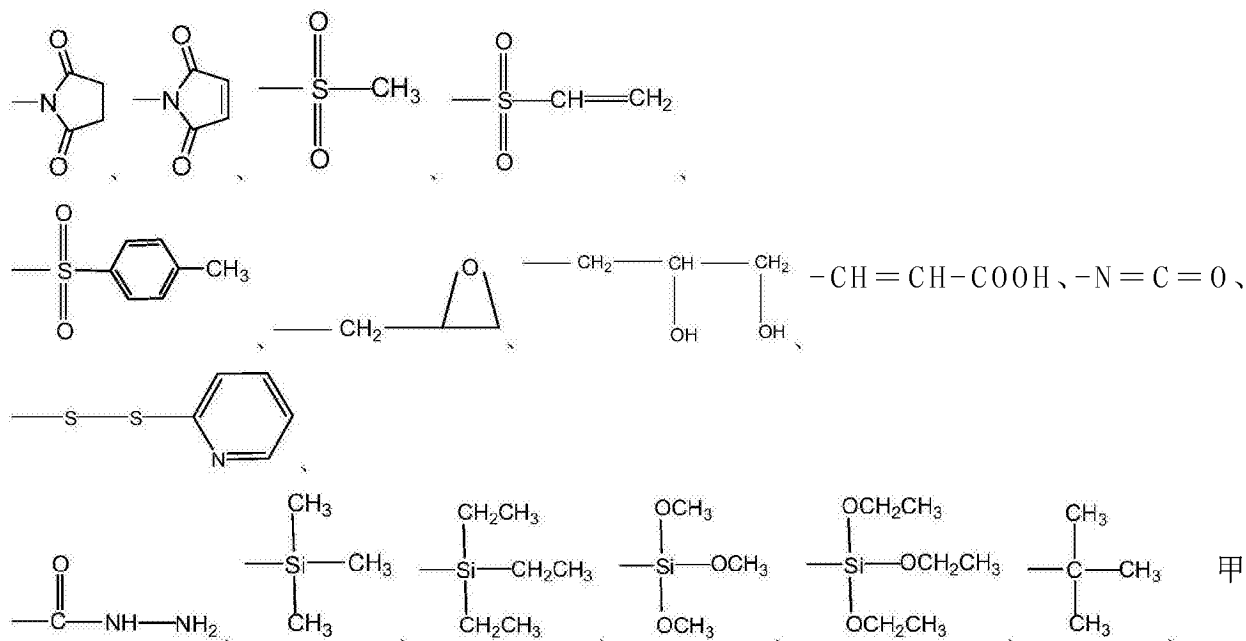
[0089] 优选的， $i$ 为0-5的整数，即  $i$ 选自0、1、2、3、4、5；进一步优选的， $i$ 为0-3的整数，即  $i$ 选自0、1、2、3；

[0090] 优选的,e为1-6的整数,即e选自1、2、3、4、5、6;进一步优选的,e为1-3的整数,即e选自1、2、3;

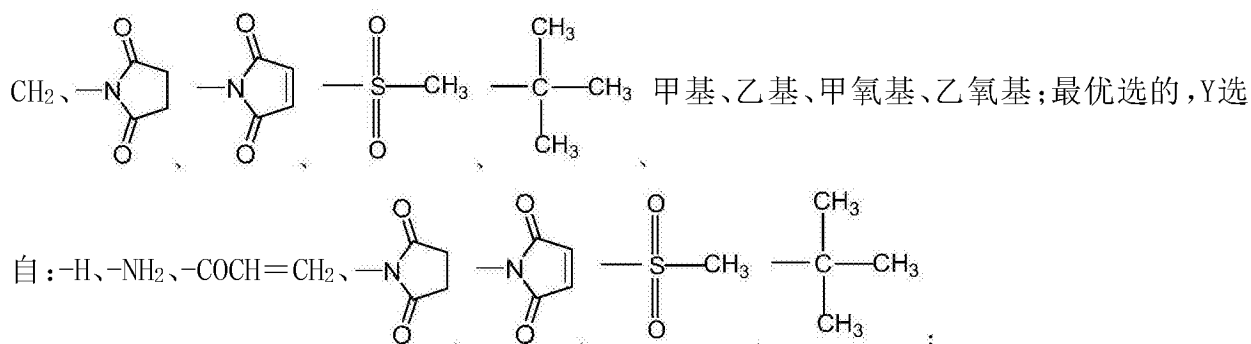
[0091] 优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基;进一步优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基;再进一步优选的,E选自:甲基、乙烯基、对甲基苯基;最优选的,E为甲基;

[0092] 优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基;最优选的,X选自:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

[0093] 优选的,Y选自: $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、

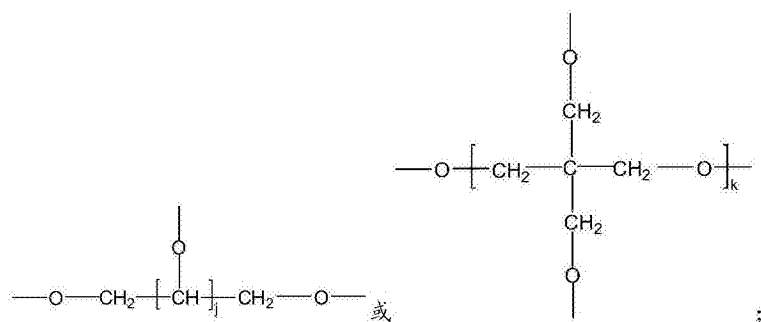


基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,Y选自: $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、



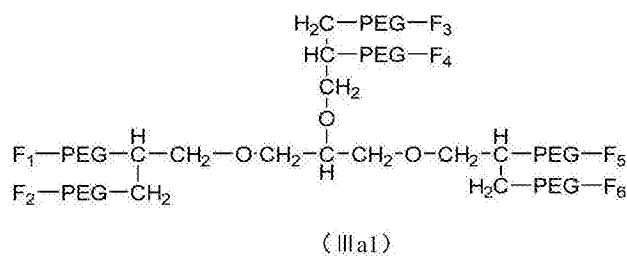
[0094] 优选的,所述多臂聚乙二醇的活性衍生物的数均分子量为1500-80000,进一步优选为5000-60000,再进一步优选为10000-50000,最优选为10000-30000。

[0095] 在本发明的一个实施例中,所述的B结构为:

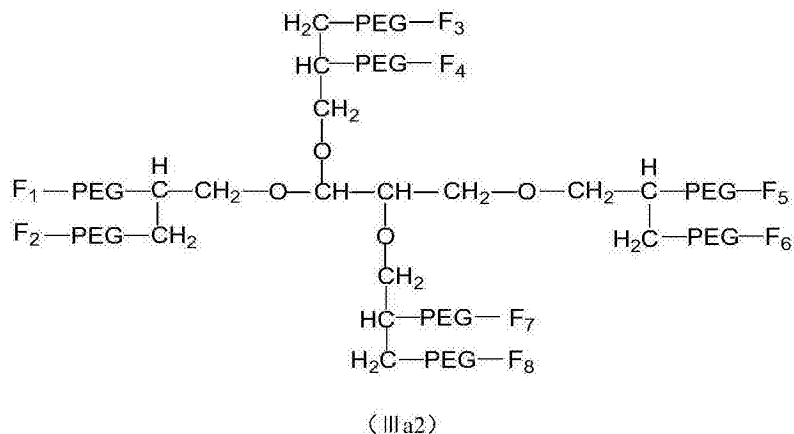


[0096] 其中,j、k独立地选自1-10的整数即j、k独立地选自:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10,优选的,j、k独立地选自1-5的整数,即j、k独立地选自1、2、3、4或5;最优选的,j、k独立地选自1-4的整数,即j、k独立地选自1、2、3、4。

[0097] 在本发明的具体实施方式中,所述的多臂聚乙二醇包括,但不限于如下结构:



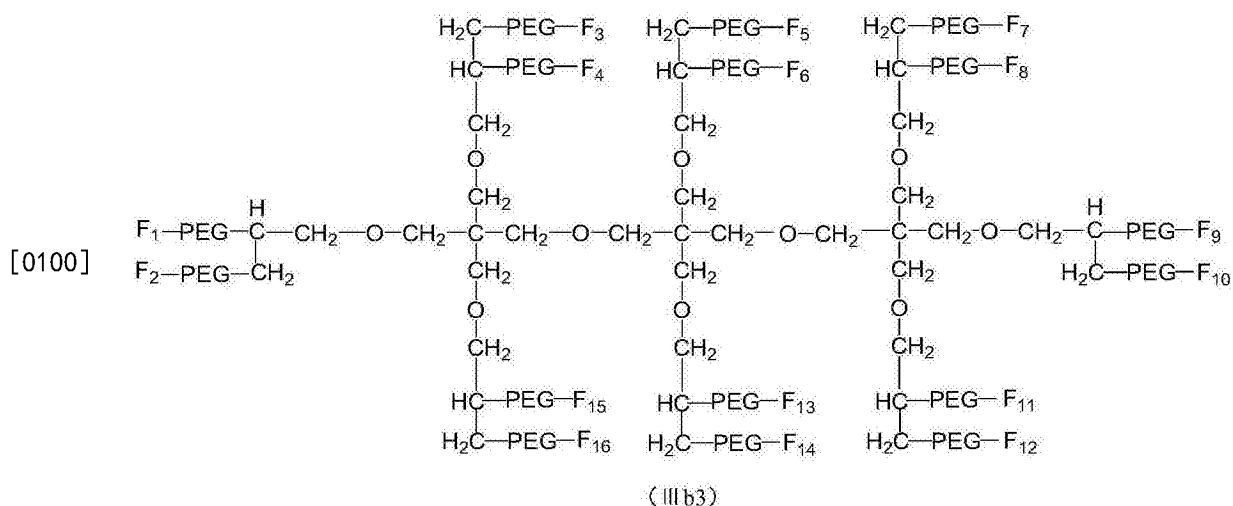
[0098]





(IIIb1)





