



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월03일

(11) 등록번호 10-1793704

(24) 등록일자 2017년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08G 65/00 (2006.01) C08G 83/00 (2006.01)
C08J 5/18 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7033680

(22) 출원일자(국제) 2011년05월25일

심사청구일자 2016년04월26일

(85) 번역문제출일자 2012년12월24일

(65) 공개번호 10-2014-0038282

(43) 공개일자 2014년03월28일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2011/050989

(87) 국제공개번호 WO 2011/148177

국제공개일자 2011년12월01일

(30) 우선권주장

1008902.7 2010년05월27일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

JP2006327984 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 24 항

(73) 특허권자

임페리얼 이노베이션스 리미티드

영국 런던 에스더블유7 2피지 사우스 첸싱턴 엑서
비션 로드 프린스즈 게이트 52

(72) 발명자

리빙스톤, 앤드류 가이

영국, 크넵워스 에스취3 6비제이, 건 레인 50

가프니, 피어스 로버트 제임스

영국, 런던 에스이22 8디제이, 애봇즈우드 로드
23

캄포스 바스콘셀로스, 레나토

포르투갈, 에스피노 피-4500-191, 3°, 루아 33
넘버 1161

(74) 대리인

김순용

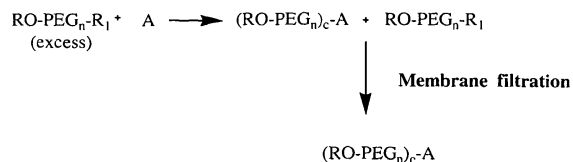
심사관 : 윤종화

(54) 발명의 명칭 막 향상된 고분자 합성

(57) 요약

본 발명은 고분자의 합성에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 헤테로이작용성 고분자(heterobifunctional polymers) 및 좁은 단분산 분자량 분포를 갖는 고분자의 합성, 및 이러한 고분자의 합성에 대한 막의 적용에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(56) 선행기술조사문헌

EP00949275 A1

US05691387 A

W01999020683 A1

W02002014380 A2

명세서

청구범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는 헤테로이작용성 고분자의 제조방법:

- (a) 용매에 녹인 과량의 초기 고분자를 분기점 분자와 반응시켜 적어도 초기 고분자, 및 각 고분자 분자가 분기점 분자에 결합된 말단 및 적어도 하나의 결합되지 않은 말단을 갖는 분기점 분자에 공유결합된 적어도 2개의 고분자 분자를 포함하는 컨쥬게이트를 함유하는 고분자 혼합물을 형성하는 단계;
- (b) 고분자 혼합물을 초기 고분자의 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트의 거부 반응을 갖는 반-침투성 막과 접촉시켜 잔존물(retentate)에서 컨쥬게이트와 초기 고분자의 농도 비율을 증가시키는 단계; 및
- (c) 컨쥬게이트의 분기점 분자로부터 고분자를 절단하는 단계;

여기서 컨쥬게이트의 고분자 분자의 적어도 하나의 결합되지 않은 말단은 고분자의 결합되지 않은 말단의 작용성을 변형시키고, 상기 변형은 단계 (b) 전 또는 후에 발생하여 분기점 분자로부터 절단된 고분자는 적어도 하나의 화학적으로 변형된 말단을 포함하는 초기 고분자를 포함한다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 화학적 변형은 결합되지 않은 말단의 작용화 후에 고분자의 결합되지 않은 말단에 존재할 수 있는 어느 보호기의 제거를 포함하는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서,

고분자의 화학적 변형은 단계 (b) 전에 발생하는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

고분자의 화학적 변형은 단계 (b) 후에 발생하는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

하나 이상의 막 여과 단계를 사용하여, 컨쥬게이트 또는 이의 유도체 및 초기 고분자, 시약 및 부산물을 함유하는 고분자 혼합물을, 존재하는 적어도 하나의 초기 고분자, 시약 및 부산물의 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트 또는 이의 유도체의 거부 반응을 갖는 반-침투성 막과 접촉시켜 잔존물(retentate)에서 컨쥬게이트 또는 이의 유도체 중 하나 및 적어도 하나의 초기 고분자, 시약 및 부산물의 농도 비율을 증가시킴으로써, 초기 고분자, 시약 및 부산물로부터 컨쥬게이트 또는 이의 유도체를 정제하는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

추가 용매를 잔존물에 가하고 막을 통해 침투하여 희석여과에 의해 초기 고분자, 부산물 또는 과량의 시약을 더 제거하는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

추가 용매는 반응 용매와 동일한 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 9

제 1항에 있어서,

추가 용매는 반응 용매와 동일하지 않고, 고분자 생성물은 회석여과를 통해 용매에 용해된 것을 유지하는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 10

제 1항에 있어서,

초기 고분자는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리부틸렌 옥사이드 및 이들 중 어느 것의 블록 공중합체, 폴리프로필렌 옥사이드와 폴리에틸렌 글리콜의 폴리프로필렌 옥사이드 블록 공중합체, 폴리디메틸실옥산 (PDMS), 폴리부타디엔 및 폴리이소프렌, 카복실산으로 끝나는 고분자를 생성하기 위해 과량의 디-산과 함께, 또는 아미노/히드록실 기로 끝나는 고분자를 생성하기 위해 디-아민/디올과 함께 형성된 나일론 및 폴리에스터, 및 폴리에틸렌 설파이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 11

제 1항에 있어서,

초기 고분자와 분기점 분자 사이의 결합은 포스페이트 에스터, 실릴 에테르, 아세탈을 포함하는 결합인 에테르, 에스터 및 아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 12

제 1항, 제 2항 및 제 4항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

막은 고분자 막인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 13

제 1항, 제 2항 및 제 4항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

막은 세라믹 막인, 헤테로이작용성 고분자의 제조방법.

청구항 14

하기 단계를 포함하는 단분산 고분자의 제조방법:

(a) 용매에 녹인 과량의 초기 고분자를 분기점 분자와 반응시켜 적어도 초기 고분자, 및 각 고분자 분자가 분기점 분자에 결합된 말단 및 적어도 하나의 결합되지 않은 말단을 갖는 분기점 분자에 공유결합된 적어도 2개의 고분자 분자를 포함하는 컨쥬게이트를 함유하는 고분자 혼합물을 형성하는 단계;

(b) 고분자 혼합물을 초기 고분자의 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트의 거부 반응을 갖는 반-침투성 막과 접촉시켜 잔존물(retentate)에서 컨쥬게이트와 초기 고분자의 농도 비율을 증가시키는 단계; 및

(c) 컨쥬게이트의 분기점 분자로부터 고분자를 절단하는 단계;

여기서 컨쥬게이트의 고분자 분자의 적어도 하나의 결합되지 않은 말단은 고분자에 추가 단량체 또는 고분자 단위를 가하여 화학적으로 변형시키고, 상기 변형은 단계 (b) 전 또는 후에 발생하여 분기점 분자로부터 절단된 고분자는 적어도 하나의 화학적으로 변형된 말단을 포함하는 초기 고분자를 포함한다.

청구항 15

제 14항에 있어서,

상기 화학적 변형은 컨쥬게이트 내에 존재하는 고분자의 결합되지 않은 말단이 다른 고분자 또는 단량체 단위와 반응한 후 결합되지 않은 말단에 존재할 수 있는 어느 보호기의 제거를 포함하는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 16

제 14항에 있어서,

고분자의 화학적 변형은 단계 (b) 전에 발생하는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 17

제 14항에 있어서,

고분자의 화학적 변형은 단계 (b) 후에 발생하는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 18

제 14항에 있어서,

하나 이상의 막 여과 단계를 사용하여, 컨쥬게이트 또는 이의 유도체 및 초기 고분자, 시약 및 부산물을 함유하는 고분자 혼합물을, 존재하는 적어도 하나의 초기 고분자, 시약 및 부산물의 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트 또는 이의 유도체의 거부 반응을 갖는 반-침투성 막과 접촉시켜 잔존물(retentate)에서 컨쥬게이트 또는 이의 유도체 중 하나 및 적어도 하나의 초기 고분자, 시약 및 부산물의 농도 비율을 증가시킴으로써, 초기 고분자, 시약 및 부산물로부터 컨쥬게이트 또는 이의 유도체를 정제하는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 19

제 14항에 있어서,

추가 용매를 잔존물에 가하고 막을 통해 침투하여 회석여과에 의해 초기 고분자, 부산물 또는 과량의 시약을 더 제거하는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 20

제 19항에 있어서,

추가 용매는 반응 용매와 동일한 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 21

제 14항에 있어서,

추가 용매는 반응 용매와 동일하지 않고, 고분자 생성물은 회석여과를 통해 용매에 용해된 것을 유지하는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 22

제 14항에 있어서,

초기 고분자는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리부틸렌 옥사이드 및 이들 중 어느 것의 블록 공중합체, 폴리프로필렌 옥사이드와 폴리에틸렌 글리콜의 폴리프로필렌 옥사이드 블록 공중합체, 폴리디메틸실옥산(PMDS), 폴리부타디엔 및 폴리이소프렌, 카복실산으로 끝나는 고분자를 생성하기 위해 과량의 디-산과 함께, 또는 아미노/히드록실 기로 끝나는 고분자를 생성하기 위해 디-아민/디올과 함께 형성된 나일론 및 폴리에스터, 및 폴리에틸렌 설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 23

제 14항에 있어서,

초기 고분자와 분기점 분자 사이의 결합은 포스페이트 에스터, 실릴 에테르, 아세탈을 포함하는 결합인 에테르, 에스터 및 아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 24

제 14항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서,
막은 고분자 막인, 단분산 고분자의 제조방법.

청구항 25

제 14항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서,
막은 세라믹 막인, 단분산 고분자의 제조방법.

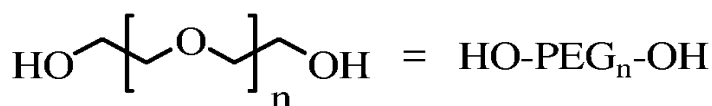
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 고분자의 합성에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 헤테로이작용성 고분자(heterobifunctional polymers) 및 좁은 단분산 분자량 분포를 갖는 고분자의 합성, 및 이러한 고분자의 합성에 대한 막의 적용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)라고도 불리우는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG, 화학식 1)과 같은 고분자는 생물학과 의학(Haag and Fratz (2006) *Angewandte Chemie Int. Ed.* 45, 1198-1215), 및 유기합성(Gravert and Janda (1997) *Chemistry Reviews*, 97, 489-509)의 분야에서 이들의 광범위한 적용으로 인해 관심이 크다.



[0003]
[0004] 화학식 1 - 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 분자의 구조. $n=1, 2, 3, \dots, n$.

[0005] PEG(여기에서, PEG가 언급될 때마다, 이것은 어느 분자량의 이러한 고분자를 의미한다)는 생명공학 및 의학 적용에서 매력적인 여러 가지 특성을 가진다. 이것은 수용성, 무독성, 주로 비-면역원성이며, 다른 분자에 공유결합되었을 때, 결과로 생긴 컨쥬게이트는 다른 이화학적 특성을 나타내고, 종종 약물의 향상된 약리학적 특성을 야기한다. PEG와 같은 고분자들, 및 폴리프로필렌 글리콜, 폴리부틸렌 옥사이드 및 이들의 블록 공중합체와 같은 다른 고분자들을 사용하여 초분자(supramolecular) 약물-전달 시스템 뿐만 아니라, 고분자-단백질 및 약물-고분자 컨쥬게이트를 생성할 수 있다(Pasut and Veronese (2009) *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61, 1177-1188; Haag and Fratz (2006), *Angewandte Chemie Int. Ed.* 45, 1198-1215). US 특허 4,179,337은 PEG에 결합된 단백질의 혈액 순환 수명의 향상을 기재하고 (페길화(PEGylation)라고 불리는 기술), 반면 Haag 및 Fratz (2006), *Angewandte Chemie Int. Ed.* 45, 1198-1215,는 승인받은 또는 현재 임상시험 중인 여러 가지 고분자-단백질 약물을 검토하고 있다. 불용성 약물 탁술의 페길화는 이의 독성 프로파일이 여전히 유지되는 수용성 컨쥬게이트를 생성하였다(Greenwald et al. (1995), *Journal of Organic Chemistry*, 60, 331-336). 페길화된 리포솜에서 항암 약물 독소루비신(DOX)의 캡슐화는 암세포에 DOX 전달을 향상시키고 더 유리한 독성 프로파일을 허용하는 것으로 나타내었다(Strother and Matei (2009), *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 5, 639-650).

[0006] 또한, PEGs는 펩티드, 올리고뉴클레오타이드, 올리고당(oligosaccharides), 및 소분자와 같은 여러 가지 관련 분자의 합성에서 가용성 고분자 지지체로서 사용된다. Gravert 및 Janda (1997), *Chemistry Reviews*. 97, 489-509,는 고분자, 화학, 및 액체 상 유기 합성에서 사용된 분리 및 정제 방법을 검토한다.

[0007] 상기 언급된 모든 적용이 개발됨으로써, 2개의 중요한 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는 PEGs, 및 다른 고분자들이 필요하다는 것이 명백하다: (i) 혼합물 대신 단일 분자량 실체물(entity)의 완전한 특성을 허용하고, 잘 정의된 물리적 특성을 부여하는, 단분산 분자량 (MW) 분포 (Hunter and Moghimi (2002), *Drug Discovery Today* 7(19), 998-1001; French et al., (2009), *Angewandte Chemie Int. Ed.* 48, 1248-1252; Greco and Vicent

(2009), *Advanced Drug Delivery Reviews* 61, 1203-1213), 및; (ii) 다른 화학종 사이의 가교-결합 뿐만 아니라 다른 분자들 (단백질, 펩티드, 올리고뉴클레오타이드, 소분자 약물, 리포좀, 및 다른 것)에 대한 효율적인 결합을 허용하는, 이의 말단 위치에 있는 다른 작용기들 (화학식 2).

