

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 6 月 11 日 (11.06.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/081831 A1

- (51) 国际专利分类号:
C08G 81/00 (2006.01) C08G 83/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/092737
- (22) 国际申请日: 2014 年 12 月 2 日 (02.12.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310643900.3 2013 年 12 月 2 日 (02.12.2013) CN
- (71) 申请人: 天津键凯科技有限公司 (JENKEM TECHNOLOGY CO., LTD. (TIANJIN)) [CN/CN]; 中国天津市开发区第四大街 5 号 B 座 502-503 室, Tianjin 300457 (CN)。
- (72) 发明人: 陈晓萌 (CHEN, Xiaomeng); 中国天津市开发区第四大街 5 号 B 座 502-503 室, Tianjin 300457 (CN)。 林美娜 (LIN, Meina); 中国天津市开发区第四大街 5 号 B 座 502-503 室, Tianjin 300457 (CN)。 赵宣 (ZHAO, Xuan); 中国天津市开发区第四大街 5 号 B 座 502-503 室, Tianjin 300457 (CN)。
- (74) 代理人: 北京商专永信知识产权代理事务所 (普通合伙) (SBZL IP LAW OFFICE); 中国北京市海淀区知春路 1 号 9 层 901 室, Beijing 100083 (CN)。

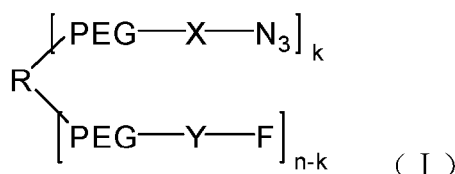
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: MULTI-ARM POLYETHYLENE GLYCOL-NITRINE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 多臂聚乙二醇-叠氮衍生物



(57) Abstract: Provided is a multi-arm polyethylene glycol-nitrine derivative of general formula I, wherein R is a central molecule; the derivative is selected from a polyhydroxy structure, a polyamino structure or a polycarboxyl structure; n is the number of branches or arms, $n \geq 3$; PEG is the same or different $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$, the average value of m being an integer from 3 to 250; X is a linking group of a nitrine end group; k is the number of the branches having the nitrine end group; F is selected from the group consisting of amino, carboxyl, sulphydryl, ester group, Malaya amide group and acrylic group; and Y is a linking group of an end group F.

(57) 摘要: 本发明提供一种通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中: R 为中心分子; 选自多羟基结构、多氨基结构或多羧基结构; n 为分支数或臂数, $n \geq 3$; PEG 为相同或不同的 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$, m 的平均值为 3-250 的整数; X 为叠氮端基的连接基团; k 为具有叠氮端基的分支数; F 选自以下基团: 氨基、羧基、巯基、酯基、马来亚酰胺基和丙烯酸基; Y 为端基 F 的连接基团。



WO 2015/081831 A1

多臂聚乙二醇-叠氮衍生物

技术领域

本发明涉及一种多臂聚乙二醇活性衍生物，尤其是涉及一种具有叠氮链末端的多臂聚
5 乙二醇活性衍生物及其制备方法。

背景技术

聚乙二醇（PEG）是一种用途极为广泛的聚醚高分子化合物，它可应用于医药、卫生、
食品、化工等众多领域。PEG 能够溶解于水和许多溶剂中，且该聚合物具有优异的生物相
容性，在体内能溶于组织液中，能被机体迅速排出体外而不产生任何毒副作用。

10 在聚乙二醇的应用中，端基起着决定性的作用，不同端基的聚乙二醇具有不同的用途。
聚乙二醇高分子链段不仅局限于端羟基，通过引入其他功能化端基，如氨基、羧基、醛基
等所得到的聚乙二醇活性衍生物，可以极大地拓宽聚乙二醇的应用范围，使它在有机合成、
多肽合成、高分子合成及药物的缓释控释、靶向施药等多方面均具有广阔的应用前景。

聚乙二醇（PEG）活性衍生物在很多文献中均有报道。第 5672662 号美国专利描述了
15 制备线形 PEG 的丙酸和丁酸以及它们的 N-羟基丁二酰亚胺酯。第 5643575 号美国专利描
述了一种 U 形结构的 PEG 衍生物。

叠氮化物不仅具有重要的生理活性，如叠氮核苷（AZT），是目前治疗艾滋病（AIDS）
的首选药物，而且也具有广泛的反应活性，如可还原成氨基，与炔烃可发生 1,3-偶极环加
成反应，发生 Curtius 反应等。通过端叠氮基还原所获得的端氨基聚合物作为高分子载体
20 在多肽液相合成中起着重要的作用。

专利 W02011075953A1 公开了一种由寡聚季戊四醇作为引发剂聚合环氧乙烷形成的新
型的具有不同类型活性基团的多臂聚乙二醇，其端基活性集团选自：羟基、氨基、巯基、
羧基、酯基、醛基、丙烯酸基和马来亚酰胺基，其未公开端基活性集团可以为叠氮集团。

非专利文献“端叠氮基聚乙二醇的合成和表征”（王晓红等，高分子学报，2000 年 6
25 月，第 3 期）公开了一种高分子量端叠氮基聚乙二醇的合成方法，然而该方法制备得到的
聚合物中为直链聚乙二醇，并且仅负载有叠氮基团，而无法引入其它活性基团。

为克服现有技术中的缺陷，本发明的提供一种多臂聚乙二醇-叠氮活性衍生物。

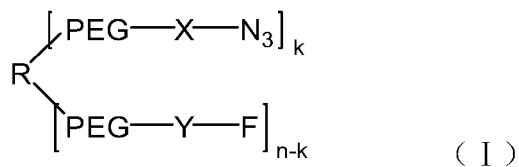
发明内容

本发明一个目的是提供一种多臂聚乙二醇-叠氮活性衍生物，与直链型聚乙二醇相
30 比，多臂聚乙二醇具有多个端基，进而具有多个功能基团的引入点、可以负载多个不同的
活性端基，解决聚乙二醇叠氮衍生物使用灵活性不佳、应用范围较小的问题。

本发明另一个目的是提供一种多臂聚乙二醇-叠氮活性衍生物，能够与其它种类的聚合物反应，用于凝胶的制备，并能够降低反应形成的条件、缩短凝胶形成的时间。

本发明还一个目的是提供一系列不同结构的多臂聚乙二醇-叠氮活性衍生物，解决了多臂聚乙二醇-叠氮活性衍生物形成的凝胶时无法对活性成分释放速度进行控制的问题。

5 本发明一方面提供一种通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物：



其中：

R 为中心分子；选自多羟基结构、多氨基结构或多羧基结构；

n 为分支数或臂数， $n \geq 3$ ；

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

X 为叠氮端基的连接基团，选自 C_{1-12} 烷基、芳烷基、酯基、碳酸酯基、酰胺基、酰胺酯基、醚基、氨基甲酸酯基组成的组；

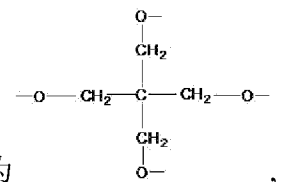
k 为具有叠氮端基的分支数， $2 \leq k \leq n$ ；

F 为不同于叠氮的活性端基基团，选自以下基团：氨基、羧基、巯基、酯基、马来亚

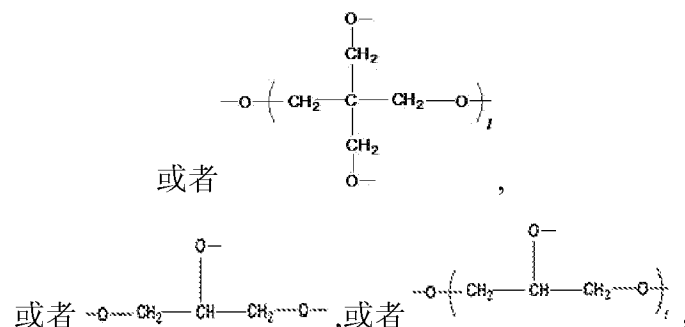
15 酰胺基和丙烯酸基；

Y 为端基 F 的连接基团，选自由以下基团组成的组： $(\text{CH}_2)_i$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NH}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCOO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCONH}-$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{CONH}$ ；
i 为 0-10 的整数。

本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中，R 为季戊四醇或聚季戊四



20 醇结构、甲基葡萄糖甙、蔗糖、甘油或聚甘油结构，特别是，R 优选为

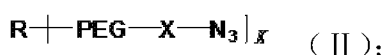


其中 1 为 ≥ 1 且 ≤ 10 的整数, 优选 1 为 ≥ 1 且 ≤ 6 的整数, 尤其优选 1 为 ≥ 1 且 ≤ 4 的整数, 在本发明的具体实施方式中, 所述的 1 可以优选为 1、2、3、4、5 或 6。

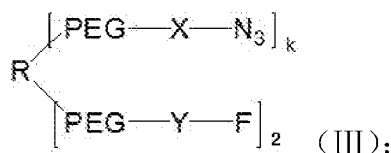
本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中, n 为分支数或臂数, $n \geq 3$, 优选的 $3 \leq n \leq 22$, 更为优选的 $3 \leq n \leq 14$, 最为优选的 $3 \leq n \leq 6$ 。

- 5 本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中, k 为具有叠氮端基的分支数, $2 \leq k \leq n$, 优选的 $2 \leq k \leq 16$, 更为优选的 $2 \leq k \leq 6$, 在本发明的实施方式中 k 可以为 2、4、6、8、10、12、14、16。

