



1. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚对苯二甲酸乙二醇酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

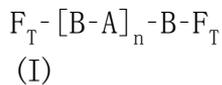
2. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚氨酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

3. 权利要求2的血管移植物,其中所述聚氨酯选自聚碳酸酯聚氨酯,具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯,基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体,链段型聚氨酯,和聚醚聚氨酯。

4. 权利要求1-3中任一项的血管移植物,其中所述内表面包含0.05重量%至15重量%的所述低聚氟化添加剂。

5. 权利要求1-3中任一项的血管移植物,其中所述低聚氟化添加剂选自式(I) - (XVII)的任一种的结构:

式(I):



其中

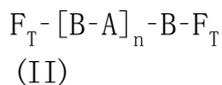
(i) A包括氢化聚丁二烯、聚((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯)、聚丁二烯、聚(二乙二醇)己二酸酯、聚(六亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯-共聚-丁烯)、(新戊二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(二乙二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(1,6-己二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯或双酚A乙氧基化物;

(ii) B是包括氨基甲酸酯的链段;和

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团,和

(iv) n是1至10的整数;

式(II):



其中

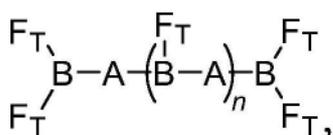
(i) B包括氨基甲酸酯;

(ii) A包括聚环氧丙烷、聚环氧乙烷或聚四氢呋喃;

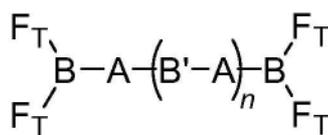
(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和

(iv) n是1至10的整数;

式(III)或式(IV):



(III)



(IV)

其中

(i) A是含有醚键、酯键、碳酸酯键或聚亚烷基并具有500至3500Da的理论分子量的低聚链段；

(ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段；B'，当存在时，是包括氨基甲酸酯的链段；

(iii) 每个 $F_T$ 是多氟有机基基团；和

(iv) n是0至10之间的整数；

式 (V)：



(V)

其中

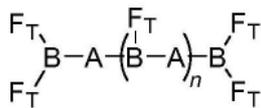
(i) A是包括聚环氧丙烷、聚环氧乙烷或聚四氢呋喃并具有500至3,000Da的理论分子量的低聚链段；

(ii) B是由二异氰酸酯形成的链段；

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

(iv) n是1至10的整数；

式 (VI)：



(VI)

其中

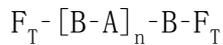
(i) A是包括聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚四氢呋喃或它们的混合物并具有500至3,000Da的理论分子量的低聚链段；

(ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段；

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

(iv) n是0至10的整数；

式 (VII)：



(VII)

其中

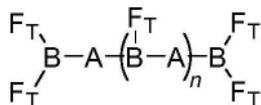
(i) A是具有500至3,000Da的理论分子量的聚碳酸酯多元醇；

(ii) B是由二异氰酸酯形成的链段；

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

(iv) n是1至10的整数；

式 (VIII)：



(VIII)

其中

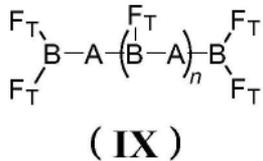
(i) A是包括具有500至3,000Da的理论分子量的聚碳酸酯多元醇的低聚链段;

(ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和

(iv) n是0至10的整数;

式 (IX):



其中

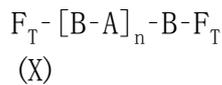
(i) A包括第一嵌段链段和第二嵌段链段,所述第一嵌段链段选自聚环氧丙烷、聚环氧乙烷、聚四氢呋喃或它们的混合物,所述第二嵌段链段包括聚硅氧烷或聚二甲基硅氧烷,其中A具有1,000至5,000Da的理论分子量;

(ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和

(iv) n是0至10的整数;

式 (X):



其中

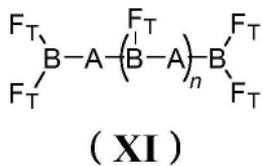
(i) A是选自氢化聚丁二烯、聚丁二烯、氢化聚异戊二烯、聚硅氧烷-聚乙二醇嵌段共聚物和聚苯乙烯的链段,并具有750至3,500Da的理论分子量;

(ii) B是由二异氰酸酯形成的链段;

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和

(iv) n是1至10的整数;

式 (XI):



其中

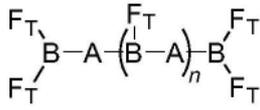
(i) A是氢化聚丁二烯、聚丁二烯、氢化聚异戊二烯或聚苯乙烯,并具有750至3,500Da的理论分子量;

(ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;

(iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和

(iv) n是0至10的整数;

式 (XII):



( XII )

其中

- (i) A是具有500至3,500Da的理论分子量的聚酯;
- (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;
- (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和
- (iv) n是0至10的整数;

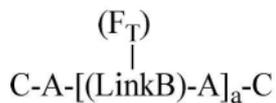
式 (XIII) :



( XIII )

其中  $F_T$  是多氟有机基基团, 和A是低聚链段;

式 (XIV) :

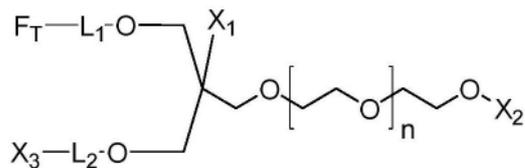


( XIV )

其中

- (i)  $F_T$ 是共价附接到LinkB的多氟有机基基团;
- (ii) C是链终止基团;
- (iii) A是低聚链段;
- (iv) LinkB是偶联链段;和
- (v) a是大于0的整数;

式 (XV) :



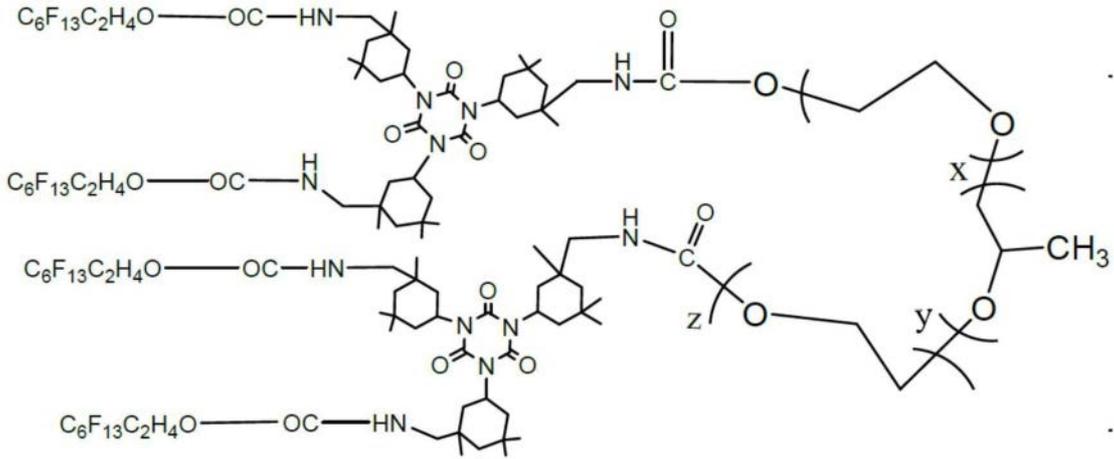
( XV )

其中

- (i) 每个  $F_T$  是多氟有机基基团;
- (ii)  $X_1$  是H、 $CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ;
- (iii)  $X_2$ 和 $X_3$ 中的每一个独立地是H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 或 $F_T$ ;
- (iv)  $L_1$ 和 $L_2$ 中的每一个独立地是键、低聚连接基或具有两个末端羰基的连接基;和
- (v) n是5至50的整数;

式 (XVI) :

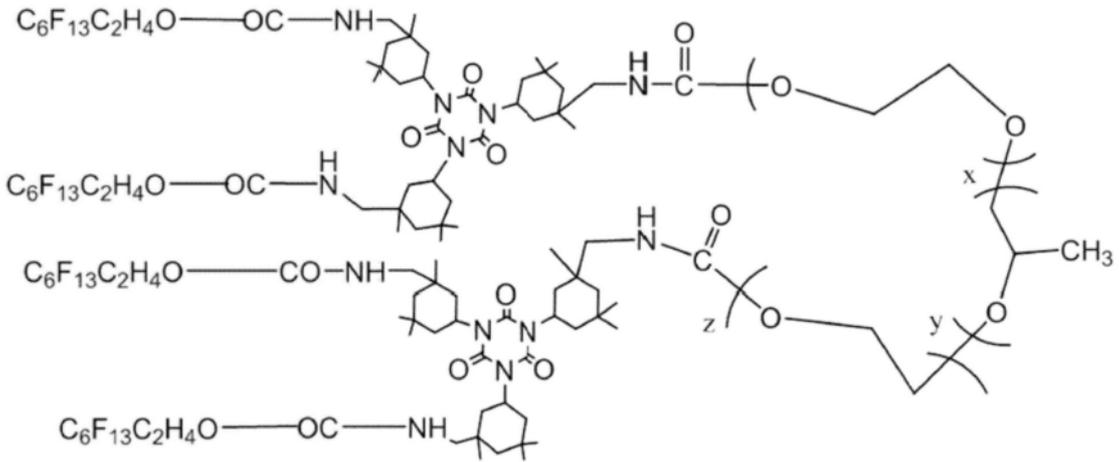




其中x、y和z是整数；

化合物39：

二醇的MW=8000Da, PEG=80%, PPG=20%



7. 权利要求1-3中任一项的血管移植物,其中所述血管移植物与不存在所述低聚氟化添加剂的血管移植物相比表现出降低的致血栓性。

8. 权利要求1-3中任一项的血管移植物,其中适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端包含锚固倒钩或适合于缝合到动脉或静脉的一部分上的材料。

## 具有改性表面的血管移植物

[0001] 本申请是申请号为201880047380.0、申请日为2018年5月30日、发明名称为“具有改性表面的血管移植物”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 这是一项专利合作条约申请,其要求基于2017年5月30日提交的美国临时专利申请第62/512,230号的优先权的35 U.S.C.§119的权益,该美国临时专利申请通过引用以其整体并入本文中。

### 背景技术

[0004] 移植物是管状结构体,其用于替换、修复或绕过心血管系统中阻塞或损坏的血管。此外,血管移植物用作医疗程序(例如血液透析)的接入点。移植物可以是天然的或合成的。合成的移植物常规地用于大血管置换(>7mm),因为它们在这些高流量、低阻碍的回路中很好地发挥功能。在小直径血管置换中,天然移植物(例如自体静脉)是优选的,因为它们具有优越的生物相容性和机械性能,这些与原生血管的那些性能匹配得更紧密,因此导致更高的通畅率。然而,自体移植物(来自同一人)并不总是可用的(例如病态,不合适的长度或直径),并且它们的采集可能导致供体部位并发症。在一些情况下,也使用同种异体移植物(来自另一个人供体)或异种移植物(来自动物供体),但带来免疫原性的风险,并且随着时间的流逝易于退化。经常地,合成或生物合成的移植物仍然是唯一的备选项。然而,一些合成的移植物在大的而非小的血管修复或旁路手术中表现良好。移植物失败的最常见原因包括不合适的移植物直径。例如,过大的直径可能导致扩张、缝合线失败、结构缺陷、出血和感染。小的或中等直径可能导致血栓形成或内膜增生。

### 发明内容

[0005] 发明概述

[0006] 本发明的特征在于一种血管移植物,其包括具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包括与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包括聚对苯二甲酸乙二醇酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0007] 在一个相关方面,本发明的特征在于一种血管移植物,其包括具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包括与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包括聚四氟乙烯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0008] 本发明的进一步的特征在于一种血管移植物,其包括具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包括与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包括聚氨酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。在特定的实施方案中,所述聚氨酯选自但不限于聚碳酸酯聚氨酯(例如**BIONATE®**),具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯(例如,Elast-Eon™),基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体(例如,**Pellethane®** 2363-80AE弹性体),链段型聚氨酯(例如BIOSPAN™)和聚醚聚氨酯(例如ELASTHANE™)。

[0009] 在以上方面的特定实施方案中,所述内表面可包括0.05重量% (% (w/w)) 至15重量% (例如0.1重量%至15重量%, 0.5重量%至15重量%, 1重量%至15重量%, 0.1重量%至5重量%, 0.5重量%至5重量%或1重量%至5重量%) 的所述低聚氟化添加剂。

[0010] 用于本发明的人工瓣膜中的低聚氟化添加剂可由下文示出的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)和(XVII)中的任一种的结构描述。在某些实施方案中,所述低聚氟化添加剂选自化合物1-40中的任一种。在特定的实施方案中,所述低聚氟化添加剂选自化合物11、化合物22和化合物39。在一个特定的实施方案中,与不存在所述低氟化材料的血管移植物相比,本发明的血管移植物表现出降低的致血栓性。

[0011] 在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物11混合的聚四氟乙烯形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物11混合的聚碳酸酯聚氨酯(例如,**BIONATE®**)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物11混合的聚四氟乙烯形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物11混合的具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯(例如,Elast-Eon™)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物11混合的基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体(例如,**Pellethane®** 2363-80AE弹性体)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物11混合的链段型聚氨酯(例如,BIOSPAN™)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物11混合的聚醚聚氨酯(例如,ELASTHANE™)形成的管状体。

[0012] 在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物22混合的聚四氟乙烯形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物22混合的聚碳酸酯聚氨酯(例如,**BIONATE®**)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物22混合的聚四氟乙烯形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物22混合的具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯(例如,Elast-Eon™)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物22混合的基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体(例如,**Pellethane®** 2363-80AE弹性体)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物22混合的链段型聚氨酯(例如,BIOSPAN™)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物22混合的聚醚聚氨酯(例如,ELASTHANE™)形成的管状体。

[0013] 在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物39混合的聚四氟乙烯形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物39混合的聚碳酸酯聚氨酯(例如,**BIONATE®**)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物39混合的聚四氟乙烯形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物39混合的具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯(例如,Elast-Eon™)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物39混合的基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体(例如,**Pellethane®** 2363-80AE弹性体)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物39混合的链段型聚氨酯(例如,BIOSPAN™)形成的管状体。在一些实施方案中,所述血管移植物包括由与化合物39混合的聚醚聚氨酯(例如,ELASTHANE™)形

成的管状体。

[0014] 本发明的进一步的特征在于一种血管移植物,其包括具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包括与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包括聚氨酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉的第一端和第二端。在特定的实施方案中,所述聚氨酯选自但不限于聚碳酸酯聚氨酯(例如 **BIONATE®**),具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯(例如, **Elast-Eon™**),基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体(例如, **Pellethane®** 2363-80AE弹性体),链段型聚氨酯(例如 **BIOSPAN™**)和聚醚聚氨酯(例如 **ELASTHANE™**)。

[0015] 在任何以上方面的特定实施方案中,适于附接到动脉或静脉的第一端和第二端包括锚固倒钩或适合于缝合到动脉或静脉的一部分上的材料。

[0016] 如本文使用的,术语“降低的致血栓性”是指所述血管移植物,与在没有低聚氟化添加剂的情况下制备的血管移植物相比,在实施例4的分析中的性能。

[0017] 如本文中使用的,术语“约”是指所述数字的 $\pm 20\%$ 的值。

[0018] 如本文中使用的,术语“基础聚合物”是指具有大于或等于20kDa(例如,大于或等于50kDa,大于或等于75kDa,大于或等于100kDa,大于或等于150kDa,或大于200kDa)的理论分子量的聚合物。基础聚合物的非限制性实例包括:有机硅、聚烯烃、聚酯、聚碳酸酯、聚砜、聚酰胺、聚醚、聚脲、聚氨酯、聚醚酰亚胺、纤维素聚合物以及它们的共聚物和它们的共混物。所述基础聚合物的其它非限制性实例包括有机硅、聚碳酸酯、聚丙烯(PP)、聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚丙烯酰胺(PAAM)、聚环氧乙烷、聚(环氧乙烷)-嵌段-聚(环氧丙烷)-嵌段-聚(环氧乙烷)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯)(polyHEMA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚对苯二甲酸丁二醇酯(PBT)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚醚醚酮(PEEK)、聚酰胺、聚氨酯、纤维素聚合物、聚砜以及它们的共聚物和它们的共混物。基础聚合物的共聚物包括例如聚(环氧乙烷)-嵌段-聚(环氧丙烷)-嵌段-聚(环氧乙烷)和聚醚-嵌段-聚酰胺(例如,PEBAX)。

[0019] 如本文中使用的,术语“低聚氟化添加剂”是指式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)和(XVII)中的任何一种的链段型化合物。某些低聚氟化添加剂可具有小于或等于20kDa(例如,小于或等于10kDa)的理论分子量。某些低聚氟化添加剂可具有大于或等于200Da(例如,大于或等于300Da)的理论分子量。低聚氟化添加剂的非限制性实例包括具有500至10,000Da,500至9,000Da,500至5,000Da,1,000至10,000Da,1,000至6,000Da或1,500至8,000Da的理论分子量的那些。本领域技术人员将认识到这些结构式代表理想化的理论结构。具体地,所述链段以特定的化学计量反应以提供作为具有变化链段比例的分子分布的低聚氟化添加剂。因此,式(I)-(XVII)中的变量n指示了所述链段的理论化学计量。

[0020] 如本文中使用的,“C”是指链终止基团。示例性的链终止基团包括含有胺、醇或羧酸官能团的单官能基团。

[0021] 如本文中使用的,术语“LinkB”是指连接两个低聚链段和一个表面活性基团的偶联链段。典型地,LinkB具有范围为40至700Da的分子量。优选地,LinkB可选自官能化的二胺、二异氰酸酯、二磺酸、二羧酸、二酰氯和二醛,其中所述官能化的组分具有通过其连接表面活性基团的二级官能团。这样的二级官能团可以是酯、羧酸盐、磺酸盐、膦酸盐、硫醇、乙

烯基类和伯或仲胺。低聚链段中间体的末端羟基、胺或羧酸可与二胺反应以形成低聚酰胺；与二异氰酸酯反应以形成低聚氨酯、低聚脲或低聚酰胺；与二磺酸反应以形成低聚磺酸酯(盐)或低聚磺酰胺；与二羧酸反应以形成低聚酯或低聚酰胺；与二酰基二氯化物反应以形成低聚酯或低聚酰胺；或与二甲醛反应以形成低聚缩醛或低聚亚胺。

[0022] 如本文中使用的,术语“具有两个末端羰基的连接基”是指具有在56Da和1,000Da之间的分子量的二价基团,在该二价基团中第一价属于第一羰基和第二价属于第二羰基。在这种连接基内,所述第一羰基键合至第一碳原子,和所述第二羰基键合至第二碳原子。具有两个末端羰基的连接基可以是小分子二羰基(例如降冰片烯-二羰基,苯-二羰基,联苯-二羰基,亚烷基-二羰基(例如琥珀酰基、戊二酰基、己二酰基、庚二酰基、辛二酰基等))。

[0023] 如本文中使用的,术语“分子量”是指阿伏加德罗数的相同组成的分子的理论重量。由于低聚氟化添加剂的制备可能涉及产生一定分布的化合物,因此术语“分子量”是指由反应性成分的化学计量确定的理想化结构的摩尔质量。因此,如本文中使用的,术语“分子量”是指理论分子量。

[0024] 如本文中使用的,术语“低聚连接基”是指含有2至50个彼此键合的相同化学结构部分的二价基团。所述化学结构部分可以是亚烷基氧(例如亚乙基氧)。

[0025] 如本文中使用的,术语“低聚链段”是指相对短长度的一个或多个重复单元,通常小于约50个单体单元,并且理论分子量小于10,000Da,但优选<7,000Da,和在一些实例中,<5,000Da。在某些实施方案中,低聚部分(oligo)选自聚氨酯、聚脲、聚酰胺、聚环氧烷、聚碳酸酯、聚酯、聚内酯、聚有机硅、聚醚砜、聚烯烃、乙烯基类聚合物、多肽、多糖和它们的醚和胺连接的链段。

[0026] 如本文中使用的,术语“氧基羰基键”是指将氧原子连接至羰基基团的键。示例性的氧基羰基键可在酯和氨基甲酸酯中发现。优选地,所述氧基羰基键是在酯中的键。

[0027] 如本文中使用的,术语“多氟有机基基团”是指可任选被1、2或3个非邻接氧原子间断的烃基团,在该烃基团中2至59个氢原子被氟原子替代。所述多氟有机基基团含有1至30个碳原子。所述多氟有机基基团可含有直链烷基、支化烷基或芳基基团,或它们的任何组合。所述多氟有机基基团(例如,多氟烷基)可以是“多氟酰基”,在该基团中将所述多氟有机基基团(例如,多氟烷基)附接至所述分子的其余部分的所述碳原子被氧代(oxo)取代。在多氟有机基基团(例如多氟烷基)内的烷基链可被最高至9个氧原子间断,条件是在多氟有机基内两个最接近的氧原子被至少2个碳原子隔开。当所述多氟有机基由任选被氧代取代的和/或任选被氧原子间断的直链或支化烷基组成时,如本文中定义的那样,这样的基团可被称为多氟烷基基团。一些多氟有机基基团(例如,多氟烷基)可具有100Da至1,500Da的理论分子量。多氟烷基可以是 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_r(\text{CH}_2\text{CH}_2)_p^-$ ,其中p为0或1,r为2至20,或者是 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_s(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x^-$ ,其中x为0至10,和s为1至20。或者,多氟烷基可以是 $\text{CH}_m\text{F}_{(3-m)}(\text{CF}_2)_r\text{CH}_2\text{CH}_2^-$ 或 $\text{CH}_m\text{F}_{(3-m)}(\text{CF}_2)_s(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x^-$ ,其中m为0、1、2或3;x为0至10;r为2至20的整数;和s为1至20的整数。在特定的实施方案中,x为0。在某些实施方案中,多氟烷基是由以下物质形成的:1H,1H,2H,2H-全氟-1-癸醇;1H,1H,2H,2H-全氟-1-辛醇;1H,1H,5H-全氟-1-戊醇;或1H,1H-全氟-1-丁醇,和它们的混合物。在其它实施方案中,多氟烷基是全氟庚酰基。在另外其它实施方案中,多氟烷基是 $(\text{CF}_3)(\text{CF}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ 、 $(\text{CF}_3)(\text{CF}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ 、 $(\text{CF}_3)(\text{CF}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ 、 $\text{CHF}_2(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{O}^-$ 、 $(\text{CF}_3)(\text{CF}_2)_2\text{CH}_2\text{O}^-$ 或 $(\text{CF}_3)(\text{CF}_2)_5^-$ 。在另外其它实施方案中,所述多氟烷基基团

是  $(CF_3)(CF_2)_5^-$ , 例如, 其中所述多氟烷基基团被键合到酯基团的羰基上。在某些实施方案中, 多氟有机基是  $-(O)_q-[C(=O)]_r-(CH_2)_o(CF_2)_pCF_3$ , 其中  $q$  为 0 和  $r$  为 1, 或  $q$  为 1 和  $r$  为 0;  $o$  为 0 至 2; 和  $p$  为 0 至 10。

[0028] 从附图、发明详述和权利要求书中, 本发明的其它特征和优点将显而易见。

### 附图说明

[0029] 图1A显示了化合物1的结构。

[0030] 图1B显示了化合物2的结构, 其中  $a=0.225$ ,  $b=0.65$ , 和  $c=0.125$ 。

[0031] 图2A显示了化合物3的结构, 其中  $a=0.225$ ,  $b=0.65$ , 和  $c=0.125$ 。

[0032] 图2B显示了化合物4的结构, 其中  $x$  和  $y$  是整数。所述聚(亚乙基-共聚-1,2-亚丁基)软链段可以由具有预先选择的平均分子量的聚(亚乙基-共聚-1,2-亚丁基)二醇(例如, CAS注册号68954-10-9)形成。

[0033] 图3A显示了化合物5的结构。

[0034] 图3B显示了化合物6的结构。

[0035] 图4A显示了化合物7的结构。

[0036] 图4B显示了化合物8的结构, 其中  $a$ 、 $b$  和  $c$  是整数。所述聚丁二烯软链段可以由具有预先选择的平均分子量的羟基封端的聚丁二烯(例如, CAS注册号69102-90-5)形成。

[0037] 图5A显示了化合物9的结构。

[0038] 图5B显示了化合物10的结构。

[0039] 图6A显示了化合物11的结构。

[0040] 图6B显示了化合物12的结构。

[0041] 图7显示了化合物13的结构。

[0042] 图8显示了化合物14的结构, 其中  $a=0.225$ ,  $b=0.65$ , 和  $c=0.125$ 。

[0043] 图9显示了化合物15的结构, 其中  $a=0.225$ ,  $b=0.65$ , 和  $c=0.125$ 。

[0044] 图10显示了化合物16的结构, 其中  $a=0.225$ ,  $b=0.65$ , 和  $c=0.125$ 。

[0045] 图11显示了化合物17的结构。

[0046] 图12显示了化合物18的结构。

[0047] 图13显示了化合物19的结构。

[0048] 图14显示了化合物20的结构, 其中  $m=12-16$ , 和  $n$  是整数。

[0049] 图15显示了化合物21的结构。

[0050] 图16显示了化合物22的结构, 其中  $x$ 、 $y$  和  $z$  是整数。所述聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)可以是例如 **Pluronic®**L-35 (CAS注册号9003-11-6)。

[0051] 图17显示了化合物23的结构。

[0052] 图18显示了化合物24的结构。

[0053] 图19显示了化合物25的结构,  $m=12-16$ , 和  $n$  是整数。

[0054] 图20显示了化合物26的结构。

[0055] 图21A显示了化合物27的结构。

[0056] 图21B显示了化合物28的结构。

[0057] 图22显示了化合物29的结构。

- [0058] 图23A显示了化合物30的结构。
- [0059] 图23B显示了化合物31的结构。
- [0060] 图24A显示了化合物32的结构。
- [0061] 图24B显示了化合物33的结构。
- [0062] 图25显示了化合物34的结构。
- [0063] 图26显示了化合物35的结构。
- [0064] 图27显示了化合物36的结构,其中q、p、n和m中的每一个是2至50的整数。
- [0065] 图28A显示了化合物37的结构。
- [0066] 图28B显示了化合物38的结构。
- [0067] 图29显示了化合物39的结构,其中m=12-16,和n是整数。
- [0068] 图30显示了化合物40的结构,其中x=z=40,和y=20。
- [0069] 发明详述
- [0070] 本发明的特征在于血管移植物,其具有经改性以降低植入后形成血栓的风险的内表面。
- [0071] 血管移植物
- [0072] 可基于移植物的使用位置、材料、尺寸或专门化功能将它们分类。一种类型的移植物是血液透析动静脉(AV)通路移植物,其将血液从动脉连接到静脉并用于为血液透析提供血液通路。它们经常在AV瘘管通路是不可能时或在需要更快速通路时使用(瘘管可能需要花最高达6个月的时间才能成熟,并且许多透析患者患有糖尿病或其它合并症,这些会影响他们的静脉的品质,使得他们不适合瘘管)。血管移植物的一些关键要求包括抵抗体内降解的生物稳定性,生物相容性,抗血栓形成性和抗感染性。
- [0073] 用于制造移植物的一种示例性材料包括聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET/Dacron)。PET移植物是由织造或针织的PET纤维制成的。PET是一种高度结晶聚合物,其具有265℃的熔融温度。所述纤维是通过以下过程制备的:在290-310℃下熔体挤出穿过多毛细管喷丝头模头,随后进行空气骤冷,和然后牵拉(拉伸)/退火所述纤维以改进拉伸强度。纤维性能受到挤出温度和聚合物粘度、喷丝头毛细管直径、纺丝速度、骤冷空气速度和温度、卷取辊速度、牵拉比、牵拉温度等的显著影响。织造的移植物是由以下纤维制成的,所述纤维以上下图案交织在一起以形成几乎无孔的不具有拉伸性的移植物。这些移植物非常结实(高爆裂强度和抗疲劳性),但它们也非常硬挺,并且倾向于与它们的针织对应物相比具有更差的顺从性、处理性、缝合性和组织整合特性。针织的移植物是由以下纤维形成的,所述纤维以成环构型交织在一起形成具有可变拉伸性和孔隙率的连续互连链。这些移植物具有更好的处理特性、缝合性和组织整合性。它们比织造的移植物顺从性更好,然而它们可能随着时间流逝更易于膨胀。可以将织物制造成“带绒的”或具有从所述织物表面向外延伸的线以产生3-D织构,这可以增强预凝血或组织结合(incorporation)。针织织物通常通过压实(加热或溶剂浸泡以使织物收缩和减少孔隙率并赋予尺寸稳定性)和清洁(水或溶剂基的)进行后处理。经常需要通过以下方式使针织的移植物是不渗透的以防止血液渗漏:在植入时用患者血液进行预凝血(这是复杂和费时的)、用天然聚合物(例如牛源的胶原蛋白或明胶)涂覆或“密封”所述移植物。所述聚合物缓慢降解,这允许所述移植物的愈合和组织结合。采用这种途径的潜在问题是涂层免疫原性、致血栓性或存在残留的有毒交联剂。PET/Dacron的示例