X-PEG_n-Y

[0008]

[0009]

화학식 2 - 헤테로이작용성 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 분자의 구조. n=1, 2, 3.....n.

[0010]

PEG의 히드록실 중 하나를 대체하기 위해 사용된 일반적인 작용기(X, Y, 화학식 2)는 알데히드, 카복실레이트, 트리플루오로설포네이트, 티올, 클로라이드, 카복시 석신이미딜 에스터, p-니트로페닐카보네이트, 벤조트리아졸 카보네이트 및 기술분야에서 숙련된 자에게 알려진 다른 것들을 포함한다.

[0011]

헤테로이작용성 PEGs는 종종 합성하는데 어렵다. 가장 일반적인 에틸렌 옥사이드의 옥시-음이온 개시된 개환중합반응(Oxy-anion initiated ring-opening polymerisation)은 하나의 말단에서 상대적으로 불활성 메톡시와 광범위한 MW 분포를 갖는 헤테로이작용성 PEGs를 생성한다. 이 방법은 광범위하게 사용되어 왔고, 여러 가지 단점이 기술분야에서 숙련된 자에게 알려져 있으며 어느 곳이나 기재되어 있다(Bentley et al. (2002), US6,448,369B1). PEG를 동 물량의 시약과 반응시키면 디-, 모노- 및 반응하지 않은 PEG의 혼합물을 야기하고, 이는 지루한 정제를 필요로 한다. 디-, 모노- 및 반응하지 않은 종들 사이의 화학적 및 물리적 특성의 차이의 감소로 인해, PEG의 MW가 증가할수록 정제는 점점 더 도전적이 된다. Huang (1992) *Journal of Applied Polymer Science* 46, 1663-1671; 및 Huang and Hu (1993) *Journal of Applied Polymer Science* 47, 1503-1511는 출발물질로 PEG를 사용한 기술을 통해 여러 가지 헤테로작용화된 PEGs의 합성을 기재하고, 반응시킨 물질을 PVA에 그래프트시킴으로써 침전 과정은 분리 및 정제를 위해 사용될 수 있다. 또한, 다른 합성 방법과 함께 크로마토그래피 방법은 헤테로작용성 PEGs의 합성에 적용되었다 (Zalipsky (1993) *Bioconjugate Chemistry* 4, 296-299; Phillips and Snow (1994) 5,298,410). US 6,448,369 B1은 촉매 수소화분해(catalytic hydrogenolysis) 또는 산/촉매화된 가수분해에 의한 온화한 조건 하에 제거될 수 있는 벤질옥시-PEG-OH 또는 아릴메틸 옥시 기를 이용하여 중간체 또는 최종 크로마토그래피 방법을 피하고 에테르 침전에 의해 중간체 분리를 수행하는 방법을 기재한다. 그러나, 출발물질에 수반된 제한 조건은 수행될 수 있는 합성 조작을 제한하고, 출발물질로부터 생기는 PEG 불순물을 도입한다.

[0012]

단분산 PEGs의 제조는 수렴 경로에서 단일 분자 조성을 갖는 신중한 짧은 PEG 올리고머의 순차적 결합에 의해 더 긴 사슬로 수행되었다 (Ahmed and Tanaka, (2004) *J. Org. Chem.*, vol. 71, pages 9884-9886; French et al., (2009) *Angewandte Chemie Int. Ed.* 48, 1248-1252). 이 방법은 헤테로이작용성 PEGs의 제조시 몇몇 문제점을 공유하며, 특히 분자량이 증가할수록 반응물로부터 생성물을 분리하기가 점점 어려워진다. 또한, 중요한 에테르화 반응에서 PEG 올리고머의 근접-화학양론(near-stoichiometric) 조합을 이용하여 정제의 어려움을 최소화시키기 위한 필요는 반응이 완료되는데 강요하지 않을 수 없음을 의미한다. 추가적으로, PEG 알콕사이드 친핵체(nucleophile)로부터 에틸렌 옥사이드 단위의 기본적 탈중합 (basic depolymerisation) 및 상응하는 비닐 에테르에 대한 PEG 설포네이트의 제거와 같은 출발물질의 부반응 (Loiseau et al., (2004), *J. Org. Chem.*, vol. 69, pages 639-647)은, 수율과 생성물 순도를 더 감소시켰다.

[0013]

막 공정은 분리 과학 분야에서 잘 알려져 있으며, 액체 및 기체 상에서 변화하는 분자량의 종의 분리의 범위에 적용될 수 있다 (참조, "Membrane Technology" in Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4th Edition 1993, Vol 16, pages 135-193). 나노여과(Nanofiltration)는 막의 기공이 0.5-5 nm 범위인 막을 이용한 막 공정이고, 200-3,000 달톤의 분획 분자량(MW cutoffs)을 가진다. 나노여과는 수용성 액체의 여과에 광범위하게 적용되었으나, 적당한 용매의 부족으로 인해 안정한 막은 유기용매에서 용질의 분리에 광범위하게 적용되지 못하였다. 한외여과막(Ultrafiltration membranes)은 일반적으로 3,000 내지 1,000,000 달톤 범위의 분획 분자량을 가진다. 최근 P. Vandezande, L.E. M. Gevers and I. F. J. Vankelecom *Chem. Soc. Rev.*, (2008), Vol 37, pages 365-405에 보고된 바와 같이, 막의 새로운 종류가 대부분 어려운 용매에서 안정한 것으로 개발되었다. 이들은 고분자 막 또는 세라믹 막, 또는 혼합된 무기/유기 막일 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 본 발명의 목적은 헤테로이작용성 고분자(heterobifunctional polymers)의 향상된 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0015] 또한, 본 발명의 목적은 단분산 고분자 또는 좁은 분자량 분포를 갖는 고분자의 향상된 제조방법을 제공하는 것이다.
- 과제의 해결 수단**
- [0016] **발명의 간단한 개요**
- [0017] 본 발명은 헤테로이작용성 고분자, 및 좁은 단분산 분자량(MW) 분포를 갖는 고분자의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 고분자/분기점(branch point) 분자 컨쥬게이트를 합성하고, 컨쥬게이트의 고분자 분자의 유리 "결합되지 않은(unbound)" 말단을 작용화시키거나 또는 반응 용매에서 수행된 하나 이상의 반응에 의해 추가 단량체 또는 고분자 단위와 반응시킨다. 반응 사이에서 반응 부산물 및 과량의 시약으로부터 컨쥬게이트의 분리는 유기용매를 사용하여 반응 후 혼합물의 회석여과(diafiltration)에 의해 적어도 하나의 반응을 수행하고, 유기용매에서 안정한 막을 이용하여 적어도 하나의 반응 부산물 또는 과량의 시약에 대한 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트의 거부 반응을 제공한다.
- [0018] 따라서, 첫 번째 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 헤테로이작용성 고분자, 및/또는 좁은 단분산 분자량 분포를 갖는 고분자의 제조방법을 제공한다:
- [0019] (a) 용매에 녹인 과량의 초기 고분자를 분기점 분자와 반응시켜 적어도 초기 고분자, 및 각 고분자 분자가 분기점 분자에 결합된 말단 및 적어도 하나의 결합되지 않은 말단을 갖는 분기점 분자에 공유결합된 적어도 2개의 고분자 분자를 포함하는 컨쥬게이트를 함유하는 고분자 혼합물을 형성하는 단계;
- [0020] (b) 고분자 혼합물을 초기 고분자의 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트의 거부 반응을 갖는 반-침투성 막과 접촉시켜 잔존물(retentate)에서 컨쥬게이트와 초기 고분자의 농도 비율을 증가시키는 단계; 및
- [0021] (c) 컨쥬게이트의 분기점 분자로부터 고분자를 절단하는 단계;
- [0022] 여기서 컨쥬게이트의 고분자 분자의 적어도 하나의 결합되지 않은 말단은 고분자의 결합되지 않은 말단의 작용성을 변형시키거나 또는 고분자에 추가 단량체 또는 고분자 단위를 가하여 화학적으로 변형시키고, 상기 변형은 단계 (b) 전 또는 후에 발생하여 단계 (c)에서 분기점 분자로부터 절단된 고분자는 적어도 하나의 화학적으로 변형된 말단을 포함하는 초기 고분자를 포함한다.
- [0023] 특정 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 헤테로이작용성 고분자의 제조방법을 제공한다:
- [0024] (a) 용매에 녹인 과량의 초기 고분자를 분기점 분자와 반응시켜 적어도 초기 고분자, 및 각 고분자 분자가 분기점 분자에 결합된 말단 및 적어도 하나의 결합되지 않은 말단을 갖는 분기점 분자에 공유결합된 적어도 2개의 고분자 분자를 포함하는 컨쥬게이트를 함유하는 고분자 혼합물을 형성하는 단계;
- [0025] (b) 고분자 혼합물을 초기 고분자의 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트의 거부 반응을 갖는 반-침투성 막과 접촉시켜 잔존물(retentate)에서 컨쥬게이트와 초기 고분자의 농도 비율을 증가시키는 단계; 및
- [0026] (c) 컨쥬게이트의 분기점 분자로부터 고분자를 절단하는 단계;
- [0027] 여기서 컨쥬게이트의 고분자 분자의 적어도 하나의 결합되지 않은 말단을 반응시켜 고분자의 결합되지 않은 말단의 작용성을 화학적으로 변형시키고, 상기 변형은 단계 (b) 전 또는 후에 발생하여 단계 (c)에서 분기점 분자로부터 절단된 고분자는 다른 작용성을 갖는 적어도 하나의 말단을 포함하는 초기 고분자를 포함한다.
- [0028] 추가 특정 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 좁은 단분산 분자량 분포를 갖는 고분자의 제조방법을 제공한다:
- [0029] (a) 용매에 녹인 과량의 초기 고분자를 분기점 분자와 반응시켜 적어도 초기 고분자, 및 각 고분자 분자가 분기점 분자에 결합된 말단 및 적어도 하나의 결합되지 않은 말단을 갖는 분기점 분자에 공유결합된 적어도 2개의 고분자 분자를 포함하는 컨쥬게이트를 함유하는 고분자 혼합물을 형성하는 단계;
- [0030] (b) 고분자 혼합물을 초기 고분자의 거부 반응보다 더 큰 컨쥬게이트의 거부 반응을 갖는 반-침투성 막과 접촉

시켜 잔존물(retentate)에서 컨쥬게이트와 초기 고분자의 농도 비율을 증가시키는 단계; 및

(c) 컨쥬게이트의 분기점 분자로부터 고분자를 절단하는 단계;

여기서 컨쥬게이트의 고분자 분자의 적어도 하나의 결합되지 않은 말단은 고분자의 결합되지 않은 말단에 추가 단량체 또는 고분자 단위의 첨가에 의해 화학적으로 변형되고, 상기 변형은 단계 (b) 전 또는 후에 발생하여 단계 (c)에서 분기점 분자로부터 절단된 고분자는 단분산이고 좁은 분자량 분포를 갖는 변형된 고분자를 포함한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 반응 및 분리 단계를 개략적으로 나타낸다.

도 2는 HO-PEG₄₄-NH₂의 합성을 개략적으로 나타낸다.

도 3은 제안된 발명의 일반적인 개략도를 나타낸다.

도 4는 단분산 PEG의 합성을 제공하는 제안된 발명의 추가 실시예의 일반적인 개략도를 나타낸다.

도 5는 OSN 장치의 개략도를 나타낸다.

도 6은 HO-PEG₄₄-Phth (실시예 1)의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다: CDCl₃ (꼭대기), CDCl₃ + 5 % v/v TFA 무수물 (바닥).

도 7은 HO-PEG₄₄-NH₂ (실시예 2)의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다: CDCl₃ (꼭대기), CDCl₃ + 5 % v/v TFA 무수물 (바닥).

도 8은 HO-PEG₄₄-N₃ (실시예 3)의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다: CDCl₃ (꼭대기), CDCl₃ + 5 % v/v TFA 무수물 (바닥).

도 9는 과량의 PEG의 제거를 나타내는 OSN 분리의 GPC(gel permeation chromatography) 크로마토그램을 나타낸다: 1, PhSi-(O-PEG₄₄-OH)₃, 실시예 1, 단계 1, a) feed, b) pure; 2, 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OH)₃, 실시예 2 및 3, 단계 1, a) feed, b) pure; t_r= ~11.7 min에서 용출된 분기 생성물 (~6000 g mol⁻¹), 및 t_r= ~13 min에서 과량의 PEG (~2000 g mol⁻¹). 조건: 용매, NMP; T= 100 °C; 검출, RI.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 명세서에 사용된 용어 "헤테로이작용성(heterobifunctional)"은 하나의 말단에 하나의 작용기 및 적어도 다른 하나의 말단에 다른 작용기를 갖는 선형 또는 분기형 고분자를 나타낸다.

본 명세서에 사용된 용어 "단분산(mono-disperse)"은 동일한 분자량을 갖는 선형 또는 분기형 고분자를 나타낸다.

본 명세서에 사용된 용어 "초기 고분자(initial polymer)"는 선형 또는 분기형일 수 있는 고분자 출발물질을 나타낸다.

본 명세서에 사용된 용어 "분기점 분자(branch point molecule)"는 적어도 2 반응성 부분과 초기 고분자의 말단에 공유결합하는 능력을 갖는 다작용성 유기 분자를 나타낸다.

