



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112015021470-3 B1**



**(22) Data do Depósito: 07/03/2014**

**(45) Data de Concessão: 01/11/2022**

---

**(54) Título:** CONJUGADO DE POLÍMERO-AGENTE BIOATIVO, IMPLANTE OCULAR COMPREENDENDO O MESMO E USO DO REFERIDO CONJUGADO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/4192; A61K 31/5575; A61K 31/175; A61P 27/06.

**(30) Prioridade Unionista:** 08/03/2013 AU 2013900883.

**(73) Titular(es):** POLYACTIVA PTY LTD.

**(72) Inventor(es):** SARAH MAN YEE NG; ANDREW CRAIG DONOHUE; RUSSELL JOHN TAIT; STEPHEN LONSDALE BIRKETT; ADRIAN SULISTIO; ANTON BLENCOWE.

**(86) Pedido PCT:** PCT AU2014000231 de 07/03/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/134689 de 12/09/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 03/09/2015

**(57) Resumo:** CONJUGADO DE POLÍMERO-AGENTE BIOATIVO, IMPLANTE OCULAR COMPREENDENDO O MESMO E USO DO REFERIDO CONJUGADO A presente invenção se relaciona em geral com conjugados polímero-agente bioativo para administração de um agente bioativo a um sujeito. Os conjugados polímero-agente bioativo contêm frações de triazol na estrutura principal de polímero e uma fração bioativa selecionada de análogos da prostaglandina, (Beta)-bloqueantes e suas misturas. A presente invenção se relaciona também com métodos para preparação dos conjugados de polímero usando reações químicas click, com conjugados monômero-agente bioativo adequados para preparação dos conjugados de polímero, e com produtos farmacêuticos compreendendo os conjugados de polímero para o tratamento de glaucoma.

## **CONJUGADO DE POLÍMERO-AGENTE BIOATIVO, IMPLANTE OCULAR COMPREENDENDO O MESMO E USO DO REFERIDO CONJUGADO**

### **ÁREA DA INVENÇÃO**

[0001] A presente invenção se relaciona em geral com conjugados polímero-agente bioativo para administração de um agente bioativo a um sujeito. Em particular, a presente invenção se relaciona com conjugados polímero-agente bioativo contendo frações de triazol na estrutura principal de polímero para administração de um agente bioativo selecionado de análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores. A presente invenção se relaciona também com método para preparação dos conjugados de polímero por meio de reação de cicloadição de alquino/azida ("reações químicas *click*"), com conjugados monômero-agente bioativo adequados para preparação dos conjugados de polímero, e com produtos farmacêuticos compreendendo os conjugados de polímero para o tratamento de glaucoma.

### **ANTECEDENTES**

[0002] Conjugados polímero-agente bioativo contendo um agente bioativo covalentemente ligado a um polímero são de interesse para a administração dirigida e controlada de agentes terapêuticos. No tratamento de muitas condições diferentes, a administração sítio-específica de um fármaco diretamente a ou próximo de um local de ação desejado no corpo de um sujeito pode ser altamente desejável para melhorar a eficácia e/ou segurança do fármaco. Certos locais em um sujeito podem requerer veículos de administração sofisticados para ultrapassar barreiras para administração de fármacos eficaz. Por exemplo, o olho tem um volume limitado para administração e requer um produto farmacêutico com uma elevada carga de fármaco para assegurar que doses adequadas de fármaco possam ser administradas enquanto se mantém o volume do produto em um mínimo. Apesar do volume limitado

é desejável ser-se capaz de administrar fármaco ao local continuamente e de um modo controlado ao longo de um período de tempo prolongado.

[0003] Os  $\beta$ -bloqueadores são antagonistas de locais beta-adrenorreceptores e são usados para tratar ou gerir uma gama de condições, incluindo arritmias cardíacas, hipertensão, hipotensão e glaucoma. A pressão intraocular elevada (hipertensão ocular) é um fator de risco para glaucoma. Os  $\beta$ -bloqueadores conseguem reduzir a pressão intraocular e exercer um efeito hipotensivo ocular por redução da produção de humor aquoso no olho.

[0004] Os análogos da prostaglandina são moléculas desenhadas para se ligarem a um receptor da prostaglandina e são usados para tratar distúrbios relacionados com ácido gastrointestinal tais como úlceras do duodeno e gástricas, como abortivos ou uterotônicos para induzir o parto ou prevenir hemorragia pós-parto, e para tratar a hipertensão ocular. Os análogos da prostaglandina exercem um efeito hipotensivo ocular por aumento do fluxo uveoescleral de humor aquoso.

[0005] Os análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores usados no tratamento de glaucoma são presentemente formulados como colírios, os quais, se conscienciosamente administrados ao olho afetado, diminuirão a pressão intraocular. Isto pode por ser turno retardar o progresso do glaucoma. Os análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores são administrados como colírios, ou sozinhos (*i.e.*, como um único agente) ou em combinação. É postulado que a combinação de análogos da prostaglandina com  $\beta$ -bloqueadores que exercem o seu efeito através de um mecanismo diferente pode proporcionar um efeito aditivo na redução da pressão intraocular. Por exemplo, algumas preparações farmacêuticas usadas no tratamento de glaucoma, tais como colírios Xalacom™ comercializados pela Pfizer e colírios Ganfort™ comercializados pela Allergan, contêm um análogo da prostaglandina em combinação com um  $\beta$ -bloqueador.

[0006] Infelizmente, como o glaucoma é uma doença assintomática, muitos pacientes não usam as suas gotas conscienciosamente, comprometendo a terapia. Um estudo recente por Friedman *et al.* (Friedman *et al. IOVS* 2007:**48**, 5052 – 5057) mostrou que a adesão a opções de tratamento de glaucoma é fraca com somente 59 % dos pacientes em posseção de um agente hipotensivo ocular aos 12 meses, e somente 10 % dos pacientes usaram tal medicação continuamente. O cumprimento pelos pacientes na terapia contra o glaucoma é portanto um problema.

[0007] Sistemas de administração de fármacos têm sido desenvolvidos para auxiliar na administração e/ou administração sustentada de agentes bioativos (tais como fármacos) a um local de ação desejado. Um modo de administração de um fármaco a um sujeito envolve o uso de um polímero em associação ao fármaco tal que possa ser administrado a e/ou retido em uma localização específica.

[0008] Uma forma de um sistema de administração de polímero/fármaco utiliza uma mistura de um polímero com um fármaco, onde o fármaco é combinado com a matriz de polímero. No entanto, tais misturas resultam geralmente em fraco controle sobre a liberação do fármaco, com um "efeito de explosão" ocorrendo frequentemente imediatamente após administração e mudanças significativas nas propriedades físicas da mistura ocorrendo à medida que o fármaco é liberado (Sjoquist, B.; Basu, S.; Byding, P.; Bergh, K.; Stjernschantz, J. *Drug Metab. Dispos.* **1998**, 26, 745.). Adicionalmente, tais misturas têm capacidade de carga de doses limitada, resultando em um dispositivo proibitivamente grande para administração conveniente a alguns locais em um sujeito.

[0009] Outra forma de um sistema de administração de polímero/fármaco é baseado na polimerização de um fármaco de modo a incorporar a molécula de fármaco como parte da estrutura principal de uma cadeia de polímero. Um tal sistema é descrito em US 6,613,807,

WO2008/128193, WO94/04593 e US 7,122,615. No entanto, tais sistemas de polímero proporcionam geralmente administração ineficaz do fármaco, pois a liberação do fármaco se baseia na desagregação da estrutura principal de polímero. Além do mais, a desagregação da estrutura principal de polímero produz intermediários inativos. Tais intermediários podem complicar a aprovação reguladora, que pode requerer que a segurança dos intermediários seja demonstrada.

[00010] Outra abordagem para preparação de conjugados polímero-agente bioativo envolve a anexação covalente de moléculas de agente bioativo a uma estrutura de polímero pré-formada. Exemplos de tais conjugados de polímero foram revistos em *Nature Reviews: Drug Discovery* 2003:2, 347 – 360. No entanto, esta abordagem pode ser também problemática. Em particular, constrangimentos estéricos e termodinâmicos podem afetar a quantidade de agente bioativo que pode ser covalentemente anexada, e ter um impacto também na administração do agente bioativo ao longo da estrutura principal de polímero. Estes fatores podem, por seu turno, reduzir o controle sobre a liberação do agente bioativo. Além do mais, o uso de uma estrutura principal de polímero pré-formada proporciona escopo limitado para modificação do conjugado de polímero após anexação do agente bioativo caso as propriedades do conjugado necessitem de ser ajustadas para melhorar liberação do fármaco e/ou auxiliar no conforto do paciente, particularmente no olho.

[00011] Para administração eficaz, agentes bioativos tais como fármacos estão idealmente pendentos da cadeia de estrutura principal de polímero.

[00012] Na preparação de conjugados polímero-agente bioativo, a polimerização com crescimento em passos é uma abordagem que tem sido usada. Por meio de polimerização com crescimento em passos, conjugados polímero-agente bioativo podem ser preparados por reação covalente de um monômero funcionalizado por agente bioativo tendo pelo

menos dois grupos funcionais reativos terminais, com um comonômero de funcionalidade terminal complementar. Um exemplo é a reação de um monômero de diidroxí funcionalizado por fármaco com um comonômero de diisocianato para formar um conjugado polímero-fármaco com uma estrutura principal de poliuretano. No entanto, um problema com métodos de polimerização com crescimento em passos é que muitos agentes bioativos, tais como moléculas de fármaco, podem conter múltiplos grupos funcionais que são capazes de participar nas reações covalentes usadas para formar o polímero. Em tais circunstâncias existe um risco de que um grupo funcional em uma molécula de fármaco poderia reagir com um grupo funcional terminal de um monômero, levando a incorporação intracadeia do agente bioativo no polímero. Como um resultado, o agente bioativo se torna parte da estrutura principal de polímero, ao invés de formar um grupo pendente. Análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores são exemplos de tais fármacos com múltiplos grupos funcionais nucleofílicos com um consequente elevado risco de incorporação dentro da cadeia.

[00013] Seria desejável proporcionar novos conjugados polímero-agente bioativo, que atendam a ou melhorem uma ou mais desvantagens ou deficiências associadas a materiais existentes e/ou seu método de fabricação, ou para pelo menos proporcionarem uma alternativa útil a tais materiais e seu método de fabricação.

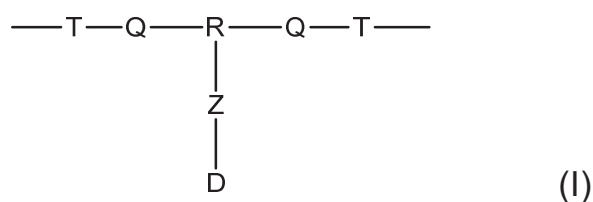
### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[00014] A presente invenção proporciona, em um aspeto, um conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma estrutura principal de polímero compreendendo uma pluralidade de frações de triazol, e uma pluralidade de agentes bioativos liberáveis covalentemente ligados à e pendentes da estrutura principal de polímero, em que as frações bioativas são selecionadas do grupo consistindo em análogos da prostaglandina,  $\beta$ -bloqueadores, e suas misturas.

[00015] Os conjugados polímero-agente bioativo da invenção são obtidos através do uso de química *click*, em particular através da aplicação

de variantes da cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen de azidas e alquinos. Com química *click*, pelo menos dois comonômeros de funcionalidade terminal complementar apropriada reagem covalentemente para formar o conjugado polímero-agente bioativo. Pelo menos um dos comonômeros transporta um agente bioativo pendente. As frações de triazol presentes na estrutura principal de polímero do conjugado polímero-agente bioativo são produtos de reação do acoplamento covalente de grupos funcionais terminais presentes nos comonômeros. Assim, a reação covalente entre os comonômeros resulta na formação de um conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma estrutura principal de polímero e agentes bioativos pendentes da estrutura principal de polímero, em conjunto com frações de triazol na estrutura principal de polímero.

[00016] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem uma fração da fórmula (I):



onde:

T representa em cada ocorrência uma fração de triazol;

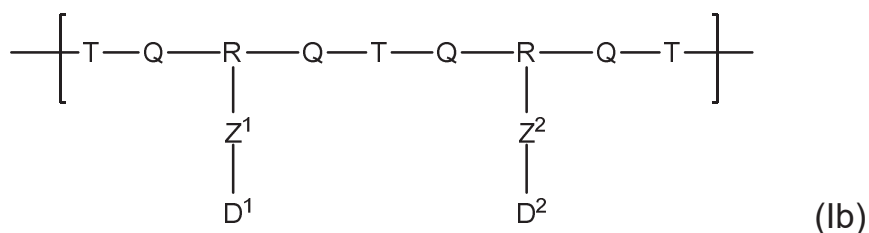
Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo liberável.

[00017] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem uma fração da fórmula (Ib):



onde:

T representa em cada ocorrência uma fração de triazol;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência, pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático e/ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

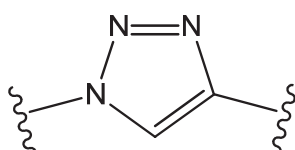
Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> são cada um grupos de ligação cliváveis que podem ser os mesmos ou diferentes; e

D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> são cada um agentes bioativos liberáveis que podem ser os mesmos ou diferentes.

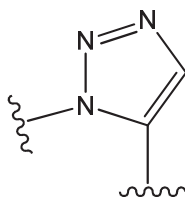
[00018] Nas fórmulas (I) e (Ib), o agente bioativo é selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina, β-bloqueadores, e suas misturas.

[00019] As frações de triazol presentes na estrutura de polímero do conjugado polímero-agente bioativo, que são o produto de um acoplamento azida/alquino, são frações de 1,2,3-triazol.

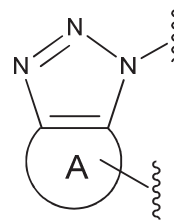
[00020] Em algumas formas de realização, a estrutura principal de polímero do conjugado polímero-agente bioativo compreende pelo menos uma fração de triazol selecionada do grupo consistindo nas fórmulas (II), (III) e (IX):



(II)



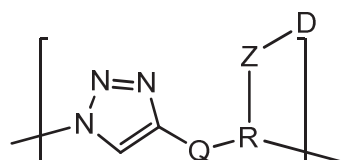
(III)



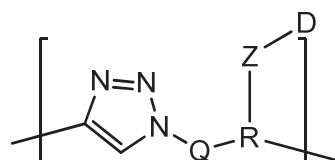
(IX)

em que, na fórmula (IX), A representa um grupo cíclico opcionalmente substituído, preferencialmente um grupo cíclico compreendendo de 7 a 9 átomos do anel.

[00021] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreende pelo menos uma fração selecionada das fórmulas (IIa) e (IIb):

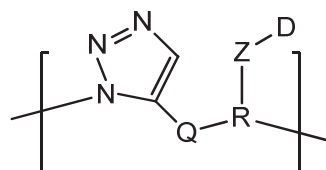


(IIa)

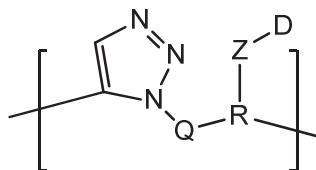


(IIb)

[00022] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreende pelo menos uma fração selecionada das fórmulas (IIIa) e (IIIb):

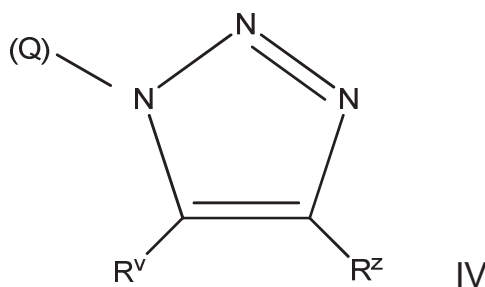


(IIIa)



(IIIb)

[00023] Em um conjunto de formas de realização, a unidade de triazol T é da fórmula IV



em que:

ou

A. um de  $R^v$  e  $R^z$  é (Q) e o outro é hidrogênio; ou

B.  $R^v$  e  $R^z$  completam em conjunto um anel de 7 a 9 membros constituintes do anel selecionados do grupo consistindo em carbono e de 0 a 2 grupos de heteroátomos selecionados de enxofre e do grupo  $N-R^t$

em que  $R^t$  é hidrogênio, alquila  $C_1$  a  $C_6$  ou do grupo (Q) e em que o anel está opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo em :

hidroxila (preferencialmente de 0 a 2 hidroxis);

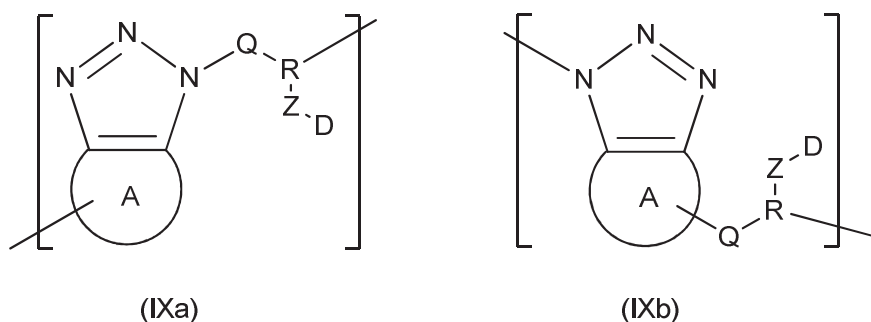
oxo (*i.e.*, =O) (preferencialmente 0 ou 1 grupo oxo);

halo (preferencialmente de 0 a 2 halos selecionados de cloro, bromo e flúor e o mais preferencialmente flúor);

alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  (preferencialmente de 0 a 2 alcoxis  $C_1$  a  $C_6$ ); e

anéis fundidos com o referido anel de 7 a 9 membros constituintes em que os referidos anéis fundidos incluem 0 a 3 anéis, cada um fundido com o referido anel com 7 a 9 membros e selecionado de benzeno, ciclopropanona, e ciclopropano em que os anéis de benzeno e ciclopropano fundidos estão opcionalmente adicionalmente substituídos por de um a três substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila  $C_1$  a  $C_6$ , halo (preferencialmente de 0 a 2 halos selecionados de cloro, bromo e flúor e o mais preferencialmente flúor) e alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ ; e em que pelo menos um membro do anel selecionado de nitrogênio e carbono está substituído pela unidade de polímero Q adicional.

[00024] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreende pelo menos uma fração da fórmula (IX):



em que o anel "A" pode ser o referido anel de 7 a 9 membros constituintes do anel.

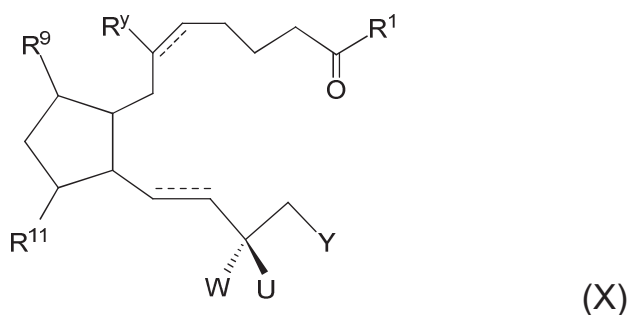
[00025] Comonômeros úteis para a preparação de conjugados polímero-bioativo da invenção compreendem grupos funcionais terminais compreendendo um alquino e/ou uma azida. Um perito na técnica

relevante entenderia que, sob condições de reação apropriadas, grupos funcionais contendo um alquino e uma azida podem reagir covalentemente para formar uma fração de triazol. Condições de reação *click* foram descritas em, por exemplo, *Chem. Rev.* 2008, 108, 2952, *Angew Chem Int Ed* 2001, 40, 2004, *Angew Chem Int Ed Engl.* 2002, 15 julho, 41(14): 2596-9, *Aldrichimica Acta* 2010, 43 (1) 15 e *Accounts of Chemical Research* **44** (9): 666–676.

[00026] De acordo com uma forma da invenção, as frações de triazol constituem pelo menos 10 % por mol da estrutura principal de polímero dos conjugados polímero-agente bioativo. Em algumas formas de realização, as frações de triazol constituem pelo menos 20 % por mol da estrutura principal de polímero.

[00027] Um conjugado polímero-agente bioativo de acordo com um aspecto da invenção compreende um agente bioativo selecionado de análogos da prostaglandina. O análogo da prostaglandina é preferencialmente um análogo da classe PGF2 $\alpha$  de prostaglandina. O análogo da prostaglandina é conjugado com a estrutura principal de polímero em uma posição selecionada da posição 1, 9, 11 e 15 do análogo da prostaglandina. O análogo da prostaglandina pode ser conjugado com a estrutura principal de polímero através de um grupo de ligação de éster, anidrido ou carbonato.

[00028] Em um conjunto de formas de realização, o agente bioativo é um análogo da prostaglandina da fórmula (X):



onde:

----- representa uma ligação dupla ou simples;

W e U são selecionados do grupo consistindo em onde W e U formam em conjunto oxo (=O), onde W e U são cada um halo, e onde W é R<sup>15</sup> e U é hidrogênio;

R<sup>y</sup> é um substituinte opcional selecionado do grupo consistindo em oxo e hidroxí;

Y é hidrocarbila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituído; e

um de R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> está ligado à estrutura principal de polímero e em que:

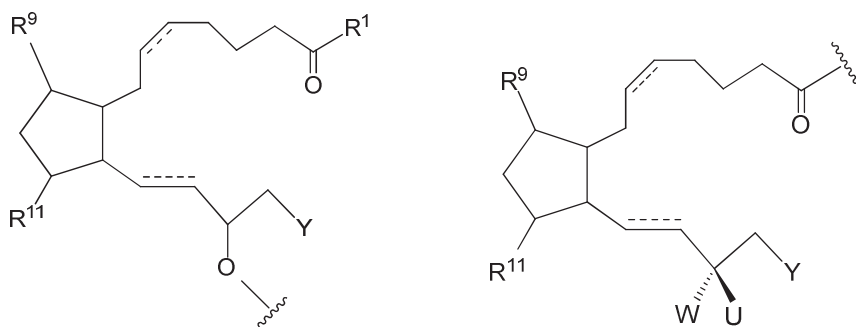
R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup>, quando ligados à estrutura principal de polímero, são o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato e R<sup>1</sup>, quando ligado à estrutura principal de polímero, forma o resíduo de ácido de um grupo de ligação de éster ou anidrido; e

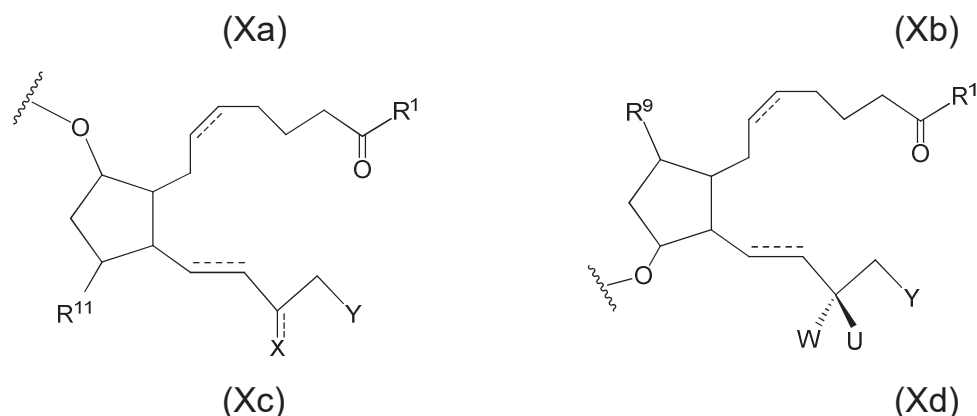
R<sup>1</sup>, quando não ligado à estrutura principal, é selecionado do grupo consistindo em -OH, -O(alquila C<sub>1-6</sub>), e -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> onde R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H e alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup>, quando não ligados à estrutura principal de polímero, são cada um hidroxí e, onde um de R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup> estão ligados à estrutura principal, o outro é hidroxí; e

quando R<sup>15</sup> não está ligado à estrutura principal, então W é hidroxí e U é hidrogênio, ou W e U são cada um flúor, ou W e U formam em conjunto oxo.

[00029] Em algumas formas de realização, o análogo da prostaglandina é selecionado do grupo consistindo em:





em que:

~~~~~ representa o ponto de anexação do análogo da prostaglandina ao grupo de ligação Z;

----- representa uma ligação dupla ou simples;

Y é hidrocarbila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituído;

nas fórmulas (Xa), (Xc) e (Xd), R<sup>1</sup> é hidróxi, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ou alquila C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>amino (preferencialmente, isopropoxi ou etilamino);

nas fórmulas (Xa) e (Xb), R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup> são hidróxi;

na fórmula (Xc), R<sup>11</sup> é hidróxi e X é O ou hidróxi;

na fórmula (Xd), R<sup>9</sup> é hidróxi; e

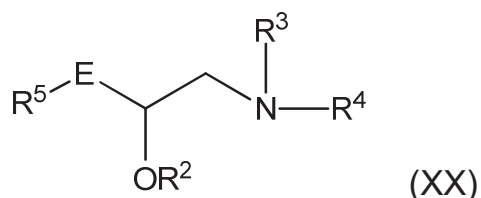
nas fórmulas (Xb) e (Xd), W é hidróxi e U é hidrogênio, ou W e U são ambos flúor, ou W e U formam em conjunto oxo.

[00030] Alguns exemplos específicos de análogos da prostaglandina liberáveis das fórmulas descritas aqui são latanoprost, travoprost, bimatoprost e tafluprost, as formas de ácido livre de latanoprost, travoprost (conhecido como fluprostenol), bimatoprost e tafluprost, bem como carboprost, unoproston e dinoprost.

[00031] Um conjugado polímero-agente bioativo de acordo com um aspeto da invenção compreende um agente bioativo selecionado de β-bloqueadores. O análogo de β-bloqueador é preferencialmente um antagonista β-adrenérgico de beta-aminoálcool. O β-bloqueador pode ser conjugado com a estrutura principal de polímero através de um grupo de

ligação de éster ou carbonato formado com a fração de álcool do grupo de beta-aminoálcool.

[00032] Em um conjunto de formas de realização, o agente bioativo (D) é um  $\beta$ -bloqueador da fórmula (XX):



em que:

E é uma ligação ou  $-\text{OCH}_2-$  (preferencialmente  $-\text{OCH}_2-$ );

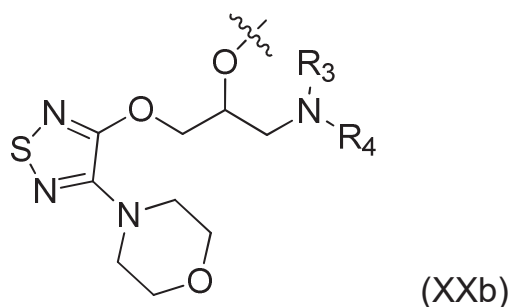
$\text{R}^2$  está ligado à estrutura principal de polímero e é o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato;

$\text{R}^3$  e  $\text{R}^4$  são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxil, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente,  $\text{R}^3$  é H e  $\text{R}^4$  é isopropila ou *tert*-butila); e

$\text{R}^5$  é uma fração de cicloalquila ou arila opcionalmente substituída (incluindo frações policíclicas).

[00033] Em um conjunto de formas de realização da fórmula (XX),  $\text{R}^5$  pode ser selecionado do grupo consistindo em 4-morfolin-4-il-1,2,5-tiadiazol-3-ila, [2-(ciclopropilmetoxi)etil]-fenila, 3,4-diidronaftalen-1(2H)-ona, 4-fenil-acetamida, 1-naftila, e 4-(2-metoxietil)fenila

[00034] Em algumas formas de realização, o  $\beta$ -bloqueador é da fórmula (XXb):

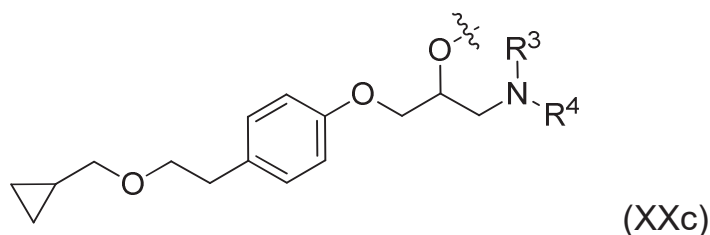


em que:

~~~~~ representa o ponto de anexação do  $\beta$ -bloqueador ao grupo de ligação de éster ou carbonato conjugando o fármaco com a estrutura principal de polímero;

$R^3$  e  $R^4$  são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila  $C_1$ - $C_4$  linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxil, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente,  $R^3$  é H e  $R^4$  é isopropila ou *tert*-butila).

[00035] Em algumas formas de realização, o  $\beta$ -bloqueador é da fórmula (XXc):



em que:

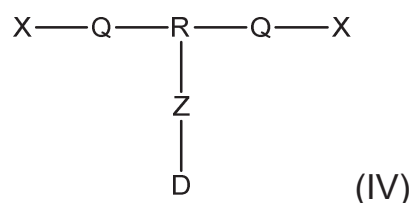
~~~~~ representa o ponto de anexação do  $\beta$ -bloqueador ao grupo de ligação de éster ou carbonato conjugando o fármaco com a estrutura principal de polímero;

$R^3$  e  $R^4$  são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila  $C_1$ - $C_4$  linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxil, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi

opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente, R<sup>3</sup> é H e R<sup>4</sup> é isopropila ou *tert*-butila).

[00036] Alguns exemplos específicos de β-bloqueadores liberáveis das fórmulas descritas aqui são betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, e timolol.

[00037] Em algumas formas de realização, um conjugado polímero-agente bioativo de acordo com a invenção é um copolímero de pelo menos um monômero da fórmula (IV):



onde:

X pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo funcional terminal compreendendo um alquino ou uma azida;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo selecionado de análogos da prostaglandina e β-bloqueadores;

com pelo menos um monômero da fórmula (V):



onde:

A pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal compreendendo um alquino ou uma azida, em que o referido grupo funcional terminal é

complementar com o grupo funcional terminal de X;

L é um grupo de ligação opcionalmente substituído; e

n é um número inteiro e é pelo menos 1.

[00038] As frações das fórmulas (I), (II), (III) e (IX) podem ser produzidas quando monômeros da fórmula (IV) e fórmula (V) reagem sob condições de química *click*. Tais frações das fórmulas (I), (II), (III) e (IX) formam portanto parte da estrutura da cadeia de polímero da estrutura principal.

[00039] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo são formados com um monômero da fórmula (V), onde L é um grupo de ligação compreendendo uma fração de ligação selecionada do grupo consistindo em hidrocarboneto alifático linear ou ramificado opcionalmente substituído, carbocíclica opcionalmente substituída, heterocíclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e um segmento polimérico opcionalmente substituído.

[00040] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (V), L compreende um polímero biodegradável. Polímeros biodegradáveis podem incluir pelo menos uma fração biodegradável selecionada do grupo consistindo em uma fração de éster, amida, uretano, ureia e dissulfeto.

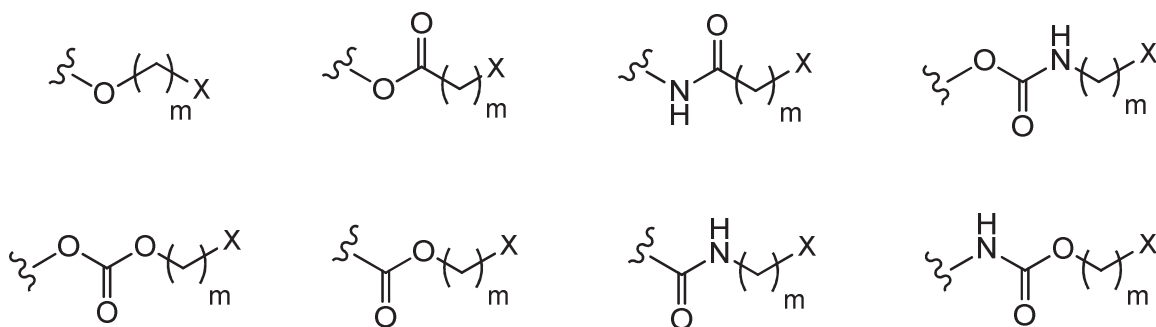
[00041] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (V), L compreende um polímero selecionado do grupo consistindo em um poliéter, um poliéster, uma poliamida, um poliuretano, e seus copolímeros.

[00042] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (V), L compreende um grupo funcional selecionado do grupo consistindo em uma amida, éter, éster, uretano, ureia, e éster de carbonato.

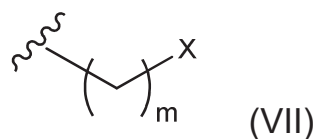
[00043] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (V), n é 1 ou 2.

[00044] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (IV), Q está presente e o referido Q compreende um grupo funcional selecionado do grupo consistindo em um grupo funcional de amida, éter, éster, uretano, ureia, e éster de carbonato.

[00045] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (IV), Q está presente e cada Q-X é independentemente selecionado do seguinte grupo:



[00046] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (IV), cada Q-X é um grupo da fórmula (VII):



onde:

X é um grupo funcional terminal selecionado do grupo consistindo em um alquino e uma azida; e

m é um número inteiro na gama de 0 a 10, preferencialmente na gama de 1 a 5.

[00047] Em algumas formas de realização de um monômero da fórmula (IV), R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído tendo de 1 a 12 átomos de carbono.

[00048] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção são formados quando pelo menos um monômero da fórmula (IV) é reagido com um monômero da fórmula (V) tal que o fármaco esteja pendente de uma estrutura principal de polímero contendo triazol de acordo com a fórmula (I).

[00049] Em uma forma da invenção, dois ou mais monômeros da fórmula (IV) são reagidos com um monômero da fórmula (V). Em tais formas de realização, os monômeros da fórmula (IV) podem conter diferentes agentes bioativos (D), tal que o conjugado de polímero resultante contenha uma mistura de diferentes agentes bioativos. Os diferentes agentes bioativos podem, por exemplo, ser uma mistura de um análogo da prostaglandina e um  $\beta$ -bloqueador.

[00050] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção são formados quando um monômero da fórmula (IV) é reagido com um monômero complementar da fórmula (IV) tal que o agente bioativo esteja pendente de uma estrutura principal de polímero contendo triazol de acordo com a fórmula (Ib).

[00051] Em algumas formas de realização, um conjugado polímero-agente bioativo de acordo com qualquer uma das formas de realização descritas aqui compreende pelo menos cerca de 15 % por mol de agente bioativo.

[00052] Os conjugados polímero-agente bioativo da presente invenção podem ser incorporados em sistemas de administração de fármacos, dispositivos, artigos ou preparações terapêuticas, e produtos farmacêuticos para o tratamento de hipertensão ocular.

[00053] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um produto farmacêutico como um implante ocular ou sistema de administração de fármacos para o tratamento de glaucoma compreendendo um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui. O implante pode estar na forma de um artigo sólido, sólido deformável, hidrogel, ou líquido para colocação no olho de um sujeito.

[00054] Em outro aspecto é proporcionado um método para o tratamento de glaucoma em um sujeito sofrendo glaucoma em um dos ou ambos os olhos, compreendendo o método administração de um artigo compreendendo um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui a um olho afetado com glaucoma.

Em um conjunto de formas de realização, o método compreende deposição do artigo no lúmen de uma agulha e injeção do artigo no olho a partir da agulha.

[00055] Em outro aspecto é proporcionado uso de um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui a fabricação de um produto farmacêutico para o tratamento de glaucoma. Em um conjunto de formas de realização, o produto farmacêutico está na forma de um implante ocular. Um implante ocular compreendendo o conjugado polímero-agente bioativo pode ser injetável.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

[00056] Em um aspecto, a presente invenção se relaciona com um conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma estrutura principal de polímero e uma pluralidade de agentes bioativos liberáveis covalentemente ligados à e pendentos da estrutura principal de polímero. De acordo com este aspecto, a estrutura principal de polímero compreende uma pluralidade de frações de triazol. Os agentes bioativos liberáveis são selecionados do grupo consistindo em análogos da prostaglandina,  $\beta$ -bloqueadores, e suas misturas. Os agentes bioativos usados no conjugado de polímero da invenção podem ser também referidos aqui como "fármacos" ou "pró-fármacos".

[00057] O termo "fármaco" se refere a uma substância para uso terapêutico cuja aplicação (ou uma ou mais aplicações) envolve: uma interação química, ou interação físico-química, com o sistema fisiológico de um sujeito; ou uma ação em um agente infeccioso, ou em uma toxina ou outro veneno no corpo de um sujeito, ou com material biológico tal como células *in vitro*.

[00058] Como usado aqui, o termo "pró-fármaco" se refere a um derivado da fração de fármaco, em que o derivado pode ter pouca ou nenhuma da atividade da fração de fármaco *per se* mas é capaz de ser convertido *in vivo* ou *in vitro* em uma fração bioativa. Um exemplo de tal derivatização é a acetilação de um ou mais grupos hidroxila em uma fração

bioativa, tal que, antes de ser liberado *in vivo*, o pró-fármaco liberado seja desacetilado para produzir a fração de fármaco.

[00059] Como usado aqui, o termo "sal farmacologicamente aceitável" significa aqueles sais que são seguros e eficazes para uso em preparações farmacêuticas. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de grupos ácidos presentes em compostos da invenção. Sais adequados podem incluir sais de sódio, potássio, amônio, cálcio, dietilamina e piperazina e similares. Sais farmacologicamente aceitáveis são descritos em Stahl PH, Wermuth CG, editores. 2002. *Handbook of pharmaceutical salts: Properties, selection and use*. Weinheim/Zurique: Wiley-VCH/VHCA.

[00060] Os polímeros tendo agentes bioativos covalentemente anexados a eles são por vezes referidos na técnica como "conjugados polímero-agente bioativo". Em alguns casos pode ser conveniente se referir a um conjugado polímero-agente bioativo da invenção como um "conjugado bioativo-polímero", "conjugado polímero-fármaco", "conjugado fármaco-polímero", "conjugado de polímero", ou simplesmente um "conjugado".

[00061] Os conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem uma estrutura principal de polímero compreendendo uma pluralidade de frações de triazol. Cada fração de triazol é incorporada na estrutura da cadeia de polímero, e forma parte da estrutura principal de polímero. Conformemente, a estrutura principal de polímero pode ser considerada como sendo um polímero de triazol.

[00062] As frações de triazol presentes na estrutura principal de polímero são frações de 1,2,3-triazol. Uma pessoa perita entenderá que tais frações de triazol são produtos de uma reação de cicloadição de alquino/azida realizada sob condições de química "click".

[00063] Como usada aqui, a expressão formando "parte da estrutura principal de polímero" significa que a fração de triazol é parte do conjunto de átomos que estão cada um conectados de modo a formar a cadeia de

polímero. Em formas de realização onde a estrutura principal de polímero tem uma estrutura ramificada (*i.e.*, tem uma ou mais ramificações ou cadeias laterais se prolongando a partir de uma cadeia de polímero principal), a fração de triazol pode ser parte de uma cadeia lateral bem como da cadeia principal do polímero. No entanto, a expressão se destina a excluir estruturas de polímero onde frações de triazol estejam presentes somente na cadeia lateral.

[00064] Os conjugados polímero-agente bioativo da invenção, que têm uma pluralidade de frações de triazol na sua estrutura principal de polímero, podem ser preparados através do uso de química *click*. O termo "química *click*" foi cunhado pelo Professor K. Barry Sharpless em 2001 para descrever uma série de reações químicas definidas pela sua natureza modular, elevado rendimento, estabilidade de produtos *in vivo*, estereoespecificidade, elevada economia de átomos e elevada força motriz termodinâmica. Existe um número de reações "*click*", com várias delas envolvendo uma reação de cicloadição entre grupos funcionais apropriados para gerar uma estrutura cíclica estável.

[00065] Usando química *click*, pelo menos dois comonômeros de funcionalidade terminal complementar apropriada podem reagir covalentemente para formar o conjugado polímero-agente bioativo da invenção. Pelo menos um dos comonômeros transporta um agente bioativo pendente. Durante polimerização dos comonômeros para formar o conjugado, os grupos funcionais terminais complementares nos comonômeros reagem uns com os outros e formam uma fração de triazol como um produto do acoplamento covalente. Isto resulta nos comonômeros ficando ligados em conjunto através da fração de triazol. Portanto, o conjugado polímero-agente bioativo resultante compreende frações de triazol como uma parte da sua estrutura principal de polímero.

[00066] Como usados aqui, os termos "polímero" e "estrutura principal de polímero" englobam todas as partes do conjugado, com a exceção do agente bioativo, que, nas fórmulas mostradas aqui, pode ser representado

pela fração D, D<sup>1</sup> ou D<sup>2</sup>. Assim, a estrutura principal de polímero engloba o grupo de ligação Z, mostrado nas fórmulas aqui descritas, a não ser que de outro modo indicado.

[00067] Os conjugados polímero-agente bioativo preparados com química *click* têm um número de vantagens significativas em relação àqueles preparados por outros métodos. Uma vantagem de reações *click* é que podem ser usadas para proporcionar um método mais simples para preparação de conjugados polímero-agente bioativo contendo agentes bioativos que têm múltiplas funcionalidades nucleofílicas reativas. No caso de análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores, estes agentes bioativos contêm múltiplos grupos funcionais nucleofílicos. Por exemplo, os análogos da prostaglandina podem conter grupos funcionais hidroxil e carboxil, enquanto os  $\beta$ -bloqueadores contêm grupos funcionais hidroxil e amino. Seria apreciado que tais grupos funcionais nucleofílicos poderiam de outro modo necessitar de ser protegidos de modo a evitar a possibilidade de incorporação intracadeia indesejável do agente bioativo durante a síntese dos polímeros. Como a reação *click* é quase completamente ortogonal em termos da sua reatividade em relação à reatividade exibida por grupos funcionais tais como grupos hidroxila, grupos amino e outros centros nucleofílicos, estratégias de grupos protetores não são requeridas pois os grupos funcionais reativos não protegidos (tais como grupos hidroxila e grupos amino) presentes em um agente bioativo não tomariam parte em qualquer reação *click*.

[00068] Uma vantagem adicional de reações *click* é que podem permitir que a síntese de polímeros proceda sob condições relativamente suaves, por exemplo, a temperaturas mais baixas do que aquelas usadas em um número de técnicas de polimerização com crescimento em passos convencionais.

[00069] Frações de 1,2,3-triazol podem ser produzidas através da reação de comonômeros tendo grupos funcionais terminais complementares apropriados compreendendo funcionalidades de alquino

e/ou azida, sob condições de reação *click*. Os termos "funcionalidade terminal complementar" e "grupo funcional terminal complementar" como usados no contexto da presente invenção significam um grupo químico terminal que é capaz de reagir com outro grupo químico para formar uma ligação intermolecular covalente entre eles.

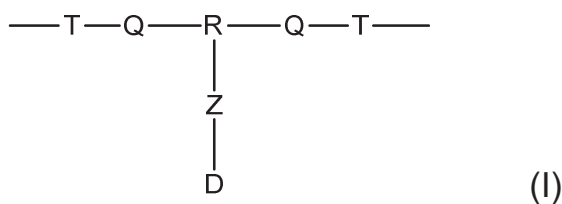
[00070] Uma reação *click* apropriada para a formação de 1,2,3-triazóis é a cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen de azidas e alquinos (térmica) que dá uma mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5 do 1,2,3-triazol. As reações *click* adequadas para formação de frações de triazol podem ser também catalisadas por metal. Por exemplo, uma variante de Cicloadição de Azida-Alquino catalisada por Cobre (I) (CuAAC) da cicloadição de Huisgen de azidas e alquinos terminais forma 1,2,3-triazóis. O uso de um catalisador de cobre na reação de cicloadição de Huisgen resulta na formação de um 1,2,3-triazol substituído em 1,4 a partir de azidas e alquinos terminais, enquanto o uso de um catalisador de rutênio permite uso de alquinos terminais ou internos e resulta na formação do 1,5-regioisômero alternativo. O uso de um catalisador de prata resulta também no 1,2,3-triazol substituído em 1,4. Outros metais que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, Ni, Pt, Pd, Rh e Ir; a regioquímica do 1,2,3-triazol resultando do uso destes catalisadores de metal está menos bem definida. Alguns grupos funcionais *click* exemplares foram descritos por W. H. Binder e R. Sachsenhofer em *Macromol. Rapid Commun.*, 2007, 28, 15-54, a divulgação da qual é incorporada aqui por referência.

[00071] Adicionalmente às variantes térmicas e catalisadas por metal da cicloadição de Huisgen de azidas e alquinos, um desenvolvimento mais recente se centra no desenvolvimento de uma cicloadição de azida-alquino promovida por tensão, isenta de metal (SPAAC). Em esta variante, não é requerido nenhum catalisador pois o alquino é ativado e tornado mais reativo por incorporação da funcionalidade de alquino em um anel tenso e/ou pela colocação seletiva de funcionalidade removendo elétrons

e heteroátomos na vizinhança do grupo alquilo. A regioquímica desta SPAAC é mista com 1,2,3-triazóis tanto 1,5 como 1,4 sendo formados.

[00072] O uso de comonômeros apropriadamente funcionalizados para preparar o conjugado polímero-agente bioativo pode permitir vantajosamente que a composição, estrutura e peso molecular do conjugado sejam controlados. Em contraste, os polímeros preparados por polimerização com crescimento em passos podem ter pesos moleculares menos reprodutíveis e administração dos pesos moleculares mais ampla. O controle sobre a estrutura e/ou composição do conjugado polímero-agente bioativo pode ser vantajoso para propósitos reguladores.

[00073] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-bioativo compreende uma fração da fórmula (I):



onde:

T representa em cada ocorrência uma fração de triazol;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático e ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo liberável.

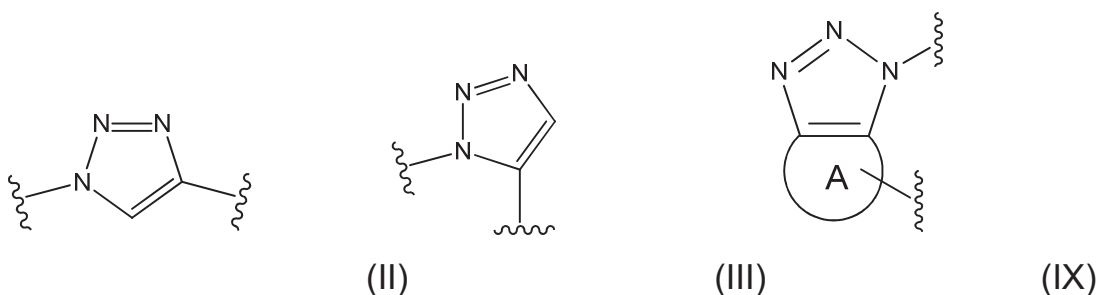
[00074] O conjugado polímero-agente bioativo compreende tipicamente uma pluralidade de frações da fórmula (I), cada grupo representado por Q, R, Z e D é independentemente selecionado e pode ser o mesmo ou diferente em cada fração.

[00075] Na fórmula (I), o agente bioativo (representado por D) é selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores. Exemplos de análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores são descritos aqui.

[00076] Os conjugados polímero-bioativo compreendendo uma pluralidade de frações da fórmula (I) podem ter frações da fórmula (I) adjacentes umas às outras ou espaçadas dentro do conjugado de polímero.

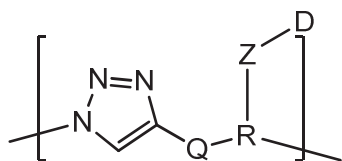
[00077] Uma característica importante dos conjugados polímero-bioativo da invenção é que a sua estrutura principal de polímero compreende uma pluralidade de frações de triazol. As frações de triazol na fórmula (I) são representadas pelo grupo T. Assim, a fração da fórmula (I), que transporta um agente bioativo pendente, é acoplada ao restante da estrutura principal de polímero através de frações de triazol.

[00078] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreende uma estrutura principal compreendendo pelo menos uma fração de triazol selecionada do grupo consistindo nas fórmulas (II), (III) e (IX):

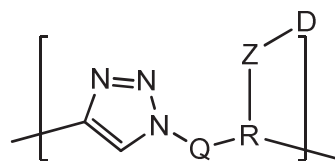


em que, na fórmula (IX), A representa um grupo cíclico opcionalmente substituído, preferencialmente o referido anel de 7 a 9 membros constituintes do anel.

[00079] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma fração de triazol da fórmula (II) pode compreender uma fração selecionada das fórmulas (IIa) e (IIb):



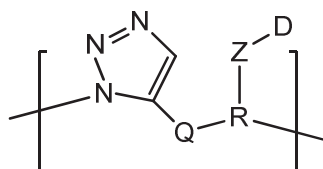
(IIa)



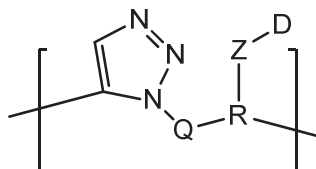
(IIb)

[00080] A fração das fórmulas (II), (IIa) e (IIb) compreende uma fração de triazol substituída em 1,4. Tal uma fração de triazol pode ser referida aqui como um 1,4-regioisômero.

[00081] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma fração de triazol da fórmula (III) pode compreender uma fração selecionada das fórmulas (IIIa) e (IIIb):



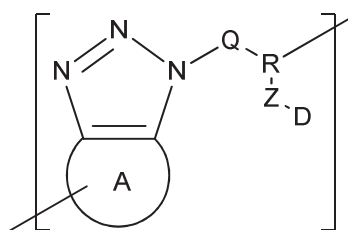
(IIIa)



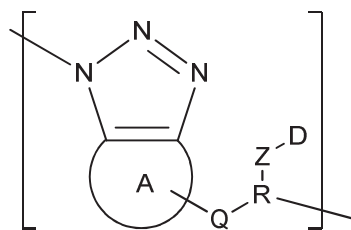
(IIIb)

[00082] A fração das fórmulas (III), (IIIa) e (IIIb) compreende uma fração de triazol substituída em 1,5. Tal uma fração de triazol pode ser referida aqui como um 1,5-regioisômero.

[00083] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma fração da fórmula (IX) pode compreender uma fração da fórmula (IXa) e (IXb):



(IXa)



(IXb)

[00084] Nas fórmulas (IXa) e (IXb), A representa um grupo cíclico opcionalmente substituído. Preferencialmente, o grupo cíclico compreende de 7 a 9 átomos do anel. Os átomos do anel são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em C, N, O e S, preferencialmente C, N e S. Em uma preferência, A é cicloalquila C8. Em

um conjunto de formas de realização, o anel "A" é o referido anel de 7 a 9 membros constituintes do anel descrito acima.

[00085] Em um conjunto de formas de realização das fórmulas (IXa) e (IXb), A está substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxí (-OH), -Oalquila, alquila, halo (preferencialmente flúor), cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila. Grupos substituintes cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila podem compreender de 3 a 6 átomos do anel e podem estar fundidos com A. Os substituintes opcionais podem estar localizados em qualquer átomo do anel do grupo cíclico.

[00086] Nas frações das fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) e (IXb):

Q pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender arila ou heteroarila opcionalmente substituída

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo liberável selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina,  $\beta$ -bloqueadores, e suas misturas.

[00087] Uma discussão adicional dos grupos Q, R, Z e D é proporcionada em baixo.

[00088] Os conjugados polímero-agente bioativo da invenção podem compreender uma pluralidade de frações de triazol da fórmula (II), (III) ou (IX) como aqui descrito. As frações de triazol podem ser independentemente selecionadas em cada ocorrência.

[00089] As frações de triazol presentes na estrutura principal de polímero podem ser cada uma do mesmo tipo, ou podem ser uma mistura de tipos diferentes. Por exemplo, as frações de triazol presentes nos conjugados de polímero podem ser cada uma a mesma e ser selecionadas da fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) ou (IXb). Alternativamente, a

estrutura principal de polímero do conjugado de polímero pode compreender uma mistura destes tipos de frações de triazol.

[00090] Um perito na técnica relevante entenderia que, dependendo dos monômeros empregues na síntese do conjugado polímero-bioativo e das condições de reação, o conjugado resultante pode compreender um tipo único de fração de triazol selecionada daquelas da fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) ou (IXb), ou pode compreender uma combinação de tais frações.

[00091] Em algumas formas de realização, o conjugado pode compreender uma fração de triazol selecionada daquelas das fórmulas (II) e (III), e compreende preferencialmente pelo menos uma fração selecionada das fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa) e (IIIb). Assim, as frações de triazol presentes na estrutura principal de polímero dos conjugados podem ser cada uma frações de triazol substituídas em 1,4, frações de triazol substituídas em 1,5, ou uma combinação destes regioisômeros.

[00092] De acordo com uma forma de realização dos conjugados polímero-agente bioativo da invenção, as frações de triazol podem constituir pelo menos 10 % por mol da estrutura principal de polímero. Em algumas formas de realização, as frações de triazol podem constituir pelo menos 20 % por mol da estrutura principal de polímero. Em algumas formas de realização, as frações de triazol podem constituir pelo menos 30 % por mol da estrutura principal de polímero.

[00093] Como cada fração de triazol é um produto de reação do acoplamento covalente de comonômeros, a proporção de frações de triazol na estrutura principal de polímero pode proporcionar uma indicação do grau de incorporação de monômeros no conjugado polímero-agente bioativo.

[00094] A % por mol de frações de triazol é determinada com base na proporção (em uma base molar) de tais frações dentro da estrutura principal de polímero no conjugado.

[00095] Como um exemplo, a proporção de frações de triazol nos conjugados de polímero da invenção onde uma fração bioativa está pendente da estrutura principal de polímero através de um grupo de ligação clivável (representado por Z nas fórmulas descritas aqui) pode ser determinada pela seguinte equação:

$$\% \text{ de triazol} = \left( \frac{67,05}{[MW_{(\text{conjugado monômero-agente bioativo})} + MW_{(\text{comonômero})}] \cdot MW_{(\text{agente bioativo-1})} + 17} \right) \times 100 \%$$

[00096] A estrutura principal de polímero dos conjugados da presente invenção tem um peso molecular de cerca de 250 Daltons a cerca de 10MM Daltons, preferencialmente de 500 Daltons a 2M Daltons.

[00097] Os conjugados da invenção compreendem uma pluralidade de agentes bioativos liberáveis covalentemente ligados à e pendentes da estrutura principal de polímero.

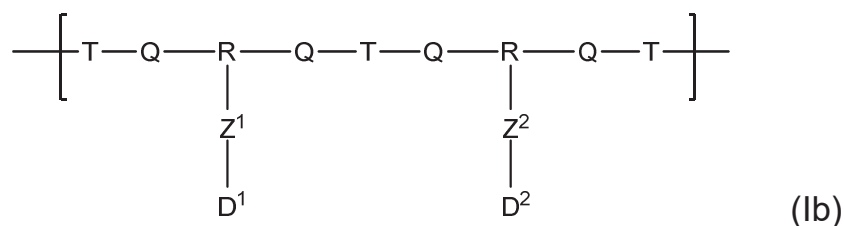
[00098] Em algumas formas de realização, os conjugados da invenção compreendem pelo menos cerca de 5 % por mol, pelo menos 10 % por mol, pelo menos 15 % por mol, pelo menos 20 % por mol, ou pelo menos 30 % por mol de agente bioativo. A % por mol de agente bioativo pode ser determinada em relação ao número total de moles de monômero que formam o conjugado de polímero.

[00099] Os conjugados da presente invenção podem acomodar elevadas cargas de agente bioativo, minimizando a quantidade de material requerido para administrar uma dose de agente bioativo. Podem ser alcançadas cargas de agente bioativo de pelo menos 15 % por peso, pelo menos 10 % por peso, pelo menos 15 % por peso, pelo menos 20 % por peso, ou pelo menos 30 % por peso, em relação ao peso total do conjugado de polímero.

[000100] Em algumas formas de realização, os conjugados da invenção compreendem até 60 % por mol, até 70 % por mol, até 80 % por mol, até

90 % por mol e mesmo até 100 % por mol de agente bioativo conjugado, em relação ao número total de moles de monômero que formam o conjugado de polímero. Aqueles peritos na técnica apreciariam que a % por mol de agente bioativo pode estar dependente da razão molar relativa de monômeros usada para formar o conjugado de polímero.

[000101] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem uma fração da fórmula (Ib):



onde:

T representa em cada ocorrência uma fração de triazol;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência, pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> são cada um grupos de ligação cliváveis que podem ser os mesmos ou diferentes; e

D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> são cada um agentes bioativos que podem ser os mesmos ou diferentes.

[000102] Uma fração da fórmula (Ib) pode ocorrer quando duas frações da fórmula (I) são covalentemente acopladas em conjunto no conjugado de polímero.

[000103] Na fração da fórmula (Ib), cada T pode ser independentemente selecionado de uma fração de triazol da fórmula (II), (III) ou (IX). Por exemplo, cada T pode ser independentemente selecionado de fração de triazol das fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IXa) e (IXb).

[000104] Em um conjunto de formas de realização, na fração da fórmula (Ib), cada T pode ser uma fração de triazol substituída por 1,4 ou uma fração de triazol substituída por 1,5. Alternativamente, a fórmula (Ib) pode compreender uma combinação de tais 1,4 e 1,5-regioisômeros.

[000105] Na fração da fórmula (Ib), cada Q e R pode ser independentemente selecionado de qualquer uma das frações descritas aqui para tais grupos.

[000106] Os grupos  $Z^1$  e  $Z^2$  na fração fórmula (Ib) são cada um grupos de ligação cliváveis, que podem ser os mesmos ou diferentes em cada ocorrência.  $Z^1$  e  $Z^2$  podem ser cada um independentemente selecionados de qualquer um dos grupos descritos aqui para o grupo Z. Onde  $Z^1$  e  $Z^2$  são diferentes existe a possibilidade de que a liberação do agente bioativo possa ser adicionalmente controlada.

[000107] Os agentes bioativos  $D^1$  e  $D^2$  estão acoplados a  $Z^1$  e  $Z^2$  respectivamente através de uma ligação covalente clivável. Exemplos de ligações covalente cliváveis são descritos aqui com referência ao grupo de ligação Z.

[000108] Os grupos  $D^1$  e  $D^2$  na fração da fórmula (Ib) são cada um agentes bioativos, que podem ser os mesmos ou diferentes em cada ocorrência.  $D^1$  e  $D^2$  podem cada um ser independentemente selecionados de qualquer um dos agentes bioativos como descrito aqui para o grupo D. De acordo com a invenção,  $D^1$  e  $D^2$  podem cada um ser independentemente selecionados do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores.

[000109] Em algumas formas de realização pode ser desejável que  $D^1$  e  $D^2$  sejam os mesmos. Em tais formas de realização, os agentes bioativos são portanto de um único tipo de fármaco (*i.e.*, somente análogos da prostaglandina ou  $\beta$ -bloqueadores).

[000110] Em algumas formas de realização pode ser desejável que  $D^1$  e  $D^2$  pertençam à mesma classe de fármaco, mas podem ser agentes bioativos diferentes dentro da mesma classe de fármaco. Em tais formas

de realização, o D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> podem cada um ser ou análogos da prostaglandina ou  $\beta$ -bloqueador mas ser selecionados de diferentes fármacos dentro da classe (p.ex., uma mistura de timolol e betaxolol da classe de fármacos  $\beta$ -bloqueadores).

[000111] Em algumas formas de realização pode ser desejável que D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> sejam diferentes (*i.e.*, um mistura de análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores). Isto pode permitir que diferentes agentes terapêuticos sejam administrados a um sujeito por um único conjugado de polímero. Sem desejar estar limitado pela teoria se acredita que o uso de uma mistura de agentes bioativos pode vantajosamente proporcionar um efeito terapêutico intensificado (p.ex., um efeito aditivo ou sinérgico) na diminuição da pressão intraocular. Se mostrou que colírios de combinação compreendendo um análogo da prostaglandina em combinação com um  $\beta$ -bloqueador proporcionam uma maior redução de hipertensão ocular do que qualquer um dos colírios com agente único (Higginbotham *et al.*, *Arch Ophthalmol* 2002:**120**, 915 – 922; Pfeiffer *et al.* *IOVS* 2000:**41(4)**, s754; Sjoquist *et al.* *IOVS* 2000:**41(4)**, s572; Larsson *et al.* *IOVS* 2000:**41(4)**, s280; Martinez & Sanchez *Eye* 2009:**23**, 810 – 818; PCT/SE2001/002499). Assim, uma mistura de agentes bioativos diferentes no conjugado de polímero pode ser mais eficaz do que um único tipo de agente bioativo sozinho.

[000112] Um conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma fração da fórmula (Ib) pode ter uma carga mais elevada de agente bioativo. Por exemplo, um conjugado polímero-agente bioativo compreendendo a fórmula (Ib) pode compreender mais do que 50 % por mol de agente bioativo. Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo da invenção pode compreender até 60 % por mol, até 70 % por mol, até 80 % por mol, até 90 % por mol e mesmo até 100 % por mol de agente bioativo conjugado, em relação ao número total de moles de monômero que formam o conjugado de polímero.

[000113] O "agente bioativo" (também representado como "D" em certas fórmulas aqui) empregues no conjugado polímero-agente bioativo da invenção é selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina,  $\beta$ -bloqueadores, e suas misturas. Análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores são cada um fármacos para diminuição da pressão intraocular.

[000114] Farmacêuticos oftálmicos tais como análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores são usados para tratar glaucoma e hipertensão ocular. Estes fármacos são usados como agentes terapêuticos para tratar ou aliviar pressão ocular aumentada associada a distúrbios do olho tais como glaucoma atuando para reduzir a pressão intraocular. Como discutido acima, os análogos da prostaglandina exercem um efeito hipotensivo ocular por aumento do fluxo uveoscleral de humor líquido enquanto os  $\beta$ -bloqueadores diminuem a pressão intraocular por redução da produção de humor aquoso no olho.

[000115] Análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores ligados à estrutura principal de polímero do conjugado da invenção estão em forma pendente. Por estar "pendente", os agentes bioativos não formam parte da estrutura principal de polímero e, como tal, podem ser liberados sem causar uma redução no comprimento da cadeia da estrutura principal de polímero. A configuração pendente pode também assegurar liberação eficaz do fármaco.

[000116] Uma pessoa perita apreciaria que agentes bioativos tais como análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores possuem grupos funcionais. Os grupos covalentes em um agente bioativo podem ser usados para promover o acoplamento covalente do agente à estrutura principal de polímero.

[000117] No caso de análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores, estes agentes bioativos compreendem grupos funcionais ácido carboxílico, hidroxí e amino (amino primário). Mais especificamente, os análogos da prostaglandina compreendem grupos funcionais ácido

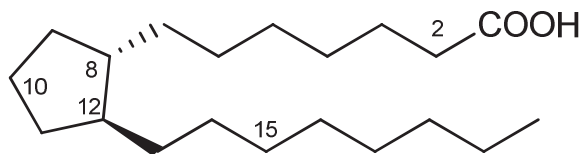
carboxílico e hidroxila, enquanto os  $\beta$ -bloqueadores compreendem grupos funcionais hidroxila e amino.

[000118] Como discutido acima, quando um agente bioativo contém mais do que um tal grupo funcional, existe um potencial para que estes grupos funcionais reajam com grupos funcionais terminais em muitos monômeros usados na polimerização com crescimento em passos. Por exemplo podem ser formados conjugados de poliuretano com um monômero de diisocianato e um monômero de diol. Os grupos isocianato e hidroxila nos comonômeros reagem para formar um polímero ligado com uretano. O monômero de diol pode incluir um agente bioativo conjugado. Em tais casos, se o agente bioativo conjugado compreender também um grupo funcional hidroxila livre, o grupo hidroxila livre no agente bioativo pode competir com os grupos hidroxila de diol para reação com um grupo isocianato do monômero de diisocianato. Se isto ocorrer, o agente bioativo pode se tornar incorporado na estrutura principal de polímero do conjugado, ao invés de estar pendente.

[000119] Como os conjugados polímero-agente bioativo da invenção são preparados usando química *click* é uma vantagem da invenção que agentes bioativos tendo múltiplos grupos funcionais possam ser covalentemente acoplados à estrutura principal de polímero sem a necessidade de empregar estratégias de grupos protetores, que poderiam ser de outro modo usadas para proteger certos grupos funcionais de reação para assegurar deste modo que um agente bioativo é covalentemente acoplado à estrutura principal de polímero de um modo pré-selecionado.

[000120] Em um aspeto, um conjugado polímero-agente bioativo de acordo com a invenção compreende um agente bioativo liberável selecionado de análogos da prostaglandina.

[000121] Uma "prostaglandina" é uma substância endógena tipicamente derivada de ácido prostanoico C20 ilustrado em baixo:

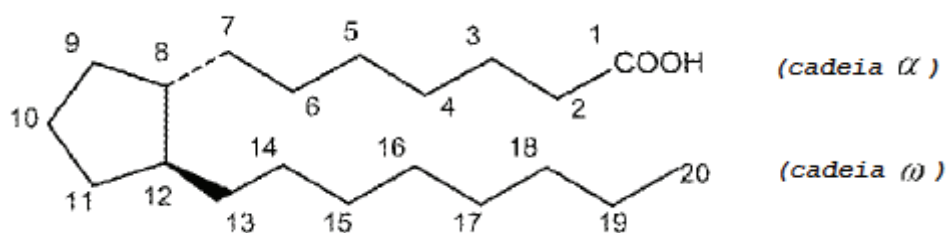


[000122] Como usado aqui, o termo "análogo da prostaglandina" se refere a uma molécula que é desenhada para se ligar a um receptor da prostaglandina. Os análogos da prostaglandina podem ser derivados modificados de prostaglandinas endógenas ou análogos sintéticos de prostaglandinas endógenas. Os análogos da prostaglandina podem ser encontrados na forma de um fármaco ou um pró-fármaco terapeuticamente ativo. Muitos análogos da prostaglandina são pró-fármacos (por exemplo, um derivado de éster de uma prostaglandina). No entanto, tais pró-fármacos da prostaglandina são frequentemente referidos como análogos da prostaglandina pois atuam no receptor F da prostaglandina, após o grupo éster ser hidrolisado para formar um ácido 1-carboxílico (forma de ácido livre do fármaco).

[000123] O análogo da prostaglandina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é conjugado com a estrutura principal de polímero. A presente invenção permite que o análogo da prostaglandina, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, seja administrado a um local desejado para produzir um efeito terapêutico.

[000124] Em uma forma de realização, o agente bioativo é um análogo de uma prostaglandina pertencendo à classe PGF<sub>2</sub>α da prostaglandina. Análogos da prostaglandina PGF<sub>2</sub>α são desenhados para se ligarem ao receptor F<sub>2</sub>α da prostaglandina.

[000125] Os análogos da prostaglandina como descritos aqui constituem uma cadeia α, uma cadeia ω e um anel com 5 membros, numerados de acordo com o ácido prostanoico C<sub>20</sub> como se segue:



[000126] Em um aspeto, a presente invenção se relaciona com um conjugado polímero-agente bioativo compreendendo uma estrutura principal de polímero e uma classe PGF $2\alpha$  de análogo da prostaglandina conjugada à estrutura principal de polímero.

[000127] Os análogos de prostaglandinas administrados por conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem pelo menos um grupo funcional selecionado do grupo consistindo em um grupo ácido carboxílico na posição 1, um grupo hidroxil na posição 9, um grupo hidroxil na posição 11, e um grupo hidroxil na posição 15.

[000128] O grupo ácido carboxílico na posição 1, e os grupos hidroxil na posição 9, 11 e 15 do análogo da prostaglandina pode servir como grupos funcionais reativos para conjugação do fármaco prostaglandina com um polímero. Na conjugação do fármaco com a estrutura principal de polímero, o análogo da prostaglandina é conjugado com a estrutura principal de polímero através de um grupo selecionado na posição 1, 9, 11 ou 15. A fração de fármaco (denotada D nas fórmulas descritas aqui) ligada ao polímero é, portanto, um resíduo de ácido (no caso de conjugação na posição 1) ou um resíduo de álcool (no caso de conjugação na posição 9, 11 ou 15) do grupo de ligação de éster, anidrido ou carbonato conjugando o análogo da prostaglandina com a estrutura principal de polímero. A fração representada por D pode, portanto, ser um análogo da prostaglandina liberável.

[000129] O análogo da prostaglandina pode ser conjugado com a estrutura principal de polímero através de um grupo de ligação de éster, anidrido ou carbonato. Se descobriu que os grupos de ligação de éster, anidrido e carbonato são hidroliticamente lábeis em ambientes biológicos

e podem ajudar a assegurar que uma quantidade suficiente do fármaco é eficazmente liberada do conjugado de polímero para alcançar níveis terapêuticos na vizinhança imediata do material de conjugado de polímero.

[000130] Quando o análogo de prostaglandina está conjugado com a estrutura principal de polímero por um grupo de ligação de éster, o grupo de ligação de éster pode ligar o fármaco em uma posição selecionada do grupo consistindo na posição 1, 9, 11 e 15 do fármaco.

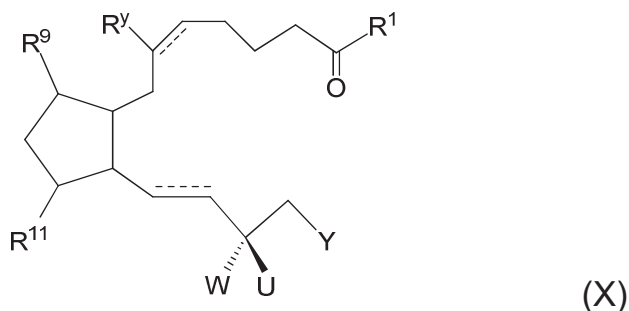
[000131] Quando o análogo de prostaglandina está conjugado com a estrutura principal de polímero por um grupo de ligação de carbonato, o grupo de ligação de carbonato pode ligar o fármaco em uma posição selecionada do grupo consistindo na posição 9, 11 e 15 do fármaco.

[000132] Quando o análogo de prostaglandina está conjugado com a estrutura principal de polímero por um grupo de ligação de anidrido, o grupo de ligação de anidrido pode ligar o fármaco na posição 1 do fármaco.

[000133] Como usado aqui, o termo "resíduo de ácido" é uma referência àquela parte de um grupo de ligação de éster ou anidrido que é derivada de um grupo funcional ácido carboxílico de um agente bioativo, após conjugação do agente bioativo com a estrutura principal de polímero. O resíduo de ácido terá geralmente a estrutura  $-C(O)O-$ . No caso de um análogo da prostaglandina, o grupo ácido carboxílico está localizado na posição 1.

[000134] Como usado aqui, o termo "resíduo de álcool" é uma referência àquela parte de um grupo de ligação de éster ou carbonato que é derivada de um grupo funcional hidroxil de um agente bioativo, após conjugação do agente bioativo com a estrutura principal de polímero. O resíduo de álcool terá geralmente a estrutura  $-O-$ . No caso de um análogo da prostaglandina, o grupo hidroxil pode ser selecionado por localizado na posição 9, 11 ou 15. No caso de um  $\beta$ -bloqueador, o grupo hidroxil é parte do grupo beta-aminoálcool da molécula de fármaco.

[000135] Em um conjunto de formas de realização, o agente bioativo (D) é um análogo da prostaglandina da fórmula (X):



onde:

----- representa uma ligação dupla ou simples;

W e U são selecionados do grupo consistindo em onde W e U formam em conjunto oxo (=O), onde W e U são cada um halo, e onde W é R<sup>15</sup> e U é hidrogênio;

R<sup>y</sup> é um substituinte opcional selecionado do grupo consistindo em oxo e hidroxi;

Y é hidrocarbila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituído; e

um de R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> está ligado à estrutura principal de polímero e em que:

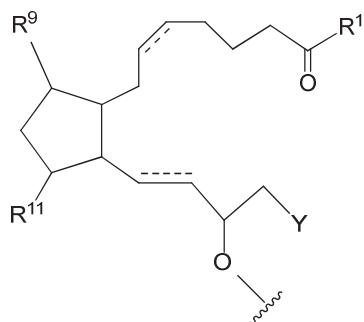
R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup>, quando ligados à estrutura principal de polímero, são o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato e R<sup>1</sup>, quando ligado à estrutura principal de polímero, forma o resíduo de ácido de um grupo de ligação de éster ou anidrido; e

R<sup>1</sup>, quando não ligado à estrutura principal, é selecionado do grupo consistindo em -OH, -O(alquila C<sub>1-6</sub>), e -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> onde R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H e alquila C<sub>1-6</sub>;

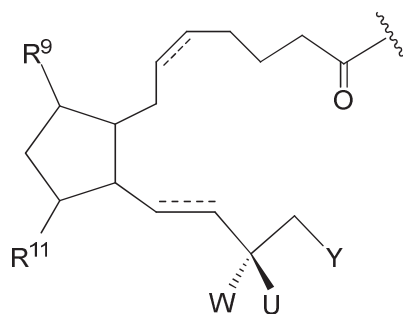
R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup>, quando não ligados à estrutura principal de polímero, são ambos hidroxi e, onde um de R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup> estão ligados à estrutura principal, o outro é hidroxi; e

quando  $R^{15}$  não está ligado à estrutura principal, então W é hidróxi e U é hidrogênio, ou W e U são cada um flúor, ou W e U formam em conjunto oxo.

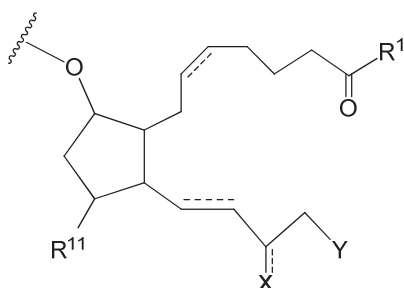
[000136] Em algumas formas de realização, o análogo da prostaglandina da fórmula (X) é selecionado do grupo consistindo em:



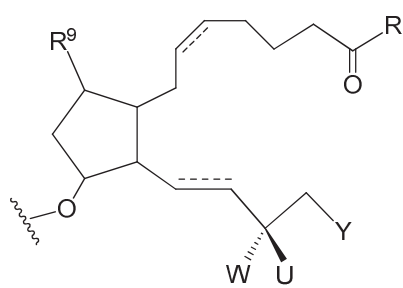
(Xa)



(Xb)



(Xc)



(Xd)

em que:

~~~~~ representa o ponto de anexação do análogo da prostaglandina a Z;

----- representa uma ligação dupla ou simples;

Y é hidrocarbila  $C_4$  a  $C_{10}$  opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi  $C_4$  a  $C_{10}$  opcionalmente substituído;

nas fórmulas (Xa), (Xc) e (Xd),  $R^1$  é hidróxi, alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  ou alquila  $C_1$  a  $C_6$  amino (preferencialmente, isopropoxi ou etilamino);

nas fórmulas (Xa) e (Xb),  $R^9$  e  $R^{11}$  são hidróxi;

na fórmula (Xc),  $R^{11}$  é hidróxi e X é O ou hidróxi;

na fórmula (Xd),  $R^9$  é hidróxi; e

nas fórmulas (Xb) e (Xd), W é hidróxi e U é hidrogênio, ou W e U são ambos flúor, ou W e U formam em conjunto oxo.