性应用是用于大直径(即>7mm)的血管修复(例如主动脉、髂动脉、股动脉、腘动脉)。

[0074] 用于制造移植物的第二种材料是膨体聚四氟乙烯(ePTFE)。PTFE具有342℃的非常高的熔点,并且甚至在380℃下也具有极高粘度,并且因此不能通过标准熔体挤出或注射成型技术进行加工。制备ePTFE移植物的一般程序由以下过程组成:将PTFE粉末与润滑剂/溶剂混合,在压力下进行压实以形成坯,和然后使用冷挤出将糊料挤出成管状。随后,将所述管加热以除去所述润滑剂/溶剂,并在纵向拉伸的同时将其加热到接近熔点的温度(35-325℃)。升高的温度导致PTFE颗粒的部分聚结,并且拉伸过程产生由在拉伸方向上取向的细原纤互连的实心本(solid note)的微孔结构(约30μm孔尺寸)。然后,通过以下方式“烧结”所述管:将所述聚合物加热到高于其熔融温度(通常在350-375℃之间)维持数秒到最高至一小时以永久定型所述结构。这个过程参数(加热温度、冷却速率、拉伸比例等)对所述结构的形成和所得的机械性能有很大的影响。可以使用在轴向上具有原纤取向的ePTFE薄膜来增强ePTFE移植物,以改进径向拉伸强度。ePTFE移植物可用于中等和小直径(4-7mm)血管的修复(例如股腘和下肢)。

[0075] 第三类型的移植物基于聚氨酯。可用于本发明的AV移植物的聚氨酯包括但不限于聚碳酸酯聚氨酯(例如**BIONATE®**),具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯(例如,Elast-Eon™),基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体(例如,**Pellethane®** 2363-80AE弹性体),链段型聚氨酯(例如BIOSPAN™)和聚醚聚氨酯(例如ELASTHANE™)。没有用于制造聚氨酯移植物的标准方法,并且使用多种获得专利的方法来制备多孔聚氨酯移植物。样本方法包括熔体纺丝,在该熔体纺丝中将纤维挤出穿过喷丝头模头和随后卷绕在旋转的心轴上以形成管状结构。或者,可以使用静电纺丝,在该静电纺丝中将纤维从带电的喷嘴中溶液纺丝到带相反电荷的旋转心轴上以形成管状结构。另一种方法是喷涂,其中将稀释的聚合物溶液喷洒到旋转的心轴上。当所述溶液的液滴落在所述心轴上时,它们被拉成细的微纤维,当喷嘴沿所述心轴长度前后移动时,这些微纤维粘附到之前铺设的纤维上。这产生了非织造管状移植物。凝结/相反转方法允许聚合物溶液涂覆心轴,然后将其浸没在水浴中以萃取溶剂并引起聚合物凝结/沉淀。可在这个过程中使用可萃取的成孔剂以进一步控制移植物孔隙率。或者,漂浮法涉及将聚合物溶液喷洒到移动水浴的表面上以产生漂浮的膜或纤维,然后将它们收集在旋转的心轴上。另一方面,温度反转通过以下方式发挥作用:将溶解在合适溶剂/非溶剂混合物中的聚合物倾倒入模具中,和然后进行快速冷冻和冷冻干燥以产生多孔结构。有机骨架复制技术基于多孔脉络膜(choral)或海胆刺,它们被成型为模具构型,和然后使聚合物溶液或熔体强迫进入到所述模具中并冷却或干燥。使用钙溶液溶解所述模具,留下多孔移植物。

[0076] 低聚氟化添加剂

[0077] 用于本发明的血管移植物的低聚氟化添加剂可由下文示出的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)和(XVII)中的任一种的结构描述。

[0078] (I)式(I):

[0079]  $F_T - [B-A]_n - B - F_T$

[0080] (I)

[0081] 其中

[0082] (i) A包括氢化聚丁二烯、聚((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯)、聚丁二烯、聚(乙二醇)己二酸酯、聚(六亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯-共聚-丁烯)、(新戊二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(二乙二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(1,6-己二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯或双酚A乙氧基化物;

[0083] (ii) B是包括氨基甲酸酯的链段;和

[0084] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团,和

[0085] (iv) n是1至10的整数。

[0086] (2) 式(II):

[0087]  $F_T-[B-A]_n-B-F_T$

[0088] (II)

[0089] 其中

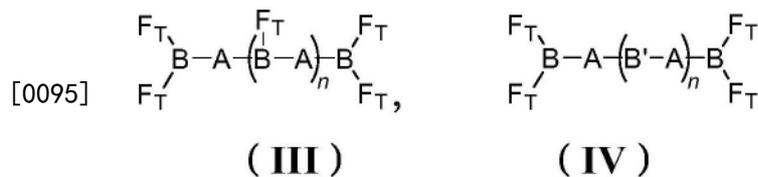
[0090] (i) B包括氨基甲酸酯;

[0091] (ii) A包括聚环氧丙烷、聚环氧乙烷或聚四氢呋喃;

[0092] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和

[0093] (iv) n是1至10的整数。

[0094] (3) 式(III)或式(IV):



[0096] 其中

[0097] (i) A是含有醚键、酯键、碳酸酯键或聚亚烷基并具有500至3500Da(例如500至2,000Da,1,000至2,000Da或1,000至3,000Da)的理论分子量的低聚链段;

[0098] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;B',当存在时,是包括氨基甲酸酯的链段;

[0099] (iii) 每个 $F_T$ 是多氟有机基基团;和

[0100] (iv) n是0至10之间的整数。

[0101] (4) 式(V):

[0102]  $F_T-[B-A]_n-B-F_T$

[0103] (V)

[0104] 其中

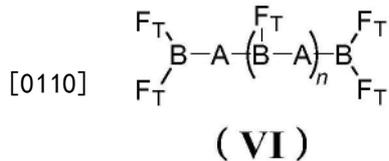
[0105] (i) A是包括聚环氧丙烷、聚环氧乙烷或聚四氢呋喃并具有500至3,000Da(例如500至2,000Da,1,000至2,000Da或1,000至3,000Da)的理论分子量的低聚链段;

[0106] (ii) B是由二异氰酸酯形成的链段;

[0107] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团;和

[0108] (iv) n是1至10的整数。

[0109] (5) 式(VI):



[0111] 其中

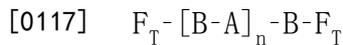
[0112] (i) A是包括聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚四氢呋喃或它们的混合物并具有500至3,000Da (例如500至2,000Da, 1,000至2,000Da或1,000至3,000Da) 的理论分子量的低聚链段;

[0113] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;

[0114] (iii)  $\text{F}_T$ 是多氟有机基基团;和

[0115] (iv) n是0至10的整数。

[0116] (6) 式(VII) :



[0118] (VII)

[0119] 其中

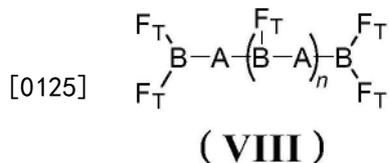
[0120] (i) A是具有500至3,000Da (例如500至2,000Da, 1,000至2,000Da或1,000至3,000Da) 的理论分子量的聚碳酸酯多元醇;

[0121] (ii) B是由二异氰酸酯形成的链段;

[0122] (iii)  $\text{F}_T$ 是多氟有机基基团;和

[0123] (iv) n是1至10的整数。

[0124] (7) 式(VIII) :



[0126] 其中

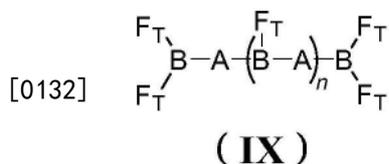
[0127] (i) A是包括具有500至3,000Da (例如500至2,000Da, 1,000至2,000Da或1,000至3,000Da) 的理论分子量的聚碳酸酯多元醇的低聚链段;

[0128] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;

[0129] (iii)  $\text{F}_T$ 是多氟有机基基团;和

[0130] (iv) n是0至10的整数。

[0131] (8) 式(IX) :



[0133] 其中

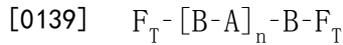
[0134] (i) A包括第一嵌段链段和第二嵌段链段,所述第一嵌段链段选自聚环氧丙烷、聚环氧乙烷、聚四氢呋喃或它们的混合物,所述第二嵌段链段包括聚硅氧烷或聚二甲基硅氧烷,其中A具有1,000至5,000Da (例如1,000至3,000Da, 2,000至5,000Da或2,500至5,000Da) 的理论分子量;

[0135] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段；

[0136] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0137] (iv) n是0至10的整数。

[0138] (9) 式 (X)：



[0140] (X)

[0141] 其中

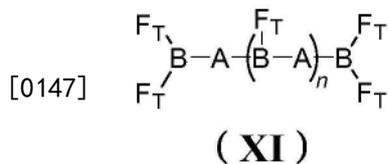
[0142] (i) A是选自氢化聚丁二烯(例如,HLBH)、聚丁二烯(例如,LBHP)、氢化聚异戊二烯(例如,HHTPI)、聚硅氧烷-聚乙二醇嵌段共聚物和聚苯乙烯的链段,并具有750至3,500Da(例如,750至2,000Da,1,000至2,500Da或1,000至3,500Da)的理论分子量；

[0143] (ii) B是由二异氰酸酯形成的链段；

[0144] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0145] (iv) n是1至10的整数。

[0146] (10) 式 (XI)：



[0148] 其中

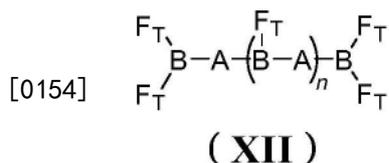
[0149] (i) A是氢化聚丁二烯(例如,HLBH)、聚丁二烯(例如,LBHP)、氢化聚异戊二烯(例如,HHTPI)或聚苯乙烯,并具有750至3,500Da(例如,750至2,000Da,1,000至2,500Da或1,000至3,500Da)的理论分子量；

[0150] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段；

[0151] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0152] (iv) n是0至10的整数。

[0153] (11) 式 (XII)：



[0155] 其中

[0156] (i) A是具有500至3,500Da(例如500至2,000Da,1,000至2,000Da或1,000至3,000Da)的理论分子量的聚酯；

[0157] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段；

[0158] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0159] (iv) n是0至10的整数。

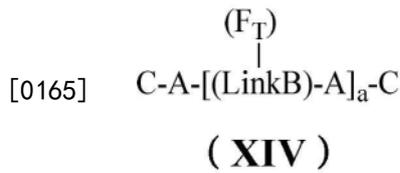
[0160] (12) 式 (XIII)：



[0162] (XIII)

[0163] 其中 $F_T$ 是多氟有机基基团,和A是低聚链段。

[0164] (13)式(XIV):



[0166] 其中

[0167] (i)  $F_T$ 是共价附接到LinkB的多氟有机基基团;

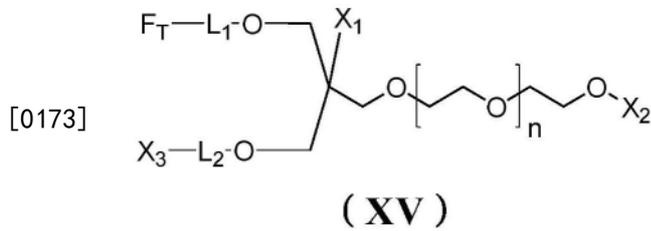
[0168] (ii) C是链终止基团;

[0169] (iii) A是低聚链段;

[0170] (iv) LinkB是偶联链段;和

[0171] (v) a是大于0的整数。

[0172] (14)式(XV):



[0174] 其中

[0175] (i) 每个 $F_T$ 是多氟有机基基团;

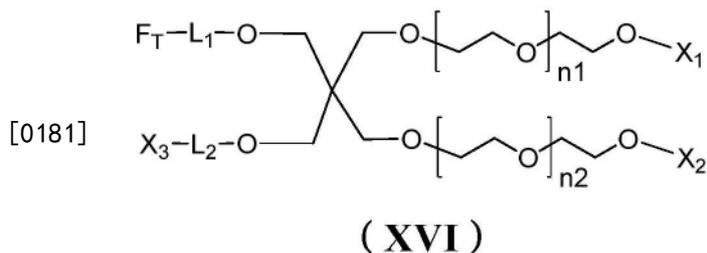
[0176] (ii)  $X_1$ 是H、 $CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ;

[0177] (iii)  $X_2$ 和 $X_3$ 中的每一个独立地是H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 或 $F_T$ ;

[0178] (iv)  $L_1$ 和 $L_2$ 中的每一个独立地是键、低聚连接基或具有两个末端羰基的连接基;和

[0179] (v) n是5至50的整数。

[0180] (15)式(XVI):



[0182] 其中

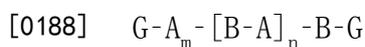
[0183] (i) 每个 $F_T$ 是多氟有机基;

[0184] (ii)  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 中的每一个独立地是H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 或 $F_T$ ;

[0185] (iii)  $L_1$ 和 $L_2$ 中的每一个独立地是键、低聚连接基、具有两个末端羰基的连接基,或者由二异氰酸酯形成;和

[0186] (iv)  $n1$ 和 $n2$ 中的每一个独立地是5至50的整数。

[0187] (16)式(XVII):



[0189] (XVII)

[0190] 其中

[0191] (i) 每个A包括氢化聚丁二烯、聚((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯)、聚丁二烯、聚(二乙二醇)己二酸酯、聚(六亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯-共聚-丁烯)、(二乙二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(1,6-己二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(新戊二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、聚硅氧烷或双酚A乙氧基化物;

[0192] (ii) 每个B独立地是键、低聚连接基或具有两个末端羰基的连接基;

[0193] (iii) 每个G是H或多氟有机基,条件是至少一个G是多氟有机基;

[0194] (iv) n是1至10的整数;和

[0195] (v) m是0或1。

[0196] 式(I)的低聚氟化的低聚氟化添加剂可包括由二异氰酸酯(例如,3-异氰酸根合甲基-3,5,5-三甲基-环己基异氰酸酯;4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯);4,4'-亚甲基双(苯基异氰酸酯);甲苯-2,4-二异氰酸酯;间-四甲基二甲苯二异氰酸酯;或六亚甲基二异氰酸酯)形成的B。变量n可以是1或2。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(I)的低聚氟化添加剂的表面。

[0197] 式(III)和(IV)的低聚氟化添加剂可包括A,A是含有氢化聚丁二烯(HLBH)、聚((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯)(PCN)、聚丁二烯(LBHP)、聚四氢呋喃(PTMO)、聚环氧丙烷(PPO)、(二乙二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯(PDP)、氢化聚异戊二烯(HHTPI)、聚(六亚甲基碳酸酯)、聚((2-丁基-2-乙基)-1,3-亚丙基碳酸酯)或羟基封端的聚二甲基硅氧烷(C22)的低聚链段。在式(III)和(IV)的低聚氟化添加剂中,B是通过使三异氰酸酯(例如,六亚甲基二异氰酸酯(HDI)缩二脲三聚体,异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)三聚体或六亚甲基二异氰酸酯(HDI)三聚体)与包括所述低聚链段A的二醇进行反应形成的。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(III)的低聚氟化添加剂的表面。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(IV)的低聚氟化添加剂的表面。

[0198] 在式(V)的低聚氟化添加剂中,B可以是由3-异氰酸根合甲基-3,5,5-三甲基-环己基异氰酸酯;4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯);4,4'-亚甲基双(苯基异氰酸酯);甲苯-2,4-二异氰酸酯;间-四甲基二甲苯二异氰酸酯;和六亚甲基二异氰酸酯形成的链段。在式(V)的低聚氟化添加剂中,链段A可以是聚(环氧乙烷)-嵌段-聚(环氧丙烷)-嵌段-聚(环氧乙烷)。变量n可以是1至3的整数。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(V)的低聚氟化添加剂的表面。

[0199] 在式(VI)的低聚氟化添加剂中,B是通过使三异氰酸酯与A的二醇进行反应形成的链段。所述三异氰酸酯可以是六亚甲基二异氰酸酯(HDI)缩二脲三聚体,异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)三聚体或六亚甲基二异氰酸酯(HDI)三聚体。在式(VI)的低聚氟化添加剂中,链段A可以是聚(环氧乙烷)-嵌段-聚(环氧丙烷)-嵌段-聚(环氧乙烷)。变量n可以是0、1、2或3。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(VI)的低聚氟化添加剂的表面。

[0200] 在式(VII)的低聚氟化添加剂中,低聚部分可包括聚((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯)(PCN)。B可以是由3-异氰酸根合甲基-3,5,5-三甲基-环己基异氰酸酯;4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯);4,4'-亚甲基双(苯基异氰酸酯);甲苯-2,4-二异氰酸酯;间-四甲基二甲苯二异氰酸酯;和六亚甲基二异氰酸酯形成的链段。变量n可以是1、2或3。本发明的

血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (VII) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0201] 在式 (VIII) 的低聚氟化添加剂中, B 是通过使三异氰酸酯与 A 的二醇进行反应形成的链段 (例如, 低聚链段)。所述三异氰酸酯可以是六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 缩二脲三聚体、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 三聚体或六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 三聚体。所述链段 A 可包括聚 ((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯) (PCN) 或聚 (六亚甲基碳酸酯) (PHCN)。变量 n 可以是 0、1、2 或 3。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (VIII) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0202] 在式 (IX) 的低聚氟化添加剂中, B 是通过使三异氰酸酯与 A 的二醇进行反应形成的链段。在链段 A 中, 第一嵌段链段和第二嵌段链段的数目可以是任何整数或非整数以提供所述链段的近似理论分子量。所述链段 A 可包括聚环氧丙烷和聚二甲基硅氧烷。所述三异氰酸酯可以是六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 缩二脲三聚体、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 三聚体或六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 三聚体。变量 n 可以是 0、1、2 或 3。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (IX) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0203] 在式 (X) 的低聚氟化添加剂中, B 是由二异氰酸酯形成的链段。所述链段 A 可包括氢化聚丁二烯。或者, 所述链段 A 可包括聚硅氧烷-聚乙二醇嵌段共聚物 (例如, PEG-PDMS-PEG)。所述链段 B 可由 3-异氰酸根合甲基-3,5,5-三甲基-环己基异氰酸酯; 4,4'-亚甲基双 (环己基异氰酸酯); 4,4'-亚甲基双 (苯基异氰酸酯); 甲苯-2,4-二异氰酸酯; 间-四甲基二甲苯二异氰酸酯; 和六亚甲基二异氰酸酯形成。变量 n 可以是 1、2 或 3。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (X) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0204] 在式 (XI) 的低聚氟化添加剂中, B 是通过使三异氰酸酯与 A 的二醇进行反应形成的链段。所述链段 A 可以是氢化聚丁二烯 (HLBH) 或氢化聚异戊二烯 (HHTPI)。所述三异氰酸酯可以是六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 缩二脲三聚体、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 三聚体或六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 三聚体。变量 n 可以是 0、1、2 或 3。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XI) 的低聚氟化添加剂的表面。

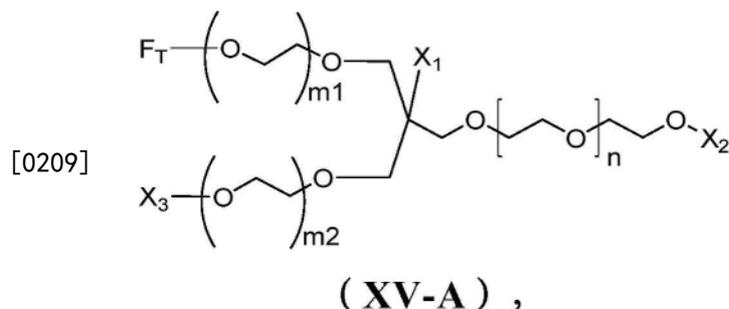
[0205] 在式 (XII) 的低聚氟化添加剂中, B 是通过使三异氰酸酯与 A (例如, 聚酯) 的二醇进行反应形成的链段。所述链段 A 可以是聚 (二乙二醇) 己二酸酯、(新戊二醇-邻苯二甲酸酐) 聚酯、(二乙二醇-邻苯二甲酸) 酐聚酯或 (1,6-己二醇-邻苯二甲酸酐) 聚酯。所述三异氰酸酯可以是六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 缩二脲三聚体、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 三聚体和六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 三聚体。变量 n 可以是 0、1、2 或 3。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XII) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0206] 式 (XIII) 的低聚氟化添加剂可包括链段 A, 该链段 A 是少于 20 个重复单元 (例如 2 至 15 个单元, 2 至 10 个单元, 3 至 15 个单元和 3 至 10 个单元) 的支化或非支化低聚链段。在某些实施方案中, 式 (XIII) 的低聚氟化添加剂包括低聚链段, 该低聚链段选自聚氨酯、聚脲、聚酰胺、聚环氧烷、聚碳酸酯、聚酯、聚内酯、聚有机硅、聚醚砜、聚烯烃、聚乙烯基衍生物、多肽、多糖、聚硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、聚乙烯-丁烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚环氧丙烷、聚环氧乙烷、聚四氢呋喃或聚乙烯丁烯链段。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XIII) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0207] 式 (XIV) 的低聚氟化添加剂可包括链段 A, 该链段 A 是少于 20 个重复单元 (例如 2 至 15 个单元, 2 至 10 个单元, 3 至 15 个单元和 3 至 10 个单元) 的支化或非支化低聚链段。在某些实

实施方案中,式(XIV)的低聚氟化添加剂包括低聚链段,该低聚链段选自聚氨酯、聚脲、聚酰胺、聚环氧烷、聚碳酸酯、聚酯、聚内酯、聚有机硅、聚醚砜、聚烯烃、聚乙烯基衍生物、多肽、多糖、聚硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、聚乙烯-丁烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚环氧丙烷、聚环氧乙烷或聚四氢呋喃。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(XIV)的低聚氟化添加剂的表面。

[0208] 式(XV)的低聚氟化添加剂可包括链段 $L_1$ ,该链段 $L_1$ 是低聚连接基(例如,少于50个重复单元(例如,2至40个单元,2至30个单元,3至20个单元或3至10个单元)的低聚连接基)。在式(XV)的一些实施方案中, $L_2$ 是低聚连接基(例如,少于50个重复单元(例如,2至40个单元,2至30个单元,3至20个单元或3至10个单元)的低聚连接基)。在式(XV)的特定实施方案中, $L_1$ 和 $L_2$ 中的每一个是键。在式(XV)的某些实施方案中,所述低聚氟化添加剂包括低聚链段(例如在 $L_1$ 和 $L_2$ 的任一个中的),该低聚链段选自聚氨酯、聚脲、聚酰胺、聚环氧烷(例如,聚环氧丙烷、聚环氧乙烷或聚四氢呋喃)、聚酯、聚内酯、聚有机硅、聚醚砜、聚烯烃、聚乙烯基衍生物、多肽、多糖、聚硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯-共聚-丁烯)、聚异丁烯和聚丁二烯。在式(XV)的一些实施方案中,所述低聚氟化添加剂是式(XV-A)的化合物:

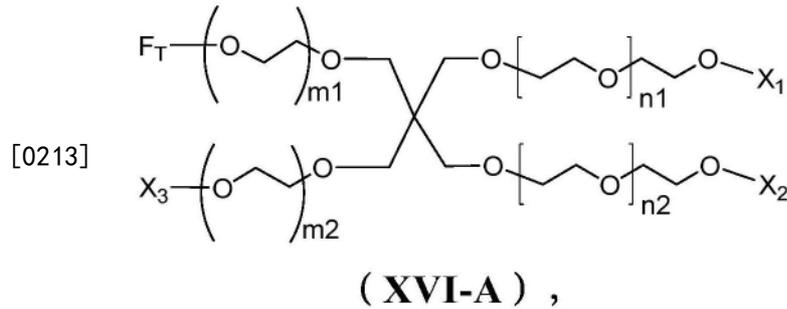


[0210] 其中 $m_1$ 和 $m_2$ 中的每一个独立地是0至50的整数。在式(XV-A)的特定实施方案中, $m_1$ 是5、6、7、8、9或10(例如, $m_1$ 是6)。在式(XV-A)的一些实施方案中, $m_2$ 是5、6、7、8、9或10(例如, $m_2$ 是6)。

[0211] 在式(XV)或(XV-A)的某些实施方案中, $X_2$ 是 $F_T$ 。在其它实施方案中, $X_2$ 是 $CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ 。在式(XV)或(XV-A)的特定实施方案中, $X_3$ 是 $F_T$ 。在其它实施方案中,每个 $F_T$ 独立地是多氟有机基(例如,多氟酰基,例如 $-(O)_q-[C(=O)]_r-(CH_2)_o-(CF_2)_pCF_3$ ,其中 $q$ 为0, $r$ 为1; $o$ 为0至2;和 $p$ 为0至10)。在式(XV)或(XV-A)的某些实施方案中, $n$ 是5至40(例如5至20,例如5、6、7、8、9或10)的整数。在式(XV)或(XV-A)的一些实施方案中,每个 $F_T$ 包括 $(CF_2)_5CF_3$ 。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(XV)的低聚氟化添加剂的表面。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式(XV-A)的低聚氟化添加剂的表面。

[0212] 式(XVI)的低聚氟化添加剂可包括链段 $L_1$ ,该链段 $L_1$ 是低聚连接基(例如,少于50个重复单元(例如,2至40个单元,2至30个单元,3至20个单元或3至10个单元)的低聚连接基)。在式(XVI)的一些实施方案中, $L_2$ 是低聚连接基(例如,少于50个重复单元(例如,2至40个单元,2至30个单元,3至20个单元或3至10个单元)的低聚连接基)。在式(XVI)的特定实施方案中, $L_1$ 和 $L_2$ 中的每一个是键。在式(XVI)的某些实施方案中,所述低聚氟化添加剂包括低聚链段(例如在 $L_1$ 和 $L_2$ 的任一个中),该低聚链段选自聚氨酯、聚脲、聚酰胺、聚环氧烷(例如,聚环氧丙烷、聚环氧乙烷或聚四氢呋喃)、聚酯、聚内酯、聚有机硅、聚醚砜、聚烯烃、聚乙烯基衍生物、多肽、多糖、聚硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯-共聚-丁烯)、聚异丁烯或聚丁二烯。

在式 (XVI) 的一些实施方案中,所述低聚氟化添加剂是式 (XVI-A) 的化合物:



[0214] 其中m1和m2中的每一个独立地是0至50的整数。在式 (XV-A) 的特定实施方案中,m1是5、6、7、8、9或10(例如,m1是6)。在式 (XV-A) 的一些实施方案中,m2是5、6、7、8、9或10(例如,m2是6)。