본 발명의 하나의 실시예에서, 본 발명의 초기 고분자는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리부틸렌 옥사이드, 및 이의 블록 공중합체로부터 선택될 수 있다.

추가 실시예에서, 초기 고분자는 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), PPO와 PEG의 블록 공중합체, 폴리디메틸실록산 (PDMS), 폴리부타디엔 및 폴리이소프렌, 카복실산으로 끝나는 고분자를 생성하기 위해 과량의 디-산과 함께, 또는 아미노/히드록실 기로 끝나는 고분자를 생성하기 위해 디-아민/디올과 함께 형성된 나일론 및 폴리에스터, 및 폴리[에틸렌 설파이드] 중으로부터 선택될 수 있다.

또한, 초기 고분자는 구조식 X-고분자-X를 갖는 어느 고분자일 수 있으며, 여기서 X는 카복실레이트, 아민, 티

올 또는 어느 기타 잘 알려진 반응성 실재물 (entity)일 수 있다.

[0041]

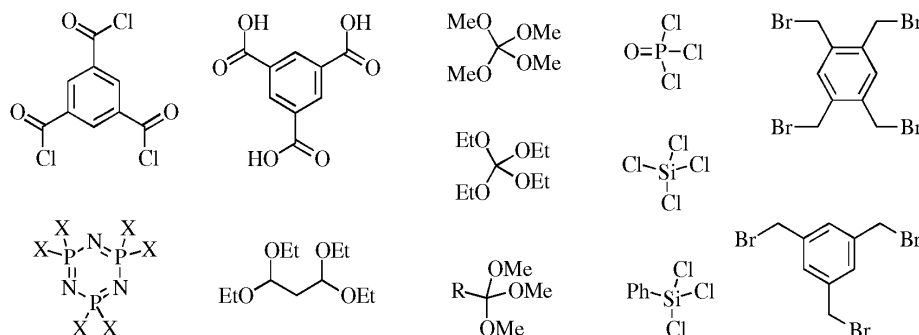
특정 실시예에서, 초기 고분자는 PEG이다.

[0042]

본 발명의 추가 실시예에서, 도 1에 나타난 바와 같이, 초기 고분자는 과량의 분기점 분자와 반응하여 막 여과에 의해 과량의 선형 초기 고분자로부터 정제될 수 있는 분기점 분자에 공유결합된 적어도 2개의 고분자 분자를 포함하는 컨쥬게이트의 합성을 허용한다. 도 1에서, R은 -H, 메톡시, 벤질, 또는 어느 기타 히드록실 보호기를 나타내고, R₁은 히드록실 또는 어느 기타 반응성 작용기를 나타내고, A는 분기점 분자를 나타내고, 적어도 2 반응성 부분 및 초기 고분자에 공유결합하는 능력을 갖는 다작용성 유기분자이고, 및 2 내지 n의 값을 갖는 c는 분기의 수를 나타내고, 2는 2-팔(arm) 분기형 분자, 3은 3-팔 분기형 분자 등을 나타낸다. 분기점 분자에 초기 고분자 분자를 공유결합하기 위해 사용된 화학은 기술분야에서 숙련된 자에게 잘 알려져 있으며, 아마이드, 에스터, 에테르, 실릴 에테르, 및 다른 것을 포함한다.

[0043]

본 발명의 분기점 분자는 기술분야에서 알려진 다작용성 유기 분자의 매우 큰 군으로부터 선택될 수 있으며, 하기 구조의 예를 포함하나 이에 한정되지 않는다:



[0044]

[0045]

실시예에서, 방법은 헤테로이작용성 고분자의 제조 방법이다. 이러한 실시예에서, 컨쥬게이트의 고분자의 결합되지 않은 말단에 존재하는 어느 보호기는 제거된다. 일단 어느 보호기가 제거되면, 또는 보호기가 존재하지 않는다면, 고분자의 결합되지 않은 말단은 이의 작용성을 변경하기 위해 반응하여 변형된 고분자를 제공하고, 분기점 분자로부터 절단되었을 때, 분기점 분자에 결합된 말단에 존재하는 결합되지 않은 말단에서 다른 작용성을 갖는 헤테로이작용성 고분자이다. 일단 분기점 분자로부터 절단되어 최종 헤테로이작용성 고분자 생성물을 얻으면, 고분자는 더 변형될 수 있다.

[0046]

추가 실시예에서, 방법은 단분산 고분자 또는 좁은 분자량 분포를 갖는 고분자의 제조 방법이다. 이러한 실시예에서, 컨쥬게이트의 고분자의 결합되지 않은 말단은 반응하여 존재할 수 있는 어느 보호기를 제거할 수 있다. 일단 어느 보호기가 제거되면, 또는 보호기가 존재하지 않는다면, 결합되지 않은 말단은 다른 고분자 또는 단량체 단위와 반응하여 컨쥬게이트의 고분자 분자의 길이를 확장한다. 과량의 고분자 또는 단량체 단위의 사용은 반응을 강제로 완료시키고, 그래서 생성물 컨쥬게이트는 출발물질의 좁은 분자량 분포 또는 단분산을 유지한다.

[0047]

고정된 길이의 초기 고분자를 이용하여 더 고정된 길이의 고분자에 결합되지 않은 말단의 결합(coupling)은 분기점 분자로부터 절단하여 단분산 고분자의 형성을 가져올 수 있다.

[0048]

실시예에서, 고분자의 화학적 변형은 단계 (b) 전에 발생한다.

[0049]

대안적 실시예에서, 고분자의 화학적 변형은 단계 (b) 후에 발생한다.

[0050]

작용화되거나 또는 탈보호된 컨쥬게이트는 추가 막 분리 또는 액체-액체 추출, 크로마토그래피 및 다른 것과 같은 기타 종래 및 알려진 정제 방법을 이용하여 정제될 수 있다. 합성 방법은 원하는 생성물이 얻어질 때까지 반복될 수 있다.

[0051]

분기점 분자로부터 고분자 사슬의 절단을 수행하여 유리 결합되지 않은 말단 끝에 만들어진 어느 변형을 가진 초기 고분자를 실질적으로 생성한다. 분기점 분자로부터 고분자를 분리하기 위해 사용된 절단 반응의 선택은 합성하기를 원하는 생성물에 따르고, 편의에 따라 합성 방법의 끝에서 또는 어느 단계에서 수행될 수 있다.

[0052]

추가 실시예에서, HO-PEG₄₄-NH₂를 제조하기 위한 합성 방법은 도 2에 나타낸다. 과량의 PEG (평균 MW= ~2,000 달톤, n= 44)는 벤젠-1,3,5-트리카보닐 트리클로라이드와 반응한다. 그 다음, 결과로 생긴 고분자량 분기형 벤젠-

1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OH)₃을 용매 안정한 나노여과 막을 이용하여 과량의 PEG로부터 정제한다. 유리 히드록실 말단의 작용화 및 분기점 분자로부터 절단은 이미 보고되고 기술분야에서 숙련된 자에게 잘 알려진 화학에 의해 이루어진다.

[0053] 본 발명의 추가 실시예는 도 3에 나타낸다. 이 실시예의 생성물은 분기형 고분자, 단분산 또는 좁은 분자량 분포를 갖는 선형 고분자, 및 헤테로이작용성 고분자를 포함하고, 이들 모두는 단백질, 약물, 기타 고분자, 펩티드, 올리고뉴클레오타이드, 및 다른 것들과 같은 기타 부분과 함께 결합될 수 있다. 도 3에서, A는 분기점 분자를 나타내고, HZ-고분자-ZH는 초기 고분자를 나타내며, (1) 및 (2)는 각각 컨쥬게이트 및 작용화된 말단을 갖는 선형 생성물 고분자를 나타내고, (1)은 c=n인 경우 n-팔 고분자이나 이에 한정되지 않는다. X 및 Y는 동시에 또는 독립적으로 히드록실, 메톡시, 아민, 아지드, 카복실산 및 다른 작용기를 나타낼 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0054] 기타 적당한 작용기 X 및/또는 Y는 하기의 것을 포함한다:

[0055] 아민옥시(예를 들어, PEG-ONH₂) 또는 알데히드(예를 들어, PEG-OCH₂CHO), 이들 모두 온화한 산 pH 및 낮은 농도에 서로 반응하여 옥심 에테르를 얻을 수 있고(예를 들어, PEG-ONH=CH-CH₂-OPEG);

[0056] 아세틸렌(예를 들어, 프로파길 에테르, PEG-OCH₂-CCH)은 아지드와 결합하여 Cu(I) 촉매의 존재 하에 트리아졸을 얻고;

[0057] 포스핀 시약은 아지드와 함께 Staudinger 결합하고;

[0058] 아다만틸 에테르(작고 둥근 탄화수소 케이지) 또는 베타-시클로텍스트린(기름진 중심 구멍을 갖는 시클릭 글루코오스 헵타머)는 가교-결합 PEGs에 사용된 매우 단단한 함유 복합체를 형성하고;

[0059] PEG 말단 OH 또는 NH₂와 함께 응축될 수 있는 하나의 카복실산을 갖는 쉽게 이용할 수 있는 소분자인 비오틴(비타민 H)은, 스트렙타비딘/아비딘과 함께 엄청나게 단단한 복합체를 형성하고, 예를 들어 아크릴레이트와 축합하고, 또는 파라-클로로메틸 스티렌과 함께 에테르화하는 생체적합성 가교-결합하는 고분자 단량체에 매우 통상적으로 사용된다.

[0060] 이러한 작용기는 수용체 인지 또는 생물물리학적 연관(biophysical association)을 위한 또는 약물에 결합을 위한 생체분자(펩티드, 올리고뉴클레오타이드, 당, 인지질)에 결합하기 위해 사용될 수 있다.

[0061] 추가 실시예에서, X 및 Y는 하기 작용기로부터 선택될 수 있다:

X	Y	X	Y
MeO	OH	BocNH	NH ₂
MeO	NH ₂	BocNH	OH
HO	NH ₂	N ₃	NH ₂
HO	N ₃	FmocNH	COOH
COOH	N ₃	HS	COOH
MeO	SH	NHS ester	BocNH
MeO	COOH	NH ₂	COOH
HO	SH	MAL	NH ₂

[0062]

[0063] 여전히 본 발명의 추가 실시예에서, 초기 고분자는 과량의 분기점 분자와 반응하여, 막 여과에 의해 과량의 초기 고분자로부터 정제될 수 있는 컨쥬게이트를 합성한다. 이후, 고분자 사슬은 초기 고분자로부터 동일한 또는 다른 고분자를 이용하여 연속적인 결합(coupling)/탈보호 반응을 통해 확장될 수 있다. 반응 사이에서 반응 부산물 및 과량의 시약으로부터 성장하는 고분자의 분리는 적어도 하나의 회석여과에 의한 반응으로 수행될 수 있다. 원하는 고분자 MW를 얻기 위해 탈보호/결합 반응의 주기가 수행될 수 있다. 사슬 확장에 사용된 화학은 보고되어 있고 기술분야에서 숙련된 자에게 알려져 있다(French *et al.*, (2009), *Angewandte Chemie Int. Ed.* 48, 1248-1252). 편의에 따라 (예를 들어, 생분해성이 증가된 고분자를 얻기 위해, 또는 pH 조절된 응축에 스페이서를 도입하기 위해), 카복실 또는 포스페이트 에스터, 아민 및 아세탈 결합과 같은 사슬 확장을 위해 기타 결합이 사용될 수 있다. 사슬 확장 후에, 헤테로이작용성 고분자를 합성하기 위해, 고분자는 분기점 분자로부터 절단될 수 있거나 또는 작용화될 수 있다. 사슬 확장에 사용된 적어도 하나의 고분자가 초기 고분자와 다를 경

우, 블록 공-중합체가 형성될 수 있음이 명백하다. 도 4는 단분산 PEG의 합성에 대한 이 실시예를 설명하고, 여기서 RO-PEG_n-R_i는 출발 PEG를 나타내고 (예를 들어, 육각(hexagol) (헥사에틸렌 글리콜)과 같은 단분산 PEG), A는 분기점 분자를 나타내고, (3)은 PEG 컨쥬게이트이고, (5)는 사슬 확장된 단분산 PEG이고, (4)는 작용화된 PEG 컨쥬게이트이고, 및 (6)은 사슬 확장된 작용화된 PEG이다.

[0064] 추가 실시예에서, 희석여과에 사용된 용매는 희석여과 전에 즉시 반응에 사용된 용매와, 또는 희석여과 후에 반응에 필요한 용매와 다를 수 있다. 희석여과에 사용된 용매는 용액 내 고분자 및/또는 작용화된 고분자를 유지해야 한다.

[0065] 본 발명에 사용하기 위한 적당한 막은 고분자 및 세라믹 막, 및 혼합된 고분자/무기 막을 포함한다. 막 거부 반응(membrane rejection) R_i은 기술분야에서 숙련된 자에 의해 알려진 일반적인 용어이고, 하기와 같이 정의된다:

$$R_i = \left(1 - \frac{C_{Pi}}{C_{Ri}} \right) \times 100\% \quad \text{eq. (1)}$$

[0066]

[0067] 여기서 C_{P,i} = 막을 통과한 액체인 침투물(permeate)에서 종 i의 농도, 및 C_{R,i} = 막을 통과하지 못한 액체인 잔존물(retentate)에서 종 i의 농도. 만일 R_(컨쥬게이트) > R_(적어도 하나의 반응 부산물 또는 시약)이면, 막이 발명에 적합한 것으로 이해할 것이다.

