



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 275 724**

(51) Int. Cl.:

C08G 69/44 (2006.01)

C08G 18/42 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

C08L 75/06 (2006.01)

C08L 77/12 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01966509 .0**

(86) Fecha de presentación : **30.08.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1313794**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

(54) Título: **Copoliéster amidas y copoliéster uretanos funcionales biodegradables y elastómeros.**

(30) Prioridad: **30.08.2000 US 651338**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

(73) Titular/es:
CORNELL RESEARCH FOUNDATION, Inc.
20 Thornwood Drive, Suite 105
Ithaca, New York 14850, US

(72) Inventor/es: **Chu, Chih-Chang y**
Katsarava, Ramaz

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Copoliéster amidas y copoliéster uretanos funcionales biodegradables y elastómeros.

5 Antecedentes de la invención

Aunque potencialmente ofrecen muchas ventajas debido a su “naturaleza orgánica”, los poli(α -aminoácidos) convencionales poseen muchas propiedades físicas, químicas y de biodegradación no deseables. Por ejemplo, las propiedades biológicas y materiales de los poli(α -aminoácidos) convencionales no pueden variarse dentro de un amplio
10 margen. Además, las síntesis de muchos poli(α -aminoácidos) convencionales es difícil y costosa.

De acuerdo con ello, se ha concentrado una considerable cantidad de atenciones sobre el reemplazo del ligamiento amida (péptido) en los poli(α -aminoácidos) convencionales con una diversidad de uniones no amida con el fin de proporcionar nuevos sistemas polímeros que estén basados en α -aminoácidos. Una clase de polímeros derivados de
15 α -aminoácidos son los poliisopéptidos (también conocidos como pseudo-poli(aminoácidos)), los cuales pertenecen a los polímeros de heterocadena del tipo XY. Usualmente, los poliisopéptidos están formados mediante el ligamiento de α -aminoácidos trifuncionales en las cadenas principales. Sin embargo, se han realizado relativamente pocos intentos para sintetizar poliisopéptidos. Por ejemplo, Sekiguchi y otros, han obtenido poli- β -(α -alquil-L-aspartato) mediante la polimerización por apertura del anillo de β -lactamas. Véanse, Rodríguez-Galán, A. y otros, *Makromol. Chem.,*
20 *Macromol. Symp.*, vol. 6, pág. 277, (1986) y Vives, J. y otros, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, vol. 10, (nº. 1), pág. 13, (1989). Una característica limitante principal de los poliisopéptidos es que las modificaciones estructurales están limitadas únicamente a variaciones químicas en el resto N-acilo del poliisopéptido. Este estrecho margen de modificación química ha dado como resultado un estrecho margen no deseado de propiedades materiales de estos polímeros.

Otra clase de polímeros derivados de α -aminoácidos son polímeros bioanálogos basados en aminoácidos (AABBP), los cuales pertenecen a los polímeros de heterocadena XX-YY. Fundamentalmente, los AABBP se obtienen mediante la policondensación de XX (un tipo de monómero que tiene dos grupos funcionales X) e YY (otro tipo de monómero que tiene dos grupos funcionales Y). Los AABBP no son poliaminoácidos o pseudo-poliaminoácidos puros, puesto que incluyen restos de otros tipos de monómeros (p. ej., ácidos dicarboxílicos y dioles).
25

Una clase de AABBP son los poli(éster ureas) (PEUs), los cuales se preparan a partir de monómeros bis- α -aminoacil diol. El primer intento de usar bis- α -aminoacil(fenilalanil) diol para la preparación de polímeros semi-fisiológicos, bioabsorbibles, similar al poli(éster urea), fue realizado por Huang y otros. Huang, S.J. y otros, *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 23, (nº. 2), pág. 429, (1979). Únicamente pudieron prepararse por esta vía PEUs de bajo peso molecular, conteniendo propiedades materiales limitadas.
30

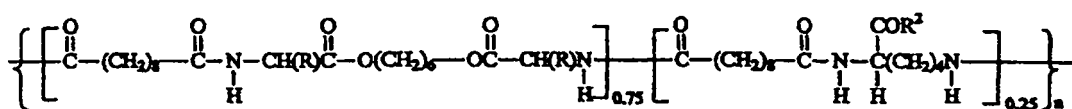
Igualmente, Lipatova y otros, han sintetizado poli(éster uretano ureas) semi-fisiológicas a partir de bis-L-fenilalanil dioles, dioles, y diisocianatos. Lipatova, T.E. y otros, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, vol. 251, (nº. 2), pág. 368, (1980) y Gladys, I.I. y otros, *Vysokomol. Soed.*, vol. 31B, (nº. 3), pág. 196, (1989). Sin embargo, no se aporta información sobre la síntesis del material de partida (p. ej., α -diamino diésteres).
40

Yoneyama y otros, han reportado la síntesis de PEUs semi-fisiológicos de alto peso molecular mediante la interacción de α -diamino-diésteres libres con diisocianatos no fisiológicos. Yoneyama, M. y otros, *Polym. Prepr. Jpn.*, vol. 43, (nº. 1), pág. 177, (1994). Contrariamente a Huang y otros (Huang, S.J. y otros, *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 23, (nº. 2), pág. 429, (1979)), en algunos casos se obtuvieron PEUs de alto peso molecular. A la vista de estos datos preliminares, sigue existiendo una necesidad creciente de nuevos polímeros basados en α -aminoácidos que posean un amplio margen de propiedades físicas, químicas y de biodegradación.
45

50 Sumario de la invención

La presente invención proporciona polímeros que están basados en α -aminoácidos. En contraste con los poli(α -aminoácidos) convencionales, los polímeros de la presente invención (p. ej., copoliéster amidas y copoliéster uretanos funcionales, elastómeros) poseen propiedades físicas, químicas y de biodegradación ventajosas. Por ejemplo, los polímeros de la presente invención poseen propiedades de biodegradación adecuadas (por ciento de pérdida de peso) bajo condiciones variantes (véase, Tabla III). La hidrólisis de los polímeros puede ser catalizada por hidrolasas (p. ej., tripsina, α -quimotripsina, lipasa, etc.). Como tales, los polímeros pueden usarse como vehículos para la inmovilización covalente (unión) de diversos medicamentos y otras sustancias bioactivas. Además, las proporciones de biodegradación catalizadas por enzima del polímero de la presente invención pueden cambiarse variando la composición del polímero (p. ej., relación *l/p*) y/o la naturaleza de los grupos funcionales (p. ej., ácidos dicarboxílicos, dioles, o α -aminoácidos).
55
60

La presente invención proporciona igualmente un polímero de fórmula (VII):



(VII)

en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

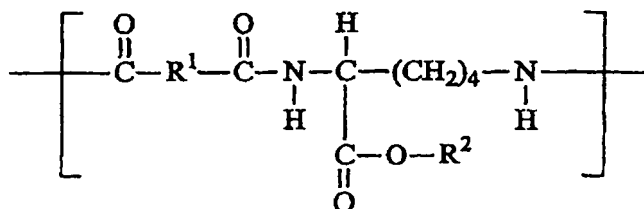
cada R¹ es independientemente alquileo(C₂-C₂₀);

cada R² es independientemente hidrógeno, o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆); y

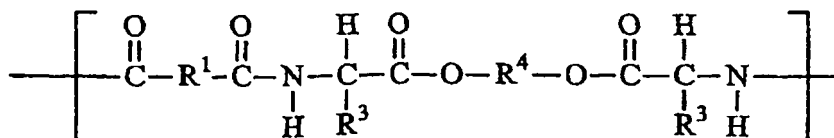
cada R⁴ es independientemente alquileo(C₂-C₂₀);

que comprende una o más subunidades de la fórmula (I):



(I)

y una o más subunidades de la fórmula (II):



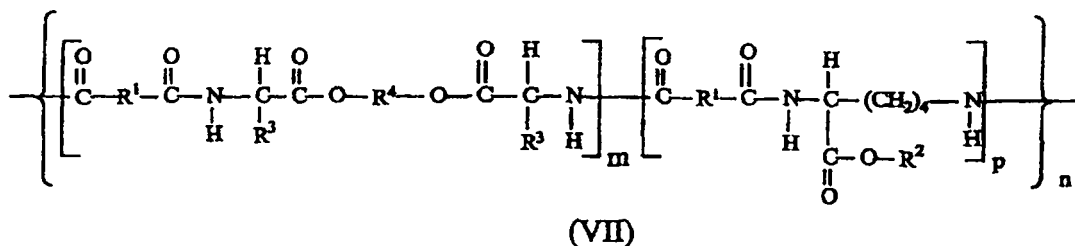
(II)

en la que:

el número combinado de subunidades (I) y (II) es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150.

Específicamente, cada R¹ puede ser independientemente (CH₂)₄, (CH₂)₈, o (CH₂)₁₂; R² puede ser independientemente hidrógeno o bencilo; cada R³ puede ser independientemente *iso*-butilo o bencilo; y R⁴ puede ser independientemente (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈, o (CH₂)₁₂.

La presente invención proporciona igualmente un polímero de fórmula (VII):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

cada R^1 es independientemente alquileno($\text{C}_2\text{-C}_{20}$);

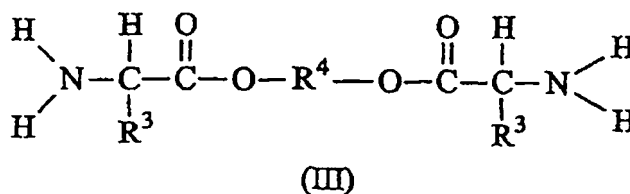
cada R^2 es independientemente hidrógeno o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$);

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); y

cada R^4 es independientemente alquileno($\text{C}_2\text{-C}_{20}$).

Específicamente, cada R^1 puede ser independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$; cada R^2 puede ser independientemente hidrógeno o bencilo; cada R^3 puede ser independientemente *iso*-butilo o bencilo; cada R^4 puede ser independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$; $p/(p+m)$ puede ser aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1; y $m/(p+m)$ puede ser aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

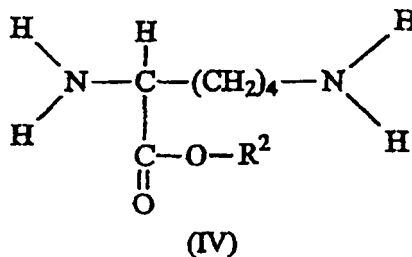
La presente invención proporciona igualmente un polímero de fórmula (VII) formado a partir de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



en la que:

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); y

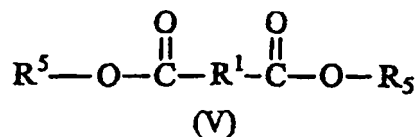
R^4 es independientemente alquileno($\text{C}_2\text{-C}_{20}$); o una sal adecuada del mismo; y una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (IV):



en la que:

R^2 es independientemente hidrógeno, o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); o una sal adecuada del mismo; y

una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (V):



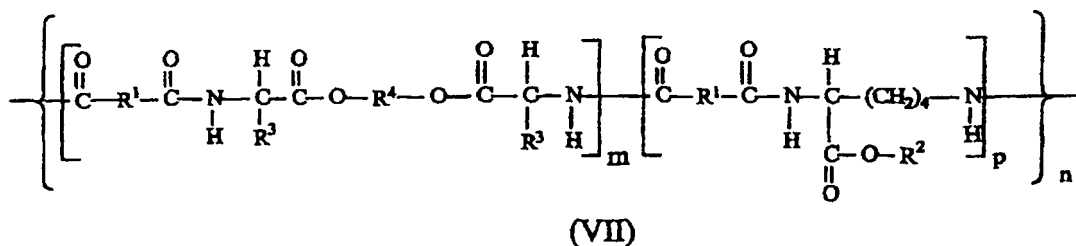
en la que:

R^1 es independientemente alquileo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$); y

cada R^5 es independientemente arilo($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), opcionalmente substituido con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi.

Específicamente, R^1 puede ser independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$; R^2 puede ser independientemente hidrógeno o bencilo; cada R^3 puede ser independientemente *iso*-butilo o bencilo; R^4 puede ser independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$; cada R^5 puede ser independientemente p-nitrofenilo; el compuesto de fórmula (III) puede ser la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de un bis-(L- α -aminoácido)- α,ω -alquileo diéster; el compuesto de fórmula (IV) puede ser la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster; y el compuesto de fórmula (V) puede ser adipato de di-p-nitrofenilo, sebacinato de di-p-nitrofenilo, o dodecildicarboxilato de di-p-nitrofenilo.

La presente invención proporciona igualmente un procedimiento para la preparación de un polímero de fórmula (VII):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

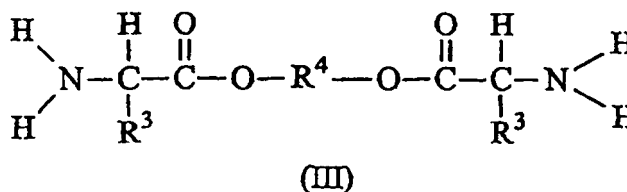
cada R^1 es independientemente alquileo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$);

cada R^2 es independientemente hidrógeno, o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$);

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alqueno($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino($\text{C}_2\text{-C}_6$), o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); y

cada R^4 es independientemente alquileo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$);

que comprende la puesta en contacto de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



o una sal adecuada del mismo; y

ES 2 275 724 T3

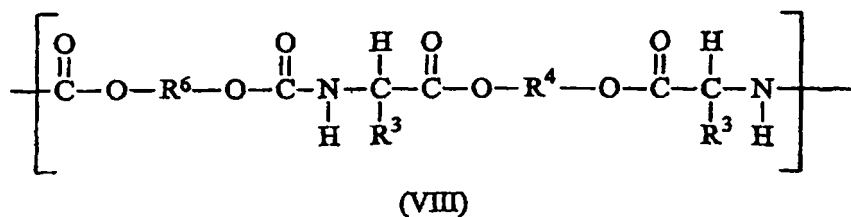
cada R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6);

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

cada R^4 es independientemente alqueno(C_2-C_{20}); y

cada R^6 es independientemente alqueno(C_2-C_{20}) o alquilo(C_2-C_8)alquilo(C_2-C_{20});

que comprende una o más subunidades de la fórmula (VIII):



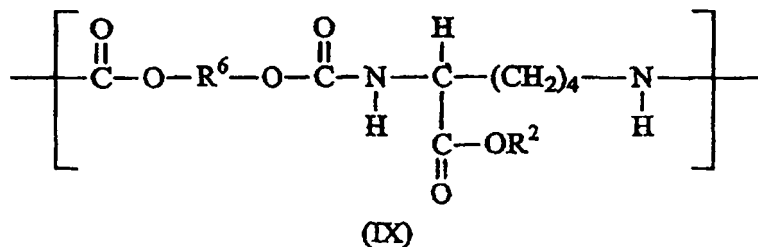
en la que:

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

R^4 es independientemente alqueno(C_2-C_{20});

R^6 es independientemente alqueno(C_2-C_{20}) o alquilo(C_2-C_8)alqueno(C_2-C_{20}); y

uno o más substituyentes de la fórmula (IX):



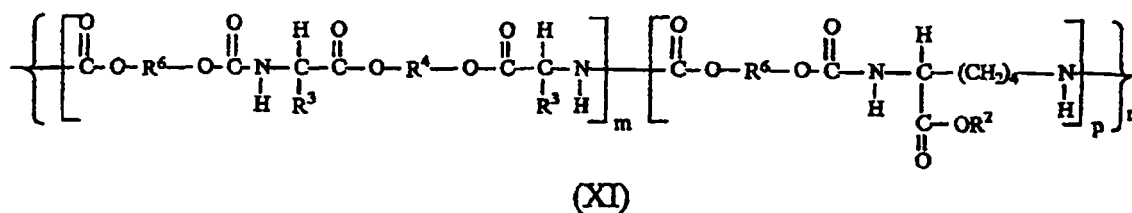
en la que:

el número total de subunidades (VIII) y (IX) es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6).

Específicamente, R^2 puede ser independientemente hidrógeno o bencilo; cada R^3 puede ser independientemente *iso*-butilo o bencilo; R^4 puede ser independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$; y R^6 puede ser independientemente $(\text{CH}_2)_3$ o $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$.

La presente invención proporciona igualmente un polímero de fórmula (XI):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

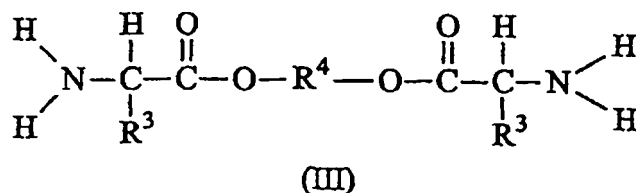
cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R^4 es independientemente alqueno(C₂-C₂₀); y

cada R^6 es independientemente alqueno(C₂-C₂₀) o alquilo(C₂-C₈)alqueno(C₂-C₂₀).

Específicamente, cada R^2 puede ser independientemente hidrógeno o bencilo; cada R^3 puede ser independientemente *iso*-butilo o bencilo; cada R^4 puede ser independientemente (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈, o (CH₂)₁₂; cada R^6 puede ser independientemente (CH₂)₃ o (CH₂)₂-O-(CH₂)₂; p/(p+m) puede ser aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1; y m/(p+m) puede ser aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

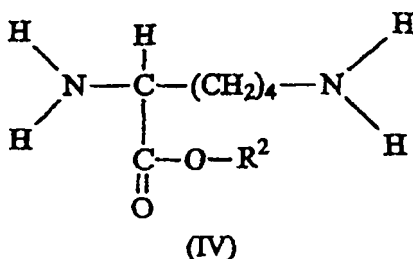
La presente invención proporciona igualmente un polímero de fórmula (XI) formado a partir de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



en la que:

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆); y

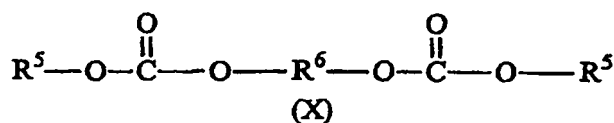
R^4 es independientemente alqueno(C₂-C₂₀); o una sal adecuada del mismo; y una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (IV):



en la que:

R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆); o una sal adecuada del mismo; y

una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (X):



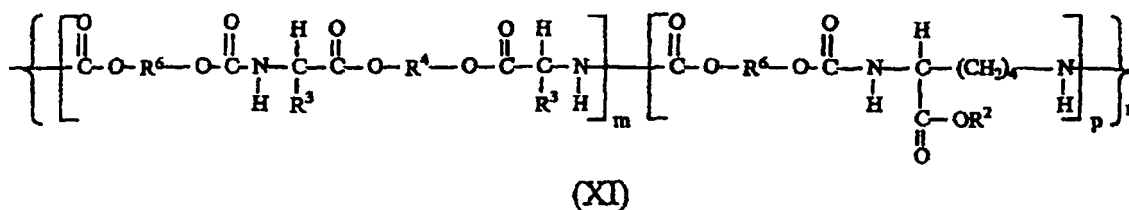
en la que:

cada R^5 es independientemente arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente substituido con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

R⁶ es independientemente alquilenos(C₂-C₂₀) o alquilo(C₂-C₈)alquilenos(C₂-C₂₀).

Específicamente, R² puede ser independientemente hidrógeno o bencilo; cada R³ puede ser independientemente *iso*-butilo o bencilo; R⁴ puede ser independientemente (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈, o (CH₂)₁₂; cada R⁵ puede ser independientemente p-nitrofenilo; R⁶ puede ser independientemente (CH₂)₃ o (CH₂)₂-O-(CH₂)₂; el compuesto de fórmula (III) puede ser la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de un bis-(L- α -aminoácido)- α,ω -alquileno diéster; el compuesto de fórmula (IV) puede ser la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster; el compuesto de fórmula (X) puede ser 1,3-bis(4-nitrofenoxicarboniloxi)propano; o 2,2'-bis-4-nitrofenoxicarboniloxi etil éter; p/(p+m) puede ser aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1; y m/(p+m) puede ser aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

La presente invención proporciona igualmente un procedimiento para la preparación de un polímero de fórmula (XI):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

cada R² es independientemente hidrógeno o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

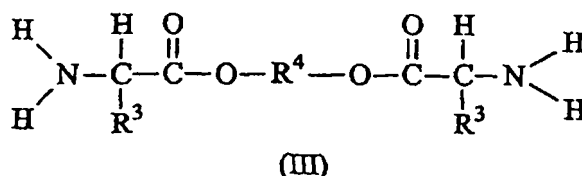
cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R⁴ es independientemente alquileo(C₂-C₂₀);

cada R⁵ es independientemente arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente substituido con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

cada R⁶ es independientemente alquileno(C₂-C₂₀) o alquilo(C₂-C₈)alquile-no(C₂-C₂₀);

que comprende la puesta en contacto de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



o una sal adecuada del mismo; y

del medicamento a través de uno de los enlaces siguientes: -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -N(R)-, o C-C; en donde cada R es independientemente H o alquilo(C₁-C₆).

