



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **87934**

(13) **U**

(51) МПК

**C08G 63/12** (2006.01)

**C08G 63/685** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2013 10814**

(22) Дата подання заявки: **09.09.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.02.2014**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.02.2014, Бюл.№ 4**

(72) Винахідник(и):

**Варваренко Сергій Миколайович (UA),  
Самарик Володимир Ярославович (UA),  
Воронов Андрій Станіславович (UA),  
Носова Наталія Геріанівна (UA),  
Тарнавчик Ігор Тарасович (UA),  
Фігурка Наталія Володимирівна (UA),  
Дронь Ірина Анатоліївна (UA),  
Воронов Станіслав Андрійович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
"ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА",  
вул. Ст. Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)**

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОПОЛІЕСТЕРЕТЕРІВ ДВООСНОВНИХ ПРИРОДНИХ  $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТ**

(57) Реферат:

Спосіб одержання кополіестеретерів двоосновних природних  $\alpha$ -амінокислот включає взаємодію двоосновної N-захищеної амінокислоти та поліетердіолу-поліоксіетилену (ПЕГ) з утворенням дієстеру та його кополіконденсацію з утворенням кополіестеретеру та наступним видаленням захисних груп трифлуороцтовою кислотою в метилені хлористому. Як N-захищену амінокислоту використовують 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонову кислоту (Glu(Boc)), взаємодію проводять при мольному співвідношенні Glu(Boc):ПЕГ не менше як 1:2,2, та отримують дієстер. Кополіконденсують його за реакцією Стегліха з 2-(алканоїламіно)пентандіоновою кислотою (Glu-R) з одержанням кополіестеретеру.

**UA 87934 U**



Корисна модель належить до галузі хімії високомолекулярних сполук, а саме до способу одержання кополіестеретерів альтернативної будови з ліпофільними та гідрофільними фрагментами, що забезпечує їх амфіфільність, які відрізняються наявністю первинних аміногруп. Завдяки використанню похідних природних двоосновних  $\alpha$ -амінокислот -

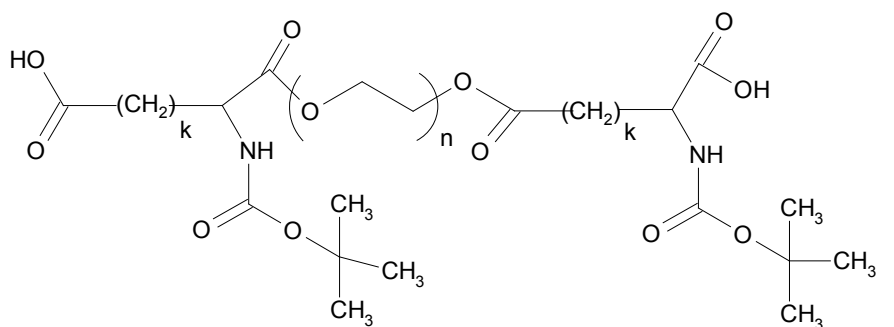
глутамінової/аспарагінової та поліетердіолів оксіетиленового ряду, як мономерних ланок для синтезу, отримані кополіестеретери є біосумісними і біодеградабельними. Такі полімери можуть бути використані при створенні нових типів засобів для інженерії тканин, а також для створення нових полімерних систем транспорту ліків з можливістю ковалентного приєднання по первинній аміногрупі молекул спейсорів, маркерів та діючої речовини ліків.

Відомий спосіб [Won C.Y. Novel biodegradable copolymers containing pendant amine functional groups based on aspartic acid and poly(ethyleneglycol) / C.Y. Won, C.C. Chu, J.D. Lee // Polymer.-1998. - №39(25). - P.6677-6681.] одержання кополіестеретерів природних двоосновних  $\alpha$ -амінокислот та поліетердіолів (ПЕГ). На першій стадії проводили поліконденсацію ангідриду N-карбоксібензил-захисної аспарагінової кислоти з ПЕГ при 403 K в присутності п-толуолсульфокислоти, як каталізатора. При цьому отримували низькомолекулярні кополіестеретери. Поліконденсацією в розплаві цих низькомолекулярних кополіестеретерів при 433 K в присутності тетраїзопропокситану, як каталізатора, отримували високомолекулярні кополіестеретери і після видалення захисної групи каталітичним гідрогенолізом на паладієвому каталізаторі отримували кополіестеретери з первинною аміногрупою.