[0068] 본 발명의 막은 적어도 하나의 반응 부산물 또는 시약으로부터 고분자 생성물을 우선적으로 분리할 수 있는 분리층을 제공하는 어느 고분자 또는 세라믹 물질로부터 형성될 수 있다. 바람직하게는, 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF), 폴리설폰, 폴리에테르설폰, 폴리아크릴로니트릴, 폴리아미드, 폴리이미드, 폴리에테르이미드, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리아닐린, 폴리피롤, 폴리벤즈이미다졸 및 이의 혼합물을 포함하는, 정밀여과(microfiltration), 한외여과, 나노여과 또는 역삼투 막(reverse osmosis membranes)의 제조에 적합한 고분자 물질로부터 선택된 물질로부터 형성되거나 또는 선택된 물질을 포함한다. 막은 소결(sintering), 스트레칭(stretching), 트랙 에칭(track etching), 템플레이트 침출(template leaching), 계면중합(interfacial polymerisation) 또는 상전이(phase inversion)를 포함하여, 기술분야에서 알려진 어느 기술에 의해 제조될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 막은 반응 용매에서 이의 안정성을 향상시키기 위해 가교결합되거나 또는 처리될 수 있다. PCT/GB2007/050218은 본 발명에서 사용에 적합할 수 있는 막을 기재하고 있다.

[0069] 바람직한 측면에서, 막은 복합물질 및 비-다공성이고, 선택적으로 이의 침투층(permeable layer)은 폴리디메틸실옥산(PDMS)계 엘라스토머, 에틸렌-프로필렌 디엔(EPDM)계 엘라스토머, 폴리노보넬계 엘라스토머, 폴리옥테나머계 엘라스토머, 폴리우레탄계 엘라스토머, 부타디엔 및 니트릴 부타디엔 고무계 엘라스토머, 천연 고무, 부틸 고무계 엘라스토머, 폴리클로로프렌(네오프렌)계 엘라스토머, 에피클로로히드린 엘라스토머, 폴리아크릴레이트 엘라스토머, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF)계 엘라스토머, 폴리에테르블록 아미드(PEBAX), 폴리우레탄 엘라스토머, 가교결합된 폴리에테르, 계면중합에 의해 형성된 폴리아미드, 및 이의 혼합물을 포함하는 변형된 폴리실옥산계 엘라스토머로부터 선택된 물질로부터 형성되거나 또는 선택된 물질을 포함한다.

[0070] 여전히 더 바람직하게는, 막은 소결, 침출 또는 졸-겔 공정과 같은 기술분야에서 숙련된 자에게 알려진 어느 기술을 이용하여, 비제한적인 예로써 실리콘 카바이드(silicon carbide), 실리콘 옥사이드, 지르코늄 옥사이드, 티타늄 옥사이드, 또는 제올라이트와 같은 무기 물질로부터 제조된다.

[0071] 실시예

[0072] 모든 헤테로이작용성 생성물은 TFA 무수물에 의해 말단 아실화를 이용하여 특징지워졌다. ~10 mg을 CDCl₃ 내 0.5% TFA 무수물에 용해시키고, NMR (Jo et al. (2001). *Biomacromolecules*. 2, 255-261)로 분석하였다. 다른 사슬 말단으로부터 신호에 대한 TFA 아실화 말단의 낮은장 피크 적분(downfield peak integrals)의 비율은 전환(conversion) 및 순도를 평가한다 (변환되지 않은 (HO-PEG₄₄-OH)에 대한 단일작용화된 PEG의 %). 표 1은 모든

실시예에 대한 결과를 요약한다.

[0073] **실시예 1 - HO-PEG₄₄-Phth의 합성**

[0074] **단계 1 - Ph-Si-(O-PEG₄₄-OH)의 합성**

[0075] HO-PEG₄₄-OH (~2,000 g mol⁻¹, 14.4 g, 7.2 mmol)을 건조 톨루엔 (TOL) (4×20 ml)과 함께 공-증발시키고, 건조 디클로로메탄 (DCM) (25 ml)에 용해시켰다. 이미다졸 (0.230 g, 2.8 mmol)을 용액에 가하고, 실온에서 질소 대기 하에 교반하였다. 트리클로로페닐실란 (0.115 ml, 0.71 mmol)을 천천히 가하였다. 반응을 밤새도록 교반하고, 과량의 탈이온수(DI water) (3 ml, 15 min)로 중결시켰다. 반응 용액을 DCM (100 ml)으로 희석시킨 다음, 탈이온수 (100 ml)로 세척하였다. 수층을 DCM (100 ml)으로 더 추출하였다. 모아진 유기 분획을 탈이온수 (DI water) (200 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 증발건조시켜 조물질 (13.1 g)을 얻었다. OSN 정제를 위해 이것을 DCM에 재-용해시켰다. PCT/GB2007/050218에 기재된 대로 제조된 가교결합된 폴리이미드 막을 이용하여 OSN 정제를 수행하였다. 막은 압축된 세포에 붙인 51.4 cm² 원판으로 사용되었고, 여과는 10 bar에서 수행되었다 (OSN 장치의 개략도에 대한 도 5 참조). 신선한 DCM 용매를 가하고 HPLC 펌프를 이용하여 희석 여과를 제공하였다. 생성물을 12-15 희석여과 부피 (p= 7-8 atm, r.t.)로 세척하여 Ph-Si-(O-PEG₄₄)₃ (1.35 g, 31 %)를 얻었다. δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.46-3.89 (546H, m, 273×OCH₂), 3.96 (6H, t, J 4.0, 3×PhSiOCH₂), 7.36 (2H, t, J 7.4, Ph), 7.43 (1H, t, J 7.4, Ph), 7.68 (2H, d, J 7.7, Ph) ppm.

[0076] **단계 2 - Ph-Si-(O-PEG₄₄-OMs)₃의 합성**

[0077] Ph-Si-(O-PEG₄₄-OH)₃ (0.300 g, 0.05 mmol)을 건조 톨루엔 (TOL) (3×10 ml)과 함께 공-증발시키고, 건조 DCM (3 ml)에 용해시켰다. 실온에서 질소 대기 하에, 교반 용액에 먼저 트리에틸아민 (Et₃N) (0.045 ml, 0.30 mmol)을 가한 다음 천천히 메탄설폰일 클로라이드 (MsCl) (0.060 ml, 0.75 mmol)를 가하였다. 반응을 밤새도록 교반하고, 30분 동안 탈이온수 (0.500 ml)로 중결시켰다. 반응 용액을 DCM (100 ml)으로 희석시킨 다음, 탈이온수 (1×50 ml) 및 포화 aq. NaHCO₃ (50 ml)으로 세척하였다. 수층을 DCM (50 ml)으로 더 추출하였다. 모아진 유기 분획을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 증발건조시켜 Ph-Si-(O-PEG₄₄-OMs)₃ (0.192 g, 62 %)를 얻었다. δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.02 (9H, s, SO₂CH₃), 3.38-3.76 (546H, m, 273×OCH₂), 3.89 (6H, t, J 3.9, 3×PhSiOCH₂), 4.31 (6H, t, J 4.3, 3×CH₂OMs), 7.36 (2H, t, J 7.4, Ph), 7.43 (1H, t, J 7.4, Ph), 7.61 (2H, d, J 7.6, Ph) ppm.

[0078] **단계 3 - HO-PEG₄₄-Phth의 합성**

[0079] Ph-Si-(O-PEG₄₄-OMs)₃ (0.192 g, 0.03 mmol)을 건조 톨루엔 (TOL) (2×5 ml)과 함께 공-증발시키고, 건조 디메틸포름아미드(DMF) (20 ml)에 용해시켰다. 질소 대기 하에 교반 용액에 포타슘 프탈이미드(KPhth, 0.187 g, 10 mmol)를 가하고, 온도를 70℃로 올렸다. 3시간 후, 용액을 냉각시키고, DCM (100 ml)으로 희석시킨 다음, 탈이온수 (100 ml)로 세척하였다. 수층을 DCM (100 ml)으로 더 추출하였다. 모아진 유기 분획을 aq. NaHCO₃/Na₂CO₃ (200 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 감압 하에 농축시켰다. 그 다음, 이것을 얼음 욕조에서 냉각시키고, 교반용액에 디에틸 에테르 (~15 부피)를 천천히 가하여 조물질을 침전시키고, CDCl₃ (3×2 ml)로부터 증발시켰다 [우리는 Ph-Si-(O-PEG₄₄-OH)를 산성 조건 하에 빠르게 가수분해시켜 HO-PEG₄₄-Phth를 얻었다] (0.098 g, 52 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.44-3.82 [182H, m, CH₂OH + (90×OCH₂)], 3.89 (6H, t, J 3.9, 3×CH₂Phth), 7.71 (2H, dd, 2.0, Phth), 7.83 (2H, dd, 2.0, Phth) ppm.

[0080] 도 6은 HO-PEG₄₄-Phth의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다: CDCl₃ (꼭대기), 및 CDCl₃ + 5 % v/v TFA 무수물 (바닥).

[0081] **실시예 2 - HO-PEG₄₄-NH₂의 합성**

[0082] **단계 1 - 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OH)₃의 합성**

[0083] HO-PEG₄₄-OH (31.1 g, 15 mmol)을 건조 톨루엔 (TOL) (3×60 ml)과 함께 공-증발시키고, 건조 DCM (45 ml)에 용해시켰다. 실온에서 질소 대기 하에, 교반 용액에, 먼저 N-메틸 이미다졸(NMI) (0.720 ml, 9 mmol)을 가한 다음, DCM (2 ml)에 용해된 벤젠-1,3,5-트리카보닐 트리클로라이드 (0.420 g, 1.6 mmol)를 천천히 가하였다. 반응을 밤새도록 반응시키고, 30분 동안 과량의 탈이온수(DI water)로 종결시켰다. 용액을 DCM (400 ml)으로 희석시킨 다음, 반 포화 aq. NaHCO₃ (250 ml)로 세척하였다. 수층을 DCM (200 ml)으로 더 추출하였다. 모아진 유기 분획을 0.1 M HCl (600 ml)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 증발건조시켰다. OSN 정제를 위해 조물질 (28.8 g)을 DCM에 재-용해시켰다. PCT/GB2007/050218에 기재된 대로 제조된 가교결합된 폴리이미드 막을 이용하여 OSN 정제를 수행하였다. 막은 압축된 세포에 붙인 54 cm² 원판으로 사용되었고, 여과는 30 bar에서 수행되었다. 신선한 DCM 용매를 가하고 HPLC 펌프를 이용하여 희석여과를 제공하였다. 생성물을 12-15 희석 여과 부피 (p= 8 atm, r.t.)로 세척하여 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OH)₃ (4.63 g, 62 %)를 얻었다. δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.45-3.82 (540H, m, 270×OCH₂), 3.86 (6H, t, J 3.8, 3×CO₂CH₂CH₂O), 4.53 (6H, t, J 4.5, 3×CO₂CH₂), 8.86 (3H, s, Ar) ppm.

[0084] **단계 2 - 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OMs)₃의 합성**

[0085] 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OH)₃ (1.028 g, 0.16 mmol)을 건조 톨루엔 (TOL) (3×15 ml)과 함께 공-증발시키고, 건조 DCM (6 ml)에 용해시켰다. 실온에서 질소 대기 하에, 교반 용액에 먼저 Et₃N (0.136 ml, 0.98 mmol)을 가한 다음, MsCl (0.190 ml, 2.44 mmol)를 천천히 가하였다. 7시간 후, 반응을 30분 동안 탈이온수 (0.500 ml)로 종결시키고, DCM (150 ml)으로 희석하였다. 이를 반 포화 NaHCO₃ (1×150 ml), 탈이온수 (1×150 ml)로 세척하고, 수층을 DCM (300 ml)으로 더 추출하였다. 모아진 유기 분획을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 증발건조시켜 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OMs)₃ (0.96 g, 93 %)을 얻었다. δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.11 (9H, s, SO₂CH₃), 3.47-3.85 (528H, m, 264×OCH₂), 3.78 (6H, t, J 3.8, 3×OCH₂CH₂OMs), 3.88 (6H, t, J 3.9, 3×CO₂CH₂CH₂O), 4.40 (6H, t, J 4.4, 3×CH₂OMs), 4.55 (6H, t, J 4.6, 3×CO₂CH₂PEG), 8.88 (3H, s, Ar) ppm.

[0086] **단계 3 - 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-Phth)₃의 합성**

[0087] 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OMs)₃ (0.850 g, 0.13 mmol)을 건조 아세토니트릴 (MeCN) (3×10 ml)과 함께 공-증발시키고, 건조 DMF (60 ml)에 용해시켰다. 질소 대기 하에 교반 용액에 KPhth(0.740 g, 4 mmol)를 가하고, 온도를 70℃로 올렸다. 15시간 후, 용액을 냉각시키고, DCM (150 ml)으로 희석시킨 다음, 탈이온수 (1×150 ml)로 세척하였다. 수층을 DCM (150 ml)으로 더 추출하고, 모아진 유기 분획을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 감압 하에 농축시켰다. 교반된 조 용액을 얼음 욕조에서 냉각시키고, ~15 부피의 디에틸 에테르를 가하여 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-Phth)₃을 침전시켰다 (0.593 g, 68 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.48-3.85 (528H, m, 264×OCH₂), 3.89 (6H, t, J 3.9, 3×CO₂CH₂CH₂O), 3.93 (6H, t, J 3.9, 3×CH₂Phth), 4.56 (6H, t, J 4.6, 3×CO₂CH₂), 7.73-7.75 (6H, m, J 7.7, 3×Phth), 7.86-7.88 (6H, m, 3×Phth), 8.89 (3H, s, Ar) ppm.