Un resto del polímero puede estar ligado a un resto del medicamento, a través de un ligador. El ligador puede separar el resto del polímero y el resto del medicamento por una longitud de aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 200 angstroms, inclusive. El resto del polímero puede ligarse al ligador y el ligador puede ligarse al resto del medicamento, independientemente, a través de un enlace amida, éster, éter, amino, cetona, tioéter, sulfinilo, sulfonilo, disulfuro, o uno directo. El resto del polímero puede ligarse al ligador y el ligador puede ligarse al resto del medicamento, independientemente, a través de uno de los enlaces siguientes: -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -N(R)-, o C-C; en donde cada R es independientemente H o alquilo(C₁-C₆). El ligador puede ser un radical divalente de la fórmula W-A-Q, en donde A es alquilo(C₁-C₂₄), alqueni(C₂-C₂₄), alquini(C₂-C₂₄), cicloalquilo(C₃-C₈), o arilo(C₆-C₁₀), en donde W y Q son cada uno independientemente -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -N(R)-, C(=O)-, o un enlace directo; en donde cada R es independientemente H o alquilo(C₁-C₆). El ligador puede ser un radical 1,ω-divalente formado a partir de un péptido o un aminoácido. El péptido puede comprender 2 hasta aproximadamente 25 aminoácidos. El péptido puede ser poli-L-lisina, ácido poli-L-glutámico, ácido poli-L-aspartico, poli-L-histidina, poli-L-ornitina, poli-L-serina, poli-L-treonina, poli-L-tirosina, poli-L-leucina, poli-L-lisina-L-fenilalanina, poli-L-arginina, o poli-L-lisina-L-tirosina.

El uno o más medicamentos pueden ser cada uno independientemente: un polinucleótido, polipéptido, oligonucleótido, agente para terapia de genes, análogo nucleótido, análogo nucleósido, ácido polinucleico trampa, anticuerpo terapéutico, abciximab, agente anti-inflamatorio, modificador de la sangre, agente anti-plaquetas, agente anti-coagulación, agente inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente anti-cáncer, agente anti-proliferación de células, o agente de liberación de óxido nítrico.

La presente invención proporciona igualmente una formulación que comprende un polímero de fórmula (VII) y uno o más medicamentos. La presente invención proporciona igualmente una formulación que comprende un polímero de fórmula (XI) y uno o más medicamentos. El uno o más medicamentos pueden ser cada uno independientemente: un polinucleótido, polipéptido, oligonucleótido, agente para terapia de genes, análogo nucleótido, análogo nucleósido, ácido polinucleico trampa, anticuerpo terapéutico, abciximab, agente anti-inflamatorio, modificador de la sangre, agente anti-plaquetas, agente anti-coagulación, agente inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente anti-cáncer, agente anti-proliferación de células, o agente de liberación de óxido nítrico.

La presente invención proporciona igualmente un procedimiento de uso de un polímero de la presente invención para uso como un artículo médico, un compuesto farmacéutico, un vehículo para inmovilización covalente de un medicamento, o una sustancia bioactiva.

Descripción detallada de la invención

Salvo que se describa lo contrario, se usan las siguientes definiciones: halo puede ser cloro, fluoro, bromo o yodo. Alquilo, alqueni(C₂-C₂₄), alquini(C₂-C₂₄), etc., indican tanto grupos rectos como ramificados; sin embargo, la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca únicamente el radical de cadena recta, siendo específicamente mencionado como "isopropilo" un isómero de cadena ramificada.

Los expertos en la técnica comprenderán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral puedan existir y ser aislados en formas racémicas y activas ópticamente. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo. Se da por entendido que la presente invención abarca toda forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, o estereoisómera, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que posea las propiedades útiles aquí descritas, siendo bien conocida en la técnica la forma de preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida activos ópticamente, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada no ramificada o ramificada monoradical, conteniendo, preferiblemente, desde 1 hasta 40 átomos de carbono, más preferiblemente 1 hasta 10 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente 1 hasta 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-hexilo, *n*-decilo, tetradecilo, y similares. Tal como se usa aquí, "alquilo" incluye "alquilo substituido", el cual se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, conteniendo desde 1 hasta 8 substituyentes, preferiblemente 1 hasta 5 substituyentes, y más preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, cicloalquilo, acilo, amino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxi, tiol, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y nitro.

El término "alcarilo" se refiere a los grupos -alquilen(arilo)- y -alquilen(arilo)-substituido-arilo en donde alquilen(arilo)-, alquilen(arilo)-substituido y arilo son tal como se definen aquí. Dichos grupos alcarilo se ejemplifican mediante bencilo, fenilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a los grupos alquilo-O-, alqueni(O)-, cicloalquilo-O-, cicloalqueni(O)-, y alquini(O)-, en donde alquilo, alqueni(O), cicloalquilo, cicloalqueni(O), y alquini(O) son tal como se definen aquí. Los grupos alcoxi preferidos son alquilo-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-

butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares. Tal como se usa aquí, “alcoxi” incluye “alcoxi sustituido”, el cual se refiere a los grupos alquilo sustituido-O-, alquenilo sustituido-O-, cicloalquilo sustituido-O-, cicloalquenilo sustituido-O-, y alquinilo sustituido-O-, en donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, y alquinilo sustituido son tal como se definen aquí.

5 El término “alquenilo” se refiere a un monoradical de un grupo hidrocarburo no saturado no ramificado o ramificado, conteniendo, preferiblemente, desde 2 hasta 40 átomos de carbono, más preferiblemente 2 hasta 10 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente 2 hasta 6 átomos de carbono y teniendo al menos 1 y preferiblemente desde 1-6 sitios de insaturación vinilo. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), *n*-propenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), *iso*-propenilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), y similares. Tal como se usa aquí, “alquenilo” incluye “alquenilo sustituido”, el cual se refiere a un grupo alquenilo tal como se ha definido anteriormente, conteniendo desde 1 hasta 5 substituyentes, y preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcroxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

20 El término “alquinilo” se refiere a un monoradical de un hidrocarburo no saturado, conteniendo preferiblemente, desde 2 hasta 40 átomos de carbono, más preferiblemente 2 hasta 20 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente 2 hasta 6 átomos de carbono y teniendo al menos 1 y preferiblemente desde 1-6 sitios de insaturación acetileno (triple enlace). Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo ($-\text{CH}\equiv\text{CH}$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}$) y similares. Tal como se usa aquí, “alquinilo” incluye “alquinilo sustituido”, el cual se refiere a un grupo alquinilo tal como se ha definido anteriormente, conteniendo desde 1 hasta 5 substituyentes, y preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcroxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

35 El término “acilo” se refiere a los grupos HC(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, cicloalquiloC(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, cicloalquenilo-C(O)-, cicloalquenilo sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, y heterocíclico-C(O)-, en donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son tal como se definen aquí.

40 El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático no saturado de desde 6 hasta 20 átomos de carbono, conteniendo un único anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados), en donde al menos un anillo es aromático (p. ej., naftilo, dihidrofenantrenilo, fluorenilo, o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares.

45 Salvo que de algún modo esté restringida por la definición para el substituyente arilo, dichos grupos arilo pueden opcionalmente ser substituidos con desde 1 hasta 5 substituyentes, preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, azido, carboxi, ciano, halo, nitro, heteroarilo, heterocíclico, sulfonamida. Los substituyentes arilo preferidos incluyen alquilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, y trihalometilo.

50 El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

55 El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos desde 3 hasta 20 átomos de carbono, conteniendo un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un único anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de múltiples anillos tal como adamantilo, y similares. Tal como se usa aquí, “cicloalquilo” incluye “cicloalquilo sustituido”, el cual se refiere a grupos cicloalquilo conteniendo desde 1 hasta 5 substituyentes, y preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, cicloalquilo, acilo, amino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, carboxi, tiol, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y nitro.

60 El término “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

65 “Haloalquilo” se refiere a alquilo tal como se define aquí, substituido por 1-4 grupos tal como se definen aquí, los cuales pueden ser el mismo o diferentes. Los grupos haloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, trifluorometilo, 3-fluorododecilo, 12,12,12-trifluorododecilo, 2-bromooctilo, 3-bromo-6-clorofenilo, y similares.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático de desde 1 hasta 15 átomos de carbono y 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo (si es que existe más de un anillo).

Salvo que de algún modo esté restringida por la definición para el sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden opcionalmente ser substituidos con 1 hasta 5 substituyentes, preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcarilo, arilo, azido, carboxi, ciano, halo, nitro, heteroarilo, y heterocíclico. Los substituyentes arilo preferidos incluyen alquilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, y trihalometilo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (p. ej., piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., indolicinilo o benzotienilo). Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, pirrolilo y furilo.

El término “heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a un grupo no saturado o saturado, monoradical, conteniendo un único anillo o múltiples anillos condensados, desde 1 hasta 40 átomos de carbono y desde 1 hasta 10 heteroátomos, preferiblemente 1 hasta 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno, dentro del anillo.

Salvo que de algún modo esté restringida por la definición para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden opcionalmente ser substituidos con 1 hasta 5, y preferiblemente 1 hasta 3 substituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, cicloalquilo, acilo, amino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, carboxi, tiol, arilo, y heterocíclico. Dichos grupos heterocíclicos pueden tener un único anillo o múltiples anillos condensados. Los heterocíclicos preferidos incluyen morfolino, piperidinilo, y similares.

Los ejemplos de heteroarilos y heterociclos de nitrógeno incluyen, pero sin limitarse a ellos, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, piracina, pirimidina, piridacina, indolicina, isoindol, indazol, purina, quinolicina, isoquinoleína, quinoleína, ftalacina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenacina, isoxazol, fenoxacina, fenotiacina, imidazolina, piperidina, piperacina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, y similares, así como heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término “grupo sacárido” se refiere a un monoradical sacárido oxidado, reducido o substituido, covalentemente unido al glucopéptido u otro compuesto mediante cualquier átomo del resto sacárido, preferiblemente mediante el átomo de carbono aglucón. El término incluye grupos sacáridos que contienen amino. Los sacáridos representativos incluyen, a modo de ilustración, hexosas tal como D-glucosa, D-mannosa, D-xilosa, D-galactosa, vancosamina, 3-desmetil-vancosamina, 3-epi-vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, actinosamina, daunosamina, 3-epi-daunosamina, ristosamina, D-glucamina, N-metil-D-glucamina, ácido D-glucurónico, N-acetil-D-glucosamina, N-acetil-D-galactosamina, ácido siálico, ácido idurónico, L-fucosa, y similares; pentosas tal como D-ribosa o D-arabina; cetosas tal como D-ribulosa o D-fructosa; disacáridos tal como 2-O-(α -L-vancosaminil)- β -D-glucopiranososa, 2-O-(3-desmetil- α -L-vancosaminil)- β -D-glucopiranososa, sacarosa, lactosa, o maltosa; derivados tales como acetales, aminas, azúcares acilados, sulfatados y fosforilados; oligosacáridos conteniendo desde 2 hasta 10 unidades sacáridas. Para los fines de esta definición, estos sacáridos se referencian usando la nomenclatura de tres letras convencional y los sacáridos pueden estar o bien en su forma abierta o bien, preferiblemente, en su forma piranososa. El “grupo sacárido” incluye el “grupo sacárido conteniendo amino” o “amino sacárido”, el cual se refiere a un grupo sacárido conteniendo un substituyente amino. Los sacáridos conteniendo amino representativos incluyen L-vancosamina, 3-desmetil-vancosamina, 3-epi-vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, actinosamina, daunosamina, 3-epi-daunosamina, ristosamina, N-metil-D-glucamina y similares.

El término “estereoisómero” relacionado con un compuesto dado, es bien conocido en la técnica, y se refiere a otro compuesto que tiene la misma fórmula molecular, en donde los átomos que componen el otro compuesto difieren en la forma en que están orientados en el espacio, pero en donde los átomos en el otro compuesto son iguales a los átomos en el compuesto dado con respecto a cuales átomos están unidos a cuales otros átomos (p. ej., un enantiómero, un diastereómero, o un isómero geométrico). Véase, por ejemplo, *Morrison and Boyde Organic Chemistry*, Allyn and Bacon Inc., Boston, Mass., 4th ed., pág. 123, (1983).

El término “tiol” se refiere al grupo -SH.

Al igual que cualquiera de los grupos anteriores que contienen uno o más substituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna substitución o patrón de substitución que sea impracticable estéricamente y/o no factible sintéticamente. Además, los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros estereoquímicos resultantes de la substitución de estos compuestos.

La “ciclodextrina” se refiere a moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades α -D-glucopiranososa ligadas en las posiciones 1,4 mediante enlaces α tal como en amilosa. La β -ciclodextrina o cicloheptaamilosa contiene siete unidades α -D-glucopiranososa. Tal como se usa aquí, el término “ciclodextrina” incluye igualmente derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil y sulfobutil éter ciclodextrinas, y otros. Dichos derivados se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.727.064 y 5.376.645. Adicionalmente, la hidroxipropil- β -ciclodextrina y la sulfobutil- β -ciclodextrina se encuentran disponibles comercialmente. Una ciclodextrina preferida es la hidroxipropil- β -ciclodextrina conteniendo un grado de substitución de desde aproximadamente 4,1-5,1 medido mediante FTIR. Una ciclodextrina de este tipo se encuentra disponible de Cerestar (Hammond, Indiana, USA), bajo el nombre Cavitron™ 82003.

Tal como se usa aquí, un “aminoácido” es un resto aminoácido natural (p. ej., Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, y Val) en forma D o L, así como un resto ami-

noácido no natural (p. ej., fosfoserina; fosfotreonina; fosfotirosina; hidroxiprolina; gamma-carboxiglutamato; ácido hipúrico; ácido octahidroindol-2-carboxílico; estatina; ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleíno-3-carboxílico; penicilamina; ornitina; citrulina; α -metil-alanina; para-benzoilfenilalanina; fenilglicina; propargilglicina; sarcosina; y terci-butilglicina) conteniendo una o más valencias abiertas. Igualmente, el término comprende aminoácidos naturales y no naturales que portan grupos de protección amino (p. ej., acetilo, acilo, trifluoroacetilo, o benciloxicarbonilo), así como aminoácidos naturales y no naturales protegidos en el carboxi con grupos de protección (p. ej., como un (C_1 - C_6)alquil, fenil o bencil éster o amida). Otros grupos de protección amino y carboxi adecuados son conocidos por los expertos en la técnica (Véanse, por ejemplo, T.W. Greene, *Protecting Groups In Organic Synthesis*, Wiley, New York, (1981); D. Voet, *Biochemistry*, Wiley, New York, (1990); L. Stryer, *Biochemistry*, (3rd Ed.), W.H. Freeman and Co., New York, (1975); J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, (2nd Ed.), McGraw Hill, New York, (1977); F. Carey and R. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, (2nd Ed.), Plenum, New York, (1977); y referencias en ellos citadas). De acuerdo con la invención, el grupo de protección amino o carboxi puede comprender, igualmente, un radionúclido no metálico (p. ej., Flúor-18, Yodo-123, o Yodo-124).

El término “aminoácido” incluye alfa aminoácidos y beta aminoácidos. Los alfa aminoácidos incluyen monoaminoácidos monocarboxílicos, monoaminoácidos dicarboxílicos, poliaminoácidos y aminoácidos heterocíclicos. Los ejemplos de monoaminoácidos monocarboxílicos incluyen glicina, alfa-fenilglicina, alfa-alanina, serina, valina, norvalina, beta-mercaptopalana, treonina, cisteína, leucina, isoleucina, norleucina, N-metilleucina, beta-hidroxileucina, trietionina, fenilalanina, N-metilfenilalanina, ácido pipecólico, sarcosina, selenocisteína, tirosina, 3,5-diiodotirosina, triiodotironina, y tiroxina. Los ejemplos de monoaminoácidos y amidas dicarboxílicos incluyen ácido aspártico, ácido beta-metil aspártico, ácido glutámico, asparagina, ácido alfa-aminoadípico, ácido 4-ceto-pipecólico, lantionina, y glutamina. Los ejemplos de poliaminoácidos incluyen ornitina, lisina, 6-N-metillisina, 5-hidroxilisina, desmosina, arginina y cisteína. Los ejemplos de aminoácidos heterocíclicos incluyen prolina, 4-hidroxiprolina e histidina, y triptófano. Los ejemplos de otros alfa aminoácidos son gamma-carboxiglutamato y citrulina. Los beta aminoácidos incluyen, por ejemplo, beta-alanina.

Tal como se usa aquí, un “péptido” es una secuencia de 2 hasta 25 aminoácidos (p. ej., tal como se han definido aquí anteriormente) o restos péptidos conteniendo una o más valencias abiertas. La secuencia puede ser lineal o cíclica. Por ejemplo, un péptido cíclico puede prepararse o puede resultar a partir de la formación de puentes disulfuro entre dos restos cisteína en una secuencia. Un péptido puede ligarse a través de la terminación carboxi, la terminación amino, o a través de cualquier otro punto conveniente de unión, tal como, por ejemplo, a través del sulfuro de una cisteína. Los derivados péptidos pueden prepararse tal como se describe en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.612.302; 4.853.371; y 4.684.620. Las secuencias péptidas específicamente citadas aquí están escritas con la terminación amino a la izquierda y la terminación carboxi a la derecha.

Los valores específicos y preferidos listados más adelante para radicales, substituyentes, e intervalos, son únicamente para ilustración; estos no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y substituyentes.

Un valor específico para R^1 es $(CH_2)_4$, $(CH_2)_8$, o $(CH_2)_{12}$.

Un valor específico para R^2 es hidrógeno, bencilo o fenetilo. Otro valor específico para R^2 es bencilo.

Un valor específico para R^3 es *iso*-butilo o bencilo.

Un valor específico para R^4 es $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$, o $(CH_2)_{12}$.

Un valor específico para R^5 es *p*-nitrofenilo.

Un valor específico para R^6 es $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$.

Un valor específico para *m* es aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 0,75.

Un valor específico para *p* es aproximadamente 0,75 hasta aproximadamente 0,25.

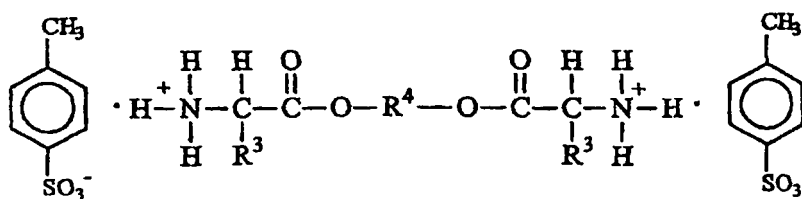
Un valor específico para *n* es aproximadamente 75 hasta aproximadamente 125.

Un valor específico para *p*/(*p*+*m*) es aproximadamente 0,75 hasta aproximadamente 0,25.

Un valor específico para *m*/(*p*+*m*) es aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 0,75.

Un valor específico para (*p*+*m*) es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 1,1. Otro valor específico para (*p*+*m*) es aproximadamente 0,75 hasta aproximadamente 1,25.

Un grupo específico de compuestos de fórmula (III) son las sales del ácido di-p-toluenosulfónico de un bis-(L- α -aminoácido)- α,ω -alquileno diéster:

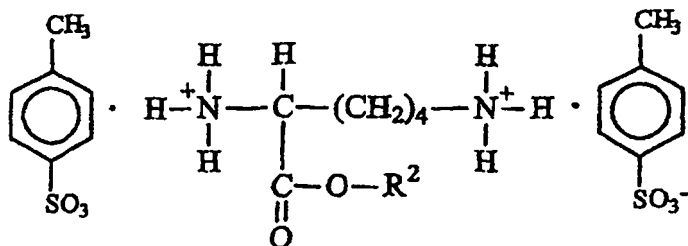


en la que:

cada R^3 es independientemente *iso*-butilo o bencilo; y

R^4 es $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

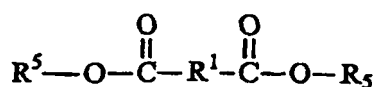
Un grupo específico de compuestos de fórmula (IV) son las sales del ácido di-p-toluenosulfónico de Llisina arilalquil ésteres:



en la que:

R^2 es bencilo o fenetilo. Más específicamente, R^2 puede ser bencilo.

Un grupo específico de compuestos de fórmula (V) son compuestos de la fórmula:



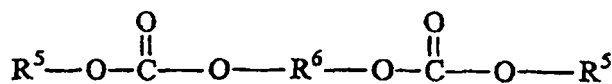
en la que:

R^1 es $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$; y

R^5 es p-nitrofenilo.

Por ejemplo, un grupo específico de compuestos de fórmula (V) son adipato de di-p-nitrofenilo, sebacinato de di-p-nitrofenilo, y dodecilcarboxilato de di-p-nitrofenilo.