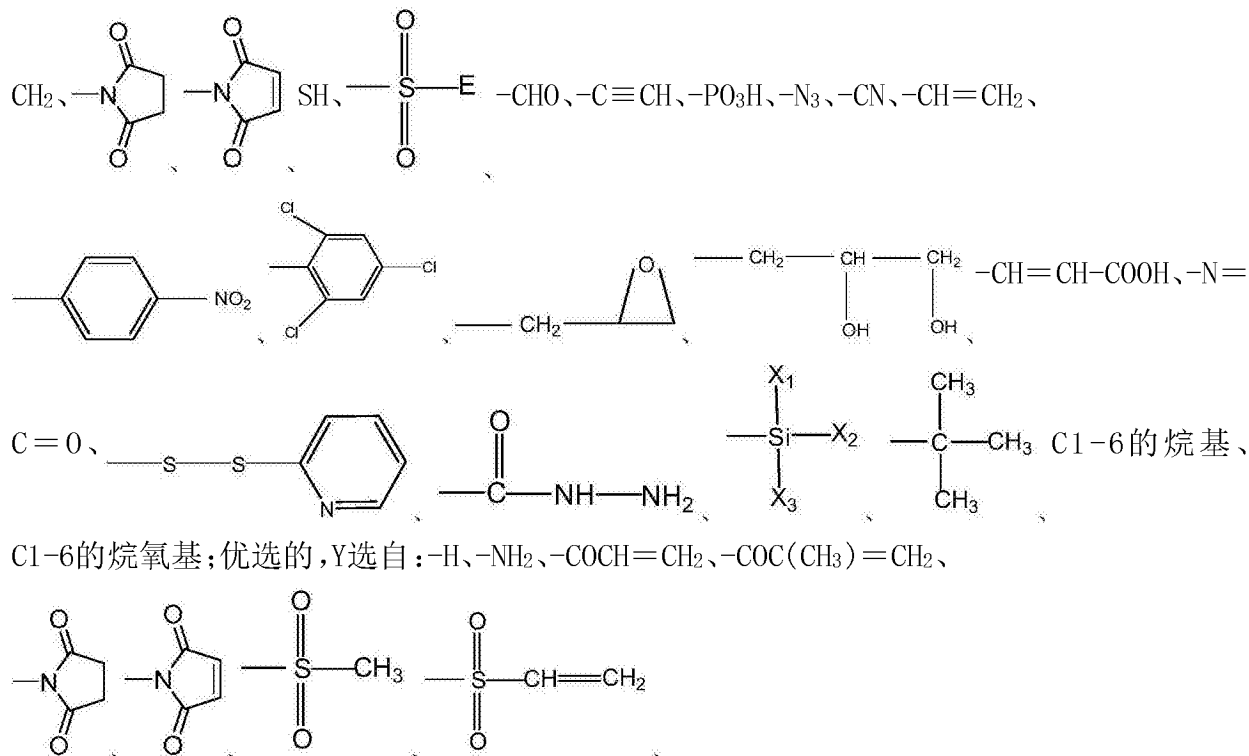
[0101] 其中，

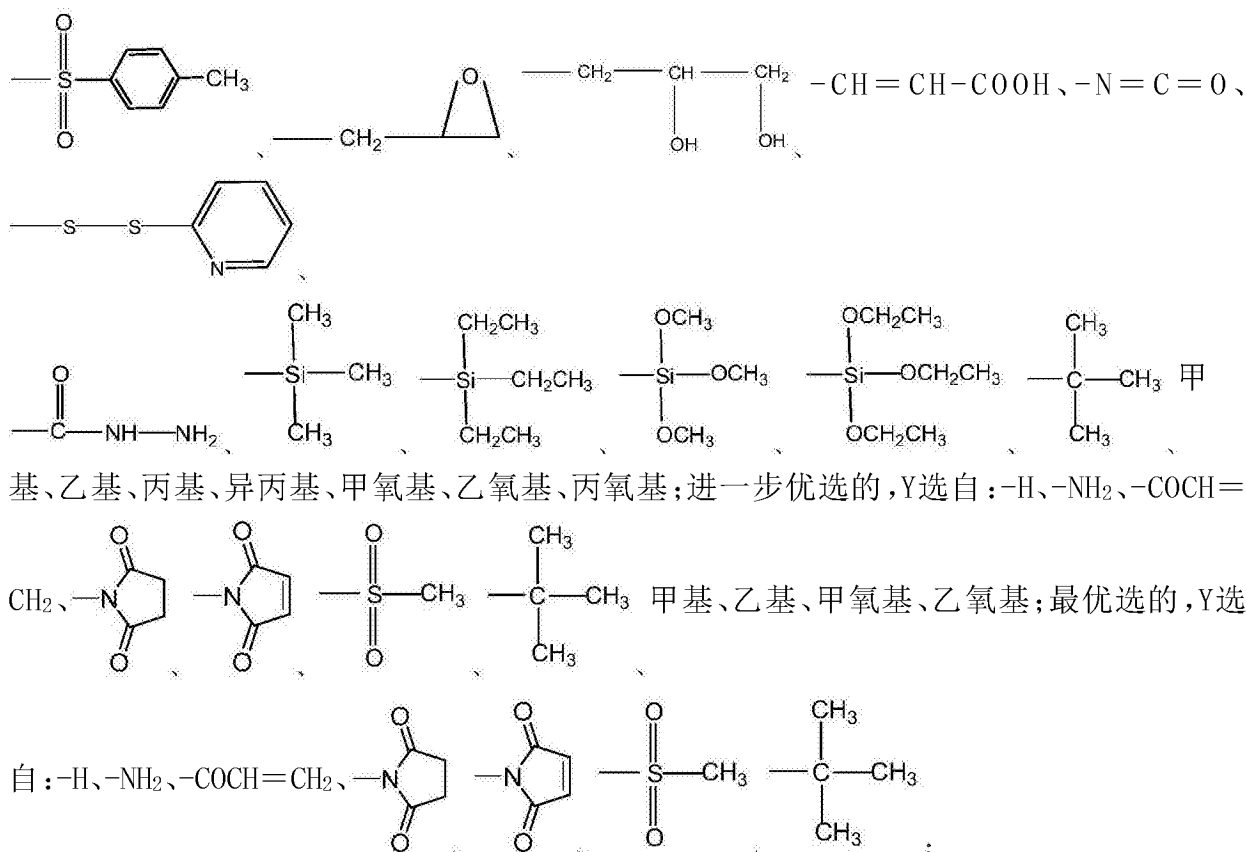
[0102]  $F_g$ 、 $F_h$ 为相同或不同的-Z-Y型结构；

[0103] g、h独立地选自1至2n的整数；

[0104] Z是连接基团,选自由以下基团组成的组: $-O(CH_2)_i-$ 、 $-O(CH_2)_iNH-$ 、 $-O(CH_2)_iOCOO-$ 、 $-O(CH_2)_iCONH-$ 、 $-O(CH_2)_iNHCOO-$ 、 $-O(CH_2)_iNHCONH-$ 、 $-OCO(CH_2)_iCOO-$ 、 $-O(CH_2)_iCOO-$ 和 $-O(CH_2)_iCONH-$ 、 $-O(CH_2)_iNHCOCO(CH_2)_e-$ ;i为0-10的整数即i选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;优选的,i为0-5的整数,即i选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的,i为0-3的整数,即i选自0、1、2、3;e为1-10的整数即e选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;优选的,e为1-6的整数,即e选自1、2、3、4、5、6;进一步优选的,e为1-3的整数,即e选自1、2、3;

[0105] Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组:  $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-COCH=CH_2$ 、 $-COC(CH_3)=$





[0106] E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基;进一步优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基;再进一步优选的,E选自:甲基、乙烯基、对甲基苯基;最优选的,E为甲基;

[0107]  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基;最优选的,X选自:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

[0108] PEG为相同或不同的 $\text{—(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_m\text{—}$ ,m的平均值为3-250的整数,,优选的,所述的m的平均值为10-200的整数;进一步优选的,m的平均值为20-150的整数;再进一步优选的,m的平均值为20-100的整数,最优选为20-80的整数。

[0109] 在本发明的一个实施方式中,上述多臂聚乙二醇的活性衍生物中,所述的 $F_g$ 、 $F_h$ 为不同的-Z-Y型结构,

[0110]  $F_1\text{—}F_t$ 为-Z<sub>1</sub>-Y型结构;

[0111]  $F_{t+1}\text{—}F_{2n}$ 为-Z<sub>2</sub>-Y型结构;

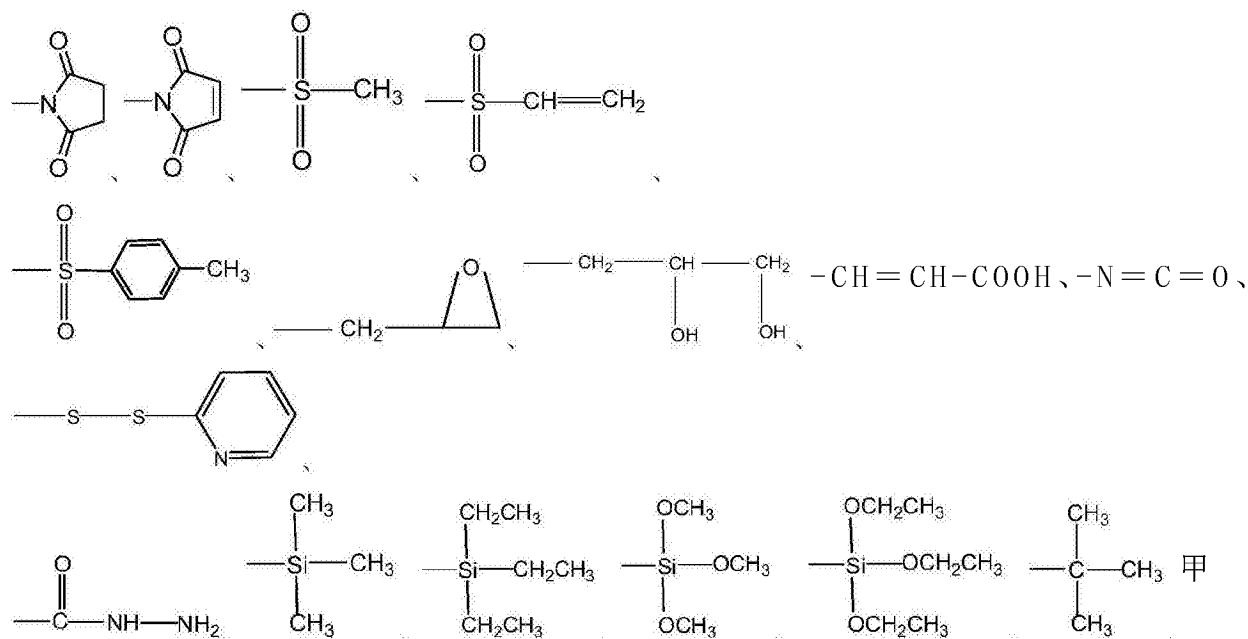
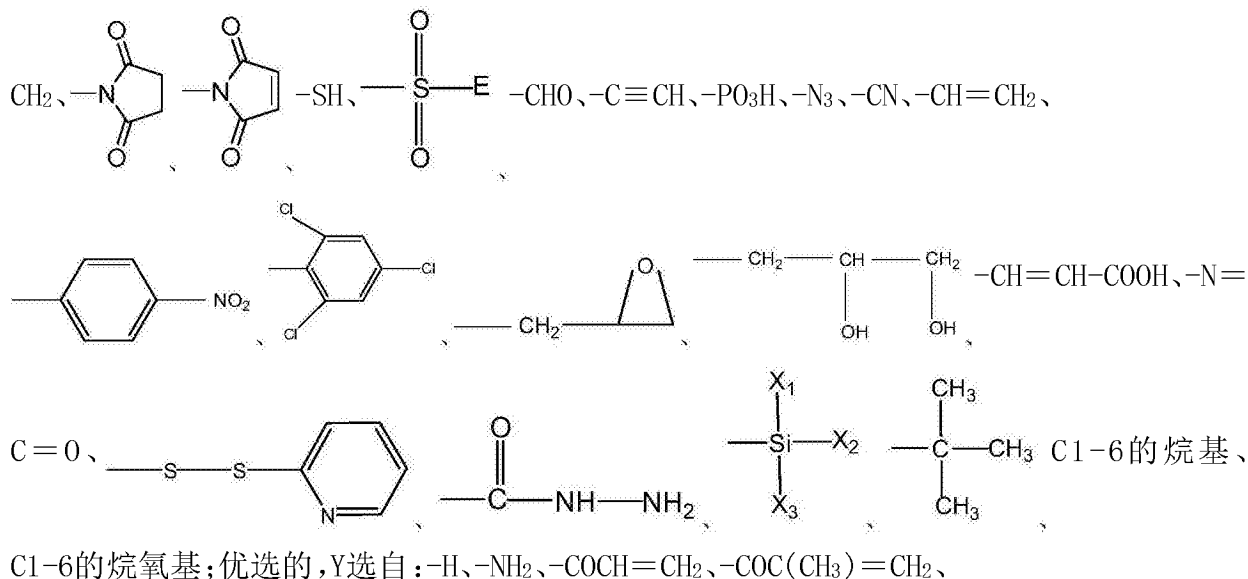
[0112] t为整数且 $1 \leq t \leq 2n-1$ ;优选的,t为1-5的整数,即t选自1、2、3、4、5;进一步优选的,t为1-3的整数,即t选自1、2、3;最优选的,t为1或2;

[0113] Z<sub>1</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组: $\text{—O(CH}_2\text{)}_i\text{OCOO—}$ 、 $\text{—O(CH}_2\text{)}_i\text{OCONH—}$ 、 $\text{—OCO(CH}_2\text{)}_i\text{COO—}$ 、 $\text{—O(CH}_2\text{)}_i\text{COO—}$ 和 $\text{—O(CH}_2\text{)}_i\text{CONH—}$ ;i为0-10的整数;优选的,i为0-5的整数,即i选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的,i为0-3的整数,即i选自0、1、2、3;

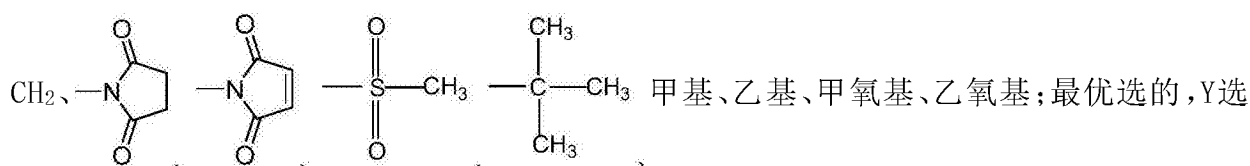


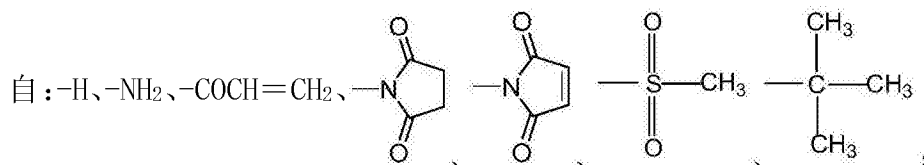
[0114]  $Z_2$ 是连接基团,选自由以下基团组成的组: $-O(CH_2)_{i'}$ 、 $-O(CH_2)_{i'}NH-$ 、 $-O(CH_2)_{i'}NHC(=O)-$ 、 $-O(CH_2)_{i'}NHCONH-$ 和 $-O(CH_2)_{i'}NHC(=O)(CH_2)_e-$ ;  $i'$ 为0-10的整数;优选的, $i'$ 为0-5的整数,即 $i'$ 选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的, $i'$ 为0-3的整数,即 $i'$ 选自0、1、2、3; $e$ 为1-10的整数即 $e$ 选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;优选的, $e$ 为1-6的整数,即 $e$ 选自1、2、3、4、5、6;进一步优选的, $e$ 为1-3的整数,即 $e$ 选自1、2、3;

[0115]  $Y$ 是端基活性基团,选自由以下基团组成组: $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-COCH=CH_2$ 、 $-COC(CH_3)=$



基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的, $Y$ 选自: $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-COCH=$

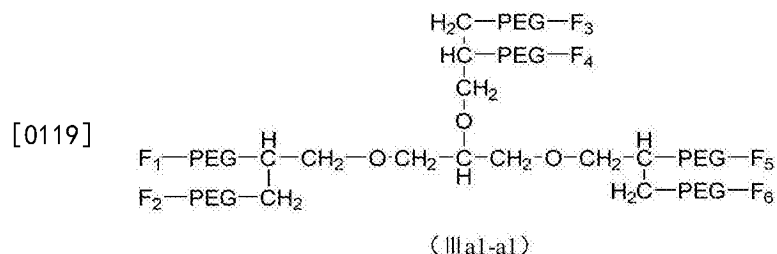




[0116] E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基;进一步优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基;再进一步优选的,E选自:甲基、乙烯基、对甲基苯基;最优的,E为甲基;

[0117]  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基;最优的,X选自:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基。

[0118] 在本发明的一个具体实施方式中,所述多臂聚乙二醇的活性衍生物是具有以下通式IIIa1-a1结构的六臂聚乙二醇-单酸衍生物:



[0120] 其中, $F_1$ 和 $F_2$ , $F_3$ , $F_4$ , $F_5$ , $F_6$ 为不同的-Z-Y型结构;

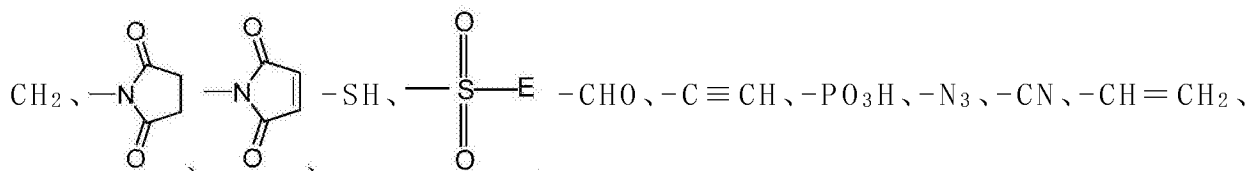
[0121]  $F_1$ 为 $Z_1$ -Y型结构;

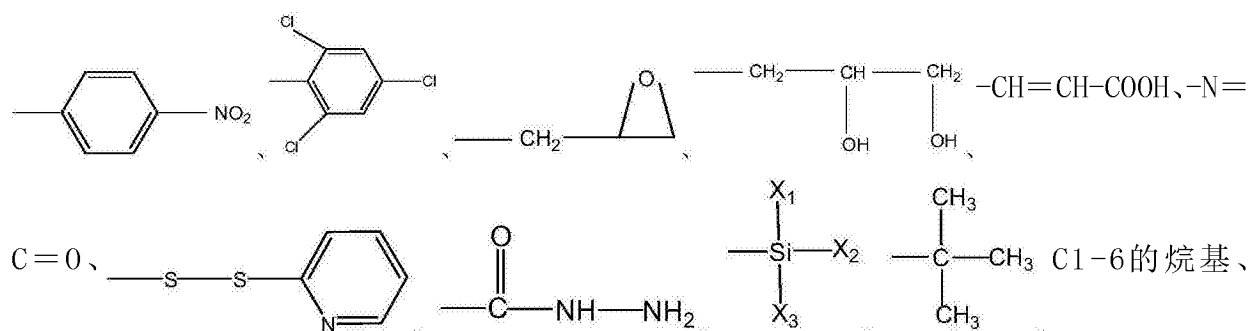
[0122]  $F_2$ , $F_3$ , $F_4$ , $F_5$ , $F_6$ 为 $Z_2$ -Y型结构;

[0123]  $Z_1$ 是连接基团,选自由以下基团组成的组: $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{CONH}-$ ;i为0-10的整数;优选的,i为0-5的整数,即i选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的,i为0-3的整数,即i选自0、1、2、3;