[000137] Em análogos da prostaglandina da fórmula (X), Y é hidrocarbila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituído. A hidrocarbila (incluindo a porção de hidrocarbila do hidrocarbiloxi) pode compreender grupos de hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos ou aromáticos ou suas combinações.

[000138] Em algumas formas de realização da fórmula (X), Y está opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de halo e halo-alquila C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Halo adequado pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo. Halo preferencial é flúor. Halo-alquila C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> pode ser perhalometila, tal como, por exemplo, trifluorometila.

[000139] Em algumas formas de realização, Y é selecionado do grupo consistindo em alquila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub>, alcoxi C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub>, fenila, alquila C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> substituída por fenila, e alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> substituída por fenila, em que os grupos estão opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de halo e perhalometila. Em algumas formas de realização específicas, Y é selecionado do grupo consistindo em  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}_6\text{H}_4(\textit{meta}\text{-CF}_3)$ ,  $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)$  e  $-\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ .

[000140] Na fórmula (X), W e U representam grupos substituintes presentes no análogo da prostaglandina. Em algumas formas de realização, W e U formam em conjunto um grupo substituintes oxo (=O). Em outras formas de realização, W e U são cada um grupos substituintes halo. Halo adequado pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo. Halo preferencial é flúor. Em outras formas de realização, W é R<sup>15</sup> e U é hidrogênio.

[000141] De acordo com a invenção, o análogo da prostaglandina está ligado à estrutura principal de polímero por um de R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup>. Conformemente, quando ligados à estrutura principal de polímero, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> representam o resíduo de álcool (-O-) de um grupo de ligação de éster ou carbonato, e R<sup>1</sup> forma o resíduo de ácido (-C(O)O-) de um grupo de ligação de éster ou anidrido. Nas fórmulas descritas aqui, o grupo de

ligação de éster, carbonato ou anidrido é formado quando o análogo da prostaglandina (representado por D) é conjugado com o grupo de ligação Z. Isto é, o análogo da prostaglandina da fórmula (X), em conjunto com Z, forma um grupo de ligação de éster, carbonato ou anidrido. Alguns exemplos específicos de Z são descritos em baixo.

[000142] Em algumas formas de realização, R<sup>1</sup> está ligado à estrutura principal de polímero através de uma ligação de éster ou uma ligação de anidrido. Em tais formas de realização, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> não estão ligados à estrutura principal de polímero.

[000143] Em algumas formas de realização, R<sup>9</sup> está ligado à estrutura principal de polímero através de uma ligação de éster ou uma ligação de carbonato. Em tais formas de realização, R<sup>1</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> não estão ligados à estrutura principal de polímero.

[000144] Em algumas formas de realização, R<sup>11</sup> está ligado à estrutura principal de polímero através de uma ligação de éster ou uma ligação de carbonato. Em tais formas de realização, R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>15</sup> não estão ligados à estrutura principal de polímero.

[000145] Em algumas formas de realização, R<sup>15</sup> está ligado à estrutura principal de polímero através de uma ligação de éster ou uma ligação de carbonato. Em tais formas de realização, R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup> não estão ligados à estrutura principal de polímero.

[000146] Um perito na técnica entenderia que, quando R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> não estão ligados à estrutura principal de polímero, então estes grupos podem representar grupos substituintes.

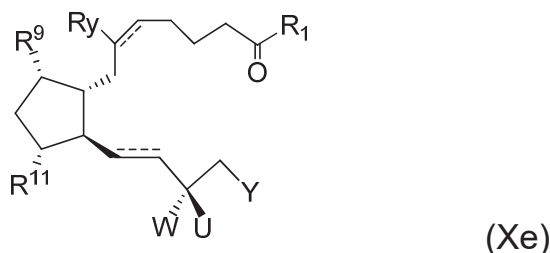
[000147] R<sup>1</sup>, quando não ligado à estrutura principal, pode, em conjunto com o grupo carbonila (-C(O)-), ser um grupo ácido carboxílico, ou um seu derivado de éster ou amida. Em algumas formas de realização, R<sup>1</sup>, quando não ligado à estrutura principal de polímero, é selecionado do grupo consistindo em -OH, -O(alquila C<sub>1-6</sub>), e -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> onde R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H e alquila C<sub>1-6</sub>. Em formas de realização específicas, R<sup>1</sup>,

quando não ligado à estrutura principal de polímero, é selecionado do grupo consistindo em -OH, -O(*iso*-propil) e -NHetila.

[000148] R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup>, quando não ligados à estrutura principal de polímero, são cada um grupos hidroxil.

[000149] Quando R<sup>15</sup> não está ligado à estrutura principal de polímero, então, W e U podem cada um representar hidrogênio ou um grupo substituinte, ou W e U podem formar em conjunto um grupo substituinte. Em outras formas de realização, W é hidroxil e U é hidrogênio. Em outras formas de realização, W e U são cada um halo (preferencialmente flúor). Ainda em outras formas de realização, W e U formam em conjunto oxo.

[000150] Em um conjunto de formas de realização, o agente bioativo é um análogo da prostaglandina da fórmula (Xe):



onde:

----- representa uma ligação dupla ou simples;

W e U são selecionados do grupo consistindo em onde W e U formam em conjunto oxo (=O), onde W e U são cada um halo, e onde W é R<sup>15</sup> e U é hidrogênio;

R<sup>y</sup> é um substituinte opcional selecionado do grupo consistindo em oxo e hidroxil;

Y é hidrocarbila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituído; e

um de R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> está ligado à estrutura principal de polímero e em que:

R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup>, quando ligados à estrutura principal de polímero, são o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato e R<sup>1</sup>,

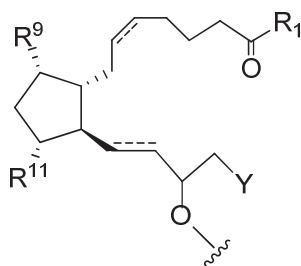
quando ligado à estrutura principal de polímero, forma o resíduo de ácido de um grupo de ligação de éster ou anidrido; e

$R^1$ , quando não ligado à estrutura principal, é selecionado do grupo consistindo em  $-OH$ ,  $-O(\text{alquila } C_{1-6})$ , e  $-NR^aR^b$  onde  $R^a$  e  $R^b$  são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H e alquila  $C_{1-6}$ ;

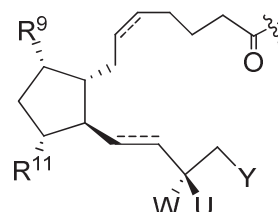
$R^9$  e  $R^{11}$ , quando não ligados à estrutura principal de polímero, são ambos hidroxí e, onde um de  $R^9$  e  $R^{11}$  estão ligados à estrutura principal, o outro é hidroxí; e

quando  $R^{15}$  não está ligado à estrutura principal, então W é hidroxí e U é hidrogênio, ou W e U são cada um flúor, ou W e U formam em conjunto oxo.

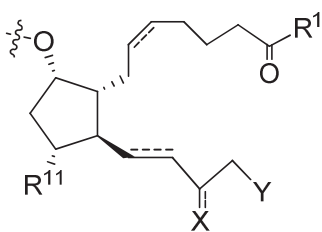
[000151] Em algumas formas de realização, o análogo da prostaglandina é selecionado do grupo consistindo em:



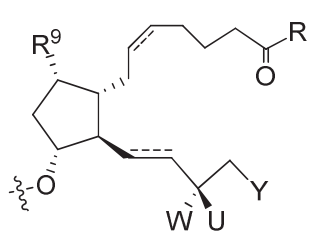
(Xf)



(Xg)



(Xh)



(Xi)

em que:

~~~~~ representa o ponto de anexação do análogo da prostaglandina ao grupo de ligação Z;

----- representa uma ligação dupla ou simples;

Y é hidrocarbila  $C_4$  a  $C_{10}$  opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi  $C_4$  a  $C_{10}$  opcionalmente substituído;

nas fórmulas (Xf), (Xh) e (Xi), R<sup>1</sup> é hidroxí, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ou alquila C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>amino (preferencialmente, isopropoxi ou etilamino);

nas fórmulas (Xf) e (Xg), R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup> são hidroxí;

na fórmula (Xh), R<sup>11</sup> é hidroxila e X é O ou hidroxí;

na fórmula (Xi), R<sup>9</sup> é hidroxí; e

nas fórmulas (Xg), (Xh) e (Xi), W é hidroxí e U é hidrogênio, ou W e U são ambos flúor, ou W e U formam em conjunto oxo.

[000152] Uma pessoa perita seria capaz de determinar a estrutura química de uma variedade de análogos da prostaglandina. Os análogos da prostaglandina conjugados com conjugados polímero-fármaco da invenção podem estar em forma de ácido livre (incluindo seus sais farmacologicamente aceitáveis) ou forma de pró-fármaco.

[000153] Por forma de "ácido livre" se significa que os análogos da prostaglandina como descritos aqui podem presentes como um ácido carboxílico "livre" (*i.e.*, COOH) ou estar conjugados com a estrutura principal de polímero através desse grupo ácido carboxílico livre na posição 1 do análogo da prostaglandina. O grupo ácido carboxílico livre está geralmente na cadeia  $\alpha$  do análogo da prostaglandina. Em tais casos, o análogo da prostaglandina é liberável, ou pode ser liberado, na sua forma de ácido livre. A forma de ácido livre pode estar opcionalmente associada a um sal farmacologicamente aceitável.

[000154] Os análogos da prostaglandina em forma de ácido livre podem estar também conjugados através de um grupo hidroxí na posição 9, 11 ou 15 da molécula de prostaglandina. Em tais formas de realização, o análogo da prostaglandina é também liberável, ou pode ser liberado, na sua forma de ácido livre. A forma de ácido livre pode estar opcionalmente associada a um sal farmacologicamente aceitável.

[000155] Quando o análogo da prostaglandina está presente como o pró-fármaco, o análogo da prostaglandina estará geralmente conjugado através de um grupo hidroxí na posição 9, 11 ou 15. Em tais casos, o

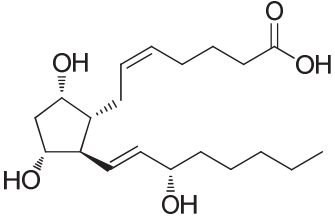
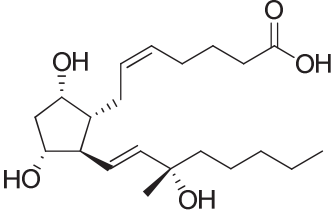
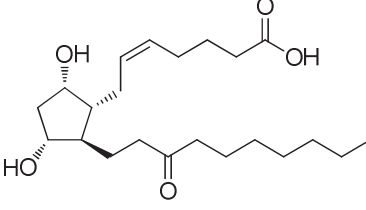
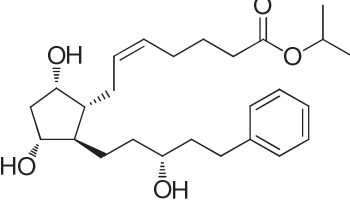
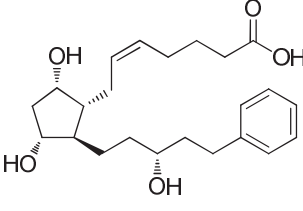
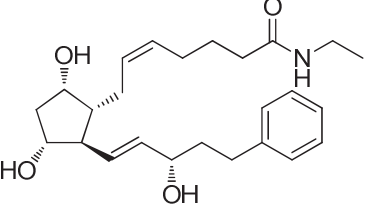
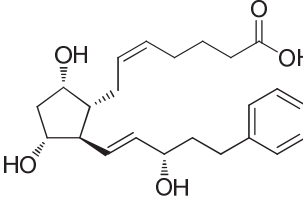
análogo da prostaglandina é liberável, ou pode ser liberado, na sua forma de pró-fármaco.

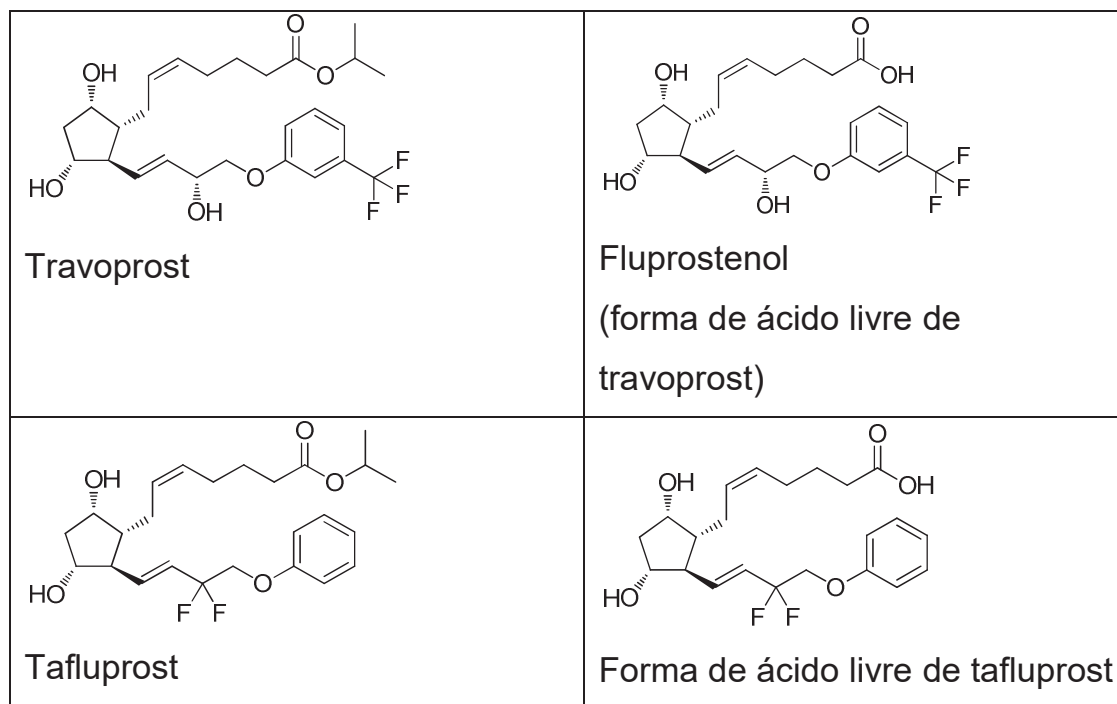
[000156] Os análogos da prostaglandina como descritos aqui podem presentes como um pró-fármaco, em que o ácido carboxílico na posição 1 está substituído por um grupo substituinte lábil que é removível *in vivo*. Em tais casos, o análogo da prostaglandina estará conjugado com a estrutura principal de polímero através de um grupo hidroxil na posição 9, 11 ou 15. Em tais casos, o análogo da prostaglandina é liberável, ou pode ser liberado, na sua forma de pró-fármaco. Um pró-fármaco pode ser um derivado de éster ou amida da forma de ácido livre do agente bioativo. O pró-fármaco pode ser convertido na forma de ácido livre *in vivo*. Por exemplo, latanoprost, travoprost, tafluprost e bimatoprost são pró-fármacos, e são convertidos nas suas formas de ácido livre *in vivo*.

[000157] No contexto da presente invenção pode ser conveniente se referir aos análogos da prostaglandina da fórmula geral (X) como a forma de ácido livre de outras prostaglandinas. Por exemplo, a forma de ácido livre de latanoprost é ácido ((Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-diidroxil-2-[(3R)3-hidroxil-5-fenilpentil]-ciclopentil]hept-5-enoico.

[000158] Alguns exemplos de análogos da prostaglandina que podem ser administrados pelos conjugados polímero-agente bioativo são latanoprost, travoprost, bimatoprost e tafluprost, as formas de ácido livre de latanoprost, travoprost (conhecido como fluprostenol), bimatoprost e tafluprost, bem como carboprost, unoproston e dinoprost. Estes análogos da prostaglandina são mostrados na Tabela 1. Tais fármacos (em forma de pró-fármaco ou ácido livre) estão conjugados com a estrutura principal de polímero dos conjugados de polímero por um dos grupos funcionais localizados na posição 1, 9, 11 ou 15 do análogo da prostaglandina, e podem ser administrados ou liberados em forma de ácido livre ou pró-fármaco. Preferencialmente, o análogo da prostaglandina é selecionado de latanoprost e da forma de ácido livre de latanoprost.

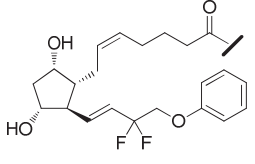
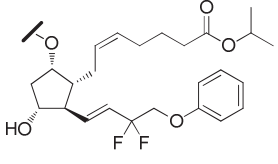
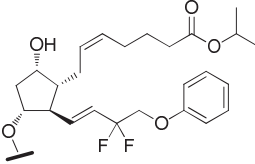
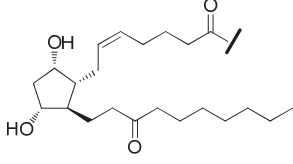
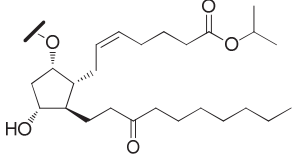
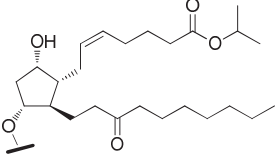
### **Tabela 1**

| Forma de pró-fármaco                                                                                   | Forma de ácido livre                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                        |  <p>PGF2α (dinoprost)</p>                     |
|                                                                                                        |  <p>Carboprost</p>                            |
|                                                                                                        |  <p>Unoprostone</p>                          |
|  <p>Latanoprost</p> |  <p>Forma de ácido livre de Latanoprost</p> |
|  <p>Bimatoprost</p> |  <p>Forma de ácido livre de Bimatoprost</p> |



[000159] Em algumas formas de realização da presente invenção, D como mostrado nas fórmulas descritas aqui é selecionado do seguinte grupo:

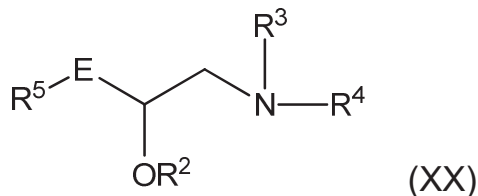
| Fármaco                 | 1-COOH | 9-OH | 11-OH | 15-OH |
|-------------------------|--------|------|-------|-------|
| <b>PGF<sub>2α</sub></b> |        |      |       |       |
| <b>Carboprost</b>       |        |      |       |       |
| <b>Latanoprost</b>      |        |      |       |       |
| <b>Bimatoprost</b>      |        |      |       |       |
| <b>Travoprost</b>       |        |      |       |       |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Tafluprost</b>  |  <p>Chemical structure of Tafluprost, showing a cyclopentane ring with two hydroxyl groups (one wedged, one dashed), a propyl chain with a double bond, and a side chain with a fluorinated carbon and a phenoxy group.</p> |  <p>Chemical structure of Tafluprost, showing a cyclopentane ring with two hydroxyl groups (one wedged, one dashed), a propyl chain with a double bond, and a side chain with a fluorinated carbon and a phenoxy group.</p> |  <p>Chemical structure of Tafluprost, showing a cyclopentane ring with two hydroxyl groups (one wedged, one dashed), a propyl chain with a double bond, and a side chain with a fluorinated carbon and a phenoxy group.</p> |  |
| <b>Unoprostona</b> |  <p>Chemical structure of Unoprostona, showing a cyclopentane ring with two hydroxyl groups (one wedged, one dashed), a propyl chain with a double bond, and a side chain with a ketone group and a long alkyl chain.</p>   |  <p>Chemical structure of Unoprostona, showing a cyclopentane ring with two hydroxyl groups (one wedged, one dashed), a propyl chain with a double bond, and a side chain with a ketone group and a long alkyl chain.</p>   |  <p>Chemical structure of Unoprostona, showing a cyclopentane ring with two hydroxyl groups (one wedged, one dashed), a propyl chain with a double bond, and a side chain with a ketone group and a long alkyl chain.</p>   |  |

[000160] Em outro aspeto, um conjugado polímero-agente bioativo de acordo com a invenção compreende um agente bioativo selecionado de  $\beta$ -bloqueadores. Um  $\beta$ -bloqueador é um fármaco que tem atividade farmacológica para bloquear ou antagonizar receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Os  $\beta$ -bloqueadores empregues nos conjugados de polímero da invenção são preferencialmente antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos de beta-aminoálcool.

[000161] Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos de beta-aminoálcool compreendem um grupo funcional álcool (-OH) e amino (-NH<sub>2</sub>, -NHR ou -NR<sub>2</sub>). O  $\beta$ -bloqueador é conjugado com a estrutura principal de polímero através de um grupo de ligação de éster ou carbonato formado com a fração de álcool do grupo de  $\beta$ -amino álcool.

[000162] Em um conjunto de formas de realização, o agente bioativo (D) é um  $\beta$ -bloqueador da fórmula (XX):



em que:

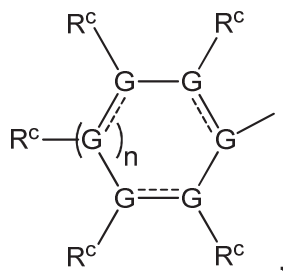
E é uma ligação ou -OCH<sub>2</sub>- (preferencialmente -OCH<sub>2</sub>-);

R<sup>2</sup> está ligado à estrutura principal de polímero e é o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato;

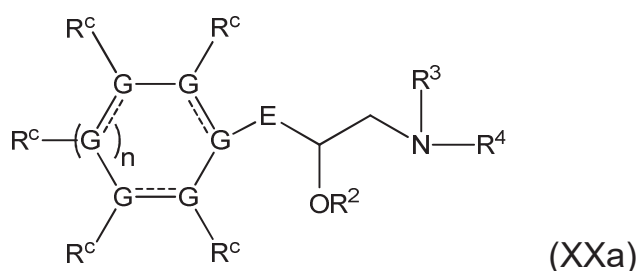
R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxil, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente, R<sup>3</sup> é H e R<sup>4</sup> é isopropila ou *tert*-butila); e

R<sup>5</sup> é uma fração de cicloalquila ou arila opcionalmente substituída (incluindo frações policíclicas).

[000163] Em uma forma de realização, o grupo R<sup>5</sup> pode ser um grupo da fórmula



proporcionando um agente bioativo (D) que é um  $\beta$ -bloqueador da fórmula (XXa):



em que:

R<sup>2</sup> está ligado à estrutura principal de polímero e é o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato;

----- representa uma ligação simples ou dupla;

E é uma ligação ou -OCH<sub>2</sub>-;

G em cada ocorrência é independentemente selecionado do grupo consistindo em carbono (C), nitrogênio (N), oxigênio (O) e enxofre (S), contanto que pelo menos dois G sejam carbono;

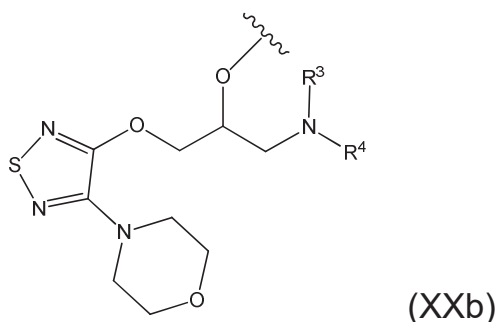
R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxí, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente, R<sup>3</sup> é H e R<sup>4</sup> é isopropila ou *tert*-butila);

$R^c$  em cada ocorrência é um substituinte opcional, ou dois  $R^c$  podem se unir em conjunto para formar um anel de cicloalquila ou arila opcionalmente substituído; e

$n$  é 0 ou 1.

[000164] Em um conjunto de formas de realização da fórmula (XX),  $R^5$  pode ser selecionado do grupo consistindo em 4-morfolin-4-il-1,2,5-tiadiazol-3-ila, [2-(ciclopropilmetoxi)etil]-fenila, 3,4-diidronaftalen-1(2H)-ona, 4-fenil-acetamida, 1-naftila, e 4-(2-metoxietil)fenila.

[000165] Em algumas formas de realização, o agente bioativo (D) é um  $\beta$ -bloqueador da fórmula (XXb):

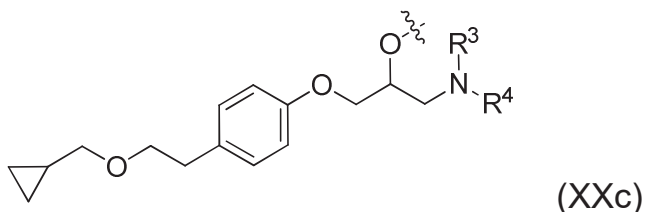


em que:

~~~~~ representa o ponto de anexação do  $\beta$ -bloqueador a Z;

$R^3$  e  $R^4$  são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila  $C_1$ - $C_4$  linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxil, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente,  $R^3$  é H e  $R^4$  é isopropila ou *tert*-butila).

[000166] Em algumas formas de realização, o  $\beta$ -bloqueador é da fórmula (XXc):