Un grupo específico de compuestos de fórmula (X) son compuestos de la fórmula:



en la que:

ES 2 275 724 T3

R⁵ es p-nitrofenilo; y

R⁶ es (CH₂)₃ o (CH₂)₂-O-(CH₂)₂.

- 5 Por ejemplo, un grupo específico de compuestos de fórmula (X) son 1,3-bis(4-nitrofenoxycarboniloxi) propano y 2,2'-bis-4-(nitrofenoxycarboniloxi) etil éter.

10 En los casos en que los compuestos (p. ej., materiales de partida) son suficientemente básicos o ácidos para formar sales básicas o ácidas no tóxicas, estables, los compuestos pueden existir en forma de la sal aceptable. Los ejemplos de sales aceptables son sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos que forman un anión aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y α -glicerofosfato. Igualmente, pueden existir sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

15 Las sales aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándar que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado se proporciona un anión aceptable. Igualmente, pueden obtenerse sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

20 Los procedimientos para la preparación de los polímeros de la presente invención (p. ej., polímeros de fórmula (VII) y polímeros de fórmula (XI)) se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los procedimientos expuestos aquí más adelante, en los cuales los significados de los radicales genéricos son tal como se han mostrado anteriormente, salvo que se califiquen de otra manera.

25 Un polímero de fórmula (VII) puede incluir una o más subunidades de fórmula (I) y una o más subunidades de fórmula (II). Como tal, un polímero de fórmula (VII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (III), a partir de un compuesto de fórmula (IV), y a partir de un compuesto de fórmula (V). Específicamente, un polímero de fórmula (VII) puede prepararse mediante la puesta en contacto de un compuesto de fórmula (III), un compuesto de fórmula (IV), y un compuesto de fórmula (V), bajo condiciones adecuadas para proporcionar un polímero de
30 fórmula (VII).

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V) pueden ponerse en contacto en presencia de un disolvente. Puede usarse cualquier disolvente adecuado. Cuando los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V) se han puesto en contacto en presencia de un disolvente, los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V) son, preferiblemente, solubles en el disolvente.
35 Un ejemplo de disolvente adecuado es N,N-dimetilacetamida.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V) pueden ponerse en contacto en presencia de una base. Puede usarse cualquier base adecuada. Cuando los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V) se han puesto en contacto en presencia de una base, preferiblemente, la base ajustará el pH inicial de la mezcla de reacción (es decir, la solución que incluye
40 los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V)) por encima de aproximadamente 7. La base es útil para proporcionar las aminas libres del compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (IV). Un ejemplo de base adecuada es trietilamina.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V) pueden ponerse en contacto durante un período de tiempo suficiente
45 como para proporcionar el polímero de fórmula (VII). Por ejemplo, el período de tiempo puede ser desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, inclusive. Preferiblemente, el período de tiempo puede ser desde aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 30 horas, inclusive. Más preferiblemente, el período de tiempo puede ser desde aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 24 horas, inclusive.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V) pueden ponerse en contacto a una temperatura suficiente como para
50 proporcionar el polímero de fórmula (VII). Por ejemplo, la temperatura puede ser desde el punto de congelación de la mezcla de reacción líquida (p. ej., el disolvente, base, y los compuestos de fórmula (III), (IV), y (V)) hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Preferiblemente, la temperatura puede ser desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C. Más preferiblemente, la temperatura puede ser desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.
55

Un polímero de fórmula (XI) puede incluir una o más subunidades de fórmula (VIII) y una o más subunidades de fórmula (IX). Como tal, un polímero de fórmula (XI) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (III), a partir de un compuesto de fórmula (IV), y a partir de un compuesto de fórmula (X). Específicamente, un polímero de
60 fórmula (XI) puede prepararse mediante la puesta en contacto de un compuesto de fórmula (III), un compuesto de fórmula (IV), y un compuesto de fórmula (X), bajo condiciones adecuadas para proporcionar un polímero de fórmula (XI).

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X) pueden ponerse en contacto en presencia de un disolvente. Puede
65 usarse cualquier disolvente adecuado. Cuando los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X) se han puesto en contacto en presencia de un disolvente, los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X) son, preferiblemente, solubles en el disolvente. Un ejemplo de disolvente adecuado es N,N-dimetilacetamida.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X) pueden ponerse en contacto en presencia de una base. Puede usarse cualquier base adecuada. Cuando los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X) se han puesto en contacto en presencia de una base, preferiblemente, la base ajustará el pH inicial de la mezcla de reacción (es decir, la solución que incluye los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X)) por encima de aproximadamente 7. La base es útil para proporcionar las aminas libres del compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (IV). Un ejemplo de base adecuada es trietilamina.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X) pueden ponerse en contacto durante un período de tiempo suficiente como para proporcionar el polímero de fórmula (VII). Por ejemplo, el período de tiempo puede ser desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, inclusive. Preferiblemente, el período de tiempo puede ser desde aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 30 horas, inclusive. Más preferiblemente, el período de tiempo puede ser desde aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 24 horas, inclusive.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X) pueden ponerse en contacto a una temperatura suficiente como para proporcionar el polímero de fórmula (VII). Por ejemplo, la temperatura puede ser desde el punto de congelación de la mezcla de reacción líquida (p. ej., el disolvente, base, y los compuestos de fórmula (III), (IV), y (X)) hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Preferiblemente, la temperatura puede ser desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C. Más preferiblemente, la temperatura puede ser desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

Polímero y medicamento

Un polímero de la presente invención puede incluir uno o más medicamentos. En una realización, un polímero de la presente invención puede intermezclarse físicamente con uno o más medicamentos. En otra realización, un polímero de la presente invención puede ligarse a uno o más medicamentos, bien directamente o bien a través de un ligador. En otra realización, un polímero de la presente invención puede ligarse a uno o más medicamentos, bien directamente o bien a través de un ligador, y el polímero resultante puede intermezclarse físicamente con uno o más medicamentos.

Tal como se usa aquí, un “polímero de la presente invención” incluye un compuesto de fórmula (VII), un compuesto de fórmula (XI), o una combinación de los mismos.

Ligamiento polímero/medicamento

La presente invención proporciona un polímero de la presente invención (p. ej., un compuesto de fórmula (VII) o un compuesto de fórmula (XI)), directamente ligado a uno o más medicamentos. En una realización de este tipo, los restos del polímero pueden ligarse a los restos de uno o más medicamentos. Por ejemplo, un resto del polímero puede ligarse directamente a un resto del medicamento. El polímero y el medicamento pueden tener, cada uno de ellos, una valencia abierta. Como alternativa, más de un medicamento puede ligarse directamente al polímero. En una realización de este tipo, el resto de cada medicamento puede ligarse a un resto correspondiente del polímero. Como tal, el número de restos de uno o más medicamentos puede corresponder al número de valencias abiertas sobre el resto del polímero.

Tal como se usa aquí, un “resto de un polímero de la presente invención” se refiere a un radical de un polímero de la presente invención que tiene una o más valencias abiertas. Cualquier átomo, átomos, o grupo funcional del polímero factible mediante síntesis (p. ej., sobre la cadena principal o grupo colgante del polímero) de la presente invención puede separarse para proporcionar la valencia abierta, siempre y cuando se mantenga substancialmente la bioactividad cuando el radical está unido a un resto de un medicamento. Adicionalmente, cualquier grupo funcional factible mediante síntesis (p. ej., carboxilo) puede crearse sobre el polímero (p. ej., sobre la cadena principal o grupo colgante del polímero) para proporcionar la valencia abierta, siempre y cuando se mantenga substancialmente la bioactividad cuando el radical está unido a un resto de un medicamento. En base al ligamiento deseado, un experto en la técnica puede seleccionar adecuadamente materiales de partida funcionalizados que pueden derivarse a partir del polímero de la presente invención, usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

Tal como se usa aquí, un “resto de un compuesto de fórmula (VII)” se refiere a un radical de un compuesto de fórmula (VII) que tiene una o más valencias abiertas. Cualquier átomo, átomos, o grupo funcional del compuesto de fórmula (VII) (p. ej., sobre la cadena principal o grupo colgante del polímero) puede separarse para proporcionar la valencia abierta, siempre y cuando se mantenga substancialmente la bioactividad cuando el radical está unido a un resto de un medicamento. Adicionalmente, cualquier grupo funcional factible mediante síntesis (p. ej., carboxilo) puede crearse sobre el compuesto de fórmula (VII) (p. ej., sobre la cadena principal o grupo colgante del polímero) para proporcionar la valencia abierta, siempre y cuando se mantenga substancialmente la bioactividad cuando el radical está unido a un resto de un medicamento. En base al ligamiento deseado, un experto en la técnica puede seleccionar adecuadamente materiales de partida funcionalizados que pueden derivarse a partir del compuesto de fórmula (VII), usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

Tal como se usa aquí, un “resto de un compuesto de fórmula (XI)” se refiere a un radical de un compuesto de fórmula (XI) que tiene una o más valencias abiertas. Cualquier átomo, átomos, o grupo funcional del compuesto de fórmula (XI) (p. ej., sobre la cadena principal o grupo colgante del polímero) puede separarse para proporcionar la valencia abierta, siempre y cuando se mantenga substancialmente la bioactividad cuando el radical está unido a un

resto de un medicamento. Adicionalmente, cualquier grupo funcional factible mediante síntesis (p. ej., carboxilo) puede crearse sobre el compuesto de fórmula (XI) (p. ej., sobre la cadena principal o grupo colgante del polímero) para proporcionar la valencia abierta, siempre y cuando se mantenga substancialmente la bioactividad cuando el radical está unido a un resto de un medicamento. En base al ligamiento deseado, un experto en la técnica puede seleccionar adecuadamente materiales de partida funcionalizados que pueden derivarse a partir del compuesto de fórmula (XI), usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

El resto de un medicamento puede ligarse al resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) a través de un enlace amida (p. ej., $-N(R)C(=O)-$, o $-C(=O)N(R)-$), éster (p. ej., $-OC(=O)-$, o $-C(=O)O-$), éter (p. ej., $-O-$), amino (p. ej., $-N(R)-$), cetona (p. ej., $-C(=O)-$), tioéter (p. ej., $-S-$), sulfinilo (p. ej., $-S(O)-$), sulfonilo (p. ej., $-S(O)_2-$), disulfuro (p. ej., $-S-S-$), o uno directo (p. ej., enlace C-C), en donde cada R es independientemente H o (C_1-C_6) alquilo. Un ligamiento de este tipo puede formarse a partir de materiales de partida adecuadamente funcionalizados usando procedimientos de síntesis que son conocidos en la técnica. En base al ligamiento deseado, un experto en la técnica puede seleccionar adecuadamente materiales de partida funcionalizados que pueden derivarse a partir de un resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) y a partir de un resto dado de un medicamento usando procedimientos que son conocidos en la técnica. El resto del medicamento puede ligarse directamente a cualquier posición factible mediante síntesis sobre el resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI). Adicionalmente, la invención proporciona igualmente compuestos que tienen más de un resto de un medicamento o medicamentos ligados directamente a un compuesto de fórmula (VII) o (XI).

Uno o más medicamentos pueden ligarse directamente al polímero. Específicamente, el resto de cada uno de los medicamentos puede ligarse directamente al resto del polímero. Cualquier número adecuado de medicamentos (es decir, restos de los mismos) puede ligarse directamente al polímero (es decir, resto del mismo). El número de medicamentos que puede ligarse directamente al polímero puede depender, típicamente, del peso molecular del polímero. Por ejemplo, para un compuesto de fórmula (VII), en la que n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150, hasta aproximadamente 450 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse directamente al polímero (es decir, resto del mismo), hasta aproximadamente 300 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse directamente al polímero (es decir, resto del mismo), o hasta aproximadamente 150 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse directamente al polímero (es decir, resto del mismo). De igual forma, para un compuesto de fórmula (XI), en la que n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150, hasta aproximadamente 450 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse directamente al polímero (es decir, resto del mismo), hasta aproximadamente 300 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse directamente al polímero (es decir, resto del mismo), o hasta aproximadamente 150 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse directamente al polímero (es decir, resto del mismo).

El resto de un polímero de la presente invención, el resto de un compuesto de fórmula (VII), y/o el resto de un compuesto de fórmula (XI) puede formarse usando cualquier reactivo y condiciones de reacción adecuados. Los reactivos y condiciones de reacción adecuados se describen, p. ej., en *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, Second Edition, Carey and Sundberg, (1983); *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, Second Edition, March, (1977); y *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, Larock, (1999).

En una realización de la presente invención, un polímero (es decir, un resto del mismo) de la presente invención puede ligarse al medicamento (es decir, resto del mismo) a través del grupo carboxilo (p. ej., $COOR^2$) del polímero. Específicamente, un compuesto de fórmula (VII), en la que R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C_6-C_{10})alquilo (C_1-C_6); un compuesto de fórmula (XI), en la que R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C_6-C_{10})alquilo (C_1-C_6); o una combinación de los mismos, puede reaccionar con un grupo funcional amino del medicamento o un grupo funcional hidroxilo del medicamento, para proporcionar un Polímero/Medicamento que tiene un enlace amida o un Polímero/Medicamento que tiene un enlace éster carboxílico, respectivamente. En otra realización, el grupo carboxilo del polímero puede transformarse en un haluro de acilo o un anhídrido de acilo.

Medicamento

Tal como se usa aquí, un “medicamento” se refiere a un agente terapéutico o un agente de diagnosis e incluye cualquier sustancia, distinta de un alimento, usada en la prevención, diagnosis, alivio, tratamiento, o cura de una enfermedad. *Stedman's Medical Dictionary*, 25th Edition, Illustrated, pág. 486, (1990). La sustancia puede tomarse por la boca; inyectarse en un músculo, la piel, un vaso sanguíneo, o una cavidad del cuerpo; o aplicarse tópicamente. *Mosby's Medical, Nursing & Allied Health Dictionary*, Fifth Edition, pág. 516, (1998). El medicamento puede incluir cualquier sustancia descrita al menos en uno de: *The Merck Index*, 12th Edition, (1996); *Concise Dictionary of Bio-medicine and Molecular Biology*, Pei-Show Juo, (1996); *U.S. Pharmacopeia Dictionary*, 2000 Edition; y *Physician's Desk Reference*, 2001 Edition.

Específicamente, el medicamento puede incluir, pero sin limitarse a ellos, uno o más de: polinucleótidos, polipéptidos, oligonucleótidos, agentes para terapia de genes, análogos nucleótidos, análogos nucleósidos, ácidos polinucleicos, trampas, anticuerpos terapéuticos, abciximab, agentes anti-inflamatorios, modificadores de la sangre, agentes anti-plaquetas, agentes anti-coagulación, agentes inmunosupresores, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-cáncer, agentes anti-proliferación de células, y agentes de liberación de óxido nítrico.

El polinucleótido puede incluir ácido desoxiribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA), DNA de doble hebra, RNA de doble hebra, DNA/RNA dúplex, polinucleótidos antisentido, RNA funcional o una combinación de los mismos. En una realización, el polinucleótido puede ser RNA. En otra realización, el polinucleótido puede ser DNA. En otra realización, el polinucleótido puede ser polinucleótido antisentido. En otra realización, el polinucleótido puede ser polinucleótido del mismo sentido. En otra realización, el polinucleótido puede incluir al menos un análogo nucleótido. En otra realización, el polinucleótido puede incluir un fosfodiéster ligado 3'-5' y 5'-3' a la cadena principal del polinucleótido. Como alternativa, el polinucleótido puede incluir enlaces no-fosfodiéster, tal como del tipo fosfotioato, fosforamidato y cadenas principales péptido-nucleótido. En otra realización, los restos pueden ligarse a los azúcares de la cadena principal del polinucleótido. Los procedimientos para la creación de dichos ligamientos son bien conocidos para los expertos en la técnica.

El polinucleótido puede ser un polinucleótido de hebra simple o un polinucleótido de doble hebra. El polinucleótido puede tener cualquier longitud adecuada. Específicamente, el polinucleótido puede tener una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5.000 nucleótidos, inclusive; una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 1.000 nucleótidos, inclusive; una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 nucleótidos, inclusive; o una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 nucleótidos, inclusive.

Un polinucleótido antisentido es, típicamente, un polinucleótido que es complementario de un mRNA, el cual codifica una proteína diana. Por ejemplo, el mRNA puede codificar una proteína que promueve el cáncer, es decir, el producto de un oncogén. El polinucleótido antisentido es complementario del mRNA de hebra simple y formará un dúplex y, de esta forma, inhibirá la expresión del gen diana, es decir, inhibirá la expresión del oncogén. Los polinucleótidos antisentido de la invención pueden formar un dúplex con el mRNA que codifica una proteína diana y rechazará la expresión de la proteína diana.

Un "RNA funcional" se refiere a una ribozima y otro RNA que no es traducido.

Un "ácido polinucleico trampa" es un ácido polinucleico que inhibe la actividad de un factor celular mediante la unión del factor celular al ácido polinucleico trampa. El ácido polinucleico trampa contiene el sitio de unión para el factor celular. Los ejemplos de factores celulares incluyen, pero sin limitarse a ellos, factores de transcripción, polimerasas y ribosomas. Un ejemplo de un ácido polinucleico trampa para uso como un factor de transcripción trampa sería un ácido polinucleico de doble hebra que contiene el sitio de unión para el factor de transcripción. Como alternativa, el ácido polinucleico trampa para un factor de transcripción puede ser un ácido nucleico de hebra simple que se hibrida a ella misma para formar un enganche-soporte dúplex que contiene el sitio de unión para el factor de transcripción diana. Un ejemplo de un factor de transcripción trampa es el E2F trampa. El E2F juega un papel en la transcripción de genes que están implicados en la regulación del ciclo de las células y que ocasiona la proliferación de las células. El control de E2F permite la regulación de la proliferación celular. Por ejemplo, después de una lesión (p. ej., angioplastia, cirugía, colocación de stents) las células del músculo liso proliferan en respuesta a la lesión. La proliferación puede ocasionar la restenosis del área tratada (cierre de una arteria a través de la proliferación celular). De acuerdo con ello, la modulación de la actividad de E2F permite el control de la proliferación de células y puede usarse para disminuir la proliferación y evitar el cierre de una arteria. Los ejemplos de otros tipos de dichos ácidos polinucleicos trampas y proteínas diana incluyen, pero sin limitarse a ellos, secuencias promotoras para la inhibición de polimerasas y secuencias de unión de ribosomas para la inhibición de ribosomas. Se da por supuesto que la invención incluye ácido polinucleico trampa construido para inhibir cualquier factor celular diana.

Un "agente de terapia de gen" se refiere a un agente que ocasiona la expresión de un producto de gen en una célula diana a través de la introducción de un gen dentro de la célula diana seguido de expresión. Un ejemplo de un agente de terapia de gen de este tipo sería un constructo genético que ocasionara la expresión de una proteína, tal como insulina, cuando se introduce dentro de una célula. Como alternativa, un agente de terapia de gen puede disminuir la expresión de un gen dentro de una célula diana. Un ejemplo de un agente de terapia de gen de este tipo sería la introducción de un segmento de ácido polinucleico dentro de una célula, el cual se integraría dentro de un gen diana e interrumpiría la expresión del gen. Los ejemplos de agentes de este tipo incluyen virus y polinucleótidos que son capaces de interrumpir un gen a través de la recombinación de homólogos. Los procedimientos de introducción e interrupción de genes con células son bien conocidos para los expertos en la técnica.

Un oligonucleótido de la invención puede tener cualquier longitud adecuada. Específicamente, el oligonucleótido puede tener una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 nucleótidos, inclusive; una longitud de hasta aproximadamente 20 nucleótidos, inclusive; o una longitud de aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 nucleótidos, inclusive. El oligonucleótido puede ser de hebra simple o de doble hebra. En una realización, el oligonucleótido puede ser de hebra simple. El oligonucleótido puede ser DNA o RNA. En una realización, el oligonucleótido puede ser DNA. En una realización, el oligonucleótido puede sintetizarse de acuerdo con procedimientos químicos conocidos comúnmente. En otra realización, el oligonucleótido puede obtenerse a partir de un suministrador comercial. El oligonucleótido puede incluir, pero sin limitarse a ellos, al menos un análogo nucleótido, tal como derivados de bromo, derivados azido, derivados fluorescentes o una combinación de los mismos. Los análogos nucleótidos son bien conocidos para los expertos en la técnica. El oligonucleótido puede incluir un terminador de cadena. Igualmente, el oligonucleótido puede usarse, p. ej., como un reactivo de reticulación o un marcador fluorescente. Para acoplar un oligonucleótido de la invención a otra parte, pueden usarse muchos ligamientos comunes, p. ej., fosfato, hidroxilo, etc. Adicionalmente, una parte puede ligarse al oligonucleótido a través de un análogo nucleótido incorporado dentro del oligonucleótido. En otra realización, el oligonucleótido puede incluir un fosfodiéster ligado en 3'-5' y 5',3' a la

cadena principal del oligonucleótido. Como alternativa, el oligonucleótido puede incluir enlaces no fosfodiéster, tales como del tipo fosfotioato, fosforamidato y cadenas principales péptido-nucleótido. En una realización, las partes pueden ligarse a los azúcares de la cadena principal del oligonucleótido. Los procedimientos de creación de dichos ligamientos son bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los análogos nucleótidos y nucleósidos son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichos análogos nucleósidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, Cytovene® (Roche Laboratories), Epivir® (Glaxo Wellcome), Gemzar® (Lilly), Hivid® (Roche Laboratories), Rebetrone® (Schering), Videx® (Bristol-Myers Squibb), Zerit® (Bristol-Myers Squibb), y Zovirax® (Glaxo Wellcome). Véase, *Physician's Desk Reference*, 2001 Edition.