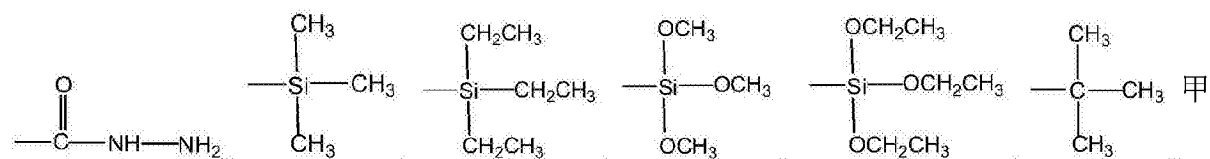
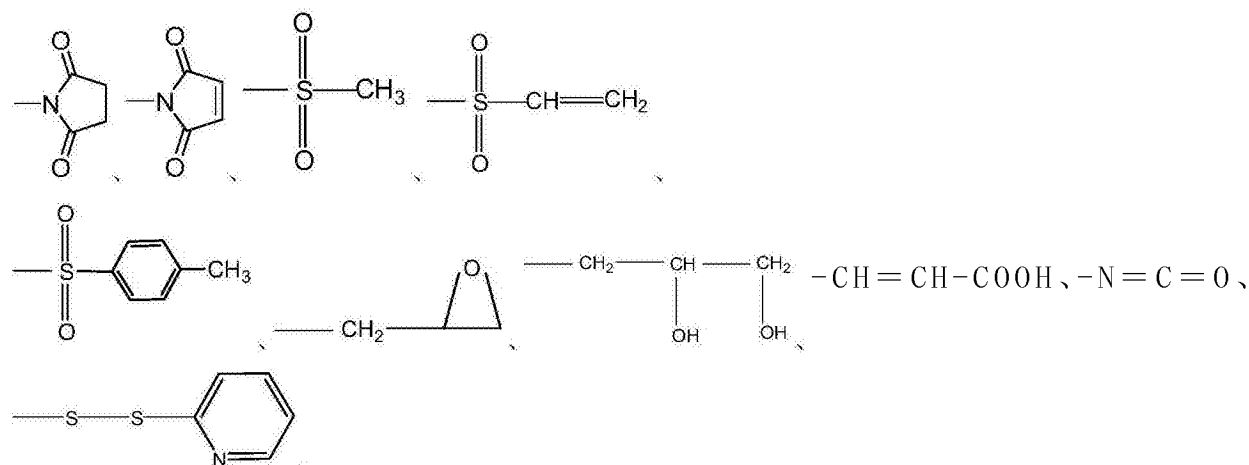
[0124]  $Z_2$ 是连接基团,选自由以下基团组成的组: $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCONH}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_e-$ ;i'为0-10的整数;优选的,i'为0-5的整数,即i'选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的,i'为0-3的整数,即i'选自0、1、2、3;e为1-10的整数即e选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;优选的,e为1-6的整数,即e选自1、2、3、4、5、6;进一步优选的,e为1-3的整数,即e选自1、2、3;

[0125] Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组: $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=$

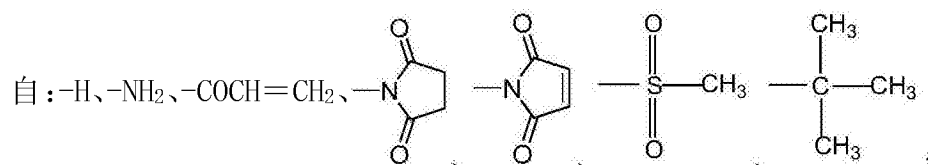
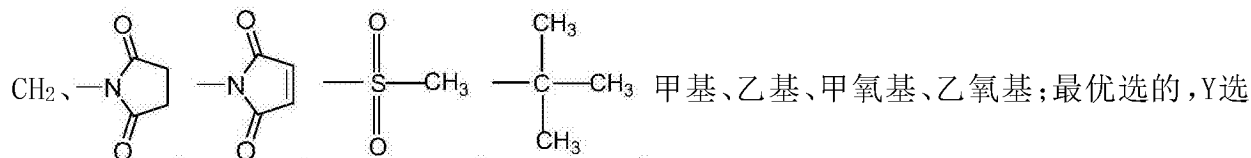




C1-6的烷氧基;优选的,Y选自: $\text{—H}$ 、 $\text{—NH}_2$ 、 $\text{—COCH=CH}_2$ 、 $\text{—COC(CH}_3\text{)=CH}_2$ 、



基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,Y选自: $\text{—H}$ 、 $\text{—NH}_2$ 、 $\text{—COCH=}$

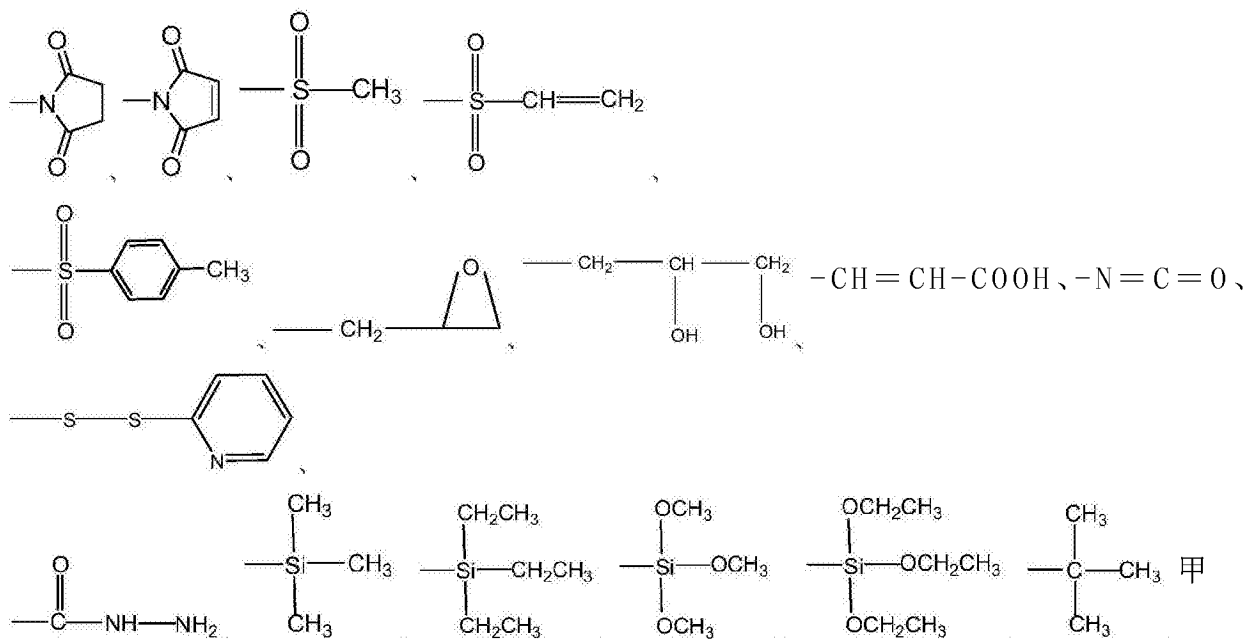


[0126] E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基;进一步优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基;再进一步优选的,E选自:甲基、乙烯基、对甲基苯基;最优选的,E为甲基;

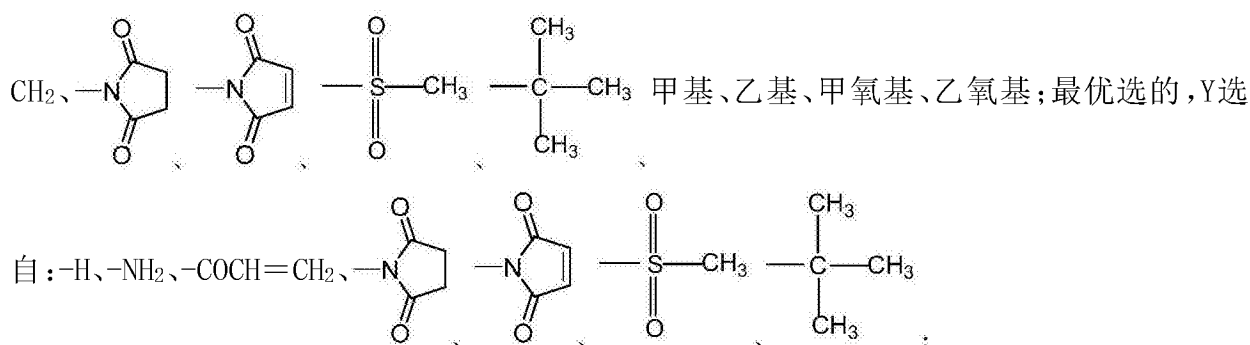
[0127]  $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲



C1-6的烷氧基;优选的,Y选自:-H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=CH<sub>2</sub>、-COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、



基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,Y选自:-H、-NH<sub>2</sub>、-COCH=

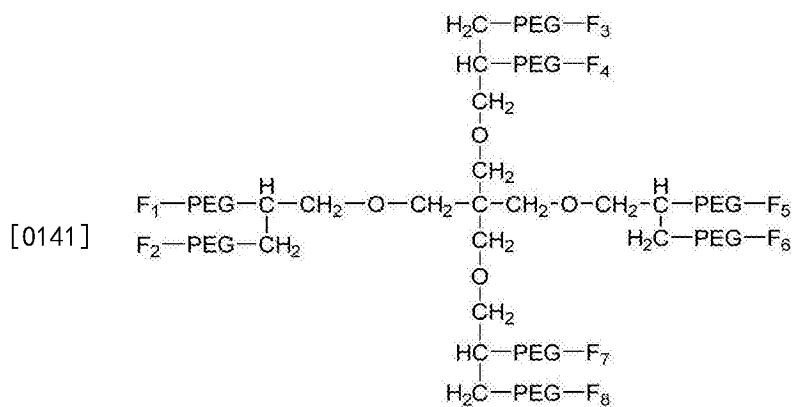


[0137] E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基;进一步优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基;再进一步优选的,E选自:甲基、乙烯基、对甲基苯基;最优选的,E为甲基;

[0138] X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基;最优选的,X选自:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

[0139] PEG为相同或不同的-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,m的平均值为3-250的整数,优选的,所述的m的平均值为10-200的整数;进一步优选的,m的平均值为20-150的整数;再进一步优选的,m的平均值为20-100的整数,最优选为20-80的整数。

[0140] 在本发明的一个具体实施方式中,所述多臂聚乙二醇的活性衍生物是具有以下通式IIIb1-a2结构的八臂聚乙二醇-双酸衍生物:



(IIIb1-a2)

[0142] 其中,  $\text{F}_1, \text{F}_2$  和  $\text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$  为不同的-Z-Y型结构;

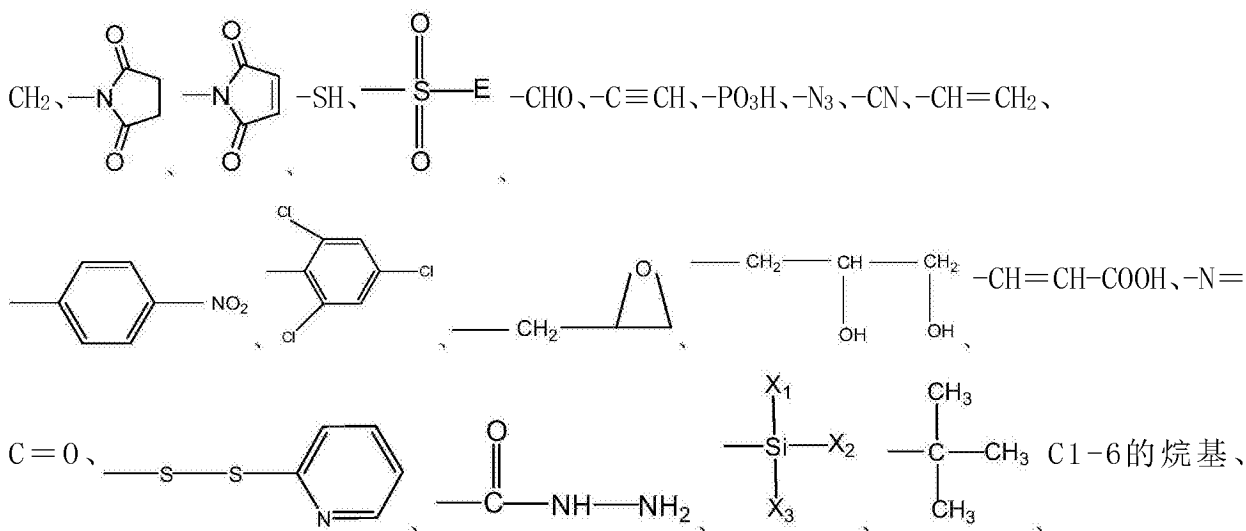
[0143]  $\text{F}_1, \text{F}_2$  为-Z<sub>1</sub>-Y型结构;

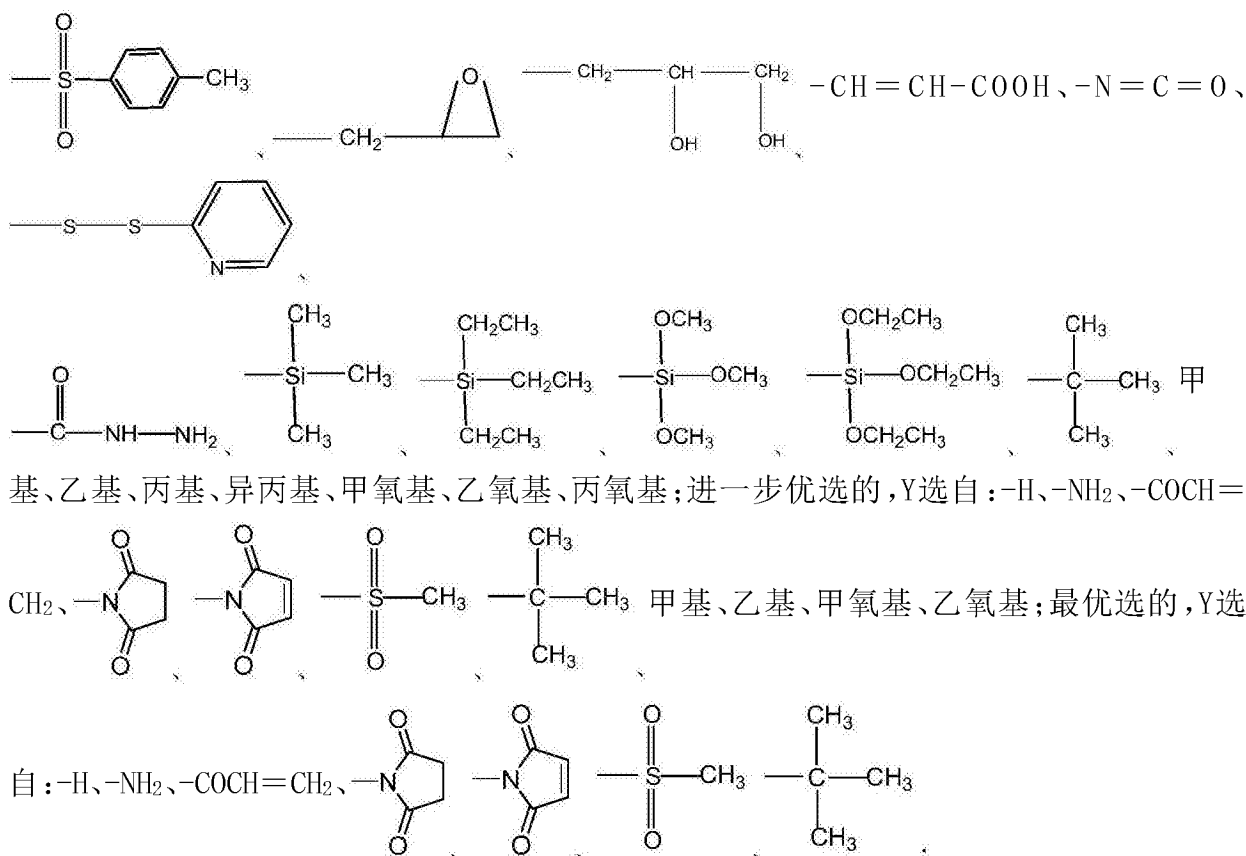
[0144]  $\text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$  为-Z<sub>2</sub>-Y型结构;

