

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97181611.5

[43]公开日 2000年2月23日

[11]公开号 CN 1245425A

[22]申请日 1997.12.29 [21]申请号 97181611.5

[30]优先权

[32]1996.12.30 [33]US[31]08/777,408

[86]国际申请 PCT/US97/23899 1997.12.29

[87]国际公布 WO98/29107 英 1998.7.9

[85]进入国家阶段日期 1999.7.30

[71]申请人 吉尔特药品公司

地址 美国马萨诸塞州

[72]发明人 史蒂芬·雷多·霍尔姆斯-法利

普瑞迪浦·K·德哈尔

约翰·S·皮特森

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 程伟

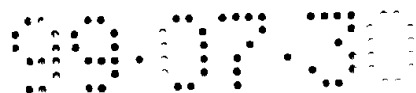
权利要求书 11 页 说明书 50 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 聚(二烯丙基胺)基胆汁酸多价螯合体

[57]摘要

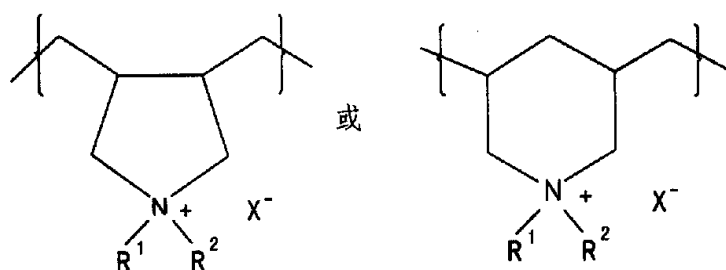
本发明涉及从患者体内去除胆酸的方法以及该方法中使用的聚合物。该方法包括给患者提供治疗有效剂量的聚合物组合物,该组合物中包括被疏水基团取代的聚(二烯丙基胺)基聚合物。该疏水基团可以是取代或不取代的、直链的或支链的、C₃-C₂₄烷基、芳烷基或芳基。

ISSN 1000-8427-4

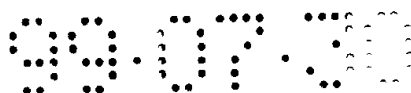


权 利 要 求 书

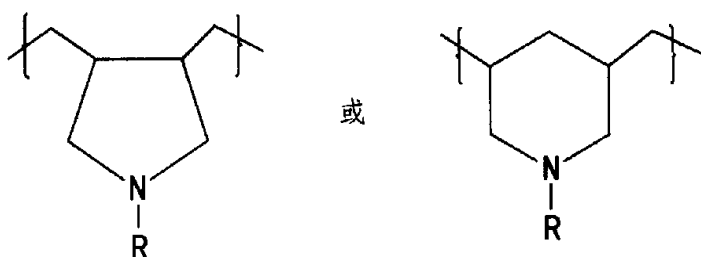
1. 一种从患者体内排除胆汁酸的方法，该方法包括给患者服用治疗上有效量的聚(二烯丙基胺)聚合物，其中超过10%的氨基氮原子被疏水取代基取代。
2. 根据权利要求1的方法，其中聚合物是均聚物。
3. 根据权利要求1的方法，其中聚合物是共聚物。
4. 根据权利要求1的方法，其中疏水取代基是直链或支链的 $C_2 - C_{24}$ 烷基基团。
5. 根据权利要求1的方法，其中聚合物包括通式所示的重复单元



其中 R^2 是氢，被取代或未被取代的 $C_1 - C_{24}$ 的烷基基团，被取代或未被取代的芳烷基基团或被取代或未被取代的芳基基团； R^1 是被取代或未被取代的 $C_3 - C_{24}$ 的烷基基团，被取代或未被取代的芳烷基基团或被取代或未被取代的芳基基团； X^- 是药用可接受的阴离子。



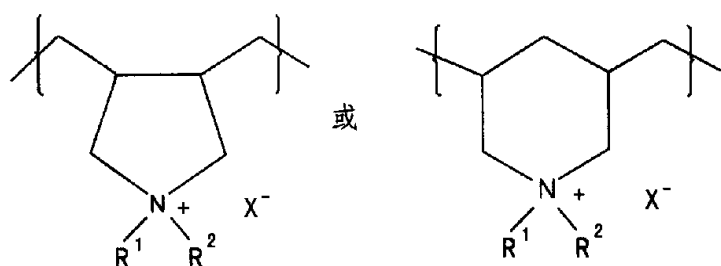
6. 根据权利要求 5 的方法，其中 X 是从下列氢氟酸，氢溴酸，柠檬酸，酒石酸，乳酸，磷酸，甲磺酸，乙酸，甲酸，马来酸，富马酸，苹果酸，琥珀酸，丙二酸，硫酸，L-谷氨酸，L-天冬氨酸，丙酮酸，粘酸，苯甲酸，葡糖醛酸，草酸，抗坏血酸和乙酰甘氨酸基团中选取的酸的共轭碱。
7. 根据权利要求 5 的方法，其中 R¹ 是被氨基，铵基，酰胺基，羟基，砷基，亚砷基或烷氧基取代的直链或支链 C₃-C₂₄ 烷基基团。
8. 根据权利要求 5 的方法，其中 R¹ 是从下列基团：己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，十三烷基，十四烷基中选取的烷基基团。
9. 根据权利要求 8 的方法，其中 R² 是甲基，R¹ 是从壬基，癸基和十二烷基基团中选取的。
10. 根据权利要求 1 的方法，其中聚合物的特征在于具有通式所示的重复单元：



其中 R 是被取代或未被取代的烷基基团或取代或未被取代的芳基基团。

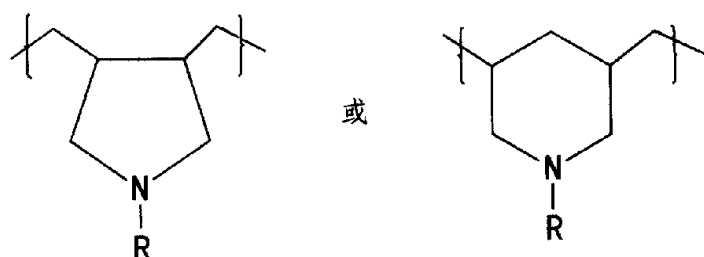
11. 根据权利要求 10 的方法，其中 R 是 C₃-C₂₄ 的烷基基团。

12. 根据权利要求 11 的方法，其中烷基基团是从下列基团：己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，十三烷基，十四中选取的。
13. 根据权利要求 11 的方法，其中烷基基团被氨基，铵基，酰胺基，羟基，砜基，亚砜基或烷氧基取代。
14. 根据权利要求 1 的方法，其中聚合物包括通式所示的第一单体

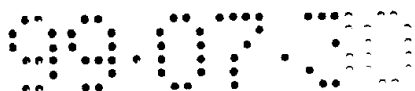


其中 R^1 是氢，被取代或未被取代的 $C_1 - C_{24}$ 的烷基基团或被取代或未被取代的芳基基团； R^2 是被取代或未被取代的 $C_3 - C_{24}$ 的烷基基团或被取代或未被取代的芳基基团； X^- 是药用可接受的阴离子；

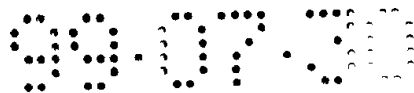
和通式所示的第二单体；



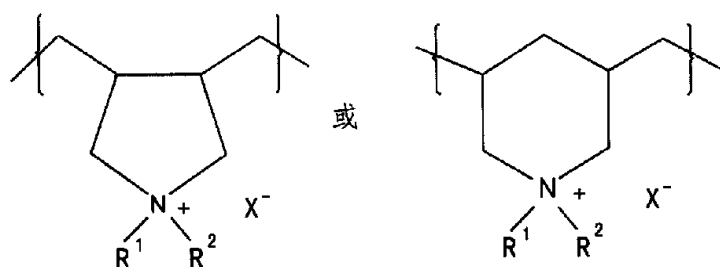
其中 R 是氢，被取代或未被取代的烷基基团或被取代或未被取代的芳基基团。



15. 根据权利要求 1 的方法，其中聚合物是交联聚合物。
16. 根据权利要求 15 的方法，其中聚合物是由多官能共聚用单体交联而成。
17. 根据权利要求 16 的方法，其中多官能共聚用单体是从下列基团：二丙烯酸盐，三丙烯酸盐，四丙烯酸盐，二甲基丙烯酸盐，二丙烯酰胺，二（甲基丙烯酰胺），二烯丙基丙烯酰胺和聚乙烯芳烃中选取的。
18. 根据权利要求 17 的方法，其中多官能共聚用单体是从下列基团：亚乙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二丙烯酸盐，亚乙基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚甲基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺），亚乙基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺），亚乙基双（甲基丙烯酰胺），双苯酚 A 二甲基丙烯酸盐，双苯酚 A 二丙烯酸盐，季戊四醇四丙烯酸盐，三羟甲基丙烷三丙烯酸盐和二乙烯基苯中选取的。
19. 根据权利要求 16 的方法，其中多官能共聚用单体是多官能二烯丙基胺。
20. 根据权利要求 19 的方法，其中多官能二烯丙基胺是双（二烯丙基氨基）烷烃或双（二烯丙基烷基氨基）烷烃。
21. 根据权利要求 20 的方法，其中多官能二烯丙基胺是 1,10-双（二烯丙基甲基氨基）癸烷二溴代物。

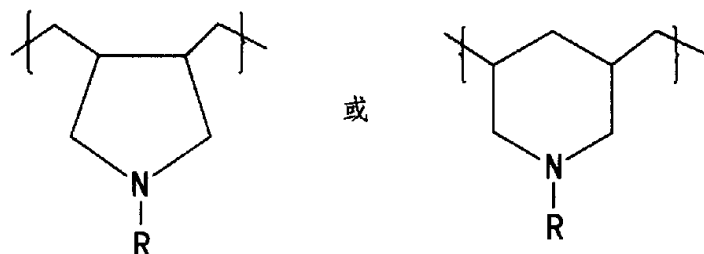


22. 根据权利要求 15 的方法，其中聚合物是由从下列基团：直链或支链，被取代或未被取代的亚烷基基团，二丙烯亚烷基基团，二丙烯芳烃基团和亚烷基双（氨基甲酰基）基团中选取的桥键单元交联而成。
23. 根据权利要求 22 的方法，其中桥键单元是从下列基团中选取的： $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 是 2 到约 20 的整数； $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ，其中 m 是 2 到约 4 的整数； $-\text{C}(\text{O})-[\text{C}_6\text{H}_2(\text{COOH})_2]-\text{C}(\text{O})-$ ；和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})-$ ，其中 p 是 2 到约 20 的整数。
24. 一种从患者体内排除胆汁酸的方法，该方法包括给患者服用治疗上有效量的特征在于氨基氮原子被氨基烷基基团取代的二烯丙基胺单体聚合的聚合物。
25. 根据权利要求 24 的方法，其中聚合物包括通式所示的重复单元



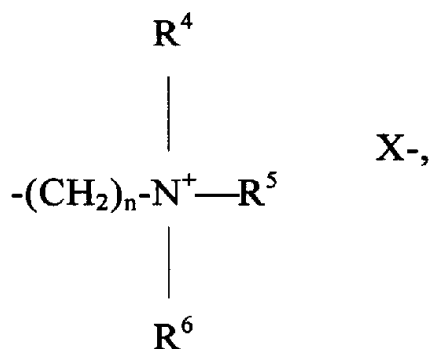
其中 R^1 是氢，被取代或未被取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_{24}$ 的烷基基团，被取代或未被取代的芳烷基基团或被取代或未被取代的芳基基团； R^2 是氨基烷基基团； X^- 是药用可接受的阴离子。

26. 根据权利要求 24 的方法，其中聚合物的特征在于通式所示的重复单元



其中 R 是氨溶烷基基团。

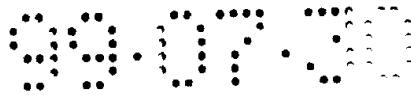
27. 根据权利要求 24 的方法，其中氨溶烷基基团如通式所示



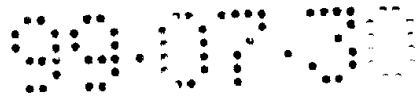
其中 n 是从 2 到约 20 的整数，X⁻ 是阴离子，R⁴，R⁵，R⁶ 每一个分别是氢或 C₁ - C₂₄ 烷基基团。

28. 根据权利要求 27 的方法，其中 R⁴，R⁵，R⁶ 中至少一个是 C₆ - C₂₂ 烷基基团。

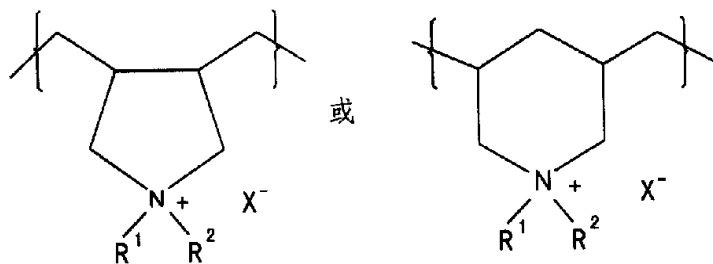
29. 根据权利要求 25 的方法，其中聚合物包括从约 1 摩尔百分到 100 摩尔百分的，带有被氨溶烷基取代的氨基氮原子的二烯丙基胺重复单元。