Los polipéptidos de la invención pueden tener cualquier longitud adecuada. Específicamente, los polipéptidos pueden tener una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5.000 aminoácidos, inclusive; una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 2.000 aminoácidos, inclusive; una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 1.000 aminoácidos, inclusive; o una longitud de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 aminoácidos, inclusive.

Los polipéptidos de la invención pueden incluir, igualmente, "miméticos de péptidos". Los análogos de péptidos son comúnmente usados en la industria farmacéutica como medicamentos no péptidos con propiedades análogas a los del péptido molde. Estos tipos de compuesto no péptido se denominan "miméticos de péptidos" o "péptidomiméticos". Fauchere, J., *Adv. Drug Res.*, vol. 15, pág. 29, (1986); Veber y Freidinger, *TINS*, pág. 392, (1985); y Evans y otros, *J. Med. Chem.*, vol. 30, pág. 1229, (1987); y usualmente se desarrollan con la ayuda de modelos moleculares computarizados. Generalmente, los péptidomiméticos son estructuralmente similares a un polipéptido paradigma (es decir, un polipéptido que tiene una propiedad bioquímica o actividad farmacológica), pero que tiene uno o más enlaces péptidos opcionalmente reemplazados por un enlace seleccionado entre el grupo que consiste en: -CH₂NH-, -CH₂S-, CH₂-CH₂-, -CH=CH- (cis y trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, y CH₂SO-, mediante procedimientos conocidos en la técnica y descritos adicionalmente en las siguientes referencias: Spatola, A.F. en *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins*, B. Weinstein, eds., Marcel Dekker, New York, pág. 267, (1983); Spatola, A.F., *Vega Data*, (March 1983), vol. 1, Issue 3, *Peptide Backbone Modifications* (General Review); Morley, J.S., *Trends. Pharm. Sci.*, (General Review), págs. 463-468, (1980); Hudson, D. y otros, *Int. J. Pept. Prot. Res.*, vol. 14, págs. 177-185 (1979) (-CH₂NH-, CH₂CH₂-); Spatola, A.F. y otros, *Life Sci.*, vol. 38, págs. 1243-1249, (1986) (-CH₂-S-); Harm, M.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, págs. 307-314, (1982) (-CH=CH-, cis y trans); Almquist, R.G. y otros, *J. Med. Chem.*, vol. 23, págs. 1392-1398, (1980) (-COCH₂-); Jennings-White, C. y otros, *Tetrahedron Lett.*, vol. 23, pág. 2533, (1982) (-COCH₂-); Szelke, M. y otros, *European Appln.*, EP 45665 (1982) CA:97:39405 (1982) (-CH(OH)CH₂-); Holladay, M.W. y otros, *Tetrahedron Lett.*, vol. 24, págs. 4401-4404, (1983) (-C(OH)CH₂-); y Hruby, V.J., *Life Sci.*, vol. 31, págs. 189-199, (1982) (-CH₂-S-). Dichos miméticos de péptidos pueden tener ventajas significativas sobre las realizaciones de polipéptidos, incluyendo, por ejemplo: producción más económica, mayor estabilidad química, propiedades farmacológicas potenciadas (vida media, absorción, potencia, eficacia, etc.), especificidad alterada (p. ej., un amplio espectro de actividades biológicas), antigenicidad reducida, y otras.

Adicionalmente, la sustitución de uno o más aminoácidos dentro de un polipéptido con un D-aminoácido del mismo tipo (p. ej., D-lisina en lugar de L-lisina) puede usarse para generar polipéptidos más estables y polipéptidos resistentes a proteasas endógenas.

En una realización, el polipéptido puede ser un anticuerpo. Los ejemplos de dichos anticuerpos incluyen anticuerpos de cadena simple, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, fragmentos de anticuerpos, fragmentos Fab, IgA, IgG, IgM, IgD, IgE y anticuerpos humanizados. En una realización, el anticuerpo puede unirse a una molécula de adhesión de células, tal como cadherina, integrina o selectina. En otra realización, el anticuerpo puede unirse a una molécula de matriz extracelular, tal como colágeno, elastina, fibronectina o laminina. En otra realización aún, el anticuerpo puede unirse a un receptor, tal como un receptor adrenérgico, receptor de célula B, receptor complemento, receptor colinérgico, receptor de estrógeno, receptor de insulina, receptor de lipoproteína de baja densidad, receptor del factor de crecimiento o receptor de célula T. Los anticuerpos de la invención pueden unirse, igualmente, a factores de agregación de plaquetas (p. ej., fibrinógeno), factores de proliferación de células (p. ej., factores de crecimiento y citocinas), y factores de coagulación de la sangre (p. ej., fibrinógeno). En otra realización, el anticuerpo puede conjugarse a un agente activo, tal como una toxina. En otra realización, el anticuerpo puede ser Abciximab (ReoPro®). Abciximab es un fragmento Fab de un anticuerpo quimérico que se une a beta(3) integrinas. El Abciximab es específico para receptores IIb/IIIa de glucoproteína de plaquetas, p. ej., sobre células de sangre. Las células de músculo liso aórticas humanas expresan alfa(v)beta(3) integrinas sobre su superficie. El tratamiento de células de músculo liso que expresan beta(3) puede prohibir la adhesión de otras células y disminuir la migración o proliferación celular, reduciendo, de esta forma, la restenosis subsiguiente a intervenciones coronarias percutáneas (CPI), p. ej., estenosis, angioplastia, colocación de stents. Igualmente, el Abciximab inhibe la agregación de plaquetas de la sangre.

En una realización, el péptido puede ser un glucopéptido. Por "glucopéptido" se hace referencia a antibióticos oligopéptidos (p. ej., heptapéptidos), caracterizados por un núcleo péptido multi-anillo opcionalmente substituido con grupos sacáridos, tal como vancomicina. Los ejemplos de glucopéptidos incluidos dentro de esta definición pueden encontrarse en "Glucopéptidos, Clasificación, Incidencia, y Descubrimiento", por Raymond C. Rao y Louise W. Crandall (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, vol. 63, editado por Ramakrishnan Nagarajan, publicado por Marcel Dekker, Inc.). Ejemplos adicionales de glucopéptidos se describen en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.639.433; 4.643.987;

4,497.802; 4.698.327; 5.591.714; 5.840.684; y 5.843.889; en la EP 0 802 199; EP 0 801 075; EP 0 667 353; WO 97/28812; WO 97/38702; WO 98/52589; WO 98/52592; y en *J. Amer. Soc.*, vol. 118, págs. 13107-13108, (1996); *J. Amer. Soc.*, vol. 119, págs. 12041-12047, (1997); y *J. Amer. Soc.*, vol. 116, págs. 4573-4590, (1994). Los glucopéptidos representativos incluyen los identificados como A477, A35512, A40926, A41030, A42867, A47934, A80407, A82846, A83850, A84575, AB-65, Actaplanina, Actinoidina, Ardacina, Avoparcina, Azureomicina, Balhimicina, Cloroorientieina, Cloropolisporina, Decaplanina, 3-desmetilvancomicina, Eremomicina, Galacardina, Helvecardina, Izupeptina, Kibdelina, LL-AM374, Mannopeptina, MM45289, MM47756, MM47761, MM49721, MM47766, MM55260, MM55266, MM55270, MM56597, MM56598, OA-7653, Orenticina, Parvodicina, Ristocetina, Ristomicina, Sinnomicina, Teicoplanina, UK-68597, UK-69542, UK-72051, Vancomicina, y similares. El término “glucopéptido” o “antibiótico glucopéptido” tal como se usa aquí, está igualmente destinado a incluir la clase general de glucopéptidos descritos anteriormente sobre los cuales está ausente el resto azúcar, es decir, las series aglucón de glucopéptidos. Por ejemplo, la separación del resto disacárido adicionado al fenol sobre vancomicina mediante hidrólisis suave, proporciona aglucón vancomicina. Igualmente incluido dentro del alcance del término “antibióticos glucopéptidos” están los derivados de síntesis de la clase general de glucopéptidos descritos anteriormente, incluidos los derivados alquilados y acilados. Adicionalmente, dentro del alcance de este término se encuentran glucopéptidos que han sido adicionados además con restos sacáridos adicionales, especialmente aminoglucósidos, de una manera similar a la vancosamina.

El término “glucopéptido lipidado” se refiere específicamente a aquellos antibióticos glucopéptidos que han sido modificados mediante síntesis con el fin de contener un sustituyente lípido. Tal como se usa aquí, el término “sustituyente lípido” se refiere a cualquier sustituyente que contiene 5 o más átomos de carbono, preferiblemente 10 hasta 40 átomos de carbono. Opcionalmente, el sustituyente lípido puede contener desde 1 hasta 6 heteroátomos seleccionados entre halo, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo. Los antibióticos glucopéptidos lipidados son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Nos. 5.840.684, 5.483.889, 5.916.873, 5.919.756, 5.952.310, 5.977.062, 5.977.063, EP 667.353, WO 98/52589, WO 99/56760, WO 00/04044, WO 00/39156, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencias en su totalidad.

Los agentes anti-inflamatorios incluyen, p. ej., analgésicos (p. ej., NSAIDS y salicilatos), agentes antireumáticos, agentes gastrointestinales, preparaciones para la gota, hormonas (glucocorticoides), preparaciones nasales, preparaciones oftálmicas, preparaciones óticas (p. ej., combinaciones de antibióticos y esteroides), agentes respiratorios, y agentes para la piel y membrana mucosa. Véase, *Physician's Desk Reference*, 2001 Edition. Específicamente, el agente anti-inflamatorio puede incluir dexametasona, a la cual se designa químicamente como (11 β ,16 α)-9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Como alternativa, el agente anti-inflamatorio puede incluir sirolimus (rapamicina), el cual es un antibiótico macrólido trieno aislado a partir de *Streptomyces hygroscopicus*.

Los agentes anti-plaquetas o anti-coagulación incluyen, p. ej., Coumadin® (DuPont), Fragmin® (Pharmacia & Upjohn), Heparin® (Wyeth-Ayerst), Lovenox®, Normiflo®, Orgaran® (Organon), Aggrastat® (Merck), Agrylin® (Roberts), Ecotrin® (Smithkline Beecham), Flolan® (Glaxo Wellcome), Halfprin® (Kramer), Integrillin® (COR Therapeutics), Integrillin® (Key), Persantine® (Boehringer Ingelheim), Plavix® (Bristol-Myers Squibb), ReoPro® (Cenacor), Ticlid® (Roche), Abbokinase® (Abbott), Activase® (Genentech), Eminase® (Roberts), y Stepase® (Astra). Véase, *Physician's Desk Reference*, 2001 Edition. Específicamente, el agente anti-plaquetas o anti-coagulación puede incluir trapidil (avantrin), cilostazol, heparina, hirudina, o ilprost.

El trapidil se designa químicamente como N,N-dimetil-5-metil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

El cilostazol se designa químicamente como 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quino-
leína.

La heparina es un glucosaminoglucano con actividad anticoagulante; una mezcla heterogénea de cadenas polisacáridas sulfonadas de manera variable compuesta de unidades repetidas de D-glucosamina y o bien ácido L-idurónico o bien ácido D-glucurónico.

La hirudina es una proteína anticoagulante extraída a partir de sanguijuelas, p. ej., *Hirudo medicinalis*.

El iloprost se designa químicamente como ácido 5-[hexahidro-5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil)-2(1H)-pentalenidileno]pentanoico.

El agente inmunosupresor puede incluir, p. ej., Azathioprine® (Roxane), BayRho-D® (Bayer Biological), CellCept® (Roche Laboratories), Imuran® (Glaxo Wellcome), MiCRhoGAM® (Ortho-Clinical Diagnostics), Neoran® (Novartis), Orthoclone OKT3® (Ortho Biotech), Prograf® (Fujisawa), PhoGAM® (Ortho-Clinical Diagnostics), Sandimmune® (Novartis), Simulect® (Novartis), y Zenapax® (Roche Laboratories).

Específicamente, el agente inmunosupresor puede incluir rapamicina o talidomida.

La rapamicina es un macrólido trieno aislado a partir de *Streptomyces hygroscopicus*.

La talidomida se designa químicamente como 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-1H-iso-indol-1,3(2H)-diona.

ES 2 275 724 T3

Los agentes anti-cáncer o anti-proliferación de células incluyen, p. ej., análogos nucleótidos y nucleósidos, tales como 2-cloro-desoxiadenosina, agentes antineoplásicos adjuntos, agentes de alquilación, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, antibióticos, antimetabolitos, agonistas/antagonistas hormonales, andrógenos, antiandrógenos, antiestrógenos, combinaciones de estrógeno y mostaza nitrogenada, análogos de la hormona de liberación de gonadotropina (GNRH), progestinas, inmunomoduladores, antineoplásicos mezclados, agentes de fotosensibilización, y agentes para piel y la membrana mucosa. Véase, *Physician's Desk Reference*, 2001 Edition.

Los agentes antineoplásicos adjuntos adecuados, incluyen Anzemet® (Hoeschst Marion Roussel), Aredia® (Novartis), Didronel® (MGI), Diflucan® (Pfizer), Epogen® (Amgen), Ergamisol® (Janssen), Ethyol® (Alza), Kytril® (SmithKline Beecham), Leucovorin® (Immunex), Leucovorin® (Glaxo Wellcome), Leucovorin® (Astra), Leukine® (Immunex), Marinol® (Roxane), Mesnex® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Neupogen® (Amgen), Procrit® (Ortho Biotech), Salagen® (MGI), Sandostatin® (Novartis), Zinecard® (Pharmacia & Upjohn), Zofran® (Glaxo Wellcome) y Zylprim® (Glaxo Wellcome).

Los agentes de alquilación mezclados adecuados incluyen Myrelan® (Glaxo Wellcome), Paraplatin® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Platinol® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology) y Thioplex® (Immunex).

Las mostazas nitrogenadas adecuadas incluyen Alkeran® (Glaxo Wellcome), Cytosan® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Ifex® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Leukeran® (Glaxo Wellcome) y Mustargen® (Merck).

Las nitrosoureas adecuadas incluyen BiCNU® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), CeeNU® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Gliadel® (Rhône-Poulenc Rover) y Zanosar® (Pharmacia & Upjohn).

Los antibióticos adecuados incluyen Adriamycin PFS/RDF® (Pharmacia & Upjohn), Blenoxane® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Cerubidine® (Bedford), Cosmegen® (Merck), DaunoXome® (NeXstar), Doxil® (Sequus), Doxorubicin Hydrochloride® (Astra), Idamycin® PFS (Pharmacia & Upjohn), Mithracin® (Bayer), Mitamycin® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Nipen® (SuperGen), Novantrone® (Immunex) y Rubex® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

Los antimetabolitos adecuados incluyen Cytostar-U® (Pharmacia & Upjohn), Fludara® (Berlex), Sterile FUDR® (Roche Laboratories), Leustatin® (Ortho Biotech), Methotrexate® (Immunex), Parinethol® (Glaxo Wellcome), Thioguanine® (Glaxo Wellcome) y Xeloda® (Roche Laboratories).

Los andrógenos adecuados incluyen Nilandron® (Hoechst Marion Roussel) y Teslac® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

Los antiandrógenos adecuados incluyen Casodex® (Zeneca) y Eulexin® (Schering).

Los antiestrógenos adecuados incluyen Arimidex® (Zeneca), Fareston® (Schering), Femara® (Novartis) y Nolvadex® (Zeneca).

Las combinaciones de estrógeno y mostaza nitrogenada adecuadas incluyen Emcyt® (Pharmacia & Upjohn).

Los estrógenos adecuados incluyen Estrace® (Bristol-Myers Squibb) y Estrab® (Solvay).

Los análogos de la hormona de liberación de gonadotropina (GNRH) adecuados incluyen Leupron Depot® (TAP) y Zoladex® (Zeneca).

Las progestinas adecuadas incluyen Depo-Provera® (Pharmacia & Upjohn) y Megace® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

Los inmunomoduladores adecuados incluyen Ergamisol® (Janssen) y Proleukin® (Chiron Corporation).

Los antineoplásicos mezclados adecuados incluyen Camptosar® (Pharmacia & Upjohn), Celestone® (Schering), DTIC-Dome® (Bayer), Elspar® (Merck), Etopophos® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Etopoxide® (Astra), Gemzar® (Lilly), Hexalen® (U.S. Bioscience), Hycantin® (SmithKline Beecham), Hydrea® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Hydroxyurea® (Roxane), Intron A® (Schering), Lysodren® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Navelbine® (Glaxo Wellcome), Oncaspar® (Rhône-Poulenc Rover), Oncovin® (Lilly), Proleukin® (Chiron Corporation), Rituxan® (IDEC), Rituxan® (Genentech), Roferon-A® (Roche Laboratories), Taxol® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Taxotere® (Rhône-Poulenc Rover), TheraCys® (Pasteur Mérieux Connaught), Tice BCG® (Organon), Velban® (Lilly), VePesid® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology), Vesanoïd® (Roche Laboratories) y Vumon® (Bristol-Myers Squibb Oncology/Immunology).

Los agentes de fotosensibilización adecuados incluyen Photofrin® (Sanofi).

Específicamente, el agente anti-cáncer o anti-proliferación de células puede incluir Taxol® (paclitaxol), un compuesto de tipo niticóxico, o NicOx (NCX-4016).

El Taxol® (paclitaxol) se designa químicamente como 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina.

Un compuesto del tipo niticóxico incluye cualquier compuesto (p. ej., polímero) al cual está unido un grupo funcional que libera óxido nítrico. Se han descrito compuestos de tipo niticóxico adecuados, p. ej., en la Patente de EE.UU. No. 5.650.447 y el derivado S-nitrosotiol (aducto) de albúmina de suero bovino o humano. Véase, p. ej., “Inhibición de la proliferación neointima en conejos después de lesión vascular mediante un único tratamiento con un aducto de proteína de óxido nítrico”, David Marks y otros, *J. Clin. Invest.*, vol. 96, págs. 2630-2638, (1995).

El NCX-4016 se designa químicamente como éster 2-(nitroximetil)-fenilo de 2-acetoxi-benzoato, y es un agente antitrombótico.

Se entiende que los expertos en la técnica comprenden que el medicamento útil en la presente invención es la sustancia activa biológicamente presente en cualquiera de los medicamentos o agentes descritos anteriormente. Por ejemplo, el Taxol® (paclitaxol) se encuentra típicamente disponible en forma de una solución viscosa, ligeramente amarilla, inyectable. Sin embargo, el medicamento es un polvo cristalino con el nombre químico de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina. *Physician's Desk Reference (PDR)*, Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53rd Ed.), págs. 1059-1067.

Tal como se usa aquí, un “resto de un medicamento” es un radical de un medicamento que tiene una o más valencias abiertas. Cualquier átomo o átomos factibles mediante síntesis del medicamento pueden ser separados para proporcionar la valencia abierta, siempre y cuando la bioactividad se mantenga de manera substancial cuando el radical se una a un resto de compuesto de fórmula (VII) o (XI). En base al ligamiento que se desee, un experto en la técnica puede seleccionar materiales de partida funcionalizados de manera adecuada que pueden ser derivados a partir de un medicamento usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

El resto de un medicamento puede formarse usando cualquier reactivo y condiciones de reacción adecuados. Los reactivos y condiciones de reacción están descritos, p. ej., en *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, Second Edition, Carey and Sundberg, (1983); *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, Second Edition, March, (1977); y *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, Larock, (1999).

El ligamiento polímero/medicamento puede degradarse para proporcionar una cantidad adecuada y eficaz de medicamento. Cualquier cantidad adecuada y eficaz de medicamento puede liberarse y, típicamente, dependerá, p. ej., del polímero específico, medicamento, y del ligamiento polímero/medicamento elegido. Típicamente, hasta aproximadamente 100% del medicamento puede liberarse a partir del polímero/medicamento. Específicamente, hasta aproximadamente 90%, hasta 75%, hasta 50%, o hasta 25% del medicamento puede liberarse a partir del polímero/medicamento. Los factores que típicamente afectan a la cantidad del medicamento que se libera a partir del polímero/medicamento, incluyen, p. ej., la naturaleza y cantidad de polímero, la naturaleza y cantidad de medicamento, la naturaleza del ligamiento polímero/medicamento, y la naturaleza y cantidad de sustancias adicionales presentes en la formulación.