До недоліків способу можна віднести проведення синтезу при високій температурі, що не дає можливості використовувати складні мономерні зв'язки у структурі молекули через можливість конкуруючого протікання реакцій неконтрольованої переестерифікації. Крім того, за цим способом нема можливості регулювати колоїдно-хімічні властивості отриманих кополіестеретерів, оскільки вони не містять фрагментів ліпофільної природи - після видалення захисної групи, отриманий кополіестеретер є водорозчинним і не має амфіфільних властивостей.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб одержання кополіестеретерів двоосновних природних  $\alpha$ -амінокислот, що включає взаємодію двоосновної N-захисної амінокислоти та поліетердіолу-поліоксіетилену (ПЕГ) з утворенням діестеру та його кополіконденсацію з утворенням кополіестеретеру та наступним видаленням захисних груп трифлуороцтовою кислотою в метилени хлористому. Отриманий кополіестер з первинними аміногрупами був випробуваний для зв'язування ДНК та доставки генів [Caracciolo P. C. Novel bioresorbable cationic polyester for gene delivery / P. C Caracciolo, F. Parra, G.A. Abraham [et. al.] // IX Simposio Argentino de Polimeros (SAP'2011), 15-18 denoviembre, 2011. Abstract Book.-2011.-P. 63.].

Але за цим способом взаємодією N-захисної піроглутамінової кислоти з поліетердіолом при мольному співвідношенні кислота:ПЕГ як 2:0,8, отримували діестер, який містить два фрагменти N-захисної глутамінової кислоти (Glu(Boc)), що визначає кінцеві карбоксильні групи діестеру формули:

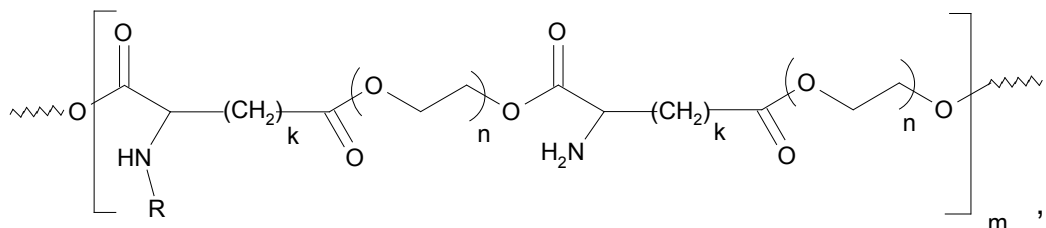


де  $k=2$ ,  
 $n=4$ .

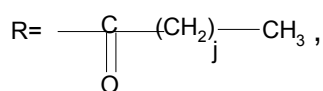
Кополіконденсацією діестеру як комономер з поліетердіолом - (ПЕГ200) та після видалення Вос-захисної групи отримували кополіестеретер, який містить первинну аміногрупу, але є водорозчинним і не має амфіфільних властивостей. Крім того, невисокі виходи кополіестеретеру, низька молярна маса та складна очистка не дозволяє за цим способом конструювати кополіестеретери складної архітектури з заданими властивостями.

В основу корисної моделі поставлена задача - створити спосіб одержання кополіестеретерів двоосновних природних  $\alpha$ -амінокислот, в якому використання нової двоосновної N-захисної амінокислоти з поліетердіолом (ПЕГ), що забезпечив би утворення діестеру з кінцевими

гідроксильними групами та його кополіконденсацію за новим механізмом з одержанням кополіестеретеру формули



де  $k=1$  або  $2$ ;  $n=2-25$ ,

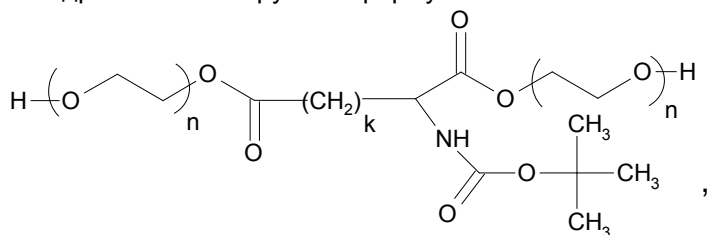


$j=1-16$ ,

5

з первинними аміногрупами та заданою альтернантною структурою складної будови і визначеними колоїдно-хімічними властивостями.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання кополіестеретерів двоосновних природних  $\alpha$ -амінокислот, що включає взаємодію двоосновної N-захищеної амінокислоти та поліетердіолу -поліоксіетилену (ПЕГ) з утворенням діестеру та його кополіконденсацію з утворенням кополіестеретеру та наступним видаленням захисних груп трифлуороцтовою кислотою в метилені хлористому, згідно з корисною моделлю, як N-захищену амінокислоту використовують 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонову кислоту Glu(Boc), взаємодію проводять при мольному співвідношенні Glu(Boc):ПЕГ не менше як 1:2,2, діестер отримують з кінцевими гідроксильними групами формули