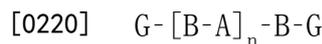
[0215] 在式 (XVI) 或 (XVI-A) 的某些实施方案中,X<sub>2</sub>是F<sub>T</sub>。在式 (XVI) 或 (XVI-A) 的其它实施方案中,X<sub>2</sub>是CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。在式 (XVI) 或 (XVI-A) 的特定实施方案中,X<sub>3</sub>是F<sub>T</sub>。在式 (XVI) 或 (XVI-A) 的其它实施方案中,每个F<sub>T</sub>独立地是多氟有机基(例如,多氟酰基,例如-(O)<sub>q</sub>-[C(=O)]<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CF<sub>3</sub>,其中q为0,r为1;o为0至2;和p为0至10)。在式 (XVI) 或 (XVI-A) 的一些实施方案中,每个F<sub>T</sub>包括(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XVI) 的低聚氟化添加剂的表面。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XVI-A) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0216] 在式 (XVII) 的一些实施方案中,m是1。式 (XVII) 的低聚氟化添加剂可以是式 (XVII-A) 的化合物:



[0218] (XVII-A)。

[0219] 在式 (XVII) 的其它实施方案中,m是0。式 (XVII) 的低聚氟化添加剂可以是式 (XVII-B) 的化合物:



[0221] (XVII-B)。

[0222] 在式 (XVII)、(XVII-A) 或 (XVII-B) 的特定实施方案中,每个B是具有两个末端羰基的连接基。在式 (XVII)、(XVII-A) 或 (XVII-B) 的某些实施方案中,每个B是键。在式 (XVII)、(XVII-A) 或 (XVII-B) 的一些实施方案中,连接G和B的键是氧基羰基键(例如,在酯中的氧基羰基键)。在式 (XVII)、(XVII-A) 或 (XVII-B) 的其它实施方案中,n是1或2。

[0223] 式 (XVII) 的低聚氟化添加剂可以是式 (XVII-C) 的化合物:



[0225] (XVII-C)。

[0226] 在式 (XVII)、(XVII-A)、(XVII-B) 或 (XVII-C) 中,G可以是多氟有机基基团(例如,多氟烷基)。在式 (XVII)、(XVII-A)、(XVII-B) 或 (XVII-C) 的一些实施方案中,G是F<sub>T</sub>(例如,每个F<sub>T</sub>独立地是多氟有机基(例如,多氟酰基,例如-(O)<sub>q</sub>-[C(=O)]<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CF<sub>3</sub>,其中q为0,r为1;o为0至2;和p为0至10)。在式 (XVII)、(XVII-A)、(XVII-B) 或 (XVII-C) 的一些实施方案中,每个F<sub>T</sub>包括(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XVII) 的低聚氟化添加剂的表面。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XVII-A) 的低聚

氟化添加剂的表面。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XVII-B) 的低聚氟化添加剂的表面。本发明的血管移植物可包括含有基础聚合物和式 (XVII-C) 的低聚氟化添加剂的表面。

[0227] 对于任何由二异氰酸酯形成的本发明的低聚氟化添加剂,所述二异氰酸酯可以是3-异氰酸根合甲基-3,5,5-三甲基-环己基异氰酸酯;4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯)(HMDI);2,2'-、2,4'-和4,4'-亚甲基双(苯基异氰酸酯)(MDI);甲苯-2,4-二异氰酸酯;芳族脂族异氰酸酯,例如1,2-、1,3-和1,4-二甲苯二异氰酸酯;间-四甲基二甲苯二异氰酸酯(m-TMXDI);对-四甲基二甲苯二异氰酸酯(p-TMXDI);六亚甲基二异氰酸酯(HDI);亚乙基二异氰酸酯;亚丙基-1,2-二异氰酸酯;四亚甲基二异氰酸酯;四亚甲基-1,4-二异氰酸酯;八亚甲基二异氰酸酯;十亚甲基二异氰酸酯;2,2,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯;2,4,4-三甲基六亚甲基二异氰酸酯;十二烷-1,12-二异氰酸酯;二环己基甲烷二异氰酸酯;环丁烷-1,3-二异氰酸酯;环己烷-1,2-二异氰酸酯;环己烷-1,3-二异氰酸酯;环己烷-1,4-二异氰酸酯;甲基-亚环己基二异氰酸酯(HTDI);2,4-二甲基环己烷二异氰酸酯;2,6-二甲基环己烷二异氰酸酯;4,4'-二环己基二异氰酸酯;2,4'-二环己基二异氰酸酯;1,3,5-环己烷三异氰酸酯;异氰酸根合甲基环己烷异氰酸酯;1-异氰酸根合-3,3,5-三甲基-5-异氰酸根合甲基环己烷;异氰酸根合乙基环己烷异氰酸酯;双(异氰酸根合甲基)-环己烷;4,4'-双(异氰酸根合甲基)二环己烷;2,4'-双(异氰酸根合甲基)二环己烷;异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI);2,4-六氢甲苯二异氰酸酯;2,6-六氢甲苯二异氰酸酯;3,3'-二甲基-4,4'-亚联苯基二异氰酸酯(TODI);聚合MDI;碳二亚胺改性的液体4,4'-二苯甲烷二异氰酸酯;对亚苯基二异氰酸酯(PPDI);间亚苯基二异氰酸酯(MPDI);萘-1,5-二异氰酸酯;2,4'-、4,4'-或2,2'-联苯二异氰酸酯;多苯基多亚甲基多异氰酸酯(PMDI);MDI和PMDI的混合物;PMDI和TDI的混合物;本文中描述的任何异氰酸酯的二聚的脲二酮,例如甲苯二异氰酸酯的脲二酮,六亚甲基二异氰酸酯的脲二酮或它们的混合物;或它们的取代或异构体的混合物。

[0228] 对于任何由异氰酸酯三聚体形成的本发明的低聚氟化添加剂,所述异氰酸酯三聚体可以是六亚甲基二异氰酸酯(HDI)缩二脲或三聚体,异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)三聚体,六亚甲基二异氰酸酯(HDI)三聚体;2,2,4-三甲基-1,6-己烷二异氰酸酯(TMDI)三聚体;本文中描述的任何异氰酸酯的三聚的异氰脲酸酯,例如甲苯二异氰酸酯的异氰脲酸酯,二苯甲烷二异氰酸酯的三聚体,四甲基二甲苯二异氰酸酯的三聚体或它们的混合物;本文中描述的任何异氰酸酯的三聚的缩二脲;由上述二异氰酸酯衍生的改性的异氰酸酯;或它们的取代或异构体的混合物。

[0229] 所述低聚氟化添加剂可包括基团 $F_T$ ,该基团 $F_T$ 是具有100Da至1,500Da的理论分子量的多氟有机基基团。例如, $F_T$ 可以是 $CF_3(CF_2)_r(CH_2CH_2)_p-$ ,其中p为0或1,r为2-20,和 $CF_3(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_x$ ,其中x为0至10,和s为1至20。或者, $F_T$ 可以是 $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_rCH_2CH_2-$ 或 $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_x-$ ,其中m为0、1、2或3;x为0至10的整数;r为2至20的整数;和s为1至20的整数。在某些实施方案中, $F_T$ 是1H,1H,2H,2H-全氟-1-癸醇;1H,1H,2H,2H-全氟-1-辛醇;1H,1H,5H-全氟-1-戊醇;或1H,1H-全氟-1-丁醇,或它们的混合物。在特定的实施方案中, $F_T$ 是 $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2O-$ 、 $(CF_3)(CF_2)_7CH_2CH_2O-$ 、 $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2O-$ 、 $CHF_2(CF_2)_3CH_2O-$ 、 $(CF_3)(CF_2)_2CH_2O-$ 或 $(CF_3)(CF_2)_5-$ 。在又一些其它实施方案中,所述多氟烷基基团是 $(CF_3)(CF_2)_5-$ ,例如,其中所述多氟烷基基团被键合到酯基团的羰基上。在某些实施方案中,多氟

有机基是  $-(O)_q-[C(=O)]_r-(CH_2)_o(CF_2)_pCF_3$ , 其中  $q$  为 0 和  $r$  为 1, 或  $q$  为 1 和  $r$  为 0;  $o$  为 0 至 2; 和  $p$  为 0 至 10。

[0230] 在一些实施方案中, 所述低聚氟化添加剂是由式 (I) - (XVII) 中的任一种描述的结构。在某些实施方案中, 所述低聚氟化添加剂是化合物 1-40 中的任一种。化合物 1-40 的理论结构在图 1-30 中示例性说明。

### 具体实施方式

[0231] 以下实施例旨在在示例性说明本发明。它们不旨在以任何方式限制本发明。

[0232] 实施例

[0233] 实施例 1. 低聚氟化添加剂的制备

[0234] 在本发明的血管移植物中使用的低聚氟化添加剂可以由适当选择的试剂, 例如二异氰酸酯/三异氰酸酯、二羧酸、二醇和氟化醇, 使用本领域中已知的方法制备, 从而形成宽范围的低聚氟化添加剂。所述试剂包括但不限于下文提及的组分试剂。

[0235] 二异氰酸酯

[0236] HMDI = 4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯)

[0237] IPDI = 异佛尔酮二异氰酸酯

[0238] TMXDI = 间四亚甲基二甲苯二异氰酸酯

[0239] HDI = 六亚甲基二异氰酸酯

[0240] 三异氰酸酯

[0241] Desmodur N3200 或 Desmodur N-3200 = 六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 缩二脲三聚体

[0242] Desmodur Z4470A 或 Desmodur Z-4470A = 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 三聚体

[0243] Desmodur N3300 = 六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 三聚体

[0244] 二醇/多元醇

[0245] HLBH = 氢化的羟基封端的聚丁二烯,

[0246] PCN = 聚(2,2-二甲基-1,3-亚丙基碳酸酯) 二醇

[0247] PHCN = 聚(六亚甲基碳酸酯) 二醇

[0248] PEB = 聚(亚乙基-共聚-亚丁基) 二醇

[0249] LBHP = 羟基封端的聚丁二烯多元醇

[0250] PEGA = 聚(二乙二醇) 己二酸酯

[0251] PTMO = 聚(四氢呋喃) 二醇

[0252] PDP = 二乙二醇-邻苯二甲酸酐聚酯多元醇

[0253] HHTPI = 氢化的羟基封端的聚异戊二烯

[0254] C22 = 羟基封端的聚二甲基硅氧烷嵌段共聚物

[0255] C25 (二醇) = 羟基封端的聚二甲基硅氧烷(环氧乙烷-PDMS-环氧乙烷)嵌段共聚物

[0256] C10 (二醇) = 羟基封端的聚二甲基硅氧烷(环氧乙烷-PDMS-环氧乙烷)嵌段共聚物

[0257] PLN = 聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物 (PEO-PPG-PEO 普鲁尼克(pluronic) 聚合物)

[0258] PLN8K = 聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物 (PEO-PPG-PEO 普鲁尼克聚合物)

- [0259] DDD=1,12-十二烷二醇
- [0260] SPH=1,6-己二醇-邻苯二甲酸酐聚酯多元醇
- [0261] SPN=新戊二醇-邻苯二甲酸酐聚酯多元醇
- [0262] BPAE=双酚A乙氧基化物二醇
- [0263] YMer(二醇)=羟基封端的聚乙二醇单甲基醚
- [0264] YMerOH(三醇)=三羟甲基丙烷乙氧基化物
- [0265] XMer(四醇)=季戊四醇乙氧基化物
- [0266] 氟化的封端基团
- [0267] C6-FOH=(CF<sub>3</sub>)(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH(1H,1H,2H,2H-全氟辛醇)
- [0268] C8-FOH=1H,1H,2H,2H-全氟辛醇
- [0269] C6-C8 FOH=(CF<sub>3</sub>)(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和(CF<sub>3</sub>)(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH(C6-FOH和C8-FOH的混合物;其也被指定为BAL-D)
- [0270] C10-FOH=1H,1H,2H,2H-全氟癸醇
- [0271] C8-C10 FOH=C8-FOH和C10-FOH的混合物
- [0272] C5-FOH=1H,1H,5H-全氟-1-戊醇
- [0273] C4-FOH=1H,1H-全氟丁醇
- [0274] C3-FOH=(CF<sub>3</sub>)(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH(1H,1H-全氟丁醇)
- [0275] 非锡基催化剂
- [0276] Bi348-羧酸铋类型1
- [0277] Bi221-羧酸铋类型2
- [0278] Bi601-羧酸铋类型3

[0279] 上文列出的铋催化剂可以从King Industries(Norwalk CT)购买。本领域中已知的任何铋催化剂都可用于合成本文中描述的低聚氟化添加剂。同样,也可以使用在聚氨酯的合成中可用的锡基催化剂(例如二月桂酸二丁基锡)代替用于合成本文中描述的低聚氟化添加剂的铋基催化剂。

[0280] 化合物1

[0281] 用PPO二醇(MW=1000Da)、1,6-六亚甲基二异氰酸酯(HDI)和氟代醇(BA-L)的低沸点点分合成化合物1。合成条件如下:使10g PPO与3.36g HDI反应2小时,和然后将5g BA-L(低沸点点分)添加到所述反应中。使混合物在130mL的二甲基乙酰胺中,用42.5mg催化剂二月桂酸二丁基锡进行反应,并使该预聚物步骤的反应温度保持在60-70°C内。聚苯乙烯当量重均分子量为 $1.6\pm 0.2\times 10^4$ Da,并且其总氟含量为18.87 $\pm$ 2.38重量%。化合物1的热转变可通过差示扫描量热法检测。观察到在约14°C和85°C下的两个更高阶热转变。化合物1的理论化学结构在图1A中示出。

[0282] 化合物2

[0283] 用于合成的所有玻璃器皿均在110°C下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的1000mL三颈烧瓶中添加175g(72mmol)氢化的羟基封端的聚丁二烯(HLBH多元醇,MW=2000Da)。将装有所述多元醇的烧瓶脱气过夜,和然后用干燥N<sub>2</sub>吹扫。在1000mL量筒中填充525mL无水甲苯,由橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由双刃针将所述甲苯转移到所述三颈烧瓶中,并将所述多元醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。将所述烧瓶放置在处于

65-70℃的油浴中。将39.70g (151mmol) 4,4'-亚甲基双(环己基异氰酸酯) (HMDI) 添加到配备有搅拌棒的经脱气的250mL烧瓶中。也使用双刃针向这个烧瓶中添加来自经脱气的、经N<sub>2</sub>吹扫的、被隔膜密封的250mL圆筒的150mL无水甲苯,并搅拌该混合物以将所述HMDI溶解在所述溶剂中。向经脱气的50mL圆底烧瓶中添加8.75g (基于二醇计5.00重量%) 羧酸铋催化剂,然后添加26mL甲苯以溶解所述催化剂。将所述HMDI溶液转移到装有所述多元醇的1000mL烧瓶中。在添加所述HMDI后立即添加所述铋催化剂溶液(20mL)。使反应混合物在70℃下搅拌5小时以制备HMDI-HLBH预聚物。

[0284] 在另一个50mL圆底烧瓶中,添加74.95g (180mmol) C8-C10FOH (C8-FOH和C10-FOH的混合物),盖上隔膜,脱气和然后用N<sub>2</sub>吹扫。将其添加到装有预聚物的1000mL烧瓶中。所有添加和转移均在干燥N<sub>2</sub>气氛中小心进行以避免任何与空气的接触。将所得混合物与经封端的C8-C10 FOH一起加热到45℃持续18小时以制备SMM (1)。使所述SMM溶液冷却到环境温度并形成乳状溶液。将该乳状溶液在MeOH(甲醇)中沉淀,并将所得沉淀物用MeOH反复洗涤以形成具有面团样稠度的白色粘稠物质。将这种粘稠半固体物质在THF/EDTA(乙二胺四乙酸)中洗涤两次以除去残留的催化剂,然后在THF/MeOH中再接连洗涤两次以除去未反应的单体、低分子量副产物和催化剂残留物。首先将所述SMM在逐渐升高温度的10小时时间段内在40-120℃下在流动式烘箱(flow oven)中干燥,和最后在120℃下在真空下干燥(24小时),并将其作为无色橡胶状半固体贮存在干燥器中。化合物2的理论化学结构在图1B中示出。

#### [0285] 化合物3

[0286] 使用180g (74mmol) 氢化的羟基封端的聚丁二烯(HLBH多元醇, MW=2000Da) 和30.14g (115mmol) 4,4'-亚甲基-双(环己基异氰酸酯) (HMDI) 如对化合物2描述的那样进行反应以形成预聚物。将所述预聚物用40.48g (111.18mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-全氟-1-辛醇(C8-FOH) 封端以形成作为无色橡胶状半固体的化合物3。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,和与化合物2类似地洗涤化合物3,并在使用前将其干燥。化合物3的理论化学结构在图2A中示出。

#### [0287] 化合物4

[0288] 使用10g (4mmol) 聚(乙烯-共聚-丁烯) (PEB多元醇, MW=2500Da) 和2.20g (8.4mmol) 4,4'-亚甲基-双(环己基异氰酸酯) (HMDI) 如对化合物3描述的那样进行反应以形成预聚物。将所述预聚物用3.64g (10mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-全氟-1-辛醇(C8-FOH) 封端以形成化合物4。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,和与化合物2类似地洗涤化合物4,并在使用前将其干燥。化合物4的理论化学结构在图2B中示出。

#### [0289] 化合物5

[0290] 如对化合物4描述的那样进行反应,除了将所述溶剂从甲苯变成DMAc。此处,100g (100mmol) 聚(2,2-二甲基-1,3-亚丙基碳酸酯) 二醇(PCN, MW=1000Da) 和40.7g (155mmol) 4,4'-亚甲基-双(环己基异氰酸酯) (HMDI) 用于形成预聚物。将所述预聚物用45.5g (125mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-全氟-1-辛醇(C8-FOH) 封端以形成化合物5。在所述反应后的后处理和随后的洗涤过程与化合物4合成的不同之处如下所述。将来自在DMAc中的反应混合物的化合物5在蒸馏水中沉淀并依次在IPA/EDTA(异丙醇/乙二胺四乙酸) 溶液中洗涤,然后在IPA/己烷中进行另一次洗涤以除去未反应的单体、低分子量副产物和催化剂残留物,从而得到作为白色无定形粉末的化合物5。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,

和在使用前在真空下将其干燥。化合物5的理论化学结构在图3A中示出。

[0291] 化合物6

[0292] 使用6.0g (6.0mmol) 聚(2,2-二甲基-1,3-亚丙基碳酸酯) 二醇 (MW=1000Da) 和1.90g (8.5mmol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 如对化合物5描述的那样进行反应以形成预聚物。将所述预聚物用1.4g (6.0mmol) 1H,1H,5H-全氟-1-戊醇 (C5-FOH) 封端以形成作为白色无定形固体的化合物6。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,和与化合物5类似地洗涤化合物6,并在使用前将其干燥。化合物6的理论化学结构在图3B中示出。

[0293] 化合物7

[0294] 使用10.0g (10.0mmol) 聚(2,2-二甲基-1,3-亚丙基碳酸酯) 二醇 (MW=1000Da) 和4.07g (15.5mmol) 4,4'-亚甲基-双(环己基异氰酸酯) (HMDI) 如对化合物5描述的那样进行反应以形成预聚物。将所述预聚物用2.5g (12.5mmol) 1H,1H-全氟-1-丁醇 (C4-FOH) 封端以形成作为白色无定形固体的化合物7。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,和与化合物5类似地洗涤化合物7,并在使用前将其干燥。化合物7的理论化学结构在图4A中示出。

[0295] 化合物8

[0296] 使用180g (84.8mmol) 羟基封端的聚丁二烯 (LBHP多元醇, MW=2000Da) 和29.21g (131.42mmol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 如对化合物5描述的那样进行反应以形成预聚物。将所述预聚物用46.31g (127.18mmol) 1H,1H,2H,2H-全氟-1-辛醇 (C8-FOH) 封端以形成作为灰白色不透明粘稠液体的化合物8。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,和与化合物5类似地洗涤化合物8,并在使用前将其干燥。化合物8的理论化学结构在图4B中示出。

[0297] 化合物9

[0298] 使用10g (3.92mmol) 聚(二乙二醇己二酸酯) (PEGA多元醇, MW=2500Da) 和1.59g (6.08mmol) 4,4'-亚甲基-双(环己基异氰酸酯) (HMDI) 如对化合物5描述的那样进行反应以形成预聚物。将所述预聚物用2.14g (5.88mmol) 1H,1H,2H,2H-全氟-1-辛醇 (C8-FOH) 封端以形成作为灰白色不透明粘稠液体的化合物9。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,和与化合物5类似地洗涤化合物9,并在使用前将其干燥。化合物9的理论化学结构在图5A中示出。

[0299] 化合物10

[0300] 使用10g (5.06mmol) 基于邻苯二甲酸酯-二乙二醇的聚酯多元醇 (PDP多元醇, MW=2000Da) 和1.92g (7.85mmol) 间四亚甲基二甲苯二异氰酸酯 (TMXDI) 如对化合物5描述的那样进行反应以形成预聚物。将所述预聚物用2.76g (7.59mmol) 1H,1H,2H,2H-全氟-1-辛醇 (C8-FOH) 封端以形成作为无色固体的化合物10。如上文描述的,在羧酸铋催化剂的存在下进行偶联,和与化合物5类似地洗涤化合物10,并在使用前将其干燥。化合物10的理论化学结构在图5B中示出。

[0301] 化合物11

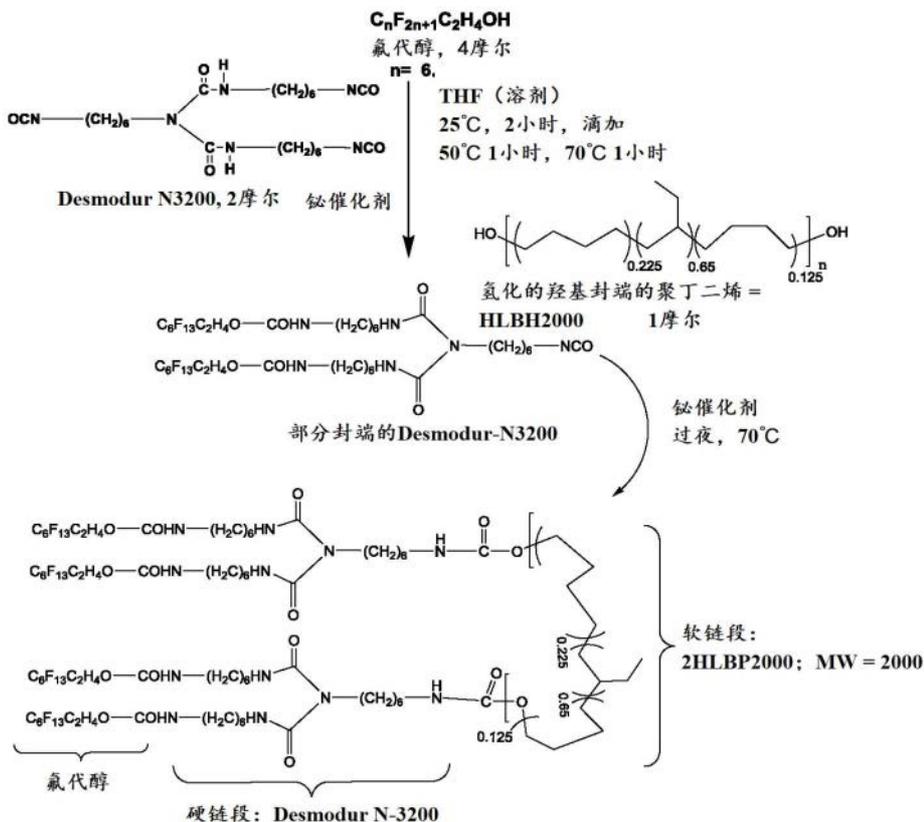
[0302] 用PTMO二醇 (MW=1000Da)、1,6-六亚甲基二异氰酸酯 (HDI) 和氟代醇 (BA-L) 的低沸点级分合成化合物11。合成条件如下:使10g PTMO与3.36g HDI反应2小时,和然后将9g BA-L (低沸点级分) 添加到所述反应中。使该混合物在70mL的二甲基乙酰胺 (DMAc) 中,采用

60mL催化剂二月桂酸二丁基锡进行反应,并使该预聚物步骤的反应温度保持在60-70℃内。聚苯乙烯当量重均分子量为 $3.0 \times 10^4$ Da,并且其总氟含量为7.98重量%。化合物11的理论化学结构在图6A中示出。

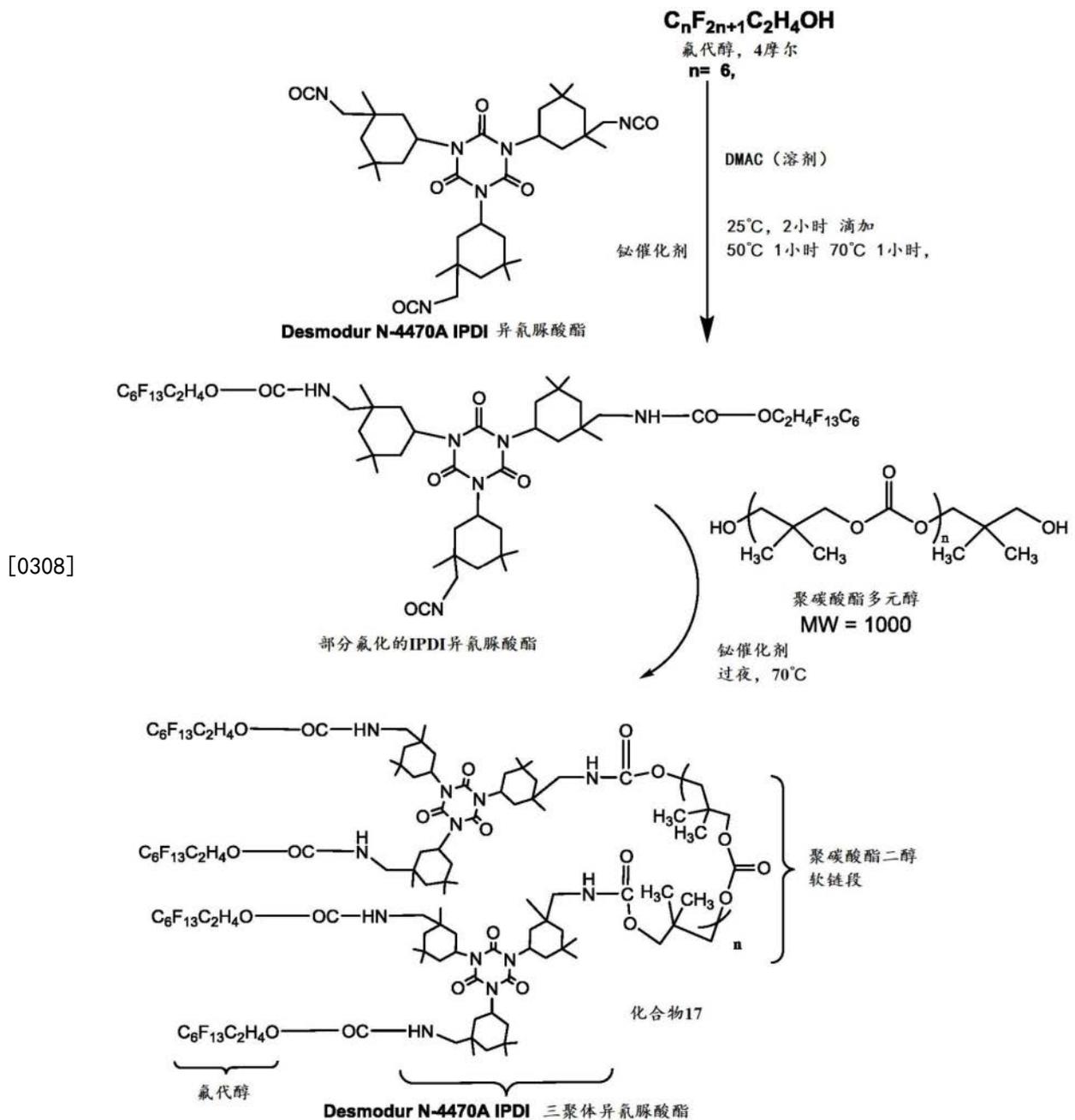
[0303] 化合物12-26

[0304] 本发明的表面改性剂,例如化合物15和化合物17,可根据在方案1和2中描绘的方案,通过两步收敛方法合成。简而言之,将诸如Desmodur N3200或Desmodur 4470的多异氰酸酯在25℃下,在催化剂的存在下,在有机溶剂(例如无水THF或二甲基乙酰胺(DMAc))中与表面活性基团(例如,氟代醇)逐滴反应2小时。在添加所述氟代醇之后,在50℃下继续搅拌1小时,和在70℃下再搅拌1小时。这些步骤导致形成部分氟化的中间体,然后将该中间体与多元醇(例如,氢化的羟基封端的聚丁二烯或聚(2,2-二甲基-1,3-亚丙基碳酸酯)二醇)在70℃下在14小时时间段内偶联以提供所述SMM。因为所述反应对水分敏感,所以它们是在惰性N<sub>2</sub>气氛和无水条件下进行的。还小心保持温度分布,尤其是在部分氟化期间,以避免不想要的副反应。将所述反应产物在MeOH中沉淀,并用额外的MeOH洗涤数次。通过以下方式消除催化剂残留物:首先将所述低聚氟化添加剂溶解在热THF中或在热IPA中,然后使所述低聚氟化添加剂与EDTA溶液反应,然后在MeOH中沉淀。最后,在使用前,将所述低聚氟化添加剂在120-140℃下在旋转蒸发仪中干燥。化合物15和17的理论化学结构分别在图9和11中示出。