El ligamiento polímero/medicamento puede degradarse a lo largo de un período de tiempo para proporcionar la cantidad adecuada y eficaz de medicamento. Puede elegirse cualquier período de tiempo adecuado y eficaz. Típicamente, la cantidad adecuada y eficaz de medicamento puede liberarse en aproximadamente veinticuatro horas, en aproximadamente siete días, en aproximadamente treinta días, en aproximadamente noventa días, o en aproximadamente ciento veinte días. Los factores que típicamente afectan a la longitud de tiempo en el cual se libera el medicamento a partir del polímero/medicamento, incluyen, p. ej., la naturaleza y cantidad de polímero, la naturaleza y cantidad de medicamento, la naturaleza del ligamiento polímero/medicamento, y la naturaleza y cantidad de sustancias adicionales presentes en la formulación.

Ligamiento polímero/ligador/medicamento

Además de estar ligado directamente al resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI), el resto de un medicamento puede igualmente ligarse al resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) mediante un ligador adecuado. La estructura del ligador no es crucial, siempre y cuando que el compuesto resultante de la invención tenga un índice terapéutico eficaz como medicamento.

Los ligadores adecuados incluyen ligadores que separan el resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) y el resto de un medicamento mediante una longitud de aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 200 angstroms, inclusive. Otros ligadores adecuados incluyen ligadores que separan el resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) y el resto de un medicamento mediante una longitud de aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 100 angstroms, inclusive, así como ligadores que separan el resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) y el resto de un medicamento mediante una longitud de aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 50 angstroms, o mediante aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 25 angstroms, inclusive.

El ligador puede ligarse en cualquier posición factible mediante síntesis sobre el resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI). En base al ligamiento que se desee, un experto en la técnica puede seleccionar materiales de partida funcionalizados de manera adecuada que pueden ser derivados a partir de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) y un medicamento usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

De manera conveniente, el ligador puede ligarse al resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI) o al resto de un medicamento a través de un enlace amida (p. ej., $-\text{N(R)C(=O)}-$, o $-\text{C(=O)N(R)}-$), éster (p. ej., $-\text{OC(=O)}-$, o $-\text{C(=O)O}-$), éter (p. ej., $-\text{O}-$), cetona (p. ej., $-\text{C(=O)}-$), tioéter (p. ej., $-\text{S}-$), sulfinilo (p. ej., $-\text{S(O)}-$), sulfonilo (p. ej., $-\text{S(O)}_2-$), disulfuro (p. ej., $-\text{S-S}-$), amino (p. ej., $-\text{N(R)}-$) o uno directo (p. ej., C-C), en donde cada R es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$). El ligamiento puede formarse a partir de materiales de partida adecuadamente funcionalizados usando procedimientos de síntesis que son conocidos en la técnica. En base al ligamiento deseado, un experto en la técnica puede seleccionar materiales de partida funcionalizados adecuadamente que pueden derivarse a partir de un resto de un compuesto de fórmula (VII) o (XI), un resto de un medicamento, y a partir de un ligador dado usando procedimientos que son conocidos en la técnica.

Específicamente, el ligador puede ser un radical divalente de la fórmula W-A-Q , en donde A es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{24}$), alquínilo ($\text{C}_2\text{-C}_{24}$), alquínilo ($\text{C}_2\text{-C}_{24}$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), o arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), en donde W y Q son cada uno independientemente $-\text{N(R)C(=O)}-$, $-\text{C(=O)N(R)}-$, $-\text{OC(=O)}-$, $-\text{C(=O)O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S-S}-$, $-\text{N(R)}-$, $-\text{C(=O)}-$, o un enlace directo (es decir, W y/o Q están ausentes); en donde cada R es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

Específicamente, el ligador puede ser un radical divalente de la fórmula $\text{W-(CH}_2)_n\text{-Q}$, en donde n está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6; en donde cada W y Q son cada uno independientemente $-\text{N(R)C(=O)}-$, $-\text{C(=O)N(R)}-$, $-\text{OC(=O)}-$, $-\text{C(=O)O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S-S}-$, $-\text{C(=O)}-$, $-\text{N(R)}-$, o un enlace directo (es decir, W y/o Q están ausentes); en donde cada R es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

Específicamente, W y Q pueden ser cada uno independientemente $-\text{N(R)C(=O)}-$, $-\text{C(=O)N(R)}-$, $-\text{OC(=O)}-$, $-\text{N(R)}-$, $-\text{C(=O)O}-$, $-\text{O}-$, o un enlace directo (es decir, W y/o Q están ausentes).

Específicamente, el ligador puede ser un radical divalente formado a partir de un sacárido.

Específicamente, el ligador puede ser un radical divalente formado a partir de una ciclodextrina.

Específicamente, el ligador puede ser un radical divalente, es decir, radicales $1,\omega$ -divalentes formados a partir de un péptido o un aminoácido. El péptido puede comprender 2 hasta aproximadamente 25 aminoácidos, 2 hasta aproximadamente 15 aminoácidos, o 2 hasta aproximadamente 12 aminoácidos.

Específicamente, el péptido puede ser poli-L-lisina (es decir, $[-\text{NHCH}[(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]\text{CO}]_m\text{-Q}$, en donde Q es H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{14}$) o un grupo de protección carboxi adecuado; y en donde m es aproximadamente 2 hasta aproximadamente 25. Específicamente, la poli-L-lisina puede contener aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 restos (es decir, m está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15). Más específicamente, la poli-L-lisina puede contener aproximadamente 8 hasta aproximadamente 11 restos (es decir, m está entre aproximadamente 8 y aproximadamente 11).

Específicamente, el péptido puede ser ácido poli-L-glutámico, ácido poli-L-aspártico, poli-L-histidina, poli-L-ornitina, poli-L-serina, poli-L-treonina, poli-L-tirosina, poli-L-leucina, poli-L-lisina-L-fenilalanina, poli-L-arginina, o poli-L-lisina-L-tirosina.

Específicamente, el ligador puede prepararse a partir de 1,6-diaminohexano $\text{H}_2\text{N(CH}_2)_6\text{NH}_2$, 1,5-diaminopentano $\text{H}_2\text{N(CH}_2)_5\text{NH}_2$, 1,4-diaminobutano $\text{H}_2\text{N(CH}_2)_4\text{NH}_2$ o 1,3-diaminopropano $\text{H}_2\text{N(CH}_2)_3\text{NH}_2$.

A través de un ligador, pueden ligarse uno o más medicamentos al polímero. Específicamente, el resto de cada uno de los medicamentos puede ligarse al resto del polímero a través de un ligador. Cualquier número adecuado de medicamentos (es decir, restos de los mismos) puede ligarse al polímero (es decir, resto del mismo) a través de un ligador. El número de medicamentos que pueden ligarse al polímero, a través de un ligador, puede depender, típicamente, del peso molecular del polímero. Por ejemplo, para un compuesto de fórmula (VII), en donde n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150, hasta aproximadamente 450 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse al polímero (es decir, resto del mismo) a través de un ligador, hasta aproximadamente 300 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse al polímero (es decir, resto del mismo) a través de un ligador, o hasta aproximadamente 150 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse al polímero (es decir, resto del mismo) a través de un ligador. De igual forma, para un compuesto de fórmula (XI), en donde n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150, hasta aproximadamente 450 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse al polímero (es decir, resto del mismo) a través de un ligador, hasta aproximadamente 300 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse al polímero (es decir, resto del mismo) a través de un ligador, o hasta aproximadamente 150 medicamentos (es decir, restos de los mismos) pueden ligarse al polímero (es decir, resto del mismo) a través de un ligador.

En una realización de la presente invención, un polímero (es decir, un resto del mismo) de la presente invención puede ligarse al ligador a través del grupo carboxilo (p. ej., COOR^2) del polímero. Específicamente, un compuesto de fórmula (VII), en la que R^2 es independientemente hidrógeno, o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); un compuesto de fórmula (XI), en la que R^2 es independientemente hidrógeno, o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); o una combinación de los mismos, puede reaccionar con un grupo funcional amino del ligador o un grupo funcional hidroxilo del ligador, para proporcionar un Polímero/Ligador que tiene un ligamiento amida o un Polímero/Ligador que tiene un ligamiento éster carboxílico, respectivamente. En otra realización, el grupo carboxilo puede transformarse en un haluro de acilo o un anhídrido de acilo.

En una realización de la presente invención, un medicamento (es decir, un resto del mismo) puede ligarse al ligador a través del grupo carboxilo (p. ej., COOR , en el que Res hidrógeno, aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)) del ligador. Específicamente, un grupo funcional amino del medicamento o un grupo funcional hidroxilo del medicamento puede reaccionar con el grupo carboxilo del ligador, para proporcionar un Ligador/Medicamento que tiene un ligamiento amida o un Ligador/Medicamento que tiene un ligamiento éster carboxílico, respectivamente. En otra realización, el grupo carboxilo del ligador puede transformarse en un haluro de acilo o un anhídrido de acilo.

El ligamiento polímero/ligador/medicamento puede degradarse para proporcionar una cantidad adecuada y eficaz de medicamento. Cualquier cantidad adecuada y eficaz de medicamento puede liberarse y, típicamente, dependerá, p. ej., del polímero específico, medicamento, ligador, y del ligamiento polímero/ligador/medicamento elegido. Típicamente, hasta aproximadamente 100% del medicamento puede liberarse a partir del polímero/ligador/medicamento. Específicamente, hasta aproximadamente 90%, hasta 75%, hasta 50%, o hasta 25% del medicamento puede liberarse a partir del polímero/ligador/medicamento. Los factores que típicamente afectan la cantidad del medicamento que se libera a partir del polímero/ligador/medicamento, incluyen, p. ej., la naturaleza y cantidad de polímero, la naturaleza y cantidad de medicamento, la naturaleza y cantidad del ligador, la naturaleza del ligamiento polímero/ligador/medicamento, y la naturaleza y cantidad de sustancias adicionales presentes en la formulación.

El ligamiento polímero/ligador/medicamento puede degradarse a lo largo de un período de tiempo para proporcionar la cantidad adecuada y eficaz de medicamento. Puede elegirse cualquier período de tiempo adecuado y eficaz. Típicamente, la cantidad adecuada y eficaz de medicamento puede liberarse en aproximadamente veinticuatro horas, en aproximadamente siete días, en aproximadamente treinta días, en aproximadamente noventa días, o en aproximadamente ciento veinte días. Los factores que típicamente afectan a la longitud de tiempo en el cual se libera el medicamento a partir del polímero/ligador/medicamento, incluyen, p. ej., la naturaleza y cantidad de polímero, la naturaleza y cantidad de medicamento, la naturaleza y cantidad del ligador, la naturaleza del ligamiento polímero/ligador/medicamento, y la naturaleza y cantidad de sustancias adicionales presentes en la formulación.

Polímero intermezclado con medicamento

Además de estar ligado a uno o más medicamentos, bien directamente o bien a través de un ligador, un polímero de la presente invención puede intermezclarse físicamente con uno o más medicamentos para proporcionar una formulación.

Tal como se usa aquí, “intermezclado” se refiere a un polímero de la presente invención mezclado físicamente con un medicamento o un polímero de la presente invención físicamente en contacto con un medicamento.

Tal como se usa aquí, una “formulación” se refiere a un polímero de la presente invención intermezclado con uno o más medicamentos. La formulación incluye un polímero de la presente invención que tiene uno o más medicamentos presentes sobre la superficie del polímero, parcialmente embebidos en el polímero, o completamente embebidos en el polímero. Adicionalmente, la formulación incluye un polímero de la presente invención y un medicamento formando una composición homogénea (es decir, una formulación homogénea).

Cualquier cantidad adecuada de polímero y medicamento pueden usarse para proporcionar la formulación. El polímero puede estar presente en aproximadamente 0,1% en peso hasta aproximadamente 99,9% en peso de la formulación. Típicamente, el polímero puede estar presente por encima de aproximadamente 25% en peso de la formulación; por encima de aproximadamente 50% en peso de la formulación; por encima de aproximadamente 75% en peso de la formulación; o por encima de aproximadamente 90% en peso de la formulación. Igualmente, el medicamento puede estar presente en aproximadamente 0,1% en peso hasta aproximadamente 99,9% en peso de la formulación. Típicamente, el medicamento puede estar presente por encima de aproximadamente 5% en peso de la formulación; por encima de aproximadamente 10% en peso de la formulación; por encima de aproximadamente 15% en peso de la formulación; o por encima de aproximadamente 20% en peso de la formulación.

El polímero/medicamento, polímero/ligador/medicamento, formulación, o combinación de los mismos, puede aplicarse, en forma de una película polímera, sobre la superficie de un artículo médico (p. ej., “stent”). La superficie del artículo médico puede recubrirse con una película polímera. La película polímera puede tener cualquier espesor adecuado sobre el artículo médico. Por ejemplo, el espesor de la película polímera sobre el artículo médico puede ser de aproximadamente 1 hasta 50 micrones de espesor o de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 micrones de

espesor. La película polímera puede servir de manera eficaz como un recubrimiento polímero de elución del medicamento. Este recubrimiento polímero de elución del medicamento puede crearse mediante cualquier procedimiento de recubrimiento adecuado, p. ej., recubrimiento por inmersión, deposición en vacío, o recubriendo por pulverización la película polímera, sobre el artículo médico. Adicionalmente, el sistema de recubrimiento polímero de elución del medicamento puede aplicarse sobre la superficie de un stent, un catéter de suministro vascular, un balón de suministro, una configuración en lámina separada para recubrir el stent, o un tipo de manguitos de suministro de medicamento al stent de sistemas de suministro de medicamento local.

Los stents recubiertos de polímero de elución del medicamento pueden usarse conjuntamente con, p. ej., sistemas de suministro de medicamento basados en hidrogeles.

Además del stent recubierto de polímero descrito anteriormente, pueden aplicarse diversos medicamentos mezclados con hidrogeles (véase, Patente de EE.UU. No. 5.610.241) con diferente velocidad de elución sobre la parte superior de la superficie del stent recubierto de polímero en forma de un tipo de configuración sandwich para suministrar agentes anti-restenóticos a los vasos sanguíneos y prevenir o reducir la restenosis en stents.

Puede usarse cualquier tamaño adecuado de polímero y medicamento para proporcionar la formulación. Por ejemplo, el polímero puede tener un tamaño menor de aproximadamente 1×10^{-4} metros, menor de aproximadamente 1×10^{-5} metros, menor de aproximadamente 1×10^{-6} metros, menor de aproximadamente 1×10^{-7} metros, menor de aproximadamente 1×10^{-8} metros, o menor de aproximadamente 1×10^{-9} metros.

La formulación puede degradarse para proporcionar una cantidad adecuada y eficaz de medicamento. Cualquier cantidad adecuada y eficaz de medicamento puede liberarse y, típicamente, dependerá, p. ej., de la formulación elegida. Típicamente, hasta aproximadamente 100% del medicamento puede liberarse a partir de la formulación. Específicamente, hasta aproximadamente 90%, hasta 75%, hasta 50%, o hasta 25% del medicamento puede liberarse a partir de la formulación. Los factores que típicamente afectan la cantidad del medicamento que se libera a partir de la formulación, incluyen, p. ej., la naturaleza y cantidad de polímero, la naturaleza y cantidad de medicamento, y la naturaleza y cantidad de sustancias adicionales presentes en la formulación.

La formulación puede degradarse a lo largo de un período de tiempo para proporcionar la cantidad adecuada y eficaz de medicamento. Puede elegirse cualquier período de tiempo adecuado y eficaz. Típicamente, la cantidad adecuada y eficaz de medicamento puede liberarse en aproximadamente veinticuatro horas, en aproximadamente siete días, en aproximadamente treinta días, en aproximadamente noventa días, o en aproximadamente ciento veinte días. Los factores que típicamente afectan a la longitud de tiempo en el cual se libera el medicamento a partir de la formulación, incluyen, p. ej., la naturaleza y cantidad de polímero, la naturaleza y cantidad de medicamento, y la naturaleza y cantidad de sustancias adicionales presentes en la formulación.

La presente invención proporciona una formulación que incluye un polímero de la presente invención físicamente intermezclado con uno o más medicamentos. El polímero que está presente en la formulación puede estar ligado, igualmente, bien directamente o bien a través de un ligador, a uno o más (p. ej., 1, 2, 3 ó 4) medicamentos. Como tal, un polímero de la presente invención puede estar intermezclado con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, ó 4) medicamentos y puede estar ligado, bien directamente o bien a través de un ligador, a uno o más (p. ej., 1, 2, 3 ó 4) medicamentos.

Un polímero de la presente invención puede incluir uno o más medicamentos. En una realización, un polímero de la presente invención puede estar físicamente intermezclado con uno o más medicamentos. En otra realización, un polímero de la presente invención puede estar ligado a uno o más medicamentos, bien directamente o bien a través de un ligador. En otra realización, un polímero de la presente invención puede estar ligado a uno o más medicamentos, bien directamente o bien a través de un ligador, y el polímero resultante puede estar físicamente intermezclado con uno o más medicamentos.

Un polímero de la presente invención, esté o no presente en una formulación tal como se describe aquí, esté o no ligado a un medicamento tal como se describe aquí, y esté o no intermezclado con un medicamento tal como se describe aquí, puede usarse en terapia médica o diagnóstico médica. Por ejemplo, el polímero puede usarse en la fabricación de un artículo médico. Los artículos médicos adecuados incluyen, p. ej., articulaciones artificiales, huesos artificiales, artículos médicos cardiovasculares, stents, derivaciones, artículos médicos útiles en terapia angioplástica, válvulas cardíacas artificiales, by-passes artificiales, suturas, arterias artificiales, catéteres de suministro vascular, balones de suministro, configuraciones en lámina separadas para recubrir stent, y tipos de manguitos de suministro de medicamento a stents de sistemas de suministro de medicamento local.

Todas las publicaciones, patentes y documentos de patentes se incorporan como referencia aquí, aunque incorporadas individualmente como referencia. La invención ha sido descrita con referencia a diversas realizaciones y técnicas preferidas y específicas. No obstante, debe darse por entendido que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones manteniéndose dentro del espíritu y alcance de la invención.

La presente invención se describirá a continuación mediante los ejemplos siguientes no limitativos.

Ejemplos

Preparación de copoli(éster amidas) (coPEAs) y copoli(éster uretanos) (coPEURs) (Procedimiento general)

- 5 Se agregó trietilamina (Net_3) seca (30,8 ml, 0,22 mol) a una mezcla de cantidades predeterminadas de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L- α -aminoácido)- α,ω -alquileno diéster (III) y la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y diéster activo (V) o bis-carbonato activo (IV) (0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) seca (52,5 ml) (volumen total de DMA y Net_3 = 83,3 ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura ambiente de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua fría. El polímero separado se lavó intensamente con agua, se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida (para purificación final de coPEAs y coPEURs, véase más adelante). Los datos de viscosidad reducida (η_{red}) de los polímeros se obtuvieron en m-cresol a una concentración de 0,5 g/dl y $t = 25^\circ\text{C}$.

Preparación de co-PEAs

Ejemplo 1

- 20 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -adipoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -adipoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (1) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 75$, $R_1 = (\text{CH}_2)_4$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (\text{CH}_2)_6$)*

- 25 Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (50,168 g, 0,075 mol); la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol) (14,518 g, 0,025 mol); y adipato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y Net_3 = 83,3 ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 90%, $\eta_{\text{red}} = 130 \text{ dl/g}$. P.mol. = 32.100, Mn = 27.000, P.mol./Mn = 1,19 (GPC en THF).

Ejemplo 2

- 35 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (2) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 65$, $R_1 = (\text{CH}_2)_8$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (\text{CH}_2)_6$)*

- 40 Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (50,168 g, 0,075 mol); la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol); y sebacinato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y Net_3 = 83,3 ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 91%, $\eta_{\text{red}} = 1,40 \text{ dl/g}$. P.mol. = 31.300, Mn = 21.000, P.mol./Mn = 1,49 (GPC en THF). La biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 120 horas en tampón de fosfato (pH 7,4): ~0% de pérdida de peso en tampón puro, 1-2% en el tampón con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón), 1-2% en el tampón con lipasa (4 mg/10 ml de tampón).