在本发明的一个实施方式中, $k=n$, 多臂聚乙二醇-叠氮衍生物具有以下通式 II 的结构:



- 10 在本发明的一个实施方式中, $n-k=2$, 即多臂聚乙二醇-叠氮衍生物具有以下通式 III 的结构:



其中优选的 $2 \leq k \leq 16$, 更为优选的 $2 \leq k \leq 6$, 在本发明的实施方式中 k 可以为 2、4、6、8、10、12、14、16。

- 15 本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中, m 的平均值为 3-250 的整数, 优选为 68-250 的整数, 更优选为 m 为 68-227 的整数。

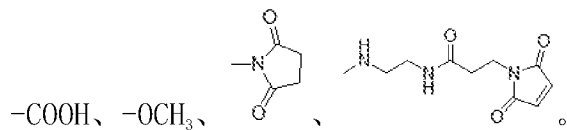
- 本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中, X 为叠氮端基的连接基团, 选自 C_{1-12} 烷基、芳烷基、酯基、碳酸酯基、酰胺基、酰胺酯基、醚基、氨基甲酸酯基组成的组; 优选为 $(CH_2)_i$ 、 $(CH_2)_iNH$ 、 $(CH_2)_iOCOO$ —、 $(CH_2)_iOCONH$ —、 $(CH_2)_iNHCoo$ —、 $(CH_2)_iNHCONH$ —、
20 $OC(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCONH$ 、 $(CH_2)_iCoo$ —; 更优选为 $(CH_2)_i$ 、 $(CH_2)_iNH$ 、 $(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCO$ —。

- 本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中, Y 为端基 F 的连接基团, 选自自由以下基团组成的组: $(CH_2)_i$ 、 $(CH_2)_iNH$ 、 $(CH_2)_iOCOO$ —、 $(CH_2)_iOCONH$ —、 $(CH_2)_iNHCoo$ —、 $(CH_2)_iNHCONH$ —、 $OC(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCONH$; 优选为 $(CH_2)_i$ 、 $(CH_2)_iNH$ 、
25 $(CH_2)_iOCOO$ —、 $(CH_2)_iOCONH$ —、 $(CH_2)_iNHCoo$ —、 $(CH_2)_iNHCONH$ —、 $OC(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCONH$ 、 $(CH_2)_iCoo$ —; 更优选为 $(CH_2)_i$ 、 $(CH_2)_iNH$ 、 $(CH_2)_iCoo$ —、 $(CH_2)_iCO$ —。

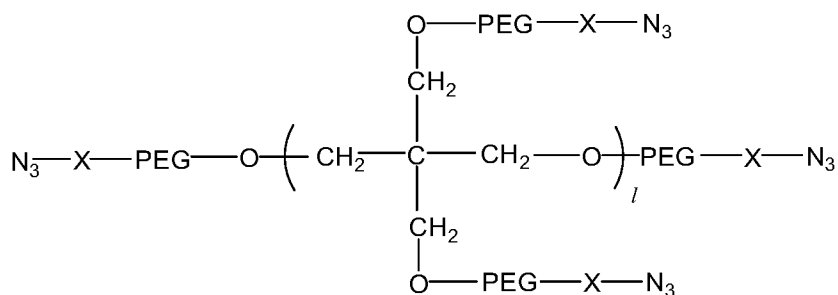
本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中, X 、 Y 中 i 为 1-10 的整数, 优选为 1-5 的整数, 更优选为 1-3 的整数, 在本发明的具体实施方式中, 所述的 i 为 1、

2、3、4 或 5。

本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中，F 为不同于叠氮的活性端基基团，选自以下基团：氨基、羧基、巯基、酯基、马来亚酰胺基和丙烯酸基；优选为 $-\text{NH}_2$ 、

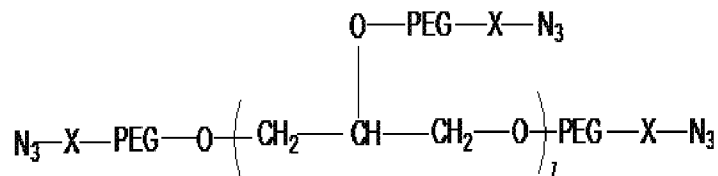


5 在本发明的一个实施方式中，本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中为：



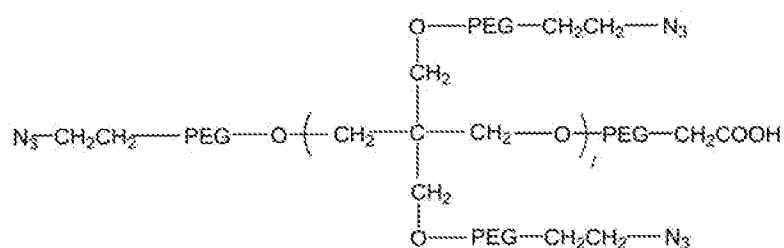
在本发明的一个实施方式中，本发明中所述的通式为 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物中为：

10



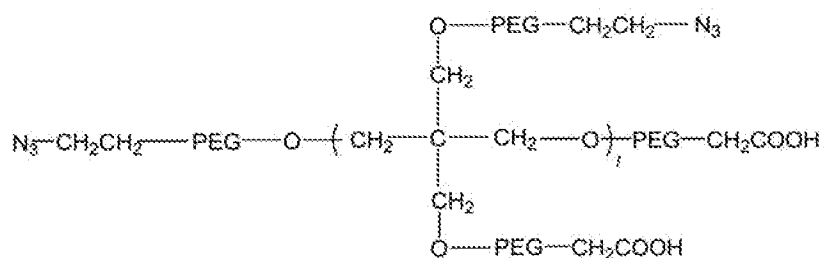
在本发明具体的实施方案中，所述多臂聚乙二醇的分子量为 1000-80000Da，在本发明优选的实施方案中，所述的多臂聚乙二醇的分子量为 3000-20000Da，在本发明的更为优选的实施方案中，所述的多臂聚乙二醇的分子量为 3000-10000Da，在本发明的最优选的实施方案中，所述的多臂聚乙二醇的分子量可以为 3000Da、5000Da、10000Da、20000Da。

在一个具体的实施方案中，所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物，为具有以下通式 V 结构的多臂聚乙二醇叠氮-单乙酸：

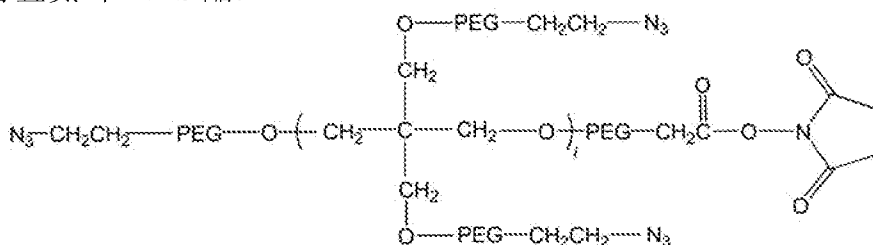


在一个具体的实施方案中，所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物，为具有以下通式 VI 结构

的多臂聚乙二醇叠氮-多乙酸:

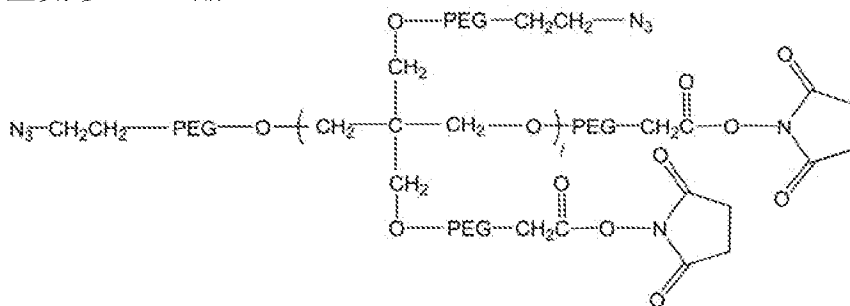


在一个具体的实施方案中,所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物,为具有以下通式VII结构的多臂聚乙二醇叠氮-单 NHS 酯:



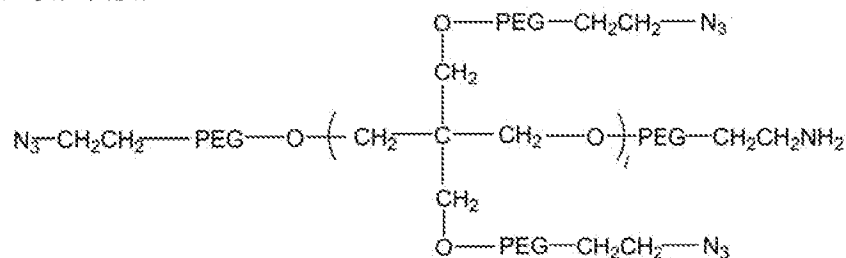
5

在一个具体的实施方案中,所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物,为具有以下通式VIII结构的多臂聚乙二醇叠氮-多 NHS 酯:

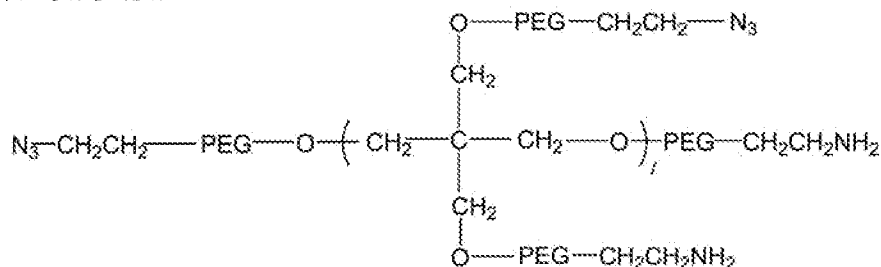


在一个具体的实施方案中,所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物,为具有以下通式IX结构的多臂聚乙二醇叠氮-单胺基:

10

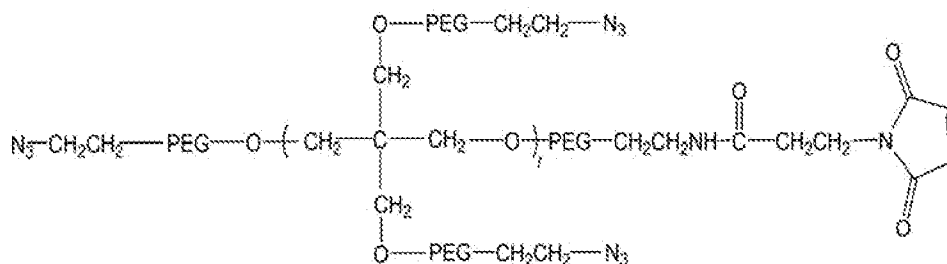


在一个具体的实施方案中,所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物,为具有以下通式X结构的多臂聚乙二醇叠氮-多胺基:

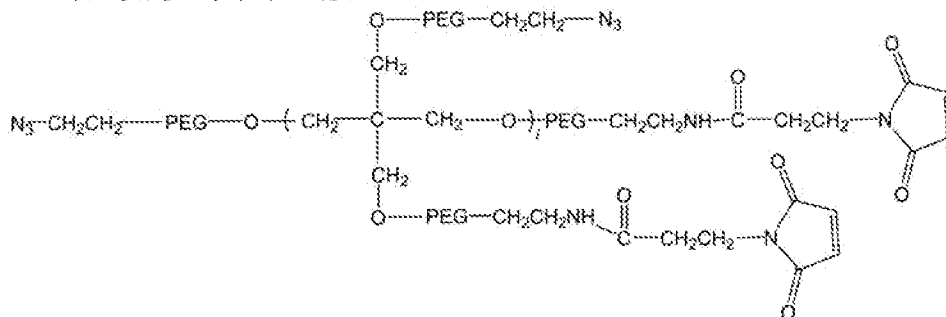


15

在一个具体的实施方案中,所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物,为具有以下通式XI结构的多臂聚乙二醇叠氮-单马来酰亚胺:



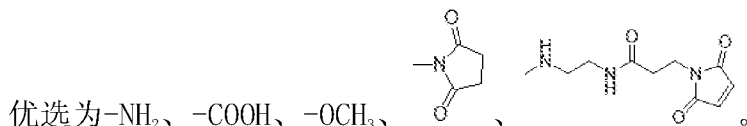
在一个具体的实施方案中，所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物，为具有以下通式XII结构的多臂聚乙二醇叠氮-多马来酰亚胺：



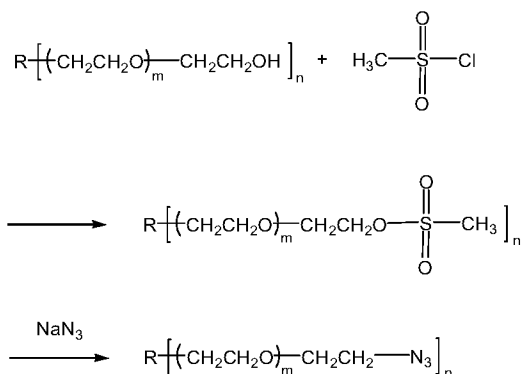
- 5 本发明的另一方面提供了一种通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物的制备方法，包括：将多臂聚乙二醇与甲基磺酰氯反应得到多臂聚乙二醇磺酸酯，将多臂聚乙二醇磺酸酯与叠氮钠反应得到多臂聚乙二醇-叠氮衍生物。

本发明的另一方面提供了一种通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物的制备方法，包括：选用具有两个活性基团的化合物，使多臂聚乙二醇与其中一个活性端基反应引入连接基团 X 后，再通过另一活性端基引入叠氮末端。

本发明的另一方面提供了一种通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物的制备方法，包括：选用具有活性基团 P 的叠氮化合物 (P-X-N₃) 与多臂聚乙二醇的端羟基反应获得叠氮衍生物。其中活性基团 P 选自以下基团：氨基、羧基、巯基、酯基、马来亚酰胺基和丙烯酸基；



- 15 在本发明的一个具体实施方式中，所述通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物的制备方法，包括：



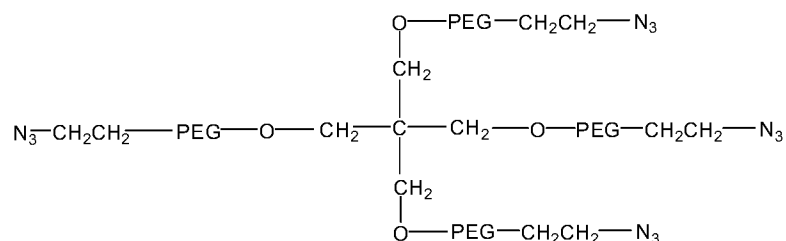
本发明所述的通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物可以用于与蛋白质、肽、药物活性小分子相结合，提高靶向性和药物疗效，降低毒性。所述的蛋白质、肽、药物活性小分子包括但不限于：镇痛剂和消炎剂、抗酸剂、驱虫药、抗心律不齐药、抗菌剂、抗凝(血)剂、抗抑郁剂、抗糖尿病剂、止泻剂、抗癫痫药、防真菌剂、抗痛风药、抗高血压药、抗疟疾药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱剂、抗癌剂和免疫抑制剂、抗原虫药、抗风湿药、抗甲状腺剂、抗病毒剂、抗焦虑剂、镇静剂、安眠药和安定药、 β -受体阻断剂、心脏收缩剂、皮质类甾醇、镇咳剂、细胞毒性剂、减充血剂、利尿剂、酶、抗帕金森氏症药、胃肠道药、组胺受体拮抗剂、油脂调节剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻断剂、硝酸酯和抗心绞痛药、营养剂、麻醉性镇痛剂、口服疫苗、蛋白、肽和重组药物、性激素和避孕药、杀精子剂、和刺激剂。本发明所述的通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物与蛋白质、肽、药物活性小分子结合方式，可以如专利 CN102108119A 所描述，通过其端基与药物分子所形成的结合物。

本发明所述的通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物与直链型聚乙二醇相比，多臂聚乙二醇具有多个端基，进而具有多个功能基团的引入点、可以负载多个活性端基，不但能够提高叠氮活性端基的负载率，同时可以增强叠氮基团的稳定性与安全性。因此，本发明提供的所述的通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物具有更强的灵活性和更大的应用范围，在有机合成、药物合成及医疗器械等方面均有较好的应用前景。

另外，本发明提供的多臂聚乙二醇叠氮衍生物能够与其它聚合物，特别是聚乙二醇炔基衍生物发生反应形成凝胶，并且通过对多臂聚乙二醇叠氮衍生物中分子量、分支数的改变能够实现对活性成分的释放速率控制。

具体实施方式

实施例 1：四臂聚乙二醇-叠氮衍生物的制备

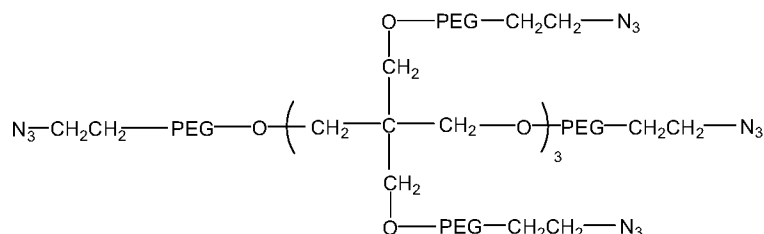


将四臂聚乙二醇（分子量为 5000）10.0g 溶于甲苯 100ml 中，氮气保护下，加热蒸出甲苯 20ml，降至室温，加入二氯甲烷 10ml、三乙胺 1.45ml，搅拌 10 分钟，加入甲基磺酰氯 742 μ l，密闭反应过夜，加入无水乙醇 2ml，搅拌 15 分钟，过滤，60 $^{\circ}$ C 浓缩至黏稠，加入异丙醇 150ml 加热溶解，冰水浴沉淀，过滤，滤饼以异丙醇洗涤，产品真空干燥，得到四臂聚乙二醇磺酸酯。

将上述四臂聚乙二醇磺酸酯 5.0g 与叠氮钠 (NaN_3) 0.52g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 25ml 中, 加热至 90°C , 反应 2 小时, 降至室温, 加入水 25ml、氯化钠 5g, 二氯甲烷 25ml 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 50°C 浓缩, 加入乙醚 100ml 沉淀, 过滤收集沉淀真空干燥, 得到四臂聚乙二醇-叠氮衍生物。