[0145] Z<sub>1</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组:  $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{CONH}-$ ;  $i$ 为0-10的整数;优选的,  $i$ 为0-5的整数,即  $i$ 选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的,  $i$ 为0-3的整数,即  $i$ 选自0、1、2、3;

[0146] Z<sub>2</sub>是连接基团,选自由以下基团组成的组:  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NH}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCONH}-$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{i'}\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_e-$ ;  $i'$ 为0-10的整数;优选的,  $i'$ 为0-5的整数,即  $i'$ 选自0、1、2、3、4、5;进一步优选的,  $i'$ 为0-3的整数,即  $i'$ 选自0、1、2、3;  $e$ 为1-10的整数,即  $e$ 选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;优选的,  $e$ 为1-6的整数,即  $e$ 选自1、2、3、4、5、6;进一步优选的,  $e$ 为1-3的整数,即  $e$ 选自1、2、3;

[0147] Y是端基活性基团,选自由以下基团组成组:  $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{COC}(\text{CH}_3)=$



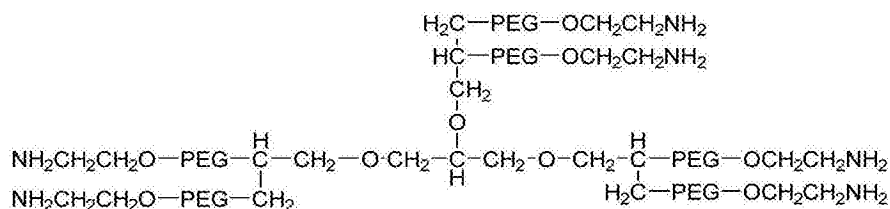


[0148] E为C1-10的烃基或含氟原子的C1-10的烃基;优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-(三氟甲氧基)苯基;进一步优选的,E选自:甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、苯基、苄基、对甲基苯基、三氟甲基;再进一步优选的,E选自:甲基、乙烯基、对甲基苯基;最优选的,E为甲基;

[0149]  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 为相同或不同的C1-10的烃基或C1-6的烷氧基;优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、苯基、苄基、对甲基苯基、甲氧基、乙氧基、丙氧基;进一步优选的,X选自:甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、苄基、甲氧基、乙氧基;最优选的,X选自:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

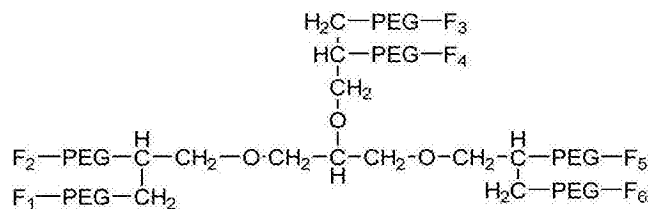
[0150] PEG为相同或不同的 $\text{—(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_m\text{—}$ ,m的平均值为3-250的整数,优选的,所述的m的平均值为10-200的整数;进一步优选的,m的平均值为20-150的整数;再进一步优选的,m的平均值为20-100的整数,最优选为20-80的整数。

[0151] 在本发明的具体实施方式中,所述的多臂聚乙二醇的衍生物具有III-1-11的结构:



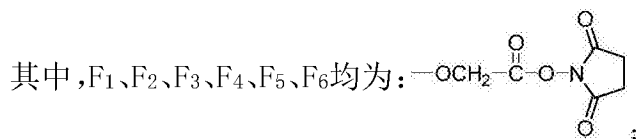
(III-1);

[0152]

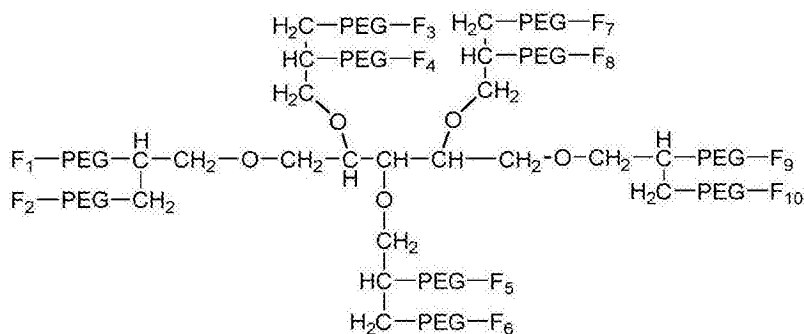


(III-2);

[0153]

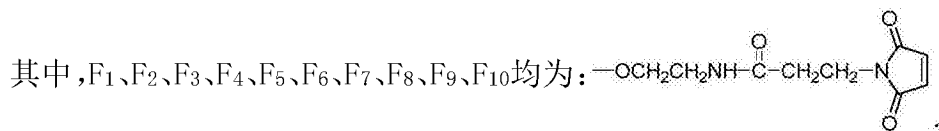


[0154]

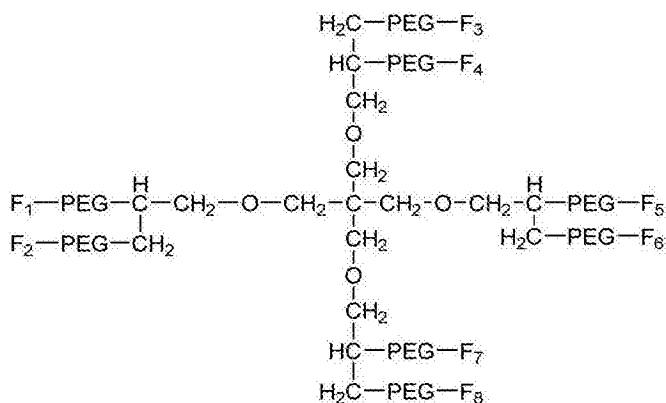


(III-3);

[0155]

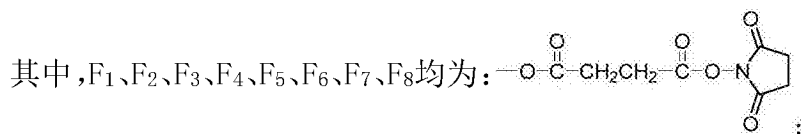


[0156]

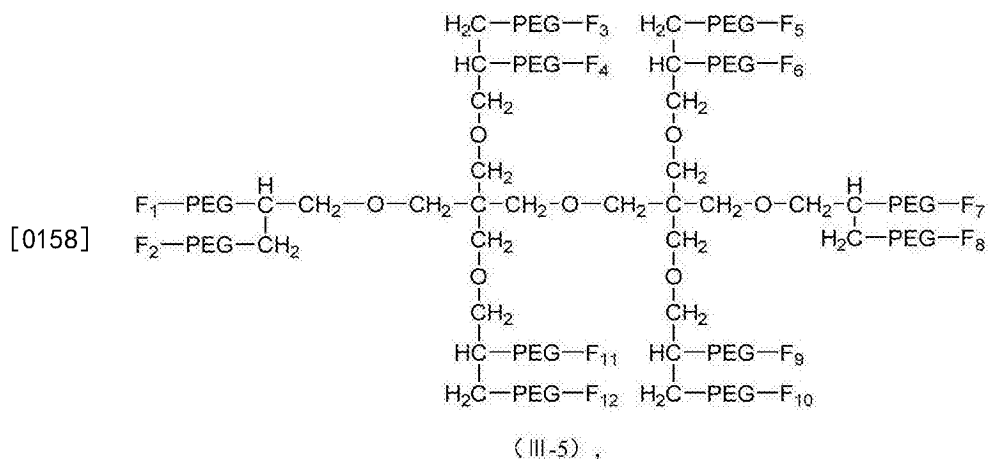


(III-4);

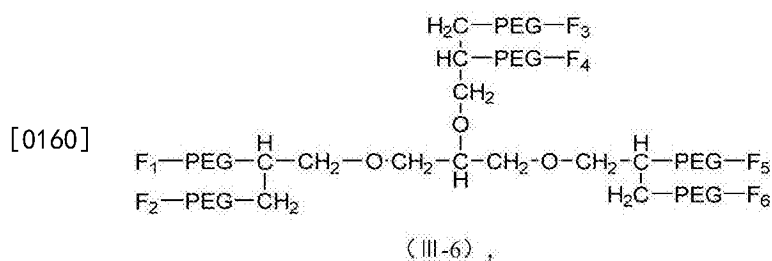
[0157]



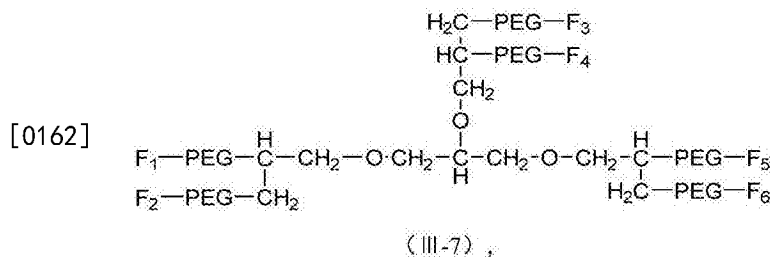




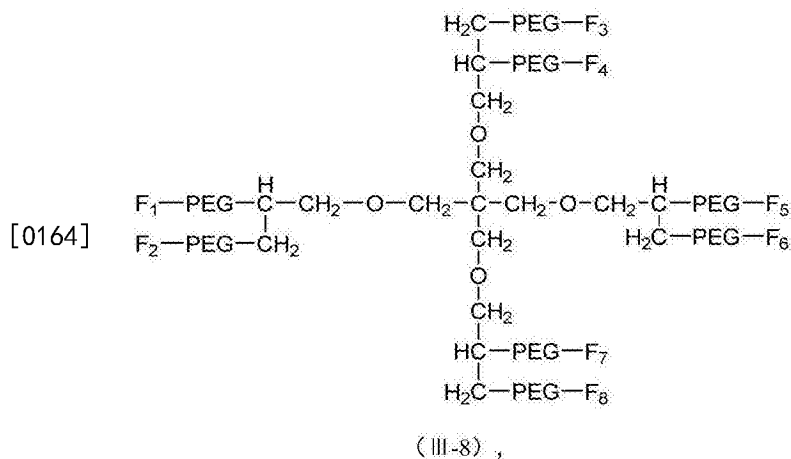
[0159] 其中,  $\text{F}_1$ 、 $\text{F}_2$ 、 $\text{F}_3$ 、 $\text{F}_4$ 、 $\text{F}_5$ 、 $\text{F}_6$ 、 $\text{F}_7$ 、 $\text{F}_8$ 、 $\text{F}_9$ 、 $\text{F}_{10}$ 、 $\text{F}_{11}$ 、 $\text{F}_{12}$ 、均为:  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ;



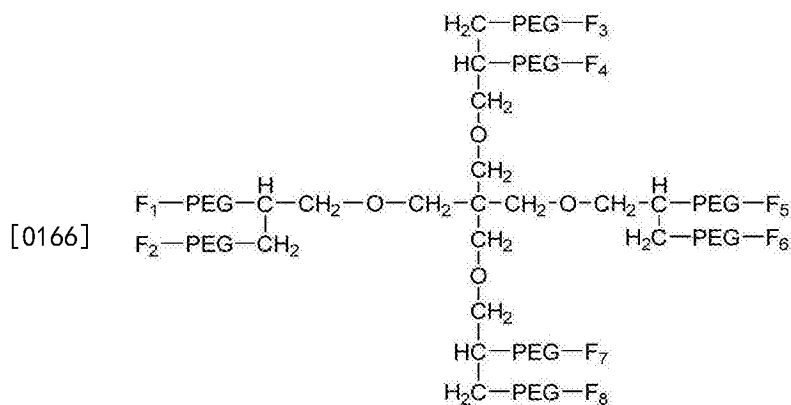
[0161] 其中,  $\text{F}_1$ 为 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2$ 、 $\text{F}_3$ 、 $\text{F}_4$ 、 $\text{F}_5$ 、 $\text{F}_6$ 均为 $-\text{OH}$ ;



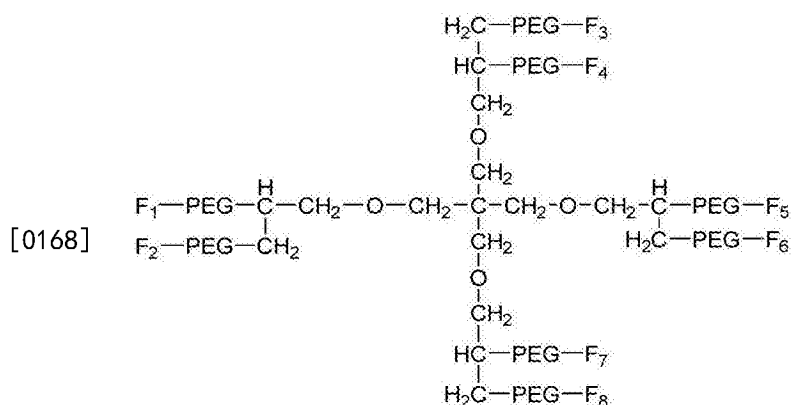
[0163] 其中,  $\text{F}_1$ 为 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2$ 、 $\text{F}_3$ 、 $\text{F}_4$ 、 $\text{F}_5$ 、 $\text{F}_6$ 均为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ;