Ejemplo 3

- 60 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -adipoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,50}$ - $\{[N,N'$ -adipoil-bis-(L-fenilalanina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,25}$ - $\{[N,N'$ -adipoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (3) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,50$, $p = 0,50$, $R_1 = (\text{CH}_2)_4$, $R_2 = \text{Bz}$, $R_3 = \text{iso-propilo}$ y Bz , y $R_4 = (\text{CH}_2)_6$ y Bz)*

- 65 Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = (\text{CH}_2)_6$) (34,446 g, 0,050 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-fenilalanina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = \text{CH}_2\text{Ph}$) (18,924 g, 0,025 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y adipato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (\text{CH}_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y Net_3 = 83,3 ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El

ES 2 275 724 T3

polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 94%, $\eta_{\text{red}} = 1,40$ dl/g. La biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 120 horas en tampón de fosfato (pH 7,4): ~0% en tampón puro, 10% en el tampón con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón), y 35% en el tampón con lipasa (4 mg/10 ml de tampón).

Ejemplo 4

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,50}$ - $[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-fenilalanina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,25}$ - $\{[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (4) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m^1 = 0,50$, $m^2 = 0,25$, $p = 0,25$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_6$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_6$ (34,446 g, 0,050 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-fenilalanina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = CH_2Ph$) (18,924 g, 0,025 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y sebacinato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 95%, $\eta_{\text{red}} = 0,77$ dl/g. Tg = 20,6°C (DSC).

Ejemplo 5

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -adipoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,50}$ - $[N,N'$ -adipoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,50}$ (5) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,50$, $p = 0,50$, $R_1 = (CH_2)_4$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_6$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_6$ (34,446 g, 0,050 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (29,036 g, 0,050 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y adipato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 93%, $\eta_{\text{red}} = 1,25$ dl/g.

Ejemplo 6

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,50}$ - $[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,50}$ (6) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,50$, $p = 0,50$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_6$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_6$ (34,446 g, 0,050 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (29,036 g, 0,050 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y sebacinato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 95%, $\eta_{\text{red}} = 1,31$ dl/g.

Ejemplo 7

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -adipoil-bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster] $\}_{0,90}$ - $[N,N'$ -adipoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (7) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_4$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_8$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_8$ (64,526 g, 0,090 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y adipato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_4$) (38,833 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 =$

ES 2 275 724 T3

83,3 ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 94%, $\eta_{\text{red}} = 1,21$ dl/g.

Ejemplo 8

- 10 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,4-butileno diéster] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (8) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_4$)*

15 Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,4-butileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_4$ (59,477 g, 0,090 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y sebacinato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 95%, $\eta_{\text{red}} = 1,28$ dl/g.

Ejemplo 9

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (9) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_6$).

30 Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_6$ (62,002 g, 0,090 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y sebacinato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 96%, $\eta_{\text{red}} = 1,41$ dl/g. La biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 120 horas en tampón de fosfato (pH 7,4): ~0% en tampón puro, 12% en el tampón con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón), y 38% en el tampón con lipasa (4 mg/10 ml de tampón).

Ejemplo 10

- 45 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (10) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_8$)*

50 Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_8$ (64,526 g, 0,090 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y sebacinato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 97%, $\eta_{\text{red}} = 1,50$ dl/g. Tg 27,5°C (DSC).

Ejemplo 11

- 65 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -sebacoil-bis-(L-leucina)-1,12-dodecileno diéster] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -sebacoil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (11) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_8$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, y $R_4 = (CH_2)_{12}$)*

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,12-dodecileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_{12}$ (69,576 g, 0,090 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de

ES 2 275 724 T3

L-lisina bencil éster (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y sebacinato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_8$) (44,444 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final, el rendimiento fue del 96% hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), $\eta_{red} = 0,68$ dl/g.

Ejemplo 12

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -dodecildicarboxiloil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -dodecildicarboxiloil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (12) (compuesto de fórmula (VII), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_1 = (CH_2)_{12}$, $R_2 = Bz$, $R_3 = iso-propilo$, y $R_4 = (CH_2)_6$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III), $R^4 = (CH_2)_6$ (62,002 g, 0,090 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (5,807 g, 0,010 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y dodecildicarboxilato de di-p-nitrofenilo (V, $R^1 = (CH_2)_{12}$) (50,055 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (V)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etanol (150 ml), y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final, el rendimiento fue del 96% hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), $\eta_{red} = 1,18$ dl/g.

Preparación de co-PEURs

Ejemplo 13

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -trimetilenodioxidicarbonil-bis-(L-leucina)-1,4-butileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -trimetilenodioxidicarbonil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (13) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $R_2 = Bz$, $R_3 = iso-propilo$, $R_4 = (CH_2)_4$, y $R_6 = (CH_2)_3$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,4-butileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_4$) (49,565 g, 0,075 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_3$) (40,624 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 63%, $\eta_{red} = 0,32$ dl/g.

Ejemplo 14

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-bis-(L-leucina)-1,4-butileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (14) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $R_2 = Bz$, $R_3 = iso-propilo$, $R_4 = (CH_2)_4$, y $R_6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,4-butileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_4$) (49,565 g, 0,075 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 78%, $\eta_{red} = 0,58$ dl/g. La biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 240 horas en tampón de fosfato (pH 7,4): 4,7% en tampón puro, 2,2% en el tampón con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón), 4,4% en el tampón con lipasa (4 mg/10 ml de tampón). Películas con $d = 4$ cm y $m = 500 \pm 50$ mg sobre soporte de Teflon.

Ejemplo 15

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -trimetilenodioxidicarbonil-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -trimetilenodioxidicarbonil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (15) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 112$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \textit{iso-propilo}$, $R_4 = (CH_2)_6$, y $R_6 = (CH_2)_3$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_6$) (51,668 g, 0,075 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_3$) (40,624 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 60%, $\eta_{red} = 0,53$ dl/g. P.mol. = 50.000, $M_n = 29.900$, P.mol./ $M_n = 1,68$ (GPC). La biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 180 horas en tampón de fosfato (pH 7,4): 5,0% en tampón puro, 7,3% en el tampón con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón), y 8,2% en el tampón con lipasa (4 mg/10 ml de tampón). Películas con $d = 4$ cm y $m = 500 \pm 50$ mg sobre soporte de Teflon.

Ejemplo 16

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (16) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $n = 130$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \textit{iso-propilo}$, $R_4 = (CH_2)_6$, y $R_6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_6$) (51,668 g, 0,075 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 68%, $\eta_{red} = 0,72$ dl/g. P.mol. = 61.900, $M_n = 38.500$, P.mol./ $M_n = 1,61$ (GPC). La biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 180 horas en tampón de fosfato (pH 7,4): 4,0% en tampón puro, 5,6% en el tampón con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón), y 8,9% en el tampón con lipasa (4 mg/10 ml de tampón). Películas con $d = 4$ cm y $m = 500 \pm 50$ mg sobre soporte de Teflon.

Ejemplo 17

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,50}$ - $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-L-lisina bencil éster] $\}_{0,50}$ (17) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,50$, $p = 0,50$, $n = 85$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \textit{iso-propilo}$, $R_4 = (CH_2)_6$, y $R_6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_6$) (34,446 g, 0,050 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (29,036 g, 0,050 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 80%, $\eta_{red} = 0,45$ dl/g. P.mol. = 37.900, $M_n = 22.300$, P.mol./ $M_n = 1,70$ (GPC).

Ejemplo 18

Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (18) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $n = 115$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \textit{iso-propilo}$, $R_4 = (CH_2)_6$, y $R_6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$)

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,6-hexileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_6$) (62,002 g, 0,090 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (5,807 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó

ES 2 275 724 T3

la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 70%,
 5 $\eta_{\text{red}} = 0,74$ dl/g. P.mol. = 56.500, Mn = 33.700, P.mol./Mn = 1,68 (GPC).

Ejemplo 19

10 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -trimetilenodioxidicarbonil-bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -trimetilenodioxidicarbonil-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (19) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, $R_4 = (CH_2)_8$, y $R_6 = (CH_2)_3$)*

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_8$) (53,772 g, 0,075 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_3$) (40,624 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 84%, $\eta_{\text{red}} = 0,46$ dl/g. La biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 240 horas en tampón de fosfato (pH 7,4): 0,9% en tampón puro, 2,0% en el tampón con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón), y 3,7% en el tampón con lipasa (4 mg/10 ml de tampón). Películas con $d = 4$ cm y $m = 500 \pm 50$ mg sobre soporte de Teflon.

Ejemplo 20

30 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster] $\}_{0,75}$ - $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-L-lisina bencil éster] $\}_{0,25}$ (20) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,75$, $p = 0,25$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, $R_4 = (CH_2)_8$, y $R_6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$)*

35 Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_8$) (53,772 g, 0,075 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (14,518 g, 0,025 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final, el rendimiento fue del 76% hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante),
 40 $\eta_{\text{red}} = 0,42$ dl/g.

Ejemplo 21

50 *Preparación de co-poli- $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster] $\}_{0,90}$ - $\{[N,N'$ -(3-oxapentileno-1,5-dioxidicarbonil)-L-lisina bencil éster] $\}_{0,10}$ (21) (compuesto de fórmula (XI), en la que $m = 0,90$, $p = 0,10$, $R_2 = Bz$, $R_3 = \text{iso-propilo}$, $R_4 = (CH_2)_8$, y $R_6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$)*

Se agregó trietilamina seca (30,8 ml, 0,22 mol) a la mezcla de la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de bis-(L-leucina)-1,8-octileno diéster (III, $R^4 = (CH_2)_8$) (64,5264 g, 0,09 mol), la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster (IV) (5,8072 g, 0,01 mol) (cantidad total de (III) + (IV) = 0,1 mol), y bis-carbonato activo (X, $R^6 = (CH_2)_2-O-(CH_2)_2$) (43,633 g, 0,1 mol) en N,N-dimetilacetamida seca (DMA) (52,5 ml) (volumen total de DMA y $Net_3 = 83,3$ ml, concentración 1,2 mol/l por (III) + (IV) o por (X)) a temperatura ambiente. A continuación, se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 16 horas. La solución de reacción viscosa se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre agua. El polímero separado se lavó intensamente con agua, y se secó a aproximadamente 30°C bajo presión reducida. Después de purificación final hasta el ensayo negativo sobre p-nitrofenol y ácido p-toluenosulfónico (véase más adelante), el rendimiento fue del 63%,
 60 $\eta_{\text{red}} = 0,51$ dl/g.

Ejemplo 22

Desprotección de bencil ésteres polímeros (Procedimiento general)

- De acuerdo con el procedimiento general aquí descrito para la preparación de coPEAs y coPEURs, los polímeros se obtuvieron en la forma de bencil ésteres. Para la preparación de los polímeros correspondientes conteniendo grupos COOH libres, estos polímeros que contenían los bencil ésteres, se sometieron a desbencilación catalítica usando hidrógeno (H₂) gaseoso y negro de paladio (Pd) como un catalizador. Las condiciones de reacción adecuadas se encuentran disponibles, p. ej., en T.W. Greene, *Protecting Groups In Organic Synthesis*, Wiley, New York, (1981); J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, (2nd Ed.), McGraw Hill, New York, (1977); F. Carey and R. Sunberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, (2nd Ed), Plenum, New York, (1977); y referencias en ellas citadas.

(A.) Desprotección de bencil ésteres polímeros (coPEAs)

- Se agregó catalizador de paladio negro (3,0 g) a una solución del polímero (en forma de bencil éster) (10 g) en etanol (100 ml), y a través de la solución se borboteó hidrógeno gaseoso seco durante aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 20 horas. Para agitar la solución se usó un agitador magnético. Una vez completada la hidrógenolisis catalítica, la mezcla de reacción se filtró, obteniéndose soluciones claras e incoloras.

(B.) Desprotección de bencil ésteres polímeros (coPEURs)

- Se agregó catalizador de paladio negro (3,0 g) a una solución del polímero (en forma de bencil éster) (10 g) en acetato de etilo (100 ml), y a través de la solución se borboteó hidrógeno gaseoso seco durante aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 30 horas. Para agitar la solución se usó un agitador magnético. Una vez completada la hidrógenolisis catalítica, la mezcla de reacción se filtró, obteniéndose soluciones claras e incoloras.

- Después de la desprotección de los polímeros, no se observó cambio substancial de peso molecular ni de polidispersión. Por ejemplo, para los compuestos (2) procedentes de la Tabla 3 (es decir, forma de bencil éster) las características de los pesos moleculares fueron las siguientes: P.mol. = 31.300, Mn = 21.000, P.mol./Mn = 1,49. Después de la hidrógenolisis, las características de los pesos moleculares fueron: P.mol. = 40.900, Mn = 28.000, y P.mol./Mn = 1,46.

Ejemplo 23

Purificación de los bencil ésteres polímeros (Procedimientos generales)

- Después de precipitar los polímeros en agua y lavarlos intensamente con agua, se eliminaron el disolvente (DMA) y la sal del ácido p-toluenosulfónico de trietilamina (casi completamente). Sin embargo, los polímeros contenían aún una cantidad significativa de sub-producto de la policondensación (p. ej., p-nitrofenol), el cual se eliminó tal como se describe a continuación.

(A.) Purificación de coPEAs

- El polímero obtenido anteriormente (10 g) se disolvió en etanol (50 ml, 95%). La solución se filtró y el polímero se precipitó en acetato de etilo (1,0 l), en donde se separó una masa de tipo alquitrán, que se mantuvo durante una noche en un refrigerador. El acetato de etilo se eliminó y se agregó una porción nueva de acetato de etilo (1,0 l) a la masa de tipo alquitrán. Este procedimiento se repitió hasta que se obtuvo un ensayo negativo sobre p-nitrofenol (véase más adelante). Normalmente, este se repitió durante 1-2 veces. Después de un tratamiento de este tipo, el p-nitrofenol (el cual es más soluble en acetato de etilo que en agua) se eliminó casi completamente de los polímeros. La masa de tipo alquitrán obtenido se secó, se disolvió en etanol al 95%, se precipitó en agua destilada en forma de una masa de tipo caucho, y se secó a aproximadamente 60°C bajo presión reducida. Los rendimientos de coPEAs purificados fueron de hasta aproximadamente 97%.

(B.) Purificación de coPEURs

- El polímero obtenido anteriormente (10 g) se disolvió en cloroformo (100 ml), se coló en forma de una película fina sobre la superficie interior de recipientes de vidrio cilíndricos (d = 400-500 mm), se secó a temperatura ambiente, se lavó intensamente con agua, y se secó nuevamente. La película obtenida se disolvió en dimetilformamida (DMF), y el polímero se precipitó en agua. Se recogió un polímero tipo caucho y se secó a aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 40°C bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió varias veces, hasta que se obtuvo un ensayo negativo sobre p-nitrofenol (véase más adelante). Normalmente, este se repitió aproximadamente 3-4 veces. Después de un tratamiento de este tipo, los rendimientos de coPEURs disminuyeron hasta ≤80%, sin embargo, las viscosidades aumentaron, lo cual se estima que es el resultado de la pérdida de fracciones de bajo peso molecular.

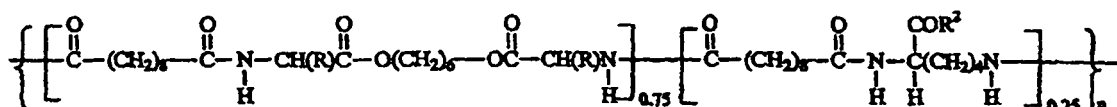
(C.) Purificación de polímeros desprotegidos (poliácidos)

Después de la desprotección, los polímeros se purificaron mediante precipitación a partir de una solución de etanol en agua. Se recogió una masa de tipo caucho y se secó a temperatura ambiente bajo presión reducida.

Ejemplo 25

Unión 4-amino TEMPO y su biodegradación y liberación de radicales libres

Para este estudio se eligió el co-PEA de la estructura siguiente:



(El producto de la hidrógenolisis del Ejemplo 2), el cual reveló una excelente elasticidad (alargamiento a la rotura, aprox. 1000%) y se usó en “experimentos stent” *in vivo*.

El 4-amino TEMPO (TAM) se unió a este poliácido usando carbonildiimidazol (Im_2CO) como un agente de condensación. En un procedimiento típico, se disolvió 1 g de poliácido en 10 ml de cloroformo recién destilado, purificado. Se agregó un equivalente molar de carbonildiimidazol a temperatura ambiente y se agitó. Se agregó un equivalente molar de TAM, se agitó durante 4 horas, y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La solución se filtró y se coló sobre una superficie hidrófoba. El clorformo se evaporó hasta sequedad. La película obtenida se lavó intensamente con agua destilada y se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente. Se obtuvo una película de color pardo-rojo claro, elástica. El grado de unión TAM fue del 90-95% determinado mediante espectrofotometría UV en solución de etanol a 250 nm (el polímero no absorbe a esta longitud de onda).

Después de la unión TAM, el polímero retuvo las propiedades elásticas. Se degradó mediante lipasa de acuerdo con cinéticas de biodegradación de orden cercano al cero (esto es ideal para artículos de liberación controlada de medicamentos), al tiempo que retenía la integridad de la película, en tanto que el poliácido se degradó y/o desintegró completamente dentro de las 48 horas en solución de tampón ligeramente alcalina en la presencia de lipasa). El polímero unido a TAM se designó como GJ-2(TAM).

Para el estudio de biodegradación, se obtuvo la película de GJ-2(TAM), se disolvió en 10 ml de cloroformo, y mediante esta solución se cubrió un disco de Teflon de $d = 4$ cm varias veces y se evaporó, de manera tal que el peso del recubrimiento de polímero seco fue de aprox. 500 mg. El disco se introdujo en una solución de lipasa (4 mg de enzima en 10 ml de tampón de fosfato con pH 7.4. Se disolvieron 6 ml de la enzima en 15 ml de tampón: 10 ml se usaron para el experimento de biodegradación y 5 ml para la compensación en mediciones UV) y se introdujo en un termostato a 37°C. La solución de enzima se cambió cada 24 horas. Cada 24 horas, se retiró la película, se secó con papel de filtro y se pesó. La solución tampón se analizó mediante espectroscopía UV a 250 nm, ya que los productos de degradación no son absorbidos a esta longitud de onda. Se usó la misma solución de la enzima para la compensación.

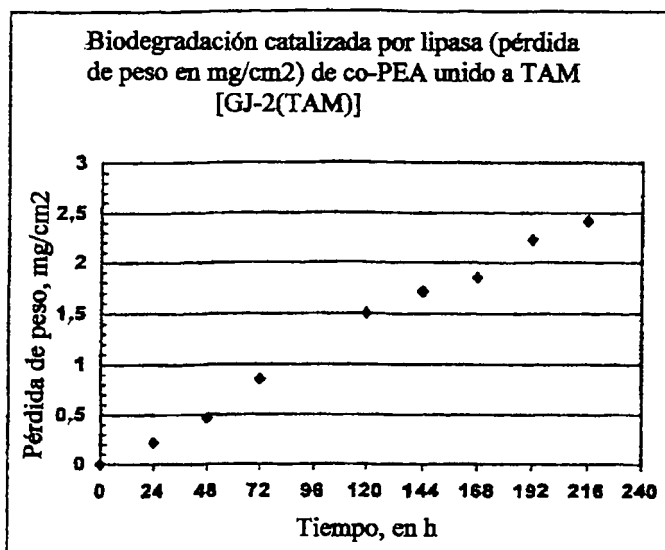
Los resultados obtenidos indican que tanto la biodegradación (pérdida de peso) del polímero como la liberación de TAM son cinéticas de orden muy próximas al cero.

Puesto que el enlace amida a través del cual el TAM está unido al polímero es más bien estable bajo las condiciones de biodegradación, es de esperar que el TAM se libere con los restos polímeros. Al mismo tiempo, la curva de calibración de TAM en tampón se usó para mediciones cuantitativas. De acuerdo con ellas, la cantidad de TAM (en mg), determinada mediante espectroscopía UV, corresponde al TAM libre en mg (en mg/equivalente).

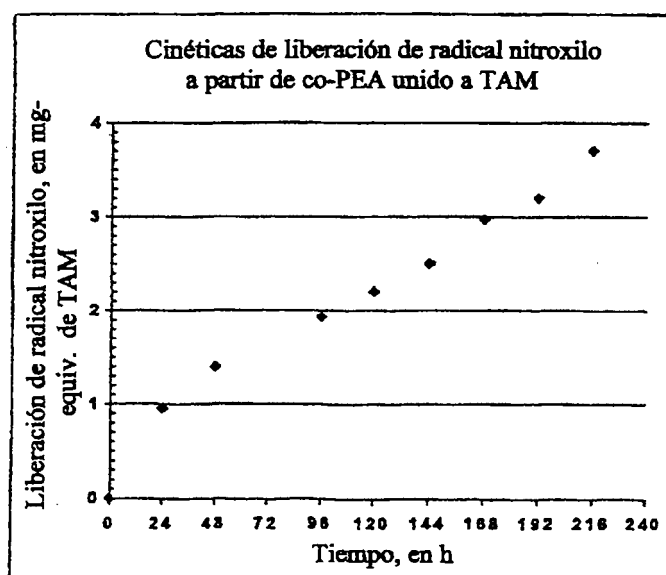
Después de 216 horas (9 días) de biodegradación, el polímero perdió aprox. 11% del peso, y se liberó aprox. 8% del TAM unido. Esto, conjuntamente con la biodegradación y los perfiles de liberación de TAM, indica que la liberación de TAM está determinada por la erosión de la película polímera.