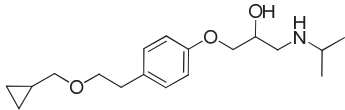
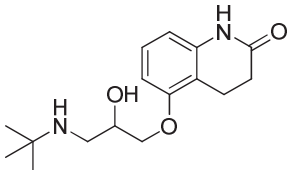
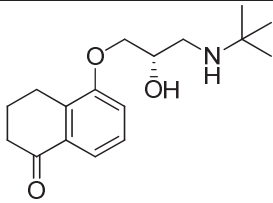
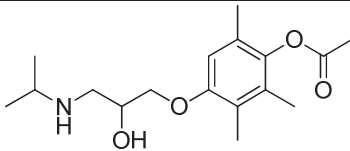
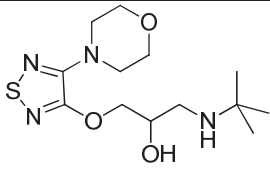
em que:

~~~~~ representa o ponto de anexação do  $\beta$ -bloqueador ao grupo de ligação de éster ou carbonato conjugando o fármaco com a estrutura principal de polímero;

$R^3$  e  $R^4$  são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila  $C_1$ - $C_4$  linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxil, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente,  $R^3$  é H e  $R^4$  é isopropila ou *tert*-butila).

[000167] Alguns exemplos específicos de  $\beta$ -bloqueadores liberáveis das fórmulas descritas aqui são betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, e timolol, preferencialmente timolol. Estes  $\beta$ -bloqueadores são mostrados na Tabela 2. Os  $\beta$ -bloqueadores estão conjugados com a estrutura principal de polímero do conjugado polímero-agente bioativo através da fração de álcool do grupo beta-aminoálcool do fármaco.

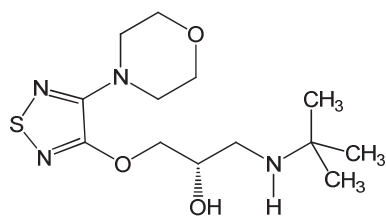
**Tabela 2**

| Fármaco     | Estrutura                                                                           | Fármaco      | Estrutura                                                                             |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| betaxolol   |  | carteolol    |  |
| levobunolol |  | metipranolol |  |
| timolol     |  |              |                                                                                       |

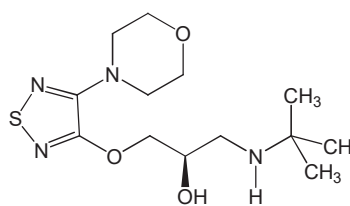
[000168] Embora não necessariamente ilustrado, aqueles peritos na técnica apreciarão que os agentes bioativos das fórmulas gerais descritas aqui podem ter estruturas estereoisoméricas particulares e,

possivelmente, estruturas isoméricas geométricas particulares. Para evitar qualquer dúvida, as fórmulas gerais mostradas aqui se destinam a englobar todas tais estruturas. As estruturas estereoisoméricas podem incluir o (S)-enantiômero ou o (R)-enantiômero do agente bioativo, bem como misturas racêmicas.

[000169] Por exemplo, o  $\beta$ -bloqueador timolol tem enantiômeros (S) e (R) das seguintes estruturas:



(S)-enantiômero



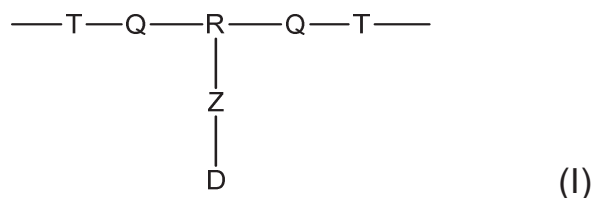
(R)-enantiômero

[000170] Quando um agente bioativo pode existir em diferentes estereoisômeros, o conjugado polímero-agente bioativo pode estar enriquecido em um estereoisômero. Em um conjunto de formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo pode compreender pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 % do fármaco como um enantiômero.

[000171] Em um conjunto de formas de realização, onde o conjugado polímero-agente bioativo compreende um  $\beta$ -bloqueador, pode compreender o (S)-enantiômero do  $\beta$ -bloqueador, tal como, por exemplo, o (S)-enantiômero de timolol.

[000172] Os conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem pelo menos um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores conjugado com a estrutura principal de polímero. Mais tipicamente, os conjugados de polímero da invenção compreendem uma pluralidade de agentes bioativos selecionados de análogos da prostaglandina,  $\beta$ -bloqueadores, e suas misturas.

[000173] Em um conjunto de formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem uma fração da fórmula (I):



onde:

T representa em cada ocorrência uma fração de triazol;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo liberável selecionado de um análogo da prostaglandina da fórmula (X) e/ou um  $\beta$ -bloqueador da fórmula (XX).

[000174] Análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores ligados a conjugados de polímero da invenção são agentes bioativos liberáveis. O termo "liberável" como usado aqui em conexão com agentes bioativos significa que os agentes bioativos são capazes de ser covalentemente desacoplados ou clivados da estrutura principal de polímero de modo a serem liberados em um ambiente em uma forma biologicamente ativa ou fisiologicamente ativa. Por exemplo, os agentes bioativos são capazes de serem liberados ou clivados do grupo Z definido nas fórmulas gerais (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (VIa) e (VIb) acima. A liberação dos agentes bioativos pode ser promovida pelos conjugados sendo expostos a condições fisiológicas ou um ambiente biológico. Após ser liberado, o agente bioativo é bioativo ou será convertido *in vivo* ou *in vitro* em uma

forma bioativa (p.ex., como no caso de um agente bioativo de pró-fármaco).

[000175] A capacidade dos agentes bioativos de serem liberáveis será geralmente um resultado de os agentes bioativos estarem cada um acoplados à estrutura principal de polímero em forma pendente através de um grupo de ligação clivável, que é representado pela fração "Z" nas fórmulas descritas aqui. O grupo de ligação clivável pode acoplar o agente bioativo diretamente à estrutura principal de polímero, ou através de uma fração espaçadora. A clivagem do grupo de ligação clivável promoverá portanto liberação do agente bioativo. Alguns exemplos específicos de Z são descritos em baixo.

[000176] Em uma forma de realização, os análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores são liberados tal que não incluam um resíduo derivado da estrutura principal de polímero ou grupo de ligação Z. Por isto se significa que cada agente bioativo é liberado na sua forma substancialmente original (*i.e.*, antes de estar conjugado) e tem essencialmente forma livre, por exemplo, fragmentos de oligômero ou polímero derivados da estrutura principal de polímero e/ou grupo(s) ligando o agente bioativo à estrutura principal de polímero. Conformemente, a este respeito, o grupo de ligação Z nas fórmulas descritas aqui é considerado como sendo uma parte da estrutura principal de polímero do conjugado.

[000177] Nas frações das fórmulas (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIa), (IIIb), (VIa) e (VIb), o agente bioativo (D) é acoplado a R através de um grupo de ligação clivável denotado por Z. Como usado aqui, "grupo de ligação" se refere a um grupo substituinte geralmente divalente que acopla D a R. O grupo substituinte é clivável tal que o agente bioativo seja liberável.

[000178] Em algumas formas de realização, o grupo de ligação clivável representado por Z é uma ligação covalente clivável que acopla diretamente o agente bioativo à estrutura principal de polímero.

[000179] Em outras formas de realização, o grupo de ligação clivável representado por Z compreende uma fração espaçadora e uma ligação covalente clivável. A fração espaçadora está anexada à estrutura principal de polímero enquanto a ligação covalente clivável acopla a fração espaçadora ao agente bioativo. Em algumas formas de realização de um conjugado polímero-bioativo da invenção é uma condição que Z não inclua uma fração de triazol. Assim, os conjugados de polímero da invenção não incluem agentes bioativos acoplados à estrutura principal de polímero através de um produto de uma reação de química *click*.

[000180] A ligação covalente acoplando o agente bioativo (D) ao grupo de ligação (Z) não é uma ligação carbono-carbono. Conformemente, a ligação covalente clivável formará geralmente parte de um grupo funcional selecionado de: ésteres; carbonatos; e anidridos. Destes grupos funcionais, ésteres e carbonatos são preferenciais. Uma pessoa perita reconheceria que tais grupos são capazes de ser clivados, por exemplo hidroliticamente, enzimaticamente, e/ou por mecanismos com radicais, de modo a liberar o agente bioativo.

[000181] A presente invenção emprega preferencialmente um grupo selecionado de grupos de ligação de éster, anidrido e carbonato para conjugar o agente bioativo com a estrutura principal de polímero pois se descobriu que tais grupos de ligação são hidroliticamente lábeis em ambientes biológicos. Tais outros grupos de ligação podem ser geralmente mais lábeis do que outros grupos ou frações que podem estar presentes no conjugado polímero-agente bioativo, tais como, por exemplo, frações biodegradáveis que podem estar presentes na estrutura principal de polímero de conjugados de polímero de algumas formas de realização da invenção. Os grupos de ligação de éster, anidrido e carbonato podem ajudar adicionalmente a assegurar que uma quantidade suficiente do fármaco é eficazmente liberada do conjugado de polímero para alcançar níveis terapêuticos na vizinhança imediata do material de conjugado de polímero.

[000182] Como discutido acima, os análogos de prostaglandinas administrados por conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem pelo menos um grupo funcional selecionado do grupo consistindo em um grupo ácido carboxílico na posição 1, um grupo hidroxil na posição 9, um grupo hidroxil na posição 11, e um grupo hidroxil na posição 15. Quando o agente bioativo é um análogo da prostaglandina, a ligação covalente clivável forma parte de um éster, carbonato ou anidrido, dependendo de se o fármaco está ligado à estrutura principal de polímero através da posição 1, 9, 11 ou 15.

[000183] Os  $\beta$ -bloqueadores administrados por conjugados polímero-agente bioativo da invenção compreendem um grupo beta-aminoálcool. Quando o agente bioativo é um  $\beta$ -bloqueador, a ligação covalente clivável forma parte de um grupo éster ou carbonato pois o agente bioativo está conjugado com a estrutura principal de polímero através da fração de álcool (-OH) do grupo beta-aminoálcool.

[000184] Quando presentes, os análogos da prostaglandina da fórmula (X) e os  $\beta$ -bloqueadores da fórmula (XX) como mostrados acima estão cada um acoplados à estrutura principal de polímero pelo grupo Z.

[000185] Quando o agente bioativo é um análogo da prostaglandina da fórmula (Xb), o fármaco e Z formam um grupo de ligação de éster ou anidrido. Concomitantemente, na fórmula (Xb), o fármaco de prostaglandina está covalentemente ligado a Z de modo a formar parte de uma ligação de éster ou uma ligação de anidrido. Em tais formas de realização, o análogo da prostaglandina compreenderá o resíduo de ácido do grupo de ligação de éster ou anidrido, enquanto Z compreenderá o resíduo de álcool do resíduo de éster ou ácido do grupo de ligação de anidrido. Após hidrólise ou clivagem do grupo de ligação de éster ou anidrido, um grupo de ácido carboxílico se formará depois no análogo da prostaglandina, enquanto um grupo álcool (-OH) ou grupo ácido carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) se formará em Z.

[000186] Quando o agente bioativo é um análogo da prostaglandina da fórmula (Xa), (Xc) ou (Xd), ou um  $\beta$ -bloqueador da fórmula (XXa), (XXb)

ou (XXc), o agente bioativo e X formam em conjunto um grupo de ligação de éster ou carbonato. Na fórmula (Xa), (Xc), (Xd), (XXa), (XXb), ou (XXc), o análogo de prostaglandina ou  $\beta$ -bloqueador está covalentemente ligado a Z de modo a formar parte de uma ligação de éster ou uma ligação de carbonato. Em tais formas de realização, o agente bioativo (*i.e.*, análogo da prostaglandina ou  $\beta$ -bloqueador) compreenderá o resíduo de álcool do grupo de ligação de éster ou carbonato, enquanto Z compreenderá o resíduo de ácido do grupo de ligação de éster ou carbonato. Após hidrólise ou clivagem do grupo de ligação de éster ou carbonato, um grupo álcool (-OH) se formará depois no análogo da prostaglandina, enquanto um grupo ácido carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) ou um grupo éster de ácido carbônico (-O(O)COH) se formará em Z. Será reconhecido por aqueles peritos na técnica que o resíduo de ácido carbônico se decomporá espontaneamente para gerar um resíduo de álcool do grupo de ligação e CO<sub>2</sub>.

[000187] A desagregação da ligação covalente clivável pode ser hidroliticamente promovida (*i.e.*, clivagem hidrolítica) e pode ter lugar na presença de água e um ácido ou uma base. Em algumas formas de realização, a clivagem pode ter lugar na presença de uma ou mais enzimas hidrolíticas ou outros compostos biológicos endógenos que catalisam o ou pelo menos ajudam no processo de clivagem. Por exemplo, uma ligação de éster pode ser hidroliticamente clivada para produzir um ácido carboxílico e um álcool.

[000188] No mínimo, o agente bioativo será liberável do conjugado *per se*. No entanto, como adicionalmente descrito em baixo, a estrutura principal de polímero pode ser também biodegradável *in vivo* ou *in vitro* tal que a estrutura principal de polímero quebre em fragmentos de peso molecular mais baixo, com o agente bioativo restante pendurado a um tal fragmento(s) através de Z. Em esse caso, o agente bioativo será todavia ainda capaz de ser liberado ou clivado de Z, que pode ou não estar ainda associado ao conjugado de polímero *per se*.

[000189] Como indicado acima, os agentes bioativos descritos aqui podem estar acoplados a uma fração espaçadora, que por seu turno está anexada à estrutura principal de polímero. Como usados aqui, os termos "espaçador", "grupo espaçador" ou "fração espaçadora" se referem a um átomo ou qualquer composto simétrico ou assimétrico, de cadeia linear ou ramificado capaz de ligação ou acoplamento do agente bioativo a uma estrutura principal de polímero.

[000190] Em algumas formas de realização, o "espaçador", "grupo espaçador" ou "fração espaçadora" se refere a um substituinte que é geralmente divalente. Como delineado acima, a ligação covalente entre a fração espaçadora e o agente bioativo é clivável tal que o agente bioativo seja liberável.

[000191] Exemplos de frações espaçadoras adequadas que podem formar parte de Z incluem a forma divalente de um grupo selecionado de oxi (-O-), alquila, alquenila, alquinila, arila, acila (incluindo -C(O)-), carbociclila, heterociclila, heteroarila, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, aciloxi, carbocicliloxi, heterocicliloxi, heteroariloxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aciltio, carbociciltio, heterociciltio, heteroariltio, alquialalquenila, alquialalquinila, alquilarila, alquilacila, alquilcarbociclila, alquilheterociclila, alquilheteroarila, alquiloxialquila, alqueniloxialquila, alquiniloxialquila, ariloxialquila, alquilaciloxi, alquiloxiacilalquila, alquilcarbocicliloxi, alquilheterocicliloxi, alquilheteroariloxi, alquiltioalquila, alqueniltioalquila, alquiniltioalquila, ariltioalquila, alquilaciltio, alquilcarbociciltio, alquilheterociciltio, alquilheteroariltio, alquialalquenilalquila, alquialalquinilalquila, alquilarilalquila, alquilacilalquila, arilalquilarila, arilalquenilarila, arilalquinilarila, arilacilarila, arilacila, arilcarbociclila, arilheterociclila, arilheteroarila, alqueniloxiarila, alquiniloxiarila, ariloxiarila, arilaciloxi, arilcarbocicliloxi, arilheterocicliloxi, arilheteroariloxi, alquiltioarila, alqueniltioarila, alquiniltioarila, ariltioarila, arilaciltio, arilcarbociciltio, arilheterociciltio, e arilheteroariltio, em que, onde presente, o ou cada

grupo  $-CH_2-$  e qualquer cadeia de alquila pode estar substituído por um grupo divalente independentemente selecionado de  $-O-$ ,  $-OP(O)_2-$ ,  $-OP(O)_2O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2O-$ ,  $-OS(O)_2O-$ ,  $-N=N-$ ,  $-OSi(OR^a)_2O-$ ,  $-Si(OR^a)_2O-$ ,  $-OB(OR^a)O-$ ,  $-B(OR^a)O-$ ,  $-NR^a-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-OC(O)NR^a-$  e  $-C(O)NR^a-$ , onde o ou cada  $R^a$  pode ser independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, arila, carbociclila, heteroarila, heterociclila, arilalquila, e acila. O um ou mais grupos  $R^a$  podem ser também independentemente selecionados de hidrogênio, alquila  $C_{1-18}$ , alquenila  $C_{1-18}$ , alquinila  $C_{1-18}$ , arila  $C_{6-18}$ , carbociclila  $C_{3-18}$ , heteroarila  $C_{3-18}$ , heterociclila  $C_{3-18}$ , e arila  $C_{7-18}$ alquila.

[000192] Em algumas formas de realização, a fração espaçadora pode ser ramificada. Onde a fração espaçadora é ramificada, dois ou mais agentes bioativos liberáveis podem estar anexados à fração espaçadora.

[000193] Nas listas acima definindo grupos (geralmente divalentes) das quais a fração espaçadora pode ser selecionada, cada fração de alquila, alquenila, alquinila, arila, carbociclila, heteroarila, e heterociclila pode estar opcionalmente substituída. Para evitar qualquer dúvida, onde uma dada fração espaçadora contém duas ou mais tais frações (p.ex., alquilarila), cada uma de tais frações pode estar opcionalmente substituída por um, dois, três ou mais substituintes opcionais como aqui definidos.

[000194] Nas listas acima definindo grupos (geralmente divalentes) das quais a ou cada fração espaçadora pode ser selecionada, onde uma dada fração espaçadora contém dois ou mais subgrupos (p.ex., [grupo A][grupo B]), a ordem dos subgrupos não se destina a estar limitada à ordem na qual são apresentados. Assim, a fração espaçadora com dois subgrupos definidos como [grupo A][grupo B] (p.ex., alquilarila) se destina também a ser uma referência em relação a uma fração espaçadora com dois subgrupos definidos como [grupo B][grupo A] (p.ex., arilalquila).

[000195] Alguns exemplos específicos de frações espaçadoras que podem formar parte de Z incluem:  $-O-$ ;  $-C(O)-$ ;  $-OC(O)-$  e opcionalmente substituídos:  $-OC(O)-$ alquilenos  $C_{1-18}-C(O)-$ ;  $-C(O)O-$ alquilenos  $C_1-C_{18}-C(O)-$

; -O-Ar-C(O)O-; -O-Ar-C(O)-NR<sup>a</sup>-; -O-Ar-; -O-Ar-; -C(O)O-Ar-C(O)O-; -C(O)O-Ar-C(O)-NR<sup>a</sup>-; -C(O)O-Ar-; -C(O)O-Ar-; -NR<sup>a</sup>C(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-C(O)-; -C(O)O-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-O-; -O-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-O-; -O-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-NR<sup>a</sup>-; -OC(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-NR<sup>a</sup>-; -C(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-NR<sup>a</sup>-; -OC(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-O-; -C(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-O-; e -C(O)NR<sup>a</sup>-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-NR<sup>a</sup>- onde R<sup>a</sup> é como definido acima.

[000196] Em uma forma da invenção, frações espaçadoras exemplares incluem: -O-; -C(O)-; e -OC(O)-alquileno C<sub>1-18</sub>-C(O)-, tal como -OC(O)-alquileno C<sub>2-3</sub>-C(O)-, -O-C<sub>5-6</sub>Ar-C(O)O e -C(O)O-C<sub>5-6</sub>Ar-C(O)O-.

[000197] A escolha de frações espaçadoras determinará o espaçamento dos agentes bioativos a partir da estrutura principal de polímero. O especialista perito seria capaz de selecionar a fração espaçadora apropriada com base em uma avaliação de constrangimentos estéricos, química de fases e química de superfície. Por exemplo, agentes bioativos maiores podem estar vantajosamente espaçados a partir do monômero pela escolha de uma fração espaçadora maior.

[000198] Em algumas formas de realização de um conjugado de polímero da invenção,

(a) o agente bioativo (D) é um análogo da prostaglandina da fórmula (X), em que R<sup>1</sup> é o resíduo de ácido (-C(O)O-) de um grupo de ligação de éster ou anidrido e Z é de uma fórmula selecionada do grupo consistindo em:

- (i) (R) -O- (D);
- (ii) (R) -J-Ar-O- (D);
- (iii) (R) -J-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-O- (D);
- (iv) (R) -J-Ar-J-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-O- (D);
- (v) (R) -J-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-J-Ar-O- (D);
- (vi) (R) -J-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-J-Ar-Q-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-O- (D);
- (vii) (R) -OC(O)- (D);
- (viii) (R) -J-Ar-OC(O)- (D); e
- (ix) (R) -J-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-OC(O)- (D);

ou

(b) o agente bioativo (D) é um análogo da prostaglandina da fórmula (X) em que um de  $R^9$ ,  $R^{11}$  e  $R^{15}$  é o resíduo de hidróxi (-O-) de um grupo de ligação de éster ou carbonato e Z é de fórmula selecionada do grupo consistindo em:

- (i) (R) -C(O) (D);
- (ii) (R) -J-Ar-C(O)- (D);
- (iii) (R) -J-alquileno  $C_1-C_{12}$ -C(O)- (D);
- (iv) (R) -J-Ar-J-alquileno  $C_1-C_{12}$ -C(O)- (D);
- (v) (R) -J-alquileno  $C_1-C_{12}$ -J-Ar-C(O) (D);
- (vi) (R) -J-alquileno  $C_1-C_{12}$ -J-Ar-J-alquileno  $C_1-C_{12}$ -C(O)- (D);
- (vii) (R) -OC(O)- (D);
- (viii) (R) -J-Ar-OC(O)- (D);
- (ix) (R) -J-alquileno  $C_1-C_{12}$ -OC(O)- (D); e
- (x) (R) -J-Ar-J-alquileno  $C_1-C_{12}$ -OC(O)- (D).

em que:

(R) indica a extremidade do grupo de ligação ligada ao grupo R na estrutura principal de polímero e (D) indica a extremidade do grupo de ligação ligada ao fármaco de prostaglandina;

Ar é hidrocarboneto aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído; e

J é selecionado do grupo consistindo em -O-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)OC(O)-, -C(O)NR<sup>a</sup>C(O)-, -OC(O)NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)O-, -NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>a</sup>-, -S-, -O-C(S)-, -C(S)-O-, -S-C(O)-, -C(O)-S-, -NR<sup>a</sup>C(S)-, e -C(S)NR<sup>a</sup>-, onde R<sup>a</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

[000199] Os termos "hidrocarboneto aromático" e "hidrocarboneto heteroaromático", incluindo na definição de R a Z (em conexão com o grupo "Ar"), denotam qualquer sistema de anel compreendendo pelo menos um anel aromático ou heteroaromático. O hidrocarboneto

aromático ou hidrocarboneto heteroaromático pode estar opcionalmente substituído por um ou mais substituintes opcionais como descritos aqui.

[000200] O hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático pode compreender um número adequado de membros do anel. Em algumas formas de realização, o hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático compreende de 5 a 12 membros do anel. O termo "membros do anel" denota os átomos formando parte do sistema de anel. Em um grupo arila, os átomos do anel são cada um carbono. Em um grupo hidrocarboneto heteroaromático, um ou mais dos átomos dos anéis são heteroátomos. Exemplos de heteroátomos são O, N, S, P e Se, particularmente O, N e S. Quando dois ou mais heteroátomos estão presentes em um grupo hidrocarboneto heteroaromático, os heteroátomos podem ser os mesmos ou diferentes em cada ocorrência.

[000201] Hidrocarboneto aromático adequado pode ser selecionado do grupo consistindo em fenila, bifenila, naftila, tetraidronaftila, idenila, azulenila, e similares.

[000202] Hidrocarboneto heteroaromático adequado pode ser selecionado do grupo consistindo em furanila, tiofenila, 2H-pirrolila, pirrolinila, oxazolinila, tiazolinila, indolinila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolila, pirazolinila, isoxazolidinila, isotiazolinila, oxadiazolinila, triazolinila, tiadiazolinila, tetrazolinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazenila, indolila, isoindolinila, benzimidazolila, benzoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, e similares.

[000203] Em algumas formas de realização da invenção, Ar é hidrocarboneto aromático C<sub>5-12</sub> opcionalmente substituído. Em algumas formas de realização, Ar é fenila opcionalmente substituída (hidrocarboneto aromático C<sub>6</sub>). Em algumas formas de realização específicas, Ar é fenila substituída em *para* ou *meta*. Em formas de realização específicas, Ar é piridila opcionalmente substituída (heteroaromático C<sub>5</sub>).

[000204] Em algumas formas de realização de um conjugado polímero-agente bioativo da invenção, quando o agente bioativo (D) é um análogo da prostaglandina ligado através de R<sup>1</sup> à estrutura principal de polímero, então, Z é de uma fórmula selecionada do grupo consistindo em:

- (R) -O- (D);
- (R) -OC(O)-Ar-O- (D);
- (R) -NHC(O)-Ar-O- (D);
- (R) -C(O)O-alquilenos C<sub>1-12</sub>-O- (D);
- (R) -OC(O)-alquilenos C<sub>1-C12</sub>-O- (D).
- (R) -OC(O)- (D);
- (R) -OC(O)-Ar-OC(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-Ar-OC(O)- (D);
- (R) -C(O)O-alquilenos C<sub>1-C12</sub>-OC(O)- (D); e
- (R) -OC(O)-alquilenos C<sub>1-C12</sub>-OC(O)- (D).

[000205] Em uma forma de realização, quando o análogo da prostaglandina (D) está ligado através de R<sup>1</sup> à estrutura principal de polímero, então, Z é -O-; -OC(O)-; -O-arila-C<sub>6</sub>-C(O)O-; -O-arila-C<sub>6</sub>-C(O)NH-; -O-Piridoxina-; e -O-Floroglucinol-.

[000206] Em algumas formas de realização de um conjugado polímero-agente bioativo da invenção, quando o agente bioativo (D) é um análogo da prostaglandina ligado através de um de R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> à estrutura principal de polímero, então, Z é de uma fórmula selecionada do grupo consistindo em:

- (R) -C(O) (D);
- (R) -OC(O)- (D);
- (R) -OC(O)-alquilenos C<sub>1-C12</sub>-C(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-alquilenos C<sub>1-C12</sub>-C(O)- (D);
- (R) -OC(O)-alquilenos C<sub>1-C12</sub>-OC(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-alquilenos C<sub>1-C12</sub>-OC(O)- (D);
- (R) -OC(O)-Ar-C(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-Ar-C(O)- (D);

(R)  $-\text{OC(O)}-\text{Ar}-\text{OC(O)}-$  (D); e

(R)  $-\text{NHC(O)}-\text{Ar}-\text{OC(O)}-$ (D).

[000207] Em uma forma de realização específica, quando o análogo da prostaglandina está ligado através de um de  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{11}$  e  $\text{R}^{15}$  à estrutura principal de polímero, então Z é  $-\text{C(O)}-$ ;  $-\text{C(O)}-\text{alquileno C}_1\text{-C}_5\text{-C(O)O}-$ ;  $-\text{C(O)}-\text{alquileno C}_1\text{-C}_5\text{-C(O)NH}-$ ;  $-\text{C(O)O}-$ ;  $-\text{C(O)O}-\text{arila-C}_6\text{-C(O)O}-$ ;  $-\text{C(O)O}-\text{arila-C}_6\text{-C(O)NH}-$ ;  $-\text{C(O)O}-\text{Piridoxina}-$ ; e  $-\text{C(O)O}-\text{Floroglucinol}-$ .

[000208] Em algumas formas de realização de um conjugado de polímero da invenção, o agente bioativo (D) é um  $\beta$ -bloqueador da fórmula (XX), e Z é de uma fórmula selecionada do grupo consistindo em:

- (i) (R)  $-\text{C(O)}-$  (D);
- (ii) (R)  $-\text{OC(O)}-$  (D);
- (iii) (R)  $-\text{J-Ar}-\text{C(O)}-$  (D);
- (iv) (R)  $-\text{J-Ar}-\text{OC(O)}-$  (D);
- (v) (R)  $-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-C(O)}-$  (D);
- (vi) (R)  $-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-OC(O)}-$  (D);
- (vii) (R)  $-\text{J-Ar}-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-C(O)}-$  (D);
- (viii) (R)  $-\text{J-Ar}-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-OC(O)}-$  (D);
- (ix) (R)  $-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-J-Ar}-\text{C(O)}$  (D);
- (x) (R)  $-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-J-Ar}-\text{OC(O)}$  (D);
- (xi) (R)  $-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-J-Ar}-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-C(O)}-$   
(D); e
- (xii) (R)  $-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-J-Ar}-\text{J-alquileno C}_1\text{-C}_{12}\text{-OC(O)}-$   
(D),

em que:

(R) indica a extremidade do grupo de ligação ligada ao grupo R na estrutura principal de polímero e (D) indica a extremidade do grupo de ligação ligada ao fármaco de  $\beta$ -bloqueador;

Ar é arila ou heteroarila opcionalmente substituída;

J é selecionado do grupo consistindo em  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C(O)}-$ ,  $-\text{O-C(O)}-$ ,  $-\text{C(O)-O}-$ ,  $-\text{C(O)OC(O)}-$ ,  $-\text{C(O)NR}^a\text{C(O)}-$ ,  $-\text{OC(O)NR}^a-$ ,  $-\text{NR}^a\text{C(O)O}-$ ,  $-\text{NR}^a-$ ,

-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>a</sup>-, -S-, -O-C(S)-, -C(S)-O-, -S-C(O)-, -C(O)-S-, -NR<sup>a</sup>C(S)-, e -C(S)NR<sup>a</sup>-; e

R<sup>a</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> (preferencialmente H ou alquila C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>).

[000209] Em algumas formas de realização de um conjugado polímero-agente bioativo da invenção, quando o agente bioativo (D) é um β-bloqueador da fórmula (XX), então, Z é de uma fórmula selecionada do grupo consistindo em:

- (R) -C(O) (D);
- (R) -OC(O)- (D);
- (R) -OC(O)-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-C(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-C(O)- (D);
- (R) -OC(O)-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-OC(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-OC(O)- (D);
- (R) -OC(O)-Ar-C(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-Ar-C(O)- (D);
- (R) -OC(O)-Ar-OC(O)- (D);
- (R) -NHC(O)-Ar-OC(O)- (D).

[000210] Em uma forma de realização específica, quando o β-bloqueador está ligado à estrutura principal de polímero, então Z é -C(O)-; -C(O)-alquilenos C<sub>1-5</sub>-C(O)O-; -C(O)-alquilenos C<sub>1-5</sub>-C(O)NH-; -C(O)O-; -C(O)O-arila-C<sub>6</sub>-C(O)O-; -C(O)O-arila-C<sub>6</sub>-C(O)NH-; -C(O)O-Piridoxina-; e -C(O)O-Floroglucinol-.