5 IR: 2110cm^{-1} (-N=N=N)

实施例 2: 八臂聚乙二醇-叠氮衍生物的制备

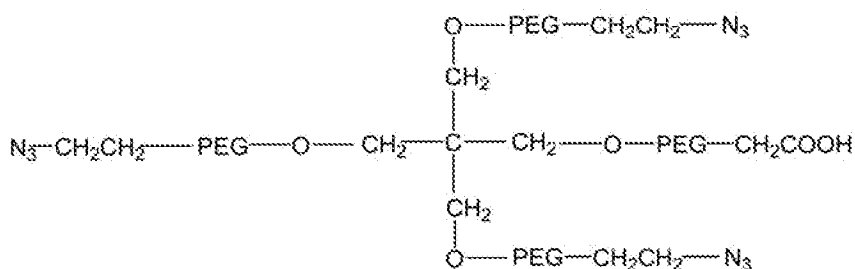


将八臂聚乙二醇 (分子量为 10000) 10.0g 溶于甲苯 100ml 中, 氮气保护下, 加热蒸出甲苯 20ml, 降至室温, 加入二氯甲烷 10ml、三乙胺 1.45ml, 搅拌 10 分钟, 加入甲基磺酰氯 742 μl , 密闭反应过夜, 加入无水乙醇 2ml, 搅拌 15 分钟, 过滤, 60°C 浓缩至黏稠, 加入异丙醇 150ml 加热溶解, 冰水浴沉淀, 过滤, 滤饼以异丙醇洗涤, 产品真空干燥, 得到八臂聚乙二醇磺酸酯。

将上述八臂聚乙二醇磺酸酯 5.0g 与叠氮钠 (NaN_3) 0.52g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 25ml 中, 加热至 90°C , 反应 2 小时, 降至室温, 加入水 25ml、氯化钠 5g, 二氯甲烷 25ml 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 50°C 浓缩, 加入乙醚 100ml 沉淀, 过滤收集沉淀真空干燥, 得到八臂聚乙二醇-叠氮衍生物。

IR: 2110cm^{-1} (-N=N=N)

实施例 3: 四臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸衍生物的制备



将四臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯 (分子量为 5000) 6.0g 与叠氮钠 (NaN_3) 0.468g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 30ml 中, 加热至 90°C , 反应 2 小时, 降至室温, 加入水 30ml、氯化钠 7g, 二氯甲烷 30ml 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 50°C 浓缩, 加入乙醚 120ml 沉淀, 过滤收集沉淀真空干燥, 得到四臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸甲

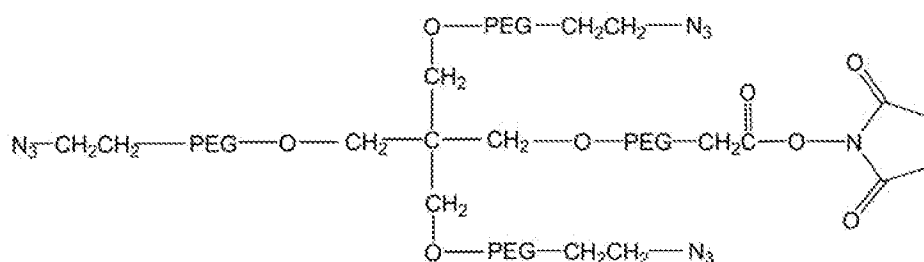
酯。

将上述四臂聚乙二醇叠氮-单乙酸甲酯 5.0g 溶于 50ml 脱气水中，用 0.5N 氢氧化钠水溶液调节 PH 为 12.0，室温下反应 2-2.5 小时，用 1N 盐酸水溶液调解 PH 为 2-3，加入氯化钠 6.0g，用二氯甲烷 50ml 萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，45℃ 浓缩至黏稠，加入乙醚 75ml 沉淀，过滤收集沉淀真空干燥。得到四臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸衍生物。

IR: 2110cm^{-1} (-N=N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 4.01(s, CH_2COOH , 2H)

10 实施例 4：四臂聚乙二醇-叠氮-单 NHS 酯衍生物的制备

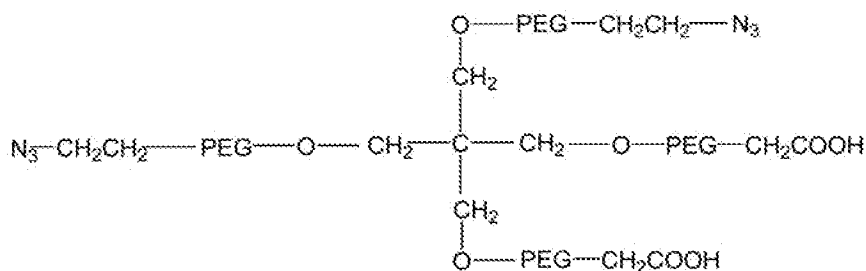


称取四臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸（分子量为 5000）1.0g 和 N-羟基琥珀酰亚胺（NHS）0.0276g，用二氯甲烷 10ml 溶解，氮气保护下，加入 N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)0.0536g，密闭反应过夜，过滤，40℃ 浓缩至干，用异丙醇 20ml 加热溶解后冰水浴沉淀，过滤，异丙醇洗涤滤饼 2 次，真空干燥得四臂聚乙二醇-叠氮-单 NHS 酯衍生物。

IR: 2110cm^{-1} (-N=N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 4.6(s, CH_2CO , 2H), 2.8(s, CH_2 ring, 4H)

实施例 5：四臂聚乙二醇-叠氮-二乙酸衍生物的制备

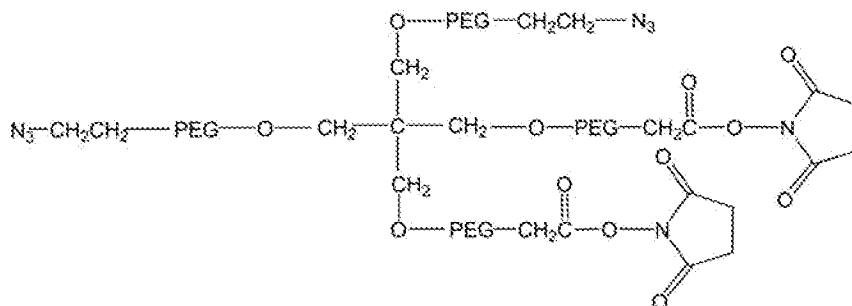


起始物为四臂聚乙二醇-磺酸酯-二乙酸甲酯（分子量为 5000），合成步骤与实施例 3 相同。

IR: 2110cm^{-1} (-N=N=N)

¹H-NMR (DMSO) δ : 4.01(s, CH₂COOH, 4H)

实施例 6: 四臂聚乙二醇-叠氮-二 NHS 酯衍生物的制备

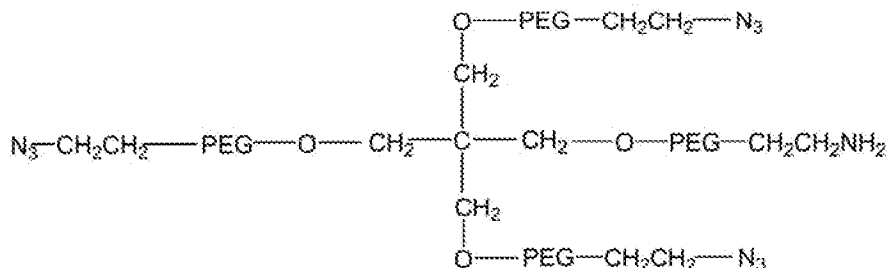


5 起始物为四臂聚乙二醇-叠氮-二乙酸（分子量为 5000），合成步骤与实施例 4 相同。

IR: 2110cm⁻¹(-N=N=N)

¹H-NMR (DMSO) δ : 4.6(s, CH₂CO, 4H), 2.8(s, CH₂ ring, 8H)

实施例 7: 四臂聚乙二醇-三叠氮-单胺基衍生物的制备



10

将四臂聚乙二醇羟基-单胺基（分子量为 5000）10.0g 溶于二氯甲烷 100ml 中，加入三乙胺 0.31ml，搅拌 10 分钟，加入二碳酸二叔丁酯（Boc₂O）0.6ml，室温反应过夜，45℃ 浓缩，用 100ml 乙醚沉淀，过滤，真空干燥得四臂聚乙二醇羟基-单 Boc 酰胺。

15 将上述四臂聚乙二醇羟基-单 Boc 酰胺 8.0g 溶于甲苯 80ml 中，氮气保护下，加热蒸出甲苯 15ml，降至室温，加入二氯甲烷 8ml、三乙胺 0.31ml，搅拌 10 分钟，加入甲基磺酰氯 0.16ml，密闭反应过夜，加入无水乙醇 0.5ml，搅拌 15 分钟，过滤，60℃ 浓缩至黏稠，加入异丙醇 120ml 加热溶解，冰水浴沉淀，过滤，滤饼以异丙醇洗涤，产品真空干燥，得到四臂聚乙二醇磺酸酯-单 Boc 酰胺。

20 将上述四臂聚乙二醇磺酸酯-单 Boc 酰胺 5.0g 与叠氮钠（NaN₃）0.39g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）25ml 中，加热至 90℃，反应 2 小时，降至室温，加入水 25ml、氯化钠 5g，二氯甲烷 25ml 萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，50℃ 浓缩，加入乙醚 100ml 沉淀，过滤收集沉淀真空干燥，得到四臂聚乙二醇-叠氮-单 Boc 酰胺。