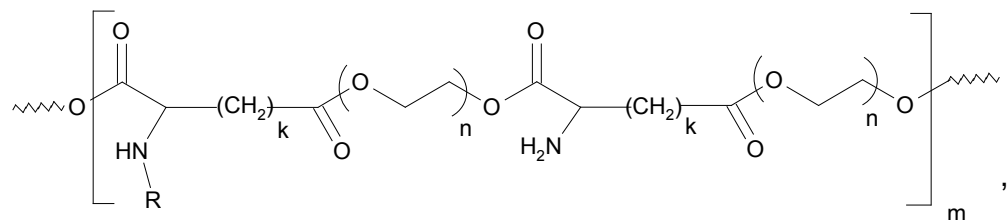


де  $k=1$  або  $2$ ;  $n=2-25$ ,

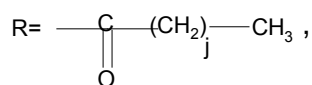
(1)

і кополіконденсують його за реакцією Стегліха з 2-(алканойламіно)пентандіонову кислоту (Glu-R) з одержанням кополіестеретеру

20



де  $k=1$  або  $2$ ;  $n=2-25$ ,



$j=1-16$ ,

(2)

з первинними аміногрупами.

Такий спосіб при мольному співвідношенні комономерів, близький до еквімольного (GluR:діестер=1:1,05), забезпечує отримання кополіестеретерів альтернантної будови, в яких кожна елементарна ланка складається з фрагменту N-захищеної амінокислоти Glu(Boc), у  
 5 якому після видалення захисної групи утворюється первинна аміногрупа, фрагменту N-алканолізахищеної двоосновної  $\alpha$ -амінокислоти GluR (кількість атомів вуглецю у алкільному фрагменті  $R=2-48$ ) з ліпофільними властивостями і гідрофільного фрагменту поліетердіолу (ПЕГ). Наявність у структурі макромолекули гідрофільних та ліпофільних фрагментів, що чергуються забезпечує амфіфільні властивості синтезованих кополіестеретерів та дозволяє  
 10 зміною молярної ваги поліетердіолу та величиною алкільного замісника у ліпофільному комомері регулювати їх колоїдно-хімічні властивості. Лабільний естерний зв'язок, що зв'язує фрагменти у кополіестеретері забезпечує його здатність до біодеградації, а аміногрупа дозволяє ковалентне приєднання молекул спейсорів, діючої лікарської речовини, фрагментів специфічної взаємодії для створення нових систем транспорту лікарських препаратів в живому  
 15 організмі, а також в інженерії тканин.

Для одержання кополіестеретерів природних двоосновних  $\alpha$ -амінокислот були використані:

N-захищені природні двоосновні амінокислоти 2-[(третбутоксикарбоніл)аміно]пентандіонова кислота (Glu-Boc) (Aldrich); 2-(алканоліаміно)пентадіонови кислоти (Glu-R), такі як 2-(гептадеканоїл-аміно)пентандіонова кислота (Glu-St), 2-(додеканоїл-аміно)пентандіонова  
 20 кислота (Glu-L) (Aldrich). Перед використанням сушили у вакуумі над фосфорним ангідридом до постійної ваги.

Трифлуороцтова кислота (TFA) (Aldrich). Використовували без додаткового очищення.

Поліетердіоли (ПЕГ) молярної ваги 100, 600, 1000 г/моль (Aldrich). Для очищення від домішок води до відповідного поліетердіолу (ПЕГ) додавали бензол та відганяли азеотропну  
 25 суміш бензол-вода. Залишки бензолу видаляли у вакуумі до постійної ваги.

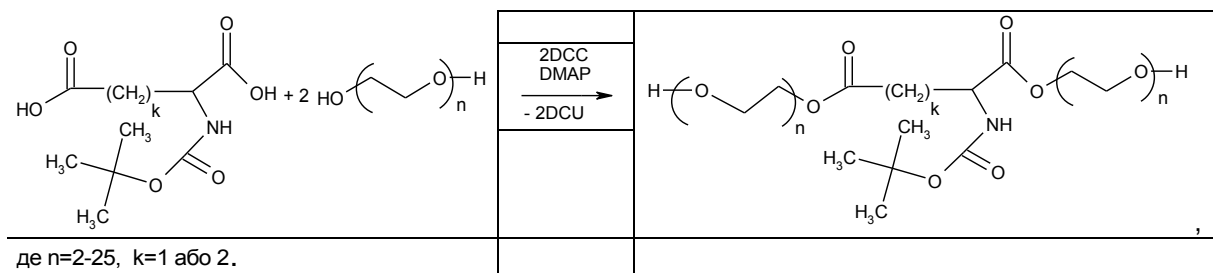
N, N'-дициклогексилкарбодіімід (ДЦК) (Aldrich); 4-Диметиламінопіридин (ДМАП), 99 % (Alfa Aesar). Використовували без додаткового очищення.