Los resultados de la biodegradación (pérdida de peso en mg/cm^2) de 4-amino TEMPO (TAM), unido a un co-PEA de la presente invención, y las cinéticas de liberación del radical nitroxilo a partir de 4-amino TEMPO (TAM), unido a un co-PEA de la presente invención, se muestran en las gráficas siguientes. La Gráfica 1 ilustra la biodegradación (pérdida de peso en mg/cm^2) de 4-amino TEMPO (TAM) unido a un compuesto representativo de la presente invención. La Gráfica ilustra las cinéticas de liberación del radical nitroxilo a partir de 4-amino TEMPO (TAM) unido a un compuesto representativo de la presente invención.

0	0
24	0,22
48	0,47
72	0,85
120	1,5
144	1,71
168	1,85
192	2,23
216	2,42



0	0
24	0,85
48	1,4
96	1,93
120	2,2
144	2,5
168	2,97
192	3,2
216	3,7



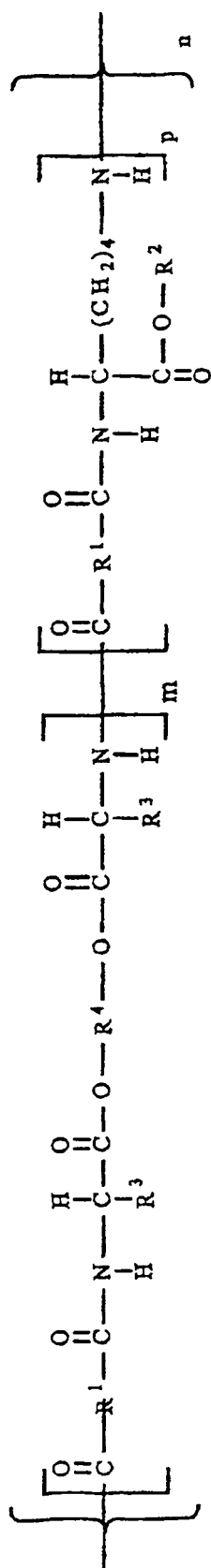
Ejemplo 24

Ensayo de pureza (Procedimiento general)

El coPEA o coPEUR (200-250 mg) se disolvieron en una solución acuosa al 10% en ebullición de NaOH (5,0 ml), y la solución resultante se analizó usando un espectrofotómetro UV-VIS (Specord UV-VIS, Carl Zeiss, célula de 4 ml, l = 1,0 cm). La ausencia de absorción en la región de 250-280 nm (TosO^-) y a 430 nm ($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}^-$) indica que no existe ácido p-toluenosulfónico ni p-nitrofenol en la muestra de polímero en ningún grado apreciable. Es de señalar que, en medio alcalino, el p-nitrofenol no se absorbe en la región ultravioleta. Por ello, su absorción no solapa la absorción del ácido p-toluenosulfónico.

En las Tablas que figuran a continuación, se muestra la estructura de los polímeros bencilados preparados en los ejemplos 1-21.

Ejemplo 25



(viii)

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m	p	n
(1)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	0,75	0,25	75
(2)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	0,75	0,25	65
(3)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-propilo y 1 Bz	(CH ₂) ₆	0,75 (0,50 + 0,25)	0,25	—
(4)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	0,75 (0,50 + 0,25)	0,25	—
(5)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	0,50	0,50	—
(6)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	0,50	0,50	—
(7)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₈	0,90	0,10	—
(8)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₄	0,90	0,10	—
(9)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	0,90	0,10	—
(10)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₄	0,90	0,10	—
(11)	(CH ₂) ₈	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₁₂	0,90	0,10	—
(12)	(CH ₂) ₄	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	0,90	0,10	—

Tabla II:



Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m	p	n
(13)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃	0,75	0,25	—
(14)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂	0,75	0,25	—
(15)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₃	0,75	0,25	112
(16)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂	0,75	0,25	130
(17)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂	0,50	0,50	85
(18)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂	0,90	0,10	115
(19)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃	0,75	0,25	—
(20)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂	0,75	0,25	—
(21)	Bz	iso-propilo	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₂	0,90	0,10	—

En la Tabla III, se muestran las propiedades físicas de los polímeros preparados en los Ejemplos 1-12.
Ejemplo 27 Tabla III

Compuesto	Rend. (%)	η_{inh} (dL/g)	P. mol.	M_n	P. mol/Mn (GPC en THF)	B.W.L. (%) ¹	B.W.L. (%) ²	B.W.L. (%) ³	T _g (DSC)
(1)	90	1,30	32,100	27,000	1,19				
(2)	91	1,40	31,300	21,000	1,49	~0	1-2	1-2	
(3)	94	1,40				~0	10	35	
(4)	95	0,77							20,6°C
(5)	93	1,25							
(6)	95	1,31							
(7)	94	1,21							
(8)	95	1,28							
(9)	96	1,41				~0	12	38	
(10)	97	1,50							27,5°C
(11)	96	0,68							
(12)	96	1,18							
(13)	63	0,32							
(14)	78	0,58				4,7 ⁴	2,2 ⁵	4,4 ⁶	
(15)	60	0,53	50,000	29,900	1,68	5,0 ⁷	7,3 ⁸	8,2 ⁹	
(16)	68	0,72	61,900	38,500	1,61	0,4 ⁷	5,6 ⁸	8,9 ⁹	

Compuesto	Rend. (%)	η_{sp} (dL/g)	P. mol.	Mn	P. mol/Mn (GPC en THF)	B.W.L. (%) ¹	B.W.L. (%) ²	B.W.L. (%) ³	Tg (DSC)
(17)	80	0,45	37,900	22,300	1,70				
(18)	70	0,74	56,500	33,700	1,68				
(19)	84	0,46				0,9 ⁴	2,0 ⁵	3,7 ⁶	
(20)	76	0,42							
(21)	63	0,51							

¹ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 120 h en tampón de fosfato (pH 7,4).

² B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 120 h en tampón de fosfato (pH 7,4) con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón).

³ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 120 h en tampón de fosfato (pH 7,4) con lipasa (4 mg/10 ml de tampón).

⁴ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 240 h en tampón de fosfato (pH 7,4).

⁵ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 240 h en tampón de fosfato (pH 7,4) con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón).

⁶ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 240 h en tampón de fosfato (pH 7,4) con lipasa (4 mg/10 ml de tampón).

⁷ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 180 h en tampón de fosfato (pH 7,4).

⁸ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 180 h en tampón de fosfato (pH 7,4) con α -quimotripsina (4 mg/10 ml de tampón).

⁹ B.W.L. (%) es la biodegradación (pérdida de peso en %) a 37°C después de 180 h en tampón de fosfato (pH 7,4) con lipasa (4 mg/10 ml de tampón).

Los polímeros bencilados obtenidos tenían alto P.mol. dentro del intervalo de 30.000-60.000 y estrecha polidispersión - P.mol./Mn = 1,2-1,7 (determinada mediante GPC para los polímeros, soluble en THF), y poseen excelentes propiedades para la formación de películas. Mostraron una temperatura de transición vítrea más bien baja ($T_g = 9-20^\circ\text{C}$). Los polímeros son solubles en disolventes orgánicos comunes tipo cloroformo (todos ellos), etanol (copoli(éster amidas)), acetato de etilo (copoli(éster uretanos)), y algunos de ellos en THF. Tanto los co-PEAs como los co-PEURs muestran una tendencia más bien alta a la biodegradación *in vitro*. Los co-PEAs tienen más inclinación a la hidrólisis específica (catalizada por enzima), en tanto que los co-PEURs mostraron tendencia tanto a la hidrólisis específica como no específica (química).

10 Ejemplo 28

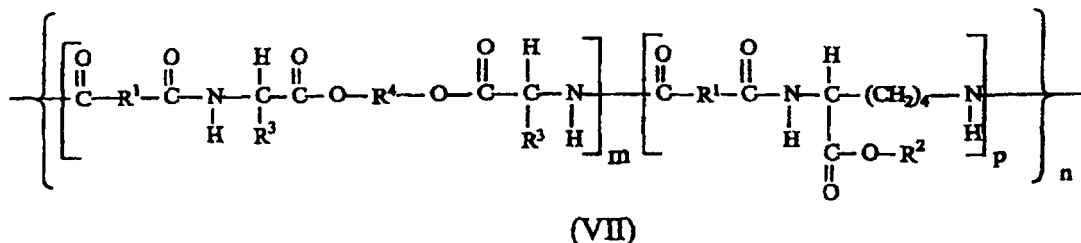
Estudio de biodegradación in vitro

Los estudios de biodegradación *in vitro* se realizaron mediante la pérdida de peso. Se introdujeron películas estándar con $d = 4\text{ cm}$ y $m = 450-550\text{ mg}$ (películas puras en el caso de poli(éster amidas) no contractivas y películas sobre soporte de Teflon en el caso de poli(éster uretanos) contractivos) en recipientes de vidrio que contenían 10 ml de solución de tampón de fosfato 0,2 M con pH 7,4 (tanto el tampón puro como el tampón que contenía 4 mg de una enzima (α -quimotripsina o lipasa)) y se termostataron a 37°C . Las películas se retiraron de las soluciones después de un tiempo predeterminado, se secaron con papel de filtro y se pesaron. La solución de tampón o de enzima se cambió cada 24 horas.

Todas las publicaciones, patentes y documentos de patentes se incorporan como referencia aquí, aunque incorporadas individualmente como referencia. La invención ha sido descrita con referencia a diversas realizaciones y técnicas preferidas y específicas. No obstante, debe darse por entendido que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones manteniéndose dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero de fórmula (VII):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

cada R^1 es independientemente alquilo(C_2 - C_{20});

cada R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_6);

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1 - C_6), alqueno(C_2 - C_6), alquino(C_2 - C_6), o aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_6); y

cada R^4 es independientemente alquilo(C_2 - C_{20}).

2. El polímero de la Reivindicación 1, en el que cada R^1 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

3. El polímero de la Reivindicación 1, en el que cada R^2 es independientemente hidrógeno o bencilo.

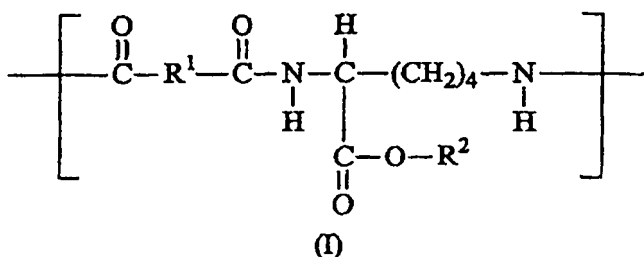
4. El polímero de la Reivindicación 1, en el que cada R^3 es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

5. El polímero de la Reivindicación 1, en el que cada R^4 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

6. El polímero de la Reivindicación 1, en el que $p/(p+m)$ es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1.

7. El polímero de la Reivindicación 1, en el que $m/(p+m)$ es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

8. Un polímero de fórmula (VII) que comprende una o más subunidades de la fórmula (I):

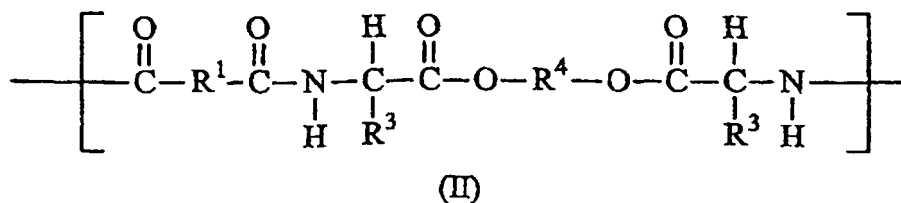


en la que:

R^1 es independientemente alquilo(C_2 - C_{20}); y

R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_6);

y una o más subunidades de la fórmula (II):



en la que:

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquenido($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_6$), o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); y

R^4 es independientemente alquilo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$).

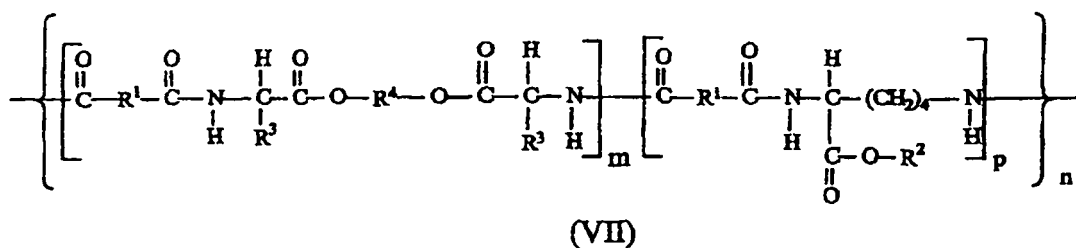
9. El polímero de la Reivindicación 8, en el que R^1 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

10. El polímero de la Reivindicación 8, en el que R^2 es independientemente hidrógeno o bencilo.

11. El polímero de la Reivindicación 8, en el que cada R^3 es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

12. El polímero de la Reivindicación 8, en el que R^4 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

13. El polímero de la Reivindicación 8, que es un polímero de fórmula (VII):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

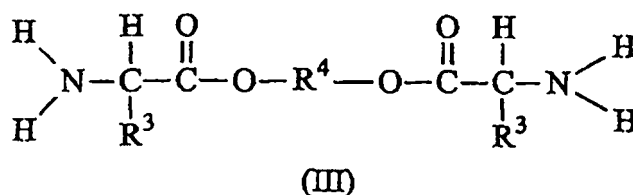
p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1; y

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150.

14. El polímero de la Reivindicación 13, en el que $p/(p+m)$ es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1.

15. El polímero de la Reivindicación 13, en el que $m/(p+m)$ es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

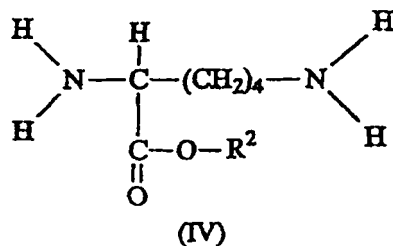
16. Un polímero de fórmula (VII) formado a partir de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



en la que:

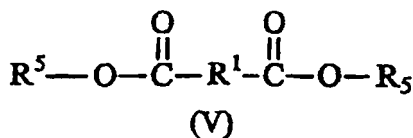
cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alqueno(C_2-C_6), alquino(C_2-C_6), o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

R^4 es independientemente alquilo(C_2-C_{20}); o una sal adecuada del mismo; y una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (IV):



en la que:

R^2 es independientemente hidrógeno, o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); o una sal adecuada del mismo; y una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (V):



en la que:

R^1 es independientemente alquilo(C_2-C_{20}); y

cada R^5 es independientemente arilo(C_6-C_{10}), opcionalmente substituido con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi.

17. El polímero de la Reivindicación 16, en que R^1 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

18. El polímero de la Reivindicación 16, en que R^2 es independientemente hidrógeno o bencilo.

19. El polímero de la Reivindicación 16, en el que cada R^3 es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

20. El polímero de la Reivindicación 16, en el que R^4 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

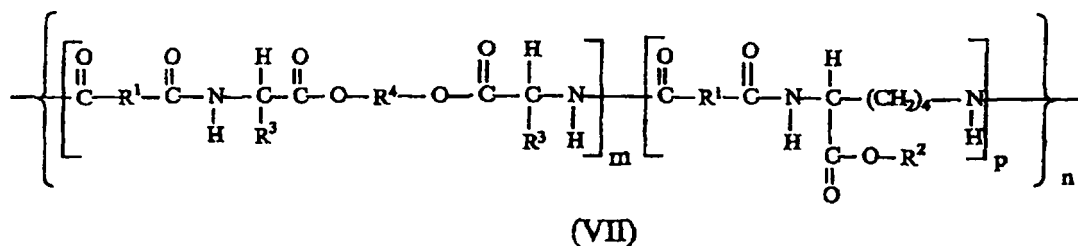
21. El polímero de la Reivindicación 16, en el que cada R^5 es *p*-nitrofenilo.

22. El polímero de la Reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (III) es la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de un bis-(*L*- α -aminoácido)- α,ω -alquileo diéster.

23. El polímero de la Reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (IV) es la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de *L*-lisina bencil éster.

24. El polímero de la Reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (V) es adipato de di-*p*-nitrofenilo, sebacinato de di-*p*-nitrofenilo, o dodecildicarboxilato de di-*p*-nitrofenilo.

25. El polímero de la Reivindicación 16, que es un polímero de fórmula (VII):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

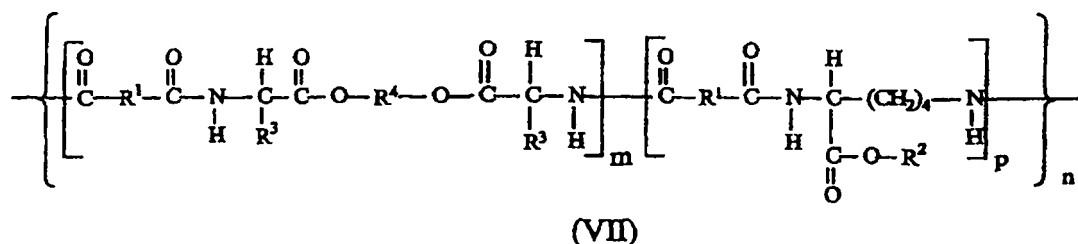
p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1; y

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150.

26. El polímero de la Reivindicación 25, en el que p/(p+m) es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1.

27. El polímero de la Reivindicación 25, en el que m/(p+m) es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

28. Un procedimiento para la preparación de un polímero de fórmula (VII):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

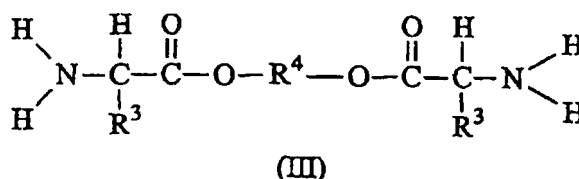
cada R¹ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀);

cada R² es independientemente hidrógeno, o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆); y

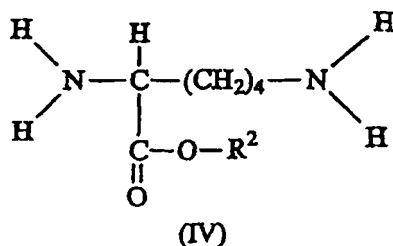
cada R⁴ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀);

que comprende la puesta en contacto de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



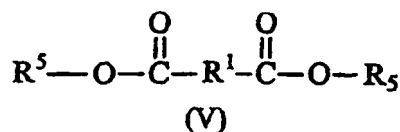
o una sal adecuada del mismo;

una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (IV):



o una sal adecuada del mismo; y

una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (V):



en la que:

cada R⁵ es independientemente (C₆-C₁₀)arillo, opcionalmente substituido con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

bajo condiciones adecuadas para proporcionar el polímero de fórmula (VII).

29. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que cada R¹ es independientemente (CH₂)₄, (CH₂)₈, o (CH₂)₁₂.

30. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que cada R² es independientemente hidrógeno o bencilo.

31. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que cada R³ es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

32. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que cada R⁴ es independientemente (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈, o (CH₂)₁₂.

33. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que cada R⁵ es p-nitrofenilo.

34. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que el compuesto de fórmula (III) es la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de un bis-(L- α -aminoácido)- α,ω -alquileo diéster.

35. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que el compuesto de fórmula (IV) es la sal del ácido di-p-toluenosulfónico de L-lisina bencil éster.

36. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que el compuesto de fórmula (V) es adipato de di-p-nitrofenilo, sebacinato de di-p-nitrofenilo, o dodecildicarboxilato de di-p-nitrofenilo.

37. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que la puesta en contacto se lleva a cabo en la presencia de una base.

38. El procedimiento de la Reivindicación 37, en el que la base es trietilamina.

39. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que la puesta en contacto se lleva a cabo en la presencia de un disolvente.

40. El procedimiento de la Reivindicación 39, en el que el disolvente es N,N-dimetilacetamida.

41. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que la puesta en contacto se lleva a cabo a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

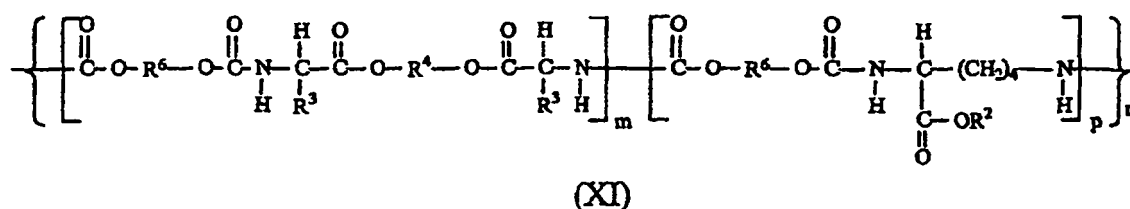
42. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que la puesta en contacto sucede durante aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 24 horas.