[0305] 方案1



[0307] 方案2



[0309] 将所有玻璃器皿在110°C下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒和回流冷凝器的5000mL三颈反应器中添加300g (583mmol) Desmodur N3300。将所述混合物在环境温度下脱气过夜。将氢化的羟基封端的聚丁二烯 (HLBH多元醇MW=2000Da) 测量加到2000mL烧瓶中,并在60°C下脱气过夜。将铟催化剂K-Kat 348 (羧酸铟;可从King Industries获得) 测量加到250mL烧瓶中,并在环境温度下脱气过夜。将该全氟化的醇测量加到1000mL烧瓶中,并在环境温度下脱气30分钟。在脱气后,用N<sub>2</sub>吹扫所有容器。

[0310] 然后将300mL THF (或DMAc) 添加到装有Desmodur N3300的容器中,并搅拌该混合物以溶解所述多异氰酸酯。类似地,将622mL THF添加到所述HLBH多元醇中,并搅拌该混合物以溶解所述多元醇。同样,将428mL THF (或DMAC) 添加到所述全氟化的醇中,并搅拌该混合物以溶解。对于溶解在77mL THF或DMAC中的K-Kat348,类似地进行。继续搅拌以确保所有试剂在它们的各自容器中被溶解。

[0311] 将所述K-Kat溶液的一半转移到所述全氟化的溶液中,将其搅拌5分钟。将这种溶液在正N<sub>2</sub>压力下,通过套管(双头针),在环境(25℃)温度下,在2小时时间段内滴加到装有Desmodur N3300溶液的反应容器中。在添加后,将温度升高到50℃维持1小时,和升高到70℃维持另外1小时。始终保持适当的搅拌。将剩余的K-Kat 348催化剂转移到所述HLBH-2000烧瓶中;在搅拌以溶解后,将其添加到装有N3300的反应器中。使反应混合物在70℃下反应过夜14小时以产生具有四个氟化端基的化合物16。化合物16的理论化学结构在图10中示出。

[0312] 可根据对化合物15-17描述的过程制备的示例性低聚氟化添加剂在图6B和11-20中示例性示出。

[0313] 基于酯的低聚氟化添加剂的一般合成描述

[0314] 在40℃下,在氯化有机溶剂(例如,氯仿或二氯甲烷)中,在酸清除剂(如吡啶或三乙胺)的存在下,使二醇(例如Ymer二醇、羟基封端的聚二甲基硅氧烷)或多元醇(例如三羟甲基丙烷乙氧基化物或季戊四醇乙氧基化物)与表面活性基团前体(例如,全氟庚酰氯)在一步反应中反应24小时。这个反应使得羟基基团被多氟有机基基团封端。因为所述反应对水分敏感,所以所述反应是在N<sub>2</sub>气氛下使用无水溶剂进行的。在反应后,将所述溶剂旋转蒸发并将产物溶解在四氢呋喃(THF)中,所述四氢呋喃溶解所述产物并沉淀出吡啶盐,将该吡啶盐过滤出,和将滤液进一步旋转蒸发至干。然后将产物通过溶解在最小量的THF中并在己烷中沉淀来进行纯化。进行该过程三次,和之后将最终产物再次旋转蒸发,和最后在60℃下在真空烘箱中干燥过夜。

[0315] 化合物27

[0316] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的1000mL二颈圆底烧瓶中添加85g(24mmol)C25-二醇(MW=3500Da)。将装有所述二醇的烧瓶在60℃下在温和搅拌下脱气过夜,和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。将加热关闭。在1000mL量筒中加料320mL无水CHCl<sub>3</sub>,由橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将所述CHCl<sub>3</sub>转移到所述二颈烧瓶中,并将所述二醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。使用塑料注射器将无水吡啶(11.53g,146mmol)添加到所述C25-二醇溶液中,并将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的1000mL二颈烧瓶中添加32.51g(85mmol)全氟庚酰氯。将所述烧瓶用橡胶隔膜密封并脱气5分钟,然后用N<sub>2</sub>吹扫。此时,经由套管将235mL无水CHCl<sub>3</sub>添加到装有所述全氟庚酰氯的1000mL二颈烧瓶中。在室温下搅拌以溶解所述酰氯。将该烧瓶装配上加料漏斗,并将在CHCl<sub>3</sub>中的C25-二醇-吡啶溶液经由套管转移到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。在室温下开始将C25-二醇-吡啶溶液连续滴加到所述酰氯溶液中,并持续约4小时的时间段。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。在完成所述C25-二醇-吡啶溶液的添加后,用空气冷凝器替代所述加料漏斗,并将所述二颈烧瓶浸没在油浴中,所述油浴放置在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到40℃,并使所述反应在该温度下在N<sub>2</sub>下继续24小时。

[0317] 将产物通过以下方式纯化:在旋转蒸发仪中蒸发CHCl<sub>3</sub>和在添加THF后过滤吡啶盐。然后将粗产物在异丙醇/己烷混合物中沉淀两次。将沉淀的来自IPA/己烷的油经历用热己烷进行的进一步洗涤,如下所述那样。向在具有搅拌棒的1升烧杯中的油中添加约500mL己烷。搅拌该混合物,同时将己烷加热至沸腾。将加热关闭,并使所述混合物冷却5分钟。油

沉降在底部,此时滗析己烷顶层。将分离的油进一步溶解在THF中,转移到圆底烧瓶中,和然后将溶剂旋转蒸发。最后将所述油在40℃下在真空烘箱中干燥24小时。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析、<sup>19</sup>F NMR、<sup>1</sup>H NMR、FTIR和TGA表征经纯化的产物(二和单取代的产物的混合物)。外观:粘稠油。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=5791g/mol。多分散度:2.85。元素分析:F:7.15%(理论值:10.53%)。<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm): $\delta$ -80.78(m,CF<sub>3</sub>),-118.43(m,CF<sub>2</sub>),-121.85(m,CF<sub>2</sub>),-122.62(m,CF<sub>2</sub>),-126.14(m,CF<sub>2</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm): $\delta$ 0.0(m,CH<sub>3</sub>Si),0.3(br m,CH<sub>2</sub>Si),1.4(br m,CH<sub>2</sub>),3.30(m,CH<sub>2</sub>'s),4.30(m,CH<sub>2</sub>C=O)。FTIR,纯净的(neat)(cm<sup>-1</sup>):3392(OH),2868(CH<sub>2</sub>),1781(O-C=O,酯),1241,1212,1141,1087(CF<sub>3</sub>,CF<sub>2</sub>,)。化合物27的理论化学结构在图21A中示出。

#### [0318] 化合物29

[0319] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的100mL二颈圆底烧瓶中添加10g(5mmol)PDMS C22-二醇(C22二醇,MW=3000Da)。将装有所述二醇的烧瓶在60℃下在温和搅拌下脱气过夜,和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。将加热关闭。在100mL量筒中填充50mL无水CHCl<sub>3</sub>,用橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将所述CHCl<sub>3</sub>转移到所述二颈烧瓶中,并将所述二醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。然后使用塑料注射器将无水吡啶(0.53g,7mmol)添加到所述C22-二醇溶液中,并将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的250mL二颈烧瓶中加料3.19g(8mmol)全氟庚酰氯。然后用橡胶隔膜密封所述烧瓶,和将在该烧瓶中的混合物脱气5分钟并用N<sub>2</sub>吹扫。然后,使用量筒和套管添加22mL无水CHCl<sub>3</sub>以将所述溶剂转移到装有所述全氟庚酰氯的250mL二颈烧瓶中。在室温下搅拌所得混合物以溶解所述酰氯。然后将该烧瓶配备加料漏斗,并将在CHCl<sub>3</sub>中的C22-二醇-吡啶溶液使用套管转移到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。然后在室温下在约4小时的时间段内将C22-二醇-吡啶溶液连续滴加到所述酰氯溶液中。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。在完成所述C22-二醇的添加后,用空气冷凝器替代所述加料漏斗,并将所述二颈烧瓶浸没在油浴中,所述油浴放置在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到50℃,并使所述反应混合物在该温度下在N<sub>2</sub>下放置24小时。

[0320] 然后,将加热和搅拌关闭。移出所述烧瓶,并将其内容物倾倒到圆底烧瓶中。通过旋转蒸发除去挥发物。当浓缩时,形成致密的沉淀物(吡啶盐)。添加THF以溶解所述产物,并且由于吡啶盐不溶于THF,通过使用粗Whatman滤纸(4号)过滤移除沉淀的吡啶盐。通过旋转蒸发除去挥发物。然后将粗产物溶解在100mL CHCl<sub>3</sub>中,并倾倒到分液漏斗中。添加150mL水和5mL 5N HCl以中和任何剩余的吡啶。摇动所述漏斗,并且产物被萃取到CHCl<sub>3</sub>中。然后将含有产物的底部CHCl<sub>3</sub>层在分液漏斗中依次用水、5mL 5%(w/v)的NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤以中和任何剩余的HCl,和用蒸馏水洗涤。分离所述CHCl<sub>3</sub>层,并将其通过旋转蒸发浓缩以获得粗产物,然后将该粗产物溶解在10mL异丙醇中。在连续搅拌下,将所得溶液滴加到装有200mL含1体积%(%(v/v))MeOH的去离子水的1L烧杯中。产物作为油分离出,此时将所述溶液在冰浴中保持20分钟,并滗析顶部含水层。将所述油溶解在THF中,并将其转移到200mL圆底烧瓶中。通过以下方式除去挥发物:在最高80℃的温度和4毫巴下旋转蒸发以去除残留溶剂。将所得产物在60℃下在真空烘箱中干燥24小时以得到作为浅黄色澄清油的经纯化产物(约64%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)和元素分析(针对氟)表征所述经纯化

产物。外观：浅黄色澄清油。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)  $M_w = 5589\text{Da}$ ，多分散度  $PD = 1.15$ 。元素分析  $F: 12.86\%$  (理论值:  $13.12\%$ )。化合物29的理论化学结构在图22中示出。

#### [0321] 化合物30

[0322] 将用于合成的玻璃器皿在  $110^\circ\text{C}$  下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的  $250\text{mL}$  二颈圆底烧瓶中添加  $20\text{g}$  ( $8.0\text{mmol}$ ) 氢化的羟基封端的聚丁二烯 (HLBH 二醇,  $MW = 2000\text{Da}$ )。将装有所述二醇的烧瓶在  $60^\circ\text{C}$  下在温和搅拌下脱气过夜, 和然后在随后一天用干燥  $\text{N}_2$  吹扫。此时, 将加热关闭。在  $200\text{mL}$  量筒中加料  $104\text{mL}$  无水  $\text{CHCl}_3$ , 由橡胶隔膜密封, 并用干燥  $\text{N}_2$  吹扫。经由套管将所述  $\text{CHCl}_3$  转移到所述二颈烧瓶中, 并将所述二醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。此时, 使用塑料注射器将无水吡啶 ( $3.82\text{g}$ ,  $48\text{mmol}$ ) 添加到所述 HLBH 二醇溶液中, 并将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的  $100\text{mL}$  二颈烧瓶中加料反式 5-降冰片烯-2,3-二甲酰氯 (“NC1”;  $3.70\text{g}$ ,  $17\text{mmol}$ ), 用橡胶隔膜密封, 并脱气 5 分钟, 和然后用  $\text{N}_2$  吹扫。此时, 使用量筒和套管添加  $52\text{mL}$  无水  $\text{CHCl}_3$  以将所述溶剂转移到装有 NC1 的  $100\text{mL}$  二颈烧瓶中。搅拌所得混合物以溶解 NC1。然后将所述  $250\text{mL}$  二颈烧瓶装配加料漏斗, 并将在  $\text{CHCl}_3$  中的 NC1 溶液使用套管转移到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的  $\text{N}_2$  流调整到缓慢且稳定的速率。在室温下在约 1 小时的时间段内将 NC1 溶液连续滴加到所述 HLBH-吡啶溶液中以形成预聚物。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。

[0323] 平行地, 在另一个经烘箱干燥的  $50\text{mL}$  烧瓶中加料 Capstone™ A1-62 全氟化试剂 ( $5.45\text{g}$ ,  $15\text{mmol}$ )。将所述烧瓶用橡胶隔膜密封、脱气 15 分钟, 和用  $\text{N}_2$  吹扫。添加无水  $\text{CHCl}_3$  ( $17\text{mL}$ ) 和无水吡啶 ( $1.9\text{g}$ ,  $24\text{mmol}$ )。搅拌所述混合物以溶解所有试剂。在将所述 NC1 溶液添加到所述  $250\text{mL}$  二颈烧瓶中的过程完成后, 使用套管在搅拌下将所述 Capstone™ A1-62 全氟化试剂溶液添加到该烧瓶中。用空气冷凝器替代所述加料漏斗, 并将所述  $250\text{mL}$  二颈烧瓶浸没在油浴中, 所述油浴放置在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到  $50^\circ\text{C}$ , 并使所述反应在该温度下在  $\text{N}_2$  下继续 24 小时。

[0324] 在所述反应后, 将加热和搅拌关闭。移出所述反应烧瓶, 并将其内容物倾倒入圆底烧瓶中。通过旋转蒸发除去  $\text{CHCl}_3$ 。当浓缩时, 形成致密的沉淀物 (吡啶盐)。添加 THF 以溶解所述产物, 并且通过使用粗 Whatman 滤纸 (4 号) 过滤移除沉淀的吡啶盐。吡啶盐不溶于 THF。通过旋转蒸发除去 THF。将粗产物溶解在  $100\text{mL}$   $\text{CHCl}_3$  中, 并倾倒入分液漏斗中。添加  $100\text{mL}$  水, 然后添加  $5\text{mL}$   $5\text{N}$   $\text{HCl}$  以中和任何剩余的吡啶。摇动所述漏斗, 并且产物被萃取到  $\text{CHCl}_3$  中。分离出含有产物的底部  $\text{CHCl}_3$  层, 并在分液漏斗中用水洗涤 (添加  $5\text{mL}$   $5\%$   $\text{NaHCO}_3$  水溶液以中和任何剩余的  $\text{HCl}$ )。然后将有机层用纯 (plain) 蒸馏水再洗涤一次。通过旋转蒸发浓缩所分离的  $\text{CHCl}_3$  层以获得粗产物。将该粗产物溶解在  $10\text{mL}$  异丙醇 (IPA) 中, 并然后在连续搅拌下将其滴加到装有  $200\text{mL}$  含 1 体积%  $\text{MeOH}$  的去离子水的烧杯中。产物作为油分离出。将所述混合物在冰浴中保持 20 分钟, 并滗析顶部水层。将所述油溶解在 THF 中, 并将其转移到  $200\text{mL}$  圆底烧瓶中。通过以下方式除去 THF: 在最高  $80^\circ\text{C}$  的温度和 4 毫巴下旋转蒸发以去除所有残留溶剂。将所得产物在  $60^\circ\text{C}$  下在真空烘箱中干燥 24 小时以得到作为粘稠油的经纯化产物 (约  $55\%$  产率)。通过 GPC、针对氟的元素分析和高分辨率 TGA 表征所述经纯化产物 (二和单取代产物的混合物)。外观: 浅黄色粘稠液体。重均分子量 (使用聚苯乙烯标准物)  $= 12389\text{g/mol}$ 。多分散度,  $PD: 1.43$ 。元素分析:  $F: 10.6\%$  (理论值:  $14.08\%$ )。化合物 30 的理论化学结构在图 23A 中示出。

## [0325] 化合物31

[0326] 根据类似于化合物30的过程制备化合物31。将用于合成的玻璃器皿在110°C下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的250mL二颈圆底烧瓶中添加15g (6.0mmol) 氢化的羟基封端的聚丁二烯 (HLBH二醇, MW=2000Da)。将装有所述二醇的烧瓶在60°C下在温和搅拌下脱气过夜, 和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。此时, 将加热关闭。在100mL量筒中加料12mL无水CHCl<sub>3</sub>, 由橡胶隔膜密封, 并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将所述CHCl<sub>3</sub>转移到所述二颈烧瓶中, 并将所述二醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。此时, 使用塑料注射器将无水吡啶 (0.95g, 12mmol) 添加到所述HLBH二醇溶液中, 并将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的100mL二颈烧瓶中添加对苯二甲酰氯 (2.57g, 13mmol), 用橡胶隔膜密封, 并脱气5分钟, 和然后用N<sub>2</sub>吹扫。此时, 使用量筒和套管添加85mL无水CHCl<sub>3</sub>以将所述溶剂转移到所述100mL二颈烧瓶中。搅拌所得混合物以溶解对苯二甲酰氯。然后将所述250mL二颈烧瓶装配加料漏斗, 并将在CHCl<sub>3</sub>中的对苯二甲酰氯溶液使用套管转移到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。在室温下在约1小时的时间段内将所述对苯二甲酰氯溶液连续滴加到所述HLBH-吡啶溶液中以形成预聚物。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。

[0327] 平行地, 在另一个经烘箱干燥的50mL烧瓶中添加Capstone™ Al-62全氟化试剂 (5.45g, 15mmol)。将所述烧瓶用橡胶隔膜密封、脱气15分钟和用N<sub>2</sub>吹扫。添加无水CHCl<sub>3</sub> (12mL) 和无水吡啶 (0.95g, 12mmol)。搅拌所述混合物以溶解所有试剂。在将所述对苯二甲酰氯溶液添加到所述250mL二颈烧瓶中的过程完成后, 在搅拌下将所述Capstone™ Al-62全氟化试剂溶液添加到该烧瓶中。用空气冷凝器替代所述加料漏斗, 并将所述250mL二颈烧瓶浸没在油浴中, 所述油浴放置在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到50°C, 并使所述反应在该温度下在N<sub>2</sub>下继续24小时。

[0328] 在所述反应后, 将加热和搅拌关闭。移出所述反应烧瓶, 并将其内容物倾倒入圆底烧瓶中。通过旋转蒸发除去CHCl<sub>3</sub>。当浓缩时, 形成致密的沉淀物 (吡啶盐)。添加THF以溶解所述产物, 并且通过使用粗Whatman滤纸 (4号) 过滤移除沉淀的吡啶盐。吡啶盐不溶于THF。通过旋转蒸发除去THF。将粗产物溶解在100mL CHCl<sub>3</sub>中, 并倾倒入分液漏斗中。添加100mL水, 然后添加5mL 5N HCl以中和任何剩余的吡啶。摇动所述漏斗, 并且产物被萃取到CHCl<sub>3</sub>中。分离出含有产物的底部CHCl<sub>3</sub>层, 并在分液漏斗中用水洗涤 (添加5mL 5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液以中和任何剩余的HCl)。然后将有机层用纯蒸馏水再洗涤一次。通过旋转蒸发浓缩所分离的CHCl<sub>3</sub>层以获得粗产物。将所述粗产物溶解在10mL异丙醇 (IPA) 中, 并然后在连续搅拌下将其滴加到装有200mL含1体积% MeOH的去离子水的烧杯中。产物作为油分离出。将所述混合物在冰浴中保持20分钟, 并离心顶部水层。将所述油溶解在THF中, 并将其转移到200mL圆底烧瓶中。通过以下方式除去THF: 在最高80°C的温度和4毫巴下旋转蒸发以去除所有残留溶剂。将所得产物在60°C下在真空烘箱中干燥24小时以得到作为粘稠油的经纯化产物 (约87%产率)。通过GPC、针对氟的元素分析和高分辨率TGA表征所述经纯化产物 (二和单取代产物的混合物)。外观: 灰白色粘稠液体。重均分子量 (使用聚苯乙烯标准物) = 10757g/mol。多分散度, PD: 1.33。元素分析: F: 11.29% (理论值: 14.21%)。化合物31的理论化学结构在图23B中示出。

## [0329] 化合物33

[0330] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的100mL二颈圆底烧瓶中添加10g (5mmol) 氢化的羟基封端的聚异戊二烯 (HHTPI 二醇, MW=2000Da)。将装有所述二醇的烧瓶在60℃下在温和搅拌下脱气过夜,和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。此时,将加热关闭。在100mL量筒中加料50mL无水CHCl<sub>3</sub>,由橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将所述CHCl<sub>3</sub>转移到所述二颈烧瓶中,并将所述二醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。此时,使用塑料注射器将过量的无水吡啶(0.75g,9mmol)添加到所述HHTPI二醇溶液中,并将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的250mL二颈烧瓶中添加全氟庚酰氯(4.51g,12mmol),用橡胶隔膜密封,并脱气5分钟,和然后用N<sub>2</sub>吹扫。此时,使用量筒和套管添加22mL无水CHCl<sub>3</sub>以将所述溶剂转移到装有所述全氟庚酰氯的250mL二颈烧瓶中。在室温下搅拌所得混合物以溶解所述酰氯。将加料漏斗装配到该烧瓶上,并将在CHCl<sub>3</sub>中的HHTPI-吡啶溶液添加到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。然后在室温下在约4小时的时间段内将HHTPI-吡啶溶液连续滴加到所述酰氯溶液中。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。在完成所述HHTPI二醇的添加后,用空气冷凝器替代所述加料漏斗,并将所述二颈烧瓶浸没在油浴中,所述油浴在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到50℃,并使所述反应在该温度下在N<sub>2</sub>下继续24小时。

[0331] 在所述反应后,将加热和搅拌关闭。移出所述反应烧瓶,并将其内容物倾倒到圆底烧瓶中。通过旋转蒸发除去CHCl<sub>3</sub>。当浓缩时,形成致密的沉淀物(吡啶盐)。添加THF以溶解所述产物,并且通过使用粗Whatman滤纸(4号)过滤移除沉淀的吡啶盐。吡啶盐不溶于THF。通过旋转蒸发除去THF。将粗产物溶解在100mL CHCl<sub>3</sub>中,并倾倒到分液漏斗中。添加150mL水,然后添加5mL 5N HCl以中和任何剩余的吡啶。摇动所述漏斗,并且产物被萃取到CHCl<sub>3</sub>中。分离出含有产物的底部CHCl<sub>3</sub>层,并在分液漏斗中用水洗涤(添加5mL5%NaHCO<sub>3</sub>水溶液以中和任何剩余的HCl)。然后将有机层用纯蒸馏水再洗涤一次。通过旋转蒸发浓缩所分离的CHCl<sub>3</sub>层以获得粗产物。将粗产物溶解在10mL异丙醇(IPA)中,并在连续搅拌下将其滴加到装有200mL含1体积%MeOH的去离子水的1L烧杯中。产物作为油分离出。将所述混合物在冰浴中保持20分钟,并滗析顶部水层。将所述油溶解在THF中,并将其转移到200mL圆底烧瓶中。通过以下方式去除THF:在最高80℃的温度和4毫巴下旋转蒸发以去除所有残留的溶剂。将所得产物在60℃下在真空烘箱中干燥24小时,以得到作为无色粘稠油的经纯化产物(约99%产率)。通过GPC、针对氟的元素分析和高分辨率TGA表征所述经纯化产物(二和单取代产物的混合物)。外观:无色粘稠液体。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=12622g/mol。多分散度,PD:1.53。元素分析:F:13.50%(理论值:17.13%)。化合物32的理论化学结构在图24A中示出。

[0332] 化合物33

[0333] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的1000mL二颈圆底烧瓶中添加100g (40mmol) 氢化的羟基封端的聚丁二烯 (HLBH 二醇, MW=2000Da)。将装有所述二醇的烧瓶在60℃下在温和搅拌下脱气过夜,和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。此时,将加热关闭。在1000mL量筒中加料415mL无水CHCl<sub>3</sub>,由橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将所述CHCl<sub>3</sub>转移到所述二颈烧瓶中,并将所述二醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。现在,使用塑料注射器将过量的无水吡啶(19.08g,241mmol)添加到所

述HLBH二醇溶液中,并将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的1000mL二颈烧瓶中加料38.45g (101mmol) 全氟庚酰氯,用橡胶隔膜密封,并脱气5分钟,和然后用N<sub>2</sub>吹扫。此时,使用量筒和套管添加277mL无水CHCl<sub>3</sub>以将所述溶剂转移到装有所述全氟庚酰氯的1000mL二颈烧瓶中。在室温下搅拌所得混合物以溶解所述酰氯。将加料漏斗装配到该烧瓶上,并使用套管将在CHCl<sub>3</sub>中的HLBH-吡啶溶液添加到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。在室温下开始将HLBH-吡啶溶液在约4小时的时间段内连续滴加到所述酰氯溶液中。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。在完成所述HLBH的添加后,用空气冷凝器替代所述加料漏斗,并将所述二颈烧瓶浸没在油浴中,所述油浴在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到50℃,并使所述反应在该温度下在N<sub>2</sub>下继续24小时。

[0334] 在所述反应后,将加热和搅拌关闭。移出所述反应烧瓶,并将其内容物倾倒入圆底烧瓶中。通过旋转蒸发除去CHCl<sub>3</sub>。当浓缩时,形成致密的沉淀物(吡啶盐)。添加THF以溶解所述产物,并且通过使用粗Whatman滤纸(4号)过滤移除沉淀的吡啶盐。吡啶盐不溶于THF。通过旋转蒸发除去THF。将粗产物溶解在400mL CHCl<sub>3</sub>中,并倾倒入分液漏斗中。添加500mL水,然后添加20mL 5N HCl以中和任何剩余的吡啶。摇动所述漏斗,并且所述产物被萃取到CHCl<sub>3</sub>中。分离出含有产物的底部CHCl<sub>3</sub>层,并在分液漏斗中用水洗涤(添加20mL 5%NaHCO<sub>3</sub>水溶液以中和任何剩余的HCl)。然后将有机层用纯蒸馏水再洗涤一次。通过旋转蒸发浓缩所分离的CHCl<sub>3</sub>层以获得粗产物。将粗产物溶解在20mL THF中,并然后在连续搅拌下将其滴加到装有1200mL含1体积%MeOH的去离子水的4L烧杯中。产物作为油分离出。将所述混合物在冰浴中保持20分钟,并滗析顶部己烷层。将所述油溶解在THF中,并将其转移到500mL圆底烧瓶中。通过以下方式除去THF:在最高80℃的温度和4毫巴下旋转蒸发以去除所有残留的溶剂。将所得产物在60℃下在真空烘箱中干燥24小时以得到作为黄色粘稠油的经纯化产物(约80%产率)。通过GPC、针对氟的元素分析和高分辨率TGA表征所述经纯化产物(二和单取代产物的混合物)。外观:浅黄色粘稠液体。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=6099g/mol。多分散度,PD:1.08。元素分析:F:12.84%(理论值:15.54%)。化合物33的理论化学结构在图24B中示出。