Метилен хлористий, бензол очищали за відомими методиками [Вайсберг А., Проскауэр Э., Риддис Д. и др. Органические растворители. - М.: Иностранная литература.-1976. -с. 285-286,  
 30 389]

Структуру отриманих мономерів та полімерів підтверджували ПМР спектроскопією. Молекулярну масу визначали гел'проникною хроматографією (GPC). Кількість первинних аміногруп визначали потенціометричним титруванням.

Суть корисної моделі пояснюється прикладами.

35 Приклад 1. Синтез діестеру 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-пентандіонової кислоти (Glu-Boc) та діетиленгліколю (ПЕГ-100) (ПЕГ-100-Glu-Boc-ПЕГ-100) проводили згідно з загальною реакцією



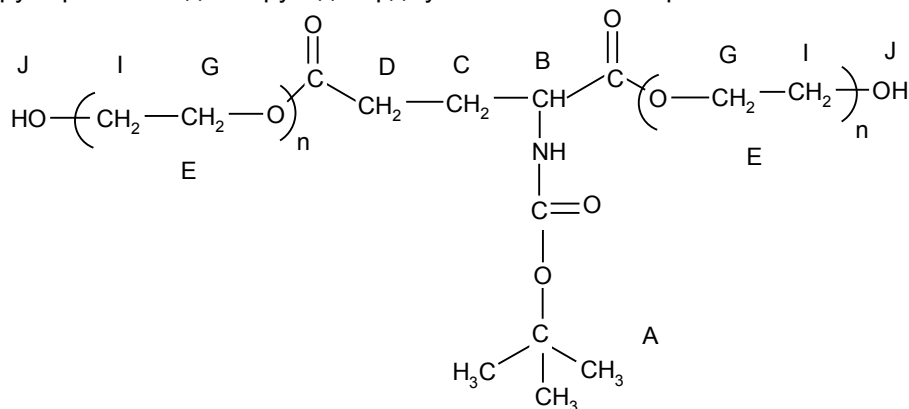
40 У двогорлий реактор об'ємом 250 мл, обладнаний крапельною лійкою та насадкою Діна-Старка зі зворотним холодильником, вносили 0,06 моль (15,1 г) 99,5 % GluBoc, 0,3 моль (31,8г) ПЕГ-100 і 70мл метилену хлористого. Реакційну суміш нагрівали до 318 К і через насадку Діна-Старка відбирали 30 мл азеотропної суміші для видалення води. Після охолодження до 278-280 К при перемішуванні повільно прикапували розчин дициклогексилкарбодіімиду 0,13 моль (27 г) в  
 45 25 мл метилену хлористого та розчин 4-диметиламінопіридину 0,02 моль (2,44 г) в 15 мл метилену хлористого. Реакційну суміш перемішували при температурі 288 К протягом 2-3 год., піднімали температуру до 308 К і витримували ще 3 години. По завершенні, реакційну масу фільтрували, а фільтрат упарювали. Висушений неочищений продукт розчиняли в 150-200 мл бензолу і промивали 5 разів по 30-40 мл насиченим розчином NaCl, підкисленим  
 50 хлороводневою кислотою до рН 2,5-3. Промитий від непрореагованого ПЕГ-100 бензольний розчин упарювали до об'єму 100 мл. Діестер з бензольного розчину екстрагували водою 5-6 разів об'ємом по 100 мл. Водні витяжки об'єднували і упарювали при 313 К. Сухий залишок

розчиняли в ацетоні, фільтрували від залишків солей і фільтрат упарювали. Отримували діестер ПЕГ-100 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонової кислоти (ПЕГ-100-Glu-Вос-ПЕГ-100) формули (1) при  $n=2$  в кількості 22,6 г. Вихід 88 %.

Приклад 2. Здійснювали аналогічно прикладу 1, але як діол використовували поліетердіол з молярною масою 600 г/моль (ПЕГ-600). Отримували діестер ПЕГ-600 в кількості 73,7 г 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонової кислоти ПЕГ-600-Glu-Вос-ПЕГ-600 формули (1) при  $n=13-14$ . Вихід 85 %.

Приклад 3. Здійснювали аналогічно прикладу 1, але як діол використовували поліетердіол з молярною масою 1000 г/моль (ПЕГ-1000). Отримали 110,4 г діестеру ПЕГ-1000 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонової кислоти ПЕГ-1000-Glu-Вос-ПЕГ-1000 формули (1) при  $n=22-23$ . Вихід 82 %.