将上述四臂聚乙二醇-叠氮-单 Boc 酰胺 3.0g 溶于二氯甲烷 21ml 中，加入三氟乙酸 9ml，

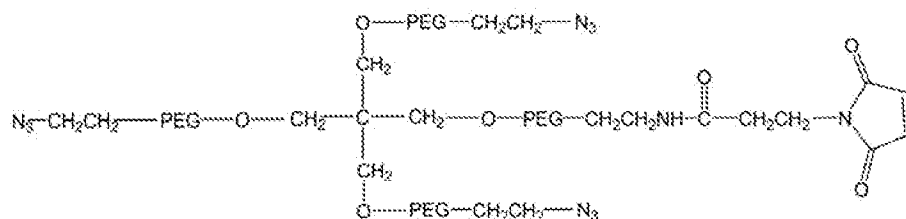
反应 3 小时, 45℃ 浓缩, 60ml 乙醚沉淀, 过滤, 真空干燥得四臂聚乙二醇-叠氮-单胺基衍生物。

IR: 2110cm^{-1} (-N-N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.0(m, CH_2NH_2 , 2H)

5

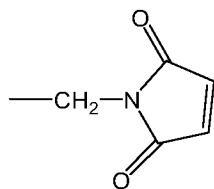
实施例 8: 四臂聚乙二醇-叠氮-单马来酰亚胺衍生物的制备



将四臂聚乙二醇-叠氮-单胺基 (分子量为 5000) 1.0g 溶于二氯甲烷 10ml, 在氮气保护下, 加入三乙胺 0.031ml, 搅拌 10 分钟, 加入 MAL-NHS 0.074g, 避光反应过夜, 40℃ 浓缩至干, 用异丙醇 20ml 加热溶解, 冰水浴沉淀, 过滤, 异丙醇洗涤滤饼 2 次, 真空干燥得四臂聚乙二醇-叠氮-单马来酰亚胺衍生物。

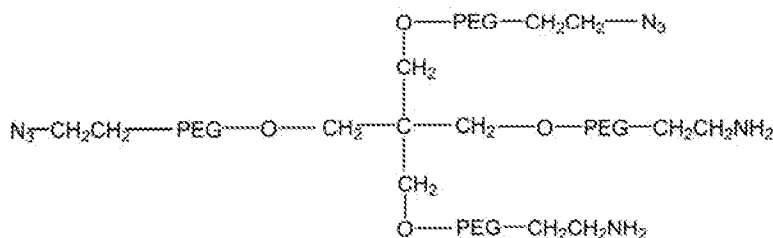
IR: 2110cm^{-1} (-N-N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 2.32(t,



, 2H), 7.0(s, CH ring, 2H)

15 实施例 9: 四臂聚乙二醇-二叠氮-二胺基衍生物的制备



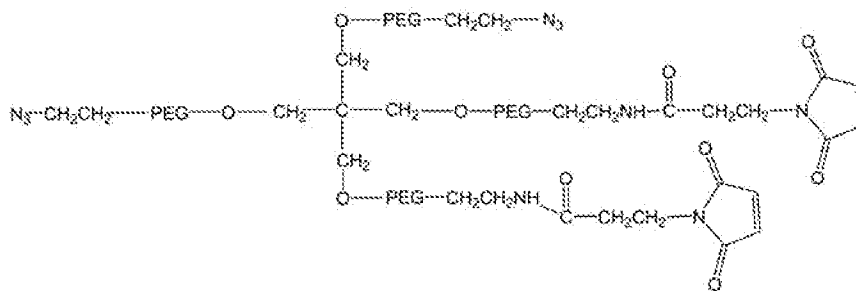
起始物为四臂聚乙二醇-羟基-二胺基 (分子量为 5000), 合成步骤与实施例 7 相同。

IR: 2110cm^{-1} (-N-N=N)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.0(m, CH_2NH_2 , 4H)

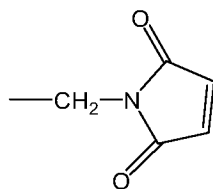
20

实施例 10: 四臂聚乙二醇-二叠氮-二马来酰亚胺衍生物的制备



起始物为四臂聚乙二醇-叠氮-二胺基（分子量为 5000），合成步骤与实施例 8 相同。

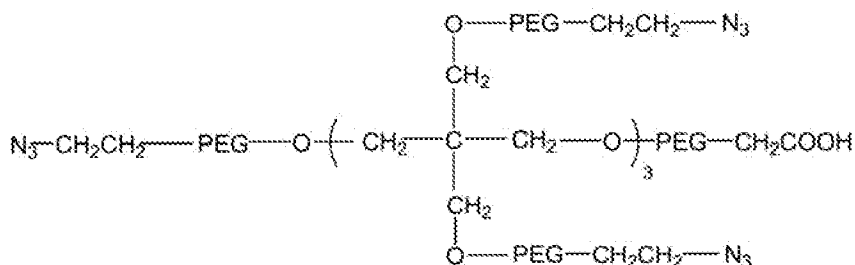
IR: 2110cm⁻¹(-N=N=N)



¹H-NMR (DMSO) δ: 2.32(t, , 4H), 7.0(s, CH ring, 4H)

5

实施例 11：八臂聚乙二醇-七叠氮-单乙酸衍生物的制备



将八臂聚乙二醇磺酸酯-单乙酸甲酯（分子量为 10000）10.0g 与叠氮钠（NaN₃）0.91g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）50ml 中，加热至 90℃，反应 2 小时，降至室温，加入水 50ml、氯化钠 12g，二氯甲烷 50ml 萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，50℃浓缩，加入乙醚 200ml 沉淀，过滤收集沉淀真空干燥，得到八臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸甲酯。

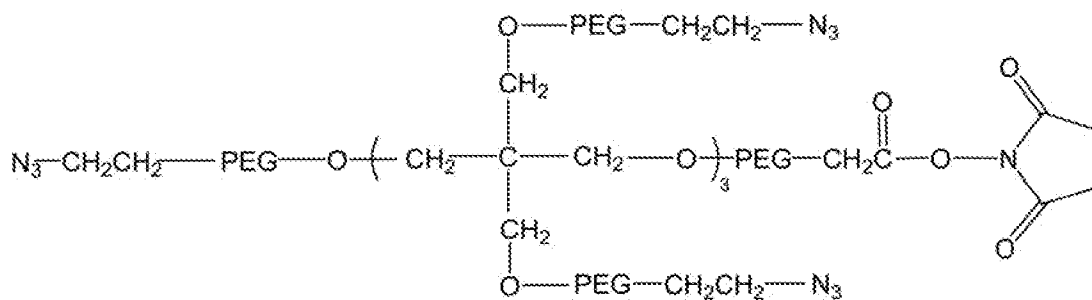
将上述八臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸甲酯 5.0g 溶于 50ml 脱气水中，用 0.5N 氢氧化钠水溶液调节 PH 为 12.0，室温下反应 2-2.5 小时，用 1N 盐酸水溶液调解 PH 为 2-3，加入氯化钠 6.0g，用二氯甲烷 50ml 萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，45℃浓缩至黏稠，加入乙醚 75ml 沉淀，过滤收集沉淀真空干燥，得到八臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸衍生物。

IR: 2110cm⁻¹(-N=N=N)

¹H-NMR (DMSO) δ: 4.01(s, CH₂COOH, 2H)

20

实施例 12：八臂聚乙二醇-七叠氮-单 NHS 酯衍生物的制备

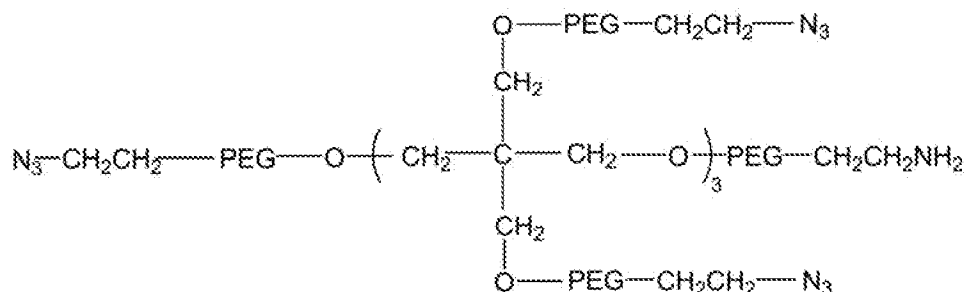


称取八臂聚乙二醇-叠氮-单乙酸（分子量为 10000）2.0g 和 N-羟基琥珀酰亚胺（NHS）0.03g，用二氯甲烷 20ml 溶解，氮气保护下，加入 N,N'-二环己基碳二亚胺（DCC）0.058g，
5 密闭反应过夜，过滤，40℃浓缩至干，用异丙醇 40ml 加热溶解后冰水浴沉淀，过滤，异丙醇洗涤滤饼 2 次，真空干燥得八臂聚乙二醇-七叠氮-单 NHS 酯衍生物。

IR: 2110cm⁻¹(-N=N=N)

¹H-NMR (DMSO) δ: 4.6(s, CH₂CO, 2H), 2.8(s, CH₂ ring, 4H)

10 实施例 13：八臂聚乙二醇-七叠氮-单胺基衍生物的制备



将八臂聚乙二醇羟基-单胺基（分子量为 10000）10.0g 溶于二氯甲烷 100ml 中，加入三乙胺 0.16ml，搅拌 10 分钟，加入二碳酸二叔丁酯（Boc₂O）0.3ml，室温反应过夜，45℃浓缩，用 150ml 乙醚沉淀，过滤，真空干燥得四臂聚乙二醇羟基-单 Boc 酰胺。