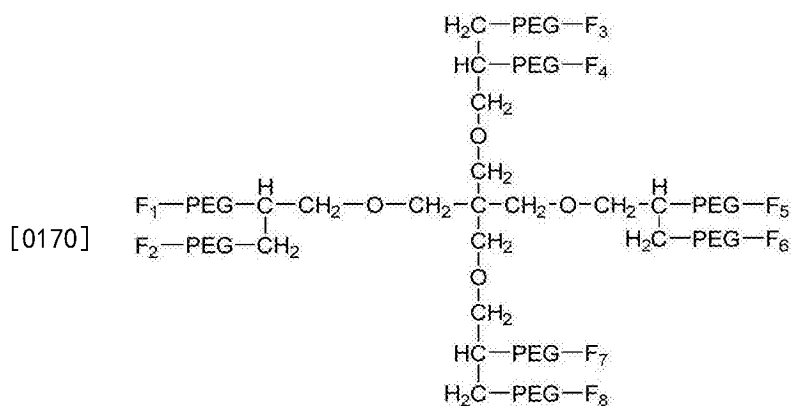
[0165] 其中,  $\text{F}_1$ 为 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2$ 、 $\text{F}_3$ 、 $\text{F}_4$ 、 $\text{F}_5$ 、 $\text{F}_6$ 、 $\text{F}_7$ 、 $\text{F}_8$ 均为 $-\text{OH}$ ;



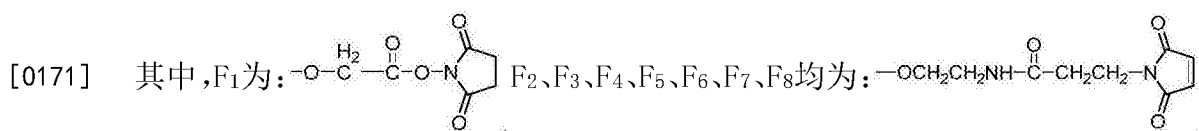
(III-9),

[0167] 其中,  $\text{F}_1$ 、 $\text{F}_2$ 为 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_3$ 、 $\text{F}_4$ 、 $\text{F}_5$ 、 $\text{F}_6$ 、 $\text{F}_7$ 、 $\text{F}_8$ 均为 $-\text{OH}$ ;

(III-10),

[0169] 其中,  $\text{F}_1$ 为 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2$ 、 $\text{F}_3$ 、 $\text{F}_4$ 、 $\text{F}_5$ 、 $\text{F}_6$ 、 $\text{F}_7$ 、 $\text{F}_8$ 均为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ;

(III-11),



[0172] 本发明另一个目的是提供上述多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子的结合物。

[0173] 所述的多臂聚乙二醇活性衍生物通过其端基F与药物分子形成结合物。

[0174] 所述药物分子选自以下药物分子组成的组: 氨基酸、多肽、蛋白质、核苷、糖类、有机酸、黄酮类、醌类、萜类、苯丙素酚类、甾体及其苷类、生物碱及其组合。

[0175] 优选的,所述的药物分子选自:苯丁酸氮芥、顺铂、5-氟脲嘧啶、紫杉醇、阿霉素、甲氨蝶呤、干扰素、白介素、肿瘤坏死因子、生长因子、集落刺激因子、促红细胞生成素、超氧化物歧化酶、依诺替康、多西紫杉醇;

[0176] 更优选的,所述的药物分子为依诺替康、多西紫杉醇;

[0177] 最优选的,所述的药物分子为依诺替康。

[0178] 优选地,本发明所述的结合物为八臂聚乙二醇乙酸与依诺替康或多西紫杉醇形成的结合物。

[0179] 本发明的另一个目的是提供包含上述多臂聚乙二醇活性衍生物与药物分子所形成的结合物以及其与药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0180] 所述的药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、栓剂、注射剂、溶液剂、混悬剂、膏剂、贴剂、洗剂、滴剂、擦剂、喷雾剂等剂型。

[0181] 本发明的另一个目的是提供上述多臂聚乙二醇活性衍生物形成的凝胶。

[0182] 本发明进一步提供了上述多臂聚乙二醇、多臂聚乙二醇的活性衍生物、及其药物结合物、凝胶材料在制备药物中的应用。

[0183] 本发明制备的多臂聚乙二醇具有低的多分散性和相对较高的确定分子量,即具有窄分布高纯度的特点,其中多分散性和分子量分别由GPC和MALDI确定,低的多分散性指小于1.1的多分散性。本发明提供的多臂聚乙二醇及其活性衍生物可用于药物的修饰,用于改善药物的溶解性、稳定性和免疫原性,改善药物的体内吸收,延长药物的半衰期,可提高药物的生物利用度,增强疗效,降低毒副作用。本发明提供的多臂聚乙二醇活性衍生物形成的凝胶可用于制备缓控释药物,延长药物作用时间,减少给药次数,提高病人依从性。

## 具体实施方式

[0184] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0185] 在本文中,除非特别说明,“多元醇”为分子中含有三个或三个以上羟基的醇类化合物,如甘油(丙三醇)、季戊四醇、多聚季戊四醇、三羟甲基乙烷、木糖醇(1,2,3,4,5-五羟基戊烷)、山梨醇(1,2,3,4,5,6-六羟基己烷)等及其衍生物,“多元醇基”为上述“多元醇”失去羟基氢后形成的自由基。

[0186] 在本文中,“多臂聚乙二醇”也称作“多臂PEG”,是指其中分支(“臂”)被羟基封端的支化聚乙二醇。

[0187] 在本文中,“多臂聚乙二醇”与“星形聚乙二醇”同义,为具有中心分支点的多臂聚乙二醇,该中心分支点可以是单原子或化学基团,从其发散出线性臂。

[0188] 本发明所涉及的多臂聚乙二醇是由多元醇甘油醚作为引发剂聚合环氧乙烷所形成的多臂聚乙二醇。本发明还涉及多元醇甘油醚的合成工艺改进。

[0189] 对聚乙二醇而言,一般采用分子量予以表示。由于通常由其平均分子量而非重复单元限定的起始PEG化合物的潜在不均一性,优选分子量表征聚乙二醇的聚合度,而不是用整数m表示PEG聚合物中的重复单元。

[0190] 在本文中,“烃基”指的是只含碳、氢两种原子的官能团,可分为芳香烃基和脂烃基,前者如苯基、苄基等,后者可分为烷基、烯基、炔基,如甲基、乙基、乙烯基、乙炔基等。C1-10的烃基为含有1至10个碳原子的烃基。烃基可被一个或多个取代基任意取代,如氟可任意取代烃基中的氢。

[0191] 在本文中,“烷基”指的是直链或支链的且不含不饱和键的烃链自由基,且该烃链自由基以单键与分子其它部分连接。C1-6的烷基是含有1至6个碳原子的烷基,如甲基、乙基、(正)丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。烷基自由基可被一个或多个取代基任意取代,如被氧取代后成为烷氧基。

[0192] 活性基团:

[0193] 针对本发明多臂聚乙二醇活性衍生物的应用,端基功能基团F的不同决定衍生物具有不同的用途。这些功能基团的引入,将决定该活性衍生物的应用领域和适用结构。最常用的功能基团是N-羟基丁二酰亚胺酯(NHS)。NHS酯结构的活性衍生物可与具有胺基的基团连接。

[0194] 同样,根据本说明书的描述,本领域技术人员能够获得氨基功能基团的多臂聚乙二醇的活性衍生物。

[0195] 同样,本领域技术人员能够获得羧基功能基团的多臂聚乙二醇的活性衍生物。

[0196] 同样,本领域技术人员能够获得马来酰亚胺功能基团(MAL)的多臂聚乙二醇的活性衍生物。MAL结构的活性衍生物可与具有巯基的基团连接。

[0197] 同样,本发明还得到了多臂异官能团聚乙二醇聚合物,多臂异官能团聚乙二醇为聚乙二醇的应用拓宽了渠道。

[0198] 在本文中,“凝胶”是指由通过共价键或非共价交联键结合在一起的大分子的三维网络构成的水可溶胀聚合基质,其可以吸收显著量的水以形成弹性凝胶。

[0199] 许多药物成分中都含有活性的氨基、羧基、巯基等官能团,它们在生物体内通常都与单糖、多糖、核苷、多聚核苷、磷酸基等成分结合,以形成生物体中有活性的药理结构。

[0200] 官能团修饰后聚乙二醇活性衍生物也可与药物中的氨基、羧基、巯基等官能团反应形成连接体,替代生物有机分子进行给药。从而可以有效克服生物有机分子在生物体内生理半衰期短、药效持续时间短的缺点。

[0201] 本发明的多臂聚乙二醇活性衍生物使用适当的端基官能团(F)可与药物分子结合,所述的端基官能团使蛋白质、多肽或其他天然药物中的游离氨基、羧基、羟基、巯基等与PEG衍生物连接起来。对于小分子药物,每个多臂聚乙二醇分子可以键合多个药物分子。此类PEG衍生物有较高的药物负载率,以保证适当的药物浓度和增强缓释功能,改善药物分子在体内的生理作用。

[0202] 以上各种应用领域只是对该PEG衍生物的医药应用提供一个可能参考的模式,具体的使用 and 选择需要根据药理、毒理和临床实验等予以确认。

[0203] 在本发明的结合物中,药物分子部分优选氨基酸、多肽、蛋白质、核苷、糖类、有机酸、黄酮类、醌类、萜类、苯丙素酚类、甾体及其苷类、生物碱等。蛋白质药物分子部分还优选干扰素类药物、EPO类药物、生长素类药物、抗体类药物,等等。

[0204] 本发明的结合物可以纯化合物形式或适宜的药物组合物进行给药,可采用任何可接受的给药方式或用于类似用途的试剂进行。因此,采用的给药方式可选用通过口、鼻内、

直肠、透皮或注射给药方式,其形式为固体、半固体、冻干粉或液体药剂形式给药,例如,片剂、栓剂、丸剂、软和硬明胶胶囊剂、散剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂等,优选采用适用于精确剂量的简单给药的单元剂量形式。组合物可包含常规药用载体或赋形剂和作为活性成分(一种或多种)的本发明的结合物,此外,还包含其它药剂、载体、辅剂等。

[0205] 通常,根据所需给药方式,药学上可接受的组合物将包含1至约99重量%的本发明结合物、以及99至1重量%的适宜的药用赋形剂。优选组合物包含约5至75重量%的本发明结合物,其余为适宜的药用赋形剂。

[0206] 优选的给药途径是注射给药,采用常规日剂量方案,该方案可根据疾病的严重程度进行调整。本发明的结合物或药学上可接受的盐也可配制成为注射用剂,例如使用约0.5至约50%的活性成分分散于可采用液体形式给药的药用辅剂中,实例为水、盐水、含水葡萄糖、甘油、乙醇等,从而形成溶液剂或混悬剂。

[0207] 如果需要的话,本发明的药物组合物还可包含少量的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂等,例如:柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

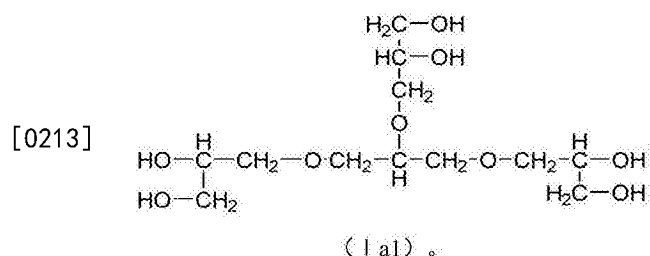
[0208] 实施例

[0209] 下面结合实例描述本发明的多元醇甘油醚、多臂聚乙二醇及其活性衍生物、及其活性衍生物与药物分子的结合物及其制备方法,它不限制本发明,本发明的范围由权利要求限定。

[0210] 除非另有说明,如下实施例中所使用的试剂均购买于北京化学试剂公司或其它类似大众化学品销售公司。

[0211] 实施例1:合成丙三醇三甘油醚

[0212] 合成如下结构的丙三醇三甘油醚:



[0214] 向三口瓶中加入丙三醇(0.1mol)、二甲基亚砜(100mL)和氢氧化钾(0.6mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(0.9mol),控制反应温度不超过35℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品丙三醇缩水甘油醚。

[0215] 将得到的丙三醇缩水甘油醚(1g)溶于10mL纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的pH值为9-10,80℃反应5小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到丙三醇三甘油醚纯品。

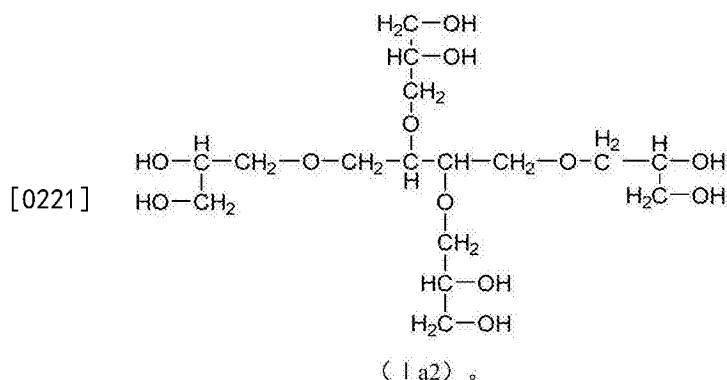
[0216]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 3.33-3.48(m, 16H), 3.47-3.48(m, 1H), 3.52-3.58(m, 3H), 4.43(t, 3H), 4.54(d, 3H);

[0217] ESI(337.2, M+Na);

[0218] HPLC检测:产品纯度为99.3%。

[0219] 实施例2:合成丁四醇四甘油醚

[0220] 合成如下结构的丁四醇四甘油醚:



[0222] 向三口瓶中加入丁四醇(0.1mol)、二甲基亚砜(100mL)和氢氧化钾(0.8mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.2mol),控制反应温度不超过35℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品丁四醇缩水甘油醚。

[0223] 将得到的丁四醇缩水甘油醚(1g)溶于10mL纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的pH值为9-10,80℃反应5小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到丁四醇四甘油醚纯品。

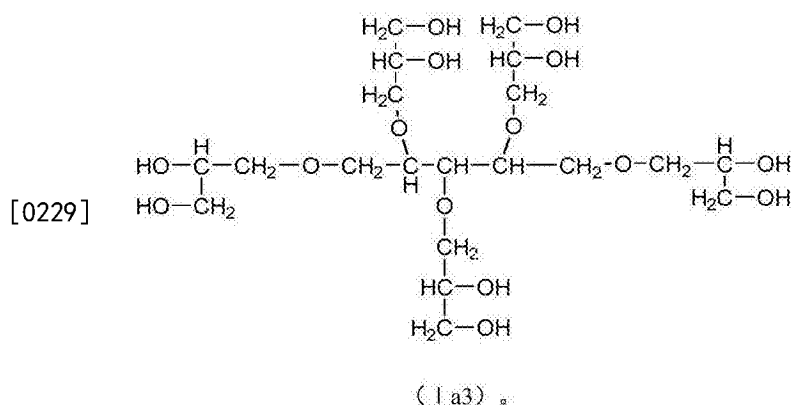
[0224]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):3.33-3.40(m,20H),3.42-3.45(m,2H),3.53-3.57(m,4H),4.41(t,4H),4.52(d,4H);

[0225] ESI(441.3,M+Na);

[0226] HPLC检测:产品纯度为99.5%。

[0227] 实施例3:合成戊五醇五甘油醚

[0228] 合成如下结构的戊五醇五甘油醚:



[0230] 向三口瓶中加入戊五醇(0.1mol)、二甲基亚砜(100mL)和氢氧化钾(1.0mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.5mol),控制反应温度不超过35℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品戊五醇缩水甘油醚。