Структуру отриманого діестеру підтверджували Н-ЯМР спектроскопією:



Таблиця 1

Віднесення сигналів протонів Н1-NMR-спектру в дейтероацетоні діестеру 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонової кислоти та ПЕГ 100

| Позн. | Зсув    | Тип | Віднесення                           | Фрагмент мономеру | Інтеграл | к-сть протонів у фрагменті |
|-------|---------|-----|--------------------------------------|-------------------|----------|----------------------------|
| A     | 1,41    | с   | $(H_3C)_3-C-O-C(=O)-NH-CH$           | Вос               | 8,96     | 9                          |
| B     | 4,6     | м   | $CH_2-CH(NH)-C(=O)-O-$               | Glu               | 1,00     | 1                          |
| C     | 1,9-2,0 | шм  | $-O-C(=O)-CH_2-CH_2-CH(NH)-C(=O)-O-$ | Glu               | 2,02     | 2                          |
| D     | 2,42    | м   | $-O-C(=O)-CH_2-CH_2-CH(NH)-C(=O)-O-$ | Glu, Glu          | 2,01     | 2                          |
| G     | 4,2-4,3 | м   | $-O-CH_2-CH_2-O-C(=O)-$              | PEG, PEG          | 3,98     | 4                          |
| E     | 3,65    | м   | $-CH_2-O-(CH_2-CH_2)_n-O-CH_2-$      | PEG               | 84,23    | 88                         |
| I     | 3,2     | м   | $-O-(CH_2-CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-OH$    | PEG               | 3,88     | 4                          |
| J     | 3,5     | ш   | $-O-(CH_2-CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-OH$    | PEG               | 2,11     | 2                          |

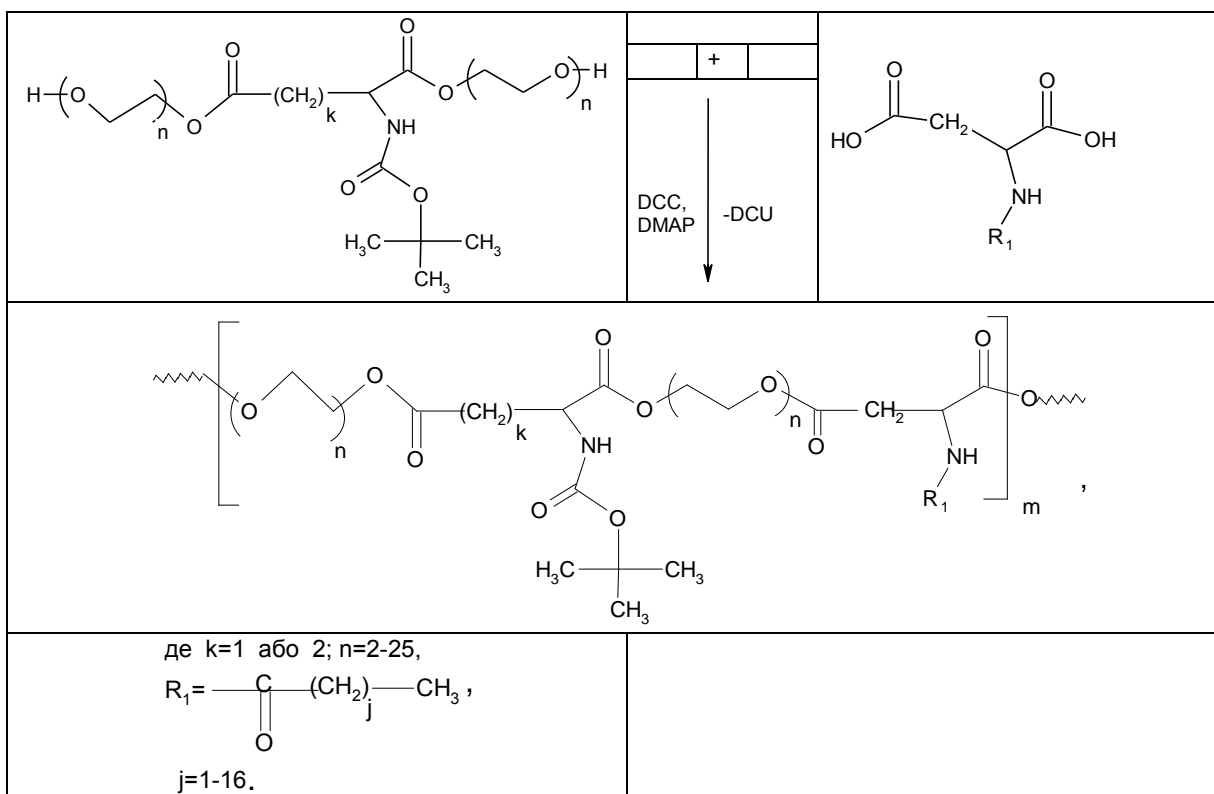
Продовження таблиці 1

|   |         |   |   |     |  |   |
|---|---------|---|---|-----|--|---|
| K | 6,3-6,5 | ш | $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---C---O---} \\   \quad \quad    \\ \text{NH} \quad \quad \text{O} \\   \end{array}$ | Glu |  | 1 |
|---|---------|---|---|-----|--|---|