[000211] Os conjugados da invenção podem, adicionalmente a frações da fórmula (I) ou (Ib), compreender um segmento de ligação como uma parte da sua estrutura principal de polímero. O segmento de ligação pode estar acoplado a uma ou mais frações da fórmula (I) ou (Ib). Cada acoplamento a uma fração da fórmula (I) ou (Ib) ocorre através de uma fração de triazol. Assim, quando presente, o segmento de ligação pode ser usado para espaçar frações da fórmula (I) ou (Ib) nos conjugados.

[000212] Como usado aqui, o termo "segmento de ligação" se refere a um segmento que é geralmente um divalente.

[000213] A presença de um segmento de ligação pode ser vantajosa, pois permite que as propriedades físicas dos conjugados sejam ajustadas por seleção de um segmento de ligação desejado, proporcionando assim caminhos para macromoléculas customizadas para uso em aplicações particulares. Por exemplo, segmentos duros e/ou segmentos macios podem ser incorporados na estrutura principal de polímero dos conjugados através da seleção de um segmento de ligação apropriado.

[000214] O segmento de ligação pode ser introduzido na estrutura principal de polímero do conjugado polímero-agente bioativo por polimerização de um monômero compreendendo um agente bioativo pendente com um comonômero compreendendo uma fração de ligação. Em tais formas de realização, o segmento de ligação pode ser derivado da fração de ligação do comonômero.

[000215] Em algumas formas de realização, o segmento de ligação pode ser selecionado do grupo consistindo em hidrocarboneto alifático linear ou ramificado opcionalmente substituído, carbociclila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, um segmento de ligação polimérico opcionalmente substituído, e suas combinações.

[000216] Segmentos de ligação de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado opcionalmente substituído podem ser selecionados de hidrocarbonetos alifáticos lineares ou ramificados C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>, C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> ou C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> opcionalmente substituídos. Os hidrocarbonetos alifáticos podem ser hidrocarboneto saturado ou insaturado. Segmentos de ligação de hidrocarboneto alifático opcionalmente substituído podem ser derivados de ácidos graxos (tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido valérico e ácido caproico), álcoois de açúcar (tais como xilitol e manitol), e aminoácidos (tais como ácido glutâmico e lisina).

[000217] Segmentos de ligação de carbociclila opcionalmente substituída podem compreender de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros de carbono do anel.

[000218] Segmentos de ligação de heterociclila opcionalmente substituída podem compreender de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros do anel e 1, 2, 3, 4 ou mais heteroátomos como uma parte do anel. Os heteroátomos podem ser independentemente selecionados do grupo consistindo em O, N e S.

[000219] Segmentos de ligação de arila opcionalmente substituída podem compreender de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros de carbono do anel e pelo menos uma insaturação.

[000220] Segmentos de ligação de heteroarila opcionalmente substituída podem compreender de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros do anel e 1, 2, 3, 4 ou mais heteroátomos como uma parte do anel. Os heteroátomos podem ser independentemente selecionados do grupo consistindo em O, N e S. O segmento de ligação de heteroarila compreende também pelo menos uma insaturação.

[000221] Segmentos de ligação poliméricos opcionalmente substituídos podem compreender qualquer polímero ou copolímero adequado. Em algumas formas de realização pode ser desejável que o polímero seja biocompatível e/ou biodegradável. Um perito na técnica relevante seria capaz de selecionar polímeros biocompatíveis e/ou biodegradáveis adequados. Polímeros biocompatíveis exemplares podem ser selecionados de poliéteres, poliésteres, poliamidas, poliuretanos, e seus copolímeros. Os copolímeros podem ser, por exemplo, poli(éter-ésteres), poli(uretano-éteres), poli(uretano-ésteres), poli(éster-amidas) e similares. Polímeros biocompatíveis preferenciais são poliéteres, poliésteres, poliuretanos, e seus copolímeros.

[000222] Poliéteres exemplares podem ser polímeros de alquileno dióis  $C_2$  a  $C_4$ , tais como polietileno glicol e polipropileno glicol, preferencialmente polietileno glicol.

[000223] Poliésteres exemplares podem ser policaprolactona, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) e poli(ácido láctico-co-glicólico).

[000224] Em uma forma, o segmento de ligação polimérico pode compreender um polímero biodegradável. Polímeros biodegradáveis adequados podem compreender pelo menos uma fração biodegradável selecionada do grupo consistindo em uma fração de éster, amida, uretano (carbamato), ureia e dissulfeto, preferencialmente uma fração de éster ou uretano. Os polímeros biodegradáveis usados no segmento de ligação polimérico podem ter uma combinação de tais frações.

[000225] O segmento de ligação pode modificar as propriedades do conjugado e influenciar a liberação de agentes bioativos. Por exemplo, um segmento de ligação de poliéter (p.ex., polietileno glicol) pode tornar o conjugado mais hidrofílico. Sem desejar estar limitado pela teoria se acredita que um conjugado compreendendo um segmento hidrofílico como parte da sua estrutura principal de polímero poderia promover a liberação do agente bioativo. Isto pode ser vantajoso onde seja desejada liberação mais rápida do agente bioativo. Reciprocamente, um conjugado compreendendo um segmento hidrofóbico como parte da sua estrutura principal poderia retardar a liberação do agente bioativo. Um segmento hidrofóbico poderia ser introduzido por incorporação de um ligante polimérico hidrofóbico (p.ex., uma fração de ligação de policaprolactona) no conjugado.

[000226] Em um conjunto de formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo compreende um segmento de poliéter como parte da estrutura principal de polímero. O segmento de poliéter pode ser derivado de polietileno glicol (PEG). Em algumas formas de realização, o segmento de poliéter é derivado de um PEG tendo um peso molecular na gama de cerca de 200 a 10.000, preferencialmente de cerca de 200 a cerca de 3000.

[000227] Em algumas formas de realização, as frações de triazol na estrutura principal de polímero podem proporcionar segmentos duros, que influenciam as propriedades dos conjugados polímero-agente bioativo.

[000228] Em algumas formas de realização pode ser desejável que os conjugados polímero-agente bioativo de uma ou mais formas de realização da invenção sejam biodegradáveis.

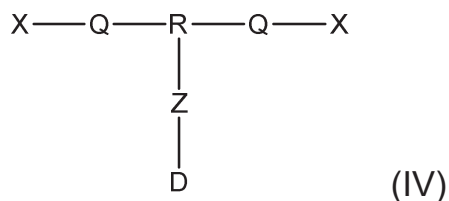
[000229] Por ser "biodegradável" no contexto da invenção se significa que o polímero sofre com a passagem do tempo degradação substancial sob condições fisiológicas ou em um ambiente biológico. Por outras palavras, o polímero tem uma estrutura molecular que é suscetível a desagregação (*i.e.*, uma redução no peso molecular) por decomposição química em um ambiente biológico (p.ex., dentro de um sujeito ou em contato com material biológico tal como sangue, tecido, *etc.*), em oposição a degradação física. Tal decomposição química será tipicamente através da hidrólise de frações lábeis ou biodegradáveis que formam parte da estrutura molecular do polímero.

[000230] A presença de um segmento de ligação polimérico biodegradável na estrutura principal de polímero pode conferir biodegradabilidade aos conjugados de polímero da invenção.

[000231] Os grupos funcionais lábeis ou cliváveis presentes na estrutura principal de polímero podem ser também suscetíveis a degradação, levando à produção de fragmentos de peso molecular mais baixo após erosão dos conjugados de polímero.

[000232] Os conjugados de polímero biodegradáveis da invenção podem compreender uma combinação de grupos degradáveis. Por exemplo, os conjugados podem compreender um ligante polimérico biodegradável, bem como grupos funcionais cliváveis, como parte da estrutura principal de polímero.

[000233] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção podem ser formados por reação de um monômero da fórmula (IV):



onde:

X pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida;

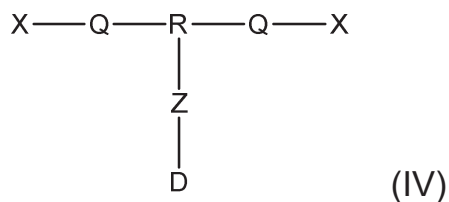
Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores, com pelo menos um monômero de funcionalidade complementar.

[000234] Em algumas formas de realização, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção podem ser formados por reação de pelo menos um monômero da fórmula (IV):



onde X, Q, R, Z e D são como aqui definidos,

com pelo menos um monômero de funcionalidade complementar.

[000235] No monômero da fórmula (IV), os grupos Q, R, Z e D podem ser selecionados de qualquer uma das frações como descritas aqui para tais grupos.

[000236] Em um conjunto de formas de realização, o monômero de funcionalidade complementar pode ser um monômero da fórmula (V):



onde:

A pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal selecionado do grupo consistindo em um alquino e uma azida, em que o referido grupo funcional terminal é complementar com o grupo funcional terminal de X;

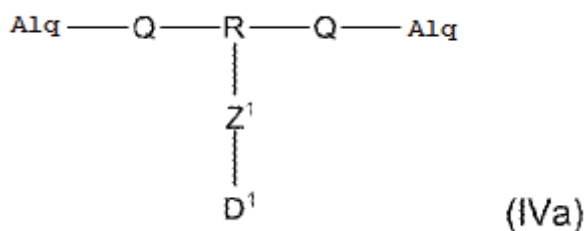
L é um grupo de ligação opcionalmente substituído; e

n é um número inteiro e é pelo menos 1.

[000237] Em outro conjunto de formas de realização, o monômero de funcionalidade complementar pode ser um monômero adicional da fórmula (IV): Em tais formas de realização, pelo menos dois monômeros da fórmula (IV) podem reagir em conjunto, contanto que os monômeros da fórmula (IV) tenham funcionalidade terminal complementar.

[000238] Em algumas formas de realização, os monômeros da fórmula (IV) tendo funcionalidade terminal complementar podem ser homofuncionais. Isto é, cada um dos comonômeros pode compreender um tipo de grupo funcional terminal. Os grupos funcionais terminais dos comonômeros seriam complementares e capazes de reagir uns com os outros para formar uma fração de triazol. Por exemplo, um comonômero da fórmula (IV) pode compreender um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino enquanto o outro comonômero da fórmula (IV) compreende um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de azida. Estes comonômeros seriam capazes de copolimerizarem sob condições apropriadas para formarem um conjugado de polímero tendo frações de triazol na estrutura principal de polímero.

[000239] Exemplos de monômeros complementares da fórmula (IV) que são capazes de copolimerizarem para formarem um conjugado polímero-agente bioativo são mostrados na fórmula (IVa) e fórmula (IVb):



onde:

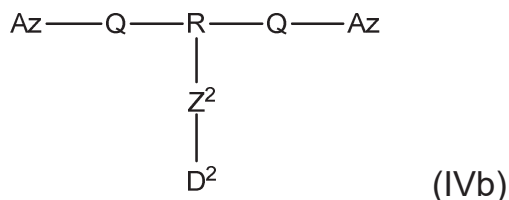
Alq representa um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de alquino;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z<sup>1</sup> é um grupo de ligação clivável; e

D<sup>1</sup> é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e β-bloqueadores,



onde:

Az representa um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de azida;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z<sup>2</sup> é um grupo de ligação clivável; e

D<sup>2</sup> é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores.

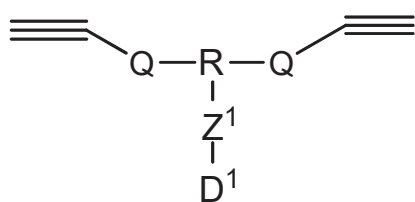
[000240] Um perito na técnica apreciaria que os grupos funcionais terminais representados por Alq e Az nas fórmulas (IVa) e (IVb) podem ser revertidos. Isto é, o grupo Az pode estar presente na fórmula (IVa) e o grupo Alq pode estar presente na fórmula (IVb) em algumas formas de realização.

[000241] Os grupos funcionais terminais representados por Alq e Az nos comonômeros das fórmulas (IVa) e (IVb) podem reagir para produzir uma fração de triazol. A fração de triazol pode ser da fórmula (II), (III) ou (IX) como descrita aqui.

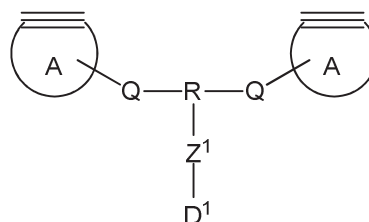
[000242] Um conjugado polímero-agente bioativo da invenção produzido a partir da copolimerização de monômeros das fórmulas (IVa) e (IVb) pode compreender uma fração da fórmula (Ib) como descrito aqui. Os monômeros das fórmulas (IVa) e (IVb) podem reagir uns com os outros em uma razão de moles de 1:1.

[000243] Os grupos funcionais terminais representados por Alq nas fórmulas descritas aqui podem ser grupos alifáticos ou cicloalifáticos de cadeia linear compreendendo uma funcionalidade de alquino. Os grupos funcionais terminais cicloalifáticos podem compreender de 4 a 12 membros do anel, preferencialmente de 7 a 8 membros do anel. Alquino cicloalifático contendo grupos funcionais terminais pode ser vantajoso em cicloadições isentas de catalisador promovidas por tensão com azidas para formar frações de triazol.

[000244] Um conjugado monômero-agente bioativo da fórmula (IVa) que pode ser usado na preparação dos conjugados de polímero da invenção pode ter uma das seguintes estruturas, (IVai) e (IVaii), onde a funcionalidade de alquino é parte de um grupo funcional terminal como um alquino terminal ou um alquino interno:

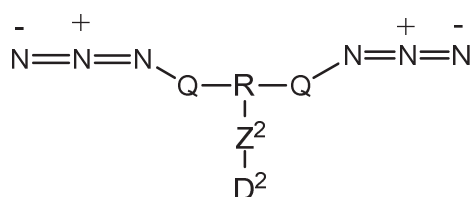


(IVai)



(IVaii)

[000245] Um conjugado monômero-agente bioativo da fórmula (IVb) que pode ser usado na preparação dos conjugados de polímero da invenção podem ter a seguinte estrutura (IVbi):



(IVbi)

[000246] Nos monômeros das fórmulas (IVa) e (IVb), os grupos Q e R podem ser independentemente selecionados em cada ocorrência de qualquer uma das frações descritas aqui para tais grupos.

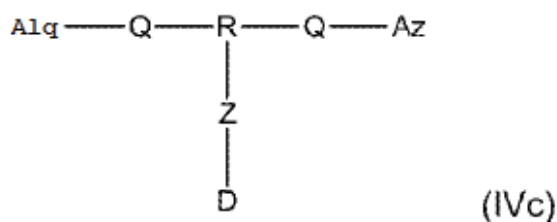
[000247] Os grupos Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> nos monômeros das fórmulas (IVa) e (IVb), respectivamente, são cada um grupos de ligação cliváveis, que podem ser os mesmos ou diferentes. Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> podem ser cada um independentemente selecionados de qualquer um dos grupos descritos aqui para Z.

[000248] Os grupos D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> nos monômeros das fórmulas (IVa) e (IVb), respectivamente, são cada um agentes bioativos, que podem ser os mesmos ou diferentes. D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> podem ser cada um independentemente selecionados de qualquer um dos grupos descritos aqui para D.

[000249] Em algumas formas de realização, os monômeros da fórmula (IV) tendo funcionalidade terminal complementar podem ser heterofuncionais e compreender pelo menos dois tipos diferentes de grupos funcionais terminais. Os grupos funcionais terminais nos diferentes monômeros seriam complementares e capazes de reagir uns com os outros para produzir uma fração de triazol. A fração de triazol pode ser selecionada de qualquer uma das fórmulas descritas aqui para tais

frações. Um monômero heterofuncional pode polimerizar com ele próprio (homopolimerizar) ou com outro monômero funcionalidade complementar (copolimerizar) sob condições apropriadas para formar um conjugado polímero-agente bioativo.

[000250] Um exemplos de um monômero da fórmula (IV) que pode polimerizar para formar um conjugado polímero-agente bioativo é mostrado na fórmula (IVc):



onde:

Alq representa um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de alquino;

Az representa um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de azida;

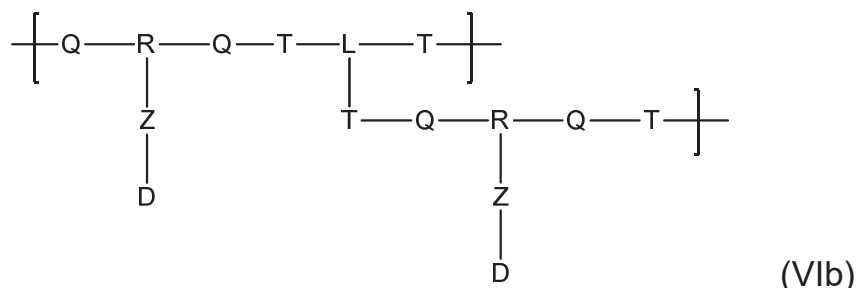
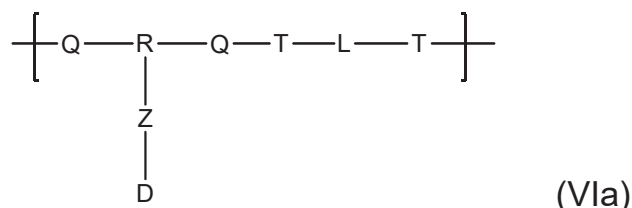
Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores.

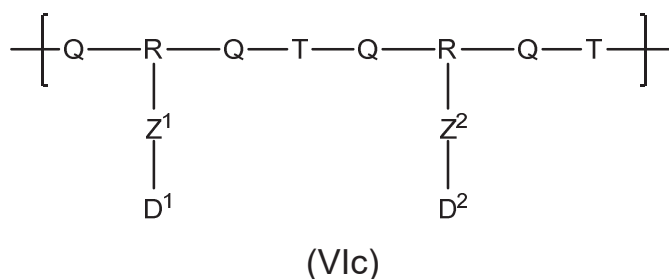
[000251] Dependendo dos monômeros usados para preparação o conjugado polímero-agente bioativo, em algumas formas de realização, o conjugado polímero-bioativo da invenção pode compreender uma unidade de repetição da fórmula (VIa) ou fórmula (VIb):



em que, em (VIa) e (VIb), T, Q, R, Z, D e L são como definidos aqui.

[000252] Uma unidade de repetição da fórmula (VIa) ou (VIb) pode ocorrer quando um monômero da fórmula (IV) reage com um monômero complementar da fórmula (V).

[000253] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo da invenção pode compreender uma unidade de repetição da fórmula (VIc):

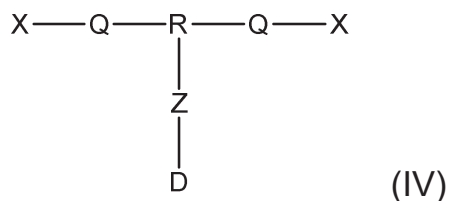


em que T, Q, R, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> são como definidos aqui.

[000254] Uma unidade de repetição da fórmula (VIc) pode ocorrer quando dois monômeros complementares da fórmula (IV) reagem em conjunto.

[000255] Um monômero que tem um agente bioativo pendentemente anexado a ele é referido aqui como um conjugado monômero-agente bioativo. Um exemplo de um conjugado monômero-agente bioativo é mostrado na fórmula (IV), como ilustrada acima.

[000256] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um conjugado monômero-agente bioativo da fórmula (IV):



onde:

X pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído e pode compreender hidrocarboneto aromático ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores.

[000257] No conjugado monômero-agente bioativo da fórmula (IV), cada X representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida. O grupo funcional terminal em X pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência. Onde os grupos funcionais terminais (X) são os mesmos, o monômero será geralmente um monômero de diazida ou dialquínila.

[000258] Um perito na técnica relevante entenderia que os termos "alquino" e "azida" representam as seguintes estruturas:



[000259] Em um conjunto de formas de realização, o grupo funcional terminal representado por X pode compreender alifático de cadeia linear opcionalmente substituído compreendendo uma funcionalidade de alquino. Em tais formas de realização, X pode compreender a

funcionalidade de alquino como o alquino terminal. Em um conjunto de formas de realização, o grupo X compreende uma funcionalidade de alquino terminal. Uma funcionalidade de alquino terminal pode ter uma estrutura representada como se segue:

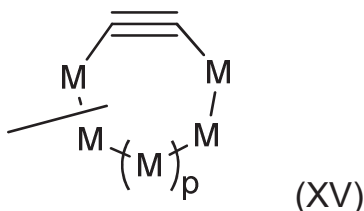


[000260] Em um conjunto de formas de realização, o grupo funcional terminal representado por X compreende um grupo cíclico opcionalmente substituído compreendendo uma funcionalidade de alquino. Em tais formas de realização, a funcionalidade de alquino pode ser considerada como um alquino interno, pois a funcionalidade de alquino seria parte da estrutura do anel do grupo cíclico. Um alquino interno pode ter uma estrutura representada como se segue:



[000261] Os alquinos internos contidos em um grupo cíclico podem ser ativados para participação em reações de cicloadição pela presença de um ou mais grupos substituintes (p.ex., grupos de remoção de elétrons) presentes na estrutura cíclica ou por meio de tensão do anel na estrutura cíclica.

[000262] Em um conjunto de formas de realização quando X compreende um grupo cíclico opcionalmente substituído compreendendo uma funcionalidade de alquino, o grupo pode ter uma estrutura da fórmula (XV):



onde:

cada M representa um átomo do anel e é independentemente selecionado do grupo consistindo em carbono (C), nitrogênio (N), oxigênio (O) e enxofre (S), contanto que pelo menos 3 M sejam carbono; e

p é 1, 2 ou 3, preferencialmente p é 2.

[000263] Em uma forma de realização,  $p$  é 1 e pelo menos um  $M$  é selecionado do grupo consistindo em N, O e S, preferencialmente S.

[000264] Em outra forma de realização,  $p$  é 2 e cada  $M$  é carbono (C) ou pelo menos um  $M$  é selecionado do grupo consistindo em N, O e S, preferencialmente S.

[000265] Em outra forma de realização,  $p$  é 3 e cada  $M$  é carbono (C).

[000266] Substituintes opcionais que podem estar presentes na fórmula (XV) podem ser selecionados do grupo consistindo em hidroxil (-OH), -Oalquila, alquila, halo (preferencialmente flúor), cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila. Grupos substituintes cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila podem cada um independentemente compreender de 3 a 6 átomos do anel e podem estar fundidos ao grupo cíclico. Os substituintes opcionais podem estar localizados em qualquer átomo do anel do grupo cíclico. Em uma preferência, um ou mais substituintes opcionais estão localizados em um átomo do anel *orto* em relação à funcionalidade de alquino.

[000267] Em um conjunto de formas de realização, X compreende um cicloalquino da fórmula XVI



em que o cicloalquino compreende de 7 a 9 membros constituintes do anel selecionados de carbono e incluindo opcionalmente um ou dois grupos de heteroátomos selecionados de enxofre e do grupo  $N-R^t$  em que  $R^t$  é hidrogênio, alquila  $C_1$  a  $C_6$  ou do grupo (Q) e em que o anel está opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado do grupo consistindo em

hidroxil (preferencialmente de 0 a 2 hidroxis);

oxo (*i.e.*, =O) (preferencialmente 0 ou 1 oxo);

halo (preferencialmente de 0 a 2 halos selecionados de cloro, bromo e flúor e o mais preferencialmente flúor);

alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  (preferencialmente de 0 a 2 alcoxis  $C_1$  a  $C_6$ ); e

anéis fundidos com o referido anel de 7 a 9 membros constituintes em que os referidos anéis fundidos incluem 0 a 3 anéis, cada um fundido com o referido anel com 7 a 9 membros e selecionado do benzeno, ciclopropanona, e ciclopropano.

em que os anéis de benzeno e ciclopropano fundidos estão opcionalmente adicionalmente substituídos por um a três substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, halo (preferencialmente de 0 a 2 halo selecionados de cloro, bromo e flúor e o mais preferencialmente flúor) e alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;

e em que pelo menos um membro do anel selecionado de nitrogênio e carbono está ligado a Q.

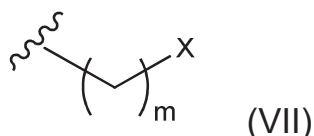
[000268] A fração "Q" presente nas fórmulas (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) e (IXb) definidas aqui pode estar presente ou ausente em cada ocorrência. Quando presente, Q representa um grupo de ligação, e é independentemente selecionado em cada ocorrência. Exemplos de Q que podem estar presentes nas fórmulas (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) e (IXb) são descritos em baixo.

[000269] Em algumas formas de realização da fórmula (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) ou (IXb), dois Q estão presentes e cada Q está anexado ao grupo "R". Em outras formas de realização da fórmula (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) ou (IXb), um Q está presente e um Q está ausente.

[000270] Em um conjunto de formas de realização, o grupo de ligação Q presente nas fórmulas definidas aqui pode compreender uma fração de ligação. Em algumas formas de realização, a fração de ligação pode ser uma fração alifática opcionalmente substituída. Uma fração de ligação alifática adequada pode ser selecionada de uma fração alifática linear ou ramificada C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>, C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> ou C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> saturada. A fração alifática pode estar opcionalmente substituída por um ou mais substituintes.

[000271] Em conjugados monômero-agente bioativo descritos aqui, a presença de um grupo de ligação Q conectado com um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida pode facilitar a polimerização do monômero por redução da aglomeração estérica em torno do grupo funcional terminal.

[000272] Em algumas formas de realização, no monômero da fórmula (IV), cada Q-X é um grupo da fórmula (VII):



onde:

X é um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida; e

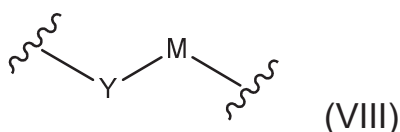
m é um número inteiro na gama de 0 a 10.

[000273] Em algumas formas de realização da fórmula (VII), m é um número inteiro na gama de 1 a 5.

[000274] Em algumas formas de realização, o grupo de ligação Q presente nas fórmulas definidas aqui pode compreender um grupo funcional. O grupo funcional pode estar presente adicionalmente à fração de ligação. Assim, a fração de ligação e o grupo funcional formam em conjunto o grupo de ligação Q.

[000275] Em um conjunto de formas de realização, Q compreende um grupo funcional selecionado do grupo consistindo em um grupo funcional de amida, éter, éster, uretano, ureia, e éster de carbonato.

[000276] Em algumas formas de realização, o grupo de ligação Q pode ser representado pela fórmula (VIII):



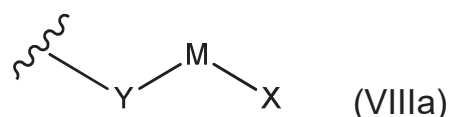
onde:

Y representa um grupo funcional; e

M representa uma fração de ligação.

[000277] Em uma forma de realização, M pode ser uma fração de ligação alifática opcionalmente substituída.

[000278] Em monômeros da fórmula (IV), quando Q compreende um grupo funcional, o grupo Q-X pode ser representado pela fórmula (VIIIa):



onde:

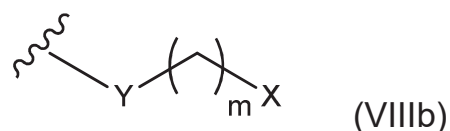
Y é um grupo funcional;

M é uma fração de ligação; e

X é um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida.

[000279] Em algumas formas de realização, M é uma fração de ligação alifática linear ou ramificada C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>, C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> ou C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> saturada.

[000280] Em algumas formas de realização, o grupo Q-X em monômeros da fórmula (IV) pode ser representado pela fórmula (VIIIb):



onde:

Y é um grupo funcional;

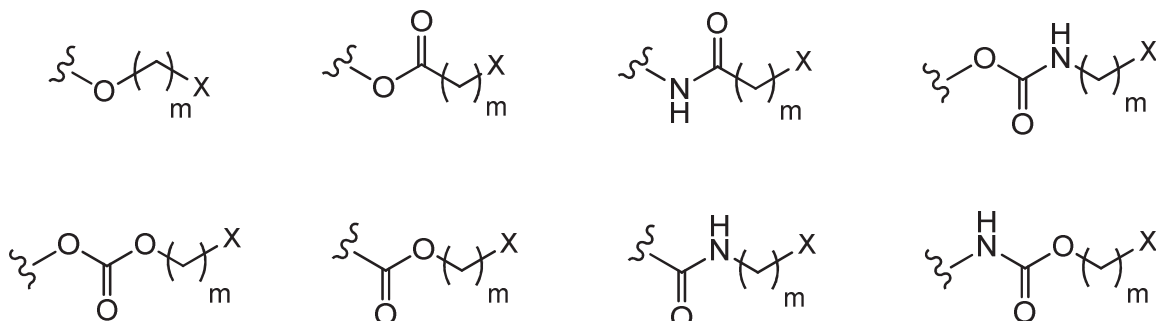
X é um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida; e

m é um número inteiro na gama de 0 a 10.

[000281] Em algumas formas de realização da fórmula (VIIIb), m é um número inteiro na gama de 1 a 5.

[000282] O grupo funcional representado por Y nas fórmulas (VIII), (VIIIa) e (VIIIb) pode ser selecionado do grupo consistindo em um grupo funcional de amida, éter, éster, uretano, ureia, e éster de carbonato.

[000283] Em algumas formas de realização, no monômero da fórmula (IV), Q está presente e cada Q-X é independentemente selecionado do seguinte grupo:

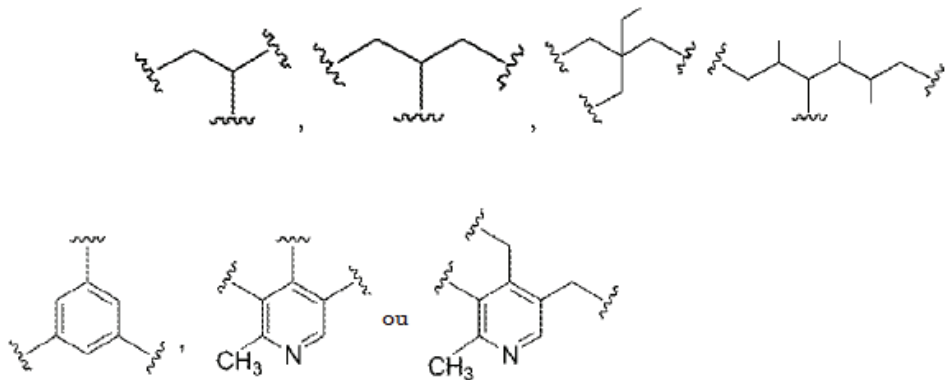


[000284] Quando um conjugado monômero-agente bioativo tendo um grupo de ligação Q é usado para preparar conjugados de polímero da invenção, o grupo de ligação Q se torna incorporado na estrutura principal de polímero. Assim, quaisquer frações e grupos funcionais presentes em Q se tornam parte da estrutura principal do conjugado de polímero.

[000285] Quando Q compreende um grupo funcional (representado por Y nas fórmulas definidas aqui) tal como um grupo funcional de amida, éter, éster, uretano, ureia, e éster de carbonato, tais grupos funcionais serão geralmente grupos funcionais cliváveis e podem proporcionar pontos para erosão ou degradação na estrutura principal de polímero quando um conjugado monômero-agente bioativo compreendendo tais grupos é usado para formar o conjugado de polímero. A presença de grupos cliváveis derivados dos grupos funcionais na estrutura principal de polímero pode facilitar a desagregação do conjugado de polímero, permitindo formação de fragmentos de polímeros de peso molecular mais baixo.

[000286] A fração "R" presente nas fórmulas (I), (Ib), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (VIa), (VIb), (VIc), (IXa) e (IXb) descritas aqui representa um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído. Em algumas formas de realização, o hidrocarboneto pode ter entre 1 e 12 átomos de carbono, por exemplo entre 1 e 6 átomos de carbono ou 2 ou 3 átomos de carbono. O hidrocarboneto pode estar parcial

ou completamente saturado ou insaturado (incluindo frações que são aromáticas). Exemplos específicos de R incluem uma fração tendo uma das seguintes estruturas:

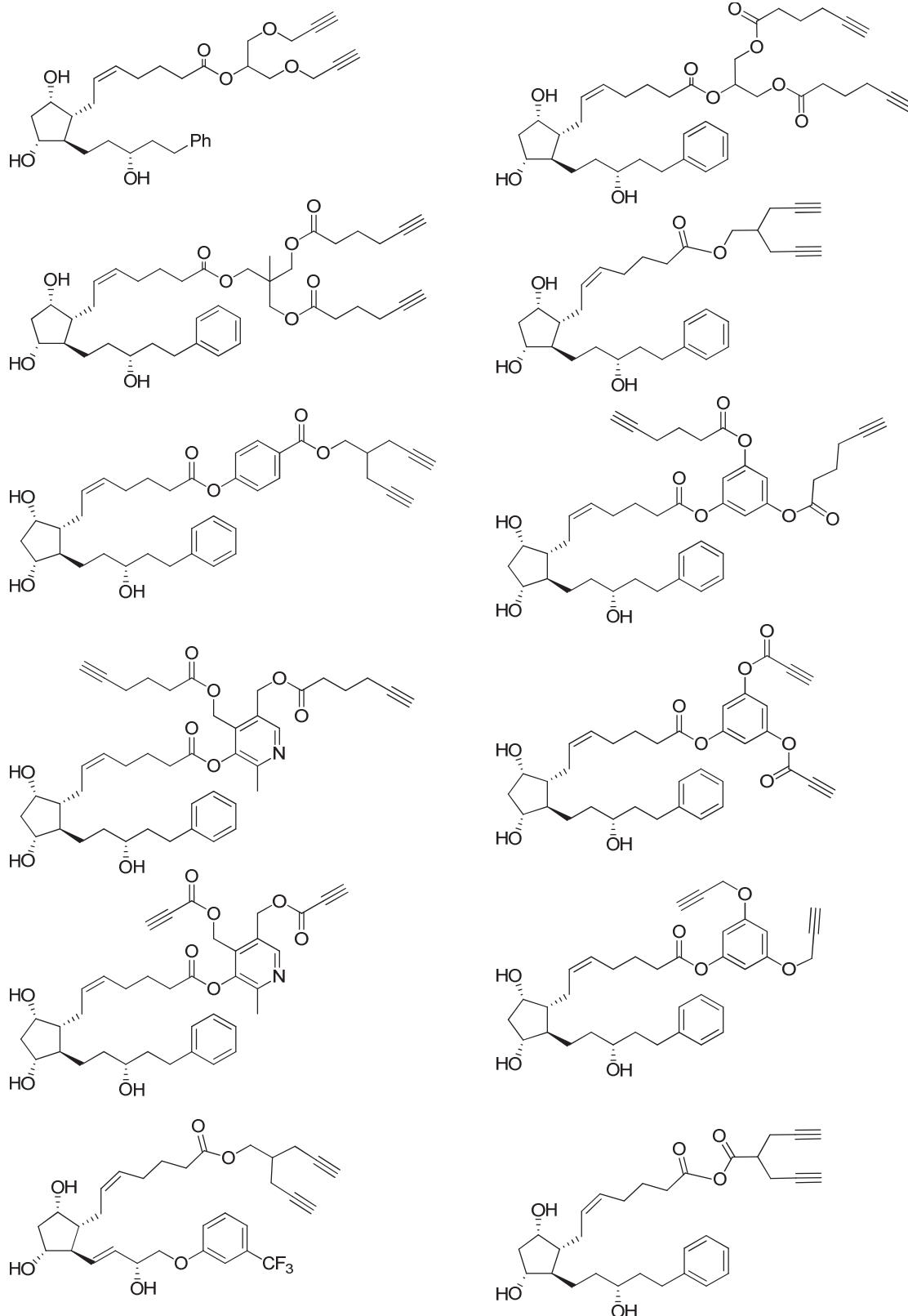


[000287] Um perito na técnica apreciaria que, quando um conjugado monômero-agente bioativo compreendendo uma fração "R" é polimerizado para formar um conjugado polímero-agente bioativo, então R se torna parte da estrutura principal de polímero do conjugado.

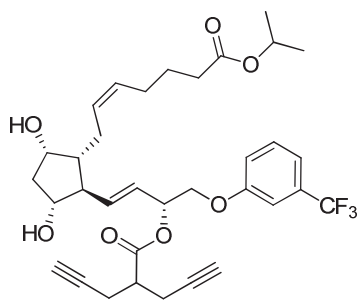
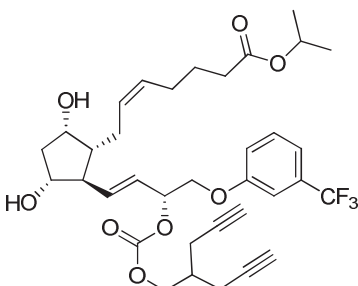
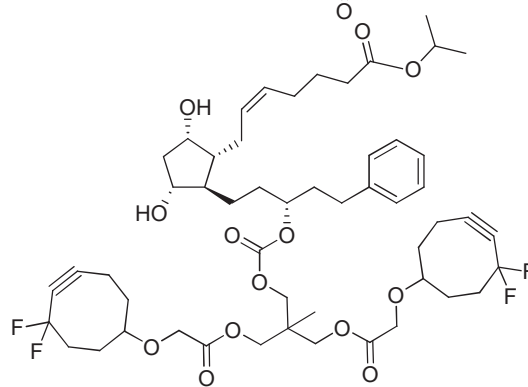
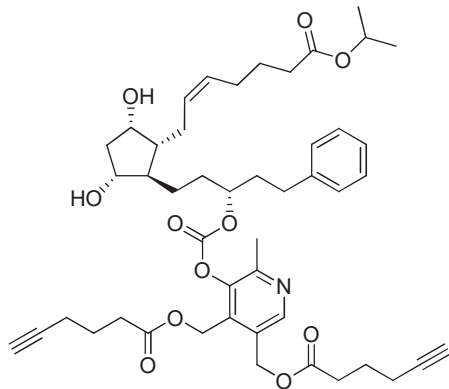
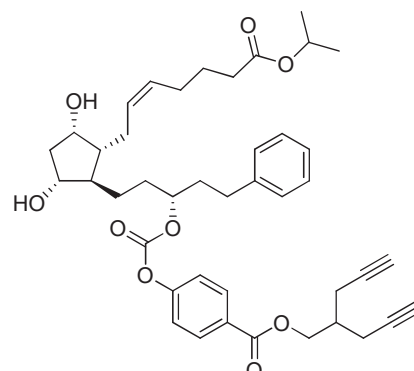
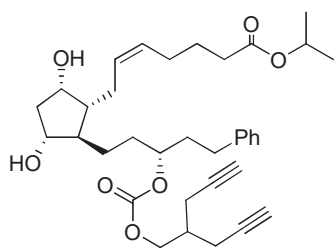
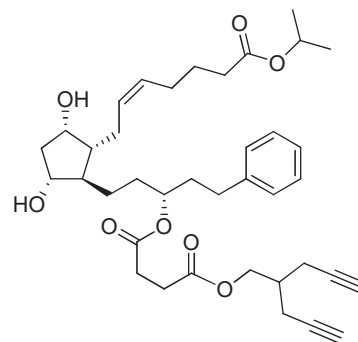
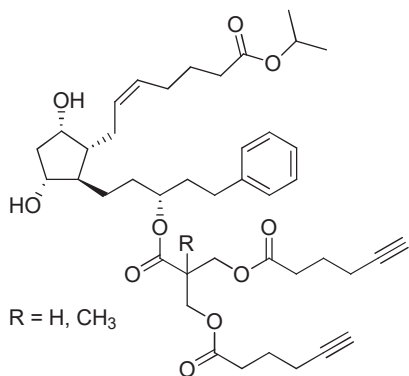
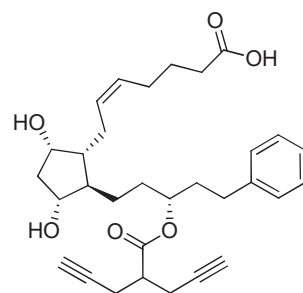
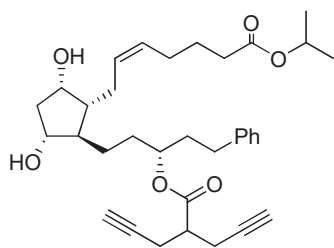
[000288] A fração "Z" presente em conjugados monômero-bioativo da fórmula (IV) representa um grupo de ligação clivável como descrito aqui.