[0231] 将得到的戊五醇缩水甘油醚(1g)溶于10mL纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的pH值为9-10,80℃反应5小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到戊五醇五甘油醚纯品。

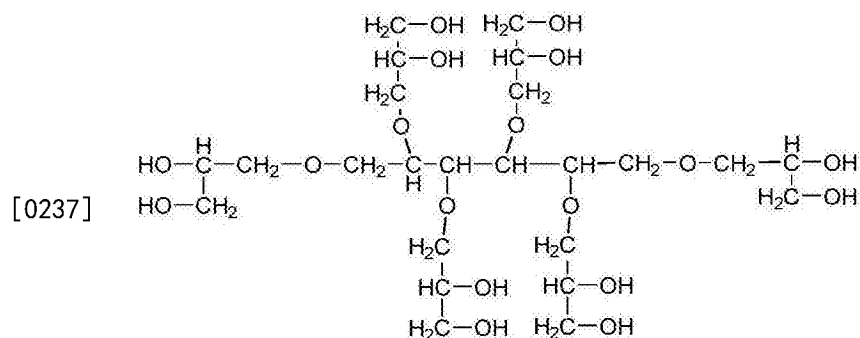
[0232]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :3.33-3.40(m,24H),3.43-3.46(m,3H),3.54-3.56(m,5H),4.43(t,5H),4.54(d,5H);

[0233] ESI(541.4,M+Na);

[0234] HPLC检测:产品纯度为99.4%。

[0235] 实施例4:合成己六醇六甘油醚

[0236] 合成如下结构的己六醇六甘油醚:



(1a4)。

[0238] 向三口瓶中加入己六醇(0.1mol)、二甲基亚砜(100mL)和氢氧化钾(1.2mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.8mol),控制反应温度不超过35℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品己六醇缩水甘油醚。

[0239] 将得到的己六醇缩水甘油醚(1g)溶于10mL纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的pH值为9-10,80℃反应5小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到己六醇六甘油醚纯品。

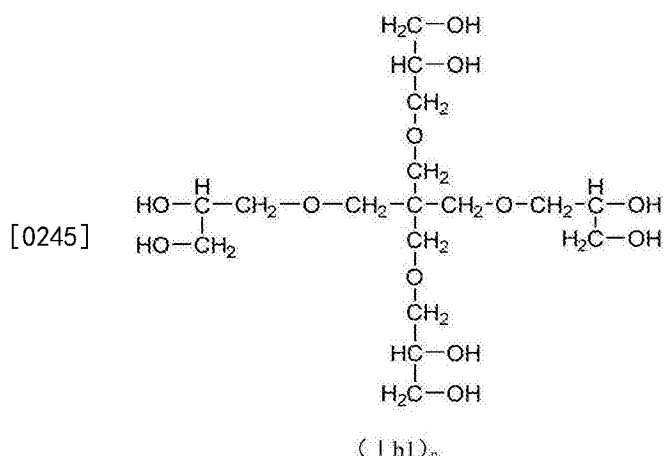
[0240]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :3.32-3.40(m,28H),3.43-3.46(m,4H),3.53-3.56(m,6H),4.44(t,6H),4.53(d,6H);

[0241] ESI(649.5,M+Na);

[0242] HPLC检测:产品纯度为99.6%。

[0243] 实施例5:合成季戊四醇甘油醚

[0244] 合成如下结构的季戊四醇甘油醚:



[0246] 向三口瓶中加入季戊四醇(0.1mol)、二甲基亚砜(100mL)和氢氧化钾(0.8mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.2mol),控制反应温度不超过35℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经分子蒸馏后得到纯品季戊四醇缩水甘油醚。

[0247] 将得到的季戊四醇缩水甘油醚(1g)溶于10mL纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的pH值至9-10,80℃反应5小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到季戊四醇甘油醚纯品。

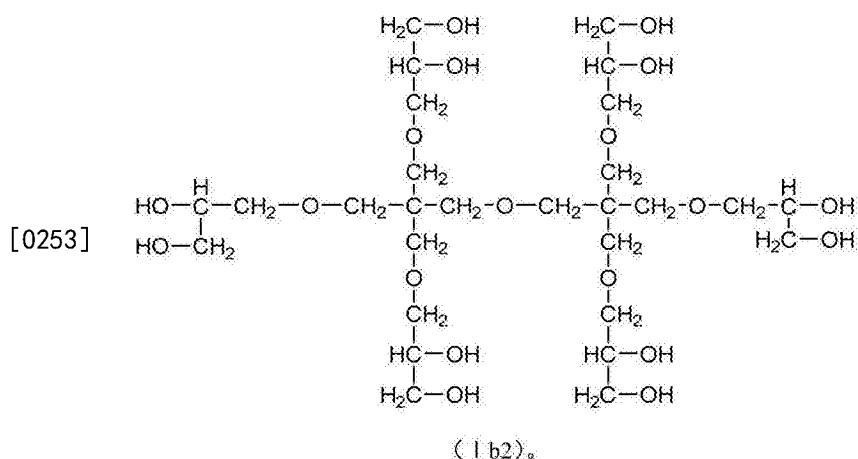
[0248]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 3.22-3.40(m, 24H), 3.52-3.59(m, 4H), 4.45(t, 4H), 4.55(d, 4H);

[0249] ESI(455.3, M+Na);

[0250] HPLC检测:产品纯度为99.4%。

[0251] 实施例6:合成二聚季戊四醇甘油醚

[0252] 合成如下结构的二聚季戊四醇甘油醚:



[0254] 向三口瓶中加入二聚季戊四醇(0.1mol)、二甲基亚砜(100mL)和氢氧化钾(1.2mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(1.8mol),控制反应温度不超过35℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经柱分离得到纯品二聚季戊四醇缩水甘油醚。



[0255] 将得到的二聚季戊四醇缩水甘油醚(1g)溶于10mL纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的pH值至9-10,80℃反应5小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到二聚季戊四醇甘油醚纯品。

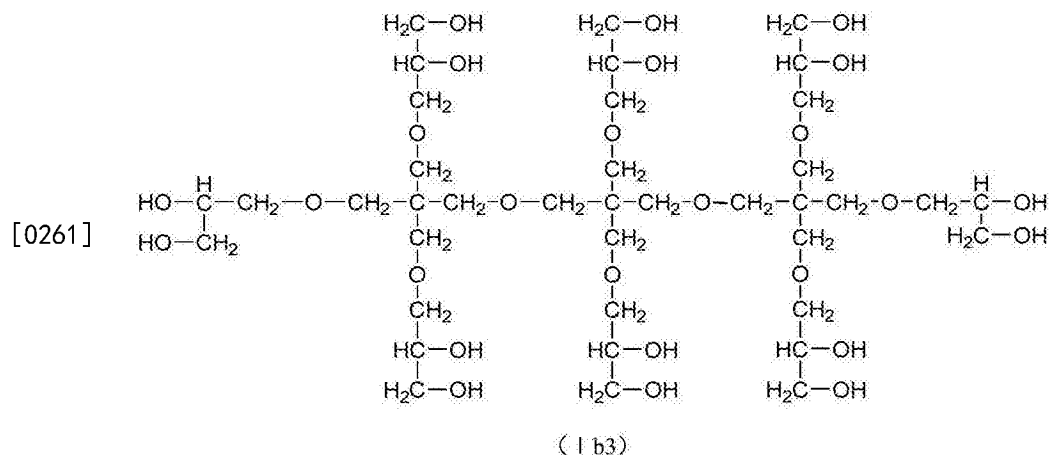
[0256]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :3.25-3.42(m,40H),3.52-3.57(m,6H),4.47(t,6H),4.56(d,6H);

[0257] ESI(721.5,M+Na);

[0258] HPLC检测:产品纯度为99.2%。

[0259] 实施例7:合成三聚季戊四醇甘油醚

[0260] 合成如下结构的三聚季戊四醇甘油醚:



[0262] 向三口瓶中加入三聚季戊四醇(0.1mol)、二甲基亚砜(100mL)和氢氧化钾(1.6mol),水浴搅拌,然后向反应体系中滴加环氧氯丙烷(2.4mol),控制反应温度不超过35℃,室温反应过夜。反应完后过滤反应液,并用二氯甲烷洗涤滤渣,然后收集滤液,旋蒸除去二氯甲烷,最后用饱和食盐水洗涤,乙酸乙酯萃取、旋蒸得到粗品。粗品经柱分后得到纯品三聚季戊四醇缩水甘油醚。

[0263] 将得到的三聚季戊四醇缩水甘油醚(1g)溶于10mL纯净水中,然后加入氢氧化钾调反应液的pH值至9-10,80℃反应5小时。反应完后,将水相旋干,然后加入乙腈溶解产物,经过滤、旋蒸后得到三聚季戊四醇甘油醚纯品。

[0264]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :3.22-3.40(m,56H),3.50-3.54(m,8H),4.45(t,8H),4.56(d,8H);

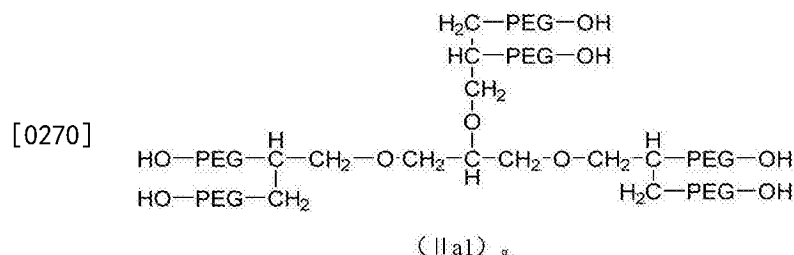
[0265] ESI(988.1,M+Na);

[0266] HPLC检测:产品纯度为99.3%。

[0267] 实施例8:

[0268] 合成以丙三醇三甘油醚为核的六臂聚乙二醇

[0269] 合成如下结构的六臂聚乙二醇:



[0271] 将实施例1制备的丙三醇三甘油醚(31.4g)和适量催化剂共同放入反应釜中,加热至110℃。真空两小时,通入环氧乙烷2公斤,直至反应完毕。产物由MALDI确定分子量,数均分子量为20000。

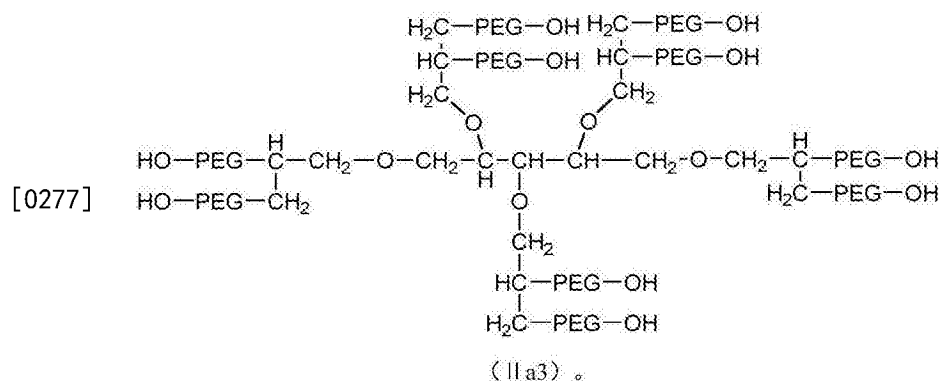
[0272]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢),4.57(t,6H);

[0273] GPC检测:多分散度为1.03。

[0274] 实施例9:

[0275] 合成以戊五醇五甘油醚为核的十臂聚乙二醇

[0276] 合成如下结构的十臂聚乙二醇:



[0278] 将实施例3制备的戊五醇五甘油醚(52.2g)和适量催化剂共同放入反应釜中,加热至110℃。真空两小时,通入环氧乙烷2公斤,直至反应完毕。产物由MALDI确定分子量,数均分子量为20000。

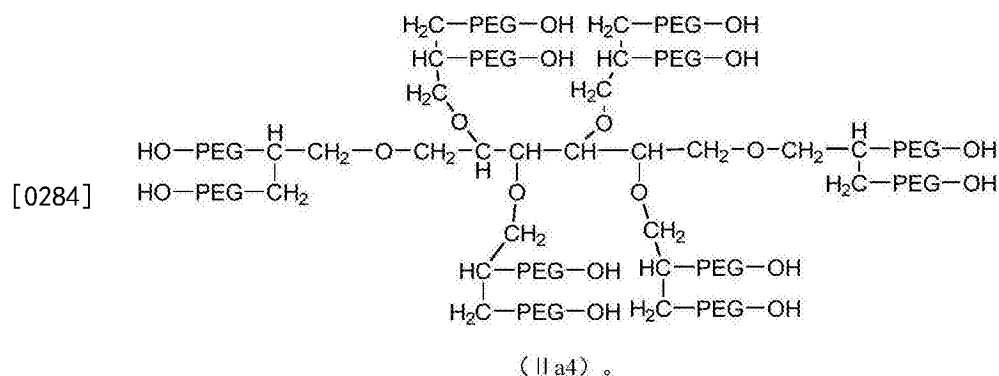
[0279]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢),4.53(t,10H);

[0280] GPC检测:多分散度为1.03。

[0281] 实施例10:

[0282] 合成以己六醇六甘油醚为核的十二臂聚乙二醇

[0283] 合成如下结构的十二臂聚乙二醇:



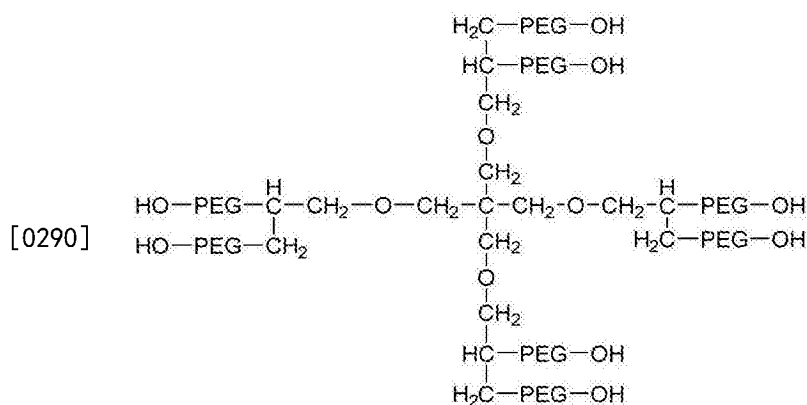
[0285] 将实施例4制备的己六醇六甘油醚(62.6g)和适量催化剂共同放入反应釜中,加热至110℃。真空两小时,通入环氧乙烷2公斤,直至反应完毕。产物由MALDI确定分子量,数均分子量为20000。

[0286]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :3.51(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢),4.57(t,12H);

[0287] GPC检测:多分散度为1.04。

[0288] 实施例11:合成以季戊四醇四甘油醚为核的八臂聚乙二醇

[0289] 合成如下结构的八臂聚乙二醇:



(II b1)。

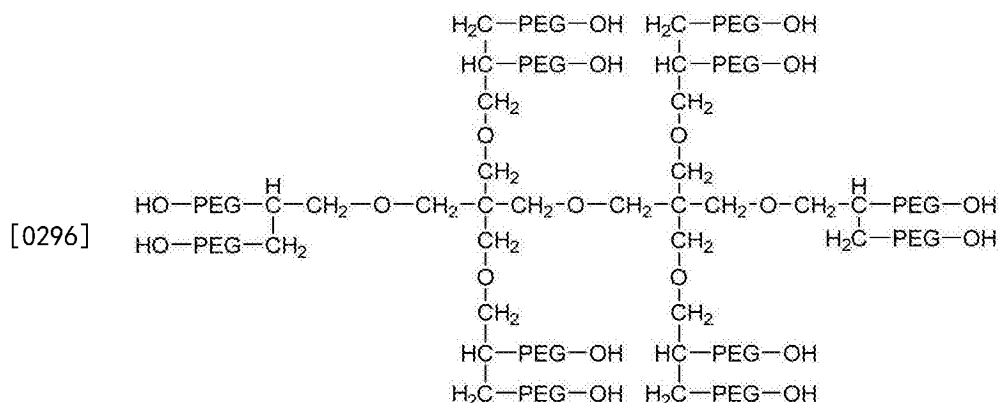
[0291] 将实施例5制备的季戊四醇甘油醚(43.2g)和适量催化剂共同放入反应釜中,加热至110℃。真空两小时,通入环氧乙烷1.5公斤,直至反应完毕。产物由MALDI确定分子量,数均分子量为15000。

[0292]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢), 4.56(t, 8H);

[0293] GPC检测:多分散度为1.03。

[0294] 实施例12:合成以二聚季戊四醇六甘油醚为核的十二臂聚乙二醇

[0295] 合成如下结构的十二臂聚乙二醇:



(II b2)。

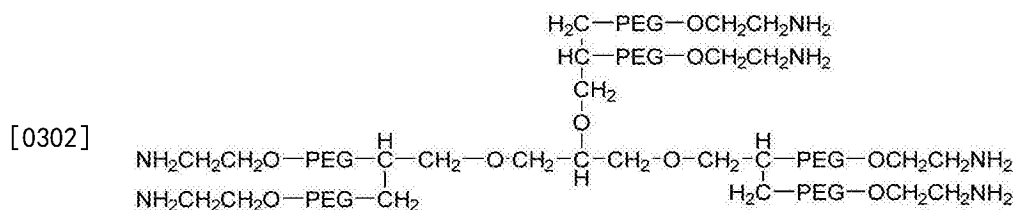
[0297] 将实施例6制备的二聚季戊四醇六甘油醚(69.8g)和适量催化剂共同放入反应釜中,加热至110℃。真空两小时,通入环氧乙烷1.95公斤,直至反应完毕。产物由MALDI确定分子量,数均分子量为20000。

[0298]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢), 4.57(t, 12H);

[0299] GPC检测:多分散度为1.04。

[0300] 实施例13:合成以丙三醇甘油醚为核的六臂聚乙二醇胺

[0301] 合成如下结构的六臂聚乙二醇胺:



(III-1)。

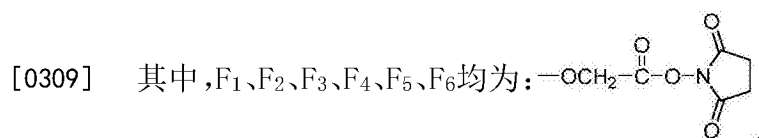
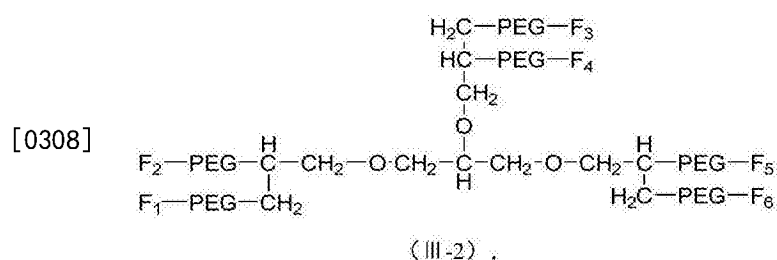
[0303] 将20g数均分子量为20000的六臂聚乙二醇(实施例8中制得)在氮气气氛下与甲苯共沸两小时除水,然后降至室温。向其中加入200mL干燥的二氯甲烷和1.2mL的三乙胺。在冰浴条件下滴加入干燥的甲磺酰氯,氮气气氛中搅拌过夜后,加入3mL无水乙醇使反应骤停。溶剂用旋转蒸发浓缩,重结晶后收集沉淀物并真空干燥,得到数均分子量为20000的六臂聚乙二醇-甲基磺酰酯,产率为95%。

[0304] 将10g数均分子量为20000的六臂聚乙二醇-甲基磺酰酯(上步制得)溶于100mL含5%氯化铵的氨水溶液中,溶液在室温下反应72小时结束反应。结束反应后,二氯甲烷萃取三次,合并有机相并用无水硫酸钠干燥,旋蒸除溶剂,重结晶后收集沉淀物并真空干燥,得到六臂聚乙二醇胺,产率为70%。

[0305]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 2.61(t, 6x2H), 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢)。

[0306] 实施例14:合成以丙三醇甘油醚为核的六臂聚乙二醇乙酸-NHS酯

[0307] 合成如下结构的六臂聚乙二醇乙酸-NHS酯:



[0310] 将20g数均分子量为20000的六臂聚乙二醇(实施例8中制得)在氮气气氛下与甲苯共沸两小时除水,然后降至50℃后加入2g叔丁醇钾,50℃反应2小时后,降至室温,加入2mL溴乙酸叔丁酯,氮气保护下室温反应过夜。反应完后旋蒸浓缩,加入200mL异丙醇沉淀,过滤,收集滤饼,真空干燥后得六臂聚乙二醇-乙酸叔丁酯。

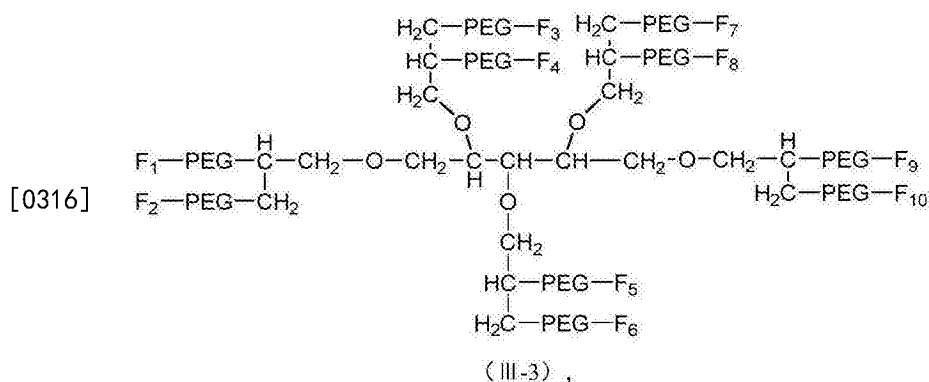
[0311] 配制pH=12的NaOH溶液200mL,将上步得到的六臂聚乙二醇-乙酸叔丁酯水解过夜。水解过夜后,用浓盐酸将反应液pH值调为2,并加入20g氯化钠搅拌溶解,二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,有机相浓缩,用300mL异丙醇沉淀,洗涤,真空干燥,得到六臂聚乙二醇乙酸,产率为78%。

[0312] 将上步得到的六臂聚乙二醇乙酸溶于150mL二氯甲烷,向溶液中加入0.8g N-羟基丁二酰亚胺和1.6g二环己基碳二亚胺,室温下搅拌5小时,旋蒸蒸干然后加入150mL异丙醇沉淀,过滤收集滤饼,干燥后得产品六臂聚乙二醇乙酸-NHS酯,产率为92%。

[0313]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 2.81(s, 6x4H), 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢), 4.58(s, 6x2H)。

[0314] 实施例15:合成以戊五醇五甘油醚为核的十臂聚乙二醇马来酰亚胺

[0315] 合成如下结构的十臂聚乙二醇马来酰亚胺:



[0317] 其中,F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub>、F<sub>9</sub>、F<sub>10</sub>均为:

[0318] 将20g数均分子量为20000的十臂聚乙二醇(实施例9中制得)在氮气气氛下与甲苯共沸两小时除水,然后降至室温。向其中加入200mL干燥的二氯甲烷和2.0mL的三乙胺。在冰浴条件下滴加入干燥的甲磺酰氯,氮气气氛中搅拌过夜后,加入3mL无水乙醇使反应骤停。溶剂用旋转蒸发浓缩,重结晶后收集沉淀物并真空干燥,得到数均分子量为20000的十臂聚乙二醇-甲基磺酰酯,产率为93%。

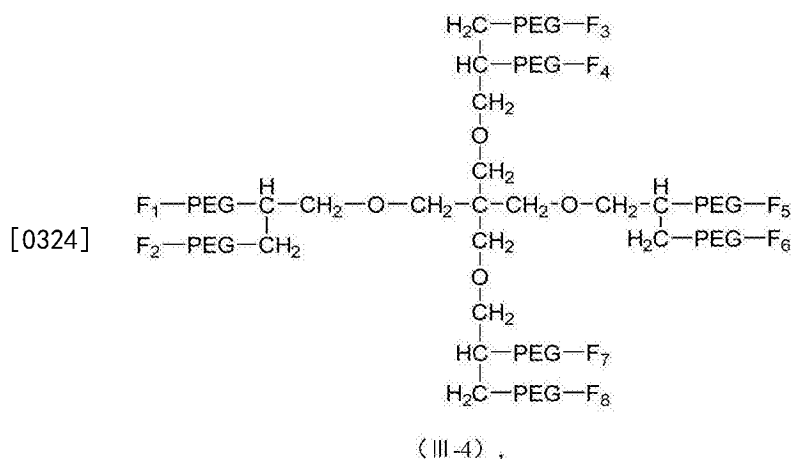
[0319] 将上步制得聚乙二醇-甲基磺酰酯溶于200mL含5%氯化铵的氨水溶液中,溶液在室温下反应72小时结束反应。结束反应后,二氯甲烷萃取三次,合并有机相并用无水硫酸钠干燥,旋蒸除溶剂,重结晶后收集沉淀物并真空干燥,得到十臂聚乙二醇胺,产率为71%。


[0320] 将上步制得的十臂聚乙二醇胺溶于乙腈中,向溶液中加入3.2g马来酰亚胺丙酸-N-丁二酰亚胺酯。溶液在室温下搅拌过夜。旋蒸蒸干,然后加入300mL异丙醇中,沉淀过滤并真空干燥,得产品十臂聚乙二醇马来酰亚胺,产率为83%。

[0321]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ : 2.56(t, 10x2H), 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ -中的氢), 6.71(s, 10x2H)。

[0322] 实施例16:合成以季戊四醇甘油醚为核的八臂聚乙二醇丁二酸-NHS酯:

[0323] 合成如下结构的八臂聚乙二醇丁二酸-NHS酯:



[0325] 其中, F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub>均为: 

[0326] 15g数均分子量为15000的八臂聚乙二醇(实施例11中制得),加入甲苯150mL,氮气

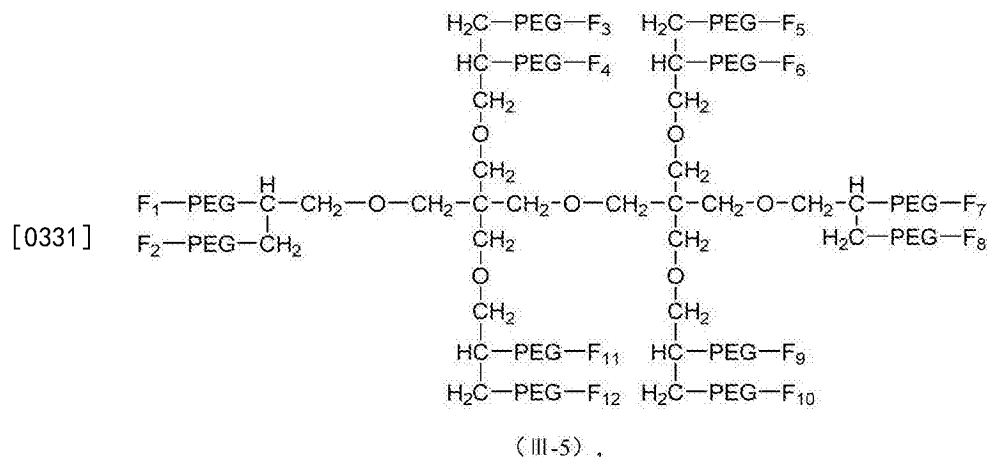
保护下加热蒸出100mL甲苯,溶液冷却至50度后加入1.0g丁二酸酐,回流反应6小时,降至室温。旋蒸,用150mL异丙醇沉淀,过滤,干燥得到粗品。

[0327] 将上步反应得到的粗品溶于150mL二氯甲烷中,向溶液中加入1.0g N-羟基丁二酰亚胺和2.2g 二环己基碳二亚胺,室温下搅拌6小时,反应完后,旋蒸蒸出溶剂,然后用150mL 异丙醇沉淀,收集滤饼,真空干燥后得到产品八臂聚乙二醇丁二酸-NHS酯,产率为91%。

[0328]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 2.58(t, 8x2H), 2.81(s, 8x4H), 2.93(t, 8x2H), 3.50(m, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢), 4.28(t, 8x2H)。

[0329] 实施例17:合成二聚季戊四醇六甘油醚为核的十二臂聚乙二醇丙烯酸酯

[0330] 合成如下结构的十二臂聚乙二醇丙烯酸酯:



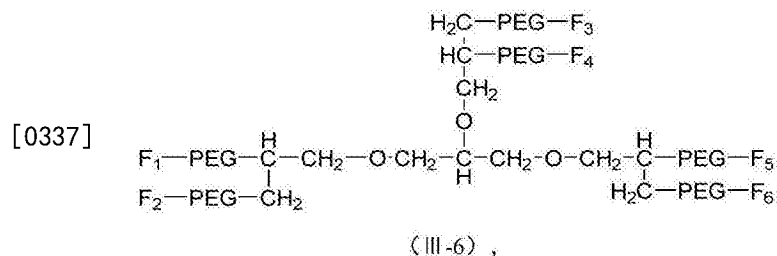
[0332] 其中,F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>、F<sub>7</sub>、F<sub>8</sub>、F<sub>9</sub>、F<sub>10</sub>、F<sub>11</sub>、F<sub>12</sub>、均为:

[0333] 将20g数均分子量为20000的八臂聚乙二醇(实施例12中制得),加入甲苯200mL,氮气保护下蒸出50mL甲苯,然后减压蒸馏除去剩余甲苯,加入200mL二氯甲烷冰水浴下搅拌10分钟,然后加入1.8mL三乙胺,最后滴入1.2mL丙烯酰氯,冰水浴1小时,室温反应5小时后结束反应。反应结束后旋干反应液,用200mL异丙醇沉淀,过滤收集滤饼,真空干燥后得到产品十二臂聚乙二醇丙烯酸酯,产率为88%。