Хороше узгодження між кількостями протонів, що відповідають формулі (1) та визначеними інтегралами їх сигналів у спектрі підтверджує структуру отриманого продукту.

5 Приклад 4.

Синтез кополіестеретеру здійснювали кополіконденсацією синтезованого дієстеру (приклад 1) ПЕГ-ЮО-Оіи-Вос-ПЕГ-ЮО (гідрофільний фрагмент) та 2-(гептадеканоїламіно)пентадіоновою кислотою (Glu-St) (ліпофільний фрагмент) як мономерів згідно з наступною загальною реакцією:

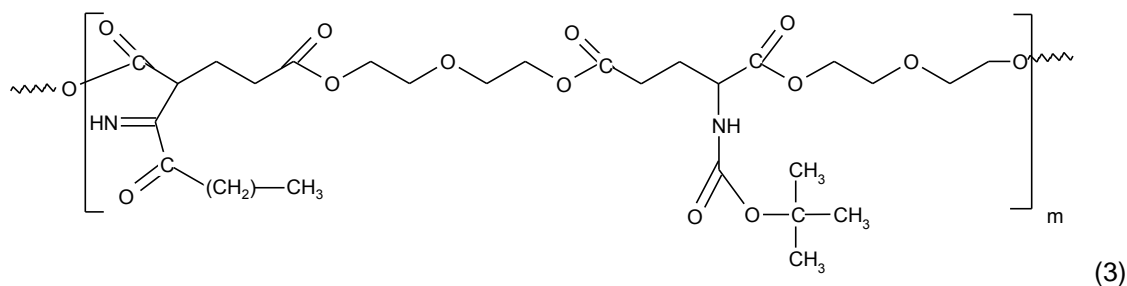


10

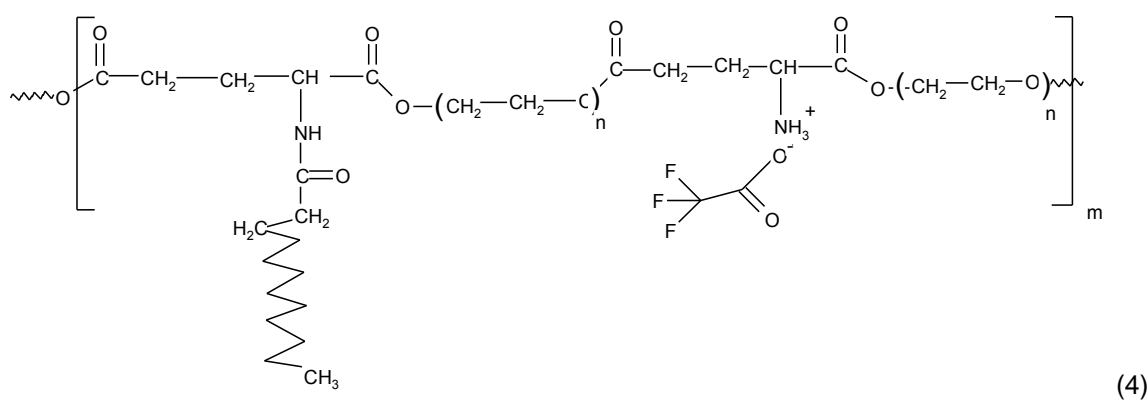
В двогорлий реактор об'ємом 50 мл, обладнаний крапельною лійкою та зворотним холодильником з хлоркальцієвою трубкою, вносили 0,005 моль (2,068 г) Glu-St та 0,0055 моль дієстеру діетиленгліколю 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонової кислоти ПЕГ-100-Glu-Вос-ПЕГ-100 формули 1 при n=2 (2,32 г) і 15 мл метилену хлористого. Реакційну масу охолоджували до 278-280 К і в реактор повільно протягом 45 хв прикапували розчин дициклогексилкарбодііміду 0,0055 моль (1,13 г) в 5 мл метилену хлористого та розчин 4-диметиламінопіридину 5,5·10<sup>-4</sup> моль (0,067 г) в 1 мл метилену хлористого. Реакційну суміш витримували при 288 К протягом 3 год., потім 3 години при 308 К. Реакційну масу охолоджували і фільтрували, а фільтрат упарювали. Для очищення висушений залишок розчиняли в бензолі, створюючи ≈ 10 %-й розчин і промивали насиченим розчином NaCl. Після упарювання бензолу та сушіння над фосфорним ангідридом у вакуумі отримували 3,35 г кополіестеретеру формули (3). Вихід 76,3 %.