30. 根据权利要求 24 的方法，其中聚合物是交联的。
31. 根据权利要求 30 的方法，其中聚合物含有多官能共聚用单体。
32. 根据权利要求 31 的方法，其中多官能共聚用单体是从下列基团：二丙烯酸盐，二甲基丙烯酸盐，二丙烯酰胺，二（甲基丙烯酰胺）和聚乙烯芳烃中选取的。
33. 根据权利要求 32 的方法，其中多官能共聚用单体是从下列基团：亚乙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二丙烯酸盐，亚乙基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚甲基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺），亚乙基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺），亚乙基双（甲基丙烯酰胺），双苯酚 A 二甲基丙烯酸盐，双苯酚 A 二丙烯酸盐，二烯丙烯酰胺和和二乙烯基苯中选取的。
34. 根据权利要求 30 的方法，其中多官能共聚用单体是多官能二烯丙基胺。
35. 根据权利要求 34 的方法，其中多官能二烯丙基胺是双（二烯丙基氨基）烷烃或双（二烯丙基烷基氨基）烷烃。
36. 根据权利要求 35 的方法，其中多官能二烯丙基胺是 1,10-双（二烯丙基甲基氨基）癸烷二溴代物。

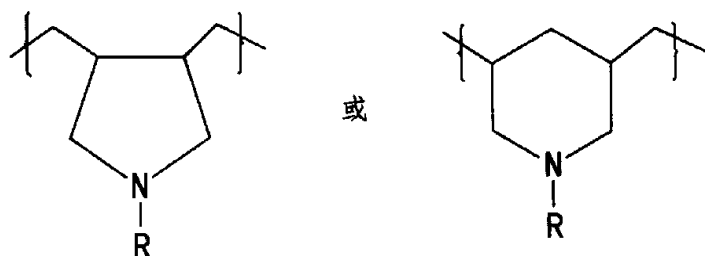


37. 根据权利要求 30 的方法，其中聚合物是由 从下列基团：直链或支链，被取代或未被取代的亚烷基基团，二丙烯亚烷基基团，二丙烯芳烃基团和亚烷基双（氨基甲酰基）基团中选取的桥键单元交联而成。
38. 根据权利要求 37 的方法，其中桥键单元是从下列基团中选取的： $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 是 2 到约 20 的整数； $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ； $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ； $-CH_2-CH(OH)-O-(CH_2)_n-O-CH(OH)-CH_2-$ ，其中 n 是 2 到约 4 的整数； $-C(O)-[C_6H_2(COOH)_2]-C(O)-$ ；和 $-C(O)NH(CH_2)_pNHC(O)-$ ，其中 p 是 2 到约 20 的整数。
39. 一种聚合物，其特征在于氨基氮原子被氨基烷基基团取代的二烯丙基胺单体。
40. 根据权利要求 39 的聚合物，所说的聚合物包括通式所示的重复单元



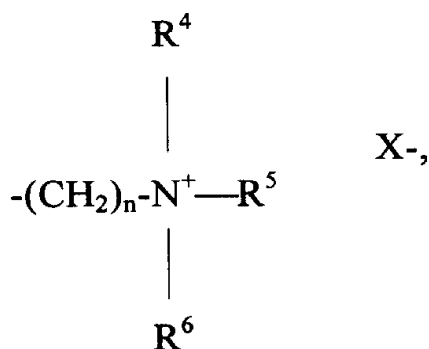
其中 R^1 是氢，被取代或未被取代的 $C_1 - C_{24}$ 的烷基基团，被取代或未被取代的芳烷基基团或被取代或未被取代的芳基基团； R^2 是氨基烷基基团； X^- 是药用可接受的阴离子。

41. 根据权利要求 39 的聚合物, 其中所说的聚合物的特征在于通式所示的重复单元



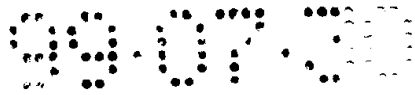
其中 R 是氨溶烷基基团。

42. 根据权利要求 39 的聚合物, 其中氨溶烷基基团如通式所示



其中 n 是从 2 到约 20 的整数, X⁻ 是阴离子, R⁴, R⁵, R⁶ 每一个分别是氢或 C₁-C₂₄ 烷基基团。

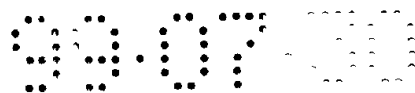
43. 根据权利要求 42 的聚合物, 其中 R⁴, R⁵, R⁶ 中至少一个是 C₆-C₂₂ 烷基基团。
44. 根据权利要求 40 的聚合物, 其中所说的聚合物包括从约 1 摩尔百分到 100 摩尔百分的, 带有被氨溶烷基取代的氨基氮原子的二烯丙基胺重复单元。
45. 根据权利要求 40 的聚合物, 其中所说的聚合物是交联的。



46. 根据权利要求 45 的聚合物，其中所说的聚合物含有多官能共聚用单体。
47. 根据权利要求 46 的聚合物，其中多官能共聚用单体是从下列基团：二丙烯酸盐，二甲基丙烯酸盐，二丙烯酰胺，二（甲基丙烯酰胺）和聚乙烯芳烃中选取的。
48. 根据权利要求 47 的聚合物，其中多官能共聚用单体是从下列基团：亚乙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二丙烯酸盐，亚乙基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚甲基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺），亚乙基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺），亚乙基双（甲基丙烯酰胺），双苯酚 A 二甲基丙烯酸盐，双苯酚 A 二丙烯酸盐，二烯丙烯酰胺和和二乙烯基苯中选取的。
49. 根据权利要求 45 的聚合物，其中多官能共聚用单体是多官能二烯丙基胺。
50. 根据权利要求 49 的聚合物，其中多官能二烯丙基胺是双（二烯丙基氨基）烷烃或双（二烯丙基烷基氨基溶）烷烃。
51. 根据权利要求 50 的聚合物，其中多官能二烯丙基胺是 1,10-双（二烯丙基氨基溶）癸烷二溴代物。
52. 根据权利要求 45 的聚合物，其中聚合物是由从下列基团：直链或支链，被取代或未被取代的亚烷基基团，二丙烯亚烷基基团，二丙烯芳烃基团和亚烷基双（氨基甲酰基）基团中选取的桥键单元交联而成。



53. 根据权利要求 52 的聚合物，其中桥键单元是从下列基团中选取的： $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 是 2 到约 20 的整数； $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ，其中 n 是 2 到约 4 的整数； $-\text{C}(\text{O})-[\text{C}_6\text{H}_2(\text{COOH})_2]-\text{C}(\text{O})-$ ；和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})-$ ，其中 p 是 2 到约 20 的整数。
54. 一种从患者体内排除胆汁酸的方法，该方法包括给患者服用治疗上有效量的交联聚（二烯丙基胺）聚合物的步骤，其中超过 10% 的氨基氮原子带有 $\text{C}_3 - \text{C}_{24}$ 烷基基团。
55. 根据权利要求 54 的方法，其中超过 20% 的氨基氮原子带有 $\text{C}_3 - \text{C}_{24}$ 烷基基团。



说明书

聚(二烯丙基胺)基胆汁酸多价螯合体

本发明的背景

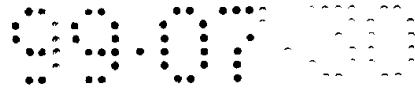
胆汁酸的盐是用作溶解饮食中脂肪的溶剂，因此，可辅助消化饮食中的脂肪。胆汁酸是从胆固醇衍生来的。经消化后，胆汁酸可在空肠内被动吸收或在回肠内通过主动运载吸收。没被重吸收的胆汁酸，在回肠和大型直肠末端，通过细菌作用进行解合或脱羟基反应。

直肠对胆汁酸重吸收作用，将脂蛋白胆固醇保存在血流中。相反，可通过阻止胆汁酸的重吸收，以降低的血流中的胆固醇含量。

降低胆汁酸重吸收的量的方法之一是，口服螯合胆汁酸的但其自身不能被吸收的化合物。结果，螯合的胆汁酸被排掉。然后，血清胆固醇用来产生更多的胆汁酸，这样降低了患者的血清胆固醇含量。

本发明的概述

本发明涉及将胆汁酸从病人体内排出的方法，和在该方法中使用的某些聚合物。该方法包括，给病人服用治疗上有效量的以二烯丙基胺单体为特征的聚合物的步骤，其中氨基的氮原子带有至少一个疏水取代基。疏水取代基可以是带有至少一个疏水取代基的氨基氮原子。疏水取代基可以是被取代或未被取代的、直连或支链的 $C_3 - C_{24}$ 的烷基基团，被取代或未被取代的芳烷基基团



或被取代或未被取代的芳基基团。所服用的聚合物可以是均聚物或是共聚物。

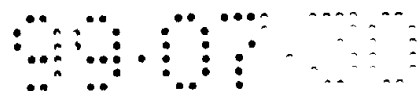
在一个具体实施中，所服用的聚合物是交联的或线性的聚（二烯丙基胺）聚合物，其中至少 10% 的氨基氮原子被 $C_3 - C_{24}$ 的烷基取代。在另一个具体实施中，所服用的聚合物是以二烯丙基胺单体为特征的，其中的氨基氮原子带有被季铵基团取代的烷基。铵基团的氮原子可以带有至少一个末端疏水取代基。

所服用的聚合物可包括仲氨基基团，叔氨基基团或季铵基团或它们的混合物。包含仲或叔氨基基团的聚合物也能以药用上可接受的酸的盐的形式服用。

聚合物可以是线性的或交联的。在一个具体实施中，聚合物是通过多官能的共聚用单体的结合交联的。在另一个具体实施中，聚合物是通过将不同的聚合物链上的氨基氮原子键合的桥键基团交联的。

在另一个具体实施中，本发明涉及用作胆汁酸螯合物的聚（二烯丙基胺）聚合物。这些聚合物的特征是二烯丙基胺单体，或重复单元，其中氨基氮原子带有被铵基团取代的烷基取代基。聚合物可以是均聚物或是共聚物。

本发明提供的优越性是，与其他胺单体相比，被取代的和未被取代的二烯丙基胺都可容易地聚合和交联。这样的聚合物还提供了比在先有技术方法中所使用的聚合物改善的有效性。



本发明的详细描述

发明的性质和其他细节会在权利要求书中作更具体地描述和指出。应该理解的是，通过演示方式显示的具体实施不是对发明的限制。在不背离本发明的范围的情况下，本发明的重要性质可在各种具体实施中使用。

本发明是以申请人，对含有疏水基基团的聚（二烯丙基胺）聚合物表现出优良的胆汁酸螯合物活性的发现为依据的。本发明提供了从患者体内排除胆汁酸的方法，包括给患者服用治疗上有效量的氨基氮原子带有疏水取代基的二烯丙基胺单体、或重复单元的聚合物。

本文所用的“治疗上有效量”是指，足以从患者体内排出显著量的胆汁酸并且降低患者血清胆固醇含量的量。患者可以是动物，如，哺乳动物，或人。

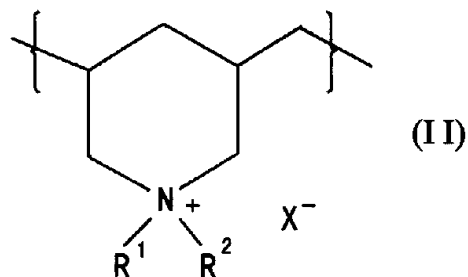
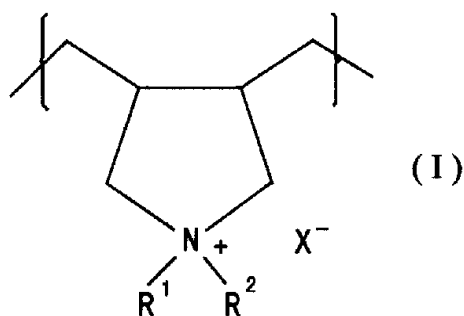
本文所使用的“疏水取代基”是一种组成，作为独立的整体，在辛醇中的溶解性比在水中大。如，辛烷基（ C_8H_{17} ）基团是疏水性的，因为它的母烷烃，辛烷，在辛醇中的溶解性比在水中大的多。疏水取代基可以是饱和的或是不饱和的，被取代或未被取代的烃基团。这样的基团包括被取代或未被取代的，有3个或多个碳原子的直链的、支链或环烷基基团，被取代或未被取代的芳烷基或杂芳烷基基团，和被取代或未被取代的芳基基团或杂芳基基团。

在一个具体实施中，所服用的是聚〔二烯丙基胺〕聚合物，其特征在于二烯丙基胺单体，其中的氨基氮原子带有一个从下列基团中选取的疏水取代基：被取代或未被取代的，直链的，支链的或环 $C_3 - C_{24}$ 的烷基基团，如己基，庚基，辛基，壬基，癸基，

十一烷基，十二烷基，十三烷基，或十四烷基；被取代或未被取代的 $C_3 - C_{24}$ 链烯基基团，如丙烯基基团；被取代或未被取代的芳烷基基团，如苄基基团；和被取代或未被取代的芳基，如苯基或萘基基团。适用的烷基的取代基包括卤代基（如，氟代基，氯代基，溴代基，或碘代基）基团，和烷氧基，环烷氧基，被取代或未被取代的，季，酰胺，砷，亚砷，烷氧基和芳基基团。适用的芳基和芳烷基的取代基包括氟代基，氯代基，溴代基，碘代基，氨基，氨基烷基，烷基，烷氧基，羟基，烷氧基，亚砷和砷基团。

在一个具体实施中，在所服用的聚合物中，至少 10% 氨基氮原子带有疏水取代基，如 $C_2 - C_{24}$ 烷基基团。较好的是至少 20% 氨基氮原子带有疏水取代基。在另一个具体实施中，至少 40% 氨基氮原子带有疏水取代基。