[0335] 化合物34

[0336] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的1000mL二颈圆底烧瓶中添加65g (63mmol) YMer-二醇(MW=1000Da)。将装有所述二醇的烧瓶在60℃下在温和搅拌下脱气过夜,和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。此时,将加热关闭。在1000mL量筒中加料374mL无水CHCl<sub>3</sub>,由橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将所述CHCl<sub>3</sub>转移到所述二颈烧瓶中,并将所述二醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。使用塑料注射器将过量的无水吡啶(30g,375mmol)添加到所述YMer-二醇溶液中,将所得物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的1000mL二颈烧瓶中加料59.82g (156mmol) 全氟庚酰氯,用橡胶隔膜密封,并脱气5分钟,然后用N<sub>2</sub>吹扫。此时,使用量筒和套管添加250mL无水CHCl<sub>3</sub>,以将所述溶剂转移到装有所述全氟庚酰氯的1000mL二颈烧瓶中。在室温下搅拌所得混合物以溶解所述酰氯。将加料漏斗装配到该烧瓶上,并使用套管将在CHCl<sub>3</sub>中的YMer-二醇-吡啶溶液转移到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。在室温下在约4小时的时间段内将YMer-二醇-吡啶溶液连续滴加到所述酰氯溶液中。在足以实现试

剂的良好混合的速度下保持搅拌。在完成所述YMer-二醇-吡啶溶液的添加后,用空气冷凝器替代所述加料漏斗,并将所述二颈烧瓶浸没在油浴中,所述油浴放置在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到40℃,并使所述反应在该温度下在N<sub>2</sub>下继续24小时。

[0337] 在所述反应后,将加热和搅拌关闭。移出所述反应烧瓶,并将内容物倾倒入圆底烧瓶中。通过旋转蒸发除去CHCl<sub>3</sub>。当浓缩时,形成致密的沉淀物(吡啶盐)。添加THF以溶解所述产物。将所述烧瓶在冰浴中冷却20分钟,此时通过使用粗Whatman滤纸(4号)重力过滤除去沉淀的吡啶盐。吡啶盐不溶于THF。通过旋转蒸发除去THF。将得到的粗产物溶解在最少量的异丙醇(IPA)中,并将该溶液添加到在具有搅拌棒的烧杯中的700mL己烷中。油分离出。滗析顶层,并用200mL己烷洗涤一次。然后将残余物溶解在200mL THF中,并将其转移到500mL圆底烧瓶中。在75℃的最高温度和4毫巴真空下旋转蒸发所述溶剂得到油,然后将该油转移至广口瓶中,并在60℃下在真空下进一步干燥24小时以得到纯的产物,该纯的产物当在室温下冷却时凝固成灰白色蜡状半固体(82%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析、<sup>19</sup>F NMR、<sup>1</sup>H NMR、FTIR和TGA表征所述经纯化产物。外观:蜡状半固体。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=2498g/mol。多分散度:1.04。元素分析:F:27.79%(理论值:28.54%)。<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm):δ-81.3(m,CF<sub>3</sub>),-118.88(m,CF<sub>2</sub>),-122.37(m,CF<sub>2</sub>),-123.28(m,CF<sub>2</sub>),-126(m,CF<sub>2</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm):δ0.83(t,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),1.44(q,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),3.34(m,CH<sub>2</sub>),3.51(m,CH<sub>2</sub>),3.54(m,CH<sub>2</sub>),4.30(m,CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>)。FTIR,纯净的(cm<sup>-1</sup>):2882(CH<sub>2</sub>),1783(O-C=O,酯),1235,1203,1143,1104(CF<sub>3</sub>,CF<sub>2</sub>)。化合物34的理论化学结构在图25中示出。

[0338] 化合物35

[0339] 根据类似于用于制备化合物34的过程制备化合物35。

[0340] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的1000mL二颈圆底烧瓶中添加60g(59mmol)YMerOH-三醇(MW=1014Da)。将装有所述三醇的烧瓶在60℃下在温和搅拌下脱气过夜,和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。将加热关闭。在1000mL量筒中加料435mL无水CHCl<sub>3</sub>,用橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将所述CHCl<sub>3</sub>液体转移到所述二颈烧瓶中,并将所述三醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。使用塑料注射器将过量的无水吡啶(37g,473mmol)添加到所述YMer-三醇溶液中,将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的1000mL二颈烧瓶中加料84.88g(222mmol)全氟庚酰氯,用橡胶隔膜密封,并脱气5分钟,然后用N<sub>2</sub>吹扫。使用量筒和套管添加290mL无水CHCl<sub>3</sub>以将所述溶剂转移到装有所述全氟庚酰氯的1000mL二颈烧瓶中。在室温下搅拌所述混合物以溶解所述酰氯。将加料漏斗装配到该烧瓶上,并使用套管将在CHCl<sub>3</sub>中的YMerOH-三醇-吡啶溶液转移到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。然后在室温下在约4小时的时间段内将YMerOH-三醇-吡啶溶液连续滴加到所述酰氯溶液中。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。在完成所述YMer-三醇-吡啶溶液的添加后,用空气冷凝器替代所述加料漏斗,并将所述二颈烧瓶浸没在油浴中,所述油浴放置在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到40℃,并使所述反应在该温度下在N<sub>2</sub>下继续24小时。

[0341] 以与上文描述的化合物7类似的方式纯化所得产物。所述纯化包括旋转蒸发CHCl<sub>3</sub>、添加THF和通过过滤分离吡啶盐。然后将所述产物在异丙醇(IPA)/己烷中沉淀,如上

文对化合物7描述的那样进行洗涤,和在75℃和4毫巴下干燥。还在真空下在60℃下进行最后的干燥24小时以产生油(78%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析、<sup>19</sup>F NMR、<sup>1</sup>H NMR、FTIR和TGA表征所述经纯化产物。外观:浅黄色粘稠油。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=2321g/mol。多分散度:1.06。元素分析:F:35.13%(理论值:36.11%)。<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm): $\delta$ -81.30(m,CF<sub>3</sub>),-118.90(m,CF<sub>2</sub>),-122.27(m,CF<sub>2</sub>),-123.07(m,CF<sub>2</sub>),-126.62(m,CF<sub>2</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm): $\delta$ 0.83(t,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),1.44(q,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),3.34(m,CH<sub>2</sub>O),3.41(m,CH<sub>2</sub>'s),3.74(m,CH<sub>2</sub>),4.30(m,CH<sub>2</sub>COO-)。FTIR,纯净的(cm<sup>-1</sup>):2870(CH<sub>2</sub>),1780(O-C=O,酯),1235,1202,1141,1103(CF<sub>3</sub>,CF<sub>2</sub>)。化合物35的理论化学结构在图26中示出。

[0342] 化合物36

[0343] 根据类似于用于制备化合物34的过程制备化合物36。

[0344] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。向配备有搅拌棒的经烘箱干燥的1000mL二颈圆底烧瓶中添加50g(65mmol)XMer-四醇(MW=771Da)。将装有所述四醇的烧瓶在60℃下在温和搅拌下脱气过夜,和然后在随后一天用干燥N<sub>2</sub>吹扫。将加热关闭。在1000mL量筒中加料400mL无水CHCl<sub>3</sub>,用橡胶隔膜密封,并用干燥N<sub>2</sub>吹扫。经由套管将CHCl<sub>3</sub>转移到所述二颈烧瓶中,并将所述四醇剧烈搅拌以溶解在所述溶剂中。使用塑料注射器将过量的无水吡啶(51.30g,649mmol)添加到所述XMer-四醇溶液中,和将所得混合物搅拌以溶解所有物质。在另一个经烘箱干燥的1000mL二颈烧瓶中加料111.63g(292mmol)全氟庚酰氯,用橡胶隔膜密封,并脱气5分钟,和然后用N<sub>2</sub>吹扫。使用量筒和套管添加300mL无水CHCl<sub>3</sub>以将所述溶剂转移到装有全氟庚酰氯的1000mL二颈烧瓶中。在室温下搅拌所得混合物以溶解所述酰氯。将加料漏斗附接到该烧瓶上,并经由套管将在CHCl<sub>3</sub>中的XMer-四醇-吡啶溶液转移到所述加料漏斗中。将通过所述反应器的N<sub>2</sub>流调整到缓慢且稳定的速率。然后在室温下在约4小时的时间段内将XMer-四醇-吡啶溶液连续滴加到所述酰氯溶液中。在足以实现试剂的良好混合的速度下保持搅拌。在完成所述XMer-四醇-吡啶溶液的添加后,用空气冷凝器替代所述加料漏斗,并将所述二颈烧瓶浸没在油浴中,所述油浴放置在装配有热电偶单元的加热器上。将温度升高到40℃,并使所述反应在该温度下在N<sub>2</sub>下继续24小时。

[0345] 以与上文描述的化合物7类似的方式纯化所得产物,其中通过旋转蒸发除去CHCl<sub>3</sub>,添加THF和在添加THF后通过过滤分离吡啶盐。然后将所述产物在异丙醇(IPA)/己烷中沉淀,如对化合物7描述的那样进行洗涤,和在75℃和4毫巴下干燥。也在真空下在60℃下进行最后的干燥24小时以产生油(81%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析、<sup>19</sup>F NMR、<sup>1</sup>H NMR、FTIR和TGA表征所述经纯化产物。外观:浅黄色粘稠油。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=2410g/mol。多分散度:1.04。元素分析:F:44.07%(理论值:45.85%)。<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm): $\delta$ -81.37(m,CF<sub>3</sub>),-118.89(m,CF<sub>2</sub>),-122.27(m,CF<sub>2</sub>),-123.06(m,CF<sub>2</sub>),-26.64(m,CF<sub>2</sub>)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz,ppm): $\delta$ 3.36(m,CH<sub>2</sub>'s),3.75(m,CH<sub>2</sub>O),4.39(m,CH<sub>2</sub>O),4.49(m,CH<sub>2</sub>COO-)。FTIR,纯净的(cm<sup>-1</sup>):2870(CH<sub>2</sub>),1780(O-C=O,酯),1235,1202,1141,1103(CF<sub>3</sub>,CF<sub>2</sub>)。TGA:N<sub>2</sub>,在约10重量%损失下=327℃。化合物36的理论化学结构在图27中示出。

[0346] 化合物37和38

[0347] 将用于合成的玻璃器皿在110℃下在烘箱中干燥过夜。称量出25.04g(9.7mmol)的

聚乙二醇化的聚二甲基硅氧烷二醇 (C10-二醇) 加入250mL二颈烧瓶中,加热到50℃,并在搅拌下脱气过夜。然后用N<sub>2</sub>吹扫所述二醇,并将其溶解在25mL无水THF中。向所得混合物中添加在THF中的36mg羧酸铋催化剂(浓度为0.02g/mL),然后添加HMDI二异氰酸酯在THF中的溶液(5.34g,20.4mmol),该溶液被预先脱气30分钟,然后进行N<sub>2</sub>吹扫。使用注射器进行所述添加。将所述反应容器装配空气冷凝器,和使所述混合物在60℃下在搅拌下反应4小时。在进行所述预聚物反应的同时,将capstone C6-F0H(氟代醇)(8.82g,24.2mmol)在单独的烧瓶中脱气15分钟,和然后用N<sub>2</sub>吹扫。将所述氟代醇溶解在THF中,和向其中添加另外的在THF中的24mg羧酸铋催化剂。然后将所述混合物经由注射器添加到所述预聚物反应容器中。在所述添加完成后,使所述反应混合物在N<sub>2</sub>气氛下在45℃下反应过夜。在所述反应后,在旋转蒸发仪上除去所述THF溶剂,并将粗残余物溶解在氯仿中。使用EDTA溶液(pH约9)萃取所述铋催化剂残余物。将含有EDTA的溶液在分液漏斗中用去离子水洗涤,并将有机层在旋转蒸发仪中浓缩以得到作为琥珀色粘稠液体的产物。在真空下在60℃下进行最后的干燥24小时以产生粘稠油(74%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析和TGA表征所述经纯化产物。外观:琥珀色粘稠油。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=13583g/mol。多分散度:1.73。元素分析:F:12.20%(理论值:12.88%)。TGA:N<sub>2</sub>,在约<5重量%损失下=231℃。化合物37的理论化学结构在图28A中示出。

#### [0348] 化合物38

[0349] 按照类似于用于制备化合物37的过程合成化合物38。因此,在羧酸铋催化剂的存在下,使25.01g(9.7mmol)C10-二醇与4.07g(15.5mmol)HMDI在THF中反应以形成预聚物。然后将所述预聚物用5.29g(14.5mmol)Capstone C6-F0H(氟代醇)封端以产生作为粘稠油的产物(59%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析和TGA表征所述经纯化产物。外观:琥珀色粘稠油。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=19279g/mol。多分散度:1.79。元素分析:F:6.51%(理论值:7.39%)。TGA:N<sub>2</sub>,在约<5重量%损失下=244℃。化合物38的理论化学结构在图28B中示出。

#### [0350] 化合物39

[0351] 根据方案2,通过两步收敛方法合成化合物39。简言之,在25℃下,在羧酸铋催化剂存在下,使多异氰酸酯desmodur 4470(11.45g,11mmol)与capstone C6-F0H(7.65g,21mmol)在无水THF中反应10分钟。在将所述氟代醇滴加到所述多异氰酸酯中后,在40℃下继续搅拌4小时。这些步骤导致形成部分氟化的中间体,然后将该部分氟化的中间体与PLN8K二醇(40g,5mmol)在70℃下在14小时时间段内进行偶联以提供化合物39。因为所述反应对水分敏感,所以它们是在惰性气氛(N<sub>2</sub>)和无水条件下进行的。也小心保持温度分布,尤其是在部分氟化期间,以避免不想要的副反应。在所述反应过程中,所述反应混合物变得非常粘稠,并且必须保持连续搅拌以防止局部加热。

[0352] 在所述反应后,将所述THF溶剂在旋转蒸发仪上蒸发以产生粗产物。将所述产物通过溶解在氯仿中和添加所述EDTA溶液(pH约9.0)进行纯化。然后将所述混合物转移到分液漏斗中,并将催化剂残余物与含水层分离。浓缩有机层,并将产物溶解在异丙醇中,并在己烷中沉淀以产生白色大块固体,将该大块固体在真空下干燥(66%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析和TGA表征所述经纯化产物。外观:白色大块固体。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=31806g/mol。多分散度:1.32。元素分析:F:3.6%

(理论值:8.0%)。TGA:N<sub>2</sub>,在约<5重量%损失下=295℃。化合物39的理论化学结构在图29中示出。

#### [0353] 化合物40

[0354] 按照类似于用于制备化合物37的过程合成化合物40。因此,在羧酸铋催化剂的存在下,使50.0g (5.7mmol) PLN8K二醇与4.5g (17.1mmol) HMDI在THF中反应以形成预聚物。然后将所述预聚物用7.28g (20mmol) capstone C6-FOH(氟代醇)封端以产生粗产物。用于消除催化剂残余物的EDTA洗涤是类似的。通过以下方式进行最终的纯化:溶解在异丙醇中并用己烷沉淀以产生白色固体(86%产率)。通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析和TGA表征所述经纯化产物。外观:白色固体。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=9253g/mol。多分散度:1.28。元素分析:F:3.14%(理论值:4.94%)。TGA:N<sub>2</sub>,在约<5重量%损失下=303℃。化合物40的理论化学结构在图30中示出。

#### [0355] 化合物41

[0356] 按照类似于用于制备化合物27的过程合成化合物41。化合物41的理论化学结构在图21A中示出,除了由C10-二醇形成中间三嵌段共聚物。

[0357] 通过GPC(基于聚苯乙烯标准物的分子量)、针对氟的元素分析和TGA表征所述经纯化产物。外观:无色粘稠液体。重均分子量(使用聚苯乙烯标准物)=5858g/mol。多分散度:1.21。元素分析:F:18.39%(理论值:15.08%)。TGA:N<sub>2</sub>,在约<10重量%损失下=310℃。

#### [0358] 实施例2. 带有改性表面的血管移植物的制备

##### [0359] 电纺丝

[0360] 可由液体混合物电纺丝本发明的血管移植物,所述液体混合物用于涂覆以管形式的结构载体。在一个实施例中,所述液体混合物通过将例如二甲基乙酰胺(DMAc)、四氢呋喃(THF)、异丙醇(IPA)和低聚氟化添加剂(例如式(I)-(XVII)中任一种的化合物或化合物1-41中的任一种;在最终涂层中的低聚氟化添加剂的目标干重百分比为0.05重量%至15重量%)的溶液与合适的基础聚合物(例如Bionate™、Elast-Eon™、**Pellethane**® 2363-80AE弹性体、BIOSPAN™或ELASTHANE™)的溶液混合制备。电纺丝产生液体的细流或射流,其在适当蒸发溶剂或液体到固体过渡态时产生非织造结构。通过以下过程制备液体的细流:通过使用电力将少量的聚合物溶液拉动穿过空间,然后进行硬化程序,例如冷却、化学硬化(例如,聚合)、溶剂蒸发。将制备的纤维收集在适当放置的沉淀装置上,和然后从其上剥离。所述沉降装置典型地是以最终产品的期望几何形状成型的,在血管移植物的情况下,其可能是管状的。

##### [0361] 湿法纺丝

[0362] 可通过湿法纺丝以下混合物形成本发明的血管移植物,所述混合物是添加剂(例如式(I)-(XVII)中任一种的化合物或化合物1-41中的任一种;在最终涂层中的低聚氟化添加剂的目标干重百分比为0.05重量%至15重量%)与基础聚合物(例如Bionate™、Elast-Eon™、**Pellethane**® 2363-80AE弹性体、BIOSPAN™或ELASTHANE™)的混合物,其用注射泵挤出。使用纤维收集系统收集所得的纤维。

#### [0363] 实施例3. 对蛋白质沉积的BCA分析

[0364] 制备本发明的参比血管移植物(例如,如在实施例2中描述的那样),并在变化浓度的蛋白质溶液中培养。可以在这个分析中使用的蛋白质的实例包括纤维蛋白原、白蛋白和

溶菌酶。蛋白质的浓度典型地在1mg/mL至5mg/mL的范围内。培养时间典型地为约2小时至约3小时。在所述培养完成后,将薄膜样品用PBS冲洗。然后可以使用本领域中已知的方法,例如,二辛可宁酸(BCA)分析试剂盒(Pierce, Rockford, IL) 定量化蛋白质到所述样品上的粘附。简言之,将所述样品在十二烷基硫酸钠(SDS)溶液的溶液中培养最高至约24小时(如果需要,在超声下),以从所述表面去除所述蛋白质。然后使用所述试剂盒制备工作溶液,所述试剂盒有助于铜离子的减少和与所述BCA的相互作用。将所述样品蛋白质溶液添加到所述工作溶液中,并且来自所述样品溶液中的蛋白质形成可使用分光光度计在570nm波长下定量的紫色复合物。以类似的方式制备已知蛋白质浓度的校准曲线以进行定量。基于样品表面积,结果典型地作为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 报告。

[0365] 实施例4. 对血液中沉积的分析

[0366] 制备本发明的参比血管移植物表面(例如,如实施例2中描述的),并将其暴露于在循环血液回路中具有0.75至1U/mL肝素浓度的新鲜牛血。为了定量样品管上的血栓形成,在实验开始之前,将自体血小板用 $^{111}\text{In}$ 羟基喹啉(8-羟基喹啉(oxine))进行放射性标记。将样品放置在回路管道的一个区段内,或者可以将它们作为一个区段附接,并且所述回路的两端都放置在储血器中。然后使所述血液在200mL/分钟的流速下循环,并将温度保持在37°C。将血液循环维持60至120分钟。当实验终止时,将含有所述样品的管道部分与所述测试回路脱离,并用盐水和冲洗。从所述管道中取出所述样品,并进一步分析目视和放射性计数。

[0367] 其它实施方案

[0368] 所描述的本发明的各种改进和变化对本领域技术人员将是显而易见的,并不背离本发明的范围和主旨。尽管已经结合具体实施方案描述了本发明,但是应当理解,不应当将所要求保护的本发明不适当地限到这些具体实施方案上。实际上,对于本领域技术人员显而易见的所描述的用于实施本发明的方式的各种改进都意于在本发明的范围内。其它实施方案在权利要求书中。

[0369] 本发明还涉及以下实施方案:

[0370] 1. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚对苯二甲酸乙二醇酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0371] 2. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚四氟乙烯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0372] 3. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚氨酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0373] 4. 实施方案3的血管移植物,其中所述聚氨酯选自聚碳酸酯聚氨酯,具有聚(二甲基硅氧烷)软链段的聚氨酯,基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体,链段型聚氨酯,和聚醚聚氨酯。

[0374] 5. 实施方案1-4中任一项的血管移植物,其中所述内表面包含0.05重量%至15重量%的所述低聚氟化添加剂。

[0375] 6. 实施方案1-5中任一项的血管移植物,其中所述低聚氟化添加剂选自式(I) -

(XVII)的任一种的结构。

[0376] 7. 实施方案6的血管移植物,其中所述低聚氟化添加剂选自化合物11、化合物22或化合物39。

[0377] 8. 实施方案1-7中任一项的血管移植物,其中所述血管移植物表现出降低的致血栓性。

[0378] 9. 实施方案1-8中任一项的血管移植物,其中适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端包含锚固倒钩或适合于缝合到动脉或静脉的一部分上的材料。

[0379] 本发明还涉及以下实施方案:

[0380] 1. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚对苯二甲酸乙二醇酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0381] 2. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚四氟乙烯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0382] 3. 一种血管移植物,其包含具有内表面和长轴的管状体,其中所述内表面包含与基础聚合物混合的低聚氟化添加剂,所述基础聚合物包含聚氨酯,其中所述管状体具有适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端。

[0383] 4. 权利要求3的血管移植物,其中所述聚氨酯选自聚碳酸酯聚氨酯,具有聚(二甲硅氧烷)软链段的聚氨酯,基于聚四亚甲基二醇的聚氨酯弹性体,链段型聚氨酯,和聚醚聚氨酯。

[0384] 5. 权利要求1-4中任一项的血管移植物,其中所述内表面包含0.05重量%至15重量%的所述低聚氟化添加剂。

[0385] 6. 权利要求1-4中任一项的血管移植物,其中所述低聚氟化添加剂选自式(I)-(XVII)的任一种的结构:

[0386] 式(I):

[0387]  $F_T - [B-A]_n - B - F_T$

[0388] (I)

[0389] 其中

[0390] (i) A包括氢化聚丁二烯、聚((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯)、聚丁二烯、聚(乙二醇)己二酸酯、聚(六亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯-共聚-丁烯)、(新戊二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(乙二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(1,6-己二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯或双酚A乙氧基化物;

[0391] (ii) B是包括氨基甲酸酯的链段;和

[0392] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团,和

[0393] (iv) n是1至10的整数;

[0394] 式(II):

[0395]  $F_T - [B-A]_n - B - F_T$

[0396] (II)

[0397] 其中



[0427] 其中

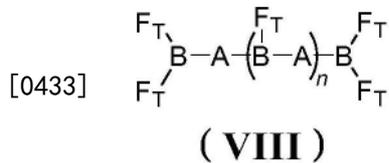
[0428] (i) A是具有500至3,000Da的理论分子量的聚碳酸酯多元醇；

[0429] (ii) B是由二异氰酸酯形成的链段；

[0430] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0431] (iv) n是1至10的整数；

[0432] 式(VIII)：



[0434] 其中

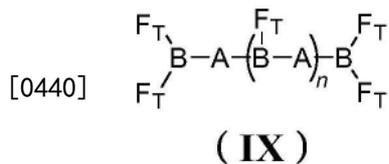
[0435] (i) A是包括具有500至3,000Da的理论分子量的聚碳酸酯多元醇的低聚链段；

[0436] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段；

[0437] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0438] (iv) n是0至10的整数；

[0439] 式(IX)：



[0441] 其中

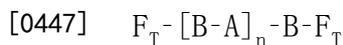
[0442] (i) A包括第一嵌段链段和第二嵌段链段，所述第一嵌段链段选自聚环氧丙烷、聚环氧乙烷、聚四氢呋喃或它们的混合物，所述第二嵌段链段包括聚硅氧烷或聚二甲基硅氧烷，其中A具有1,000至5,000Da的理论分子量；

[0443] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段；

[0444] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0445] (iv) n是0至10的整数；

[0446] 式(X)：



[0448] (X)

[0449] 其中

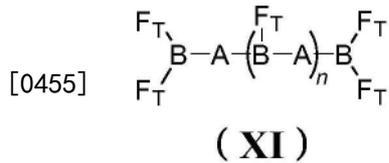
[0450] (i) A是选自氢化聚丁二烯、聚丁二烯、氢化聚异戊二烯、聚硅氧烷-聚乙二醇嵌段共聚物和聚苯乙烯的链段，并具有750至3,500Da的理论分子量；

[0451] (ii) B是由二异氰酸酯形成的链段；

[0452] (iii)  $F_T$ 是多氟有机基基团；和

[0453] (iv) n是1至10的整数；

[0454] 式(XI)：



[0456] 其中

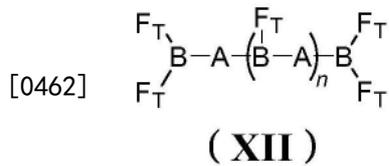
[0457] (i) A是氢化聚丁二烯、聚丁二烯、氢化聚异戊二烯或聚苯乙烯,并具有750至3,500Da的理论分子量;

[0458] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;

[0459] (iii)  $\text{F}_T$ 是多氟有机基基团;和

[0460] (iv) n是0至10的整数;

[0461] 式(XII):



[0463] 其中

[0464] (i) A是具有500至3,500Da的理论分子量的聚酯;

[0465] (ii) B是包括异氰脲酸酯三聚体或缩二脲三聚体的链段;

[0466] (iii)  $\text{F}_T$ 是多氟有机基基团;和

[0467] (iv) n是0至10的整数;

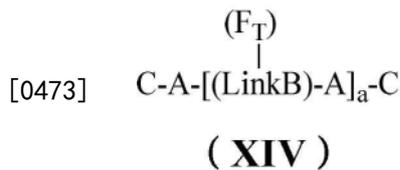
[0468] 式(XIII):



[0470] (XIII)

[0471] 其中 $\text{F}_T$ 是多氟有机基基团,和A是低聚链段;

[0472] 式(XIV):



[0474] 其中

[0475] (i)  $\text{F}_T$ 是共价附接到LinkB的多氟有机基基团;

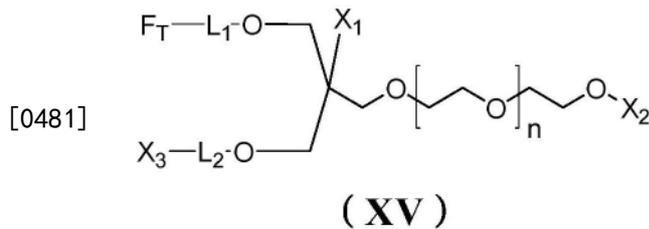
[0476] (ii) C是链终止基团;

[0477] (iii) A是低聚链段;

[0478] (iv) LinkB是偶联链段;和

[0479] (v) a是大于0的整数;

[0480] 式(XV):



[0482] 其中

[0483] (i) 每个 $F_T$ 是多氟有机基基团；

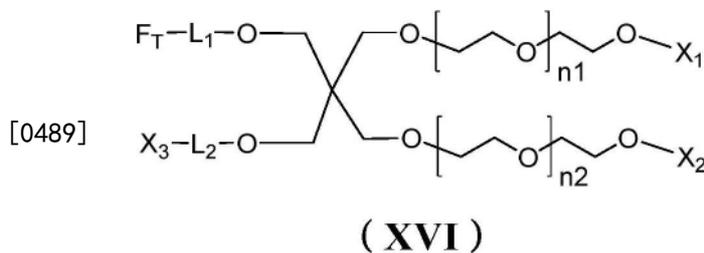
[0484] (ii)  $X_1$ 是H、 $CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ；