15

20



Для видалення третбутилоксикарбонільної (Вос-) захисної групи зі складу полімеру 2 г сухого поліестеретеру розчиняли у 10 мл 50 %-го розчину трифлуороцтової кислоти в метилені хлористому. Розчин перемішували протягом 2 год. і упарювали розчинник у вакуумі. Висушений поліестеретер розчиняли в метилені хлористому і осаджували в гексан. Переосадження повторювали двічі. Продукт сушили до постійної ваги і отримували кополіестеретер з первинною аміногрупою у вигляді солі трифлуороцтової кислоти - [ПЕГ-100-Glu-NH<sub>2</sub>+(TFA)-ПЕГ-100-Glu-St]m. Одержували 1,72 г кополіестеретеру формули (4). Вихід 85 %.



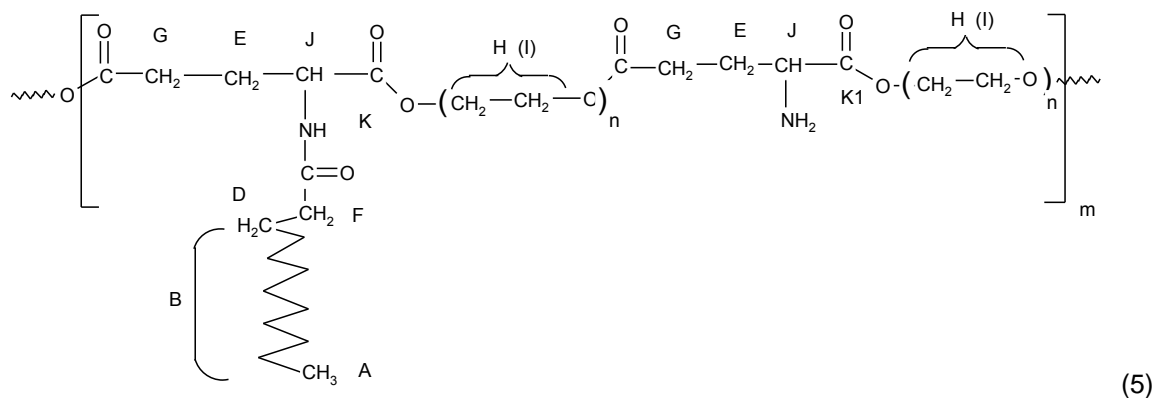
#### Приклад 5.

Здійснювали аналогічно прикладу 4, але як діол використовували діестер на основі поліетердіолу ПЕГ-600 та 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонової кислоти ПЕГ600-Flu-Вос-ПЕГ600 формули (4 при n=12-13). Отримували 8,3 г кополіестеретеру. Вихід 70 %.

#### Приклад 6.

Здійснювали аналогічно прикладу 4, але як діол використовували діестерну основу поліетердіолу ПЕГ-1000 та 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонової кислоти ПЕГ1000-Glu-Вос-ПЕГ1000 формули (4 при n=22-23), а як дикислоти 2-[додеканоїламіно]-пентандіонову. Отримували 9,51 г кополіестеретеру. Вихід 68 %.

Для вивільнення аміногрупи з її сольової форми (приклади 4-6) кополіестеретер розчиняли в хлороформі насичували осушеним аміаком і після відділення аміачної солі трифлуороцтової кислоти фільтруванням, упарення фільтрату та сушіння у вакуумі до постійної маси практично кількісно одержували кополіестеретери з первинною аміногрупою.





Таблиця 2

Віднесення сигналів протонів  $^1\text{H}$ -NMR-спектра в дейтероацетоні кополіестеретеру 2-[додеканоїламіно]пентандіонової кислоти (GluL) та ПЕГ 1000 з первинною аміногрупою, елементарна ланка якого відповідає формулі (5)