43. El procedimiento de la Reivindicación 28, que comprende además la purificación del polímero de fórmula (VII).

44. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que $p/(p+m)$ es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1.

45. El procedimiento de la Reivindicación 28, en el que $m/(p+m)$ es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

46. Un polímero de fórmula (XI):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

cada R² es independentemente hidrógeno, o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R⁴ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀); y

cada R⁶ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀) o alquilo(C₂-C₈)alquilo(C₂-C₂₀).

47. El polímero de la Reivindicación 46, en el que cada R^2 es independientemente hidrógeno o bencilo.

48. El polímero de la Reivindicación 46, en el que cada R^3 es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

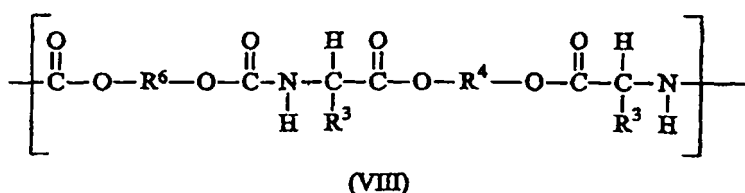
49. El polímero de la Reivindicación 46, en el que cada R^4 es independientemente $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_8$, o (CH_2)

50. El polímero de la Reivindicación 46, en el que cada R^6 es independientemente $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$.

51. El polímero de la Reivindicación 46, en el que $p/(p+m)$ es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1.

52. El polímero de la Reivindicación 46, en el que $m/(p+m)$ es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

53. Un polímero de fórmula (XI) que comprende una o más subunidades de la fórmula (VIII):



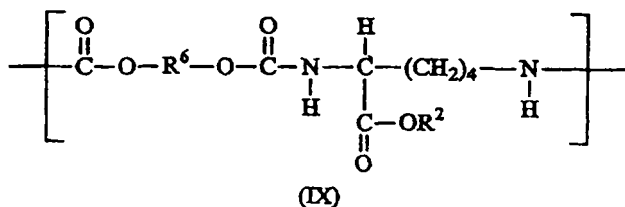
en la que:

cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆); y

R⁴ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀);

R⁶ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀) o alquilo(C₂-C₈)alquilo(C₂-C₂₀); y

uno o más sustituyentes de la fórmula (IX):



en la que:

R² es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo-(C₁-C₆).

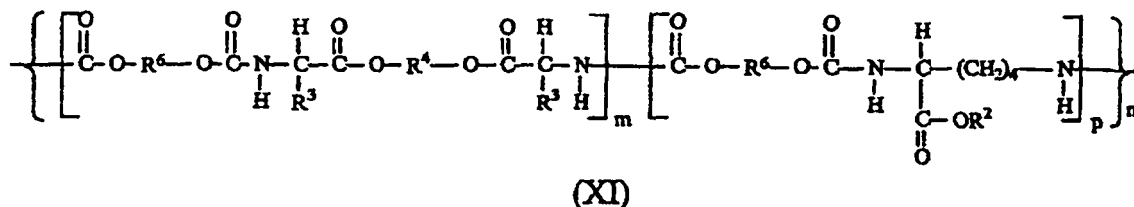
54. El polímero de la Reivindicación 53, en el que R² es independientemente hidrógeno o bencilo.

55. El polímero de la Reivindicación 53, en el que cada R³ es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

56. El polímero de la Reivindicación 53, en el que R⁴ es independientemente (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈, o (CH₂)₁₂.

57. El polímero de la Reivindicación 53, en el que R⁶ es independientemente (CH₂)₃ o (CH₂)₂-O-(CH₂)₂.

58. El polímero de la Reivindicación 53, el cual es un polímero de fórmula (XI):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

cada R² es independientemente hidrógeno, o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

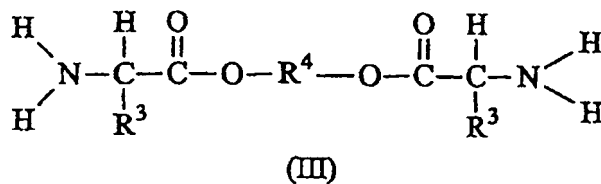
cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R⁴ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀);

cada R⁵ es independientemente arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente substituido con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

cada R⁶ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀) o alquilo(C₂-C₈)alquilo(C₂-C₂₀).

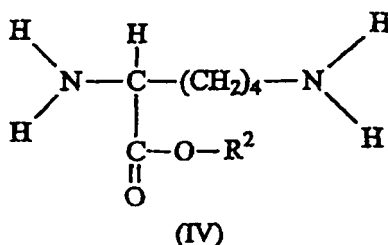
59. Un polímero de fórmula (XI) formado a partir de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



en la que:

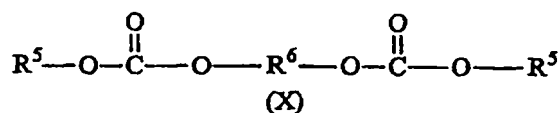
cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alqueno($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino($\text{C}_2\text{-C}_6$), o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); y

R^4 es independientemente alquilo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$); o una sal adecuada del mismo; y una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (IV):



en la que:

R^2 es independientemente hidrógeno, o aril($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); o una sal adecuada del mismo; y una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (X):



en la que:

cada R^5 es independientemente arilo($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) opcionalmente substituido con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

R^6 es independientemente alquilo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$) o alquilo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$)alquilo($\text{C}_2\text{-C}_{20}$).

60. El polímero de la Reivindicación 59, en el que R^2 es independientemente hidrógeno o bencilo.

61. El polímero de la Reivindicación 59, en el que cada R^3 es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

62. El polímero de la Reivindicación 59, en el que R^4 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

63. El polímero de la Reivindicación 59, en el que cada R^5 es *p*-nitrofenilo.

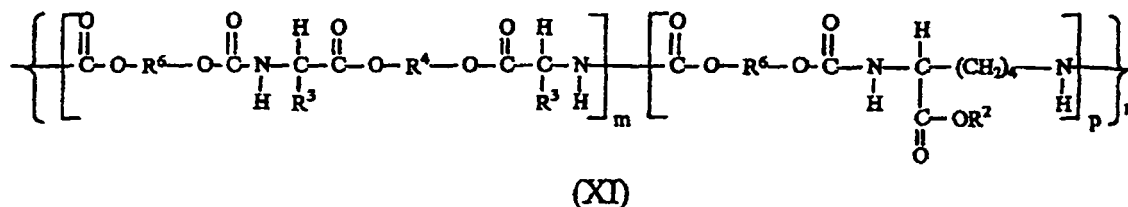
64. El polímero de la Reivindicación 59, en el que R^6 es independientemente $(\text{CH}_2)_3$ o $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$.

65. El polímero de la Reivindicación 59, en el que el compuesto de fórmula (III) es la sal del ácido di-*p*-tolueno-sulfónico de un bis-(*L*- α -aminoácido)- α,ω -alqueno diéster.

66. El polímero de la Reivindicación 59, en el que el compuesto de fórmula (IV) es la sal del ácido di-*p*-tolueno-sulfónico de *L*-lisina bencil éster.

67. El polímero de la Reivindicación 59, en el que el compuesto de fórmula (X) es 1,3-bis(4-nitrofenoxycarbonilo)propano; o 2,2'-bis-4-nitrofenoxycarbonilo etil éter.

68. El polímero de la Reivindicación 59, que es un polímero de fórmula (XI):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

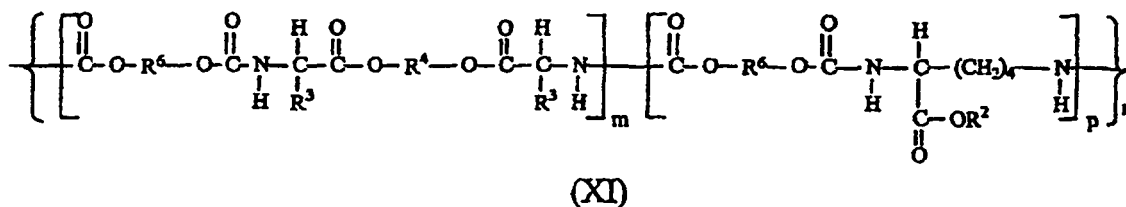
p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1; y

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150.

69. El polímero de la Reivindicación 68, en el que $p/(p+m)$ es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1.

70. El polímero de la Reivindicación 68, en el que $m/(p+m)$ es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

71. Un procedimiento para la preparación de un polímero de fórmula (XI):



en la que:

m es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9;

p es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1;

n es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150;

cada R² es independientemente hidrógeno o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

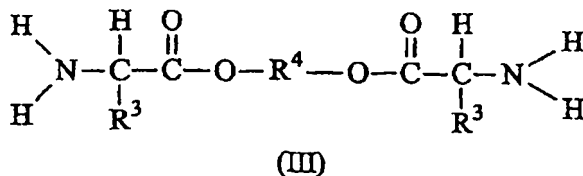
cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueni(C₂-C₆), alquini(C₂-C₆), o aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆);

cada R⁴ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀);

cada R⁵ es independientemente arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente substituído con uno o más nitro, ciano, halo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

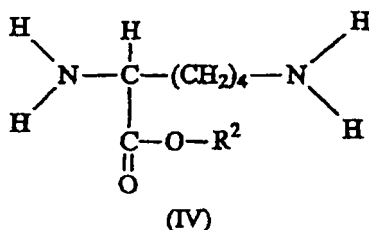
cada R⁶ es independientemente alquilo(C₂-C₂₀) o alquilo(C₂-C₈)alquilo(C₂-C₂₀);

que comprende la puesta en contacto de una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (III):



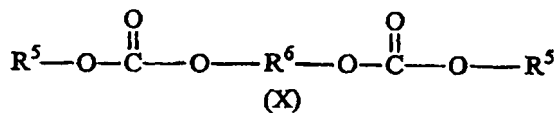
o una sal adecuada del mismo;

una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (IV):



o una sal adecuada del mismo; y

una cantidad de uno o más compuestos de fórmula (X):



bajo condiciones adecuadas para proporcionar el polímero de fórmula (XI).

72. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que cada R^2 es independientemente hidrógeno o bencilo.

73. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que cada R^3 es independientemente *iso*-butilo o bencilo.

74. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que cada R^4 es independientemente $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_2)_8$, o $(\text{CH}_2)_{12}$.

75. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que cada R^5 es *p*-nitrofenilo.

76. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que cada R^6 es independientemente $(\text{CH}_2)_3$ o $(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2$.

77. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que el compuesto de fórmula (III) es la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de un bis-(*L*- α -aminoácido)- α,ω -alquilenodíster.

78. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que el compuesto de fórmula (IV) es la sal del ácido di-*p*-toluenosulfónico de *L*-lisina bencil éster.

79. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que el compuesto de fórmula (X) es 1,3-bis(4-nitrofenoxycarboniloxi)propano; o 2,2'-bis-4-nitrofenoxi-carboniloxi etil éter.

80. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que la puesta en contacto se lleva a cabo en presencia de una base.

81. El procedimiento de la Reivindicación 80 en el que la base es trietilamina.

82. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que la puesta en contacto se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

83. El procedimiento de la Reivindicación 82, en el que el disolvente es N,N-dimetilacetamida.

84. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que la puesta en contacto se lleva a cabo a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

85. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que la puesta en contacto sucede durante aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 24 horas.

86. El procedimiento de la Reivindicación 71, que comprende además la purificación del polímero de fórmula (XI).

87. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que $p/(p+m)$ es aproximadamente 0,9 hasta aproximadamente 0,1.

88. El procedimiento de la Reivindicación 71, en el que $m/(p+m)$ es aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,9.

89. Un procedimiento de uso de un polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1-70, para uso como un dispositivo médico, un producto farmacéutico, un vehículo para inmovilización covalente de un medicamento, o una sustancia bioactiva.

90. Un procedimiento de uso de un polímero de una cualquiera de las reivindicaciones 1-70, para la fabricación de un dispositivo médico, un producto farmacéutico, un vehículo para inmovilización covalente de un medicamento, o una sustancia bioactiva.

91. Un polímero de fórmula (VII) tal como se refiere en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, que está ligado a uno o más medicamentos.

92. El polímero de la Reivindicación 91, en el que un resto del polímero está ligado directamente a un resto del medicamento.

93. El polímero de la Reivindicación 92, en el que el resto del polímero está ligado directamente al resto del medicamento a través de un enlace amida, éster, éter, amino, cetona, tioéter, sulfinilo, sulfonilo, disulfuro, o uno directo.

94. El polímero de la Reivindicación 92, en el que el resto del polímero está ligado directamente al resto del medicamento a través de uno de los enlaces siguientes: $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$, o $C-C$; en el que cada R es independientemente H o alquilo(C_1-C_6).

95. El polímero de la Reivindicación 91, en el que el resto del polímero está ligado a un resto del medicamento, a través de un ligador.

96. El polímero de la Reivindicación 95, en el que el ligador separa el resto del polímero y el resto del medicamento por una longitud de aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 200 angstroms, inclusive.

97. El polímero de la Reivindicación 95, en el que (1) el resto del polímero está ligado al ligador y (2) el ligador está ligado al resto del medicamento, independientemente, a través de un enlace amida, éster, éter, amino, cetona, tioéter, sulfinilo, sulfonilo, disulfuro, o uno directo.

98. El polímero de la Reivindicación 95, en el que (1) el resto del polímero está ligado al ligador y (2) el ligador está ligado al resto del medicamento, independientemente, a través de uno de los enlaces siguientes: $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$, o $C-C$; en el que cada R es independientemente H o alquilo(C_1-C_6).

99. El polímero de la Reivindicación 95, en el que el ligador es un radical divalente de la fórmula W-A-Q, en la que A es alquilo(C_1-C_{24}), alqueniilo(C_2-C_{24}), alquinilo(C_2-C_{24}), cicloalquilo(C_3-C_8), o arilo(C_6-C_{10}), en la que W y Q son cada uno independientemente $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-N(R)-$, $C(=O)-$, o un enlace directo; en el que cada R es independientemente H o alquilo(C_1-C_6).

100. El polímero de la Reivindicación 95, en el que el ligador es un radical $1,\omega$ -divalente formado a partir de un péptido o un aminoácido.

101. El polímero de la Reivindicación 100, en el que el péptido comprende 2 hasta aproximadamente 25 aminoácidos.

102. El polímero de la Reivindicación 100, en el que el péptido es poli-L-lisina, ácido poli-L-glutámico, ácido poli-L-aspartico, poli-L-histidina, poli-L-ornitina, poli-L-serina, poli-L-treonina, poli-L-tirosina, poli-L-leucina, poli-L-lisina-L-fenilalanina, poli-L-arginina, o poli-L-lisina-L-tirosina.

103. El polímero de la Reivindicación 91, en el que el uno o más medicamentos son cada uno independientemente: un polinucleótido, polipéptido, oligonucleótido, agente para terapia de genes, análogo nucleótido, análogo nucleósido, ácido polinucleico trampa, anticuerpo terapéutico, abciximab, agente anti-inflamatorio, modificador de la sangre, agente anti-plaquetas, agente anti-coagulación, agente inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente anti-cáncer, agente anti-proliferación de células, o agente de liberación de óxido nítrico.

104. Una formulación que comprende un polímero de fórmula (VII) tal como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-27 y uno o más medicamentos.

105. La formulación de la Reivindicación 104, en la que uno o más medicamentos son cada uno independientemente: un polinucleótido, polipéptido, oligonucleótido, agente para terapia de genes, análogo nucleótido, análogo nucleósido, ácido polinucleico trampa, anticuerpo terapéutico, abciximab, agente anti-inflamatorio, modificador de la sangre, agente anti-plaquetas, agente anti-coagulación, agente inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente anti-cáncer, agente anti-proliferación de células, o agente de liberación de óxido nítrico.

106. Un procedimiento de uso de un polímero tal como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 91-102, para uso como un dispositivo médico, un producto farmacéutico, un vehículo para inmovilización covalente de un medicamento, o una sustancia bioactiva.

107. Un procedimiento de uso de un polímero de una cualquiera de las Reivindicaciones 91-102, para la fabricación de un dispositivo médico, un producto farmacéutico, un vehículo para inmovilización covalente de un medicamento, o una sustancia bioactiva.

108. Un polímero de fórmula (XI) tal como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 46-70, que está ligado a uno o más medicamentos.

109. El polímero de la Reivindicación 108, en el que un resto del polímero está ligado directamente a un resto del medicamento.

110. El polímero de la Reivindicación 109, en el que el resto del polímero está ligado directamente al resto del medicamento a través de un enlace amida, éster, éter, amino, cetona, tioéter, sulfinilo, sulfonilo, disulfuro, o uno directo.

111. El polímero de la Reivindicación 108, en el que el resto del polímero está ligado directamente al resto del medicamento a través de uno de los enlaces siguientes: -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -N(R)-, o C-C; en el que cada R es independientemente H o alquilo(C₁-C₆).

112. El polímero de la Reivindicación 108, en el que el resto del polímero está ligado a un resto del medicamento, a través de un ligador.

113. El polímero de la Reivindicación 112, en el que el ligador separa el resto del polímero y el resto del medicamento por una longitud de aproximadamente 5 angstroms hasta aproximadamente 200 angstroms, inclusive.

114. El polímero de la Reivindicación 112, en el que (1) el resto del polímero está ligado al ligador y (2) el ligador está ligado al resto del medicamento, independientemente, a través de un enlace amida, éster, éter, amino, cetona, tioéter, sulfinilo, sulfonilo, disulfuro, o uno directo.

115. El polímero de la Reivindicación 112, en el que (1) el resto del polímero está ligado al ligador y (2) el ligador está ligado al resto del medicamento, independientemente, a través de uno de los enlaces siguientes: -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -N(R)-, o C-C; en el que cada R es independientemente H o alquilo(C₁-C₆).

116. El polímero de la Reivindicación 112, en el que el ligador es un radical divalente de la fórmula W-A-Q, en la que A es alquilo(C₁-C₂₄), alqueno(C₂-C₂₄), alquino(C₂-C₂₄), cicloalquilo(C₃-C₈), o arilo(C₆-C₁₀), en la que W y Q son cada uno independientemente -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -N(R)-, C(=O)-, o un enlace directo; en el que cada R es independientemente H o alquilo(C₁-C₆).

117. El polímero de la Reivindicación 112, en el que el ligador es un radical 1,ω-divalente formado a partir de un péptido o un aminoácido.

118. El polímero de la Reivindicación 117, en el que el péptido comprende 2 hasta aproximadamente 25 aminoácidos.

119. El polímero de la Reivindicación 117, en el que el péptido es poli-L-lisina, ácido poli-L-glutámico, ácido poli-L-aspartico, poli-L-histidina, poli-L-ornitina, poli-L-serina, poli-L-treonina, poli-L-tirosina, poli-L-leucina, poli-L-lisina-L-fenilalanina, poli-L-arginina, o poli-L-lisina-L-tirosina.

120. El polímero de la Reivindicación 108, en el que el uno o más medicamentos son cada uno independientemente: un polinucleótido, polipéptido, oligonucleótido, agente para terapia de genes, análogo nucleótido, análogo nucleósido, ácido polinucleico trampa, anticuerpo terapéutico, abciximab, agente anti-inflamatorio, modificador de la sangre, agente anti-plaquetas, agente anti-coagulación, agente inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente anti-cáncer, agente anti-proliferación de células, o agente de liberación de óxido nítrico.

121. Una formulación que comprende un polímero de fórmula (XI) tal como se refiere en una cualquiera de las Reivindicaciones 46-70 y uno o más medicamentos.

122. La formulación de la Reivindicación 119, en la que uno o más medicamentos son cada uno independientemente: un polinucleótido, polipéptido, oligonucleótido, agente para terapia de genes, análogo nucleótido, análogo nucleósido, ácido polinucleico trampa, anticuerpo terapéutico, abciximab, agente anti-inflamatorio, modificador de la sangre, agente anti-plaquetas, agente anti-coagulación, agente inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente anti-cáncer, agente anti-proliferación de células, o agente de liberación de óxido nítrico.

123. Un procedimiento de uso de un polímero de una cualquiera de las Reivindicaciones 103-114, para uso como un dispositivo médico, un producto farmacéutico, un vehículo para inmovilización covalente de un medicamento, o una sustancia bioactiva.

124. Un procedimiento de uso de un polímero de una cualquiera de las Reivindicaciones 103-114, para la fabricación de un dispositivo médico, un producto farmacéutico, un vehículo para inmovilización covalente de un medicamento, o una sustancia bioactiva.