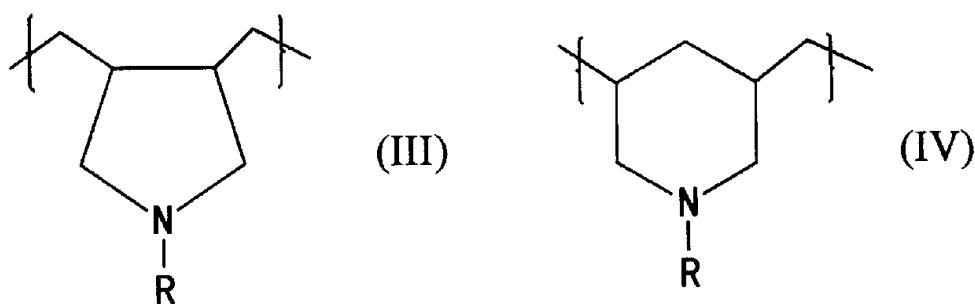
通常，聚（二烯丙基胺）聚合物的特征在于包括五个原子的环的单体、或重复单元，包括六个原子的环的单体，或它们的结合。在一个具体实施中，所服用的聚合物的特征在于结构式 I 或结构式 II 所示的带有铵的单体，或它们的结合，



其中 R^1 是如上所述的疏水取代基， R^2 是氢，甲基，或疏水取代基。在一个较好的实施中， R^1 是从下列基团中选取：辛基，癸基，十二烷基基团， R^2 是甲基。

X是阴离子，如药用可接受的酸的共轭碱。这样的阴离子包括氯代物，柠檬酸盐，酒石酸盐，乳酸盐，磷酸盐磷酸氢盐，甲磺酸盐，乙酸盐，甲酸盐，马来酸盐，富马酸盐，苹果酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，L-谷氨酸盐，L-天冬氨酸盐，丙酮酸盐，粘酸盐，苯甲酸盐，葡糖醛酸盐，草酸盐，抗坏血酸盐和乙酰甘氨酸盐。在一个较好的具体实施中，X是氯代物。

在另一个具体实施中，所服用的聚合物的特征在于结构式 III 和结构式 IV 所示的带有胺的单体单元，或它们的结合，



其中 R 是如前所述的疏水取代基。

在较好的具体实施中，所服用的聚合物包括一个或更多个结构式 I-IV 所示的单体，其中至少 10%，较好的是 20% 的氨基氮原子带有 C₃-C₂₄ 烷基取代基。具体较好的 C₃-C₂₄ 烷基基团实例包括己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，十三烷基，或十四烷基基团。

所服用的聚合物可以是，包括一个或多个二烯丙基胺单体，如一个或多个结构式 I, II, III, 和 IV 所示的单体，和至少一种其他单体的共聚物。在一个具体实施中，其他单体是二氧化硫。

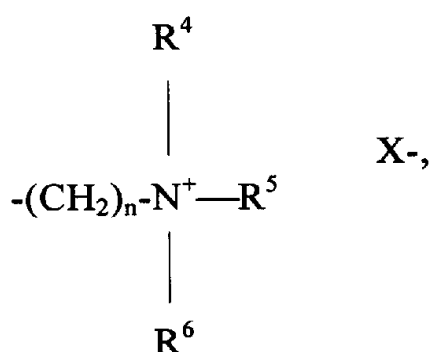


在含有二氧化硫聚合物中，聚合物的主链包括在一对二烯丙基胺单体之间的 $-SO_2-$ 单元。

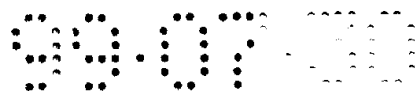
在进一步的具体实施中，发明提供了从患者体内排除胆汁酸的方法，包括给患者服用治疗上有效量的聚合物的步骤，聚合物的特征在于二烯丙基胺重复单元，其中氨基氮原子带有氨溶烷基 (ammonioalkyl) 取代基。发明还包括在这种方法中使用的氨溶烷基取代的聚合物。

本文所用的“氨溶烷基”是指，被带有三个其他取代基的氮原子取代的烷基基团。这样，氮原子是带有亚烷基取代基的铵氮原子，这种氮原子与二烯丙基胺氮原子，和其他三个从氢，烷基和芳烷基中选取的取代基键合。氨溶烷基基团进一步包含一个负电平衡离子，如药用可接受的酸的共轭碱。

二烯丙基胺重复单元可以是，如结构式 I，结构式 II，结构式 III，结构式 IV 所示的基团，其中至少一种氮取代基是氨溶烷基取代基。适用的氨溶烷基取代基的通式是：



其中 R^4 ， R^5 和 R^6 每一个、分别是氮原子或 $C_1 - C_{24}$ 烷基基团； n 是从 2 到约 20 的整数，较好的是从 3 到约 6； X^- 是阴离子，如药用可接受的酸的共轭碱。较好的是， R^4 ， R^5 和 R^6 中至少一



个是疏水基团，如 $C_3 - C_{24}$ 烷基基团。更好的是， R^4 ， R^5 和 R^6 中至少一个是 $C_6 - C_{24}$ 烷基基团。适用的氨溶烷基基团的实例包括但不限于下述：

- 4 - (二辛基甲基氨溶) 丁基；
- 3 - (十二烷基二甲基氨溶) 丙基；
- 3 - (辛基二甲基氨溶) 丙基；
- 3 - (癸基二甲基氨溶) 丙基；
- 5 - (十二烷基二甲基氨溶) 戊基；
- 3 - (环己基二甲基氨溶) 丙基；
- 3 - (癸基二甲基氨溶) -2-羟基丙基；
- 3 - (十三烷基氨溶) 丙基；
- 3 - (二十二烷基二甲基氨溶) 丙基；
- 4 - (二十二烷基二甲基氨溶) 丁基；
- 3 - (十八烷基二甲基氨溶) 丙基；
- 3 - (己基二甲基氨溶) 丙基；
- 3 - (甲基二辛基氨溶) 丙基；
- 3 - (二癸基甲基氨溶) 丙基；
- 3 - (庚基二甲基氨溶) 丙基；
- 3 - (二甲基壬基氨溶) 丙基；
- 6 - (二甲基十一烷基氨溶) 己基；
- 4 - (庚基二甲基氨溶) 丁基；
- 3 - (二甲基十一烷基氨溶) 丙基；
- 3 - (十四烷基二甲基氨溶) 丙基。

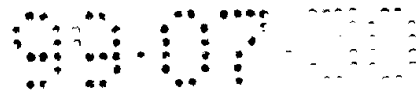


聚合物可以是均聚物，其仅包括选自上面结构式 I-IV 所示的基团中的一种单体，并且其中的氮原子带有至少一个氨溶烷基取代基。聚合物也可以是包括了这种类型的单体和至少一个其他单体的共聚物。如，聚合物可以包括第二个二烯丙基胺单体，并且其中的氮原子带有从氢，甲基，乙基，疏水基团和氨溶烷基基团中选取的取代基。

聚合物也可以包括不是二烯丙基胺的其他单体。适用的其他聚合物实例包括，被取代或未被取代的丙烯酸盐，丙烯酰胺，甲基丙烯酸盐，甲基丙烯酰胺，烯丙基胺，烯丙醇，乙烯胺和乙烯醇。如，其他单体可以是带有疏水基团，如 $C_3 - C_{24}$ 烷基丙烯酸盐或 $N - C_3 - C_{24}$ 烷基丙烯酰胺的取代的丙烯酸盐或丙烯酰胺。其他单体可以是疏水单体，如 $N - (2 - \text{羟基乙基})$ 丙烯酰胺或 $(3 - \text{羟基丙基})$ 丙烯酸盐。还包括下面详细阐述的多官能交联共聚用单体。

共聚物可以是范围广泛的组合物。一般，氨溶烷基取代的二烯丙基胺单体会构成 10% 到约 90% 的组成聚合物的单体单元。

使用于本方法的聚合物可以是线性的或交联的。如，聚合物可以通过在多官能共聚用单体的聚合物内并合作用交联。适用的多官能共聚用单体包括，二丙烯酸盐，三丙烯酸盐和四丙烯酸盐，二甲基丙烯酸盐，二丙烯酰胺，二烯丙基丙烯酰胺和二（甲基丙烯酰胺）。具体实例包括，亚乙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丙基乙二醇二丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二丙烯酸盐，亚乙基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚丁基乙二醇二甲基丙烯酸盐，亚甲基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺）亚乙基双（甲基丙烯酰胺），亚乙基双（丙烯酰胺），亚乙基双（甲基丙烯酰胺），季戊四醇四丙烯酸盐，三羟甲基丙烷三丙烯酸盐，双苯酚 A 二甲基丙烯

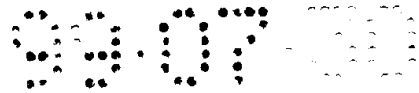


酸盐，双苯酚 A 二丙烯酸盐。其他适用的多官能单体包括聚乙烯芳烃，如二乙烯基苯。交联剂的量通常占聚合物重量比的 1.0% 到 25% 之间，较好的是占约 2.5% 到约 20% 之间，更好的是占 2% 到约 12% 之间。

聚合物也可通过桥键单元交联，该桥键单元连接邻近的聚合物链上的氨基。适用的桥键单元包括直链或支链的，被取代或未被取代的亚烷基基团，二酰基亚烷基基团，二酰基芳基基团和亚烷基双（氨基甲酰基）基团。适用的桥键单元的实例包括 - $(\text{CH}_2)_n$ -，其中 n 是 2 到约 20 的整数； - $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2$ -； - $\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ -； - $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-O-(CH}_2)_n\text{-O-CH(OH)-CH}_2$ -，其中 n 是 2 到约 4 的整数； - $\text{C(O)-(C}_6\text{H}_2(\text{COOH})_2\text{)-C(O)}$ - 和 - $\text{C(O)NH(CH}_2)_p\text{NHC(O)}$ -，其中 p 是 2 到约 20 的整数。

有益的是，聚合物的交联使聚合物在患者体内表现出不可吸收性和稳定性。“稳定的”聚合物组合物，当服用治疗上有效量时，不溶解或不分解形成潜在有害的副产物，并基本上保持原样。

使用在本方法中的聚合物优选其分子量能使它们到达胃肠道，并在胃肠道内停留足够长的时间，以键合显著量的一种或多种胆汁酸。这样，聚合物应具有足够大的分子量，以防止局部或全部地被胃肠道吸收进入身体的其他器官。然后，产物聚合物/胆汁酸盐复合物应被从体内排泄掉。适用的线性（非交联）聚合物的分子量范围从约 2,000 道尔顿到约 500,000 道尔顿，较好的是从约 5,000 道尔顿到 150,000 道尔顿。然而，交联聚合物通常不以分子量为特点。本文讨论的交联聚合物应充分地交联，以防止聚合物被胃肠道吸收。

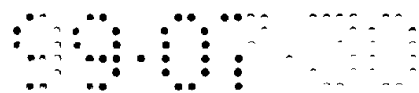


给患者口服的网状聚合物的剂量可以是约 1mg/kg/天到 10g/kg/天；具体的剂量决定于具体的患者（如患者的体重和所需排除的胆汁酸的量）。聚合物可用水合物或脱水物的形式服用，如果需要，可调味或加到食物或饮料中，以增加患者的接受性。也可加入其他的组分如其他胆汁酸螯合物，治疗高胆固醇，动脉粥样硬化或其他相关症状的药物，或无活性组分如，人造着色剂等。

适用的服用方式实例包括丸剂，片剂，胶囊，和散剂（如撒在食物中）。丸剂，片剂或散剂可用一种能保护组合物在足够长的时间内，在患者的胃中不受胃酸影响，以使组合物可不分解的进入到患者小肠的物质包裹。聚合物可单独服用，或结合药用可接受的载体，稀释剂和赋形剂包括乳糖，右旋糖，蔗糖，山梨糖，甘露糖，淀粉，阿拉伯胶，海藻酸盐，西黄蓍胶，明胶，硅酸钙，纤维素和其他本领域所熟知的辅剂一起服用。

使用在本方法中的聚合物，可用聚合物合成领域已知的技术制备[参阅如，Shalaby et al., ed., *Watersoluble Polymers*, American Chemical Society, Washington D.C(1991)]。如，适当的单体可用此领域已知的方法聚合，如通过自由基加成工艺。这种情况下，聚合反应混合物包括自由基引发剂，如从聚合化学领域中众所周知的那些引发剂中选取的自由基引发剂。适用的自由基引发剂包括偶氮二（异丁腈），偶氮二（4-氰戊酸），偶氮二（脒基丙烷）二氢氯化物，过硫酸钾，过硫酸铵和过硫酸氢钾。自由基引发剂在反应混合物中的量较好的是，占单体量的约 0.1% 摩尔比到约 5% 摩尔比。

聚合物可通过，如在反应混合物中含有作为交联剂的多官能共聚用单体交联而成。多官能共聚用单体可结合在两个或多个增

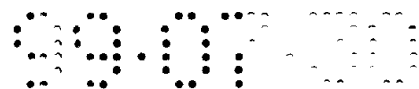


长的聚合物链上，因此交联了链。适用的多官能共聚用单体包括上面所述的那些单体。加入反应混合物中交联剂的量，通常是占聚合物和交联剂总重量的 1.0% 到 25% 的重量比之间，较好的是从约 2.5% 到约 20% 重量比。

多官能共聚用单体也可能是多官能二烯丙基胺，如双（二烯丙基胺）烷烃或双（二烯丙基烷基氨基溶）烷烃。适用的这类单体包括 1,10-双（二烯丙基甲基氨基溶）癸烷二溴化物和 1,6-双（二烯丙基甲基氨基溶）己烷，它们每一种都可通过二烯丙基甲基胺与适当的二溴代烷烃反应形成。