| Позн. | Зсув    | Тип | Віднесення  | Фрагмент | Інтеграл | Кількість протонів у фрагменті |
|-------|---------|-----|---|----------|----------|--------------------------------|
| A     | 0,87    | т   | $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$   | Lauroyl  | 1,00     | 3                              |
| B     | 1,24    | м   | $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2-$   | Lauroyl  | 5,3      | 16                             |
| C     | 1,41    | с   | $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-$   | Boc      | 0,2      | 0                              |
| D     | 1,61    | м   | $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{NH}-$  | Lauroyl  | 0.70     | 2                              |
| E     | 1,9-2,0 | шм  | $-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{O}-$ | Glu, Glu | 1,41     | 4                              |
| F     | 2,20    | м   | $(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{NH}-$   | Lauroyl  | 0.68     | 2                              |
| G     | 2,42    | м   | $-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{O}-$ | Glu, Glu | 1.40     | 4                              |
| H     | 3,65    | м   | $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-$   | PEG      | 31,8     | 96                             |
| I     | 4,2-4,3 | м   | $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-$  | PEG      | 2,69     | 8                              |
| J     | 4,6     | м   | $-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{O}-$   | Glu      | 0,69     | 2                              |
| K     | 6,5-6,8 | ш   | $-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{O}-$   | Glu      |          | 1                              |
| K1    | 6,8-7,0 | ш   | $-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_3^+}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{O}-$   | Glu      |          | 1                              |

Таблиця 3

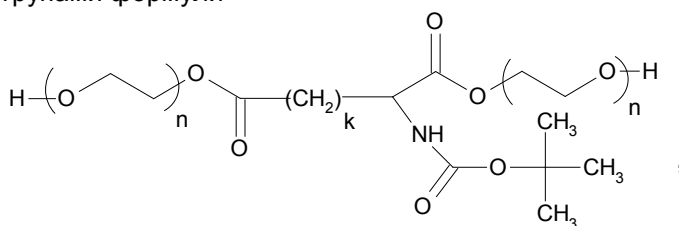
## Характеристики поліестеретерів, отриманих у прикладах 4-6

| № Прикладу | Поліестеретер (ф-ла 5)                                      | Кінцеві групи | Вміст аміногруп % | Молярна маса поліестеретеру (GPC), г/моль | Ступінь поліконденсації |
|------------|---|---------------|-------------------|---|-------------------------|
| 4          | [ПЕГ-100-Glu-NH <sub>2</sub> -ПЕГ-100-Glu-St] <sub>m</sub>  | -ОН           | 2,2               | 12050                                     | 78                      |
| 5          | [ПЕГ-600-Glu-NH <sub>2</sub> -ПЕГ-600-Glu-St] <sub>m</sub>  | -ОН           | 0,89              | 10500                                     | 22                      |
| 6          | [ПЕГ-1000-Glu-NH <sub>2</sub> -ПЕГ-1000-Glu-L] <sub>m</sub> | -ОН           | 0,6               | 7500                                      | 12                      |

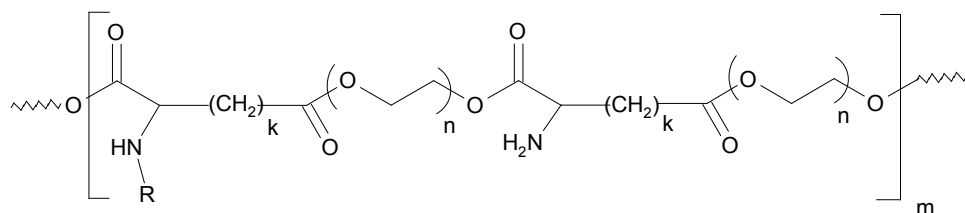
Вміст аміногруп встановлений потенціометричним титруванням становить від 2,2 % у кополіестеретері, отриманому в прикладі 4 до 0,6 % у поліестеретері, отриманому у прикладі 6, що добре узгоджується з їх вмістом у кожній елементарній ланці кополіестеретеру формула (2).

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

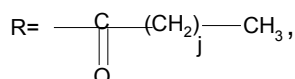
Спосіб одержання кополіестеретерів двоосновних природних α-амінокислот, що включає взаємодію двоосновної N-захищеної α-амінокислоти та поліетердіолу-поліоксіетилену (ПЕГ) з утворенням діестеру та його кополіконденсацію з утворенням кополіестеретеру та наступним видаленням захисних груп трифлуороцтовою кислотою в метилені хлористому, який відрізняється тим, що як N-захищену α-амінокислоту використовують 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пентандіонову кислоту (Glu(Boc)), взаємодію проводять при мольному співвідношенні Glu(Boc):ПЕГ не менше як 1:2,2, діестер отримують з кінцевими гідроксильними групами формули



де k=1 або 2; n=2-25,  
і кополіконденсують його за реакцією Стегліха з 2-(алканоліаміно)пентандіонову кислоту (Glu-R) з одержанням кополіестеретеру



де k=1 або 2; n=2-25,



j=1-16,  
з первинними аміногрупами.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна  
ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601