[000289] A fração "D" presente em conjugados monômero-bioativo da fórmula (IV) representa um agente bioativo liberável como descrito aqui. Embora o agente bioativo seja liberável enquanto conjugado com o monômero seria entendido no entanto que o agente bioativo se destina somente a ser liberado após o conjugado monômero-agente bioativo ter reagido para formar o conjugado de polímero.

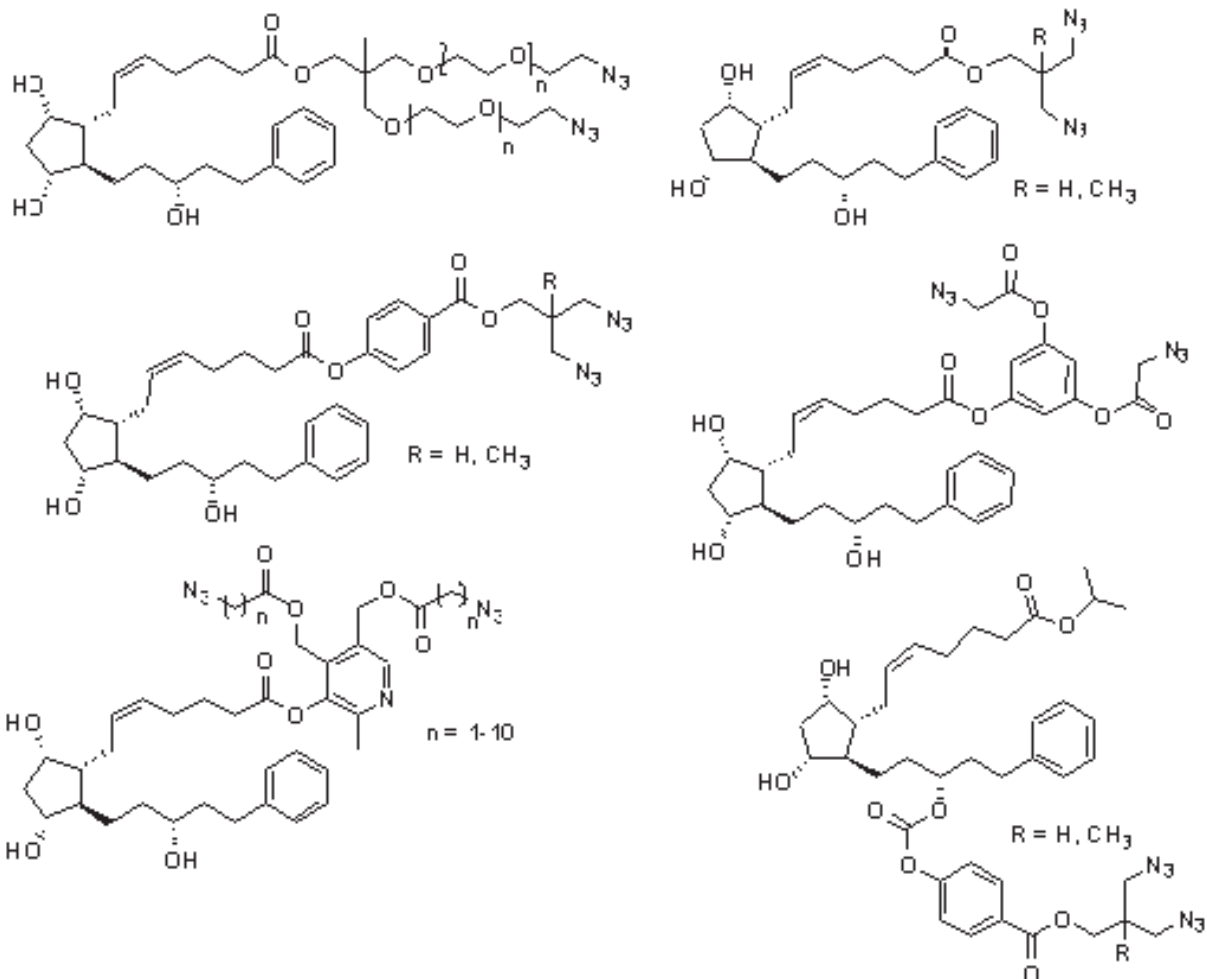
[000290] Exemplos de conjugados de monômero de dialquinila com análogos da prostaglandina como o agente bioativo conjugado pendente ligado através do ácido 1-carboxílico são mostrados em baixo:

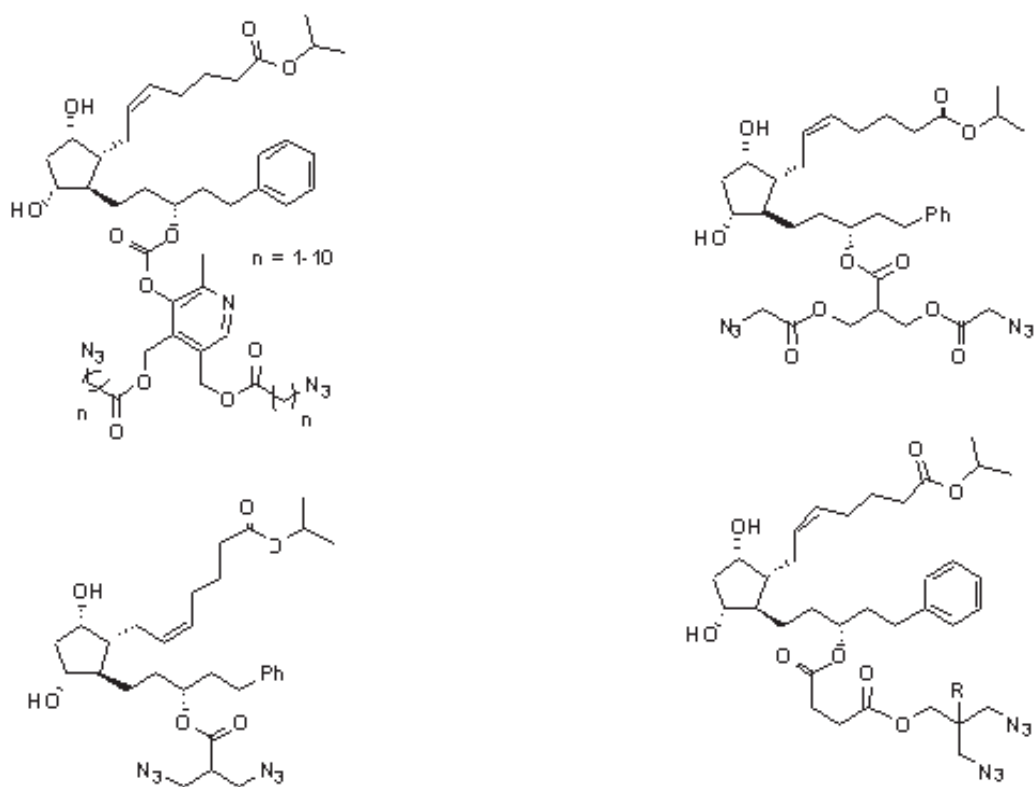


[000291] Exemplos de conjugados de monômero de dialquinila com análogos da prostaglandina como o agente bioativo conjugado pendente ligado através do grupo 15-hidroxi são mostrados em baixo:

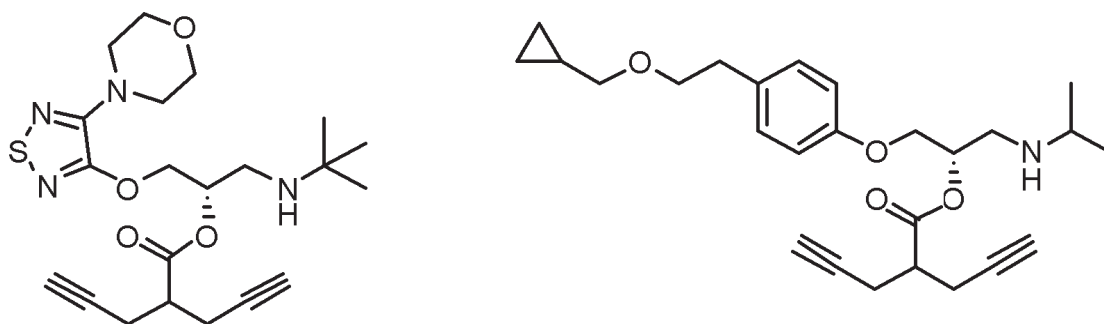


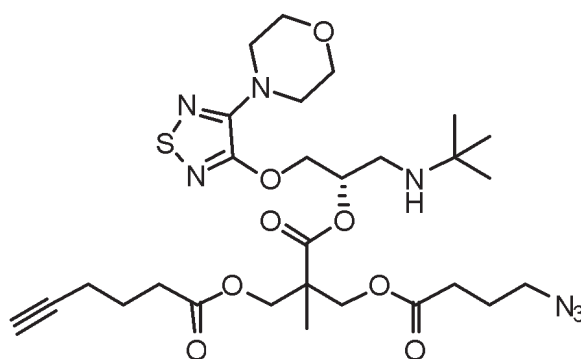
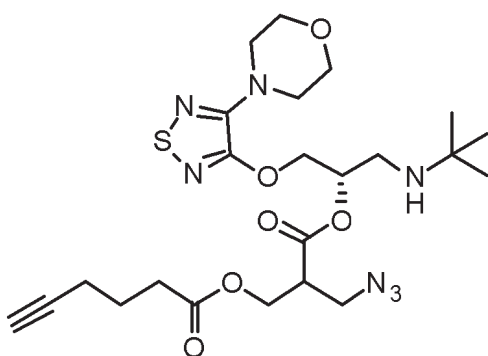
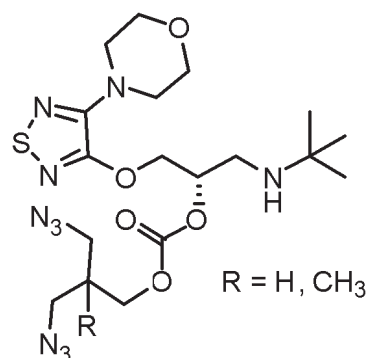
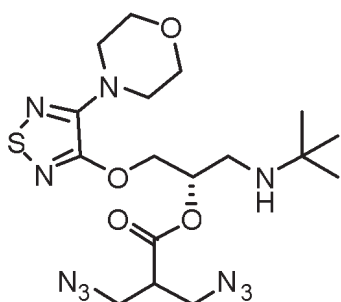
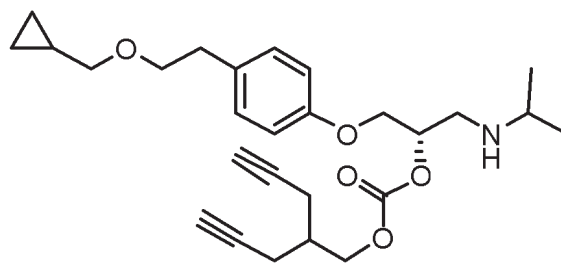
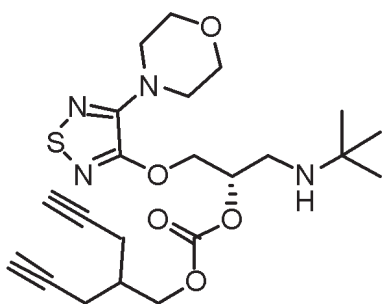
[000292] Exemplos de conjugados de monômero de diazida com prostaglandinas como o agente bioativo conjugado pendente ligado através do grupo ácido 1-carboxílico ou 15-OH são mostrados em baixo:



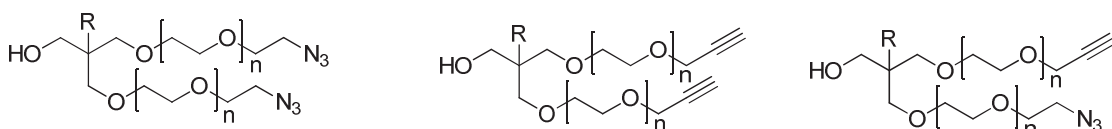
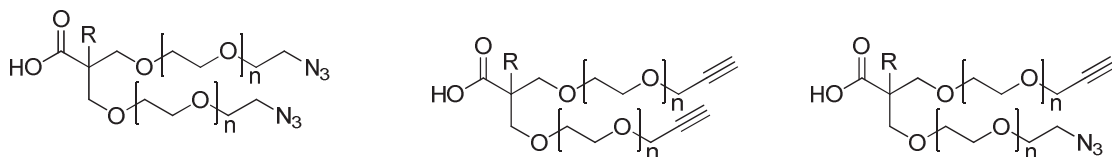
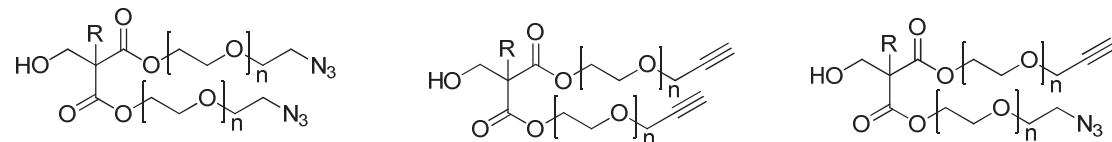
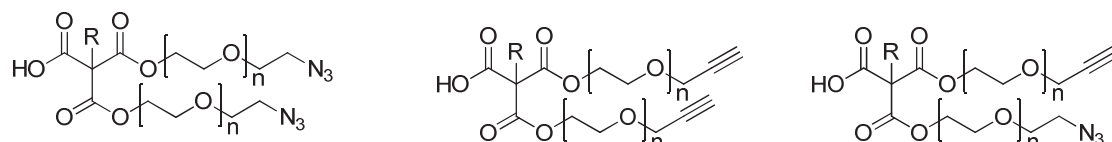


[000293] Exemplos de conjugados de monômero de dialquino, diazida e azida/alquino com  $\beta$ -bloqueadores como o agente bioativo conjugado pendente ligado através do grupo hidroxil são mostrados em baixo:

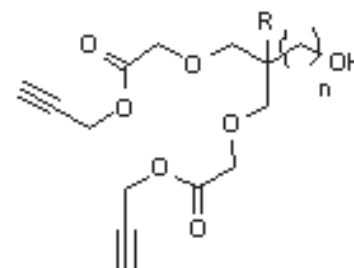
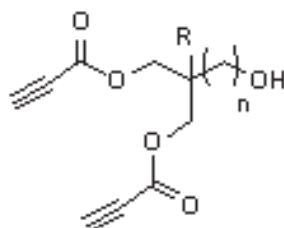
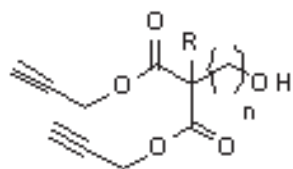
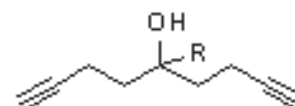
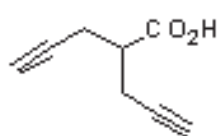
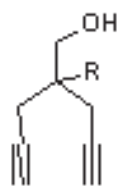
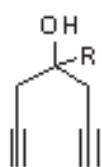
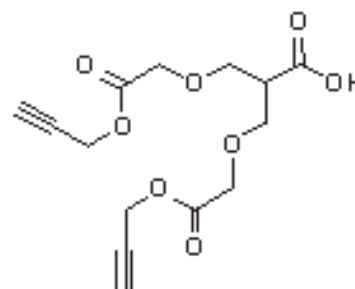
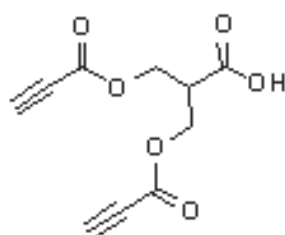
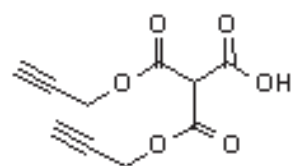




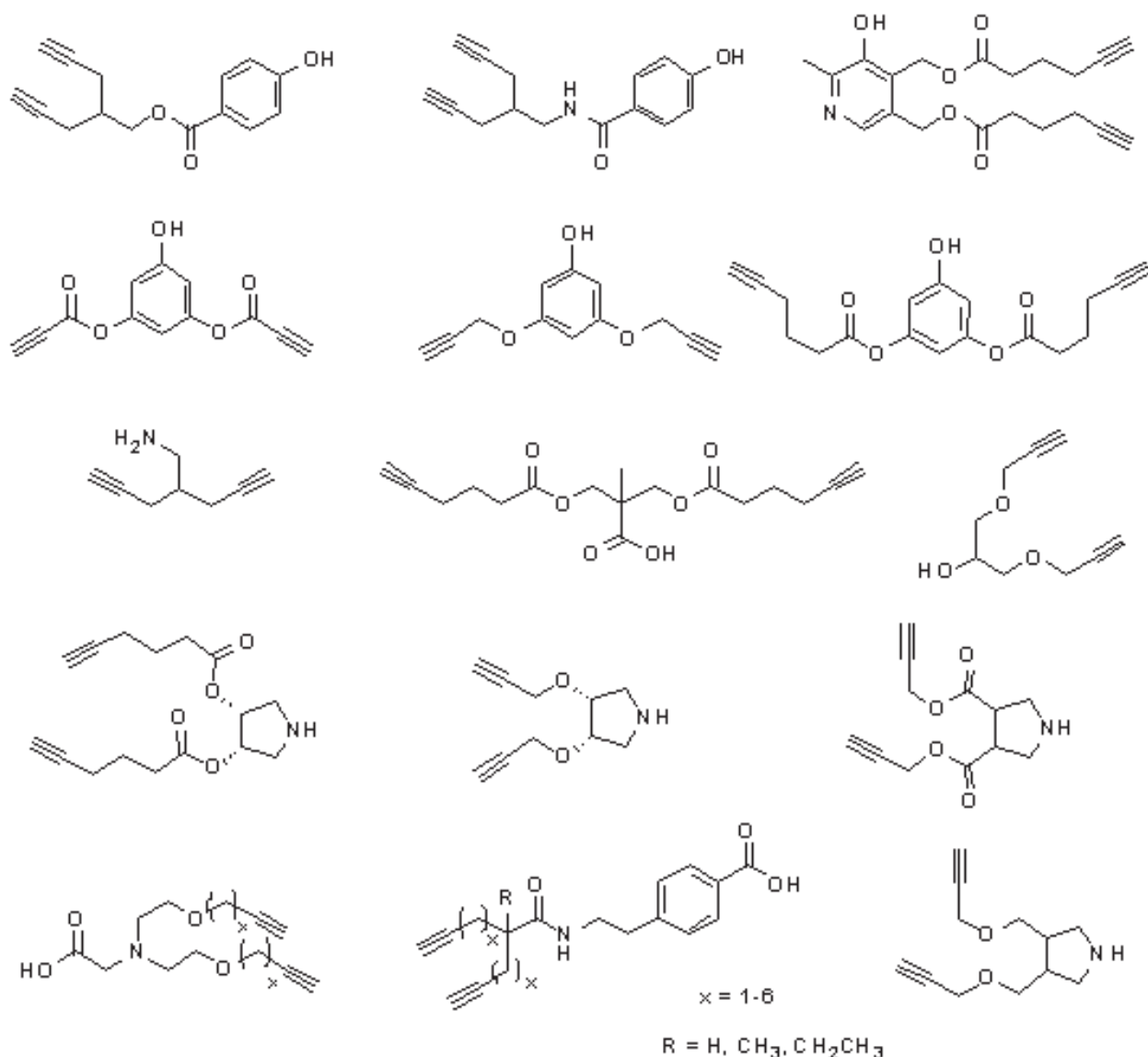
[000294] Os conjugados monômero-agente bioativo da invenção podem ser preparados por acoplamento covalente de um agente bioativo a um composto precursor contendo alquino ou azida funcionalizado. Alguns exemplos de compostos precursores de alquino que podem ser usados para preparar conjugados monômero-agente bioativo da invenção são mostrados em baixo:



$n = 2-100$



$n = 0, 1$



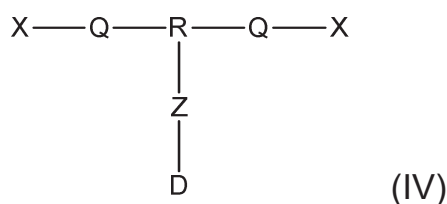
[000295] Nos compostos de dialquino acima, os grupos funcionais de ácido carboxílico ou hidroxila são capazes de reagir covalentemente com um grupo funcional complementar em um agente bioativo, para permitir que o agente bioativo seja acoplado ao composto de dialquino para produzir um conjugado monômero-agente bioativo que pode participar em reações de química *click*. Um perito na técnica relevante apreciaria que uma ou mais funcionalidades de alquino nos compostos acima podem estar substituídas por grupos funcionais de azida.

[000296] Em um conjunto de formas de realização, o conjugado monômero-agente bioativo (IV) é preferencialmente um monômero de dialquino. Conformemente, o grupo X na fórmula (IV) é cada um grupos

funcionais terminais compreendendo funcionalidade de alquino. Conjugados monômero-agente bioativo compreendendo grupos funcionais terminais compreendendo funcionalidade de alquino são preferenciais pois tais monômero-agentes bioativos são mais seguros de processar do que as suas contrapartidas de azida.

[000297] Como discutido acima, em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo da invenção pode ser obtido por polimerização de pelo menos um monômero da fórmula (IV) com pelo menos um monômero da fórmula (V) descrita acima.

[000298] Em algumas formas de realização, o conjugado polímero-agente da invenção é um copolímero de pelo menos um monômero da fórmula (IV):



onde:

X pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído que pode incluir hidrocarboneto aromático e hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituídos;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores;

e pelo menos um monômero da fórmula (V):



onde:

A pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida, em que o referido grupo funcional terminal é complementar com o grupo funcional terminal de X;

L é um grupo de ligação opcionalmente substituído; e

n é um número inteiro e é pelo menos 1.

[000299] Os grupos A, L e n na fórmula (V) são adicionalmente discutidos em baixo.

[000300] A reação covalente entre um grupo funcional terminal (X) no monômero da fórmula (IV) com um grupo funcional terminal complementar no monômero da fórmula (V) produz uma fração de triazol. A fração de triazol pode ser da fórmula (II), (III) ou (IX) como descrita aqui. Preferencialmente, uma fração de triazol é um 1,4-regioisômero como representado pelas fórmulas (II), (IIa) e (IIb), ou um 1,5-regioisômero como representado pelas fórmulas (III), (IIIa) e (IIIb), como descrito aqui. Será entendido por aqueles peritos na técnica que o 1,4-regioisômero pode ser formado usando um catalisador de cobre durante a reação dos monômeros e o 1,5-regioisômero pode ser formado usando um catalisador de rutênio durante a reação dos monômeros (*J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127 (46), pp 15998–15999, *Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides*, Zhang *et al.*, Boren *et al. J Am Chem Soc* 2008; 130: 8923-8930).

[000301] O triazol pode ser também formado através do uso de cicloadição de azida-alquino promovida por tensão (SPAAC) isenta de metal e não requer um catalisador. A regioquímica da SPAAC é mista com 1,2,3-triazóis tanto 1,5 como 1,4 sendo formados. A preparação de compostos de cicloalquino e alquino heterocíclico e seu uso em química *click* SPAAC foi descrita em um número de publicações, incluindo:

Jewett *et al. "Cu-free click cycloaddition in chemical biology"*, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 1272-1279;

Baskin *et al.* "Copper-Free Click Chemistry: Bioorthogonal Reagents for Tagging Azides" *Aldrichimica Acta*, Vol. 43, No. 1 2010, 15-23;

Recer *et al.* "Click Chemistry beyond Metal-Catalyzed Cycloaddition" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 4900-4908.

Almeida *et al.* "Thiacycloalkanes for copper-free click chemistry", *Angewandte Chemie Int. Ed.* 2012, 51, 2443-2447; e

Sletten *et al.*, "A hydrophilic Azacyclooctyne for Cu-Free Click Chemistry" *Org. Let.* Vol. 10, No. 14, 2009, 3097-3099.

[000302] Os métodos e compostos descritos em estas referências podem ser usados na preparação do cicloalquino da fórmula XVI tendo uma ampla gama de substituintes sem experimentação indevida. O método da invenção pode ser usado para proporcionar uma ampla gama de polímeros da fórmula IX com unidades de triazol tal como na fórmula IV. É uma vantagem desta forma de realização que a reação de copolimerização para formar grupos de triazol possa em muitos casos ter lugar sem a necessidade de um catalisador.

[000303] Os monômeros das fórmulas (IV) e (V) podem reagir uns com os outros em uma razão de moles de 1:1. Em algumas formas de realização pode ser desejável ter um excesso molar de um monômero compreendendo grupos funcionais terminais tendo funcionalidade de alquinila. Sem desejar estar limitado pela teoria se pensa que grupos funcionais contendo azida podem ser tóxicos a um ambiente biológico. Como um resultado, o uso de um excesso molar de monômero compreendendo grupos funcionais de alquinila para preparar os conjugados pode ajudar a assegurar que os grupos funcionais de azida não reagidos residuais não permaneçam na estrutura dos conjugados.

[000304] No monômero da fórmula (V), A representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida. A funcionalidade de azida ou alquino presente no grupo funcional terminal da fração "A" é complementar à funcionalidade de azida ou alquino presente no grupo funcional terminal

de X na fórmula (IV), tal que, após reação dos grupos funcionais em A e X sob condições de reação *click*, seja formada uma fração de triazol.

[000305] No monômero da fórmula (V), n é um número inteiro e é pelo menos 1. Em algumas formas de realização, n é um número inteiro selecionado do grupo consistindo em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8. Em uma forma, no monômero da fórmula (V), n é 1 ou 2. O monômero da fórmula (V) compreende pelo menos duas frações de A, que podem ser as mesmas ou diferentes em cada ocorrência.

[000306] Quando n é 1, o monômero da fórmula (V) é difuncional e compreende duas frações de A. Quando n é 2 ou mais, o monômero da fórmula (V) é multifuncional e compreende 3 ou mais frações de A. Em tais formas de realização, o monômero da fórmula (V) pode ser um monômero ramificado. Três ou mais frações de A podem estar presentes quando L é ramificado. Os monômeros da fórmula (V) compreendendo pelo menos três grupos funcionais terminais têm o potencial de proporcionar arquiteturas ramificadas para os conjugados de polímero da invenção.

[000307] Como usado aqui, o termo "grupo compreendendo um grupo funcional terminal" engloba formas de realização onde o grupo representa o grupo funcional terminal *per se*, bem como formas de realização onde o grupo funcional terminal é parte de um grupo químico maior.

[000308] A fração "L" na fórmula (V) representa um grupo de ligação opcionalmente substituído. Em algumas formas de realização, L pode ser um grupo divalente. Alternativamente, L pode ser multivalente e ser um grupo ramificado. Quando um monômero das fórmulas (IV) e (V) copolimeriza, L forma um segmento de ligação na estrutura principal de polímero do conjugado.

[000309] Em algumas formas de realização, L pode compreender uma fração de ligação selecionada do grupo consistindo em hidrocarboneto alifático linear ou ramificado opcionalmente substituído, carbociclila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila

opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, um segmento polimérico opcionalmente substituído, e suas combinações.

[000310] Frações de ligação de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado opcionalmente substituído podem ser selecionados de hidrocarbonetos alifáticos lineares ou ramificados C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>, C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> ou C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> opcionalmente substituídos. Os hidrocarbonetos alifáticos podem ser hidrocarboneto saturado ou insaturado.

[000311] Frações de ligação de carbociclila opcionalmente substituída podem ter de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros de carbono do anel.

[000312] Frações de ligação de heterociclila opcionalmente substituída podem ter de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros do anel e 1, 2, 3, 4 ou mais heteroátomos como uma parte do anel. Os heteroátomos podem ser independentemente selecionados do grupo consistindo em O, N e S.

[000313] Frações de ligação de arila opcionalmente substituída podem ter de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros de carbono do anel e pelo menos uma insaturação.

[000314] Frações de ligação de heteroarila opcionalmente substituída podem ter de 3 a 12, 3 a 8 ou 5 a 6 membros do anel e 1, 2, 3, 4 ou mais heteroátomos como uma parte do anel. Os heteroátomos podem ser independentemente selecionados do grupo consistindo em O, N e S. A fração de ligação de heteroarila tem também pelo menos uma insaturação.

[000315] Frações de ligação poliméricas opcionalmente substituídas podem compreender qualquer polímero ou copolímero adequado. Em algumas formas de realização pode ser desejável que a fração polimérica compreenda um polímero biocompatível e/ou biodegradável. Um perito na técnica relevante seria capaz de selecionar polímeros biocompatíveis e/ou biodegradáveis adequados. Polímeros biocompatíveis exemplares podem incluir poliéteres, poliésteres, poliamidas, poliuretanos, e seus copolímeros, tais como poli(éter-ésteres), poli(uretano-éteres), poli(uretano-ésteres), poli(éster-amidas) e similares. Polímeros

biocompatíveis preferenciais são poliéteres, poliésteres, poliuretanos, e seus copolímeros.

[000316] Poliéteres exemplares incluem polímeros de alquilenos dióis C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, tais como polietileno glicol e polipropileno glicol, preferencialmente polietileno glicol.

[000317] Poliésteres exemplares incluem policaprolactona, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) e poli(ácido láctico-co-glicólico).

[000318] Em uma forma, a fração de ligação polimérica pode compreender um polímero biodegradável. Em geral, os polímeros biodegradáveis compreendem pelo menos uma fração biodegradável. A fração biodegradável pode ser selecionada do grupo consistindo em uma fração de éster, amida, uretano e dissulfeto. Os polímeros biodegradáveis compreendem uma combinação de tais frações. Um perito na técnica relevante entenderia que tais frações biodegradáveis são capazes de sofrer degradação ou clivagem em um ambiente biológico ou fisiológico.

[000319] As frações de ligação poliméricas opcionalmente substituídas podem ter qualquer peso molecular adequado, e o peso molecular desejado pode depender do tipo de polímero e suas propriedades. Em algumas formas de realização, L compreende uma fração polimérica tendo um peso molecular de não mais do que 1500.

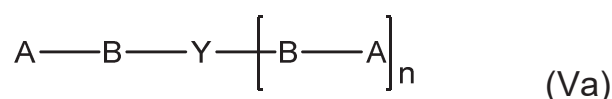
[000320] Em um conjunto de formas de realização, L compreende uma fração de ligação de poliéter derivada de polietileno glicol (PEG). O segmento de poliéter pode ser derivado de um PEG de peso molecular adequado. Em algumas formas de realização, o PEG tem um peso molecular na gama de cerca de 200 a 10.000, preferencialmente de cerca de 200 a cerca de 3000.

[000321] Em um conjunto de formas de realização, L compreende uma fração de ligação derivada de lisina, incluindo o éster de etila de lisina tal como etil-2,6-bis(((3-azidopropoxi)carbonil)amino)hexanoato (ELDN<sub>3</sub>), o di(1-pentanol)uretano do éster de etila de lisina e o di(1-pentanol)uretano do éster de 1-pentanol de lisina.

[000322] Em algumas formas de realização, o grupo "L" na fórmula (V) pode compreender um grupo funcional. O grupo funcional pode ser selecionado do grupo consistindo em um grupo funcional de amida, éter, éster, uretano, ureia, e éster de carbonato. Tais grupos funcionais serão geralmente grupos funcionais cliváveis, que podem se degradar em um ambiente biológico.

[000323] Em um conjunto de formas de realização, L compreende uma fração de ligação e um grupo funcional.

[000324] Em algumas formas de realização, o monômero da fórmula (V) pode ter uma estrutura da fórmula (Va):



onde:

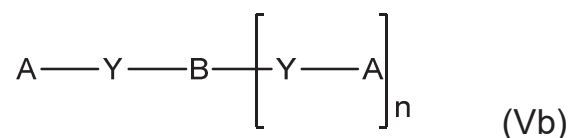
A pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida, em que a funcionalidade de alquino ou azida no grupo funcional terminal é complementar à funcionalidade de alquino ou azida em um grupo funcional terminal X presente em um monômero da fórmula (IV);

Y representa um grupo funcional;

B pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa uma fração de ligação opcionalmente substituída; e

n é 1 ou 2.

[000325] Em algumas formas de realização, o monômero da fórmula (V) pode ter uma estrutura da fórmula (Vb):



onde:

A pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida, em que a

funcionalidade de alquino ou azida no grupo funcional terminal é complementar à funcionalidade de alquino ou azida em um grupo funcional terminal X presente em um monômero da fórmula (IV);

Y pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo funcional;

B representa um grupo de ligação opcionalmente substituído; e n é pelo menos 1, preferencialmente n é 1 ou 2.

[000326] Em algumas formas de realização da fórmula (Vb), B representa uma fração de ligação ramificada (tal como fração de ligação alifática ramificada) e n é pelo menos 2. Em tais formas de realização, B compreende três ou mais grupos substituintes –Y-A.

[000327] Em algumas formas de realização da fórmula (Vb), B representa uma fração de ligação ramificada (tal como fração de ligação alifática ramificada) e n é 2. Em tais formas de realização, B compreende três grupos substituintes –Y-A.

[000328] Em algumas formas de realização da fórmula (Vb), B representa uma fração de ligação polimérica opcionalmente substituída. A fração de ligação polimérica pode compreender um polímero biocompatível e/ou biodegradável como descrito aqui. Em um conjunto de formas de realização, B compreende preferencialmente um poliéter, poliéster, poliamida, poliuretano, ou seu copolímero.

[000329] Em um conjunto de formas de realização da fórmula (Vb), B é uma fração de ligação polimérica derivada de polietileno glicol (PEG). A fração de polietileno glicol tem preferencialmente um peso molecular na gama de cerca de 200 a 10.000, mais preferencialmente de cerca de 200 a 3000.

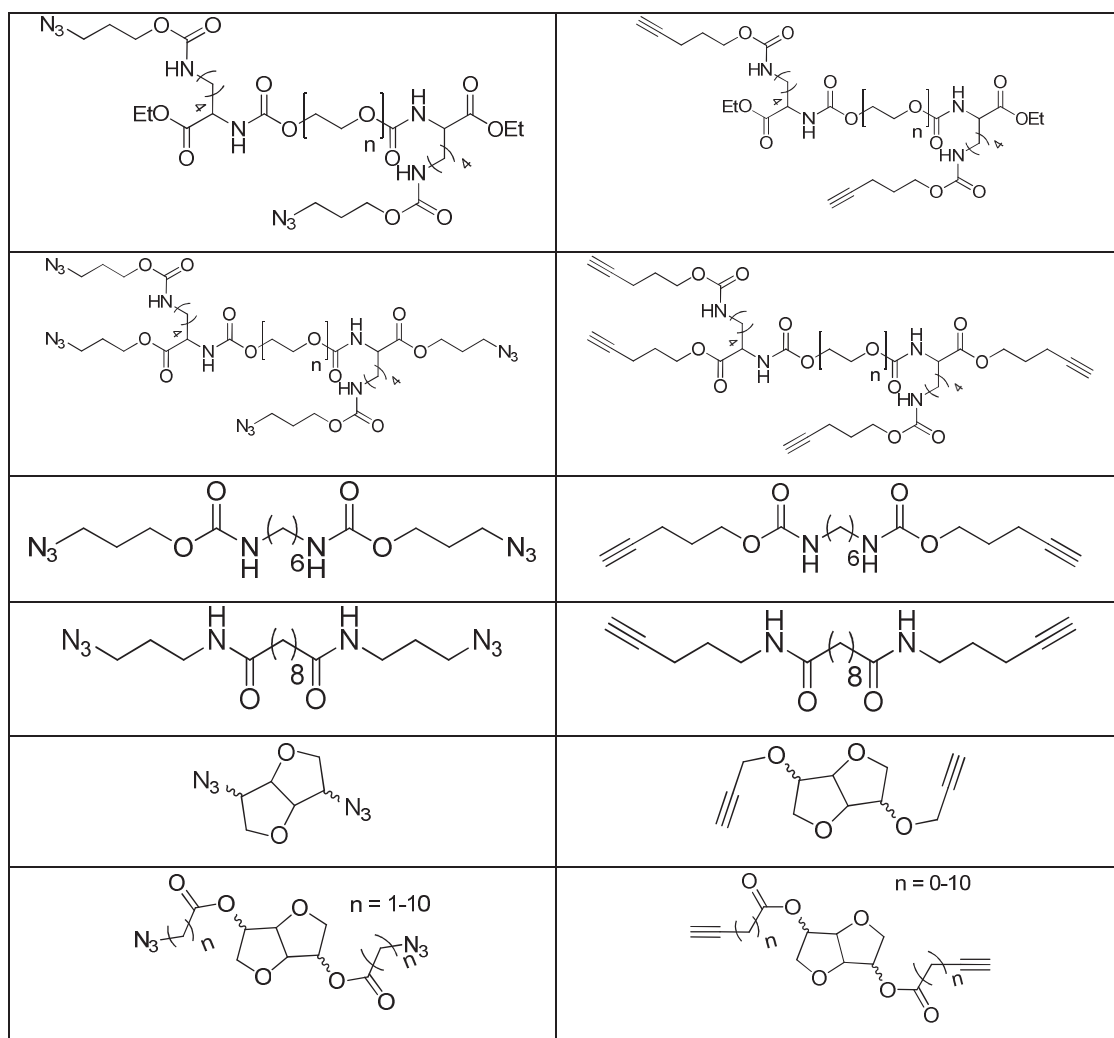
[000330] O grupo Y nas fórmulas (Va) e (Vb) pode ser independentemente selecionado do grupo consistindo em um grupo funcional de amida, éter, éster, uretano, ureia, e éster de carbonato, preferencialmente um grupo funcional de éster ou uretano.

[000331] Em monômeros das fórmulas (Va) e (Vb), a combinação das frações B e Y formam em conjunto o grupo de ligação L, como mostrado na fórmula (V).

[000332] Alguns exemplos específicos de monômeros da fórmula (V) que podem ser usados para preparar conjugados polímero-agente bioativo da invenção são mostrados na Tabela 3:

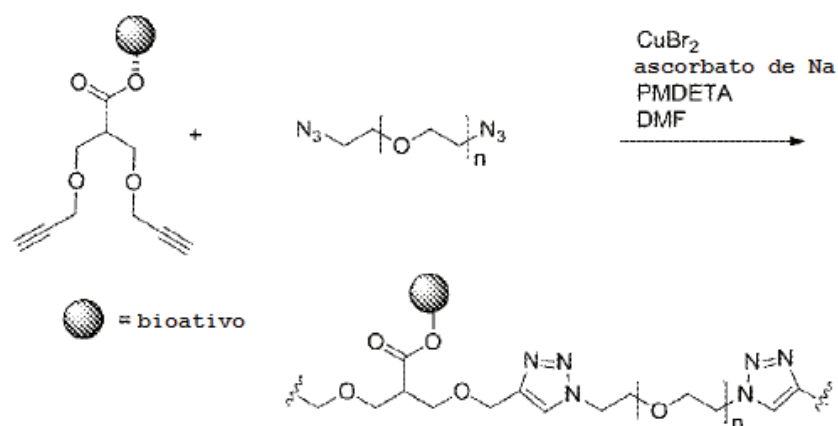
**Tabela 3**

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |



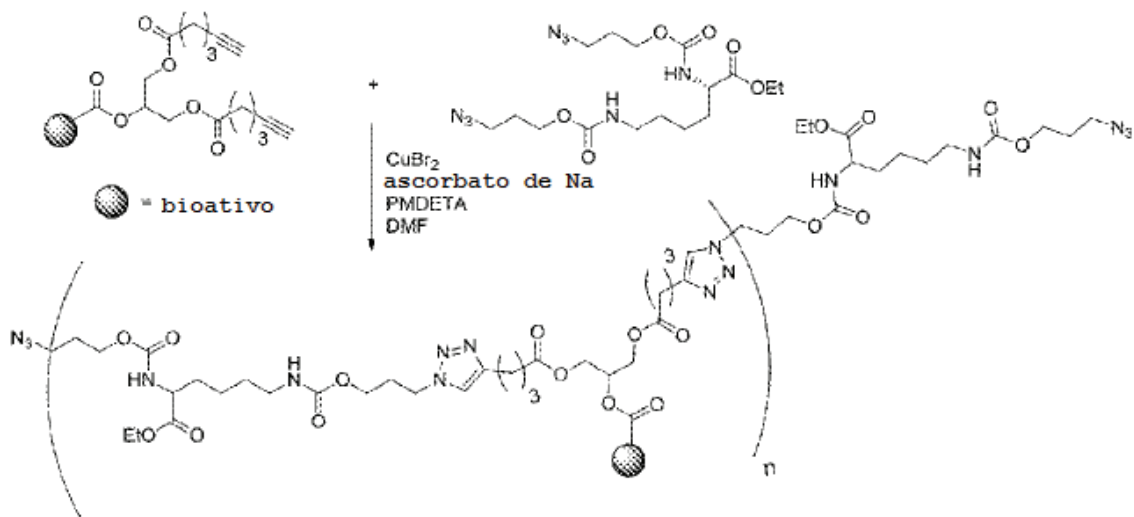
[000333] Em algumas estruturas mostradas na Tabela 3, n representa o número de unidade de repetição e é um número inteiro que pode ser selecionado de 0 e pelo menos 1.

[000334] Um exemplo de um conjugado polímero-agente bioativo da invenção formado com um monômero de dialquino da fórmula (IV) e um monômero de diazida da fórmula (V) é mostrado no Esquema 1 em baixo:  
Esquema 1



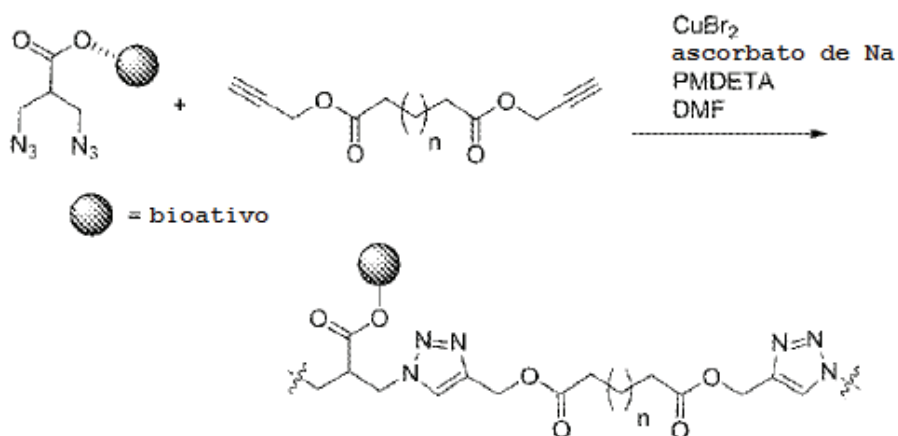
[000335] Outro exemplo de um conjugado polímero-agente bioativo da invenção formado com um monômero de dialquino da fórmula (IV) e um monômero de diazida da fórmula (V) é mostrado no Esquema 2 em baixo:

Esquema 2



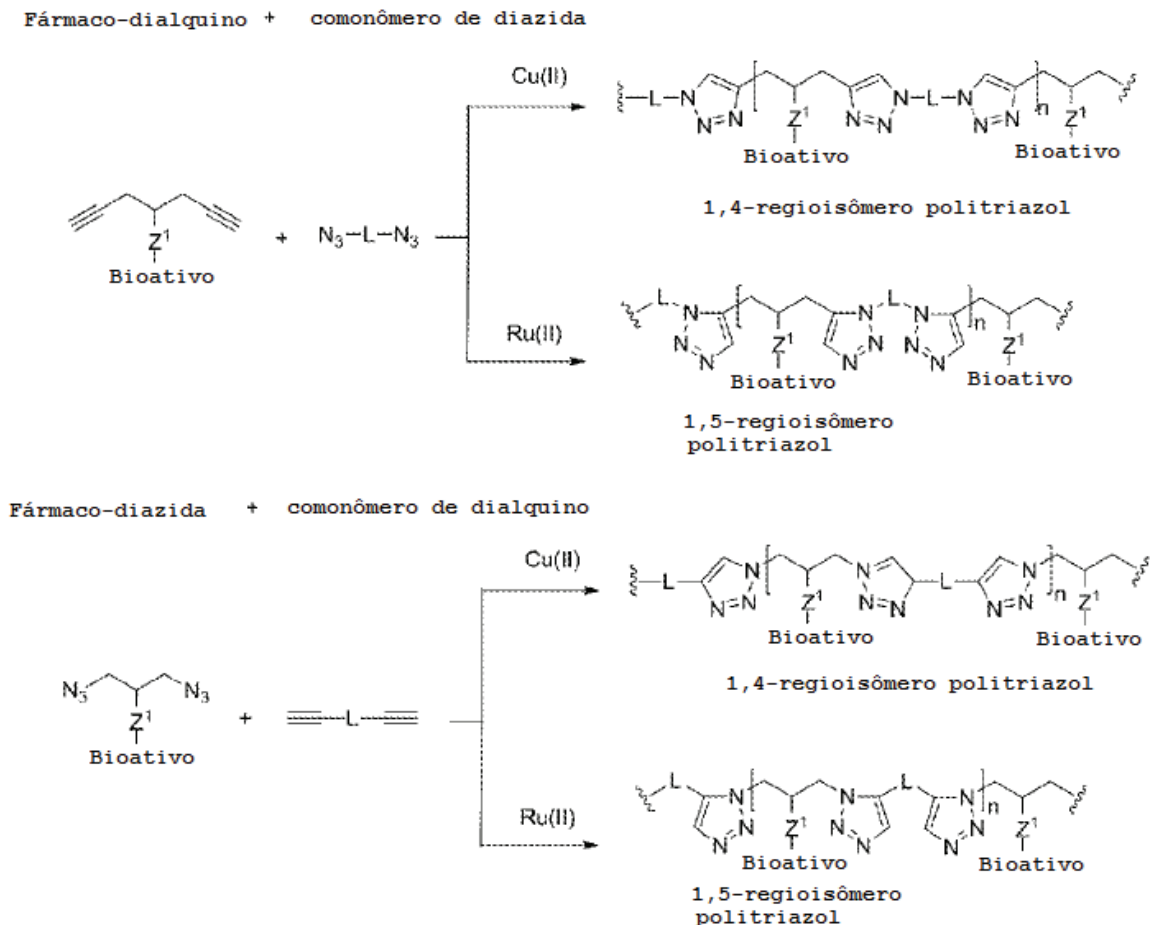
[000336] Um exemplo de um conjugado polímero-agente bioativo da invenção formado com um monômero de diazida fórmula (IV) e um monômero de dialquino da fórmula (V) é mostrado no Esquema 3 em baixo:

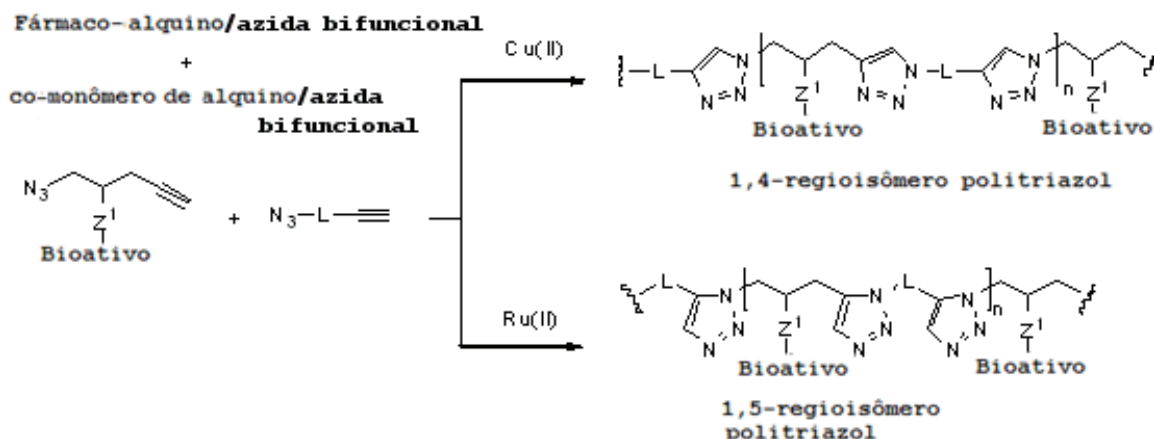
Esquema 3



[000337] O Esquema 4 ilustra estruturas gerais de conjugados polímero-agente bioativo de acordo com formas de realização que são formados com comonômeros compreendendo diferentes grupos funcionais terminais e sob diferentes condições de reação de química *click*.

Esquema 4





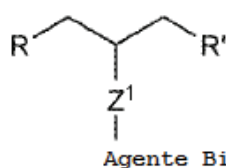
[000338] Um perito na técnica relevante entenderia que os componentes constituintes de cada monômero, por exemplo o grupo de ligação clivável do monômero da fórmula (IV) ou o grupo de ligação do monômero da fórmula (V), podem ser variados para permitir que as propriedades do conjugado polímero-agente bioativo sejam customizadas para se ajustarem a aplicações particulares.

[000339] Os conjugados de polímero da invenção podem conter mais do que um tipo de agente bioativo.

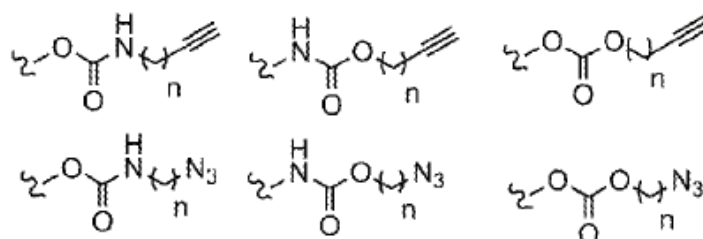
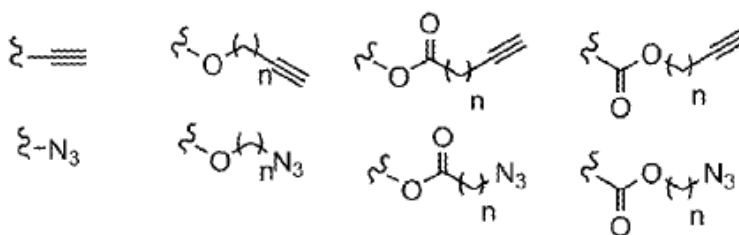
[000340] Os conjugados de polímero da invenção podem conter mais do que um tipo de segmento de ligação na estrutura principal de polímero.

[000341] Alguns exemplos específicos de conjugados monômero-agente bioativo, e comonômeros que podem ser usados na preparação de conjugados polímero-agente bioativo da invenção, são mostrados em baixo:

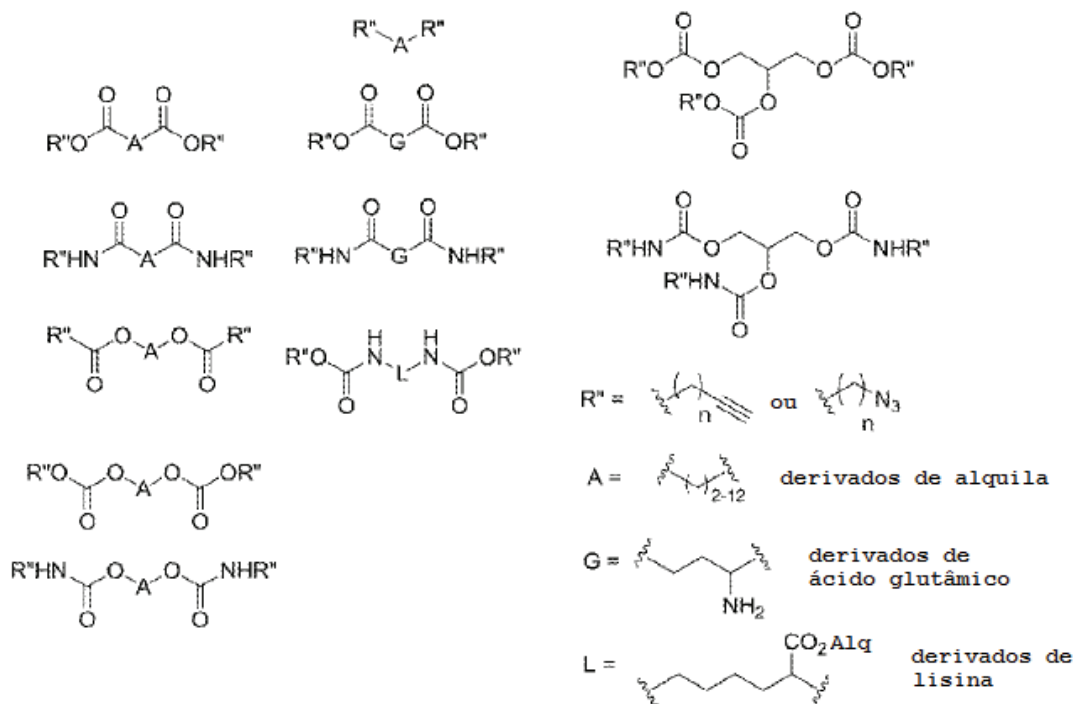
## Conjugados monômero-agente bioativo



R = R' =  
indistintamente um  
grupo incluindo um  
alquino ou azida



## Comonômeros



[000342] Como discutido acima, os conjugados polímero-agente bioativo da invenção podem compreender uma fração da fórmula (VIa),

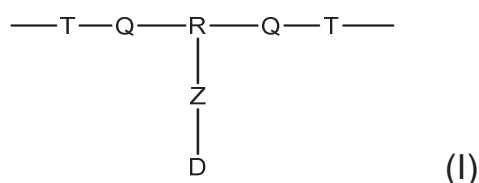
(VIb) ou (VIc). As frações das fórmulas (VIa), (VIb) e (VIc) podem ser formadas quando um monômero da fórmula (IV) polimeriza com um monômero de funcionalidade complementar. O monômero de funcionalidade complementar pode ser um monômero da fórmula (V), ou pode ser um monômero adicional da fórmula (IV). Como ilustrado acima, as frações das fórmulas (VIa), (VIb) e (VIc) compreendem Q e, no caso das fórmulas (VIa) e (VIb), compreendem também L.

[000343] Os conjugados polímero-agente bioativo da invenção podem ser um copolímero de uma mistura de monômeros, tal como, por exemplo, uma mistura de dois ou mais conjugados de monômero da fórmula (IV), opcionalmente com, ou adicionalmente a, uma mistura de dois ou mais monômeros complementares da fórmula (V). A capacidade de usar uma composição de monômero compreendendo uma mistura de diferentes tipos de monômero pode permitir que as propriedades dos conjugados de polímero sejam customizadas para diferentes aplicações. Por exemplo, a copolimerização de pelo menos dois diferentes conjugados de monômero da fórmula (IV), onde os conjugados de monômero compreendem análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores como o agente bioativo D, pode permitir que seja obtido um único conjugado de polímero compreendendo uma mistura de análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores como agentes bioativos pendentes.

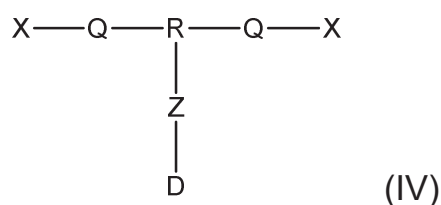
[000344] Quando Q e L compreendem grupos funcionais, os conjugados da invenção podem compreender uma estrutura principal de polímero tendo uma pluralidade de grupos funcionais cliváveis. Os grupos funcionais cliváveis formarão geralmente parte da estrutura principal de polímero e podem estar localizados em um dos ou ambos os lados de uma fração de triazol. A clivagem dos grupos funcionais na estrutura principal de polímero pode, portanto, liberar um fragmento contendo triazol quando os conjugados de polímero da invenção se biodegradam. Por exemplo, quando Q e/ou L compreendem grupos funcionais de éster, um fragmento de triazol produzido como um subproduto da degradação de polímero

poderia ser um triazol de diidroxi, um triazol de diácido ou triazol de hidroxila-ácido, dependendo da direção do éster.

[000345] A invenção proporciona também um método para preparação de um conjugado polímero-agente bioativo compreendendo como parte da sua estrutura principal de polímero uma fração da fórmula geral (I):



por reação de pelo menos um monômero da fórmula (IV):



com pelo menos um monômero complementar da fórmula (V):



sob condições de reação de cicloadição *click*.

[000346] Em formas de realização da invenção, as reações de cicloadição *click* podem ser catalisadas por um metal. Metais exemplares incluem cobre (p.ex., Cu(I)) que pode ser gerado *in situ* a partir de Cu (II) e ácido ascórbico, e rutênio (p.ex., Ru (II)). Outros metais que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, Ag, Ni, Pt, Pd, Rh e Ir. Adicionalmente, uma cicloadição de azida-alquino promovida por tensão (SPAAC), isenta de metal. Em esta forma de realização, não é requerido nenhum catalisador de metal pois o alquino é ativado por meio de incorporação da funcionalidade de alquino em um anel tenso.

[000347] Em algumas formas de realização, um ou mais monômeros adicionais podem ser empregues na síntese dos conjugados polímero-bioativo da invenção. Quando usados, o um ou mais monômeros podem atuar como prolongadores da cadeia, para aumentar o peso molecular ou para customizar as propriedades da estrutura principal de polímero, por

exemplo, por introdução de flexibilidade ou segmentos duros ou moles na estrutura principal de polímero. De modo a serem incorporados na estrutura principal de polímero, será obrigatório que o um ou mais monômeros adicionais tenham grupos funcionais terminais selecionados de grupos funcionais de alquino e azida. Dependendo da natureza do grupo funcional terminal, o um ou mais monômeros adicionais serão capazes de reagir com pelo menos um comonômero selecionado do grupo consistindo em uma fórmula (IV) e um monômero da fórmula (V).

[000348] É possível em alguma medida controlar o peso molecular do conjugado polímero-agente bioativo, seu grau de ramificação (através do controle da funcionalidade de monômero) e sua funcionalidade de grupo final por ajuste da razão molar e a funcionalidade dos monômeros empregues na síntese de conjugado.

[000349] Independentemente da maneira pela qual os conjugados polímero-agente bioativo sejam preparados, todas as unidades de repetição que constituem a estrutura principal de polímero serão acopladas através de uma fração de triazol.

[000350] Em uma forma de realização, os métodos da invenção permitem a formação de frações biodegradáveis com múltiplos agentes bioativos, cargas conhecidas, agentes bioativos uniformemente administrados na cadeia de polímero, proporções relativas predeterminadas e posições relativas predeterminadas.

[000351] Os conjugados polímero-agente bioativo de acordo com a invenção podem ser vantajosamente preparados tal que sejam adequados para administração a um sujeito (*i.e.*, adequados para aplicações *in vivo*).

[000352] De acordo com uma forma de realização é proporcionado um método de administração de um agente bioativo a um sujeito, compreendendo o método administração ao sujeito de um conjugado polímero-agente bioativo de acordo com a invenção.

[000353] Pelo conjugado de polímero ser "adequado" para administração a um sujeito se significa que a administração do conjugado

a um sujeito não resultará em toxicidade inaceitável, incluindo respostas alergênicas e estados de doença. Pelo termo "sujeito" se significa um sujeito animal ou humano.

[000354] Por "administração" do conjugado a um sujeito se significa que a composição é transferida para o sujeito tal que o agente bioativo seja liberado. Os análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores se destinam a uso no tratamento de distúrbios do olho associados a pressão intraocular aumentada, tal como glaucoma, é preferencial que o conjugado de polímero seja administrado a um olho afetado de um sujeito. A administração ao olho pode ser por meio de administração intracameral ou subconjuntival.

[000355] Os conjugados de polímero podem ser proporcionados em forma particulada e combinados com um transportador farmacologicamente aceitável para facilitar a administração. Por "farmacologicamente aceitável" se significa que o transportador é adequado para administração a um sujeito por seu próprio direito. Por outras palavras, a administração do transportador a um sujeito não resultará em toxicidade inaceitável, incluindo respostas alergênicas e estados de doença. O termo "transportador" se refere ao veículo no qual o conjugado está contido antes de ser administrado.

[000356] Somente como uma orientação, uma pessoa perita na técnica pode considerar "farmacologicamente aceitável" como uma entidade aprovada por uma agência reguladora de um governo federal ou estadual ou listada na Farmacopeia dos EUA ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais particularmente humanos. Transportadores farmacologicamente aceitáveis adequados são descritos em Martin, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>a</sup> Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990).

[000357] Os conjugados polímero-agente bioativo podem também formar parte de ou ser formados em um artigo ou dispositivo, ou serem aplicados como um revestimento em um artigo ou dispositivo, e

implantados em um sujeito. Por ser "implantado" se significa que o artigo ou dispositivo é total ou parcialmente introduzido medicamente no corpo de um sujeito e que se destina a permanecer aí após o procedimento.

[000358] Quantidades de dosagem adequadas dos agentes bioativos e regimes de dosagem dos conjugados de polímero podem ser determinadas por um médico e podem depender da condição particular sendo tratada, da taxa de liberação do agente a partir da estrutura principal de polímero, da gravidade da condição bem como da idade geral, saúde e peso do sujeito.

[000359] A forma do conjugado polímero-agente bioativo pode ser ajustada para ser adequada à aplicação requerida tal como um revestimento, pastilha, cápsula, fibras, laminado, espuma, *etc.* A diferença na forma do conjugado proporciona um meio para alterar o perfil de liberação do agente bioativo. Por exemplo, a quantidade de polímero e agente bioativo pode ser a mesma em duas estruturas diferentes, no entanto, as diferenças na área superficial em relação ao volume, taxas de hidratação e vias de difusão a partir de diferentes formas ou estruturas físicas podem resultar em diferentes taxas de agente bioativo liberado essencialmente do mesmo polímero.