[0088] **단계 4 - HO-PEG₄₄-NH₂의 합성**

[0089] 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-Phth)₃ (0.593 g, 0.09 mmol)을 건조 TOL (2×5 ml)과 함께 공-증발시키고, 에탄올릭 히드라진 수화물(ethanolic hydrazine hydrate) (6 ml, 10% v/v)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 12시간 동안 교반시킨 다음, 아세톤 (5 ml)을 가하여 종결시키고 15분 동안 교반하였다. 용액을 DCM (100 ml)으로 희석시키고, aq. NaCl (150 ml, 5% w/v)로 세척하였다. 수층을 DCM (2×100 ml)으로 더 추출하고, 모아진 유기 분획을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 진공 하에 증발시켰다. 결과로 생긴 조 생성물을 감압 하에 탈이온수 (3×2 ml)와 함께 공-증발시켜 HO-PEG₄₄-NH₂ (0.315 g, 58 %)를 얻었다. δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.15 (2H, b, CH₂NH₂), 3.41-3.87 (184H, m, 92×OCH₂).

[0090] 도 7은 HO-PEG₄₄-NH₂의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다: CDCl₃ (꼭대기), CDCl₃ + 5 % v/v TFA 무수물 (바닥); 순도는 꼭대기 스펙트럼에서 OCH₂에 대한 CH₂NH₂ 피크의 적분 비율, 바닥 스펙트럼에서 OCH₂에 대한 CH₂OTFA 피크의 적분 비율의 유사한 크기에 의해 평가될 수 있다.

[0091] **실시예 3 - HO-PEG₄₄-N₃의 합성**

[0092] **단계 1 및 단계 2**

[0093] 상기 실시예 2에 기재된 바와 같다.

[0094] **단계 3 - 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-N₃)₃의 합성**

[0095] 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-OMs)₃ (0.960 g, 0.15 mmol)을 건조 MeCN (3×10 ml)과 함께 공-증발시키고, DMF (3 ml)에 용해시켰다. 탈이온수 (0.250 ml) 및 NaHCO₃ (24 mg)를 가하고 뒤이어 NaN₃ (59 mg)를 가하였다. 용액을 질소 하에 70 °C에서 교반하고, 20시간 후에 용액을 냉각시켰다. 이것을 EtOAc (150 ml)로 희석시키고, 반포화 NaHCO₃ (120 ml), 탈이온수 (3×120 ml), 및 소금물 (120 ml)로 세척하였다. 수층을 DCM (2×600 ml)으로 추출한 다음, 모아진 유기 분획을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 진공 하에 증발시켜 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-N₃)₃을 얻었다 (0.368 g, 39 %). δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.41-3.43 (6H, t, J 3.4 CH₂N₃), 3.48-3.86 (534H, m, 267×OCH₂), 3.89 (6H, t, J 3.9, 3×CO₂CH₂CH₂O), 4.56 (6H, t, J 4.6, 3×CO₂CH₂), 8.89 (3H, s, Ar) ppm.

[0096] **단계 4 - HO-PEG₄₄-N₃의 합성**

[0097] 벤젠-1,3,5-(CO₂-PEG₄₄-N₃)₃ (0.100 g, 0.016 mmol)을 aq. NH₃ (2.5 ml, 35 % v/v)에 용해시키고 밤새도록 교반하였다. 용액을 진공 하에 증발시키고, 암모니아 냄새가 탐지되지 않을 때까지 공-증발시켰다. 잔류물을 DCM (50 ml)에 용해시키고 탈이온수 (50 ml)로 세척하였다. 수층을 DCM (2×50 ml)으로 더 추출하였다. 모아진 유기 분획을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 및 진공 하에 증발시켜 HO-PEG₄₄-N₃ (0.086 g, 88 %)를 얻었다. δ_H (400 MHz, CDCl₃); 3.37 (2H, t, J 3.4 CH₂N₃), 3.43-3.81 (182H, m, 91×OCH₂) ppm.

[0098] 도 8은 HO-PEG₄₄-N₃의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다: CDCl₃ (꼭대기), CDCl₃ + 5 % v/v TFA 무수물 (바닥).

[0099] **실시예 4 - C₆H₃-1,3,5-(CH₂OPeg₁₂OCH₂Nph)₃의 합성**

[0100] **단계 1 - C₆H₃-1,3,5-(CH₂OPeg₄OH)₃의 합성**

[0101] 광유(mineral oil) 내 수소화나트륨(sodium hydride)의 60% 분산액 (205 mg, 5 mmol, 5 eq.)을 석유 에테르 (×3)로 세척하고, DMF (7 mL)에 현탁시킨 다음, 얼음 욕조에서 냉각시켰다. 테트라콜(HO-PEG₄₄-OH, 5.84 g, 30 mmol)을 MeCN (3×10 mL)으로부터 증발시키고, DMF (2 mL)에 넣고, 온화한 비등을 유지하는 활발하게 교반되는

수소화나트륨 현탁액에 방울방울 가하고, DMF (2×0.5 mL)로 플라스크를 더 세척하였다. 얼음 욕조를 제거하고, 반응을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 이후, 빙초산 (1 mL)을 가하고 용매를 제거하였다(오일 펌프). 잔류물을 CHCl_3 에 넣고, 10% 포화 NaHCO_3 (×2)로 세척하고, 모아진 수층을 CHCl_3 (×2)로 더 추출하였다. 모아진 유기층을 10% 소금물로 세척하고, 수층을 CHCl_3 (×2)로 역-추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 증발건조시켰다. 잔류물을 MeOH-CHCl_3 (0:1 내지 1:9)의 구배로 용출하여 실리카겔 크로마토그래피로 분획하여 고리 부산물 1-(HOPEG₄OCH₂)-C₆H₃-3,5-(CH₂OPEG₄OCH₂) (49 mg, 4% MeOH로 용출, 8%), 및 원하는 호모스타트 C₆H₃-1,3,5-(CH₂OPEG₄OH)₃ (375 mg, 6-10% EtOH로 용출, 52%)를 얻었다. R_f (MeOH- CHCl_3 , 1:9 v/v) 생성물 0.22, 부산물 0.38; NMR δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.22 (3H, s), 4.53 (6H, s), 3.71-3.68 (48H, m), 3.00 (3H, br.s) ppm; HRMS (ESI+) m/z [M+Na]⁺ 719.3824 (100%), C₃₃H₆₀NaO₁₅는 719.3825을 필요로 함; 675.3573 (3%)에서 피크는 [M+Na-(ethylene oxide)]⁺와 일치함, C₃₁H₅₆NaO₁₄는 675.3563을 필요로 함, 테트라골의 트리골 불순물로부터.

[0102] 단계 2 - TsOPeg₄OH의 합성

[0103] 테트라골 (2.0 g, 10.3 mmol, 10 eq.)을 MeCN (3×5 mL)로부터 공-증발시키고, DCM (5 mL)에 용해시켰다. 교반 용액에 *p*-톨루엔설폰닐 클로라이드 (0.196 g, 1.03 mmol)를 가한 다음, 트리에틸아민 (0.21 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq.)을 가하였다. 다음 날, 용액을 DCM으로 희석시키고, 물(×2)로 세척한 다음, 20% 포화 NaHCO_3 로 세척하였다. 모아진 수층을 DCM으로 더 유사하게 역-추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc-DCM (0:1 내지 1:9)의 구배로 용출하여 실리카 패드를 통해 분획하여 무색 오일로 생성물(286 mg, 80%)을 얻었다. R_f (EtOAc-DCM, 2:3 v/v) 0.34; NMR δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.82 (2H, d, J 7), 7.37 (2H, d, J 7), 4.19 (2H, t, J 4), 3.74-3.60 (14H, m), 2.47 (3H, s), 2.42 (1H, br.s) ppm; HRMS (ESI+) m/z [M+Na]⁺ 371.1140 (100%), C₁₅H₂₄NaO₇S는 371.1135를 필요로 함.

[0104] 단계 3 - DmtrOPeg₄OTs의 합성

[0105] TsOPeg₄OH (0.336 g, 1.05 mmol) 및 4,4'-디메톡시트리페닐 메탄올 (DmtrOH, 0.332 g, 1.0 mmol)을 3 Å 분자체 (12.7 g)가 가해진 DCM (30 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (15 mg)을 가하였다; 처음에, Dmtr 양이온의 강한 오렌지색이 관찰되었으나, 30분 후에 대부분 소실되었다. 2시간 후, Et₃N (0.5 mL)를 가하고, 용액을 분자체로부터 가만히 따르고, DCM으로 더 세척하였다. 용액을 포화 NaHCO_3 로 분배하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 DCM-석유 에테르로 로딩하고 EtOAc-석유 에테르 (0:1 - 1:1) 구배로 용출하고, 모든 용매는 반드시 0.5% Et₃N을 함유하는 실리카 패드(100 mL)를 통해 분획하여 옅은 노란색 오일로 생성물(454 mg, 70%)을 얻었다. R_f (EtOAc-석유 에테르, 3:2 v/v + 미량 Et₃N) 0.42; NMR δ_H (*d*₆-DMSO, 400 MHz) 7.76 (2H, d, J 7), 7.45 (2H, d, J 7), 7.40 (2H, d, J 7), 7.32-7.19 (7H, m), 6.88 (4H, d, J 7), 4.08 (2H, t, J 4), 3.73 (6H, s), 3.57-3.43 (12H, m), 3.04 (2H, t, J 4), 2.40 (3H, s) ppm; HRMS (ESI+) m/z [M+Na]⁺ 673.2416 (100%), C₃₆H₄₂NaO₉S는 673.2442을 필요로 함.

[0106] 단계 4 - C₆H₃-1,3,5-(CH₂OPEG₈ODmtr)₃의 합성

[0107] 광유 내 60% 수소화나트륨 (17 mg, 0.42 mmol, 6 eq.)을 석유 에테르 (×3)로 세척하고, DMF (0.2 mL)에 현탁한 다음, 얼음 욕조에서 냉각시켰다. C₆H₃-1,3,5-(CH₂OPEG₄OH)₃ (46 mg, 0.066 mmol) 및 DmtrOPeg₄OTs (444 mg, 0.68 mmol, 10 eq.)을 MeCN (3×5 mL)로부터 공-증발시킨 다음, DMF (1.0 mL)에 용해시키고, 수소화나트륨을 방울방울 가하고, 플라스크를 DMF (2×0.25 mL)로 더 세척하였다. 다음날, 포화 NH_4Cl (0.5 mL)를 가하고, 진공 하에 용매를 제거하였다(오일 펌프). 잔류물을 DCM에 넣고, 10% 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 수층을 DCM으로 더 역

-추출하였다. 모아진 유기층을 10% 소금물로 세척하고, 수층을 DCM으로 더 역-추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 증발건조시켰다. 잔류물(410 mg)을 DCM-석유 에테르로 로딩하고 EtOAc-석유 에테르 (0:1 - 1:1) 구배로 용출하고, 모든 용매는 반드시 0.5% Et_3N 을 함유하는 실리카 패드(100 mL)를 통해 분획하여; 과량의 DmtrOPeg₄OTs (268 mg, 50 % EtOAc 까지 용출, 85%의 예상되는 반응하지 않은 물질)뿐만 아니라, 잔류 물과 함께 반응으로부터 소량의 DmtrOPeg₈ODmtr (34 mg)를 회수하였다. 그 다음, 실리카 패드를 EtOH-DCM (1:19, 0.5% Et_3N 함유)으로 세척하여 옅은 노란색 오일로서 생성물 (127 mg, 90%)을 얻었다. R_f (MeOH- CHCl_3 , 1:9 v/v + 미량 Et_3N) 0.38; NMR δ_H (CDCl_3 + 0.1% Et_3N , 400 MHz) 7.47 (6H, d, J 7), 7.34 (12H, d, J 7), 7.28 (6H, t, J 7), 7.22 (3H, s), 7.20 (3H, t, J 7), 6.82 (12H, d, J 7), 4.56 (6H, s), 3.80 (18H, s), 3.71-3.61 (90H, m), 3.23 (6H, t, J 4) ppm; MS (ESI+) m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 2155 (9%), $\text{C}_{120}\text{H}_{162}\text{NaO}_{33}$ 는 2155.5를 필요로 함, [$\text{M}-\text{Dmtr}+\text{H}+\text{NH}_4$]⁺ 1848 (17%), [$\text{M}-2\text{Dmtr}+2\text{H}+\text{NH}_4$]⁺ 1546 (6%), [$\text{M}-\text{Dmtr}+\text{Na}+\text{NH}_4$]²⁺ 1087 (77%), [Dmtr]⁺ 303 (100%).