服用的聚合物也可通过，将聚合物与一种或多种具有两个或多个官能团的交联剂反应聚合后交联，如与胺基团反应形成共价键的亲电子基团。在这种情况下，交联作用是通过在亲电子基团上的聚合物氨基基团的亲核反应完成的。这样会形成键合不同聚合物链上的两个或多个氨基氮原子的桥键单元。适用的这种类型的交联剂包括，含有两个或多个从下列基团中选取的基团的化合物，氯代酰基，环氧酰基，和烷基-X，其中 X 是适用的离去基团，如卤代基，甲苯磺酰基，甲磺酰基。这样的化合物实例包括表氯醇，琥珀酰二氯化物，丁二醇二缩水甘油基醚，乙二醇二缩水甘油基醚，1,2,4,5 苯四甲酰二酐和二卤代烷烃。交联剂也可以是 α, ω -亚烷基二异氰酸盐，如 $\text{OCN}(\text{CH}_2)_p\text{NCO}$ ，其中 p 是从约 2 到约 20 的整数。可与聚合物反应的交联剂的量，占聚合物内氨基基团量的约 0.5% 到 20% 摩尔百分比，决定于所需的交联程度。

含有烷基化氨基基团的聚合物可通过预聚合物与适用的烷基化剂反应制备，或通过聚合烷基化单体制备。适用的烷基化单体可通过二烯丙基胺或二烯丙基胺衍生物，如二烯丙基甲基胺，



与烷基化剂反应制备。本文所用的“烷基化剂”是指与氨基基团反应形成氮-碳键的化合物，这样将烷基或烷基衍生物取代基加到氮原子上。适用的烷基化剂是含有，键合在离去基团，如卤代基，甲苯磺酸盐，甲磺酸盐或环氧基团上的烷基基团或烷基衍生物的化合物。较好的烷基化剂实例包括 $C_1 - C_{24}$ 烷基卤代物，如 n -丁基卤代物， n -己基卤代物， n -癸基卤代物，十八烷基卤代物； $C_2 - C_{24}$ - 二卤代烷烃，如 1,10-二卤代癸烷； $C_1 - C_{24}$ 羟基烷基卤代物，如 11-卤代-1-十一烷醇； $C_1 - C_{24}$ 芳烷基卤代物，如苄基卤代物； $C_1 - C_{24}$ 环氧烷基铵盐，如缩水甘油基丙基-三甲基铵盐； $C_2 - C_{24}$ 环氧烷基酰胺，如 N -(2,3-环氧丙基)丁酰胺或 N -(2,3-环氧丙基)己酰胺。较好的烷基化剂包括卤代癸烷，和卤代十二烷，其中在每种情况下的卤代基是氟代，溴代，碘代取代基。

含有带四铵取代烷基的氨基基团的二烯丙基胺聚合物，可使用烷基化剂如 (X-烷基) 铵盐制备而成，其中 X 表示如上所述适用的离去基团。这些化合物可通过适当的二卤代烷烃，如溴代氟代烷烃，与叔胺反应制备。适用的这种类型的烷基化剂包括：

- (4-溴代丁基) 二辛基甲基铵溴代物；
- (3-溴代丙基) 十二烷基二甲基铵溴代物；
- (3-氟代丙基) 十二烷基二甲基铵溴代物；
- (3-溴代丙基) 辛基二甲基铵溴代物；
- (3-氟代丙基) 辛基二甲基铵溴代物；
- (3-碘代丁基) 二辛基甲基铵溴代物；
- (2,3-环氧丙基) 癸基二甲基铵溴代物；
- (3-氟代丙基) 癸基二甲基铵溴代物；



- (5-甲苯磺酰基苯基) 十二烷基二甲基铵溴代物;
- (6-溴代己基) 辛基二甲基铵溴代物;
- (12-溴代十二烷基) 癸基二甲基铵溴代物;
- (3-溴代丙基) 三癸基铵溴代物;
- (3-溴代丙基) 二十二烷基二甲基铵溴代物;
- (6-溴代己基) 二十二烷基二甲基铵溴代物;
- (4-氯代丁基) 二十二烷基二甲基铵溴代物;
- (3-氯代丙基) 十八烷基二甲基铵溴代物;
- (3-氯代丙基) 己基二甲基铵溴代物;
- (3-氯代丙基) 甲基二辛基铵溴代物;
- (3-氯代丙基) 甲基二癸基铵溴代物;
- (3-氯代丙基) 环己基二甲基铵溴代物;
- (3-溴代丙基) 庚基二甲基铵溴代物;
- (3-溴代丙基) 二甲基壬基铵溴代物;
- (6-溴代己基) 二甲基十一烷基铵溴代物;
- (4-氯代丁基) 庚基二甲基铵溴代物;
- (3-氯代丙基) 二甲基十一烷基铵溴代物;
- (3-氯代丙基) 十四烷基二甲基铵溴代物;

上面所述的每一种烷基化剂也可，与除了溴代物以外的阴离子共同存在和结合使用。如，这些及相似的烷基化剂可制成和用作多种阴离子的盐，包括氯代物，碘代物，乙酸盐，p-甲苯磺酸盐和甲磺酸盐。



当用上述的烷基化剂的方式将疏水基团加到聚合物上时，烷基化反应的程度可用化学领域众所周知的方法确定。由于烷基化反应使聚合物质量的增加，提供了对烷基化反应程度的计量。如在聚(二烯丙基甲基胺)和1-溴代癸烷的反应中，产物/起始物料质量比率约为3.0, 2.0和1.5, 分别表示进行了约100%, 50%和25%的烷基化反应。烷基化反应程度也可通过产品聚合物的元素分析确定。在这种情况下，碳/氮(C/N)质量比率是对烷基化反应程度的直接计量。如聚(二烯丙基甲基胺)与1-溴代癸烷的反应得到的产物的C/N质量比率，比起始物料的C/N质量比率大。产物C/N质量比率约为6, 8.2, 10.6和14.6, 分别表示约进行了0%, 25%, 50%和100%的烷基化反应。

通过下列实施例对发明作进一步及具体地描述。

实施例

实施例 1: 二烯丙基甲基十二烷基铵溴代物的合成

将二烯丙基甲基胺(100g), 1-溴代十二烷(249g), 和四氢呋喃(750ml)加入到2升的摩尔顿烧瓶内。将混合物加热到65℃保持44小时, 然后冷却到室温。通过旋转真空蒸发器除去溶剂, 得到两层物质。加入二乙基醚(500ml), 混合物搅拌1个小时。静置混合物, 将顶层倾析并倒掉。再加入二乙基醚(500ml)。混合物搅拌24小时, 顶层再倾析并倒掉。剩余油状物在65℃真空烘箱内干燥4天, 得到67g产物。

实施例 2: 1,10-双(二烯丙基甲基氨基)癸烷二溴代物的合成

将二烯丙基甲基胺(86.1g), 1,10-二溴代癸烷(112g), 和甲醇(100ml)加入到1升的摩尔顿烧瓶内。将混合物加热到65℃



保持 24 小时，然后冷却到室温。通过旋转真空蒸发器除去溶剂。加入二乙基醚（400ml），混合物搅拌 1 个小时。静置混合物，将顶层倾析并倒掉。剩余油状物用旋转真空蒸发器干燥，得到 215g 产物。

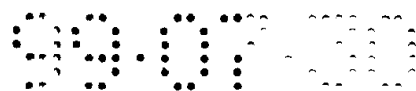
实施例 3: 1,6-双(二烯丙基甲基氨基)己基二溴代物的合成

将二烯丙基甲基胺（74.6g），1,6-二溴代己烷（77g），和甲醇（100ml）加入到 1 升的摩尔顿烧瓶内。将混合物加热到 65℃ 保持 17 小时，然后冷却到室温。加入二乙基醚（300ml），混合物搅拌 1 个小时。过滤收集固态物，并加入二乙基醚（200ml）使固态物重新悬浮。混合物搅拌 1 小时，过滤收集固态物。固态物在 50℃ 真空烘箱内干燥 3 天，得到 136g 产物。

实施例 4: 聚[1,10-双(二烯丙基甲基氨基)癸烷二溴代物]的合成

将 1,10-双(二烯丙基甲基氨基)癸烷二溴代物（20g）和水（40g）加入到 250 毫升园底烧瓶内。加入偶氮双异丁基脒二氢氯化物（0.5ml 的 50%的水溶液），并用氮气鼓泡混合物 1 小时。然后，将混合物搅拌加热到 60℃ 保持 4 小时，此时再加入偶氮双异丁基脒二氢氯化物（0.5ml 的 50%的水溶液）。

18 小时后，可将溶液冷却到室温。将产物凝胶倒出，并在搅拌机内加水（500ml）磨碎。用离心机收集固态物，将固态物重新悬浮在甲醇（500ml）中。搅拌 1 小时后，用过滤收集固态物，并将其重新悬浮在水溶 NaCl(500ml 的 1.5M 溶液)中。再搅拌 1 小时，过滤收集固态物。重复加两次 NaCl 水溶冲洗液，用水冲洗直至冲洗液的导电率达到 0.3mS/cm。固态物在 60℃ 强制通风中干燥，得到 10.0g 产物。



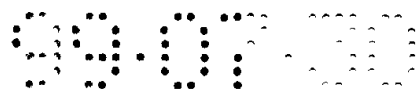
实施例 5: 共聚 (1,10-双 (二烯丙基甲基氨溶) 癸烷二溴代物 /二烯丙基甲基十二烷基铵溴代物) 的合成

将 1,10-双 (二烯丙基甲基胺) 癸烷二溴代物 (21.1g), 二烯丙基甲基十二烷基铵溴代物 (21.1g), 和水 (52g) 加入到 500 毫升园底烧瓶内。加入偶氮双异丁基脒二氢氯化物 (1mL 50%的水溶液), 并用氮气鼓泡混合物 1 小时。然后, 将混合物搅拌加热到 60℃保持 18 小时。将产物凝胶冷却到室温。倒出产物凝胶, 并在搅切机内加水 (250ml) 磨碎。过滤收集固态物, 将固态物重新悬浮在甲醇 (250ml) 中。过滤收集固态物, 将固态物重新悬浮在甲醇 (250ml) 中。搅拌 1 小时后, 过滤收集固态物, 并将其重新悬浮在水溶 NaCl(250ml 的 1.5M 溶液)中。再搅拌 1 小时, 过滤收集固态物。重复两次用 NaCl 水溶冲洗液, 用水冲洗固态物, 直至冲洗液的导电率达到 0.08mS/cm。固态物在 60℃强制通风烘箱内干燥, 得到 17.6g 产物。

实施例 6: 表氯醇交联聚 (二烯丙基甲基胺) 的合成

N-甲基-N,N-二烯丙基胺聚合物的交联凝胶是通过, 相应的线性可溶性聚合物与表氯醇反应制备的。起始物料, 聚 (二烯丙基甲基胺) 是从 Nitto Boseki Co., 以其氢氯化盐的形式中得到。得到的聚合物是 60% 的水溶液 (PAS - M - 1, Lot# 51017)。获得这种聚合物不溶性凝胶的化学方法涉及, 氯化胺聚合物与碱的局部中和反应, 在室温下, 接着用预定量的表氯醇处理。获得典型聚 (二烯丙基甲基胺氯化物) 的交联凝胶的试验细节, 在下面给出。

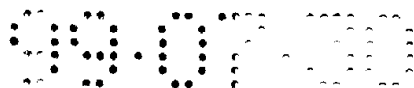
用 170ml 的去离子水稀释 83g 聚合物溶液。然后搅拌, 将 6.8g 的 NaOH 加入到聚合物溶液中。搅拌反应混合物直至 NaOH 全部



溶解。当溶液温度降到 30℃ 以下，加入表氯醇（1.2mL）并继续搅拌。反应介质慢慢变粘，80 分钟后胶化，停止搅拌。聚合物凝胶在室温下再停留 60 小时。将聚合物厚块破碎成小块，分散到 400ml 的去离子水中。将产物悬浮液搅拌 2 小时，然后过滤。重新将溶胀的聚合物颗粒悬浮在 600ml 去离子水中，搅拌 45 分钟，过滤收集。重复用 800ml 水悬浮，搅拌 1 小时。直至过滤后滤液的导电率为 4mS/cm。滤出的聚合物（溶胀凝胶）在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 42g 产物。

实施例 7: 交联聚（二烯丙基甲基胺）与 1-溴代癸烷的烷基化反应

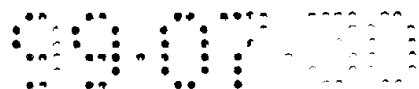
将 25g 磨碎的聚合物（实施例 6）加入到 1 升 3-颈园底烧瓶内，悬浮在 250ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著，用机械搅拌器搅拌。将 100g 溶解于 250ml 乙醇的 1-溴代癸烷加入到溶胀的凝胶中，搅拌反应混合物 10 分钟。然后，加入 5g 50% 的氢氧化钠水溶液，在室温下，将反应混合物搅拌 40 分钟，然后加热到 75℃ 保持 1 小时。加入 2g 氢氧化钠溶液，接着 1.5 小时后再加入 2g 氢氧化钠溶液（加碱维持 pH 值在 10 到 12 之间）。反应混合物在 75℃ 搅拌 18 小时，之后加热停止。冷却到 30℃ 后，加入 5ml 浓 HCl 继续搅拌 30 分钟。介质的 pH 值降到 1.8。将聚合物过滤，用 500ml 的去离子水冲洗，然后用 500ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 600ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。过滤除去溶剂后，将聚合物悬浮在 500ml 的 2M 氯化钠溶液中，并搅拌 40 分钟。过滤聚合物，这种用氯化钠处理的工艺重复两次。滤出的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗，悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌 30 分钟后，过滤聚合物，再将其悬浮在 700ml 的去离子水中搅拌 30 分钟。向悬浮液中加入 2ml 浓 HCl，搅拌混合物 15 分钟。悬浮液的 pH 值是 2.25。再搅拌 20 分钟后，将聚合物滤出，



并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到淡黄色固态 54.6g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 8: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代十二烷的烷基化反应