[0485] (iii)  $X_2$ 和 $X_3$ 中的每一个独立地是H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 或 $F_T$ ；

[0486] (iv)  $L_1$ 和 $L_2$ 中的每一个独立地是键、低聚连接基或具有两个末端羰基的连接基；和

[0487] (v) n是5至50的整数；

[0488] 式(XVI)：



[0490] 其中

[0491] (i) 每个 $F_T$ 是多氟有机基；

[0492] (ii)  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 中的每一个独立地是H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 或 $F_T$ ；

[0493] (iii)  $L_1$ 和 $L_2$ 中的每一个独立地是键、低聚连接基、具有两个末端羰基的连接基，或者由二异氰酸酯形成；和

[0494] (iv)  $n_1$ 和 $n_2$ 中的每一个独立地是5至50的整数；

[0495] 式(XVII)：

[0496]  $G-A_m-[B-A]_n-B-G$

[0497] (XVII)

[0498] 其中

[0499] (i) 每个A包括氢化聚丁二烯、聚((2,2-二甲基)-1,3-亚丙基碳酸酯)、聚丁二烯、聚(二乙二醇)己二酸酯、聚(六亚甲基碳酸酯)、聚(乙烯-共聚-丁烯)、(二乙二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(1,6-己二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、(新戊二醇-邻苯二甲酸酐)聚酯、聚硅氧烷或双酚A乙氧基化物；

[0500] (ii) 每个B独立地是键、低聚连接基或具有两个末端羰基的连接基；

[0501] (iii) 每个G是H或多氟有机基，条件是至少一个G是多氟有机基；

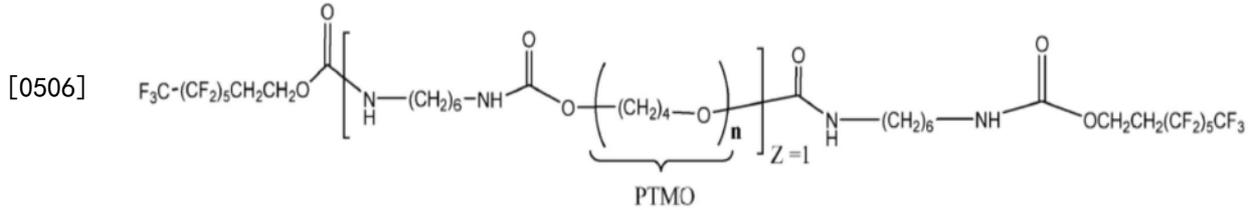
[0502] (iv) n是1至10的整数；和

[0503] (v) m是0或1。

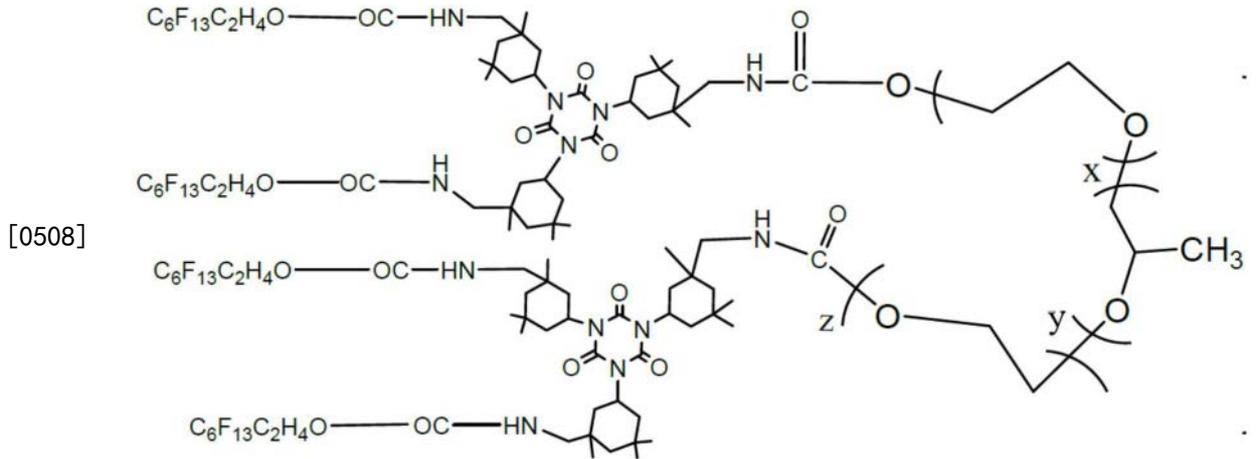
[0504] 7. 权利要求6的血管移植植物，其中所述低聚氟化添加剂选自化合物11、化合物22或化合物39：

[0505] 化合物11

PTMO = 聚四氢呋喃



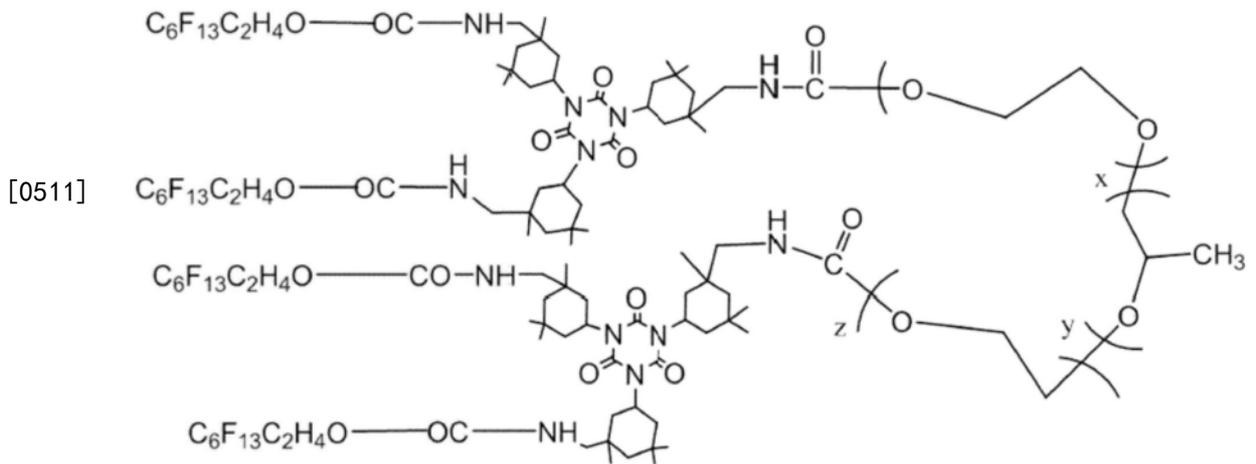
[0507] 化合物22:



[0509] 其中x、y和z是整数;

[0510] 化合物39:

二醇的MW = 8000 Da, PEG = 80%, PPG = 20%



[0512] 8. 权利要求1-4中任一项的血管移植物,其中所述血管移植物与不存在所述低聚氟化添加剂的血管移植物相比表现出降低的致血栓性。

[0513] 9. 权利要求1-4中任一项的血管移植物,其中适于附接到动脉或静脉上的第一端和第二端包含锚固倒钩或适合于缝合到动脉或静脉的一部分上的材料。

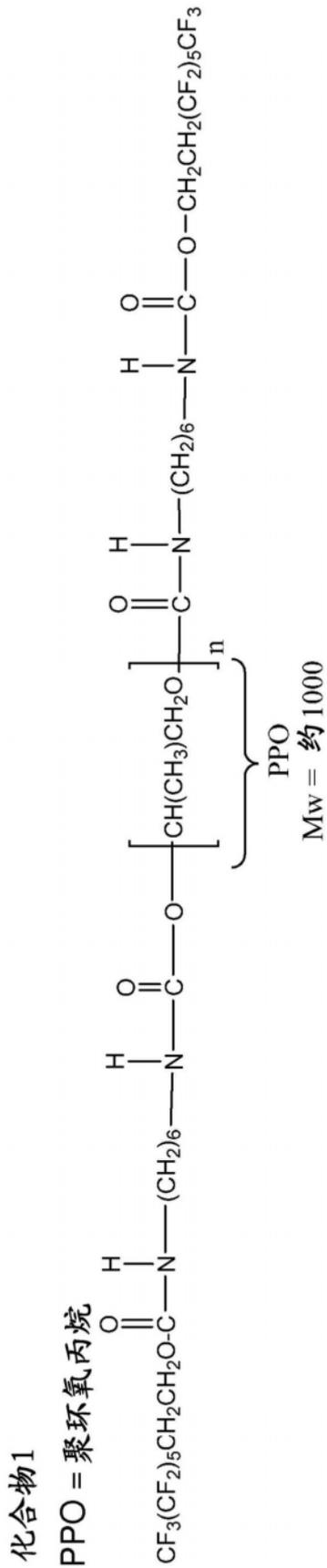


图1A

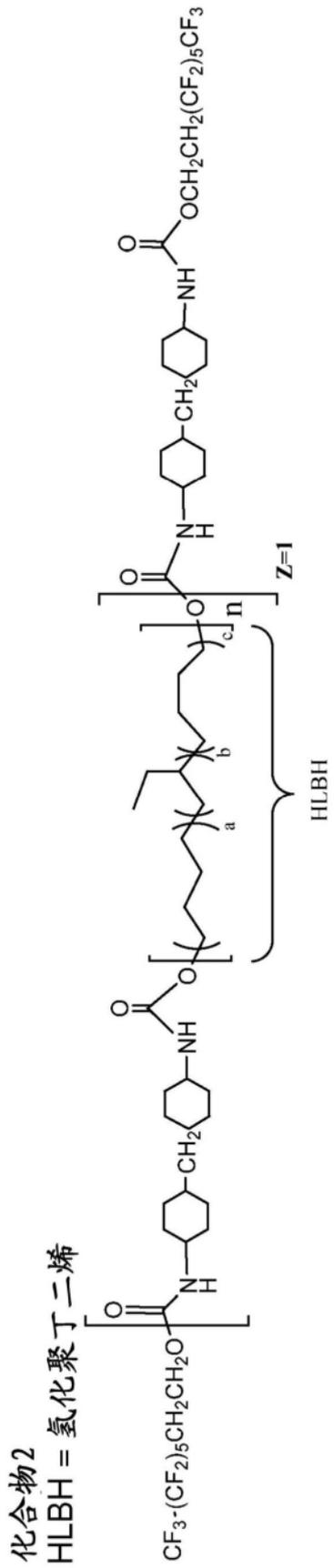


图1B

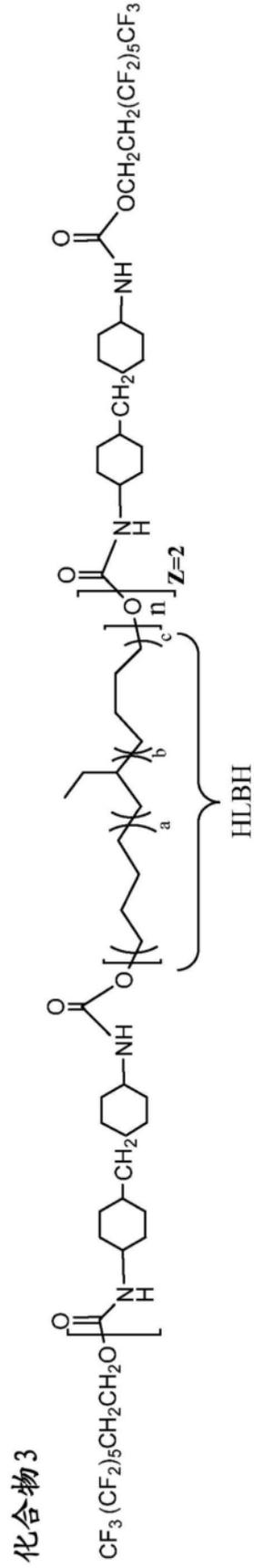


图2A

化合物4

PEB = 聚(乙烯-共聚-丁烯)