[0108] 단계 5 - $\text{C}_6\text{H}_5-1,3,5-(\text{CH}_2\text{OPeg}_8\text{OH})_3$ 의 합성

[0109] $\text{C}_6\text{H}_5-1,3,5-(\text{CH}_2\text{OPeg}_8\text{ODmtr})_3$ (120 mg, 0.056 mmol)을 DCM (2 mL)에 용해시켰다. 용액이 Dmtr 양이온의 강한 오렌지색으로 변할때, 교반 용액에 디클로로아세트산 (0.019 mL, 4 eq.)을 가하였다. 뒤이어 피롤 (0.072 mL, 20 eq.)을 5분에 걸쳐 가하였고; 색이 완전히 탈색되었다. 11분 후, 트리에틸아민 (0.5 mL)을 가하고, 용매를 진공 하에 제거하였다 (오일 펌프). 잔류물을 DCM에 넣고, 30% 포화 소금물로 세척한 후, 수층을 DCM (×3)으로 더 역-추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 증발건조시켰다. 잔류물을 EtOH- CHCl_3 (0:1 - 1:4)의 구배로 용출하여 실리카 패드를 통해 분획하여, 무색 오일로 생성물(51 mg, 74%)을 얻었다. R_f (MeOH- CHCl_3 , 1:9 v/v) 0.29; NMR δ_H (CDCl_3 , 400 MHz) 7.21 (3H, s), 4.53 (6H, s), 3.72-3.57 (96H, m), 2.97 (3H, br.s) ppm; MS (ESI+) m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 1247.8 (11%), $\text{C}_{57}\text{H}_{108}\text{NaO}_{27}$ 는 1247.7를 필요로 함, [$\text{M}+2\text{Na}$]²⁺ 635.4 (100%); 1198.8 (ca. 0.5%)에서 피크는 [$\text{M}+\text{NH}_4-(\text{ethylene oxide})$]⁺에 일치함, $\text{C}_{55}\text{H}_{108}\text{NO}_{26}$ 는 1198.7를 필요로 함, 사슬 확장 동안 기본적 탈중합은 유의하지 않음을 나타냄.

[0110] 단계 6 - $\text{NphCH}_2\text{OPeg}_4\text{OH}$ 의 합성

[0111] 60% 수소화나트륨 (120 mg, 3 mmol, 1.5 eq.)을 석유 에테르 (×3)로 세척하고, DMF (1 mL)에 현탁한 다음, 얼음 욕조에서 냉각시켰다. 테트라콜 (3.88 g, 20 mmol, 10 eq.)을 MeCN (3×10 mL)로부터 공-증발시키고, DMF (4 mL)에 넣고, 온화한 비등을 유지하는 활발하게 교반되는 수소화나트륨에 방울방울 가하였다. 고체 2-브로모메틸나프틸렌 (442 mg, 2 mmol)을 가한 다음, 얼음 욕조를 제거하고, 1시간 동안 교반을 계속하였다. 이후, 포화 NH_4Cl (0.5 mL)를 가하고 진공 하에 용매를 제거하였다(오일 펌프). 잔류물을 CHCl_3 에 넣고, 물 (×2)로 세척하고, 모아진 수층을 CHCl_3 로 더 역-추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물(740 mg)을 더 정제하지 않고 사용하였다. R_f (MeOH-DCM, 1:19 v/v) 0.50; NMR δ_H (CDCl_3 , 400 MHz) 7.88-7.79 (4H, m), 7.51-7.44 (3H, m), 4.75 (2H, s), 3.75-3.66 (14H, m), 3.61 (2H, t, J 3), 2.76 (1H, br.s) ppm; HRMS (ESI+) m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 357.1669 (100%), $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_5$ 는 357.1673를 필요로 함.

[0112] 단계 7 - $\text{NphCH}_2\text{OPeg}_4\text{OTs}$ 의 합성

[0113] 조 Nph-Peg₄-OH (0.702 g, 2.1 mmol)을 MeCN (3×5 mL)로부터 증발시키고, DCM (5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (0.60 g, 3.2 mmol, 2 eq.)를 가한 다음, 트리에틸아민 (0.88 mL, 6.3 mmol, 3 eq.)을 가하고, 반응을 4시간 동안 교반하였다. 이후, 포화 NaHCO_3 (5 mL)를 가하고, 20분 동안 격렬하게 교반

을 계속하였다. 반응을 DCM으로 희석시키고, 물($\times 2$)로 세척한 다음, 20% 포화 NaHCO_3 로 세척하였다. 모아진 수층을 DCM으로 역-추출하고 유사하게 세척하였다. 모아진 유기 분획을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc -석유 에테르 (0:1 - 3:2)의 구배로 용출하여 실리카 패드를 통해 분획하였다. R_f (EtOAc -DCM, 2:3 v/v) 0.62; NMR δ_H (CDCl_3 , 400 MHz) 7.88-7.79 (6H, m), 7.52-7.47 (3H, m), 7.33 (2H, d, J 7), 4.76 (2H, s), 4.17 (2H, t, J 4), 3.72-3.58 (14H, m), 3.45 (3H, s) ppm; HRMS (ESI+) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.1768 (100%), $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NaO}_7\text{S}$ 는 511.1761를 필요로 함.

[0114] **단계 8 - C_6H_3 -1,3,5-($\text{CH}_2\text{OPeg}_{12}\text{OCH}_2\text{Nph}$)₃의 합성**

[0115] 광유 내 60% 수산화나트륨 (11.6 mg, 0.29 mmol, 6 eq.)을 석유 에테르 ($\times 2$)로 세척하고, DMF (0.1 mL)에 현탁한 다음, 수욕조에서 냉각시켰다. C_6H_3 -1,3,5-($\text{CH}_2\text{OPeg}_8\text{OH}$)₃ (51 mg, 0.042 mmol) 및 $\text{NphCH}_2\text{OPeg}_4\text{OTs}$ (206 mg, 0.42 mmol, 10 eq.)을 MeCN (4×3 mL)로부터 공-증발시킨 다음, DMF (0.5 mL)에 용해시키고, 격렬하게 교반된 수산화나트륨에 방울방울 가하고, 플라스크를 DMF (2×0.2 mL)로 더 세척하였다. 다음날, 포화 NH_4Cl (0.2 mL)를 가하고, 진공 하에 용매를 제거하였다(오일 펌프). 잔류물을 CHCl_3 에 넣고, 10% 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 수층을 CHCl_3 으로 더 역-추출하였다. 모아진 유기층을 20% 소금물로 세척하고, 수층을 CHCl_3 으로 더 역-추출하였다. 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 증발건조시켰다. PCT/GB2007/050218에 기재된 대로 제조된 가교결합된 폴리이미드 막을 이용하여 희석여과로 잔류물(219 mg)을 분획하여, 옅은 노란색 오일로 생성물을 얻었다. NMR δ_H (CDCl_3 , 400 MHz) 7.87-7.79 (12H, m), 7.52-7.47 (9H, m), 7.23 (3H, s), 4.74 (6H, s), 4.55 (6H, s), 3.73-3.58 (144H, m) ppm; MS (ESI+) m/z $[\text{M}+\text{Na}+\text{NH}_4]^{2+}$ 1107.7 (8%), $\text{C}_{114}\text{H}_{184}\text{NNaO}_{39}/2$ 는 1107.6을 필요로 함, $[\text{M}+\text{Na}+2\text{NH}_4]^{3+}$ 744.1 (23%).

[0116] PEG 사슬을 원하는 단분산 분자량으로 더 확장시키고, 이어서 분기점 분자(트리메틸 벤질 부분)로부터 절단시켜 단분산 고분자 생성물을 제공할 수 있다는 것은 기술분야에서 숙련된 자에게 명백하다.

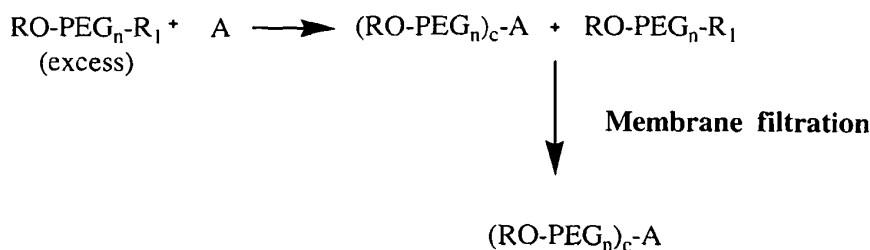
표 1

[0117] 실시예 1-3에서 제조된 헤테로이작용성 고분자의 특성

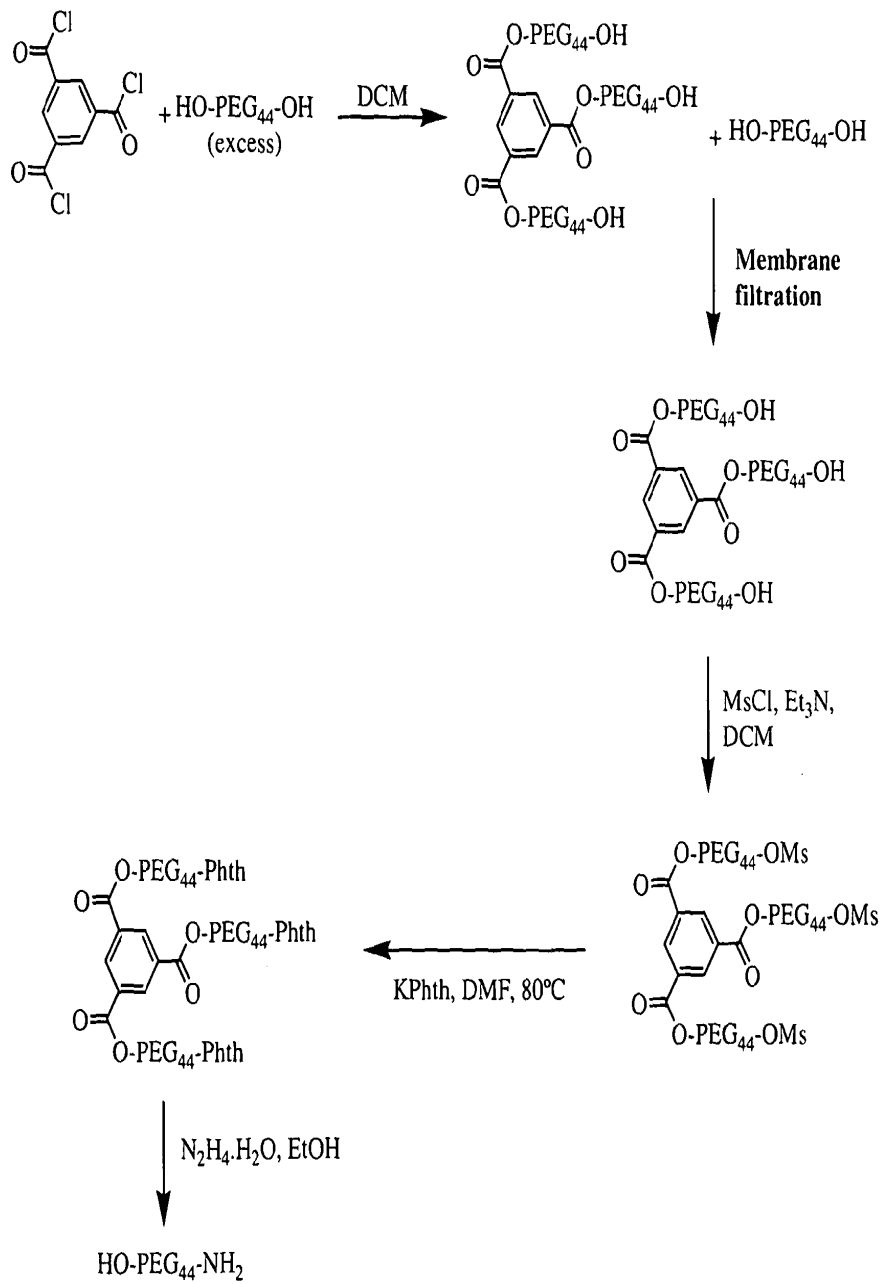
실시예	순도 (%)
1, HO-PEG ₄₄ -Phth	98
2, HO-PEG ₄₄ -NH ₂	100
3, HO-PEG ₄₄ -N ₃	99