将 10g 磨碎的聚合物（实施例 6）加入到 500ml 的 3-颈园底烧瓶内，悬浮在 100ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著，用机械搅拌器搅拌。将 28g 溶解于 100ml 乙醇的 1-溴代十二烷加入到溶胀的凝胶中，搅拌反应混合物 10 分钟。然后，加入 2g 的 50% 氢氧化钠水溶液，在室温下，将反应混合物搅拌 40 分钟，然后加热到 75℃ 保持 1 小时。加入 1g 氢氧化钠溶液，接着 1.5 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液（加碱维持 pH 值在 10 到 12 之间）。反应混合物在 75℃ 搅拌 18 小时，之后加热停止。冷却到 30℃ 后，加入 2ml 浓 HCl 继续搅拌 30 分钟。将聚合物过滤，用 500ml 的去离子水冲洗，然后用 500ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。过滤除去溶剂后，将聚合物悬浮在 500ml 的 2M 氯化钠溶液中，搅拌 40 分钟。过滤聚合物，这种用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗，悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌 30 分钟后，过滤聚合物，再将其悬浮在 500ml 的去离子水中搅拌 30 分钟。向悬浮液中加入 2ml 浓 HCl，搅拌混合物 15 分钟。悬浮液的 pH 值是 2.2。再搅拌 20 分钟后，将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到苍白色固态 18g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。



实施例 9: 制备 (3-氯代丙基) - 十二烷基二甲基铵溴代物

向装有空气冷凝器，磁搅拌盘的 2 升 3-颈园底烧瓶中加入 N,N-二甲基十二烷基胺 (297.24g, 1.40mol)，1-溴-3-氯丙烷 (220.44g, 1.40mol) 和甲醇 (250ml)。反应维持在 65℃ 24 小时。通过旋转蒸发器在减压下除去甲醇，得到棕色淤渣。将 2 升甲基-叔-丁基醚加入到淤渣中，产生白色固态物。将混合物搅拌 2 小时，用真空过滤收集半晶体，白色颗粒。将颗粒置于 35℃ 真空烘箱内干燥，得到产物 228.2g (0.61mol, 44%)。

(4-氯代丁基) 十二烷基二甲基铵溴代物和 (6-氯代己基) 十二烷基二甲基铵溴代物可使用适当的溴代氯代烷烃和十二烷基二甲基胺，采用相似的方法制备。

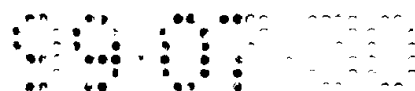
实施例 10: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与(3-氯代丙基)-二甲基十二烷基铵溴代物的烷基化反应

将 11g 交联聚合物凝胶 (实施例 6) 和 74g (3-氯代丙基)-二甲基十二烷基铵溴代物分散到 250ml 的去离子水中，并搅拌加热到 75℃。在 75℃ 搅拌 15 分钟后，向反应混合物中加入 2g 的 50% 氢氧化钠水溶液，2 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液，接着 1 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液。混合物在 75℃ 搅拌 23 小时。然后可将反应混合物冷却。冷却到 30℃ 后，加入 3ml 浓 HCl，搅拌混合物 30 分钟。将聚合物过滤，用 200ml 的甲醇冲洗。将过滤的聚合物颗粒分散在 400ml 的甲醇中，并搅拌 45 分钟，过滤。这种工艺重复一次，然后将过滤的聚合物悬浮在 500ml 2M 的 NaCl 溶液中，搅拌 45 分钟，过滤。这种用 NaCl 处理的工艺重复两次，将过滤的聚合物悬浮在 500ml 去离子水中。搅拌混合物 45 分钟，过滤，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中，再搅拌 40

分钟。向这种悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到淡黄色固态 29g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 11: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与(4-氯代丁基)-二甲基十二烷基铵溴代物的烷基化反应

将 10g 的 3% 交联聚合物凝胶(实施例 6)和 76g(4-氯代丁基)-二甲基十二烷基铵溴代物分散到 250ml 的去离子水中，并搅拌加热到 70℃ 保持 15 分钟。向反应混合物中加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液。2 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液，接着 2 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液。反应混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。然后，加入 1g 氢氧化钠，反应混合物保持在 70℃。加热 20 小时后，加入 1g 氢氧化钠溶液，反应混合物保持在 70℃ 并搅拌 2 小时。冷却到 30℃ 后，加入 2ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。将聚合物过滤，连续用 200ml 去离子水和 200ml 的甲醇冲洗。将过滤的聚合物颗粒分散在 500ml 的甲醇中，并搅拌 30 分钟，过滤。这种工艺重复一次，然后将过滤的聚合物悬浮在 400ml 2M 的 NaCl 溶液中，搅拌 45 分钟，过滤。用 NaCl 处理重复两次后，将过滤的聚合物悬浮在 400ml 去离子水中。搅拌混合物 30 分钟，过滤，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中，再搅拌 40 分钟。向这种聚合物悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。然后将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到淡黄色固态 27g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

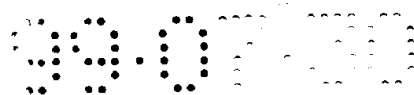


实施例 12: 交联聚(二烯丙基甲基胺)的与(6-氯代己基)-二甲基辛基铵溴代物烷基化反应

将 10g 的 3% 交联聚合物凝胶 (实施例 6) 和 71g(6-氯代己基)-二甲基辛基铵溴代物分散到 200ml 的去离子水中, 并加热到 75℃ 搅拌 15 分钟。然后, 向反应混合物中加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液, 3 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液, 接着 2.5 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液。混合物在 75℃ 搅拌 22 小时。然后加入 0.5g 氢氧化钠, 继续加热 2 小时。冷却到 30℃ 后, 加入 2ml 浓 HCl, 搅拌混合物 15 分钟。然后, 将聚合物过滤, 连续用 200ml 去离子水和 200ml 的甲醇冲洗。将滤出聚合物颗粒分散在 500ml 的甲醇中, 并搅拌 30 分钟, 过滤。这种工艺重复两次, 然后将滤出聚合物悬浮在 400ml 2M 的 NaCl 溶液中, 搅拌 45 分钟, 过滤。用 NaCl 处理重复两次后, 将滤出聚合物悬浮在 400ml 去离子水中。搅拌混合物 30 分钟, 过滤, 再将其悬浮在 400ml 的去离子水中, 再搅拌 40 分钟。向这种聚合物悬浮液中加入 1ml 浓 HCl, 搅拌混合物 20 分钟。将聚合物过滤, 并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥, 得到白色固态 25g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎, 用 140 网筛筛过。

实施例 13: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代癸烷的烷基化反应

这个实施例演示了 4.5% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)与不同量的 1-溴代癸烷的烷基化反应, 获得带有不同数量疏水基团的季聚铵。为此, 聚合物用不同摩尔分数的 1-溴代癸烷(1.0, 0.75, 0.50, 0.25 和 0.10) 处理。表 1 归纳出, 获得不同程度烷基化反应的聚合物使用的 1-溴代癸烷的量, 和每克 4.5% 的交联聚(二



烯丙基甲基胺) (实施例 2) 的烷基化聚合物的产量。这种 g/g 收率是聚合物烷基化程度的一种计量。

将 10g 的 4.5% 交联聚(二烯丙基甲基胺) (实施例 6) 分散到 150ml 的去离子水中, 搅拌时, 向聚合物中加入 2g 的 50% 氢氧化钠水溶液, 搅拌悬浮液 15 分钟。这时候, 加入 1-溴代癸烷的乙醇溶液 (2.5ml 乙醇/g 1-溴代癸烷), 将反应混合物搅拌加热到 75°C。2 小时后, 加入 1g 氢氧化钠, 接着 2 小时后再加入 1g 氢氧化钠。混合物在 75°C 搅拌 18 小时, 然后冷却。冷却到 30°C 后, 加入 2ml 浓 HCl, 搅拌混合物 15 分钟。将聚合物过滤, 用 200ml 去离子水和 200ml 的甲醇冲洗 30 分钟, 过滤。这种工艺重复两次, 然后将过滤的聚合物悬浮在 400ml 2M 的 NaCl 溶液中, 搅拌 45 分钟, 过滤。用 NaCl 处理重复两次后, 将过滤的聚合物悬浮在 400ml 去离子水中。搅拌混合物 30 分钟, 过滤, 再将其悬浮在 400ml 的去离子水中, 再搅拌 40 分钟。向这种聚合物悬浮液中加入 1ml 浓 HCl, 搅拌混合物 20 分钟。将聚合物过滤, 并在 60°C 强制通风烘箱内干燥。将聚合物磨碎, 用 140 网筛筛过。使用不同量的 1-溴代癸烷的聚合物的产量在表 1 中列出。计算烷基化的百分比时假定 50% 氨基氮原子质子化。



表 1 4.5%的交联聚(二烯丙基甲基胺)与不同量的 1-溴代癸烷 ($C_{10}H_{21}Br$) 的烷基化反应结果 (“比率” = 1-溴代癸烷与聚合物氨基基团的比率 (mole/mole))

使用的聚合物 (g)	使用的 $C_{10}H_{21}Br$ (g)	比率	产量(g)	产物/起始聚合物(g/g)	烷基化 %
10.0	17.0	1.0	17	1.7	35
10.0	12.5	0.75	16.8	1.68	34
10.0	8.0	0.50	14.3	1.43	22
10.0	4.25	0.25	11.8	1.18	9
10.0	1.70	0.10	10.6	1.06	3

实施例 14: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代十四烷的烷基化反应

将 10g 4.5%的交联聚(二烯丙基甲基胺) (实施例 6) 加入到 500ml 3-颈园底烧瓶内, 悬浮在 100ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著, 用机械搅拌器搅拌。将 32g 溶解于 100ml 乙醇的 1-溴代十四烷加入到溶胀的凝胶中, 搅拌反应混合物 10 分钟。然后, 加入 2g 的 50% 氢氧化钠水溶液, 在室温下, 将反应混合物搅拌 40 分钟, 然后加热到 75℃ 保持 1 小时。加入 1g 氢氧化钠溶液, 接着 1.5 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液 (加碱维持 pH 值在 10 到 12 之间)。反应混合物在 75℃ 搅拌 18 小时, 之后加热停止。冷却到 30℃ 后, 加入 2ml 浓 HCl 继续搅拌 30 分钟。将聚合物过滤, 用 500ml 的去离子水冲洗, 然后用 500ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。过滤除去溶剂后, 将聚合物悬浮在 500ml 2M 氯化钠溶液中, 搅拌 40 分钟。过滤聚合物, 这种用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗, 并悬浮在 500ml 的去



离子水中。搅拌 30 分钟后，过滤聚合物，再将其悬浮在 500ml 的去离子水中搅拌 30 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 55 分钟。将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 22g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 15: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代辛烷的烷基化反应

将 10g 4.5% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)(实施例 7)加入到 500ml 3-颈园底烧瓶内，悬浮在 100ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著，用机械搅拌器搅拌。将 23g 溶解于 100ml 乙醇的 1-溴代辛烷加入到溶胀的凝胶中，搅拌反应混合物 10 分钟。然后，加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液，在室温下，将反应混合物搅拌 40 分钟，然后加热到 75℃ 保持 1 小时。加入 1g 氢氧化钠溶液，接着 1.5 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液。反应混合物在 75℃ 再搅拌 18 小时，之后加热停止。冷却到 30℃ 后，加入 2ml 浓 HCl 继续搅拌 30 分钟。将聚合物过滤，用 500ml 的去离子水冲洗，然后用 500ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。过滤除去溶剂后，将聚合物悬浮在 500ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌 40 分钟。过滤聚合物，这种用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗，并悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌 30 分钟后，过滤聚合物，再将其悬浮在 500ml 的去离子水中搅拌 30 分钟。向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 35 分钟。将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 15.8g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。



实施例 16: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代己烷的烷基化反应

将 10g 4.5% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)(实施例 6)加入到 500ml 3-颈园底烧瓶内, 悬浮在 100ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著, 用机械搅拌器搅拌。将 19g 溶解于 100ml 乙醇的 1-溴代己烷加入到溶胀的凝胶中, 搅拌反应混合物 10 分钟。然后, 加入 2g 的 50% 氢氧化钠水溶液, 在室温下, 将反应混合物搅拌 40 分钟, 加热到 75℃ 保持 1 小时。然后加入 1g 氢氧化钠溶液, 接着 1.5 小时后再加入 1g 氢氧化钠溶液。反应混合物在 75℃ 再搅拌 18 小时, 之后加热停止。冷却到 30℃ 后, 加入 2ml 浓 HCl 继续搅拌 30 分钟。介质在这时的 pH 值是 2.0。将聚合物过滤, 用 500ml 的去离子水冲洗, 然后用 500ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。过滤除去溶剂后, 将聚合物悬浮在 500ml 2M 氯化钠溶液中, 搅拌 40 分钟。过滤聚合物, 这种用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗, 并悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌 30 分钟后, 过滤聚合物, 再将其悬浮在 500ml 的去离子水中搅拌 30 分钟。向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl, 搅拌混合物 35 分钟。将聚合物过滤, 并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥, 得到 13.7g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎, 用 140 网筛筛过。

实施例 17: 季 N-烷基二烯丙基甲基铵盐的合成

N-癸基二烯丙基甲基铵溴代物的合成

将二烯丙基甲基胺(33.3g)和 1-溴癸烷(66.6g)溶解在 100ml 甲醇中, 反应混合物在 65℃ 搅拌 48 小时。冷却到室温后减压除去甲醇。将剩余粘性油状物快速搅拌沉淀入 800ml 干醚