[000360] O ajuste da forma do conjugado de polímero para se adequar à aplicação e para adicionalmente ajustar a forma para controlar adicionalmente a liberação do agente bioativo proporciona uma vantagem adicional em relação a meios estruturais puramente composicionais e de polímero para controlar o perfil de liberação do agente bioativo.

[000361] Alguns dos meios composicionais/estruturais para controlar a liberação do agente bioativo incluem: controle da carga do bioativo; composição dos outros comonômeros para ajustar critérios tais como hidrofobicidade, flexibilidade, suscetibilidade à degradação, capacidade dos fragmentos de autocatalisarem a degradação de polímero, estabilidade térmica do polímero, moldabilidade, solubilidade do polímero para auxiliar na moldagem, *etc.*

[000362] Em um conjunto de formas de realização, o agente bioativo pode ser liberado do conjugado de polímero tal que proporcione um sistema de administração sustentado de bioativo. Um tal sistema de administração pode na sua forma mais simples ser o conjugado de polímero proporcionado em uma forma desejada, por exemplo uma pastilha ou forma mais intrincada. Para promover o contato de área superficial do conjugado de polímero sob condições fisiológicas ou com um ambiente biológico pode ser também proporcionado na forma de um produto espumado ou um revestimento em substrato.

[000363] Por "administração sustentada de fração bioativa" se significa que o agente bioativo é liberado do conjugado ao longo de um período de tempo, por exemplo um período de 10 ou mais minutos, 30 ou mais minutos, 60 ou mais minutos, 2 ou mais horas, 4 ou mais horas, 12 ou mais horas, 24 ou mais horas, 2 ou mais dias, 5 ou mais dias, 10 ou mais dias, 30 ou mais dias, 2 ou mais meses, 4 ou mais meses ou ao longo de 6 ou mais meses.

[000364] Os conjugados polímero-agente bioativo da presente invenção podem ser incorporados em sistemas de administração de fármacos, artigos, dispositivos ou preparações terapêuticas, e produtos farmacêuticos para o tratamento de hipertensão ocular.

[000365] Os conjugados polímero-agente bioativo da presente invenção podem ser combinados com um ou mais outros polímeros (por exemplo, polímeros biodegradáveis).

[000366] A presente invenção proporciona também um sistema de administração sustentado de fármaco compreendendo um conjugado polímero-agente bioativo da invenção. Em uma forma de realização, o sistema de administração de fármaco sustentado pode estar na forma de um implante. O sistema de administração sustentado de fármaco pode permitir que os análogos da prostaglandina e/ou  $\beta$ -bloqueadores sejam administrados ao longo de um período de tempo sustentado, tal como, por exemplo, durante pelo menos 15 dias, durante pelo menos 30 dias,

durante pelo menos 45 dias, durante pelo menos 60 dias, ou durante pelo menos 90 dias. Um sistema de administração de fármaco com liberação sustentada pode ser um meio mais conveniente de administrar os análogos da prostaglandina e/ou  $\beta$ -bloqueadores, pois permite que níveis terapêuticos do fármaco sejam continuamente administrados ao longo de um período tempo prolongado e permite que o programa de terapia com fármaco seja correspondido com o programa de visita de um paciente a um praticante médico ou de saúde.

[000367] Os conjugados polímero-agente bioativo de acordo com a invenção podem ser formados em um artigo ou dispositivo. O artigo ou dispositivo pode ser fabricado em uma gama de formas. Adequadamente, o artigo ou dispositivo é um dispositivo médico, preferencialmente um implante ocular. Os conjugados polímero de acordo com a invenção podem ser também incorporados ou tornados em revestimentos para aplicações *in vitro* e *in vivo* alvo.

[000368] Os conjugados polímero-agente bioativo de acordo com a invenção podem ser formados em um artigo ou dispositivo que seja adequado para administração ao olho.

[000369] Em algumas formas de realização, um conjugado polímero-agente bioativo pode estar na forma de um artigo sólido (tal como uma partícula, bastão ou pastilha), um semissólido, um sólido deformável, um gel, ou um líquido, para colocação no olho do sujeito.

[000370] Em outro aspeto, a presente invenção proporciona um implante ocular para o tratamento de glaucoma compreendendo um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui.

[000371] Em uma forma, o implante é um em forma de bastão e é capaz de ser alojado dentro do lúmen de uma agulha, tal como uma agulha de calibre 20 a 23. O diâmetro externo do implante seria menos do que 0,5 mm, preferencialmente cerca de 0,4 mm e mais preferencialmente 0,3 mm.

O comprimento do implante pode ser selecionado para administrar a dose requerida de fármaco.

[000372] O implante pode ter um número de formas estruturais diferentes. O implante ocular poderia ser um sólido, um semissólido ou mesmo um gel. Um implante sólido compreenderia material com uma temperatura de transição vítrea (como medida por calorimetria diferencial de varrimento) acima de 37 °C, um semissólido teria uma temperatura de transição vítrea a ou imediatamente abaixo de 25-37 °C. Um gel poderia ser formado por formulação apropriada do conjugado de polímero com um plastificante apropriado. Em um conjunto de formas de realização, o implante poderia ser um hidrogel.

[000373] Ainda em outro aspeto, a presente invenção proporciona um artigo injetável para colocação em um olho do sujeito, em que o artigo injetável compreende um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui. Em uma forma, um artigo injetável é um gel injetável.

[000374] É contemplado que um implante ocular pode ser uma estrutura de polímero bicomponente onde o conjugado polímero-agente bioativo pode estar incorporado nas camadas externas ou internas da estrutura bicomponente. A incorporação do conjugado polímero-agente bioativo na camada externa poderia ser feita para dar uma dose medida. Adicionalmente, a camada de polímero interna poderia ser para proporcionar integridade estrutural para permitir administração através da agulha. Adicionalmente, o polímero interno poderia ser desenhado para se degradar mais rapidamente ou mais lentamente do que a camada de conjugado de polímero. Isto poderia ser para alterar a taxa de bioerosão do implante.

[000375] Meios possíveis para produção de implantes em forma de bastão incluem:

- Extrusão por fusão do conjugado polímero-agente bioativo ou um material contendo o conjugado polímero-agente bioativo através de uma fiação moldada.
- Extrusão bicomponente simultânea do conjugado polímero-agente bioativo e outros materiais formando as camadas externas ou internas através de uma fiação apropriada.
- Extrusão de sobre-revestimento sequencial de um polímero mais tardiamente com outro. Por exemplo, uma fibra de polímero nuclear de PLGA poderia ser sobre-revestida por fusão com um polímero contendo o conjugado polímero-agente bioativo.
- É também possível revestir por solução um material transportador de polímero interno apropriado (p.ex., PLGA) com uma solução contendo o conjugado polímero-agente bioativo.

[000376] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um implante ocular para o tratamento de glaucoma em um sujeito compreendendo um conjugado polímero-fármaco de qualquer uma das formas de realização descritas aqui. Em algumas formas de realização, o implante está na forma de um sólido, semissólido, gel ou líquido adequado para colocação no olho do sujeito.

[000377] Ainda em outro aspecto, a presente invenção proporciona um produto farmacêutico para o tratamento de um glaucoma em um sujeito, compreendendo o referido produto farmacêutico um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui. O produto farmacêutico pode ser um implante ocular ou sistema de administração de fármaco para o tratamento de glaucoma. Em uma forma, o produto farmacêutico é um implante na forma de um artigo sólido, semissólido, sólido deformável, gel (incluindo hidrogel), ou líquido para colocação no olho de um sujeito.

[000378] Ainda em outro aspecto, a presente invenção proporciona um artigo injetável para colocação em um olho do sujeito, em que o artigo injetável compreende um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer

uma das formas de realização descritas aqui. Em uma forma, um artigo injetável está na forma de um gel.

[000379] Em outro aspecto é proporcionado um método para o tratamento de glaucoma em um sujeito sofrendo glaucoma em um dos ou ambos os olhos, compreendendo o método administração de um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui a um olho afetado com glaucoma.

[000380] Em um conjunto de formas de realização, o conjugado polímero-agente bioativo está contido em um artigo sólido e o método compreende implante do artigo em um olho afetado de um sujeito. Em um conjunto de formas de realização, o método compreende deposição do artigo sólido no lúmen de uma agulha e injeção do artigo no olho a partir da agulha.

[000381] Em outro aspecto é proporcionado uso de um conjugado polímero-agente bioativo de qualquer uma das formas de realização descritas aqui na fabricação de um produto farmacêutico para o tratamento de glaucoma. Em um conjunto de formas de realização, o produto farmacêutico está na forma de um implante ocular. O implante ocular é um artigo sólido e pode ser injetável.

[000382] Em esta especificação, “opcionalmente substituído” é tomado para significar que um grupo pode ou não estar substituído por ou fundido com (de modo a formar um grupo policíclicos condensado) um, dois, três ou mais de grupos orgânicos e inorgânicos (*i.e.*, o substituinte opcional) incluindo aqueles selecionados de: grupos alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, arila, heterociclila, heteroarila, acila, aralquila, alcarila, alquilheterociclila, alquilheteroarila, alquilcarbociclila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, haloarila, halocarbociclila, haloheterociclila, haloheteroarila, haloacila, haloaralquila, hidroxí, hidroxialquila, hidroxialquenila, hidroxialquinila, hidroxicarbociclila, hidroxiarila, hidroxiheterociclila, hidroxiheteroarila, hidroxiacila, hidroxialquila, alcoxialquila, alcoxialquenila, alcoxialquinila, alcoxycarbociclila, alcoxiarila,

alcoxiheterociclila, alcoxiheteroarila, alcoxiacila, alcoxiaralquila, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, carbocicliloxi, aralquiloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, aciloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, haloariloxi, halocarbocicliloxi, haloaralquiloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicliloxi, haloaciloxi, nitro, nitroalquila, nitroalquenila, nitroalquinila, nitroarila, nitroheterociclila, nitroheteroarila, nitrocarbociclila, nitroacila, nitroaralquila, amino (NH<sub>2</sub>), alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, diaralquilamino, acilamino, diacilamino, heterociclamino, heteroarilamino, carboxi, carboxiéster, amido, alquilsulfoniloxi, arilsulfeniloxi, alquilsulfenila, arilsulfenila, tio, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, aralquiltio, carbociciltio, heterociciltio, heteroariltio, aciltio, sulfóxido, sulfonila, sulfonamida, aminoalquila, aminoalquenila, aminoalquinila, aminocarbociclila, aminoarila, aminoheterociclila, aminoheteroarila, aminoacila, aminoaralquila, tioalquila, tioalquenila, tioalquinila, tiocarbociclila, tioarila, tiheterociclila, tiheteroarila, tioacila, tioaralquila, carboxialquila, carboxialquenila, carboxialquinila, carboxicarbociclila, carboxiarila, carboxiheterociclila, carboxiheteroarila, carboxiacila, carboxiaralquila, carboxiésteralquila, carboxiésteralquenila, carboxiésteralquinila, carboxiéstercarbociclila, carboxiésterarila, carboxiésterheterociclila, carboxiésterheteroarila, carboxiésteracila, carboxiésteraralquila, amidoalquila, amidoalquenila, amidoalquinila, amidocarbociclila, amidoarila, amidoheterociclila, amidoheteroarila, amidoacila, amidoaralquila, formilalquila, formilalquenila, formilalquinila, formilcarbociclila, formilarila, formilheterociclila, formilheteroarila, formilacila, formilaralquila, acilalquila, acilalquenila, acilalquinila, acilcarbociclila, acilarila, acilheterociclila, acilheteroarila, acilacila, acilaralquila, sulfóxidoalquila, sulfóxidoalquenila, sulfóxidoalquinila, sulfóxidocarbociclila, sulfóxidoarila, sulfóxidoheterociclila, sulfóxidoheteroarila, sulfóxidoacila, sulfóxidoaralquila, sulfonilalquila, sulfonilalquenila, sulfonilalquinila, sulfonilcarbociclila, sulfonilarila,

sulfonilheterociclila, sulfonilheteroarila, sulfonilacila, sulfonilaralquila, sulfonamidoalquila, sulfonamidoalquenila, sulfonamidoalquinila, sulfonamidocarbociclila, sulfonamidoarila, sulfonamidoheterociclila, sulfonamidoheteroarila, sulfonamidoacila, sulfonamidoaralquila, nitroalquila, nitroalquenila, nitroalquinila, nitrocarbociclila, nitroarila, nitroheterociclila, nitroheteroarila, nitroacila, nitroaralquila, ciano, sulfato e fosfato.

[000383] Substituintes opcionais preferenciais incluem os grupos ou frações reativos acima mencionados, cadeias de polímero e alquila (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub> tal como metila, etila, propila, butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila), hidroxialquila (p.ex., hidroximetila, hidroxietila, hidroxipropila), alcoxialquila (p.ex., metoximetila, metoxietila, metoxipropila, etoximetila, etoxietila, etoxipropila, *etc.*), alcoxi (p.ex., alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi), halo, trifluorometila, triclorometila, tribromometila, hidroxí, fenila (que pode estar ela própria adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxí, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), benzila (em que a própria benzila pode estar adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxí, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), fenoxi (em que a própria fenila pode estar adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxí, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), benziloxi (em que a própria benzila pode estar adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxí, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), amino, alquilamino (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub>, tal como metilamino, etilamino, propilamino, *etc.*), dialquilamino (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub>, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino), acilamino (p.ex., NHC(O)CH<sub>3</sub>), fenilamino (em que a própria fenila pode estar adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxí, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), nitro, formila, -

C(O)-alquila (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub>, tal como acetila), O-C(O)-alquil (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub>, tal como acetiloxi), benzoíla (em que o próprio grupo fenila pode estar adicionalmente substituído, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxi, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), substituição de CH<sub>2</sub> por C=O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquila (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub> tal como éster de metila, éster de etila, éster de propila, éster de butila), CO<sub>2</sub>fenila (em que a própria fenila pode estar adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxi, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), CONH<sub>2</sub>, CONHfenila (em que a própria fenila pode estar adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxi, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), CONHbenzila (em que a própria benzila pode estar adicionalmente substituída, p.ex., por alquila C<sub>1-6</sub>, halo, hidroxi, hidroxialquila C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro OC(O)alquila C<sub>1-6</sub>, e amino), CONHalquila (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub> tal como amida de metila, amida de etila, amida de propila, amida de butila), CONHdialquila (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub>) aminoalquila (p.ex., HN-alquila C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>HN-alquila C<sub>1-6</sub> e (alquila C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>N-alquila C<sub>1-6</sub>), tioalquila (p.ex., HS-alquila C<sub>1-6</sub>), carboxialquila (p.ex., HO<sub>2</sub>C-alquila C<sub>1-6</sub>), carboxiésteralquila (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub>O<sub>2</sub>C-alquila C<sub>1-6</sub>), amidoalquila (p.ex., H<sub>2</sub>N(O)C-alquila C<sub>1-6</sub>, H(alquila C<sub>1-6</sub>)N(O)C-alquila C<sub>1-6</sub>), formilalquila (p.ex., OHC-alquila C<sub>1-6</sub>), acilalquila (p.ex., alquila C<sub>1-6</sub>(O)C-alquila C<sub>1-6</sub>), nitroalquila (p.ex., O<sub>2</sub>N-alquila C<sub>1-6</sub>), sulfóxidoalquila (p.ex., R<sup>3</sup>(O)Salquila C<sub>1-6</sub>, tal como alquila C<sub>1-6</sub>(O)S-alquila C<sub>1-6</sub>), sulfonilalquila (p.ex., R<sup>3</sup>(O)<sub>2</sub>S-alquila C<sub>1-6</sub> tal como alquila C<sub>1-6</sub>(O)<sub>2</sub>S-alquila C<sub>1-6</sub>), sulfonamidoalquila (p.ex., 2HRN(O)Salquila C<sub>1-6</sub>, H(alquila C<sub>1-6</sub>)N(O)S-alquila C<sub>1-6</sub>).

[000384] É entendido que os compostos da presente invenção (incluindo monômeros e polímeros) podem existir em uma ou mais formas estereoisoméricas (p.ex., enantiômeros, diastereômeros). A presente invenção inclui dentro do seu escopo todas estas formas

estereoisoméricas ou isoladas (em por exemplo isolamento enantiomérico), ou em combinação (incluindo misturas racêmicas).

[000385] Os seguintes exemplos se destinam a ilustrar o escopo da invenção e permitir reprodução e comparação. Não se destinam a limitar o escopo da divulgação de qualquer modo.

## **EXEMPLOS**

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[000386] Exemplos da invenção são descritos com referência aos desenhos anexados.

Nos desenhos:

[000387] A Figura 1 é um gráfico mostrando a liberação cumulativa de ácido isento de latanoprost dos polímeros do Exemplo 54 e Exemplo 55 em tampão fosfato isotônico pH 7,4.

[000388] A Figura 2 é um gráfico mostrando a liberação cumulativa de ácido isento de latanoprost dos polímeros do Exemplo 54, Exemplo 55, Exemplo 60, Exemplo 61 e Exemplo 62 em tampão fosfato isotônico pH 7,4.

[000389] A Figura 3 é um gráfico mostrando a liberação cumulativa de ácido isento de latanoprost dos polímeros do Exemplo 64 e Exemplo 70 em tampão fosfato isotônico pH 7,4.

[000390] A Figura 4 é um gráfico mostrando a liberação cumulativa de ácido isento de latanoprost e timolol dos polímeros do Exemplo 69 em tampão fosfato isotônico pH 7,4.

### **Procedimentos Experimentais Gerais**

#### **Síntese de Monômeros**

##### **Método 1a: Formação de éster mediada por carbodiimida.**

[000391] A uma solução do substrato de ácido carboxílico ( $\geq 1,5$  mol eq. ao grupo hidroxila), o derivado de álcool (1,0 eq) e DMAP (0,1 eq. mol. do grupo ácido carboxílico) em DCM anidro, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1 eq. mol. eq. ao grupo ácido carboxílico) é adicionada a 0 °C. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 16 h ou até a reação

estar completa. A mistura reacional é filtrada através de um fino leito de Celite, concentrada e seca *in vacuo*. É usada cromatografia em coluna para isolar o produto puro.

Método 1b: Formação de éster mediada por carbodiimida. Pré-ativação de ácido.

[000392] Uma solução de álcool (1,0 eq.) em DCM anidro é adicionada gota a gota a uma solução do substrato de ácido carboxílico (~1,0 eq.), DCC (~1,0 eq.) e DMAP (0,1 eq.) em DCM anidro a 0 °C. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 16 h ou até a reação estar completa. A mistura reacional é filtrada através de um fino leito de Celite, concentrada e seca *in vacuo*.

Método 2: Formação de éster mediada por HBTU.

[000393] Uma solução do substrato de ácido carboxílico (1,0 eq.) em THF anidro é adicionada gota a gota a uma solução em agitação de HBTU (~1,2 eq.), do derivado de álcool (~1,6 eq.) e trietilamina (~4,3 eq.) em THF anidro sob atmosfera de nitrogênio. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3 dias, com a exclusão de luz, ou até a reação estar completa. A reação é extinta com ácido cítrico aquoso a 1 M e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é depois lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seguido por salmoura. A fase orgânica é depois seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, concentrada e seca *in vacuo*.

Método 3: Formação de éster mediada por BOP-Cl.

[000394] A uma solução agitada do derivado de álcool (1,0 eq.), do substrato de ácido carboxílico (1,0 eq.) e trietilamina (2,0 eq.) em DCM, BOP-Cl (1,0 eq.) é adicionado. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 16 h ou até a reação estar completa. A mistura reacional é lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica é depois seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, concentrada e seca *in vacuo*.

Método 4: Formação de cloroformato

[000395] A uma solução do derivado de álcool (1,0 eq) e trifosgênio (0,5 eq.) em DCM anidro, piridina (1,3 eq) é adicionada gota a gota a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A mistura reacional é agitada até  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, depois lentamente aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 4 h ou até a reação estar completa. A mistura reacional é filtrada através de um fina camada de sílica gel, concentrada e seca *in vacuo*.

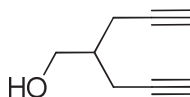
#### Método 5: Formação de carbonato

[000396] A uma solução de álcool requerido (1,0 eq) em piridina anidra, derivado de cloroformato (2-3 eq) é adicionado a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 16 h ou até a reação estar completa. O resíduo é para extrair em acetato de etila e lavado com água e salmoura. A fase orgânica é seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, concentrada e seca *in vacuo*.

### Preparação de Conjugados Monômero-Agente Bioativo

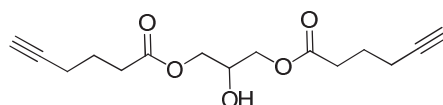
#### **Precusores**

Exemplo 1: 2-(Prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ol



Preparado seguindo o procedimento de Carney *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 3903.

Exemplo 2: Bis(hex-5-inoato) de 2-hidroxiopropano-1,3-diila

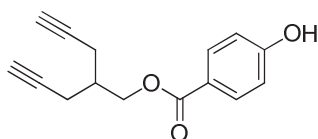


[000397] Ácido 5-hexinoico (3,2 mL, 3,25 g, 28,9 mmol), dímero de diidroxiacetona (1,0238 g, 5,68 mmol), DMAP (0,0348 g, 0,28 mmol) e DCC (4,7382 g, 22,9 mmol) em DCM anidro (50 mL) foram reagidos de acordo com o **Método 1a** delineado acima. O resíduo em bruto foi purificado em um leito fino de sílica gel, usando EtOAc a 50 % em espírito de pet. como eluente para dar bis(hex-5-inoato) de 2-oxopropano-1,3-diila como um sólido branco (rendimento quantitativo).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,76 (s, 4H), 2,58 (t,  $J = 7,4$  Hz, 4H), 2,29 (td,  $J = 6,9, 2,7$  Hz, 4H), 1,98 (t,  $J = 2,7$  Hz, 2H), 1,88 (p,  $J = 7,1$  Hz, 4H).

[000398] A uma solução de bis(hex-5-inoato) de 2-oxopropano-1,3-diila (376 mg, 1,35 mmol) em THF anidro (10 mL), cianoboroidreto de sódio (94 mg, 1,51 mmol) foi adicionado. Ácido acético glacial foi imediatamente adicionado gota a gota até a solução estar a pH 4. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 mins. A mistura foi extinta com água e extraída com DCM. A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada, concentrada e seca *in vacuo* para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (338,5 mg, rendimento de 89 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,20 – 3,99 (m, 5H), 2,45 (t,  $J = 7,4$  Hz, 4H), 2,21 (td,  $J = 6,9, 2,7$  Hz, 4H), 1,92 (t,  $J = 2,7$  Hz, 2H), 1,79 (p,  $J = 7,1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,12, 83,07, 69,34, 68,20, 65,14, 32,64, 23,45, 17,77.

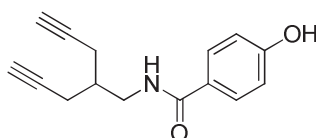
### Exemplo 3: 4-Hidroxibenzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila



[000399] A uma solução de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ol (*J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2778) (380 mg, 3,11 mmol), ácido 4-acetoxibenzoico (619 mg, 3,43 mmol) e DMAP (36,9 mg, 0,30 mmol) em DCM a 0 °C foi adicionado EDC·HCl (663 mg, 3,46 mmol) e a solução resultante agitada a 0 °C durante 1 h antes de se permitir que arrefecesse até à ta. A mistura foi agitada durante 21 h adicionais antes de EDC·HCl (652 mg, 3,40 mmol) adicional ser adicionado. A mistura resultante foi agitada à ta durante 24 h adicionais antes de  $\text{Et}_2\text{O}$  e  $\text{H}_2\text{O}$  serem adicionados. O produto foi extraído ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), lavado ( $\text{H}_2\text{O}$ , depois salmoura), seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia *flash* (eluição com gradiente de EtOAc/petróleo a 0 – 100 %) deu 4-acetoxibenzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila (427 mg, 1,50 mmol, 48 %) como um óleo incolor. 4-acetoxibenzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila (423,3 mg,

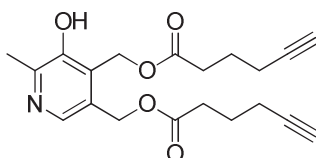
1,49 mmol) foi dissolvido em uma mistura 3:1 de MeOH:H<sub>2</sub>O (16 mL) antes de NH<sub>4</sub>OAc (583,6 mg, 7,57 mmol) ser adicionado. A mistura resultante foi agitada à ta durante 76 h antes de EtOAc e H<sub>2</sub>O serem adicionados. O produto foi extraído (EtOAc), lavado (H<sub>2</sub>O, depois salmoura), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia *flash* (eluição com gradiente de EtOAc/petróleo a 0 – 100 %) deu o composto do título (295,1 mg, 1,22 mmol, 82 %) como um sólido branco. ESI-MS: m/z 243 ([M+H]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,47 (dd, *J* = 6,2, 2,7 Hz, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,03 (t, *J* = 2,7 Hz, 2H).

Exemplo 4: 4-Hidroxi-*N*-(2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-il)benzamida



[000400] De um modo similar ao **Exemplo 3**: O 4-Hidroxibenzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila descrito acima 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-amina pode ser reagido com ácido 4-acetoxibenzoico seguido por deacetilação mediada por NH<sub>4</sub>·OAc para dar o composto do título.

Exemplo 5: Bis(hex-5-inoato) de (5-hidroxi-6-metilpiridina-3,4-diil)bis(metileno)

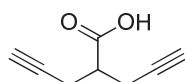


[000401] NaH (dispersão a 60 % em óleo mineral, 1,10 g, 27,5 mmol) foi lavado com espírito de petróleo seco e seco sob N<sub>2</sub>. O sólido foi depois suspenso em DMF (100 mL) e resfriada até 0 °C antes de piridoxina·HCl (2,50 g, 12,2 mmol) ser adicionada e a mistura agitada a 0 °C durante 30 min, antes de se permitir que aquecesse até à ta durante 15 min. A mistura foi resfriada até 0 °C e PMBCl (1,84 mL, 13,6 mmol) foi adicionado e se permitiu que a mistura resultante aquecesse gradualmente até à ta ao longo de 42 h. MeOH foi adicionado antes de o solvente ter sido removido

sob pressão reduzida. A cromatografia *flash* (eluição com gradiente de MeOH/DCM a 0 – 30 %) deu (5-((4-metoxibenzil)oxi)-6-metilpiridina-3,4-diil)dimetanol (920 mg, 3,18 mmol, 26 %) como um sólido amarelo-laranja.

[000402] (5-((4-Metoxibenzil)oxi)-6-metilpiridina-3,4-diil)dimetanol (166 mg, 0,574 mmol), ácido 5-hexinoico (160  $\mu$ L, 1,45 mmol), DCC (284,3 mg, 1,38 mmol) e DMAP (10,5 mg, 0,085 mmol) em DCM foram reagidos durante 4 h de acordo com o procedimento delineado no **Método 1a**, acima. A cromatografia *flash* (eluição com gradiente de EtOAc/petróleo a 0 – 100 %) deu bis(hex-5-inoato) de (5-((4-metoxibenzil)oxi)-6-metilpiridina-3,4-diil)bis(metileno) (236,2 mg, 0,495 mmol, 86 %) como um sólido cristalino incolor. A uma solução de bis(hex-5-inoato) de (5-((4-metoxibenzil)oxi)-6-metilpiridina-3,4-diil)bis(metileno) (110,9 mg, 0,232 mmol) em DCM foi adicionado Et<sub>3</sub>SiH (39  $\mu$ L, 0,244 mmol) e a mistura resultante agitada à ta durante 10 min. Ácido trifluoroacético (100  $\mu$ L, 1,31 mmol) foi adicionado e a mistura agitada durante 19 h adicionais antes de o solvente ser removido sob pressão reduzida. A cromatografia *flash* (eluição com gradiente de MeOH/DCM a 0 – 30 %) deu o composto do título (83,1 mg, 0,232 mmol, quant.). ESI-MS: m/z 358 ([M+H]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz):  $\delta$  8,32 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,56 (dt,  $J = 11,5, 7,4$  Hz, 4H), 2,27 (ddd,  $J = 11,9, 6,9, 2,6$  Hz, 4H), 1,99 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,96 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,86 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz):  $\delta$  175,9, 172,6, 152,4, 148,1, 135,4, 132,6, 132,5, 83,0, 82,7, 69,9, 69,7, 60,5, 57,6, 32,7, 32,5, 23,4, 23,3, 17,9, 17,8, 16,6.