15 将上述八臂聚乙二醇羟基-单 Boc 酰胺 8.0g 溶于甲苯 80ml 中，氮气保护下，加热蒸出甲苯 15ml，降至室温，加入二氯甲烷 8ml、三乙胺 0.16ml，搅拌 10 分钟，加入甲基磺酰氯 0.08ml，密闭反应过夜，加入无水乙醇 0.5ml，搅拌 15 分钟，过滤，60℃浓缩至黏稠，加入异丙醇 120ml 加热溶解，冰水浴沉淀，过滤，滤饼以异丙醇洗涤，产品真空干燥，得到八臂聚乙二醇磺酸酯-单 Boc 酰胺。

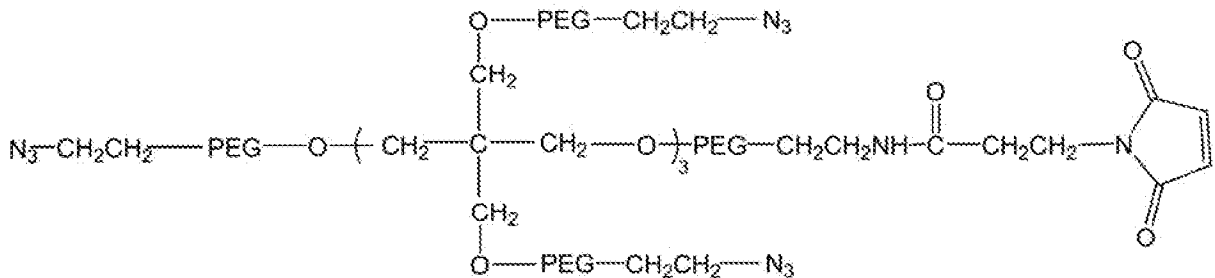
20 将上述八臂聚乙二醇磺酸酯-单 Boc 酰胺 5.0g 与叠氮钠（NaN₃）0.455g 溶于 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）25ml 中，加热至 90℃，反应 2 小时，降至室温，加入水 25ml、氯化钠 5g，二氯甲烷 25ml 萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，50℃浓缩，加入乙醚 100ml 沉淀，过滤收集沉淀真空干燥。得到八臂聚乙二醇-叠氮-单 Boc 酰胺。

将上述八臂聚乙二醇-叠氮-单 Boc 酰胺 3.0g 溶于二氯甲烷 21ml 中, 加入三氟乙酸 9ml, 反应 3 小时, 45℃ 浓缩, 60ml 乙醚沉淀, 过滤, 真空干燥得八臂聚乙二醇-七叠氮-单胺基衍生物。

IR: 2110cm⁻¹(-N-N=N)

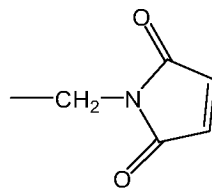
5 1H-NMR (DMSO) δ: 3.0(m, CH₂NH₂, 2H)

实施例 14: 八臂聚乙二醇-七叠氮-单马来酰亚胺衍生物的制备



10 将八臂聚乙二醇-叠氮-单胺基 (分子量为 10000) 1.0g 溶于二氯甲烷 10ml, 在氮气保护下, 加入三乙胺 0.016ml, 搅拌 10 分钟, 加入 MAL-NHS 0.037g, 避光反应过夜, 40℃ 浓缩至干, 用异丙醇 20ml 加热溶解, 冰水浴沉淀, 过滤, 异丙醇洗涤滤饼 2 次, 真空干燥得八臂聚乙二醇-七叠氮-单马来酰亚胺衍生物。

IR: 2110cm⁻¹(-N-N=N)



1H-NMR (DMSO) δ: 2.32(t, , 2H), 7.0(s, CH ring, 2H)

15

实施例 15: 四臂聚乙二醇-叠氮 (分子量为 5000) 用于 click 凝胶的制备及其体外释药实验

20 将四臂聚乙二醇-叠氮 (分子量为 5000) 0.25g、聚乙二醇炔基衍生物 (分子量为 5000) 0.25g 以及伊立替康-甘氨酸盐酸盐 0.05g 溶于水 5ml, 加入抗坏血酸钠 0.008g、醋酸铜 0.004g, 室温下搅拌 25 分钟形成凝胶。

将以上凝胶放入透析袋 (节流分子量 5000) 中, 以水 20ml 洗涤三次, 至水溶液用高效液相色谱检测紫外无吸收, 放入玻璃瓶中, 加入水 20ml, 于 40℃ 恒温振荡器中振摇。在 30min、2h、4h 分别取样, 以 0.0025g/ml 的伊立替康-甘氨酸盐酸盐的水溶液作为参比样品, 高效液相色谱测定凝胶在各时间点的释放量。

25 伊立替康-甘氨酸的释放比例为: 0.5 小时 21%, 2 小时 36%, 4 小时 42%。

实施例 16：四臂聚乙二醇-叠氮（分子量为 10000）用于 click 凝胶的制备及其体外释药实验

将四臂聚乙二醇-叠氮（分子量为 10000）0.25g、聚乙二醇炔基衍生物（分子量为 10000）0.25g 以及伊立替康-甘氨酸盐酸盐 0.05g 溶于水 5ml，加入抗坏血酸钠 0.004g、醋酸铜 0.002g，室温下搅拌 1 小时形成凝胶。

将以上凝胶放入透析袋（截流分子量 5000）中，以水 20ml 洗涤三次，至水溶液用高效液相色谱检测紫外无吸收，放入玻璃瓶中，加入水 20ml，于 40℃ 恒温振荡器中振摇。在 30min、2h、4h 分别取样，以 0.0025g/ml 的伊立替康-甘氨酸盐酸盐的水溶液作为参比样品，高效液相色谱测定凝胶在各时间点的释放量。

伊立替康-甘氨酸的释放比例为：0.5 小时 35%，2 小时 54%，4 小时 69%。

实施例 17：八臂聚乙二醇-叠氮（分子量为 10000）用于 click 凝胶的制备及其体外释药实验

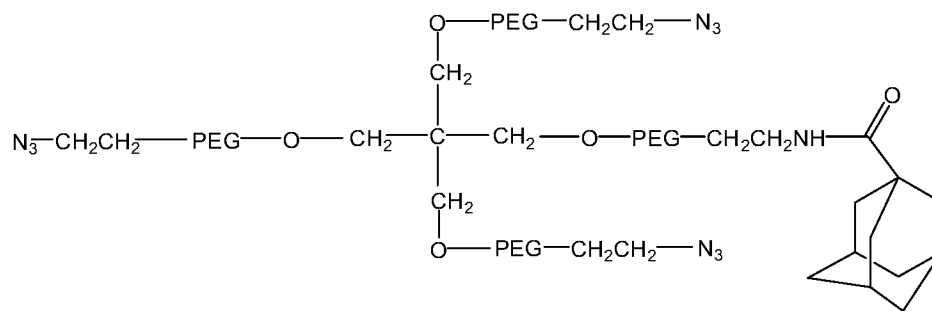
将八臂聚乙二醇-叠氮（分子量为 10000）0.25g、聚乙二醇炔基衍生物（分子量为 10000）0.25g 以及伊立替康-甘氨酸盐酸盐 0.05g 溶于水 5ml，加入抗坏血酸钠 0.008g、醋酸铜 0.004g，室温下搅拌 10 分钟形成凝胶。

将以上凝胶放入透析袋（截流分子量 5000）中，以水 20ml 洗涤三次，至水溶液用高效液相色谱检测紫外无吸收，放入玻璃瓶中，加入水 20ml，于 40℃ 恒温振荡器中振摇。在 30min、2h、4h 分别取样，以 0.0025g/ml 的伊立替康-甘氨酸盐酸盐的水溶液作为参比样品，高效液相色谱测定凝胶在各时间点的释放量。

伊立替康-甘氨酸的释放比例为：0.5 小时 24%，2 小时 48%，4 小时 60%。

由实施例 15-17 可见，在多臂聚乙二醇-叠氮衍生物与其它聚乙二醇衍生物形成凝胶的制备中，分子量与聚乙二醇分支数均可以用来影响或控制凝胶的形成时间，分子量越小，分支数越多，凝胶的形成时间越短，而且增加聚乙二醇的分支数量可以更有效地提高凝胶的形成速度。同时，分子量与分支数对体外释药时间同样有显著地影响，因此，制备不同的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物也可以用于控制药物缓释过程。

实施例 18：四臂聚乙二醇-三叠氮-金刚烷及凝胶的制备



将四臂聚乙二醇-三叠氮-单胺基（分子量为 5000）2.0g 溶于二氯甲烷 20ml 中，加入三乙胺 0.12ml，搅拌 10 分钟，加入金刚烷-1-甲酰胺 0.23g，室温反应过夜，45℃浓缩，用异丙醇 40ml 加热溶解，冰水浴沉淀，过滤，异丙醇洗涤滤饼 2 次，真空干燥得四臂聚乙

5 二醇-三叠氮-金刚烷。

IR: 2110cm^{-1} (-N=N=N)

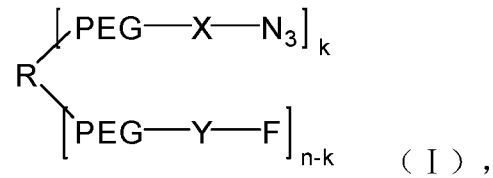
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.6(m, ring, 6H), 1.7(m, ring, 6H), 1.9(m, ring, 3H)

将四臂聚乙二醇-三叠氮-金刚烷（分子量为 5000）0.33g、聚乙二醇炔基衍生物（分子

10 量为 5000）0.25g 溶于水 6ml，加入抗坏血酸钠 0.008g、醋酸铜 0.004g，室温下搅拌 30 分钟形成凝胶。

权利要求

1. 通式 I 的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物



其中:

5 R 为中心分子; 选自多羟基结构、多氨基结构或多羧基结构;

n 为分支数或臂数, $n \geq 3$;

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

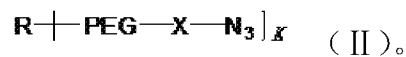
X 为叠氮端基的连接基团, 选自 C_{1-12} 烷基、芳烷基、酯基、碳酸酯基、酰胺基、酰胺酯基、醚基、氨基甲酸酯基组成的组;

10 k 为具有叠氮端基的分支数, $2 \leq k \leq n$;

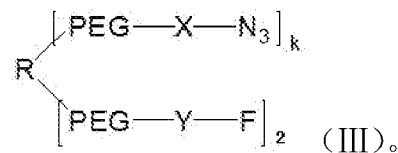
F 选自以下基团: 氨基、羧基、巯基、酯基、马来亚酰胺基和丙烯酸基;

Y 为端基 F 的连接基团, 选自以下基团组成的组: $(\text{CH}_2)_i$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NH}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCOO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCONH}-$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{COO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{CONH}$;
其中, i 为 0-10 的整数。

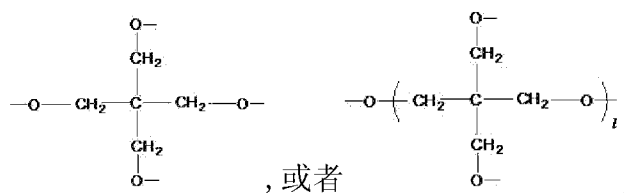
15 2. 如权利要求 1 所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, 所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物具有以下通式 II 的结构:


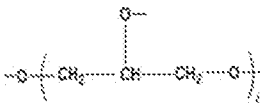


3. 如权利要求 1 所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, 所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物具有以下通式 III 的结构:



4. 如权利要求 1 所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, R 选自



或者 , 或者 , 其中 1 为 ≥ 1 且 ≤ 10 的整数。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, $3 \leq n \leq 22$ 。

6. 如权利要求 1-4 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, $3 \leq n \leq 6$ 。

7. 如权利要求 1-4 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, $2 \leq k \leq 16$ 。

5 8. 如权利要求 1-3 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, k 为 2、4、6、8、10、12、14、16。

9. 如权利要求 4-8 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, 所述 1 选自 1、2、3、4、5 或 6。

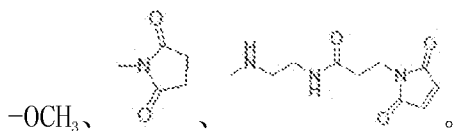
10 10. 如权利要求 1-8 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, m 的平均值为 68-227 的整数。

11. 如权利要求 1-8 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, X 为选自 $(\text{CH}_2)_i$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NH}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCOO}$ —、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCONH}$ —、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCOO}$ —、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCONH}$ —、 $\text{OC}(\text{CH}_2)_i\text{COO}$ —、 $(\text{CH}_2)_i\text{COO}$ —、 $(\text{CH}_2)_i\text{CONH}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{COO}$ —。

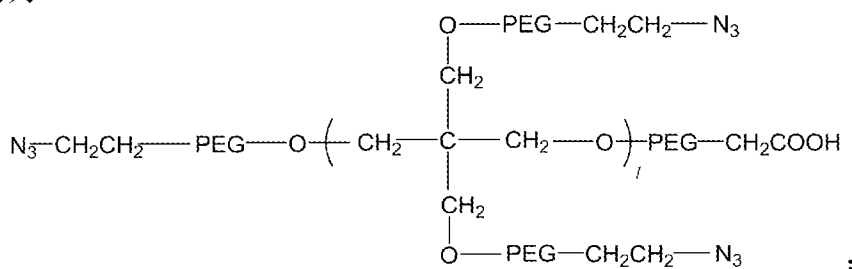
12. 如权利要求 1-8 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, Y 选自由以下基团组成的组: $(\text{CH}_2)_i$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NH}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{COO}$ —、 $(\text{CH}_2)_i\text{CO}$ —。

13. 如权利要求 11-12 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, 所述的 i 为 1、2、3、4 或 5。

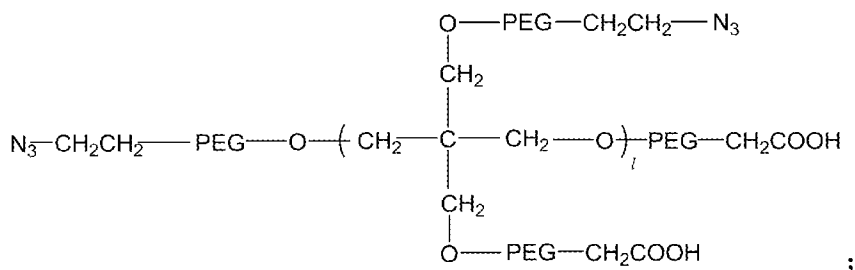
14. 如权利要求 1-8 任一项所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中, F 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、



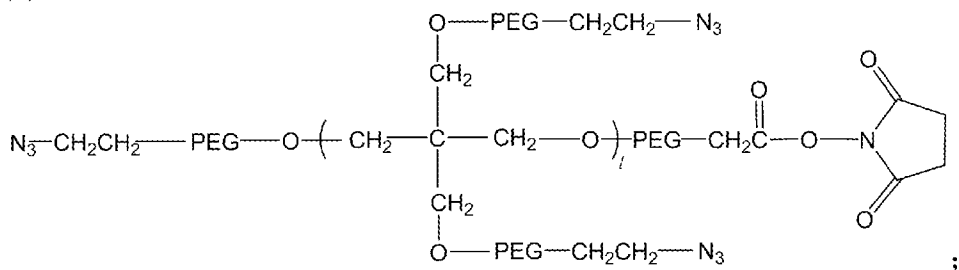
20 15. 如权利要求 1 所述的多臂聚乙二醇-叠氮衍生物, 其中所述多臂聚乙二醇-叠氮衍生物为