中。经醚层倾析，剩余物再用 500ml 干醚处理。搅拌 15 分钟后，除去溶剂，油状剩余物在真空下 35℃ 干燥 49 小时，得到 78g 产物。

N-(N,N-二甲基-N-十二烷基氨溶)丙基二烯丙基甲基铵氯代溴代物的合成

将 22g 二烯丙基甲基胺和 74g 3-氯代丙基十二烷基二甲基铵溴代物溶解在 100ml 甲醇中，反应混合物在 65℃ 搅拌 48 小时。反应进程通过薄层色谱分析 (TLC) 二烯丙基甲基胺的消失来监测。冷却到室温后，减压除去溶剂，将剩余粘性油状物快速搅拌沉淀入 800ml 的干醚中。将醚层倾析，剩余物再用 500ml 干醚处理。搅拌 15 分钟后，将溶剂除去，剩余物在真空下 35℃ 干燥 48 小时，得到 70g 产物。

N-(N,N-二甲基-N-十二烷基氨溶)丁基二烯丙基甲基铵氯代溴代物的合成

将 22g 二烯丙基甲基胺和 75g 的 4-氯代丁基二甲基十二烷基铵溴代物溶解在 100ml 甲醇中，反应混合物在 65℃ 搅拌 48 小时。反应进程通过薄层色谱分析 (TLC) 二烯丙基甲基胺的消失来监测。冷却到室温后，减压除去溶剂，将剩余粘性油状物快速搅拌沉淀入 800ml 的干醚中。将醚层倾析，剩余物再用 500ml 干醚处理。搅拌 15 分钟后，将溶剂除去，剩余物在真空下 35℃ 干燥 48 小时，得到 65g 产物。

与亚甲基双(丙烯酰胺)交联的(N-癸基二烯丙基甲基铵溴代物)的合成

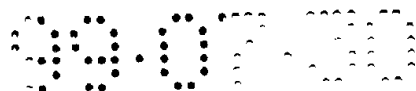
将 25g N-癸基二烯丙基甲基铵溴代物，3g (N,N-亚甲基



双丙烯酰胺和 300ml 2,2 - 偶氮双 (2 - 脒丙烷) 二氢氯化物溶解在 100ml 去离子水中。用缓慢氮气流鼓泡溶液 30 分钟，然后搅拌加热到 70℃。2 小时后，反应混合物变混浊形成悬浮液。混合物在 70℃ 保持 18 小时，然后冷却。将悬浮液离心分离。剩余物分散到 200ml 的去离子水中，搅拌 30 分钟离心分离。除去上层清液，将剩余物悬浮在 200ml 甲醇中，搅拌 30 分钟离心分离。剩余物悬浮在 300ml 甲醇中，将悬浮液加热回流 1 小时。冷却到室温后，过滤悬浮液，白色固态物在 60℃ 干燥 24 小时，得到 10g 聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 19: 交联聚 (二烯丙基铵氯化物 - 共 - 二氧化硫) 共聚物的合成

将 111g 的 20% 共聚 (二烯丙基甲基铵氯化物 - 共 - 二氧化硫) 溶液 (PAS - 92, 从 Nitto Boseki Co., Japan 得到) 用 2.2g 固态氢氧化钠搅拌处理。溶液变混浊并发生相分离。将底部粘性层与上层分离，将前者用 20ml 水稀释。向这种溶液中加入 0.6ml 表氯醇，反应混合物搅拌 2 小时。反应介质粘性慢慢变大，将反应介质在室温下保留 48 小时，在这段时间里，反应介质变成凝胶。将产物聚合物凝胶破碎成小块，分散到 1 升的去离子水中。悬浮液搅拌 1 小时过滤，溶胀聚合物颗粒重分散到 800ml 的去离子水中，搅拌 1.5 小时。然后将聚合物颗粒过滤，在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 16g 聚合物，将干燥的聚合物磨碎，用 10 网筛筛过。



实施例 20: 6% 交联共聚(二烯丙基甲基胺-共-二氧化硫)
与 1-溴代癸烷的烷基化反应

将 5g 实施例 20 的聚合物加入到 500ml 3-颈园底烧瓶内, 悬浮在 100ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著, 用机械搅拌器搅拌。将 18g 溶解于 100ml 乙醇的 1-溴代癸烷加入到溶胀的凝胶中, 搅拌反应混合物 10 分钟。然后, 加入 2g 的 50% 氢氧化钠水溶液, 在室温下, 将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后加热到 75℃。1 小时后, 加入 0.5g 氢氧化钠溶液, 接着 1.5 小时后再加入 0.5g 氢氧化钠溶液。反应混合物在 75℃ 搅拌 18 小时, 之后加热停止。冷却到 30℃ 后, 加入 2ml 浓 HCl 继续搅拌混合物 30 分钟。介质的 pH 值降到 1.2。将聚合物滤出, 用 500ml 的去离子水冲洗, 然后用 500ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。过滤除去溶剂后, 将聚合物悬浮在 500ml 2M 氯化钠溶液中, 搅拌 40 分钟。过滤悬浮液, 用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗, 并悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌 30 分钟后, 过滤聚合物, 再将其悬浮在 500ml 的去离子水中搅拌 30 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl, 搅拌混合物 35 分钟。然后将聚合物过滤, 并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥, 得到 9.1g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎, 用 140 网筛筛过。

实施例 21: 交联共聚(二烯丙基甲基胺-共-二氧化硫)与
(3-氯代丙基)-二甲基十二烷基铵溴代物的烷基化反应

在 500ml 的 3-颈园底烧瓶内, 向 5g 实施例 20 的聚合物, 和 30g(3-氯代丙基)-二甲基十二烷基铵溴代物混合物中加入 150ml 的去离子水中。将产物混合物用机械搅拌器搅拌。加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液, 在室温下, 将反应混合物搅拌 30 分钟,



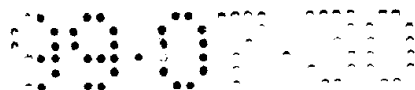
然后加热到 75℃ 保持 1 小时。加入 0.5g 氢氧化钠溶液，接着 1.5 小时后再加入 0.5g 氢氧化钠溶液。反应混合物在 75℃ 搅拌 18 小时，之后加热停止。冷却到 30℃ 后，加入 2ml 浓 HCl，继续搅拌混合物 30 分钟。介质的 pH 值降到 2.8。将聚合物过滤，用 500ml 的去离子水冲洗，然后用 500ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。过滤分离聚合物，然后将其悬浮在 500ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌 40 分钟。过滤出聚合物，用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗，并悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌 30 分钟后，滤出聚合物，再将其悬浮在 500ml 的去离子水中。将悬浮液搅拌 30 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 35 分钟。然后将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 11.4g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 22: 制备聚(二烯丙基铵氯代物)

将 100g 二烯丙基胺和 100g 去离子水加入 1 升的烧杯内，搅拌混合物。向搅拌的混合物中缓慢加入 37% 的 HCl 水溶液，同时测量 pH 值。当溶液的 pH 值降到 7 以下时，停止加酸。用 600ml 二乙基醚萃取溶液。向水溶液中加入 3g 2,2-偶氮双(2-脒丙烷)二氯化物，用氮气鼓泡溶液 45 分钟。然后加热溶液到 70℃ 48 小时，之后反应混合物变粘。停止加热，冷却到室温后，得到 315g 聚合物溶液。

实施例 23: 不溶性交联聚(二烯丙基胺)的合成

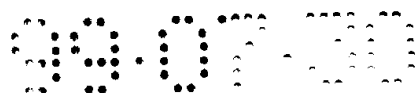
用 50ml 的去离子水稀释 150g 实施例 23 的聚二烯铵氯代物溶液。然后向聚合物溶液中搅拌加入 6.8g 固态 NaOH。搅拌反应混合物直至 NaOH 溶解。当溶液温度降到 30℃ 以下，向这种部



分中和的聚合物溶液中加入表氯醇 1.2L，并继续搅拌。反应介质粘度慢慢变大，50 分钟后胶化，停止搅拌。胶化聚合物在室温下再停留 48 小时，得到半脆的聚合物厚块。将聚合物厚块破碎成小块，分散到 1L 的去离子水中。将产物悬浮液搅拌 1.5 小时，然后过滤。重新将溶胀的聚合物颗粒悬浮在 1L 去离子水中，搅拌 40 分钟。将聚合物颗粒滤出，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 56g 苍白色固态产物。将干燥的聚合物磨碎，用 10 网筛筛过。

实施例 24: 交联聚(二烯丙基胺)与 1-溴十二烷的烷基化反应

在 500ml 3-颈园底烧瓶内，加入 5g 实施例 23 磨碎的聚合物，悬浮在 100ml 的去离子水中。将悬浮液用机械搅拌器搅拌。将 15g 溶解于 100ml 乙醇的 1-溴十二烷的加入到溶胀的凝胶内，反应混合物搅拌 10 分钟。然后加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液，在室温下，将反应混合物搅拌 40 分钟，然后加热到 75℃。随后再加入 4g 50% 氢氧化钠溶液，每间隔 1.5 小时加一次，一次 1g (加碱维持 pH 值在 10 到 12 之间)。反应混合物在 75℃ 搅拌 20 小时。冷却到 30℃ 后，加入 2ml 浓 HCl，继续搅拌混合物 30 分钟。将聚合物滤出，用 500ml 的去离子水冲洗，然后用 500ml 甲醇冲洗。将滤出的聚合物颗粒悬浮在 400ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟，过滤分离聚合物。然后重复这种过程。将聚合物悬浮在 500ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌悬浮液 40 分钟。滤出聚合物，用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 500ml 去离子水冲洗，并悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌悬浮液 30 分钟后，过滤出聚合物，再将其悬浮在 500ml 的去离子水中。将产物悬浮液搅拌 30 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 35 分钟。悬浮液的 pH 值为 2.2。然后将聚合物滤出，并在 60℃



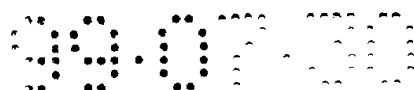
强制通风烘箱内干燥，得到 13.3g 烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 25: 交联聚(二烯丙基胺)与(3-氯代丙基)
-二甲基十二烷基铵溴代物的烷基化反应

将 5g 实施例 23 的交联聚合物凝胶，和 28g(3-氯代丙基)-二甲基十二烷基铵溴代物混合物，分散在 150ml 的去离子水中，搅拌悬浮液。向悬浮液中加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液，将混合物搅拌 15 分钟，然后加热混合物到 75℃。再加 4g 50% 氢氧化钠溶液，每次间隔 1.5 小时，每次 1g (加碱维持 PH 值在 10 到 12 之间)。反应混合物在 75℃ 搅拌 18 小时后冷却。冷却到 30℃ 后，加入 2ml 浓 HCl，继续搅拌混合物 30 分钟。将聚合物颗粒滤出，用 200ml 甲醇冲洗。将滤出聚合物颗粒两次悬浮在 400ml 的甲醇中并搅拌 40 分钟。重复这种过程。过滤分离聚合物，然后将其悬浮在 500ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌悬浮液 40 分钟。用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物悬浮在 500ml 的去离子水中。搅拌混合物 45 分钟后过滤，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中。将悬浮液搅拌 40 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。然后将聚合物滤出，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 13.2g 淡黄色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 26: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代辛烷
的烷基化反应

将 5g 的 3% 交联聚(二烯丙基甲基胺) (实施例 6) 加入到 500ml 3-颈园底烧瓶内，悬浮在 110ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著，用机械搅拌器搅拌。将 11.1g 溶解于 50ml 乙醇的 1



- 溴代辛烷加入到溶胀的凝胶中，搅拌反应混合物 10 分钟。然后，加入 1g 50% 的氢氧化钠水溶液，在室温下，将反应混合物搅拌 40 分钟，接着加热到 75℃ 保持 1 小时。然后加入 1g 氢氧化钠溶液，反应混合物在 75℃ 再搅拌 18 小时。混合物冷却到 30℃ 后，加入 2.5ml 浓 HCl，搅拌混合物 30 分钟。将聚合物过滤，用 300ml 的去离子水冲洗，然后用 300ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中，并搅拌悬浮液 40 分钟。过滤分离聚合物，将聚合物悬浮在 300ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌悬浮液 40 分钟。滤出聚合物，这种用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 400ml 去离子水冲洗，然后悬浮在 400ml 的去离子水中。搅拌悬浮液 30 分钟后，过滤聚合物，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中，搅拌悬浮液 30 分钟。向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 30 分钟。将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 7.0g 苍白色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 27: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代十四烷的烷基化反应

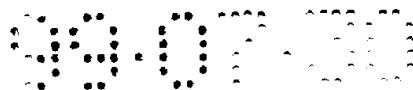
将 5g 的 3% 交联聚(二烯丙基甲基胺) (实施例 6) 加入到 500ml 3-颈口园底烧瓶内，悬浮在 100ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著，用机械搅拌器搅拌。将 16g 溶解于 40ml 乙醇的 1-溴代十四烷加入到溶胀的凝胶中，搅拌反应混合物 10 分钟。然后，加入 1g 50% 的氢氧化钠水溶液，在室温下，将反应混合物搅拌 40 分钟，接着加热到 75℃ 保持 1.5 小时。然后加入 1g 氢氧化钠溶液，反应混合物在 75℃ 再搅拌 18 小时。冷却到 30℃ 后，加入 2.5ml 浓 HCl，搅拌混合物 30 分钟。将聚合物过滤，用 300ml 的去离子水冲洗，然后用 300ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中，并搅拌悬浮液 40 分钟。过滤分离聚合物，将

聚合物悬浮在 300ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌悬浮液 40 分钟。滤出聚合物，这种用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 400ml 去离子水冲洗，然后悬浮在 400ml 的去离子水中。搅拌悬浮液 30 分钟后，过滤聚合物，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中，搅拌悬浮液 30 分钟。向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，继续搅拌悬浮液 30 分钟。将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 9.0g 苍白色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 28: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与(3-氯代丙基)-二甲基十八烷基铵溴代物的烷基化反应