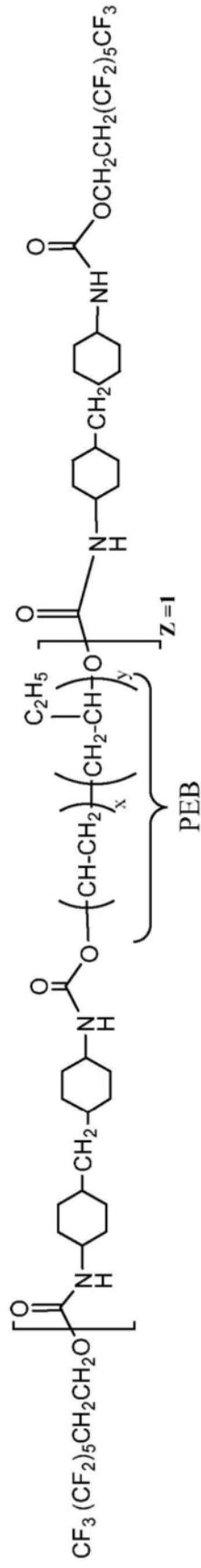


图2B

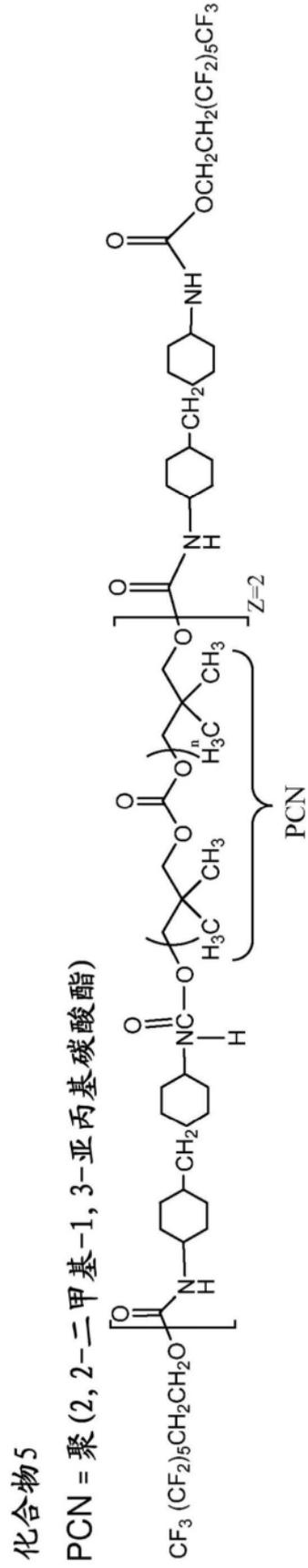


图3A

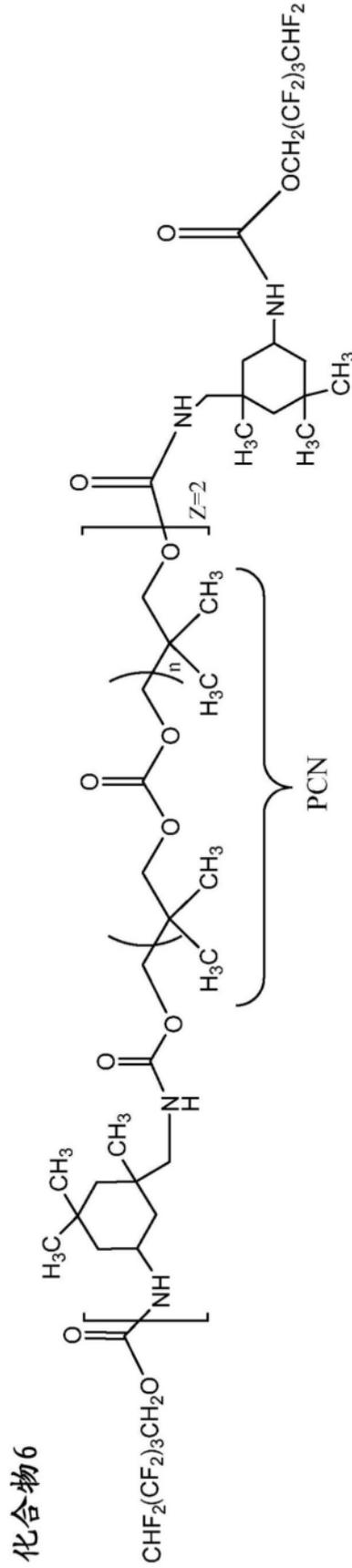


图3B



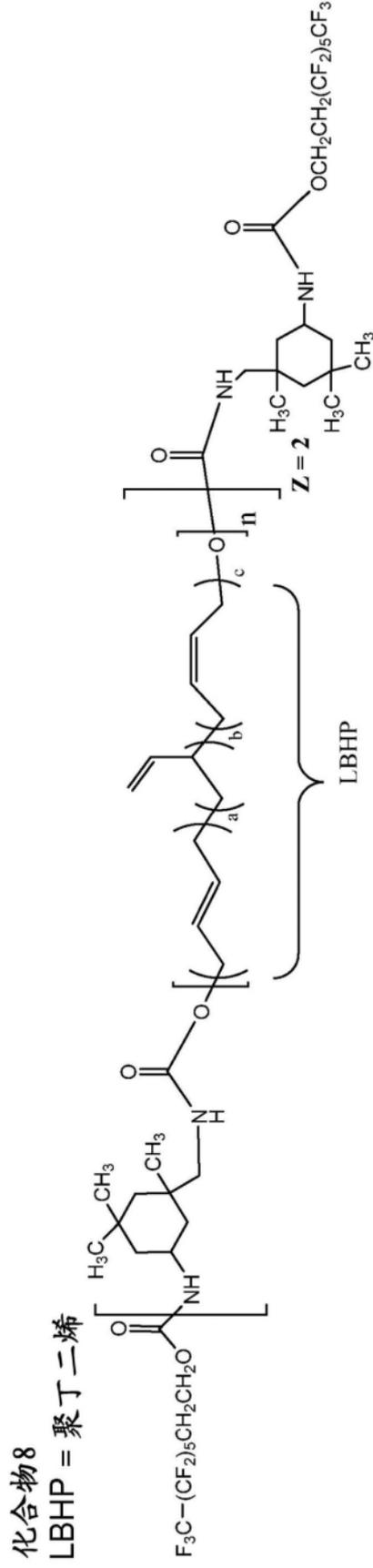


图4B

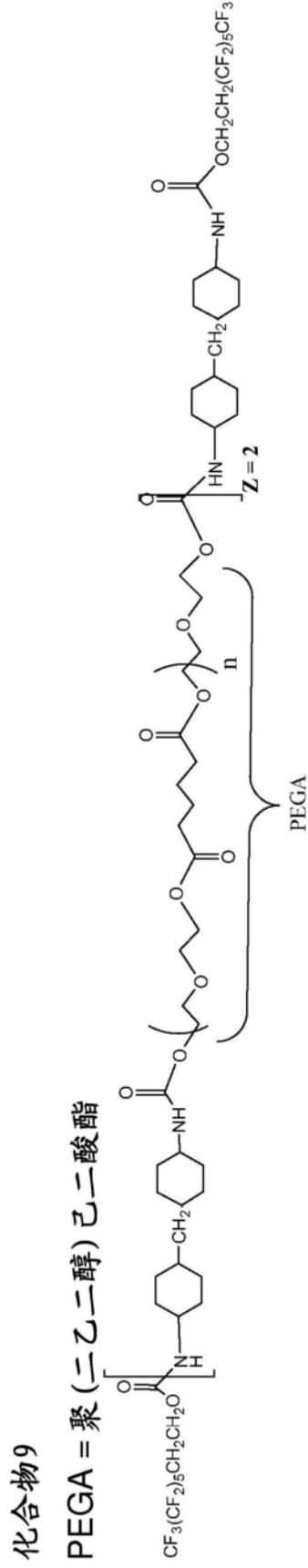


图5A

化合物10  
PDP = (二乙二醇-邻苯二甲酸酐) 聚酯

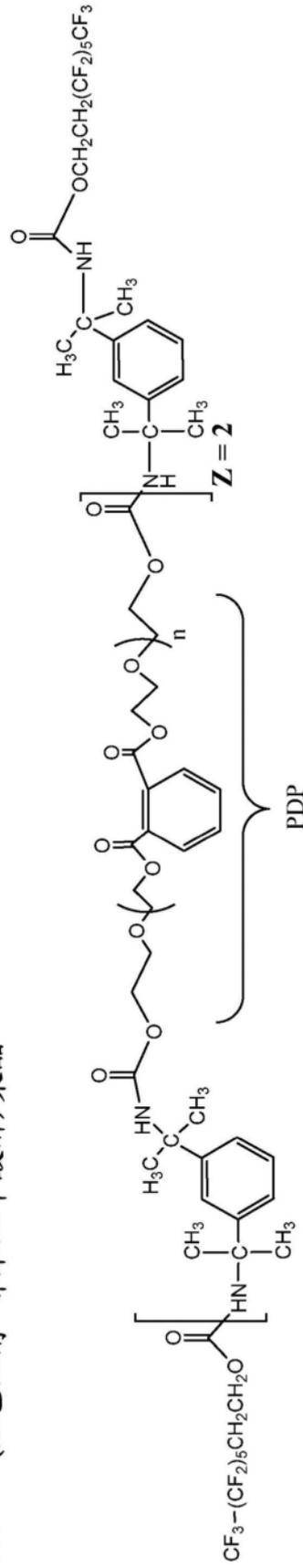


图5B

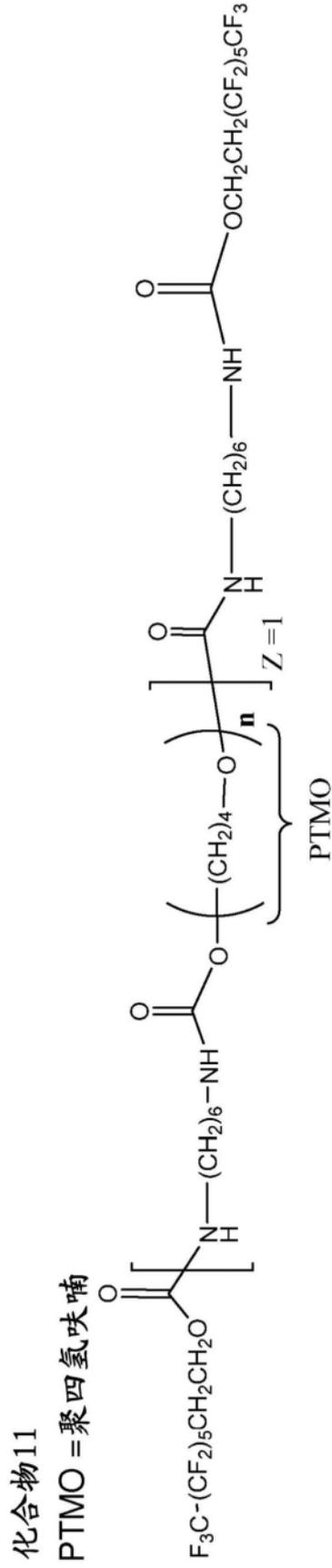


图6A

化合物12

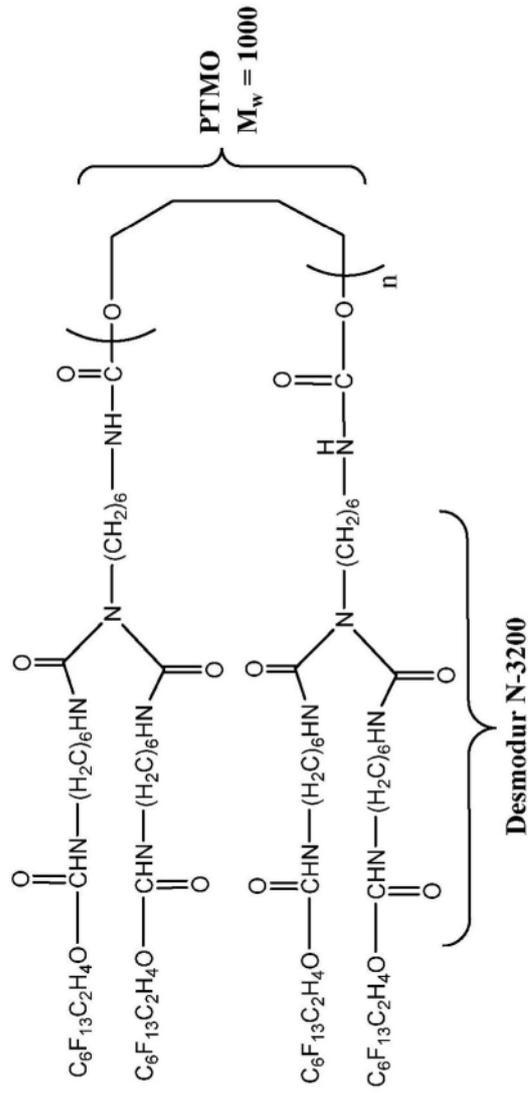


图6B

化合物13

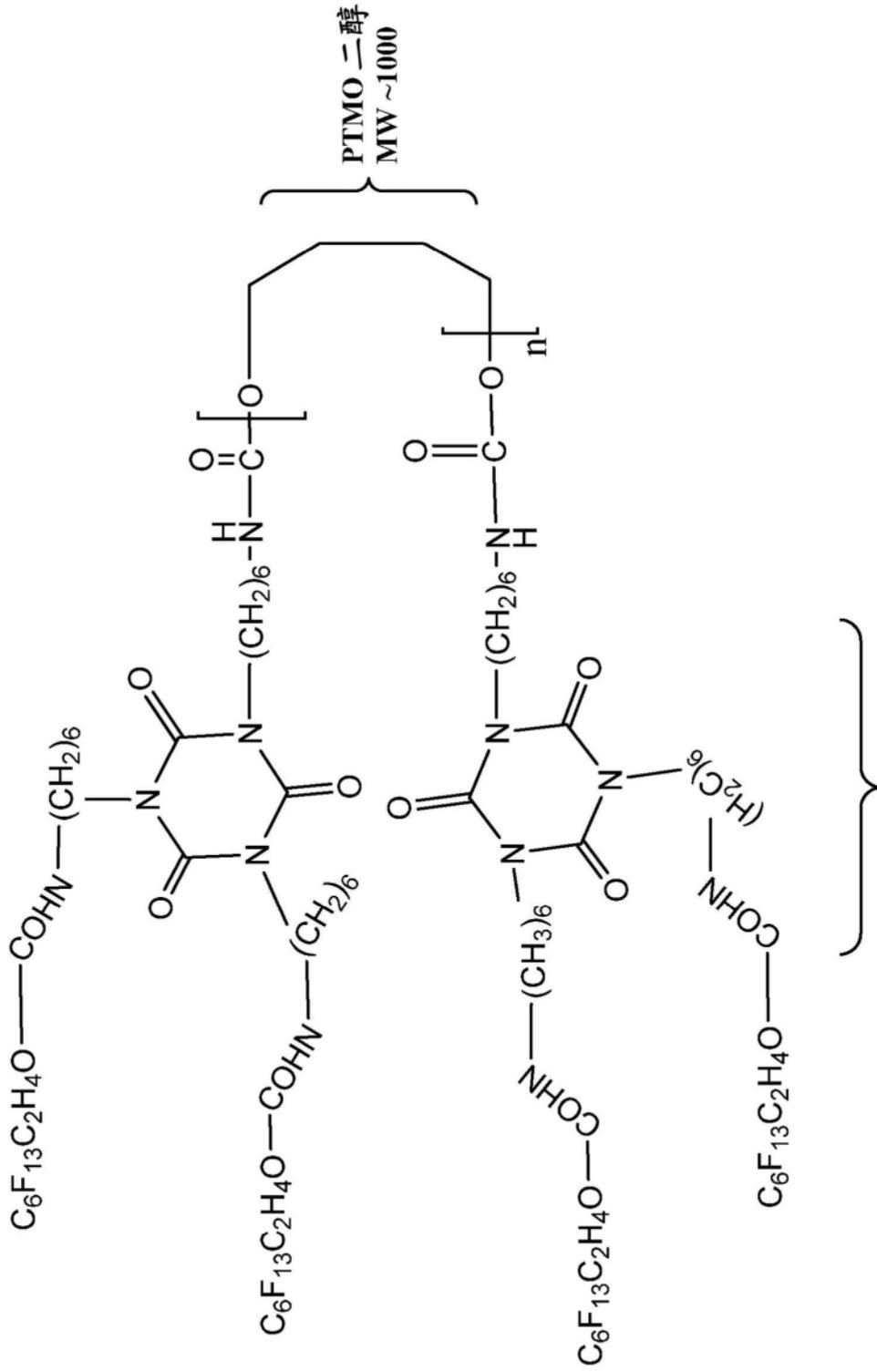


图7

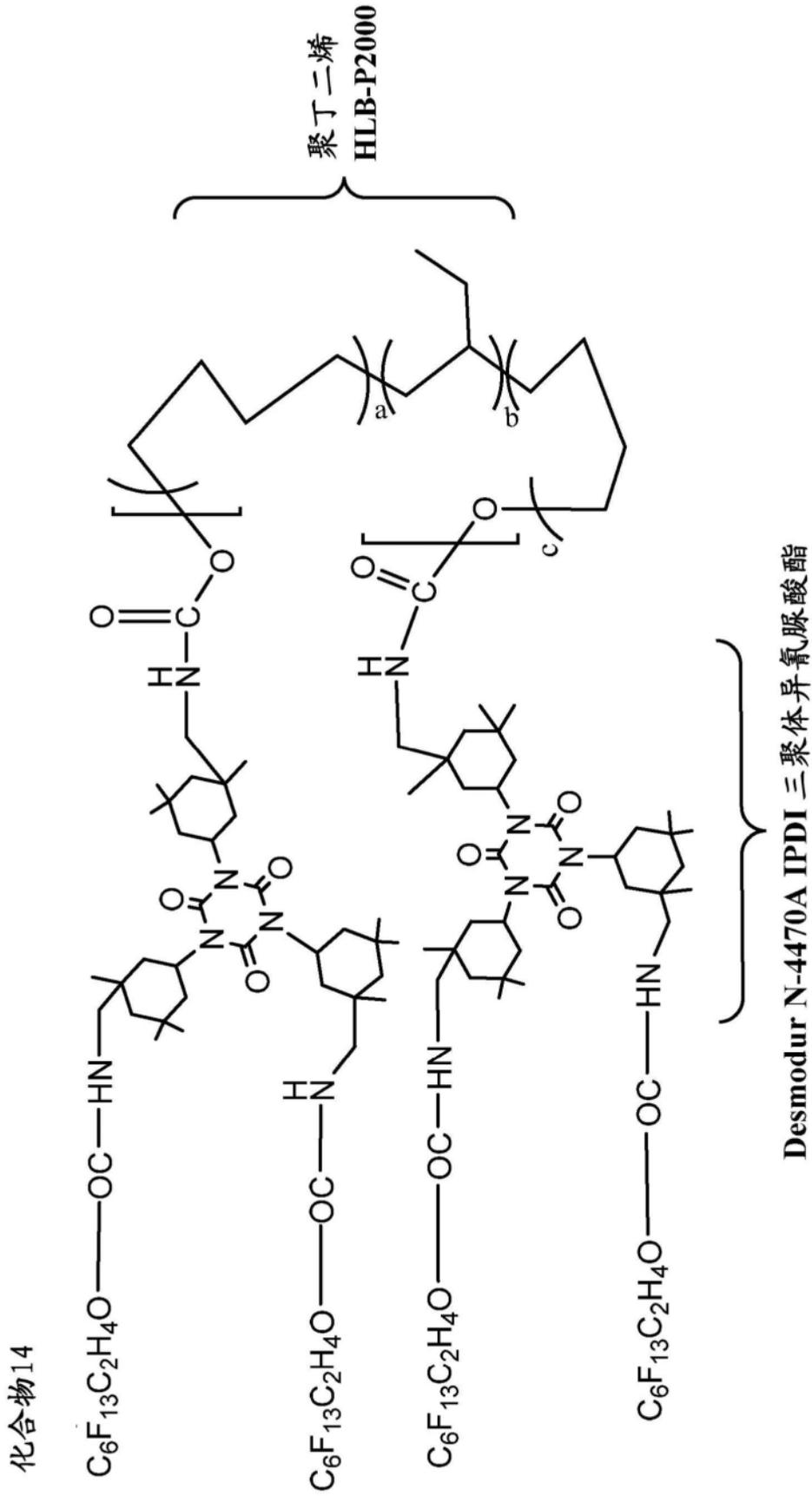


图8



化合物16

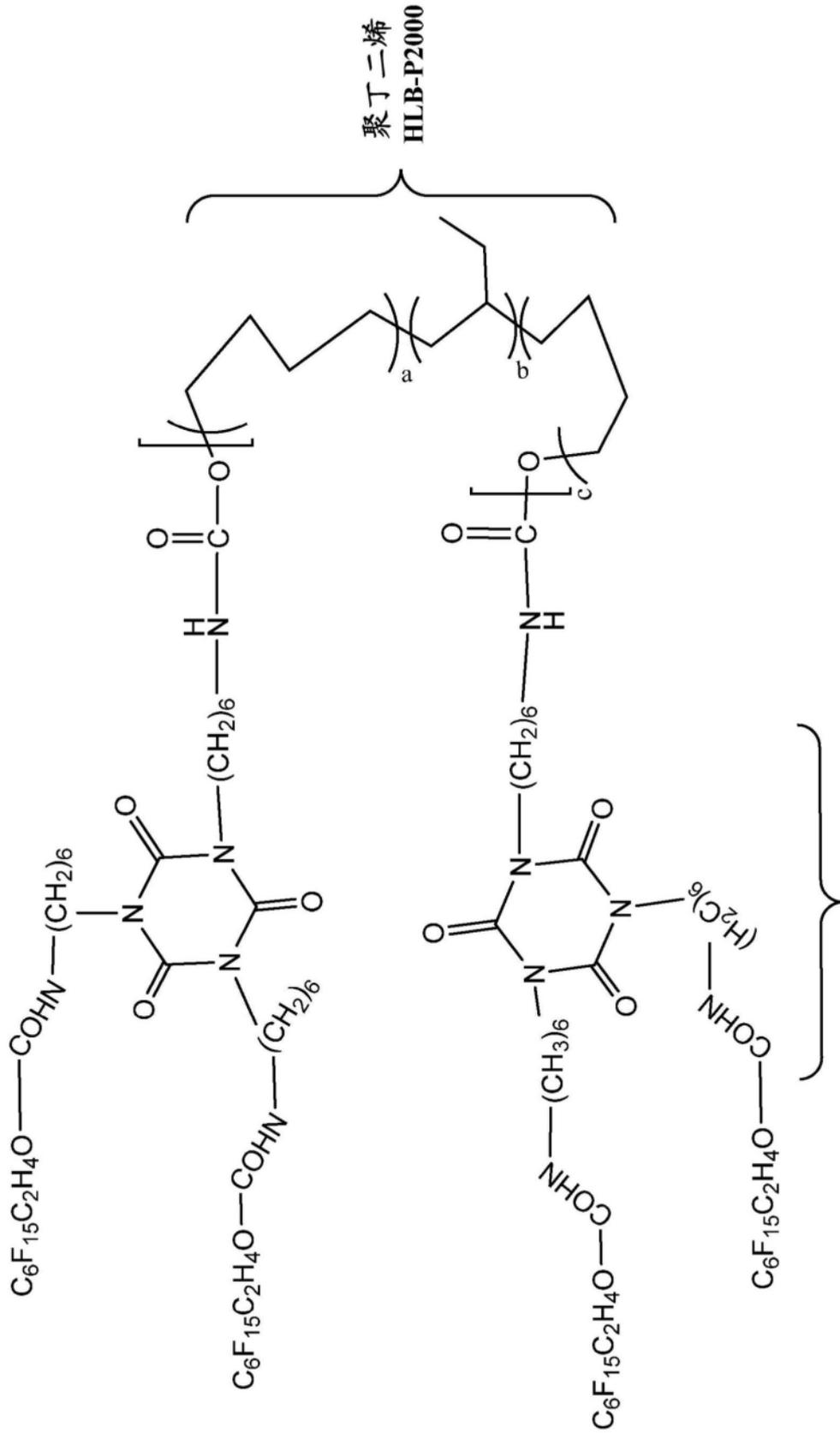


图10

化合物17

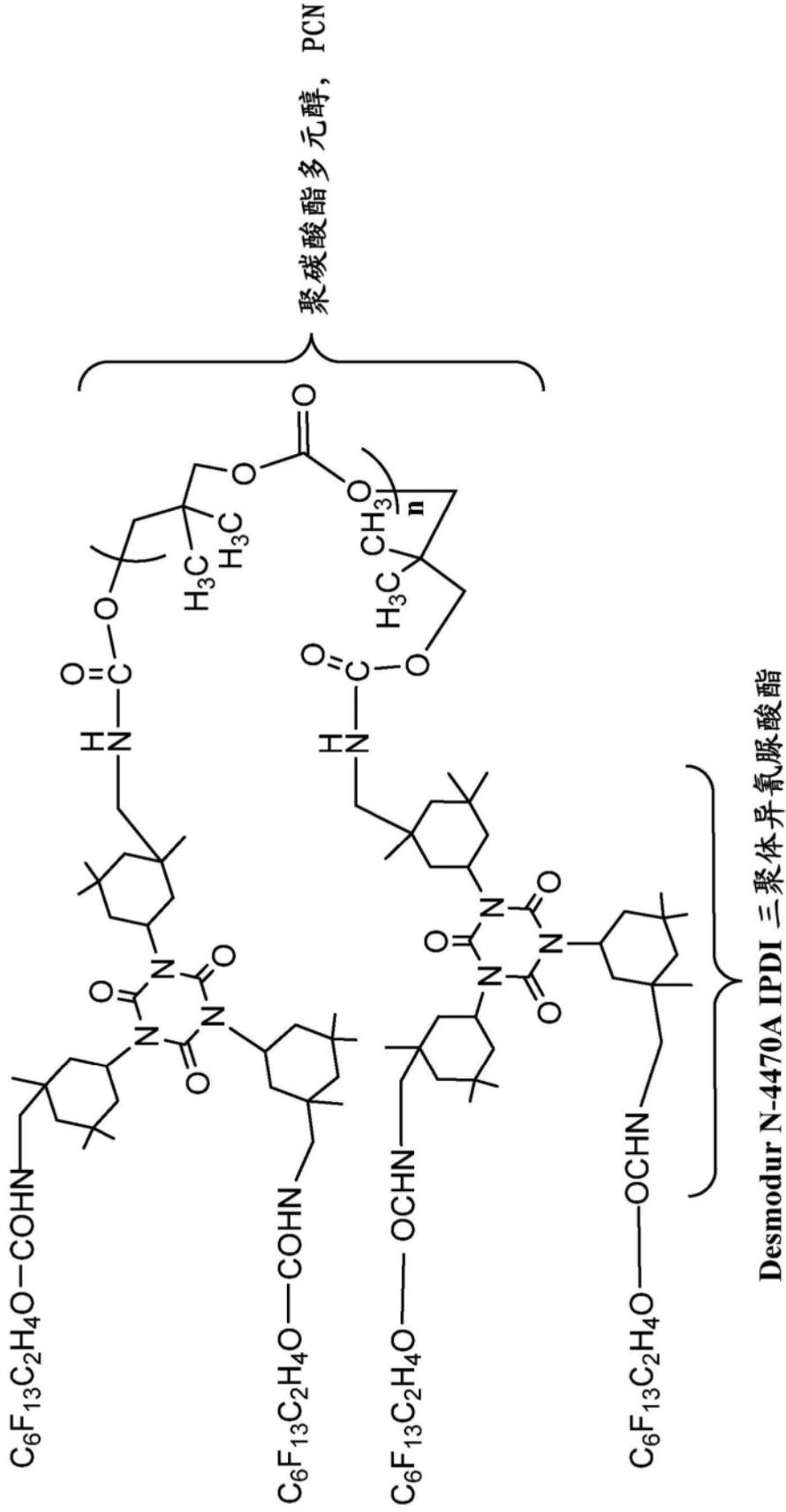


图11

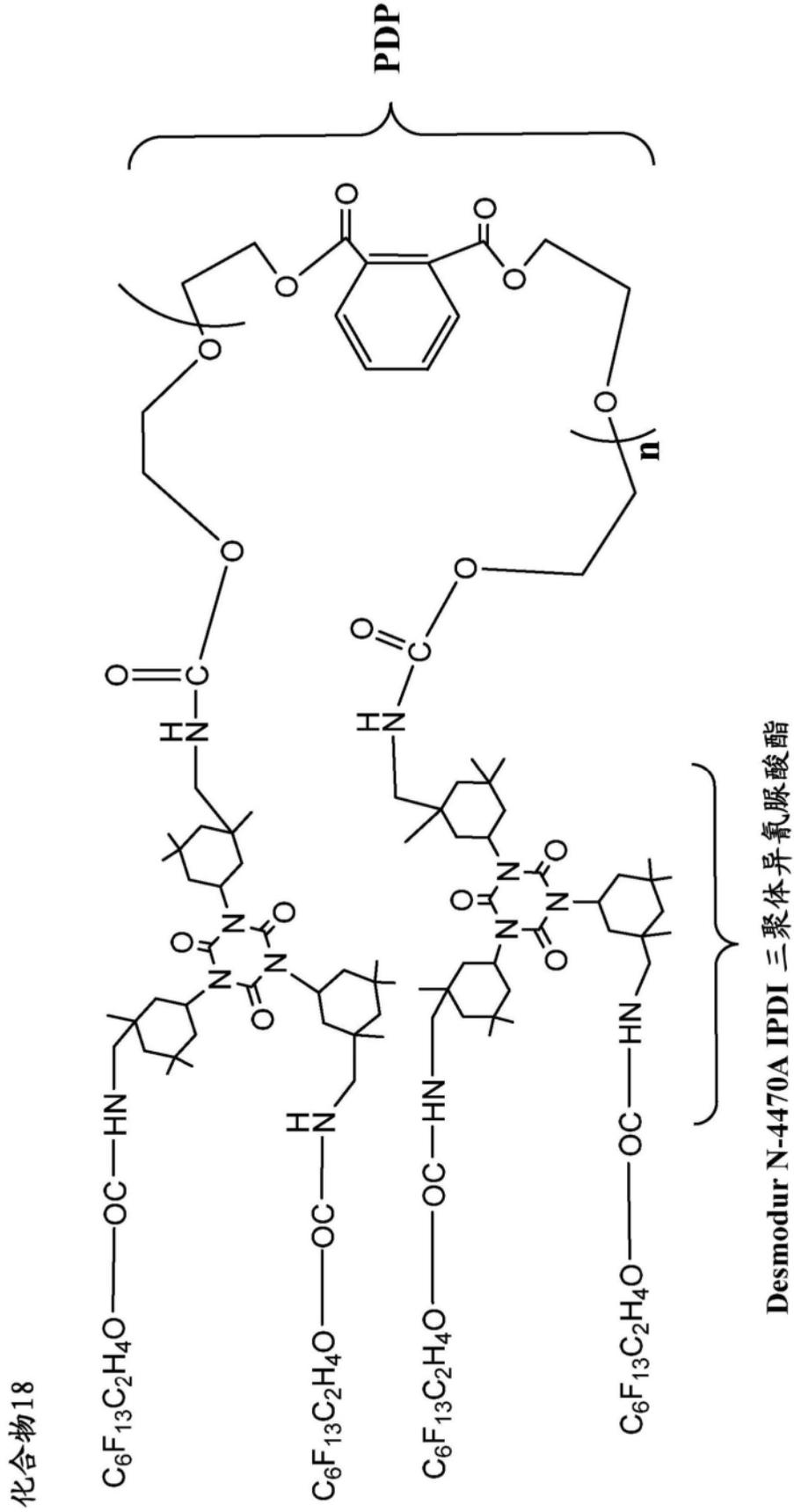
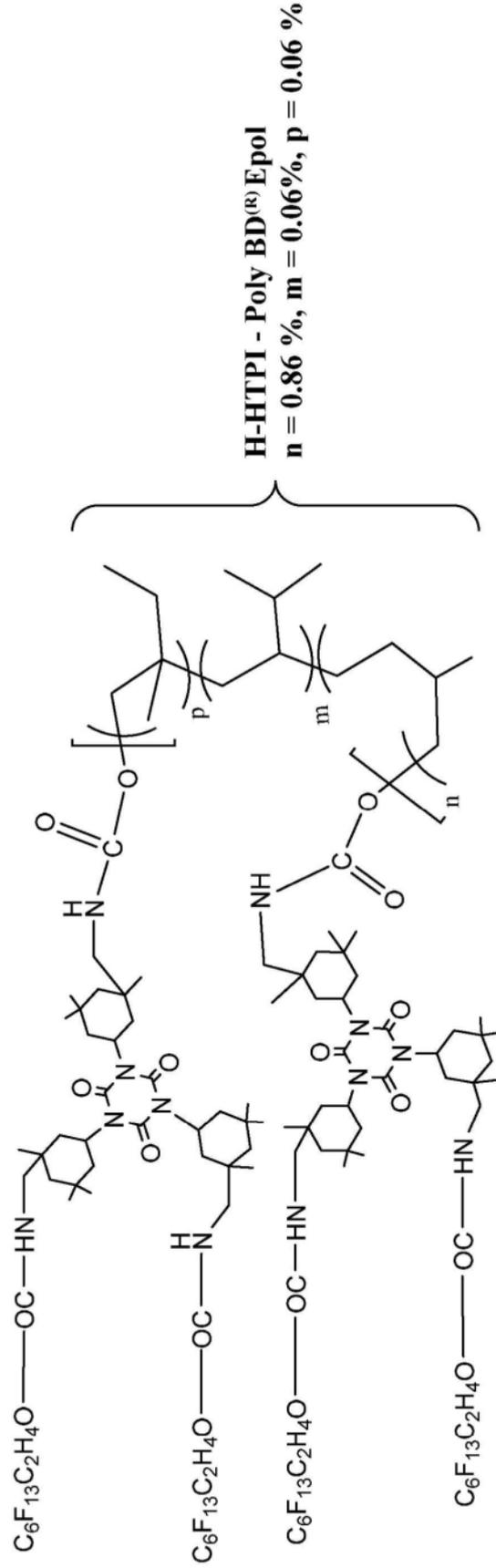