或者为

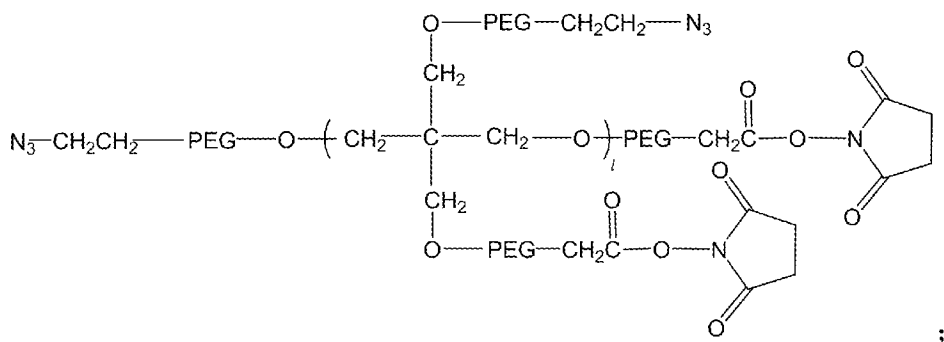


或者为

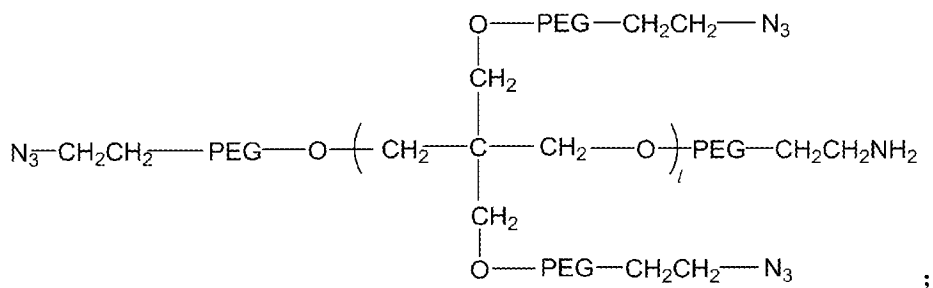


或者为

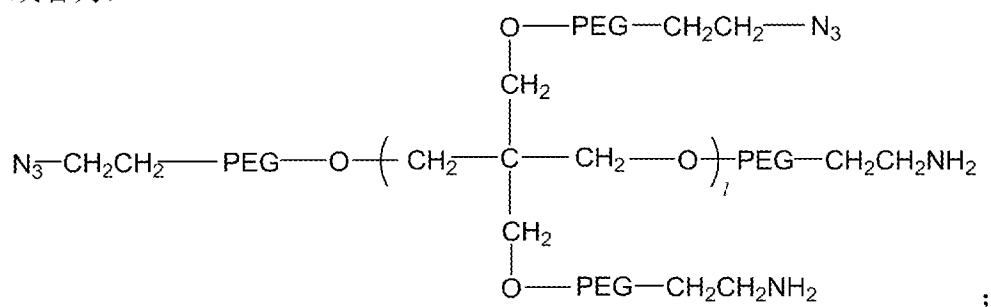
5



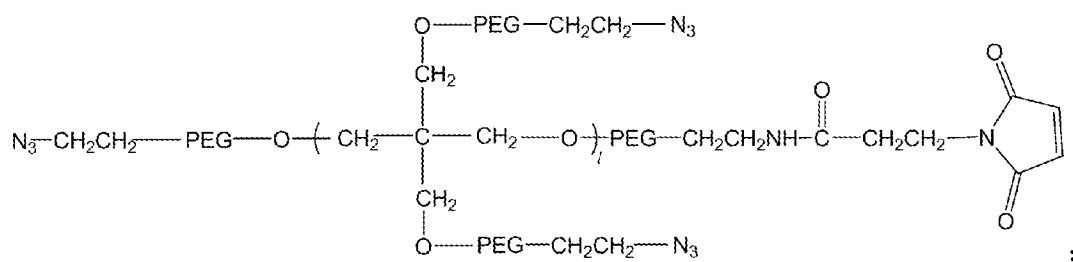
或者为,



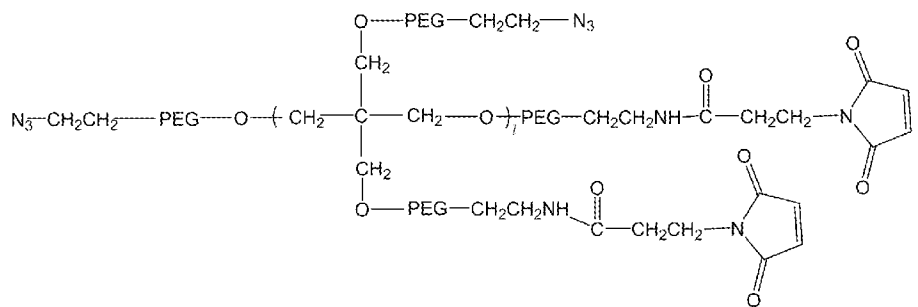
10 或者为,



或者为

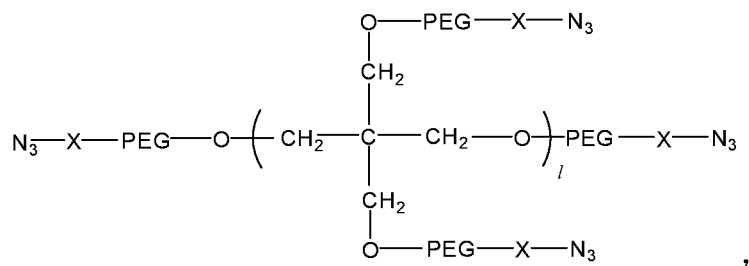


或者为



5

16. 一种多臂聚乙二醇-叠氮衍生物，其中，多臂聚乙二醇-叠氮衍生物具有如下结构：

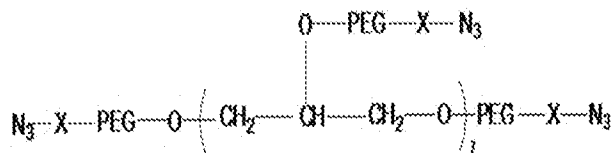


其中，

l 选自 1、2、3、4、5 或 6；

10 X 为叠氮端基的连接基团，选自 C₁₋₁₂ 烷基、芳烷基、酯基、碳酸酯基、酰胺基、酰胺酯基、醚基、氨基甲酸酯基组成的组。

17. 一种多臂聚乙二醇-叠氮衍生物，其中，多臂聚乙二醇-叠氮衍生物具有如下结构：



15 其中，

l 选自 1、2、3、4、5 或 6；

X 为叠氮端基的连接基团，选自 C₁₋₁₂ 烷基、芳烷基、酯基、碳酸酯基、酰胺基、酰胺酯基、醚基、氨基甲酸酯基组成的组。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/092737

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08G 81/00 (2006.01) i; C08G 83/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08G 81/-; C08G 83/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, CNKI, ISI Web of Knowledge: +branch+, dendritic, multi?arm, star, pentaerythrit??, glycerin, initiator, PEG, polyethylene glycol, oxide, azide, sul??onyl chloride, sodium, target+, release, carrier, activ+, medic+, drug, pharmac+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102985462 A (NIPPON OILS&FATS CO LTD) 20 March 2013 (20.03.2013) description, paragraphs [0031] to [0047]	1, 2, 5-8, 10, 11
A	CN 102190791 A (UNIV FUDAN) 21 September 2011 (21.09.2011) the whole document	1-17
A	CN 101724144 A (BEIJING JIANKAI SCI & TECHNOLOGY CO LTD) 09 June 2010 (09.06.2010) the whole document	1-17
A	CN 102108119 A (JENKEM TECHNOLOGY CO LTD TIANJIN BRANCH) 29 June 2011 (06.29.2011) the whole document	1-17
A	CN 101108895 A (BEIJING JIANKAI SCI & TECHNOLOGY CO LTD) 23 January 2008 (23.01.2008) the whole document	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 February 2015	Date of mailing of the international search report 15 February 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XUE, Haijiao Telephone No. (86-10) 62085466

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/092737

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013128039 A1 (UNIV MALAGA et al.) 06 September 2013 (06.09.2013) the whole document	1-17
A	WO 2008047057 A1 (BIOCYDEX et al.) 24 April 2008 (24.04.2008) the whole document	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/092737

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/092737

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102985462 A	20 March 2013	EP 2586811 A1	01 May 2013
		CA 2803556 A1	29 December 2011
		KR 20130112721 A	14 October 2013
		JP 2013025932 A	09 February 2012
		WO 2011162252 A1	29 December 2011
CN 102190791 A	21 September 2011	None	
CN 101724144 A	09 June 2010	EP 2360203 A4	25 July 2012
		EP 2360203 A1	24.08.2011
		WO 2010060260 A1	03 June 2010
		US 2011286956 A1	24 November 2011
CN 102108119 A	29 June 2011	US 2012282671 A1	08 November 2012
		WO 2011075953 A1	30 June 2011
		EP 2518098 A1	31 October 2012
		US 2014135486 A1	15 May 2014
		JP 2013515791 A	09 May 2013
CN 101108895 A	23 January 2008	CN 101108895 B	26 October 2011
WO 2013128039 A1	06 September 2013	ES 2392615 B1	18 October 2013
		WO 2013128039 A8	24 October 2013
		ES 2392615 A1	12 December 2012
WO 2008047057 A1	24 April 2008	FR 2907456 B1	16 January 2009
		US 2010303754 A1	02 December 2010
		FR 2907456 A1	25 April 2008
		EP 2081965 A1	29 July 2009

A. 主题的分类 C08G 81/00(2006.01)i; C08G 83/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C08G 81/-; C08G 83/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, VEN, WOTXT, CNKI, 万方, ISI Web of Knowledge: 多臂, 星, 枝, 树, 支, 季戊四醇, 甘油, 引发剂, 聚乙二醇, 环氧乙烷, 氧乙烯, 叠氮, 磺酰氯, 磺酸酯, 钠, 生理, 医, 药, 释放, 载体, 活性, 靶向, PEG, +branch+, dendritic, multi?arm, star, pentaerythrit??, glycerin, initiator, polyethylene glycol, oxide, azide, sul??onyl chloride, sodium, target+, release, carrier, activ+, medic+, drug, pharmac+		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102985462 A (日油株式会社) 2013年 3月 20日 (2013 - 03 - 20) 说明书第[0031]-[0047]段	1, 2, 5-8, 10, 11
A	CN 102190791 A (复旦大学) 2011年 9月 21日 (2011 - 09 - 21) 全文	1-17
A	CN 101724144 A (北京键凯科技有限公司) 2010年 6月 09日 (2010 - 06 - 09) 全文	1-17
A	CN 102108119 A (天津键凯科技有限公司) 2011年 6月 29日 (2011 - 06 - 29) 全文	1-17
A	CN 101108895 A (北京键凯科技有限公司) 2008年 1月 23日 (2008 - 01 - 23) 全文	1-17
A	WO 2013128039 A1 (UNIV MALAGA等) 2013年 9月 06日 (2013 - 09 - 06) 全文	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2015年 2月 06日		国际检索报告邮寄日期 2015年 2月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451		受权官员 薛海蛟 电话号码 (86-10)62085466

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2008047057 A1 (BIOCYDEX等) 2008年 4月 24日 (2008 - 04 - 24) 全文	1-17

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/092737

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102985462	A	2013年 3月 20日	EP	2586811	A1	2013年 5月 01日
				CA	2803556	A1	2011年 12月 29日
				KR	20130112721	A	2013年 10月 14日
				JP	2012025932	A	2012年 2月 09日
				WO	2011162252	A1	2011年 12月 29日
CN	102190791	A	2011年 9月 21日	无			
CN	101724144	A	2010年 6月 09日	EP	2360203	A4	2012年 7月 25日
				EP	2360203	A1	2011年 8月 24日
				WO	2010060260	A1	2010年 6月 03日
				US	2011286956	A1	2011年 11月 24日
CN	102108119	A	2011年 6月 29日	US	2012282671	A1	2012年 11月 08日
				WO	2011075953	A1	2011年 6月 30日
				EP	2518098	A1	2012年 10月 31日
				US	2014135486	A1	2014年 5月 15日
				JP	2013515791	A	2013年 5月 09日
CN	101108895	A	2008年 1月 23日	CN	101108895	B	2011年 10月 26日
WO	2013128039	A1	2013年 9月 06日	ES	2392615	B1	2013年 10月 18日
				WO	2013128039	A8	2013年 10月 24日
				ES	2392615	A1	2012年 12月 12日
WO	2008047057	A1	2008年 4月 24日	FR	2907456	B1	2009年 1月 16日
				US	2010303754	A1	2010年 12月 02日
				FR	2907456	A1	2008年 4月 25日
				EP	2081965	A1	2009年 7月 29日