도면

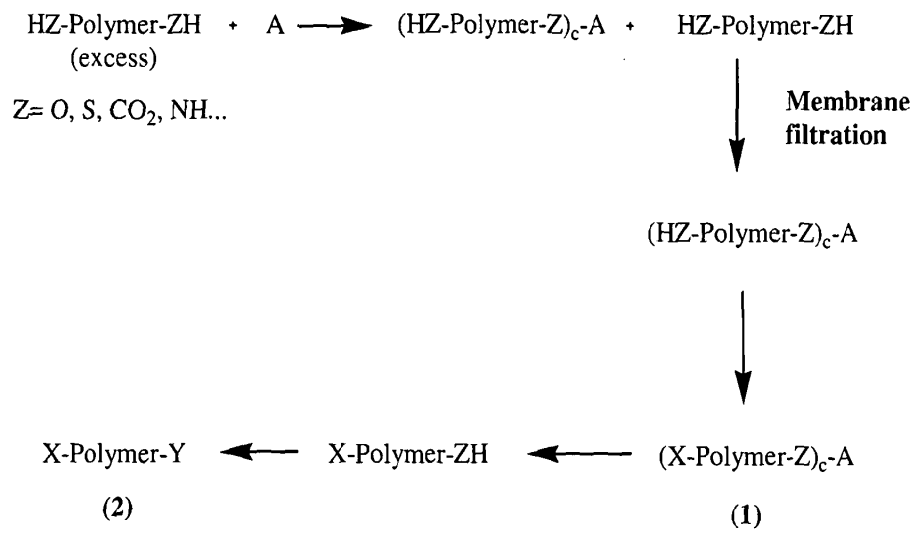
도면1



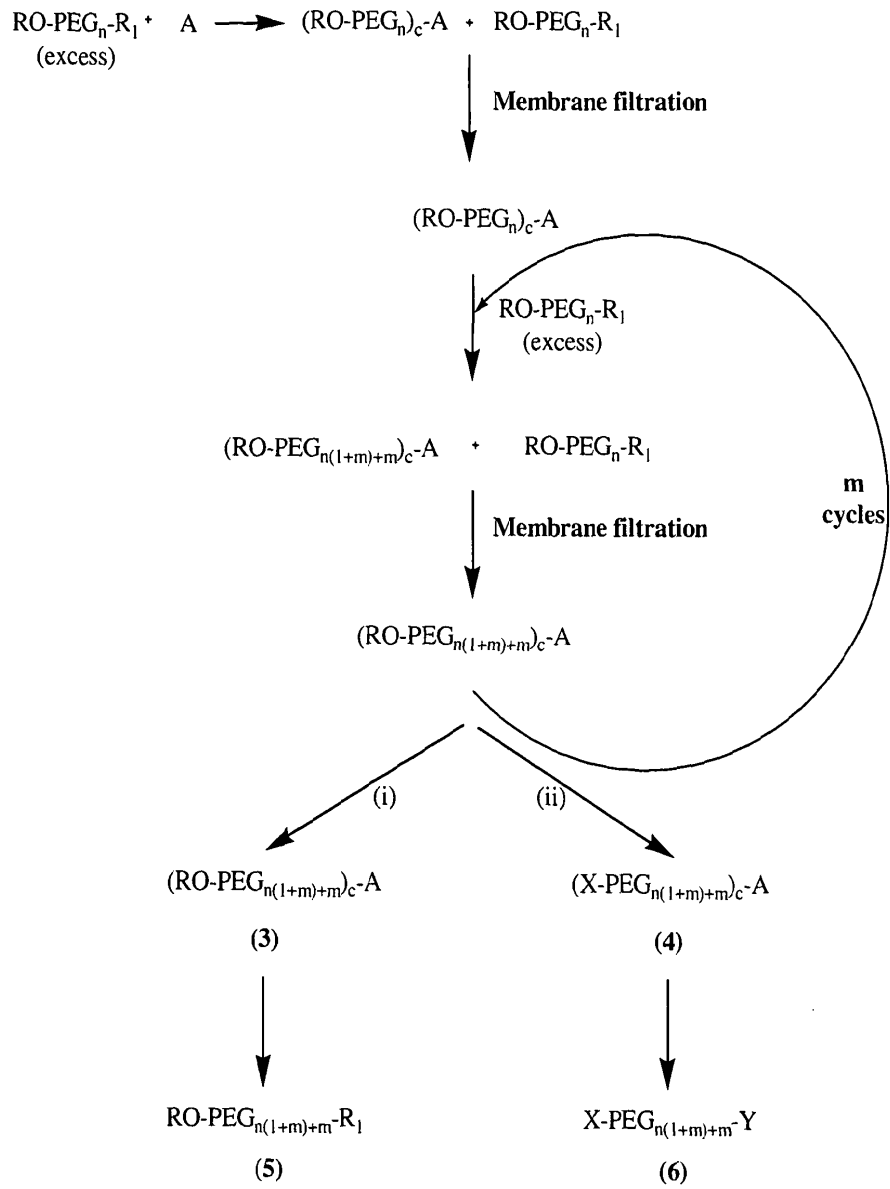
도면2



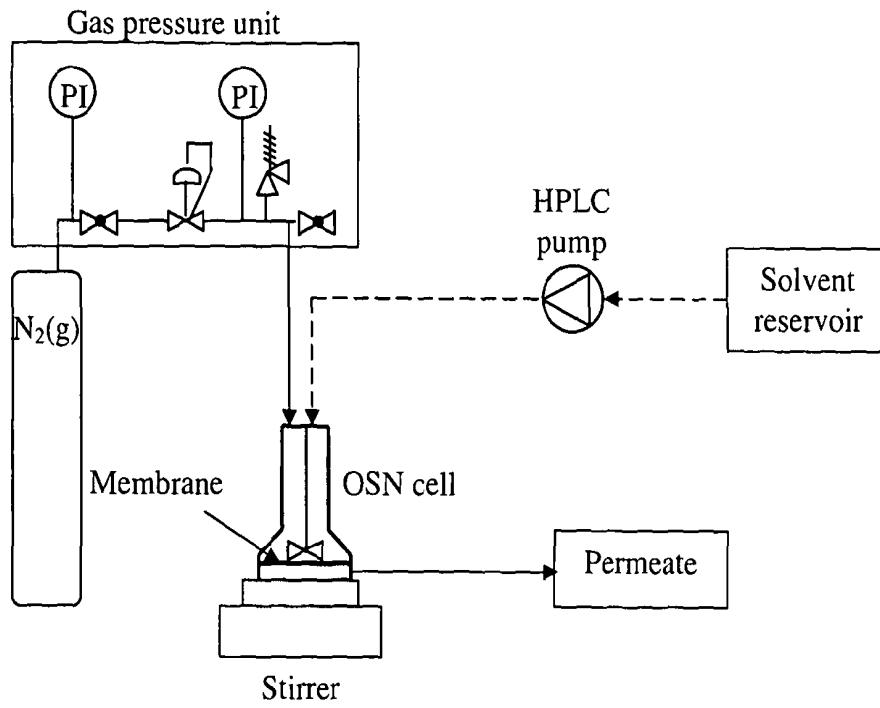
도면3



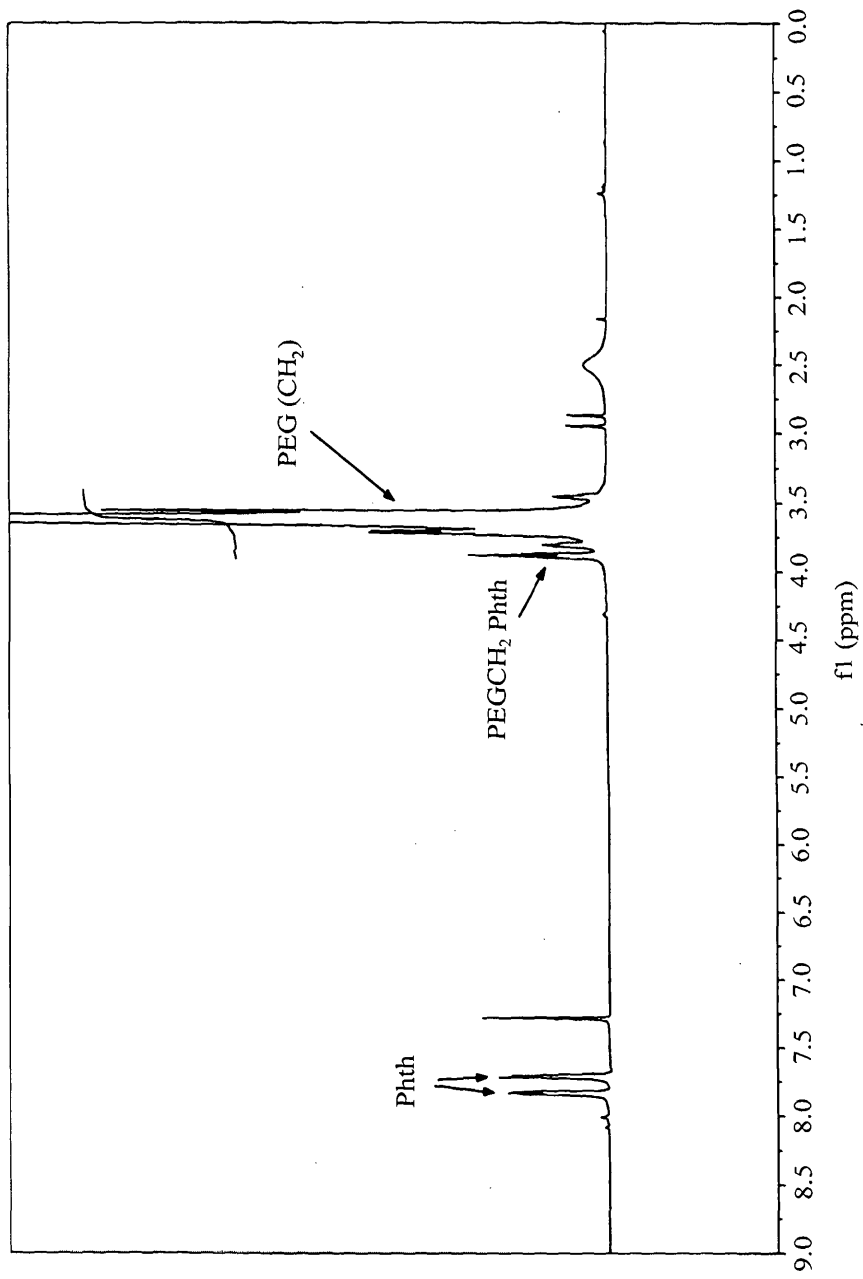
도면4



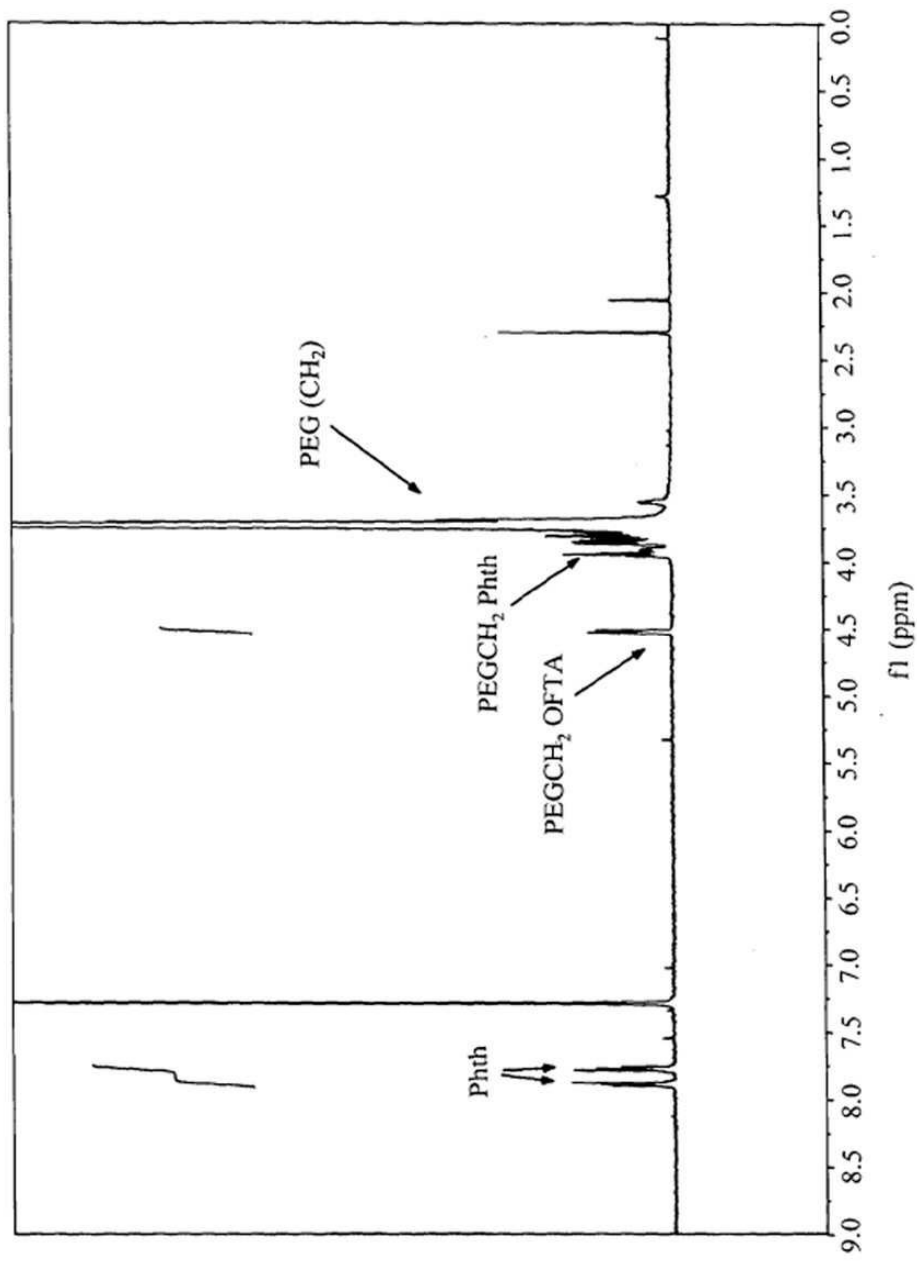