[0334]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ -中的氢), 4.21(t, 12x2H), 5.96(q, 12x1H), 6.19(q, 12x1H), 6.34(q, 12x1H)。

[0335] 实施例18:合成以丙三醇甘油醚为核的六臂聚乙二醇羟基-单乙酸

[0336] 合成如下结构的六臂聚乙二醇羟基-单乙酸:



[0338] 其中, F<sub>1</sub>为-CH<sub>2</sub>COOH, F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>均为羟基。

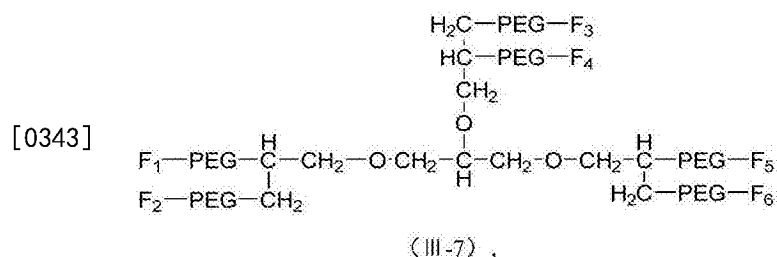
[0339] 取20g数均分子量为20000的六臂聚乙二醇,用100mL甲苯除水,然后蒸出剩余甲苯,加入200mL四氢呋喃,加入0.14g叔丁醇钾,室温下反应2小时,然后滴加0.25g溴乙酸叔丁酯,室温反应过夜,然后过滤,旋蒸浓缩滤液,然后加入100mL的NaOH溶液(1mol/L),80度

碱解2小时,然后用2N盐酸调节pH为2-3,然后加入10g NaCl,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸浓缩,加入乙醚沉淀,真空干燥。将粗品用DEAE阴离子交换树脂柱分离,分别收集不同馏分,可分别得到六臂聚乙二醇羟基-单乙酸馏分,产品结构通过 $^1\text{H-NMR}$ 确定。

[0340] 六臂聚乙二醇羟基-单乙酸 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):3.50(m,-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢),4.01(t,1x2H);

[0341] 实施例19:合成以丙三醇甘油醚为核的六臂聚乙二醇胺基-单乙酸

[0342] 合成如下结构的六臂聚乙二醇胺基-单乙酸:



[0344] 其中,F<sub>1</sub>为-OCH<sub>2</sub>COOH,F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>、F<sub>4</sub>、F<sub>5</sub>、F<sub>6</sub>均为-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>。

[0345] 取20g数均分子量为20000的六臂聚乙二醇羟基-单乙酸(实施例18中制得的),用200mL无水甲醇溶解,冰水浴,滴加10mL浓盐酸,室温下反应3小时,反应完后用8%碳酸氢钠水溶液调pH值为7.0,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸浓缩得到粗品,用乙醚沉淀得到六臂聚乙二醇羟基-单乙酸甲酯。

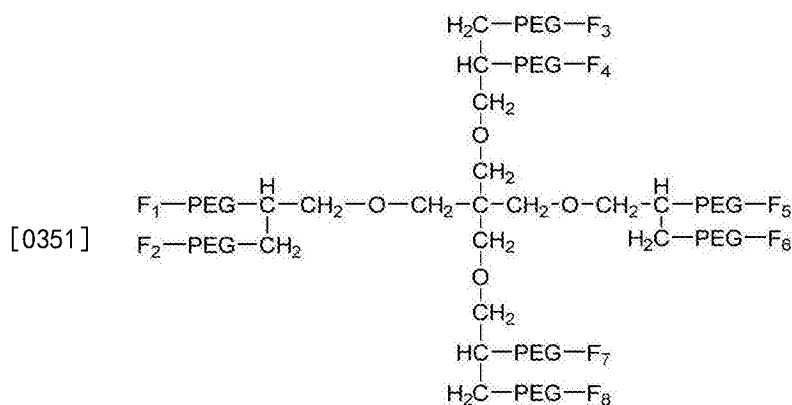
[0346] 将上步合成的六臂聚乙二醇羟基-单乙酸甲酯,加入100mL甲苯旋蒸除水,并将甲苯旋干,加入200mL二氯甲烷溶解,然后加入1.0mL三乙胺,冰水浴下搅拌10分钟后滴入0.69g甲基磺酰氯,冰水浴1小时后室温反应过夜。反应完后加入200mL蒸馏水,二氯甲烷萃取两次,合成有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸得到六臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯粗品。

[0347] 取上步合成的六臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯粗品溶解在45mL脱气水中,用2N氢氧化钠水溶液将反应液pH调为12.0,室温下反应2-3小时,然后加入100mL溶有5.2g氯化铵的氨水溶液加入反应,室温反应72小时,反应完毕后,加入饱和食盐水,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,旋蒸浓缩。然后加入100mL水溶解,用2N盐酸调节溶液pH为2-3,加入氯化钠,再用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸浓缩后,乙醚重结晶可得到六臂聚乙二醇胺基-单乙酸,产率为86%。

[0348]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):2.96(t,5x2H),3.50(m,-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢),4.00(t,1x2H)。

[0349] 实施例20:合成八臂聚乙二醇羟基-单乙酸和八臂聚乙二醇羟基-二乙酸

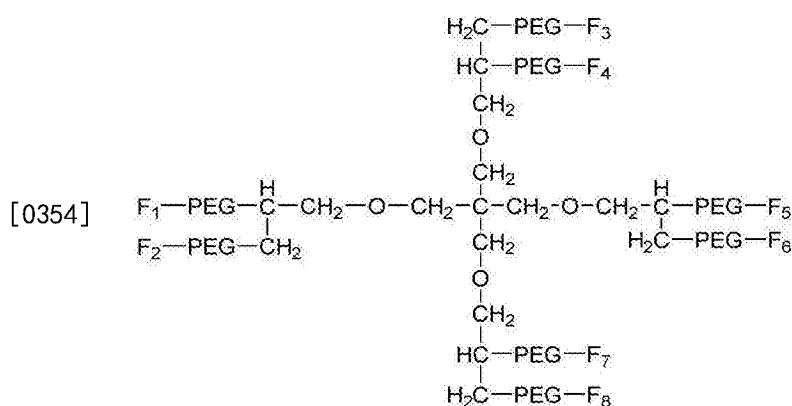
[0350] 合成如下结构的八臂聚乙二醇羟基-单乙酸:



(III-8),

[0352] 其中,  $\text{F}_1$  为  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2, \text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$  均为羟基;

[0353] 和如下结构的八臂聚乙二醇羟基-二乙酸:



[0355] (III-9),

[0356] 其中,  $\text{F}_1, \text{F}_2$  为  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_3, \text{F}_4, \text{F}_5, \text{F}_6, \text{F}_7, \text{F}_8$  均为羟基。

[0357] 取200g数均分子量为20000的八臂聚乙二醇,用500mL甲苯除水,然后蒸出剩余甲苯,加入750mL四氢呋喃,加入2.24g叔丁醇钾,室温下反应2小时,然后滴加3.90mL溴乙酸叔丁酯,室温反应过夜,然后过滤,旋蒸浓缩滤液,然后加入500mL的NaOH溶液(1mol/L),80度碱解2小时,然后用2N盐酸调节pH为2-3,然后加入50g NaCl,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸浓缩,加入乙醚沉淀,真空干燥。将粗品用DEAE阴离子交换树脂柱分离,分别收集不同馏分,可分别得到八臂聚乙二醇羟基-单乙酸和八臂聚乙二醇羟基-二乙酸馏分,产品结构通过 $^1\text{H-NMR}$ 确定。

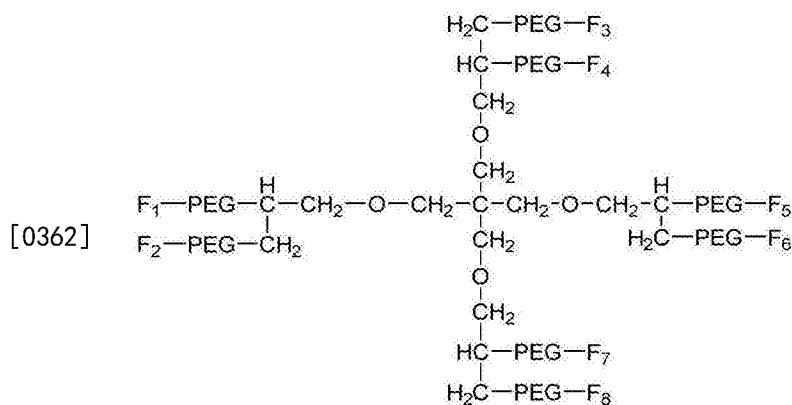
[0358] 八臂聚乙二醇羟基-单乙酸 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢), 4.01(t, 1x2H);

[0359] 八臂聚乙二醇羟基-二乙酸 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢), 4.01(t, 2x2H)。

[0360] 实施例21:合成八臂聚乙二醇胺基-单乙酸

[0361] 合成如下结构的八臂聚乙二醇胺基-单乙酸:





(III-10) ,

[0363] 其中,  $\text{F}_1$  为  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{F}_2$ 、 $\text{F}_3$ 、 $\text{F}_4$ 、 $\text{F}_5$ 、 $\text{F}_6$ 、 $\text{F}_7$ 、 $\text{F}_8$  均为  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 。

[0364] 取200g数均分子量为20000的八臂聚乙二醇羟基-单乙酸(实施例20中制得的),用750mL无水甲醇溶解,冰水浴,滴加20mL浓盐酸,室温下反应3小时,反应完后用8%碳酸氢钠水溶液调pH值为7.0,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸浓缩得到粗品,用乙醚沉淀得到八臂聚乙二醇羟基-单乙酸甲酯。

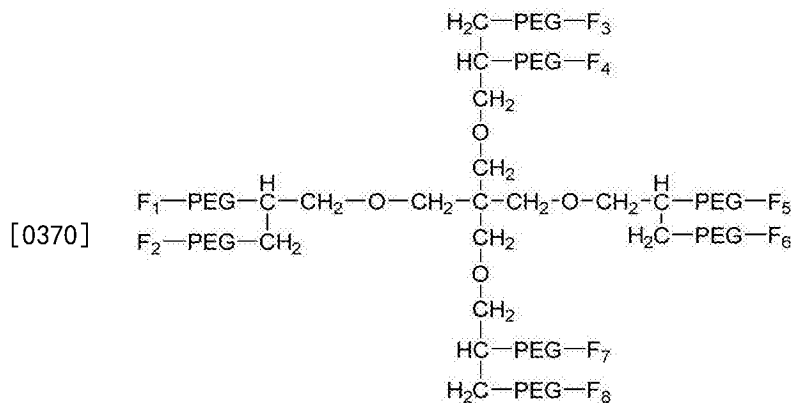
[0365] 取100g上步合成的八臂聚乙二醇羟基-单乙酸甲酯,加入500mL甲苯旋蒸除水,并将甲苯旋干,加入400mL二氯甲烷溶解,然后加入7.4mL三乙胺,冰水浴下搅拌10分钟后滴入4mL甲基磺酰氯,冰水浴1小时后室温反应过夜。反应完后加入500mL蒸馏水,二氯甲烷萃取两次,合成有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸得到八臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯粗品。

[0366] 取20g上步合成的八臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯粗品溶解在45mL脱气水中,用2N氢氧化钠水溶液将反应液pH调为12.0,室温下反应2-3小时,然后加入100mL溶有5.2g氯化铵的氨水溶液加入反应,室温反应72小时,反应完毕后,加入饱和食盐水,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,旋蒸浓缩。然后加入100mL水溶解,用2N盐酸调节溶液pH为2-3,加入氯化钠,再用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸浓缩后,乙醚重结晶可得到八臂聚乙二醇胺基-单乙酸,产率为86%。

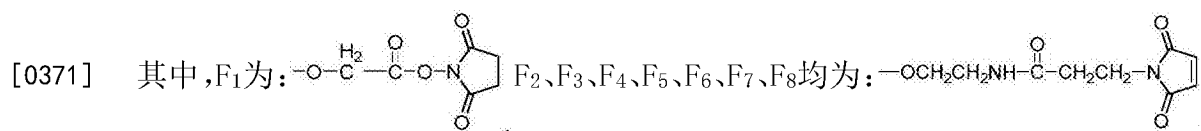
[0367]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.96(t, 7x2H), 3.50(m,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$ 中的氢), 4.00(t, 1x2H)。

[0368] 实施例22: 合成八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单NHS酯

[0369] 合成如下结构的八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单NHS酯:



(III-11) ,



[0372] 取20g数均分子量为20000的八臂聚乙二醇胺基-单乙酸溶于200mL二氯甲烷中,通氮气,加入1.1mL三乙胺,搅拌5分钟,然后再加入2.4g马来酰亚胺丙酸-N-丁二酰亚胺酯,避光反应过夜,反应完后浓缩蒸干,用200mL异丙醇冰水浴沉淀,过滤,干燥后得到八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单乙酸。

[0373] 取上步得到的八臂聚乙二醇-七马来酰亚胺-单乙酸粗品10g,溶于100mL二氯甲烷,然后加入0.075g N-羟基丁二酰亚胺,搅拌10分钟后加入0.15g二环己基碳二亚胺,室温反应过夜,反应完后,过滤,旋蒸浓缩,用75mL异丙醇热熔冰水浴沉淀,过滤,真空干燥后得到八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单NHS酯,产率为81%。

[0374]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 2.83(s, 1x4H), 3.50(m, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-中的氢), 4.60(s, 1x2H), 7.00(s, 7x2H)。

[0375] 实施例23:八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单乙酸与依诺替康衍生物的结合物

[0376] 将2g数均分子量为20000的八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单乙酸(实施例22中制得的)溶在20mL二氯甲烷中,再加入0.12g依诺替康甘胺酸酯(Glycine-Irrinitcan),50mg的二甲氨基吡啶和95mg二环己基碳二亚胺。室温反应6小时,旋蒸浓缩,然后用30mL二氧六环溶解,过滤,旋蒸浓缩滤液,然后加入30mL乙醚沉淀,真空干燥后得到产品。产率为90%。

[0377] 实施例24:合成稳定八臂聚乙二醇带药凝胶

[0378] 将0.5g数均分子量为20000的八臂聚乙二醇马来酰亚胺-单乙酸与依诺替康衍生物的结合物(实施例23中制得)溶于10mL磷酸盐缓冲液中(pH=7.4)。将0.4g数均分子量为5000的四臂聚乙二醇SH(北京键凯科技有限公司提供,产品型号为4ARM-5000-SH)溶于10mL磷酸盐缓冲液中(pH=7.4)。迅速将二者混合,静置,八臂聚乙二醇凝胶在2分钟内形成。将所形成的凝胶放入100mL磷酸盐缓冲液(pH=7.4)中,在37℃下保存,凝胶在360天内稳定,不降解不溶化,凝胶中的依诺替康缓慢释放。

[0379] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换等,均应包含在本发明的保护范围之内。