图12

化合物19



Desmodur N-4470A IPDI 三聚体异氰尿酸酯

图13



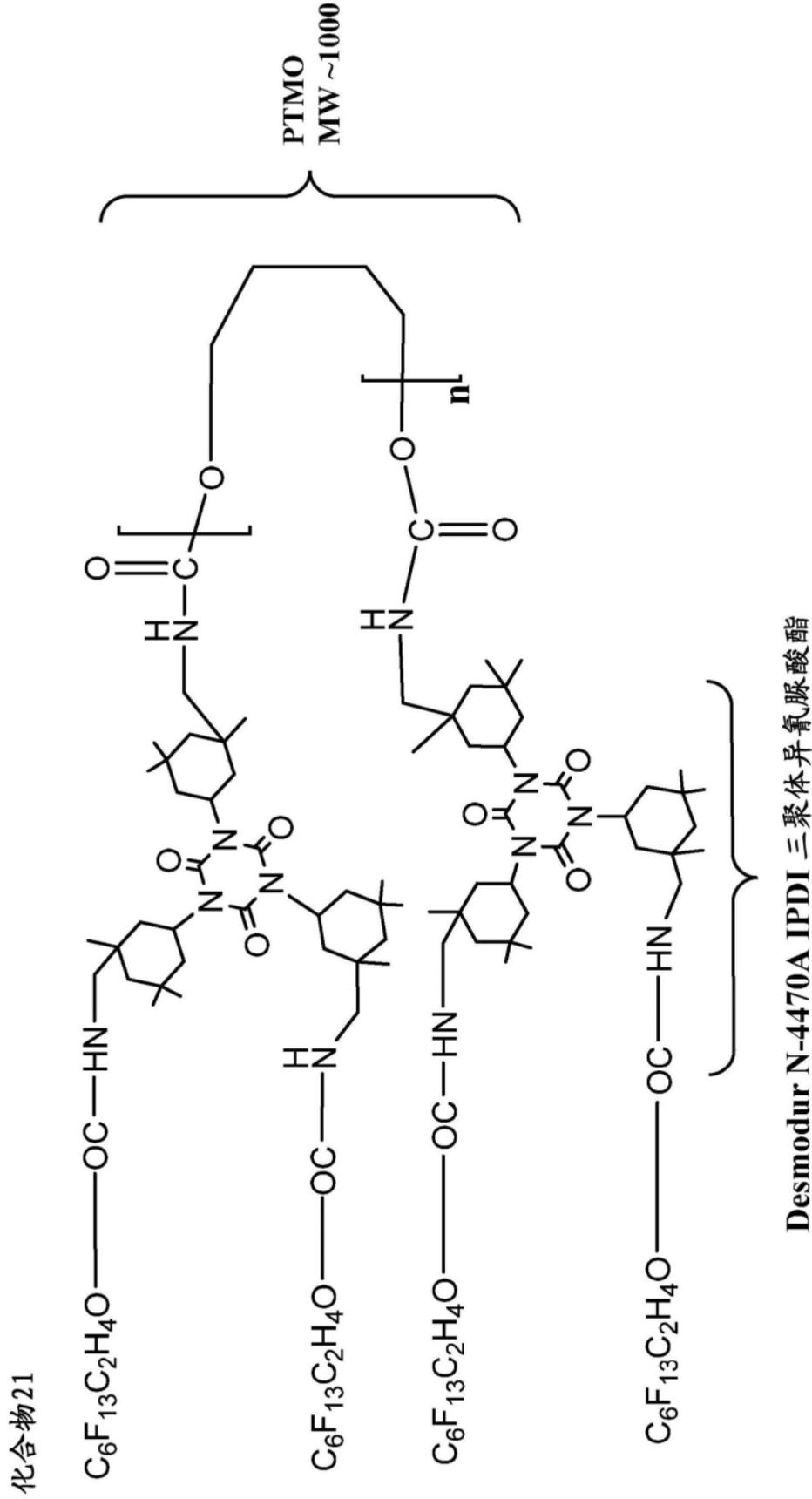


图15





化合物 24

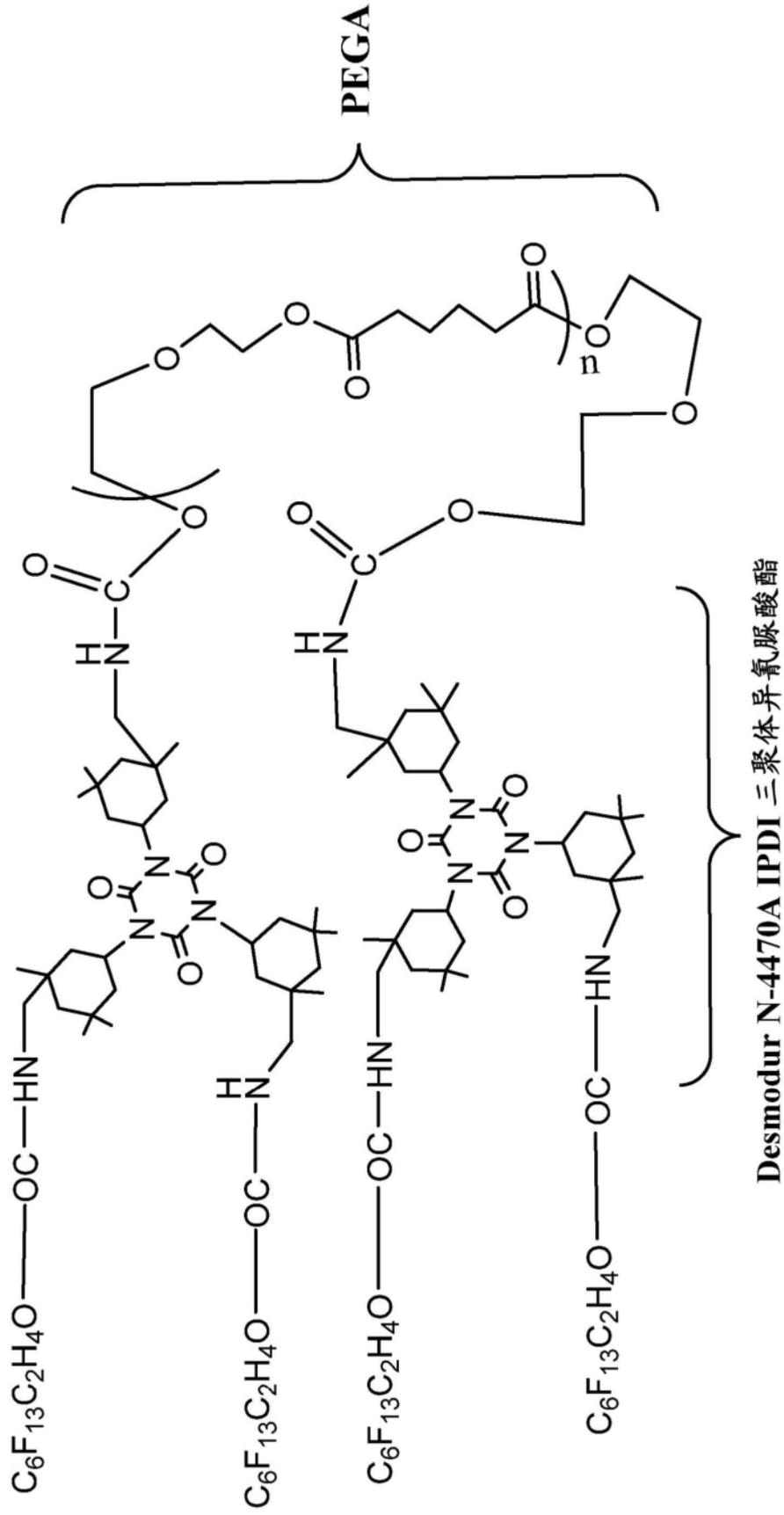


图18

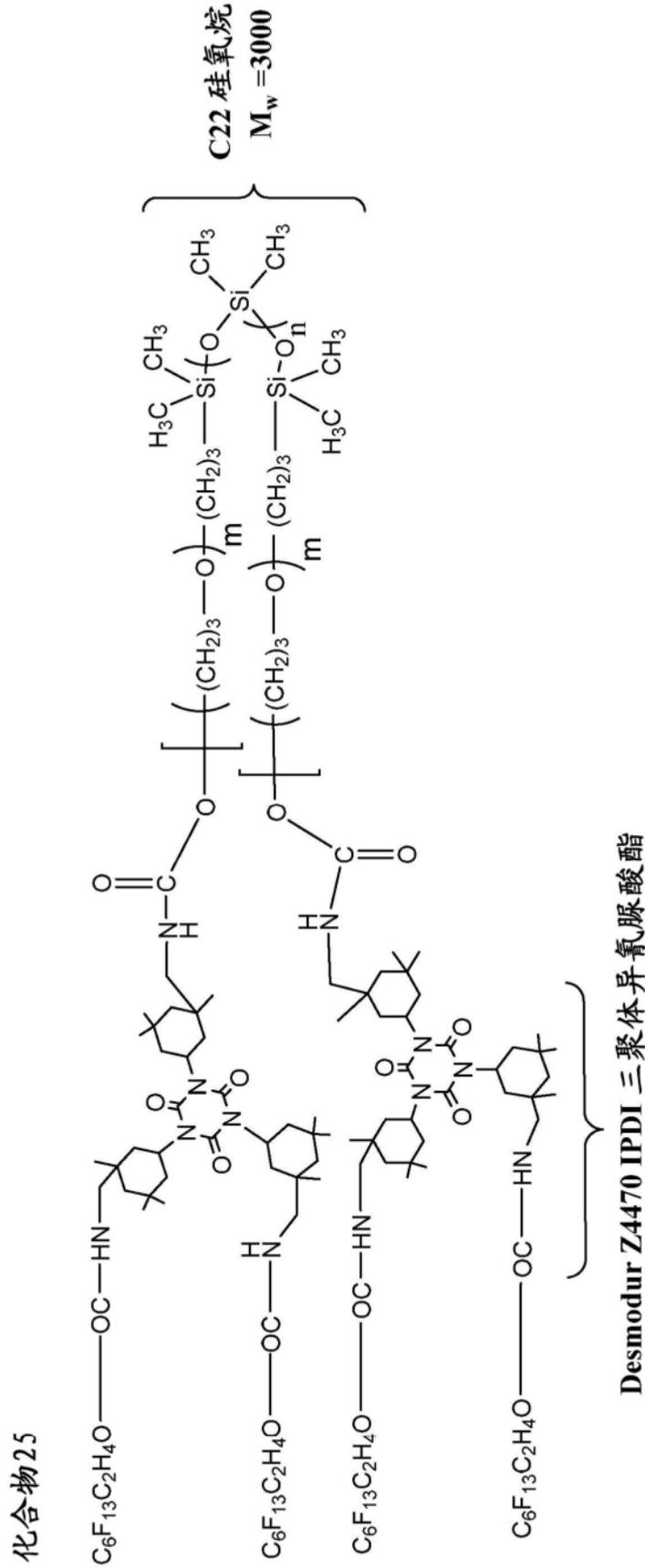


图19

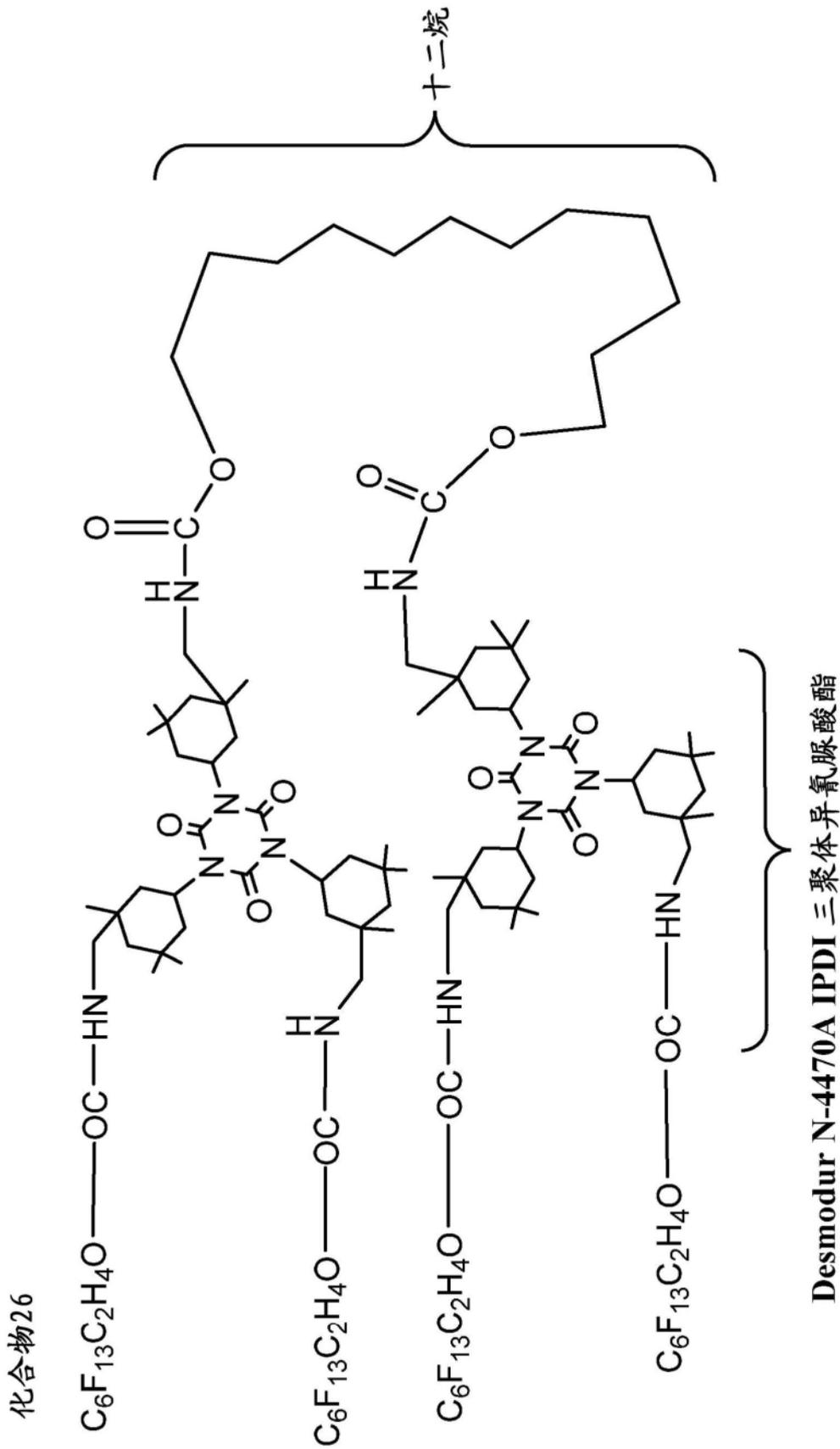


图20

化合物27 (m = 25)

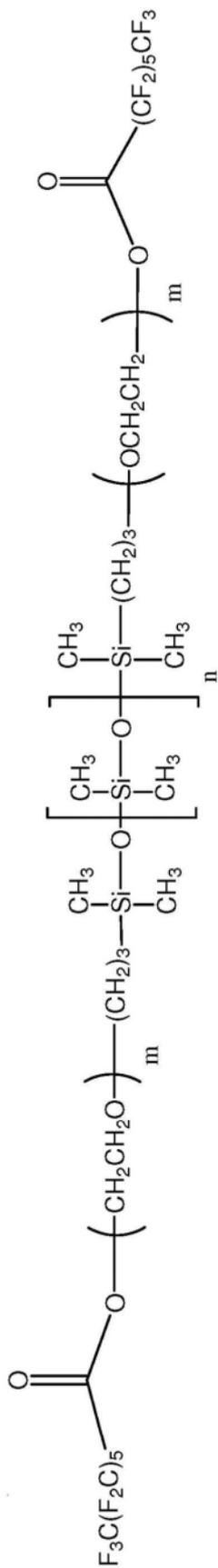


图21A



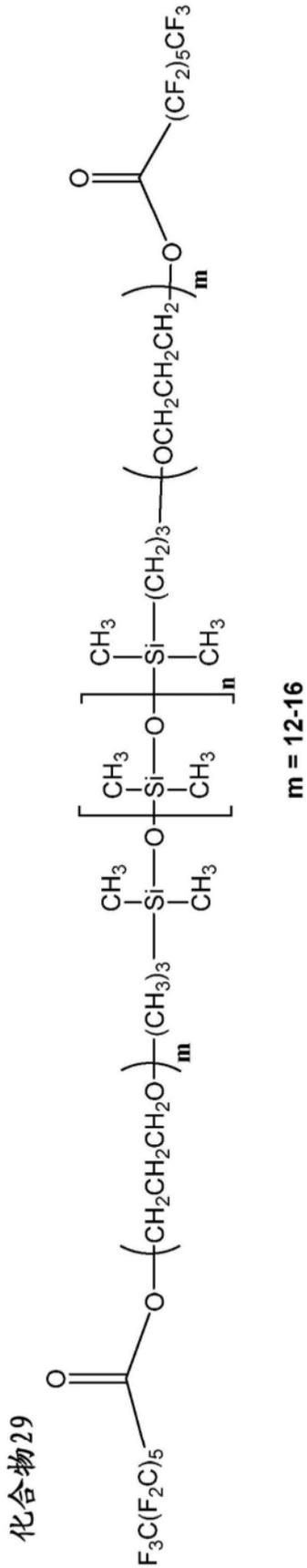


图22

化合物 30

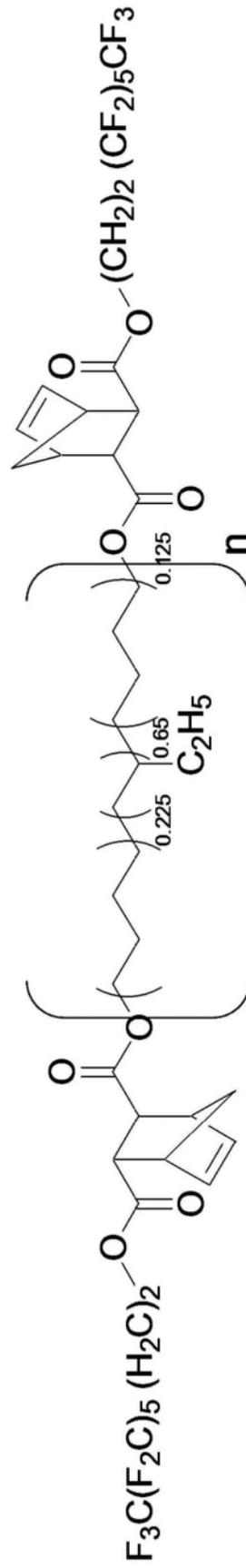


图23A

化合物31

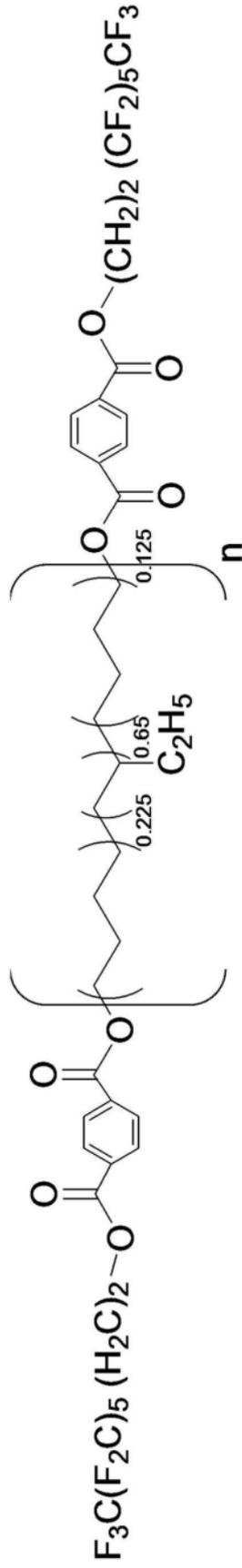


图23B

化合物32

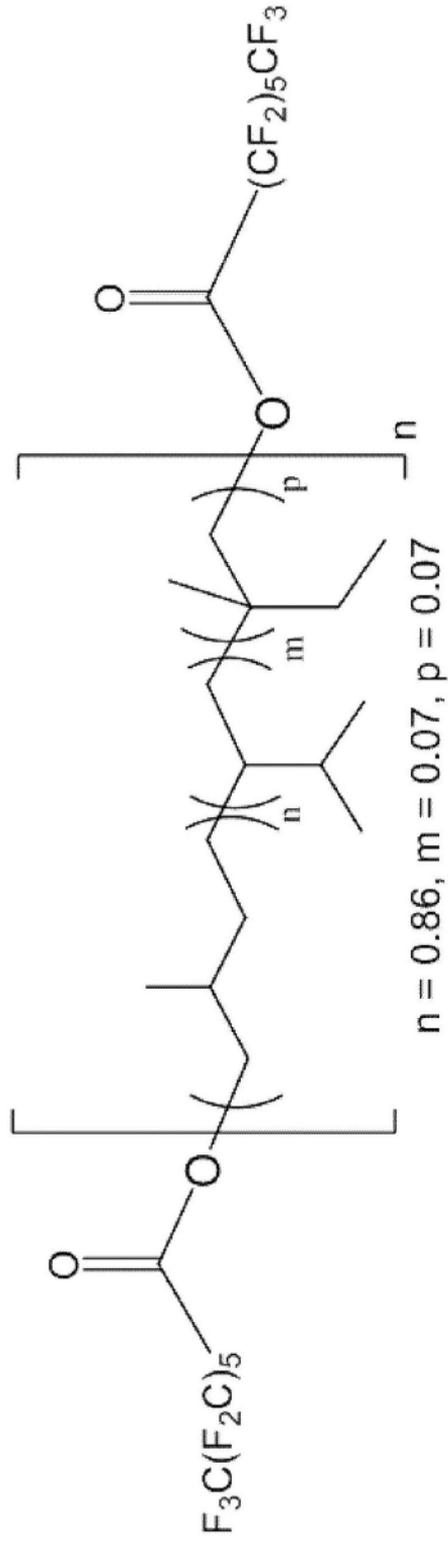


图24A

化合物 33

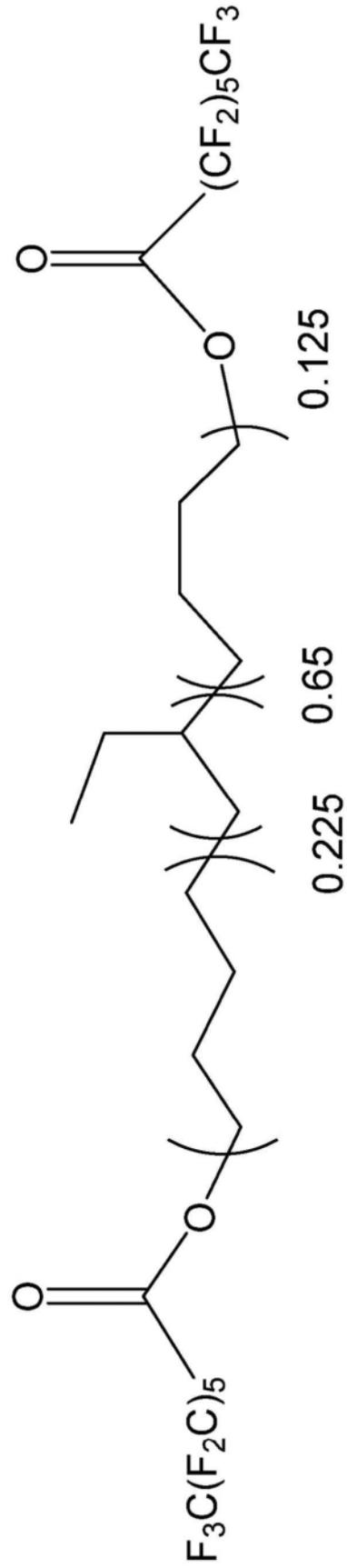


图24B

化合物 34

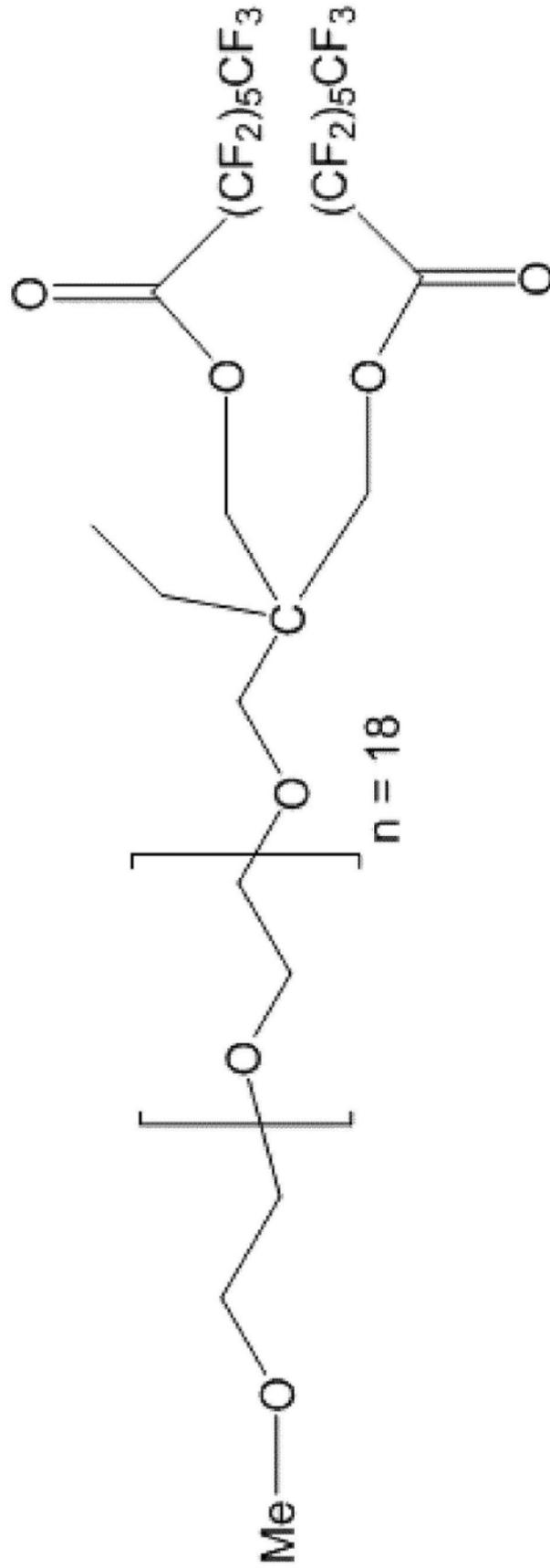


图25

化合物35

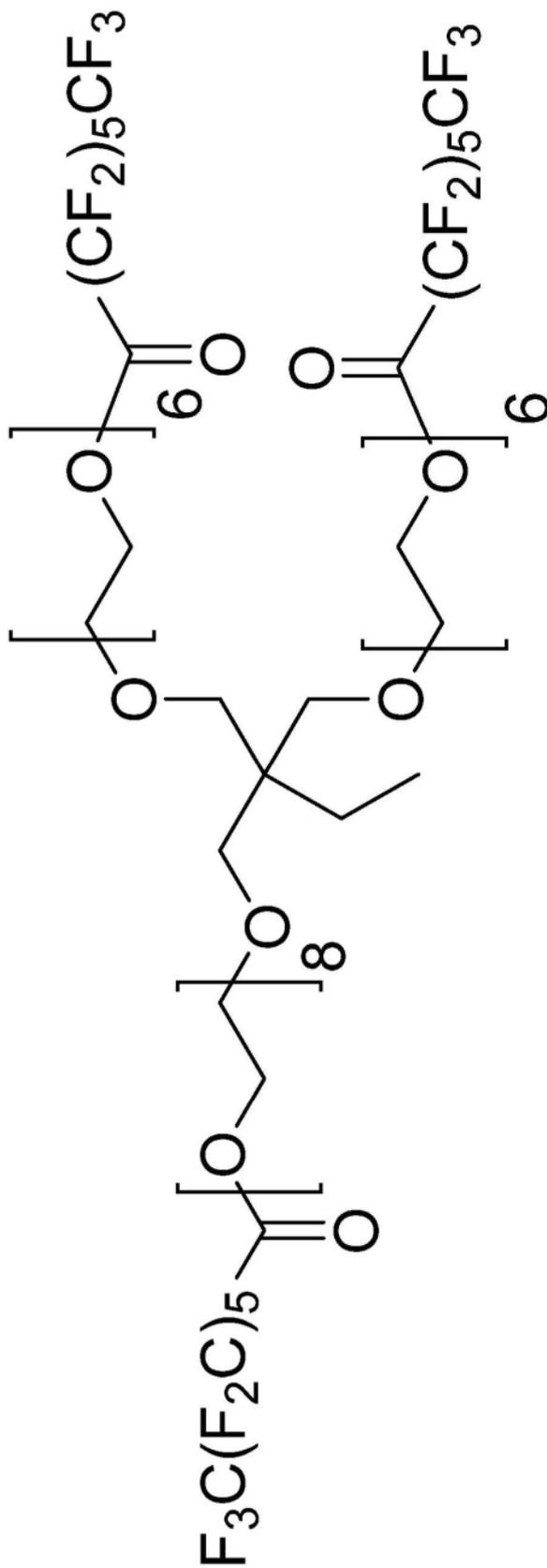


图26

化合物 36

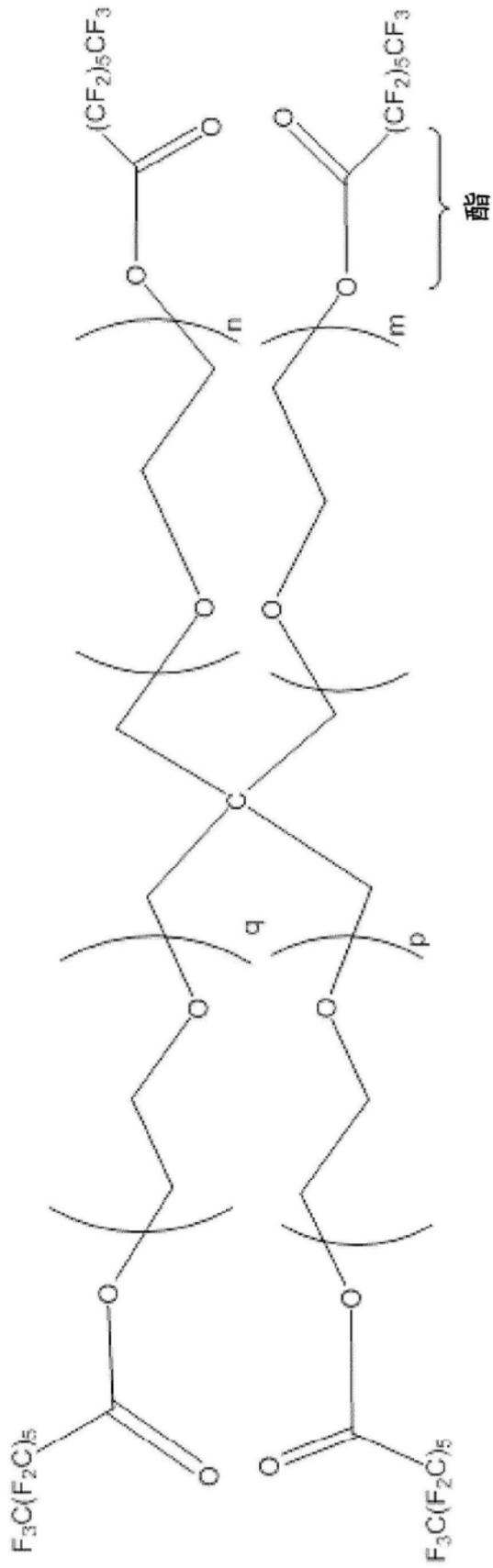


图27

化合物 37

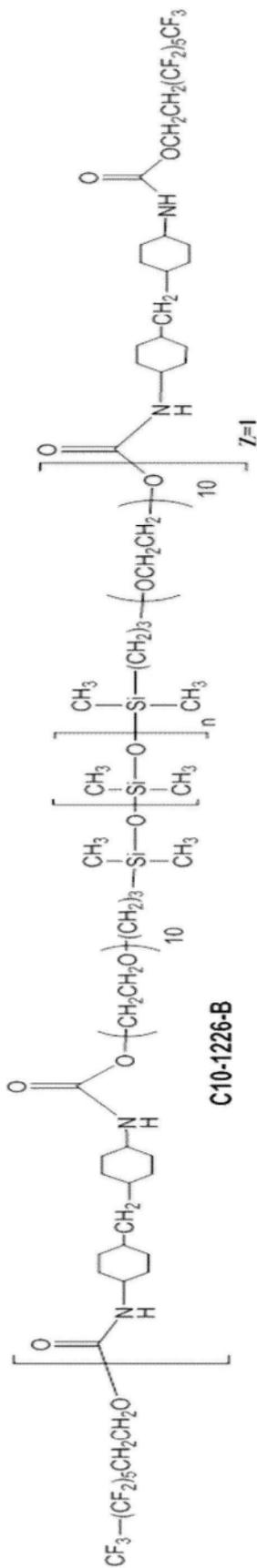


图28A

化合物 38

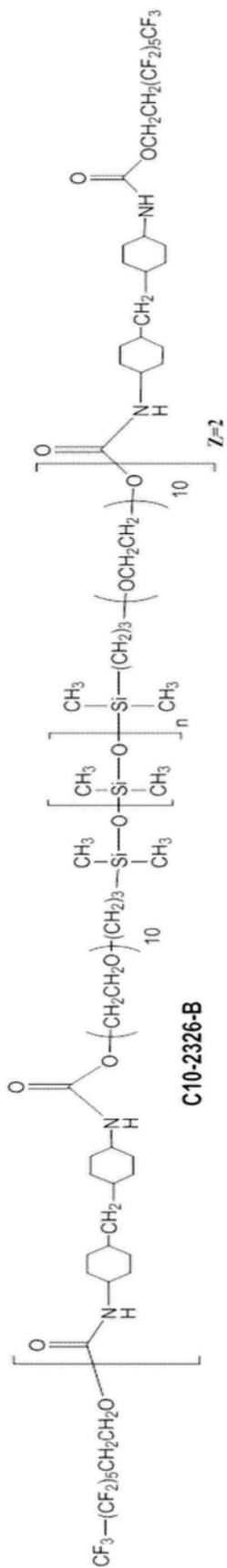
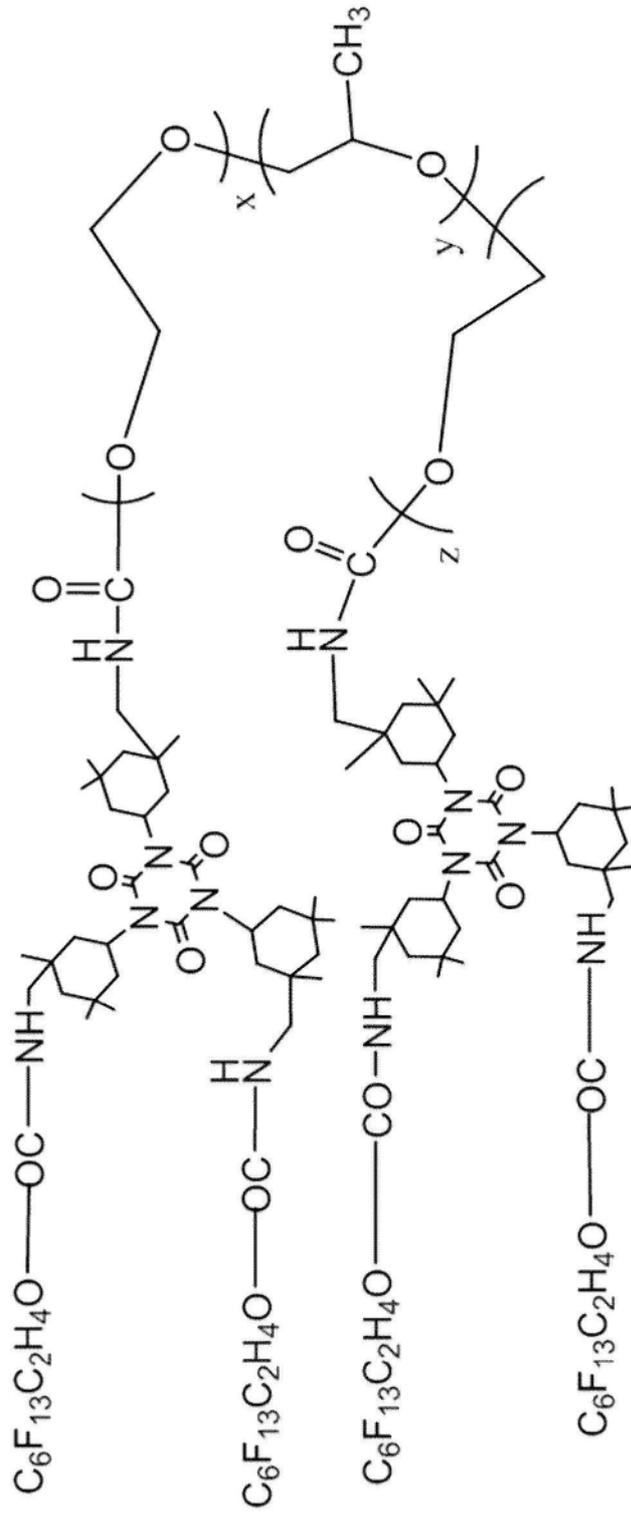


图28B

化合物39

二醇的MW = 8000 Da, PEG = 80%, PPG = 20%



PLN8K-1246E

图29