(3-氯代丙基)-二甲基十八烷基铵溴代物是，采用实施例 10 的常用方法以二甲基十八烷基胺起始制备的。

将实施例 6 的交联聚合物凝胶，和 35g(3-氯代丙基)-二甲基十八烷基铵溴代物混合物，分散在 150ml 的去离子水中，搅拌加热混合物到 70℃ 15 分钟。向反应混合物中加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液和 50ml 乙醇。2 小时后，加入 0.5g 氢氧化钠溶液，反应混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。当反应混合物冷却到 30℃ 后，加入 2ml 浓 HCl，继续搅拌混合物 20 分钟。将聚合物滤出，用 200ml 水和 200ml 甲醇冲洗。将滤出聚合物颗粒分散在 500ml 的甲醇中，并搅拌 30 分钟，然后过滤。重复这种过程一次，将滤出聚合物悬浮在 300ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌产物悬浮液 45 分钟过滤。用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物悬浮在 400ml 的去离子水中。搅拌混合物 30 分钟后过滤，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中。将悬浮液搅拌 40 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。然后将聚合物滤出，



并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 10.7g 苍白色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

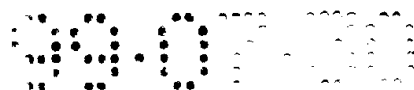
实施例 29: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与(3-氯代丙基)十二烷基吡咯烷翁铵溴代物的烷基化反应

(3-氯代丙基)十二烷基吡咯烷翁溴代物的合成

将 47g 吡咯烷，149.5g 的 1-溴十二烷和 83g 碳酸钾加入到 560ml 的丙酮中。加热反应混合物在 55℃ 保持 24 小时，然后过滤。过滤分离溶剂，得到 92g N-十二烷基吡咯烷。将 80g N-十二烷基吡咯烷和 52.6g 1-溴-3-氯代丙烷溶于 133ml 甲醇中，加热反应混合物在 65℃ 保持 18 小时。冷却到室温后，减压除去甲醇。将剩余物倒入 2L 二乙基醚中搅拌，混合物放置 6 小时。滤出形成的白色沉淀，在真空下 40℃ 干燥 24 小时，得到 85g 白色固态 (3-氯代丙基)十二烷基吡咯烷翁溴代物。

交联聚(二烯丙基甲基胺)与(3-氯代丙基)十二烷基吡咯烷翁溴代物的烷基化反应

将 5g 实施例 7 的 3% 交联聚(二烯丙基甲基胺)，和 30g (3-氯代丙基)-十二烷基吡咯烷翁溴代物，分散在 150ml 的去离子水中，搅拌加热混合物到 70℃。在 70℃ 搅拌 15 分钟后，向反应混合物中加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液。2 小时后，加入 1g 氢氧化钠溶液，反应混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。然后将反应混合物冷却到 30℃。加入 2ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。将聚合物滤出，用 200ml 水和 200ml 甲醇冲洗。将滤出聚合物颗粒分散在 500ml 的甲醇中，并搅拌悬浮液 30 分钟，然后过滤。重复这种过程一次，将滤出聚合物悬浮在 300ml 2M 氯化钠溶液中。搅拌产物悬浮液 45 分钟过滤。用氯化钠处理的工艺重复两次。



过滤后的聚合物悬浮在 400ml 的去离子水中。搅拌混合物 30 分钟后过滤，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中。将悬浮液搅拌 40 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。将聚合物滤出，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 13g 苍白色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

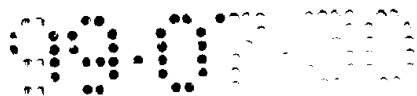
实施例 30: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与(3-氯代丙基)十二烷基哌啶翁溴代物的烷基化反应

(3-氯代丙基)癸基哌啶翁溴代物的合成

N-癸基哌啶是通过 45.7g 哌啶，118.7g 的 1-溴癸烷和 74g 碳酸钾在 237ml 的丙酮中反应合成的。在 55℃ 加热回流反应混合物 24 小时后，过滤。将丙酮从过滤器中分离出，得到 61g N-癸基哌啶。将 5g N-癸基哌啶和 42g 1-溴-3-氯代丙烷溶于 50ml 甲醇中，加热反应混合物在 65℃ 保持 18 小时。冷却到室温后，减压除去甲醇。将剩余物倒入 2L 叔-丁基甲基醚中搅拌，混合物放置 6 小时。滤出形成的白色沉淀，在真空下 40℃ 干燥 24 小时，得到 68g 淡黄色固态(3-氯代丙基)癸基哌啶翁溴代物。

交联聚(二烯丙基甲基胺)与(3-氯代丙基)癸基哌啶翁溴代物的烷基化反应

将 5g 实施例 6 的 3% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)，和 32g(3-氯代丙基)-癸基哌啶翁铵溴代物，分散在 150ml 的去离子水中，搅拌加热混合物到 70℃ 15 分钟，向反应混合物中加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液。2 小时后，加入 1g 氢氧化钠溶液，反应混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。然后当反应混合物冷却到 30℃ 时，加入 2ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。将聚合物滤出，用 200ml

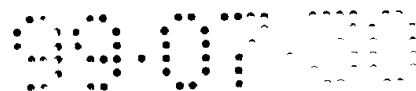


水和 200ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒分散在 500ml 的甲醇中，并搅拌悬浮液 30 分钟，然后过滤。重复这种过程一次，将滤出聚合物悬浮在 300ml 2M 氯化钠溶液中。搅拌悬浮液 45 分钟过滤。用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物悬浮在 400ml 的去离子水中。搅拌混合物 30 分钟后过滤，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中。将悬浮液搅拌 40 分钟。然后向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。将聚合物滤出，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 13.2g 苍白色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 31: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与(4-氯代丁基)-二甲基癸基铵溴代物的烷基化反应

(4-氯代丁基)-二甲基癸基铵溴代物是，采用实施例 10 的常用方法，使用 4-氯-1-溴代丁烷和癸基二乙基胺制备的。

将 5g 实施例 6 中的 3% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)，和 22g(4-氯代丁基)-二甲基癸基铵溴代物，分散在 150ml 的去离子水中，搅拌加热混合物到 70℃ 15 分钟。然后向反应混合物中加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液。2 小时后，加入 0.5g 氢氧化钠溶液，反应混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。当反应混合物冷却到 30℃ 时，加入 2ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。将聚合物滤出，用 200ml 水和 200ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒分散在 500ml 的甲醇中，并搅拌悬浮液 30 分钟，然后过滤。重复这种过程一次，将滤出聚合物悬浮在 300ml 2M 氯化钠溶液中，搅拌悬浮液 45 分钟过滤。用氯化钠处理的工艺重复两次。过滤后的聚合物悬浮在 400ml 的去离子水中。搅拌混合物 40 分钟。向悬浮液中加入 1ml 浓 HCl，搅拌混合物 20 分钟。然后将聚合物滤出，并在 60



℃强制通风烘箱内干燥，得到 10.6g 苍白色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 32: 交联聚(二烯丙基甲基胺)与不同量的(3-氯代丙基)二甲基十二烷基铵溴代物的烷基化反应

这个实施例演示了实施例 6 的 3% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)与不同量的(3-氯代丙基)二甲基十二烷基铵溴代物的烷基化反应。为此，通过实施例 9 所述的常用方法，聚合物用不同摩尔分数的烷基化剂(1.0, 0.75, 0.50, 0.25 和 0.10)处理。表 2 归纳出，获得不同程度烷基化反应的聚合物使用的(3-氯代丙基)二甲基十二烷基铵溴代物的量，和每克 3% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)的烷基化聚合物的产量。这种 g/g 收率是聚合物烷基化程度的一种计量。

表 2 3% 的交联聚(二烯丙基甲基胺)与不同量的(3-氯代丙基)二甲基十二烷基铵溴代物(C₁₂QC₃C₁Br)的烷基化反应结果

使用的聚合物(g)	使用的烷基化剂	烷基化摩尔分数	烷基化产量	产率(g/g)
5.0	14.25	1.0	11.3	2.3
5.0	10.7	0.75	8.3	1.7
5.0	7.1	0.50	7.0	1.40
5.0	3.6	0.25	6	1.20
5.0	1.40	0.10	5.1	1.02



实施例 33: 1,4-丁二醇二缩水甘油基醚交联聚 (二烯丙基甲基胺)的合成

将 33.2g 的 60% 聚(二烯丙基甲基胺) (PAS-M-1, Lot #51017) 用 68 ml 的去离子水稀释。在聚合物溶液中搅拌加入 2.8g NaOH。搅拌反应混合物直至 NaOH 全部溶解。当溶液温度降到 30℃ 以下时, 加入 1.25g 1,4-丁二醇二缩水甘油基醚, 并继续搅拌。反应介质粘度慢慢变大, 45 放置后混合物胶化, 停止搅拌。将聚合物凝胶在室温下保留 48 小时。聚合物厚块破碎成小块分散在 300ml 的去离子水中。搅拌悬浮液 30 分钟过滤。溶胀的聚合物颗粒重新分散在 400ml 的去离子水中, 搅拌 1 小时过滤。这个过程重复两次。滤出的聚合物(溶胀凝胶)在 60℃ 强制通风烘箱内干燥, 得到 15g 产物。

实施例 34: 1,4-丁二醇二缩水甘油基醚交联聚(二烯 丙基甲基胺)与 1-溴代癸烷的烷基化反应

将 5g 磨碎的聚合物(实施例 33)加入到 500ml 3-颈圆底烧瓶内, 悬浮在 100ml 的去离子水中。聚合物溶胀显著, 用机械搅拌器搅拌。将 12g 溶解于 100ml 乙醇的 1-溴代癸烷加入到溶胀的凝胶中, 搅拌反应混合物 10 分钟。然后, 加入 1g 50% 的氢氧化钠水溶液, 在室温下, 将反应混合物搅拌 40 分钟, 接着 1.5 小时后再加入 0.5g 氢氧化钠溶液(加碱维持 pH 值在 10 到 12 之间)。反应混合物在 75℃ 再搅拌 18 小时, 之后停止加热。冷却到 30℃ 后, 加入 2ml 浓 HCl, 继续搅拌混合物 30 分钟。悬浮液的 pH 值降到 1.8。将聚合物过滤, 用 250ml 的去离子水冲洗, 然后用 250ml 甲醇冲洗。将聚合物颗粒悬浮在 300ml 的甲醇中, 并搅拌 40 分钟。过滤除去溶剂后, 将聚合物悬浮在 250ml 的 2M 氯化钠溶液中, 搅拌 40 分钟。滤出聚合物, 这种用氯化钠处理



的工艺重复两次。过滤后的聚合物块用 250ml 去离子水冲洗，然后悬浮在 250ml 的去离子水中。搅拌 30 分钟后，过滤聚合物，再将其悬浮在 400ml 的去离子水中，搅拌 30 分钟。向悬浮液中加入 2ml 浓 HCl，搅拌混合物 15 分钟。悬浮液的 pH 值是 2.10。再搅拌 20 分钟后，将聚合物过滤，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 9g 苍白色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 35: 聚(二烯丙基甲基胺)与(4-氯代丁基) 二甲基十二烷基铵溴代物的反应

将聚(二烯丙基甲基胺)氯化物(8.38g 60% 聚合物水溶液)，NaOH(5.5g 50% NaOH 水溶液)，去离子水(150ml)和(4-氯代丁基)二甲基十二烷基铵溴代物(26.2g)混合溶液加热到 70℃ 24 小时。冷却到室温后，过滤混合物。固态物在漏斗上用去离子水(1.5L)冲洗。将固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl(1.0L)溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl(1.0L)溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物在漏斗上用去离子水(2.0L)冲洗。将固态物重新悬浮在去离子水(1.0L)中，在悬浮液中加入浓 HCl(1.4mL)。搅拌 1 小时后，过滤悬浮液。将固态物在 60℃ 强制通风烘箱内干燥 24 小时，得到 19.1g 产物。

实施例 36: 聚(二烯丙基甲基胺)与 1-溴代癸烷的反应

在聚(二烯丙基甲基胺)氯化物(16.7g 60% 聚合物水溶液)，NaOH(5.5g 50% NaOH 水溶液)，去离子水(100ml)和乙醇(100ml)混合溶液加入 1-溴代癸烷 44.4g。将溶液加热到 75℃ 24 小时。在加热的第一个 2 小时后，加入 NaOH(1.0g 50%



NaOH 水溶液)。冷却到室温后，混合物在旋转蒸发器上蒸发，除去乙醇。在混合物中加 (500ml) 水，过滤混合物。固态物在漏斗上用去离子水 (1.0L) 冲洗。将固态物悬浮在 2M NaCl (1.0L) 溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物在漏斗上用去离子水 (2.0L) 冲洗。将固态物重新悬浮在去离子水 (1.0 L) 中，在悬浮液中加入浓 HCl (2.4mL)。搅拌 1 小时后，过滤悬浮液。将固态物在 60℃ 强制通风烘箱内干燥 24 小时，得到 20.8g 产物。

实施例 37

实施例 36 的产物 (5.01g)，甲醇 (100ml)，碘代甲烷 (7.4ml) 和 NaOH (1.0g 50% NaOH 水溶液) 的悬浮液，在室温下搅拌 24 小时。在反应的第一个 7 小时后，加入碘代甲烷 (7.4ml)。在室温下反应 24 小时后，加入 NaOH (1.0g 50% NaOH 水溶液)，将混合物加热到 50℃ 4 小时。在加热 1 小时后，加入 NaOH (1.0g 50% NaOH 水溶液)。在加热第一个 2.5 小时后，再加入 NaOH (0.5g 50% NaOH 水溶液)。冷却到室温后，在混合物中加入甲醇 (100ml)，混合物在旋转蒸发器上蒸发，除去甲醇。将固态物悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中，搅拌 30 分钟，然后过滤。固态物在漏斗上用去离子水 (4.0L) 冲洗。将固态物重新悬浮在去离子水 (1.0 L) 中，在悬浮液中加入浓 HCl (50 滴)。搅拌 30 分钟后，过滤悬浮液。将固态物在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 5.2g 产物。