도면5



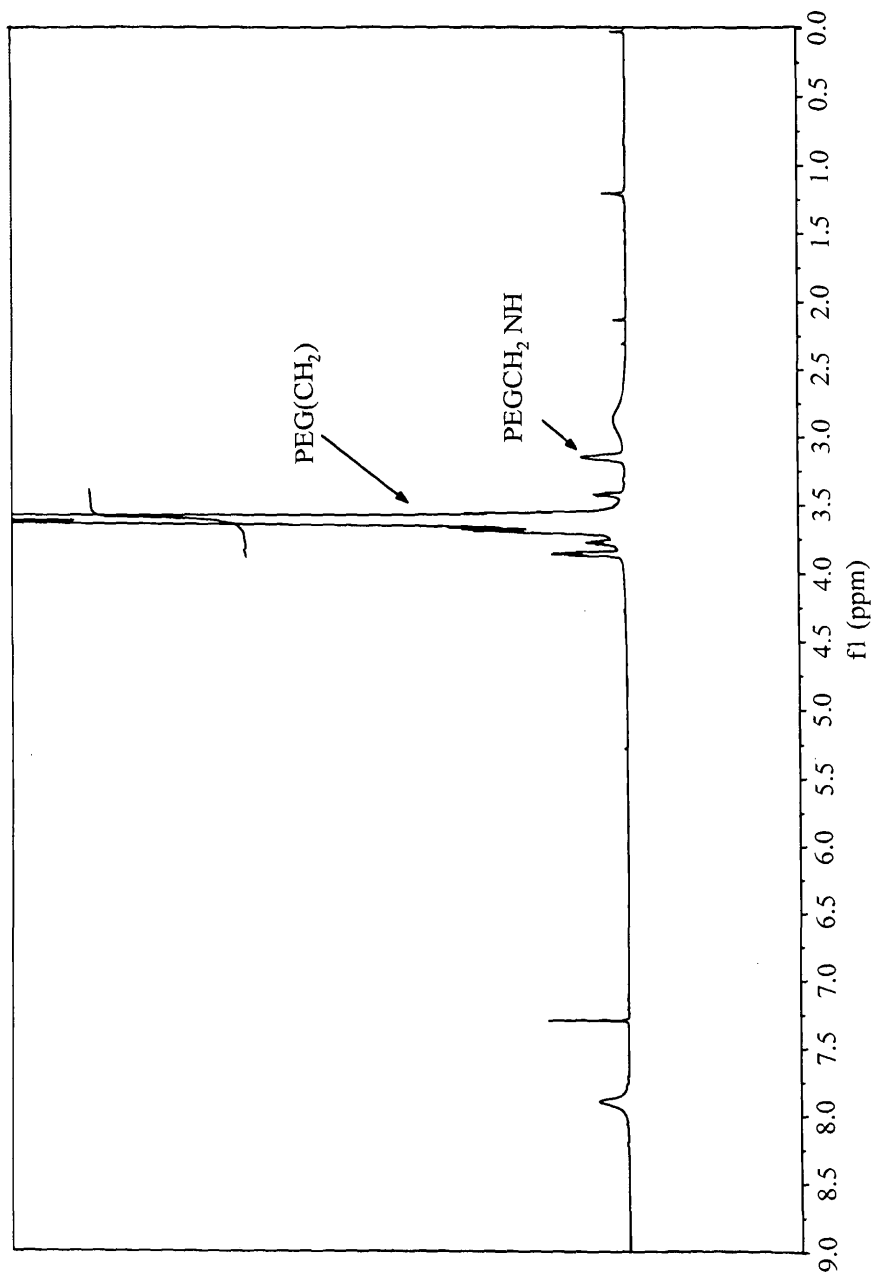
도면6a



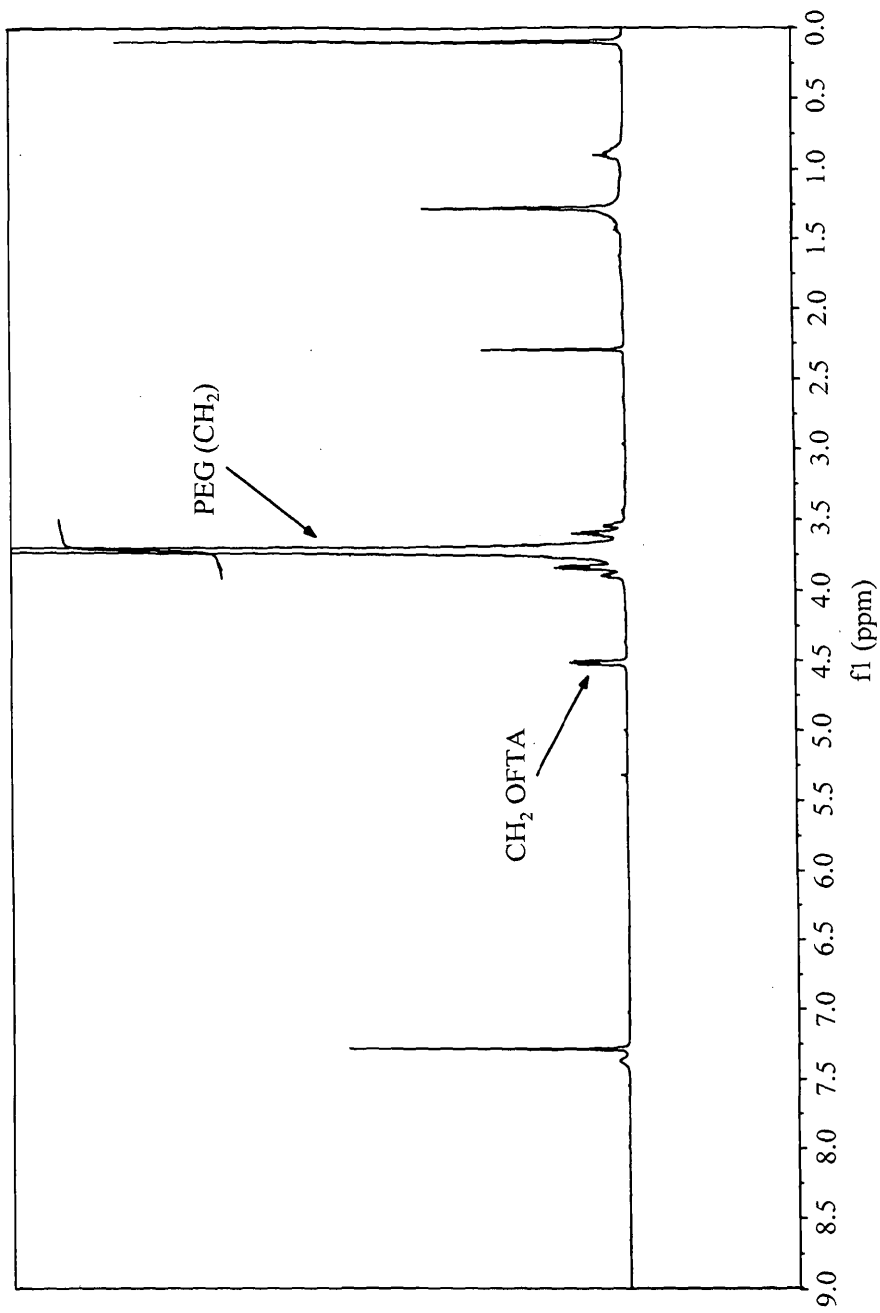
도면6b



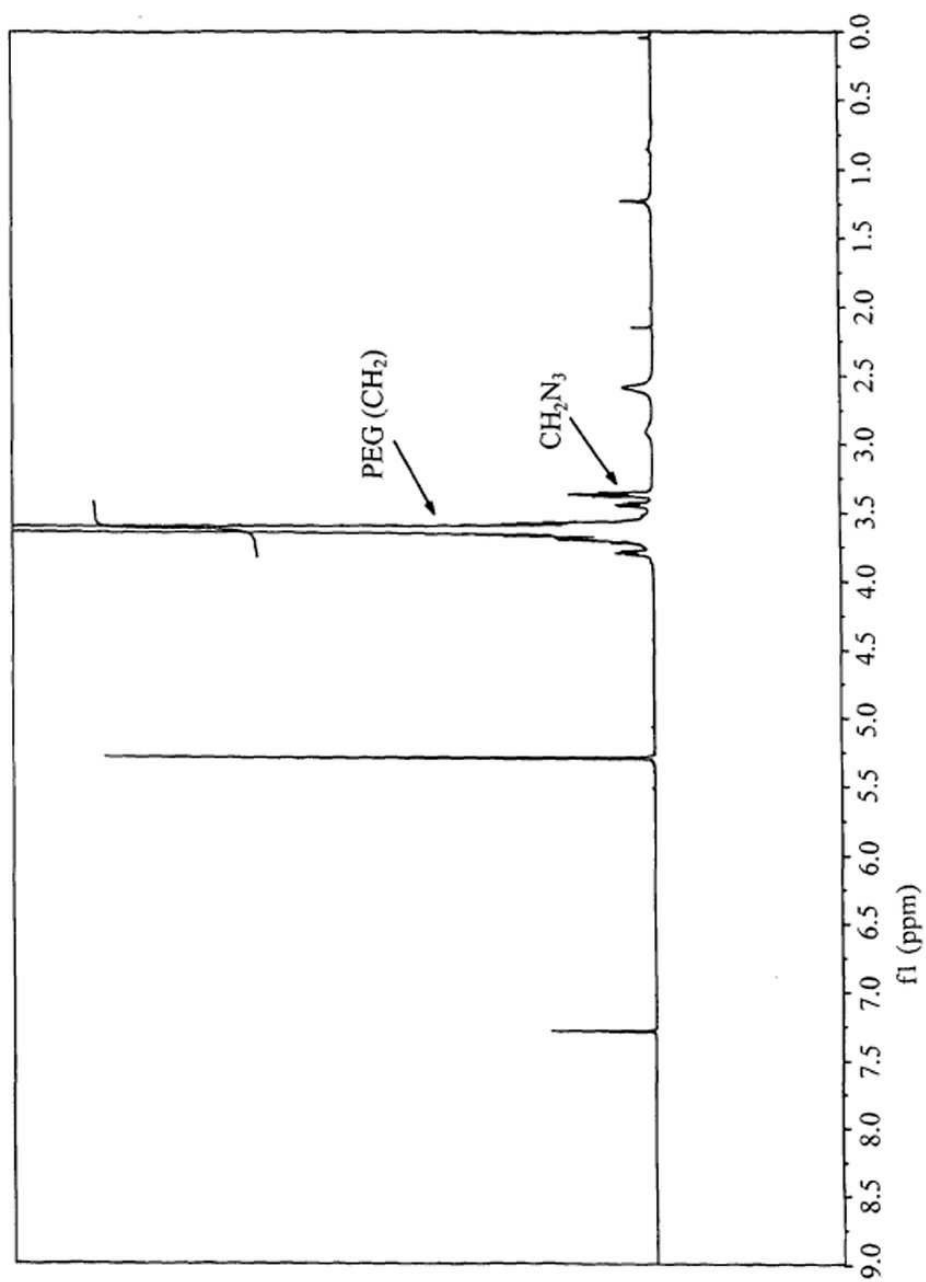
도면7a



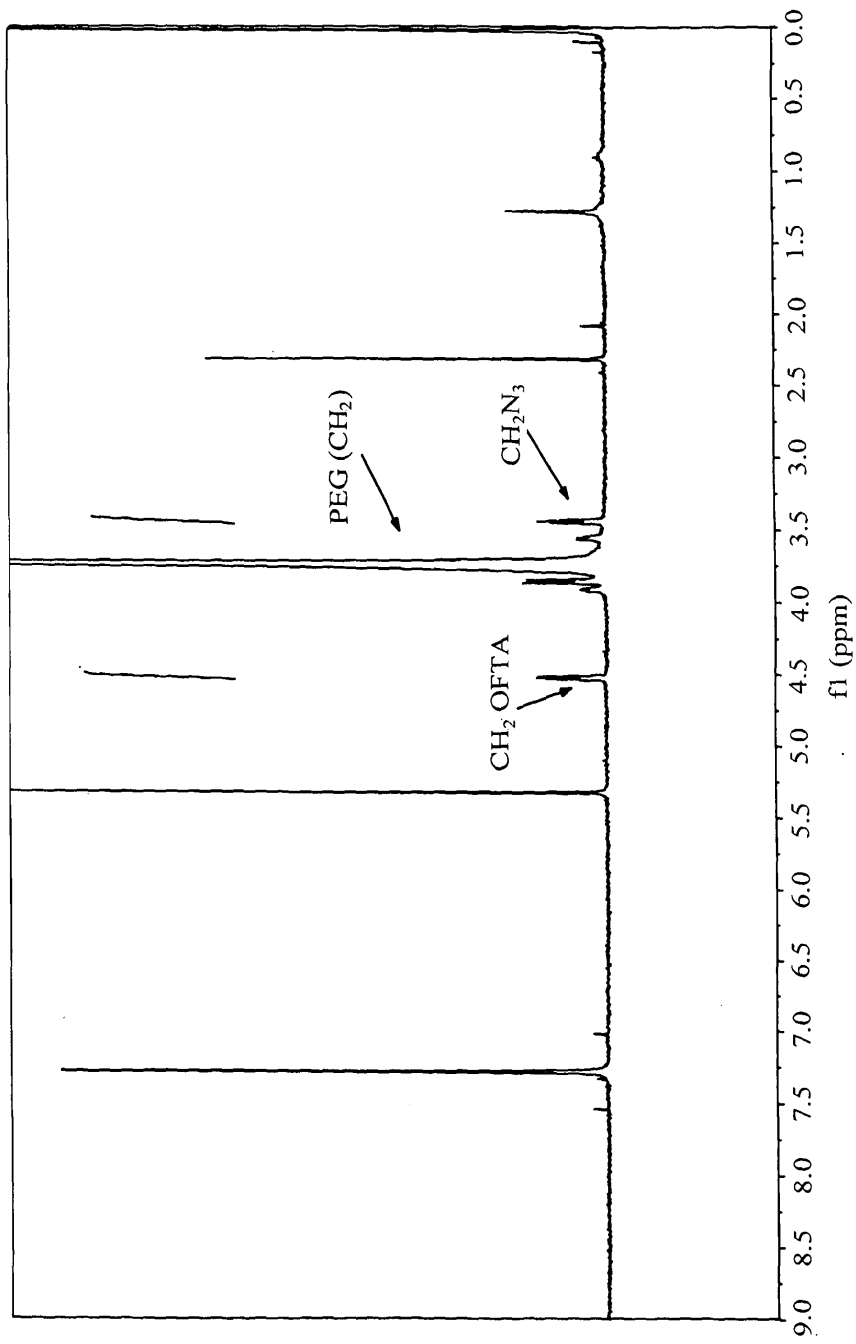
도면7b



도면8a



도면8b



도면9