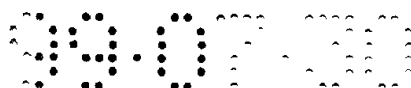
实施例 38

实施例 35 的产物 (5.01g), 甲醇(100ml), 碘代甲烷 (7.0ml) 和 NaOH (1.0g 50% NaOH 水溶液) 的悬浮液, 在室温下搅拌 24 小时。在反应的第一个 7 小时后, 加入碘代甲烷 (7.0ml)。接着在室温下反应 24 小时后, 加入 NaOH (1.0g 50% NaOH 水溶液), 将混合物加热到 50°C 4 小时。在加热 1 小时后, 加入 NaOH (1.0g 50% NaOH 水溶液)。在加热 2.5 小时后, 再加入 NaOH (0.5g 50% NaOH 水溶液)。冷却到室温后, 在混合物中加入甲醇 (100ml), 混合物在旋转蒸发器上蒸发, 除去甲醇。将固态物悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中, 搅拌 30 分钟, 然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中, 搅拌 30 分钟, 然后过滤。固态物重新悬浮在 2M 的 NaCl (1.0L) 溶液中, 搅拌 30 分钟, 然后过滤。固态物在漏斗上用去离子水 (4.0L) 冲洗。将固态物重新悬浮在去离子水 (1.0 L) 中, 在悬浮液中加入浓 HCl (50 滴)。搅拌 30 分钟后, 过滤悬浮液。将固态物在 60°C 强制通风烘箱内干燥, 得到 4.9g 产物。

实施例 39: 活体试验

使用下列模式, 对实施例 35 - 37 得到的聚合物进行活体试验。

对设备驯化一周后, 将动物转到排尿和排便分开的特殊的笼子里。为了同步它们对作为药物用的食物的要求, 24 小时只向它们提供水。以 72 小时为周期喂食。收集 63 小时的粪便, 从喂食后 9 小时到 72 小时。将粪便冷冻干燥除去粪便中的水。用混汞器将粪便研磨成均匀的粉末, 取 1g 放在提取细胞中。使用 80% 甲醇 100mMol NaOH 溶液作为提取剂。将样品和溶剂保持在



100℃和 1500psi 下 5 分钟，加速提取。提取物在小牛血清中浓缩并再生。浓度增加四倍，表示为浓度每克粪便。

表 3 中的结果清楚地显示，在活体中螯合物具有很大的活性和有效性，远远超过工业胆汁酸螯合物消胆胺。

表 3 实施例 35 - 37 的聚合物的活体有效性

聚合物	剂量(占食物百分比)	胆汁酸排出量(μmol /g 粪便上述对照)
无	0%	0
消胆胺	0.3%	1.7
	0.60%	4.8
	0.90%	6.3
	1.20%	7.5
实施例 35	0.10%	1.40
实施例 36	0.10%	3.7
实施例 37	0.10%	2.5

实施例 40

将实施例 6 的交联聚(二烯丙基甲基胺)(10g)加入到 500ml 的三颈园底烧瓶内。加入 200ml 的去离子水，向悬浮液搅拌加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液。搅拌 15 分钟后，加入 13.6g 的 1-氯代癸烷，反应混合物搅拌加热到 90℃。加热 1.5 小时后，加入 1.0g 氢氧化钠溶液，2 小时后，接着加入 0.5g 氢氧化钠溶液。反应混合物在 90℃ 搅拌 18 小时。反应混合物冷却到室温，加入 5ml 浓 HCl，搅拌 30 分钟。将聚合物滤出，用 500ml 甲醇冲洗。将滤出聚合物颗粒悬浮在 1L 的甲醇中，并搅拌 30 分钟，然后过滤。重复这种甲醇冲洗过程一次后，将滤出聚合物悬浮在 1L 的



去离子水中，搅拌悬浮液 30 分钟过滤。再将聚合物悬浮在 1L 的去离子水中，搅拌 15 分钟。然后向悬浮液中加入 3ml 浓 HCl，继续搅拌 30 分钟。然后将聚合物滤出，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，得到 16g 淡黄色固态烷基化的聚合物。将聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

实施例 41

本实施例演示了在交联聚（二烯丙基甲基胺）与 1-氯代癸烷的烷基化反应中，反应温度的作用。为此，烷基化反应分别在 70℃，80℃，90℃ 和 100℃ 下进行。对所有的反应，反应时间和所使用的 1-氯代癸烷的量保持不变。在表 4 中归纳出在这些反应温度下得到的烷基化聚合物的产量。

将实施例 6 的交联聚（二烯丙基甲基胺）10g 加入到 500ml 的三颈园底烧瓶内。加入 200ml 的去离子水。向悬浮液搅拌加入 2g 的 50% 氢氧化钠水溶液。搅拌 15 分钟后，加入 13.6g 的 1-氯代癸烷，反应混合物搅拌加热到适当的温度。加热 1.5 小时后，加入 1.0g 氢氧化钠溶液，2 小时后，接着加入 0.5g 氢氧化钠溶液。反应混合物在适当的温度下搅拌 18 小时。反应混合物冷却到室温，加入 5ml 浓 HCl，搅拌 30 分钟。将聚合物滤出，用 500ml 甲醇冲洗。将滤出聚合物颗粒悬浮在 1L 的甲醇中，并搅拌 30 分钟，然后过滤。重复这种甲醇冲洗过程一次后，将滤出聚合物悬浮在 1L 的去离子水中，搅拌悬浮液 30 分钟过滤。再将聚合物悬浮在 1L 的去离子水中，搅拌 15 分钟。然后向悬浮液中加入 3ml 浓 HCl，继续搅拌 30 分钟。然后将聚合物滤出，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥。在不同反应温度下得到的烷基化聚合物的产量在表 4 中列出。将所有聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。



表 4 在 4.5% 表氯醇交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-氯代癸烷的烷基化反应中, 对反应温度作用的测试结果

使用的聚合物(g)	使用的 1-氯代癸烷(g)	反应温度(°C)	产量(g)
10	13.6	70	11.6
10	13.6	80	13.5
10	13.6	90	16.0
10	13.6	100	17.0

实施例 42

本实施例演示了, 在 4.5% 表氯醇交联聚(二烯丙基甲基胺)与 1-氯代癸烷的烷基化反应中, 为制备不同程度烷基化聚合物, 1-氯代癸烷使用量的作用。为此, 用不同摩尔分数的 1-氯代癸烷(1.0, 0.5 和 0.25) 处理聚合物。所有的反应在 90°C 下进行 18 小时。在表 4 中归纳出, 得到不同程度烷基化聚合物所使用的 1-氯代癸烷的量, 及相应烷基化聚合物的产量。

将实施例 6 的交联聚(二烯丙基甲基胺) 10g 加入到 500ml 的三颈园底烧瓶内。加入 200ml 的去离子水。向悬浮液搅拌加入 2g 50% 的氢氧化钠水溶液。搅拌 15 分钟后, 加入适当量的 1-氯代癸烷, 反应混合物搅拌加热到 90°C 温度。加热 1.5 小时后, 加入 1.0g 氢氧化钠溶液, 2 小时后, 接着加入 0.5g 氢氧化钠溶液。反应混合物在 90°C 搅拌 18 小时。反应混合物冷却到室温, 加入 5ml 浓 HCl, 搅拌 30 分钟。将聚合物滤出, 用 500ml 甲醇冲洗。将滤出聚合物颗粒悬浮在 1L 的甲醇中, 并搅拌 30 分钟, 然后过滤。重复这种甲醇冲洗过程一次后, 将滤出聚合物悬浮在 1L 的去离子水中, 搅拌悬浮液 30 分钟过滤。再将聚合物悬浮在



1L 的去离子水中，搅拌 15 分钟。然后向悬浮液中（加入 3ml 浓 HCl，）搅拌 30 分钟。然后将聚合物滤出，并在 60℃ 强制通风烘箱内干燥，不同程度烷基化反应得到的烷基化聚合物的产量，在表 5 中列出。将所有聚合物磨碎，用 140 网筛筛过。

表 5 在 4.5% 表氯醇交联聚（二烯丙基甲基胺）与不同量的 1-氯代癸烷的烷基化反应结果。

使用的聚合物(g)	使用的 1-氯代癸烷(g)	反应温度(°C)	产量(g)
10	3.4	90	12.2
10	6.8	90	14.5
10	10.2	90	15.7
10	13.6	90	16.0

实施例 43

聚二烯丙基胺氢氯化物（PDA-HCl）和聚（二烯丙基甲基胺）氢氯化物（PDMA-HCl）与各种烷基化剂反应，如实施例 42。表 6 详细列出了烷基化剂，反应条件和产量（IPA = 异丙醇；PDA = 聚（二烯丙基胺）；PDMA = 聚（二烯丙基甲基胺））。

表 6

实施例	反应物(量)	溶剂(量)	温度(°C)	时间(hr)	产量
43	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	水 600ml	75	18	88
44	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),1,6-二溴己烷(9.37ml),氢氧化钠(加5次6.5g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 500ml	75	18	99
45	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 500ml	75	18	92
46	PDA-HCl(103.7g52.3%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(加7次共45g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 100ml	75	18	53
47	PDA-HCl(103.7g52.3%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(90g50%水溶液)	IPA 100ml	75	18	67
48	PDA-HCl(103.7g52.3%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(加4次13.8g50%水溶液)	IPA 100ml	75	18	62
49	PDA-HCl(103.7g52.3%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(135.0g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 100ml	75	18	64
50	PDA-HCl(92.0g59%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),1,6-二溴代己烷(9.37ml),氢氧化钠(90.0g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 100ml	75	18	90

表 6 (续)

实施例	反应物(量)	溶剂(量)	温度(°C)	时间(hr)	产量
51	PDA-HCl(95.3g57%水溶液), 1-溴代癸烷(62.9g), 表氯醇(4.77ml),氢氧化钠 (90g50%水溶液)	IPA 100ml 水 100ml	75	18	52
52	PDA-HCl(92.0g57%水溶液), 1-溴代癸烷(62.9g), 表氯醇(4.77ml),氢氧化钠 (90g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 100ml	75	18	87
53	PDA-HCl(92.0g57%水溶液), 1-溴代癸烷(62.9g), 表氯醇(6.35ml),氢氧化钠 (90g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 100ml	75	18	60
54	PDA-HCl(95.6g56.8%水溶 液),1-溴代癸烷(62.9g), 1,6-二溴己烷(3.12ml),氢氧 化钠(90.0g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 100ml	75	18	71
55	PDA-HCl(95.6g56.8%水溶 液),1-溴代癸烷(62.9g), 表氯醇(1.59ml),氢氧化钠 (90g50%水溶液)	IPA 100ml H ₂ O 100ml	75	18	73
56	PDA-HCl(54.3g59%水溶液), 1-氯代癸烷(50.2g), 表氯醇(1.59ml),氢氧化钠 (90g50%水溶液)	H ₂ O 200ml	95	18	58
57	PDA-HCl(100g60%水溶液), 1-溴代癸烷(62.9g), 表氯醇(4.77ml),氢氧化钠 (32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	86
58	PDMA-HCl(100g60%水溶 液),1-溴代癸烷(62.9g), 表氯醇(4.77ml),氢氧化钠 (32.5g50%水溶液)	IPA 600ml	75	18	85

表 6 (续)

实施例	反应物(量)	溶剂 (量)	温 度 (°C)	时 间 (hr)	产 量
59	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(0.318ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	H ₂ O 600ml	75	18	86
60	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(31.5g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	H ₂ O 600ml	75	18	74
61	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1,4-丁二醇二缩水甘油基醚(11.74ml),十二烷基/十四烷基缩水甘油基醚(86.4ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	11
62	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代十二烷(62.9g),表氯醇(9.54ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	82
63	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代十二烷(125.8g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	94
64	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(9.54ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	81
65	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(118.0g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	91

表 6 (续)

实施例	反应物(量)	溶剂 (量)	温度 (°C)	时间 (hr)	产量
66	PDMA-HCl(100g50%水溶液),1-溴代十二烷(35.8g),表氯醇(9.54ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	66
67	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代十二烷(80.7g),表氯醇(1.59ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	IPA 300ml H ₂ O 300ml	75	18	90
68	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	水 600ml 己烷 1200ml	60	18	39
69	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	甲苯 600ml	75	18	60
70	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-溴代癸烷(62.9g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	MeOH 600ml 己烷 1200ml	60	18	49
71	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-氯代癸烷(50.3g),表氯醇(4.77ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	H ₂ O 600ml	95	18	82
72	PDMA-HCl(100g60%水溶液),1-氯代癸烷(65.3g),表氯醇(1.43ml),氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	H ₂ O 600ml	95	18	75



表 6 (续)

实施例	反应物(量)	溶剂(量)	温度(°C)	时间(hr)	产量
73	PDMA-HCL(100g60%水溶液), 1-氯代癸烷(32.7g), 表氯醇(1.43ml), 氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	H ₂ O 600ml	95	18	66
74	PDMA-HCL(100g60%水溶液), 1-氯代癸烷(16.4g), 表氯醇(1.43ml), 氢氧化钠(32.5g50%水溶液)	H ₂ O 600ml	95	18	59

等同物原则

尽管已经通过优选方案具体地显示和描述了本发明,但在不背离所附权利要求书描述的本发明的范围和精神的情况下,本领域的技术人员都知道有形式和细节上的各种变通。本领域的技术人员都知道和理解的是,只利用不超过常规试验的努力就可以认识到或确定本文特别描述的发明的具体实施的许多等同物。这样的等同物包括在权利要求书的范围内。