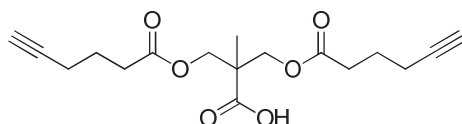
#### Exemplo 6: Ácido 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoico



[000403] NaOH a 2 M (2,6 mL, 5,2 mmol) foi adicionado a 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoato de metila (*Org. Lett.* **2008**, 10(17), 3903) (383 mg, 2,55 mmol) antes de EtOH (19 mL) ter sido adicionado e a solução resultante aquecida até ao refluxo durante 22 h. Se permitiu que a mistura arrefecesse até à ta e foi agitada durante 42 h adicionais antes de o EtOH

ter sido removido sob pressão reduzida. A mistura em bruto foi depois diluída (Et<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>O) e a fração de Et<sub>2</sub>O foi extraída com H<sub>2</sub>O antes do descarte. As frações aquosas foram combinadas e acidificadas com HCl a 2 M até pH~1 antes de o produto ser extraído com Et<sub>2</sub>O. As frações orgânicas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (330 mg, 2,42 mmol, 95 %) como um sólido incolor que foi usado sem purificação adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,05 (t, *J* = 2,6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz): δ 177,7, 80,2, 71,0, 42,9, 19,8.

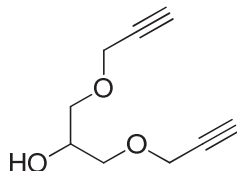
Exemplo 7: Ácido 3-(hex-5-inoíloxi)-2-((hex-5-inoíloxi)metil)-2-metilpropanoico



[000404] Ácido 5-hexinoico (5,01 g, 44,9 mmol) foi dissolvido em DMF (42 mL) e resfriado até 0 °C. Cloreto de oxalila (3,3 mL, 38,5 mmol) foi adicionado gota a gota (evolução de gás) e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 40 min. A solução foi depois adicionada através de cânula a uma solução resfriada (0 °C) de ácido 2,2-diidroximetil-propanoico (1,51 g, 11,3 mmol), NEt<sub>3</sub> (23,4 mL, 169 mmol) e DMAP (693 mg, 5,67 mmol) em DMF (50 mL) e se permitiu que a mistura resultante aquecesse gradualmente até à ta e foi agitada durante 74 h. A mistura foi acidificada usando HCl a 1 M até pH ~ 2, antes de o produto ser extraído (EtOAc), lavado (H<sub>2</sub>O, depois salmoura), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia *flash* (eluição com gradiente de EtOAc/petróleo a 20 – 60 %) deu 4,6 g de uma mistura de produto e impureza, que foi ressujeita a cromatografia *flash* (eluição com gradiente de EtOAc/petróleo a 20 – 100 %) para dar o composto do título como um óleo incolor (3,11 g, 9,65 mmol, 85 %). ESI-MS: *m/z* 345 ([M+Na]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (s, 3H), 1,84 (p, *J* = 7,1 Hz, 4H), 1,98 (t, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,26 (td, *J* = 6,9, 2,6 Hz, 4H), 2,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 4,24

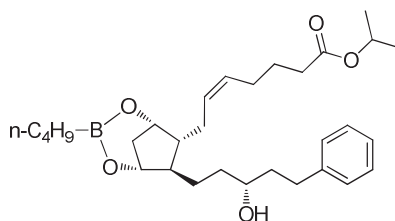
(d,  $J = 11,1$  Hz, 2H), 4,28 (d,  $J = 11,1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz):  $\delta$  178,2, 172,7, 83,2, 69,5, 65,2, 46,2, 32,8, 23,6, 17,93, 17,90.

Exemplo 8: 1,3-Bis(prop-2-in-1-iloxi)propan-2-ol



[000405] Acetato de 1,3-diidroxiopropan-2-ila (0,700 g, 5,22 mmol) foi reagido com brometo de propargila (2,48 g, 20,9 mmol) na presença de hidreto de sódio (0,835 g, 37,2 mmol) em 15 mL de THF anidro durante 72 horas para dar acetato de 1,3-bis(prop-2-in-1-iloxi)propan-2-ila. A saponificação com LiOH (1 eq) em MeOH:THF:Água (3:1:1) é seguida por acidificação com ácido cítrico e extração em acetato de etila. A fase orgânica é seca, filtrada e o solvente removido para dar o composto do título.

Exemplo 9: 7-((1*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-3-Butil-7-((*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil)-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-6-il)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropila

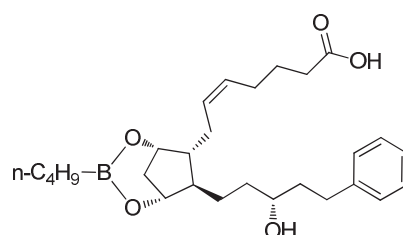


[000406] A latanoprost (222,0 mg, 0,51 mmol) em DCM anidro (10 mL) foi adicionado ácido *n*-butilborônico (60,1 mg, 0,59 mmol). A mistura foi aquecida a 45 °C durante 1 h sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi depois removido e seco *in vacuo* durante 2 h. DCM anidro adicional foi adicionado e seco *in vacuo* durante 3 h adicionais. O resíduo foi novamente aquecido em DCM anidro (10 mL) a 45 °C durante 16 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo um óleo incolor límpido e usado diretamente no próximo passo sem purificação adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,17 – 7,03 (m, 3H), 5,49 – 5,27 (m, 2H), 4,93 (ddd,  $J = 15,2, 7,6, 4,9$  Hz, 1H), 4,28 – 4,13

(m, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 1H), 3,65 – 3,46 (m, 1H), 2,78 – 2,67 (m, 1H), 2,67 – 2,41 (m, 1H), 2,28 – 2,11 (m, 4H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,53 (m, 7H), 1,53 – 1,38 (m, 3H), 1,38 – 1,07 (m, 12H), 0,89 – 0,75 (m, 3H), 0,64 – 0,52 (m, 2H).

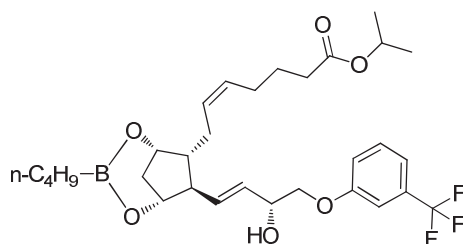
Os Exemplos 10 e 11 são também preparados usando o mesmo método:

Exemplo 10: Ácido (Z)-7-((1R,5S,6R,7R)-3-butil-7-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-6-il)hept-5-enoico



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 3H), 5,62 – 5,44 (m, 1H), 5,44 – 5,34 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,89 – 2,47 (m, 2H), 2,47 – 1,99 (m, 6H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,07 (m, 15H), 0,93 – 0,82 (m, 4H), 0,82 – 0,71 (m, 1H), 0,71 – 0,52 (m, 2H).

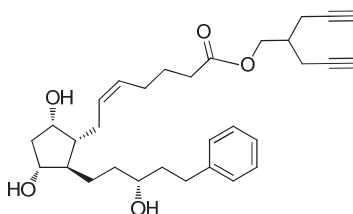
Exemplo 11: 7-((1R,5S,6R,7R)-3-Butil-7-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-en-1-il)-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]octan-6-il)hept-5-enoato de (Z)-isopropila



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 5,77 – 5,66 (m, 1H), 5,66 – 5,56 (m, 1H), 5,52 – 5,30 (m, 2H), 5,09 – 4,90 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 4,06 – 3,77 (m, 2H), 2,53 – 2,37 (m, 1H), 2,34 – 2,20 (m, 4H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,73 (m, 2H),

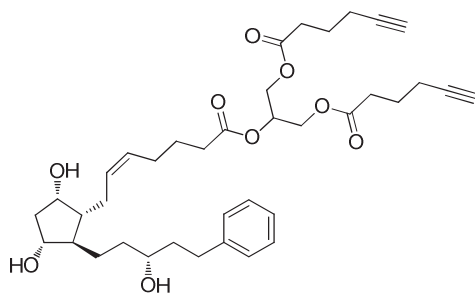
1,73 – 1,59 (m, 2H), 1,43 – 1,24 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,95 – 0,83 (m, 4H), 0,72 – 0,55 (m, 2H).

Exemplo 12: 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Diidroxi-2-((*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila



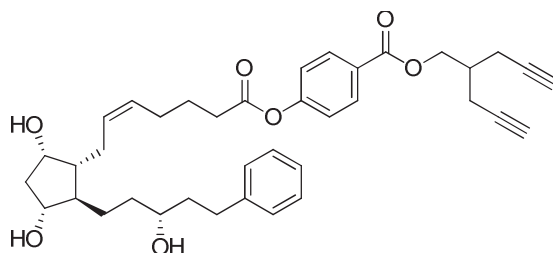
[000407] Uma solução de ácido isento de latanoprost (0,3989 g, 1,02 mmol) em DCM anidro (10 mL) foi adicionada gota a gota em uma mistura de solução de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ol (0,1405 g, 1,15 mmol), HBTU (0,4391 g, 1,16 mmol) e trietilamina (0,60 mL, 0,4362 g, 4,31 mmol) em DCM anidro (5 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 2** acima. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de MeOH em DCM a 0 %-20 % para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor límpido (0,2251 g, rendimento de 45 %). ESI-MS:  $m/z$  540 ( $[M+2Na]^+$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 5,56 – 5,32 (m, 2H), 4,23 – 4,06 (m, 3H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 2,88 – 2,58 (m, 3H), 2,44 – 2,27 (m, 8H), 2,25 – 2,05 (m, 4H), 2,01 (t,  $J = 2,7$  Hz, 2H), 1,90 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,46 (m, 9H), 1,46 – 1,18 (m, 2H).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173,79, 142,20, 129,63, 129,57, 128,56, 128,55, 125,98, 81,04, 78,94, 74,88, 71,45, 70,63, 65,28, 53,06, 52,03, 42,68, 39,22, 36,38, 35,94, 33,70, 32,26, 29,79, 27,09, 26,76, 24,96, 20,00.

Exemplo 13: Bis(hex-5-inoato) de 2-(((*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-diidroxi-2-((*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoíl)oxi)propano-1,3-diila



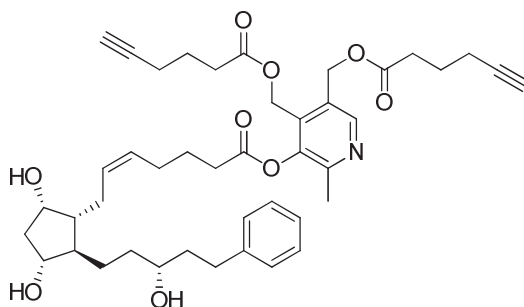
[000408] Uma solução de ácido isento de latanoprost (0,1940 g, 0,50 mmol) em DCM anidro (10 mL) foi adicionada gota a gota em uma mistura de solução de bis(hex-5-inoato) de 2-hidroxiopropano-1,3-diila (0,1800 g, 0,64 mmol), HBTU (0,2109 g, 0,56 mmol) e trietilamina (0,3 mL, 0,2181 g, 2,20 mmol) em DCM anidro (5 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 2** acima. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de MeOH em DCM a 0 %-30 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (0,1346 g, rendimento de 42 %). ESI-MS:  $m/z$  698 ( $[M+2Na]^+$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,12 (m, 3H), 5,53 – 5,32 (m, 2H), 5,32 – 5,16 (m, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 2H), 4,23 – 4,08 (m, 3H), 3,93 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,47 (tt,  $J = 7,4, 3,7$  Hz, 4H), 2,43 – 2,03 (m, 12H), 1,98 (t,  $J = 2,6$  Hz, 2H), 1,91 – 1,45 (m, 13H), 1,45 – 1,17 (m, 3H).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173,33, 172,66, 172,27, 142,12, 129,62, 129,27, 128,42, 125,83, 83,08, 78,72, 74,62, 71,28, 69,40, 69,38, 69,08, 68,94, 62,26, 62,18, 52,81, 51,81, 42,56, 39,07, 35,78, 33,53, 33,38, 32,78, 32,60, 32,12, 29,62, 26,93, 26,56, 26,53, 24,77, 24,73, 23,50, 23,44, 17,77, 17,74.

Exemplo 14: 4-(((Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Diidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enóil)oxi)benzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila



[000409] Uma solução de ácido isento de latanoprost (102,4 mg, 0,26 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de 4-hidroxibenzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila (124,4 mg, 0,51 mmol), HBTU (111,1 mg, 0,29 mmol) e  $\text{NEt}_3$  (214  $\mu\text{L}$ , 1,54 mmol) em DCM (2 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 2**. A cromatografia *flash* (eluição com gradiente de MeOH/DCM a 0 – 30 %) deu o composto do título (57,7 mg, 0,094 mmol, 36 %) como um óleo viscoso incolor. ESI-MS:  $m/z$  615 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 5H), 5,48 (m, 2H), 4,40 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,78 (ddd,  $J = 13,5, 9,1, 6,3$  Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,60 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,47 (dd,  $J = 6,5, 2,6$  Hz, 4H), 2,41-2,21 (m, 5H), 2,03 (t,  $J = 2,6$  Hz, 2H), 1,88-1,67 (m, 7H), 1,64-1,48 (m, 3H), 1,44-1,31 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz):  $\delta$  171,9, 165,7, 154,6, 142,1, 131,4, 129,9, 129,4, 128,6, 128,5, 127,7, 126,0, 121,8, 81,0, 79,0, 75,0, 71,5, 70,7, 66,0, 53,1, 52,1, 42,7, 39,2, 36,6, 35,9, 33,9, 32,3, 29,8, 27,2, 26,7, 24,8, 20,2.

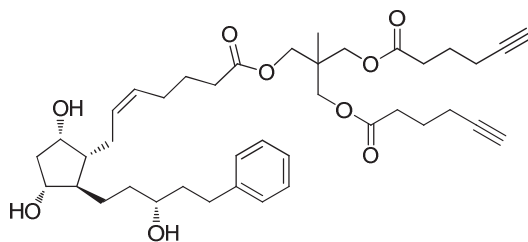
Exemplo 15: Bis(hex-5-inoato) de (5-(((Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-diidroxil-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enóil)oxi)-6-metilpiridina-3,4-diil)bis(metileno)



[000410] Ácido isento de latanoprost (61,6 mg, 0,158 mmol) em DCM (5 mL), bis(hex-5-inoato) de (5-hidroxi-6-metilpiridina-3,4-diil)bis(metileno) (82,1 mg, 0,230 mmol), HBTU (72,0 mg, 0,190 mmol),  $\text{NEt}_3$  (128  $\mu\text{L}$ , 0,923 mmol) e DCM (5 mL) foram reagidos de acordo com o procedimento delineado no **Método 2**. O material em bruto foi purificado por cromatografia *flash* (eluição com gradiente de MeOH/DCM a 0 – 30 %) para proporcionar o composto do título (74,8 mg, 0,102 mmol, 65 %) como

um óleo viscoso incolor. ESI-MS:  $m/z$  730 ( $[M+H]^+$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 3H), 5,48 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,79 (ddd,  $J = 13,6, 9,0, 6,3$  Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 3H), 2,48 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,44-2,34 (m, 6H), 2,27-2,21 (m, 7H), 1,96 (t,  $J = 2,6$  Hz, 2H), 1,89-1,49 (m, 14H), 1,45-1,30 (m, 2H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz):  $\delta$  172,7, 172,6, 171,4, 152,9, 147,1, 145,0, 142,2, 136,4, 130,1, 129,1, 128,6, 128,5, 126,0, 83,14, 83,13, 78,9, 74,9, 71,4, 69,6, 61,2, 57,0, 53,1, 52,0, 42,8, 39,3, 35,9, 33,5, 32,8, 32,6, 32,3, 29,8, 27,2, 26,8, 24,8, 23,51, 23,47, 19,5, 17,91, 17,88.

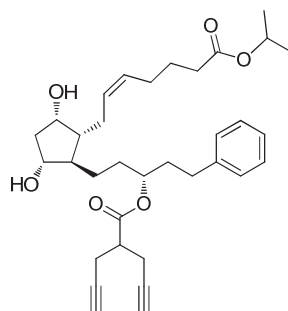
Exemplo 16: Bis(hex-5-inoato) de 2-(((*Z*)-7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-diidroxi-2-((*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoil)oxi)metil)-2-metilpropano-1,3-diila



[000411] Uma solução de ácido 5-hexinoico (35  $\mu$ L, 35,56 mg, 0,32 mmol), HBTU (83,3 mg, 0,22 mmol) e trietilamina (87  $\mu$ L, 119,7 mg, 0,63 mmol) em DCM anidro (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante ~1 hr ou até o HBTU se ter dissolvido. A mistura foi depois adicionada gota a gota a uma solução de 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-diidroxi-2-((*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropila (WO 2012/139164) (76,6 mg, 0,16 mmol) em DCM anidro (3 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente com a exclusão de luz. Após 4 dias, uma solução de ácido 5-hexinoico (35  $\mu$ L, 35,56 mg, 0,32 mmol), HBTU (83,7 mg, 0,22 mmol), trietilamina (87  $\mu$ L, 119,7 mg, 0,63 mmol) em DCM anidro (2 mL) foi adicionada e agitada durante 3 dias adicionais. A reação foi extinta com ácido cítrico aquoso a 1 M e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi depois lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seguido por salmoura. A fase orgânica foi depois seca sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada, concentrada e seca

*in vacuo*. O resíduo em bruto foi purificado (SiO<sub>2</sub>, MeOH:CHCl<sub>3</sub>, 2:98). O composto do título foi obtido como um óleo incolor límpido (15,7 mg, rendimento de 15 %). ESI-MS: m/z 703 ([M+2Na]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 3H), 5,57 – 5,27 (m, 2H), 4,16 (s l, 1H), 4,08 – 3,88 (m, 7H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,42 (m, 4H), 2,40 – 2,03 (m, 12H), 1,98 (t, *J* = 2,6 Hz, 2H), 1,91 – 1,46 (m, 12H), 1,46 – 1,23 (m, 2H), 1,02 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,63, 172,98, 142,20, 129,70, 129,44, 128,54, 128,53, 125,97, 83,16, 78,92, 74,84, 71,41, 69,50, 65,88, 65,81, 53,05, 51,99, 42,68, 39,22, 38,47, 35,93, 33,68, 32,83, 32,25, 29,78, 27,09, 26,75, 24,93, 23,58, 17,91, 17,26.

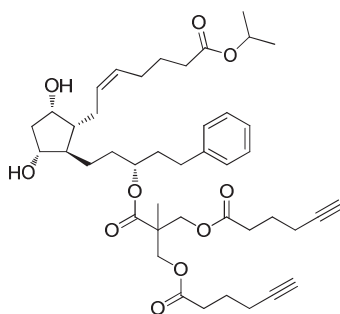
Exemplo 17: 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Diidroxi-2-((*R*)-5-fenil-3-((2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoil)oxi)pentil)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropila



[000412] Uma solução do **exemplo 9** (114,0 mg, 0,23 mmol) em DCM anidro (3 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de ácido 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoico (33,9 mg, 0,25 mmol), DCC (52,9 mg, 0,26 mmol) e DMAP (8,4 mL, 0,07 mmol) em DCM anidro (4 mL) de acordo com o **Método 1b** delineado acima. O resíduo foi dissolvido em metanol (6 mL) e agitado à temperatura ambiente durante 2 dias. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-100 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (56,8 mg, rendimento de 45 %). ESI-MS: m/z 573 ([M+Na]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,09 (m, 3H), 5,54 – 5,32 (m, 2H), 5,13 – 4,90 (m, 2H), 4,28 – 4,15 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 1H), 2,84 – 2,58 (m, 8H), 2,41 – 2,26 (m, 3H), 2,25

– 2,09 (m, 4H), 2,05 (t,  $J = 2,6$  Hz, 2H), 2,00 – 1,61 (m, 10H), 1,53 – 1,27 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,48, 172,09, 141,54, 129,80, 129,19, 128,45, 128,36, 125,98, 78,87, 74,78, 74,71, 70,73, 70,72, 67,68, 52,98, 51,71, 43,30, 42,49, 36,00, 34,04, 32,95, 31,69, 29,43, 26,91, 26,68, 24,92, 21,86, 20,06, 20,02.

Exemplo 18: Bis(hex-5-inoato) de 2-((((*R*)-1-((1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-3,5-diidroxi-2-((*Z*)-7-isopropoxi-7-oxohept-2-en-1-il)ciclopentil)-5-fenilpentan-3-il)oxi)carbonil)-2-metilpropano-1,3-diila

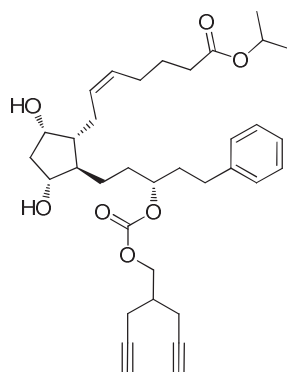


[000413] Uma solução do **exemplo 9** (207,2 mg, 0,42 mmol) em DCM anidro (3 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de ácido 3-(hex-5-inoíloxi)-2-((hex-5-inoíloxi)metil)-2-metilpropanoico (143,0 mg, 0,44 mmol), DCC (99,3 mg, 0,48 mmol) e DMAP (15,2 mL, 0,12 mmol) em DCM anidro (5 mL) de acordo com o **Método 1b** delineado acima. O resíduo foi dissolvido em metanol (6 mL) e agitado à temperatura ambiente durante 24 hrs. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-100 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (104,2 mg, rendimento de 42 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 3H), 5,47 – 5,32 (m, 2H), 5,05 – 4,93 (m, 2H), 4,34 – 4,19 (m, 4H), 4,16 (s l, 1H), 3,88 (s l, 1H), 2,71 – 2,50 (m, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 4H), 2,39 – 2,25 (m, 5H), 2,24 - 2,18 (m, 4H), 2,18 – 2,01 (m, 3H), 1,96 – 1,60 (m, 15H), 1,49 – 1,29 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,56, 172,65, 172,58, 141,34, 129,99, 129,24, 128,65, 128,40, 126,22, 83,18, 78,94, 74,94, 74,74, 69,46, 67,79, 65,52, 53,00, 51,79, 46,49, 42,66, 36,01, 34,15, 32,87, 32,79, 32,77, 31,70, 29,51, 27,01, 26,79, 25,03, 23,55, 23,53, 21,98, 18,16, 17,87.



36,26, 35,85, 34,09, 32,76, 31,76, 29,32, 29,27, 29,07, 26,95, 26,68, 24,96, 21,88, 19,85.

Exemplo 20: 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Diidroxi-2-((*R*)-5-fenil-3-((2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-il)oxi)carbonil)oxi)pentil)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropila

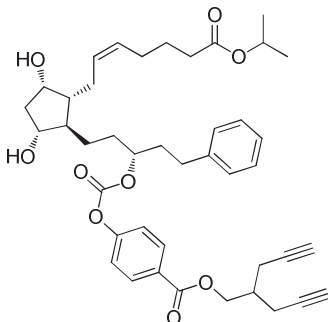


[000415] A uma solução de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ol (716,9 mg, 5,87 mmol) e trifosgênio (877,3 mg, 2,96 mmol) em DCM anidro (10 mL), piridina (0,62 mL, 608,8 mg, 7,70 mmol) foi adicionada de acordo com o **Método 4** delineado acima para dar carbonocloridato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila como um óleo incolor límpido (897,7 mg, rendimento de 83 %).

[000416] A uma solução do **exemplo 9** (82,6 mg, 0,17 mmol) em piridina anidra (3 mL), carbonocloridato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila (68,4 mg, 0,37 mmol) foi adicionado de acordo com o **Método 5** delineado acima. A mistura em bruto foi dissolvida em metanol (5 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O resíduo foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-100 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (21,9 mg, rendimento de 23 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,23 – 7,11 (m, 3H), 5,48 – 5,30 (m, 2H), 4,99 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 6,2, 1,3 Hz, 2H), 4,15 (s l, 1H), 3,91 (s l, 1H), 2,80 – 2,54 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 4H), 2,38 – 2,24 (m, 7H), 2,21 – 2,05 (m, 4H), 2,02 (t, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,00 – 1,75 (m, 5H), 1,75 – 1,61 (m, 4H), 1,55 – 1,24 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,60, 155,07,

141,39, 129,85, 129,31, 128,58, 128,52, 128,44, 126,14, 78,84, 78,68, 74,79, 70,70, 68,50, 67,78, 66,48, 52,99, 51,83, 42,60, 36,45, 35,91, 34,15, 32,85, 31,73, 29,37, 27,02, 26,77, 25,03, 21,96, 21,76, 19,84.

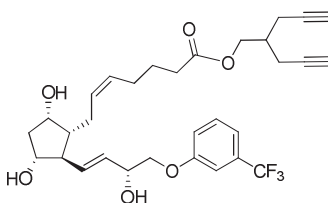
Exemplo 21: 4-((((((R)-1-((1R,2R,3S,5R)-3,5-Diidroxi-2-((Z)-7-isopropoxi-7-oxohept-2-en-1-il)ciclopentil)-5-fenilpentan-3-il)oxi)carbonil)oxi)benzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila



[000417] A uma solução de 4-hidroxibenzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila (660,0 mg, 2,72 mmol) e trifosgênio (423,4 mg, 1,43 mmol) em DCM anidro (15 mL), piridina (0,31 mL, 267,7 mg, 3,64 mmol) foi adicionada de acordo com o **Método 4** delineado acima para dar 4-((clorocarbonil)oxi)benzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila como um óleo incolor límpido (633,0 mg, rendimento de 76 %). À solução do **exemplo 9** (156,3 mg, 0,31 mmol) em piridina anidra (8 mL), ((clorocarbonil)oxi)benzoato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila (296,8 mg, 0,97 mmol) foi adicionado de acordo com o **Método 5** delineado acima. A mistura em bruto foi dissolvida em metanol (5 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O resíduo foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-100 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (102,2 mg, rendimento de 47 %). ESI-MS: m/z 723 ([M+Na]<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 – 7,98 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 5H), 7,24 – 7,08 (m, 3H), 5,50 – 5,32 (m, 2H), 5,00 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,93 – 4,79 (m, 1H), 4,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,89 – 2,63 (m, 2H), 2,48 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 4H), 2,42 – 2,24 (m, 4H), 2,24 – 1,84 (m, 13H), 1,84 – 1,61 (m, 4H), 1,61 – 1,45 (m, 1H), 1,45 – 1,28 (m, 2H), 1,23 (s, 3H),

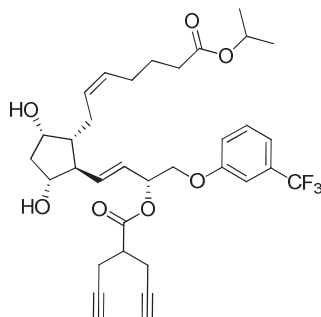
1,21 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,57, 165,56, 154,86, 152,95, 141,18, 131,40, 130,01, 129,25, 128,68, 128,47, 127,77, 126,29, 121,18, 80,09, 78,94, 77,36, 74,84, 70,73, 67,80, 66,00, 53,10, 51,91, 42,71, 36,58, 35,79, 34,15, 32,79, 31,74, 29,42, 27,06, 26,80, 25,04, 21,99, 20,18.

Exemplo 22: 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Diidroxi-2-((*R*,*E*)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-en-1-il)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila



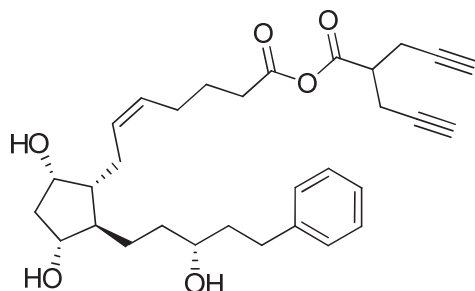
[000418] Uma solução de ácido isento de travoprost (316,5 mg, 0,69 mmol) em THF anidro (10 mL) foi adicionada gota a gota em uma mistura de solução de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ol (97,2 mg, 0,79 mmol), HBTU (288,5 mg, 0,76 mmol) e trietilamina (0,38 mL, 276,3 mg, 2,73 mmol) em DCM anidro (5 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 2** acima. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de MeOH em DCM a 0 %-20 % para dar o composto do título como um óleo viscoso incolor límpido (29,0 mg, rendimento de 7,5 %). ESI-MS:  $m/z$  608 ( $[\text{M}+2\text{Na}]^+$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 5,83 – 5,61 (m, 2H), 5,50 – 5,32 (m, 2H), 4,63 – 4,47 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 4,15 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 3H), 2,78 – 2,46 (m, 2H), 2,46 – 2,25 (m, 8H), 2,25 – 2,04 (m, 11H), 2,01 (t,  $J = 2,6$  Hz, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,48 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,80, 158,77, 135,25, 133,27, 131,91, 130,22, 129,87, 129,43, 129,20, 122,67, 118,22, 118,03 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,8$  Hz), 111,62 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,7$  Hz), 78,25, 73,23, 72,23, 70,85, 70,64, 65,31, 56,20, 50,68, 43,10, 36,38, 33,63, 31,07, 26,74, 25,81, 24,87, 20,00.

Exemplo 23: 7-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Diidroxi-2-((*R*,*E*)-3-((2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoil)oxi)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-en-1-il)ciclopentil)hept-5-enoato de (*Z*)-isopropila



[000419] Uma solução do **exemplo 11** (124,6 mg, 0,22 mmol) em DCM anidro (3 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de ácido 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoico (33,9 mg, 0,25 mmol), DCC (52,9 mg, 0,26 mmol) e DMAP (8,4 mL, 0,07 mmol) em DCM anidro (4 mL) de acordo com o **Método 1b** delineado acima. O resíduo foi dissolvido em metanol (5 mL) e agitado à temperatura ambiente durante 16 h. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-100 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (74,0 mg, rendimento de 54 %). ESI-MS:  $m/z$  663 ( $[M+2Na]^+$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 1H), 5,86 – 5,73 (m, 1H), 5,73 – 5,58 (m, 2H), 5,44 – 5,31 (m, 2H), 4,99 (hept,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,86 (m, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,72 – 2,53 (m, 4H), 2,44 – 2,21 (m, 4H), 2,21 – 2,00 (m, 7H), 1,98 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,48 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173,57, 171,62, 158,67, 137,95, 132,20, 131,87, 130,20, 130,17, 128,94, 125,38, 118,24, 118,03 (q,  $J = 3,7$  Hz), 111,60 (q,  $J = 3,7$  Hz), 78,20, 73,28, 73,12, 69,40, 67,81, 56,35, 50,61, 43,17, 43,00, 34,10, 26,76, 25,84, 24,96, 21,97, 21,96, 20,06, 20,04.

Exemplo 24: Anidrido do ácido (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-diidroxi-2-((R)-3-hidroxi)-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoico-2-prop-2-in-1-il)pent-4-inoico.



[000420] Uma mistura de latanoprost (0,1 g, 0,23 mmol), imidazol (0,157 g, 2,3 mmol) e cloreto de *tert*-butildimetilsilila (0,174 g, 1,15 mmol) em DMF (0,7 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi extinta por adição de ácido cítrico aq a 10 % (2,8 mL). A mistura foi extraída com *tert*-butilmetiléter (3 x 5 mL), a fase orgânica combinada foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> a 10 %, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 % - 20 % para dar 7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Bis(*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropila como um óleo incolor límpido (0,168 g, rendimento de 94 %).

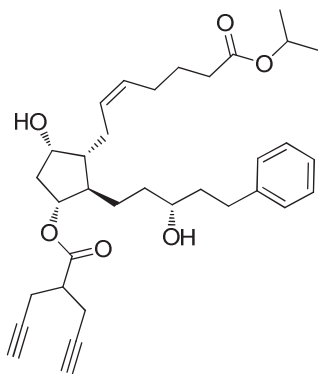
[000421] À solução de latanoprost protegida por tri-TBS (505 mg, 0,652 mmol) em MeOH (10 mL), agitada sob N<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O (1,0 mL) foi adicionada, seguida por LiOH.H<sub>2</sub>O (359 mg, 14,99 mmol). Após agitação ao longo de três dias, a mistura reacional foi extinta com mistura 5:3 de NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado e NaHSO<sub>4</sub> aquoso a 2 M (20 mL), e extraída com EtOAc (20 mL). As fases foram separadas, NaHSO<sub>4</sub> aquoso adicional (2 M, 10 mL) foi adicionado à fase aquosa, e a mistura foi extraída com EtOAc (20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma mistura de NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado e NaHSO<sub>4</sub> aquoso a 2 M (30 mL), secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*, para dar ácido (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((R)-3-((*tert*-

butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoico como um óleo incolor límpido (471 mg, rendimento de 98 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (dt,  $J = 6,5, 1,7$  Hz, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 3H), 5,48 (dt,  $J = 7,7, 7,2$  Hz, 1H), 5,34 (dt,  $J = 10,8, 7,2$  Hz, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 1H), 3,85 – 3,61 (m, 2H), 2,73 – 2,54 (m, 2H), 2,41 – 2,26 (m, 2H), 2,23 – 2,00 (m, 5H), 1,86 – 1,62 (m, 5H), 1,62 – 1,22 (m, 6H), 0,94 – 0,85 (m, 27H), 0,05 (ddd,  $J = 10,9, 6,2, 3,8$  Hz, 18H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,87, 142,84, 130,43, 128,79, 128,48, 128,46, 125,79, 77,36, 77,16, 76,69, 72,88, 72,08, 50,35, 48,56, 44,41, 39,36, 34,06, 33,38, 31,82, 27,71, 26,73, 26,11, 26,03, 25,67, 24,83, 18,33, 18,23, 18,06, -3,91, -4,13, -4,20, -4,22, -4,59, -4,84.

[000422] Uma solução de ácido isento de latanoprost protegido por tri-TBS (1,0 eq) em DCM anidro (4 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de ácido 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoico (1,1 eq.), DCC (1,04 eq.) e DMAP (0,01 eq.) em DCM anidro (4 mL) de acordo com o **Método 1b** delineado acima. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-100 % para dar anidrido de ácido (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fenilpentil)ciclopentil)hept-5-enoico-2-prop-2-in-1-ila)pent-4-inoico.

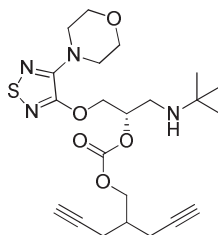
[000423] Uma solução de anidrido de latanoprost tri-TBS (1 eq.) e  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (solução a 1 M em THF, 5,0 eq.) pode ser agitada durante 16 h à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. Uma solução do resíduo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pode ser lavada com ácido cítrico aq a 10 %, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo pode ser purificado por cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-100 % de modo a dar o composto do título.

Exemplo 25 : 7-((1R,2R,3R,5S)-5-Hidroxi-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)-3-((2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoil)oxi)ciclopentil)hept-5-enoato de (Z)-isopropila



[000424] Latanoprost e Novozyme 435 são secos sob vácuo durante 3 h. THF anidro e 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoato de vinila são adicionados. A mistura reacional pode ser aquecida a 64 °C durante 16 h. A reação pode ser extinta com clorofórmio e filtrada. O solvente pode ser depois removido *in vacuo* de modo a dar o composto do título.

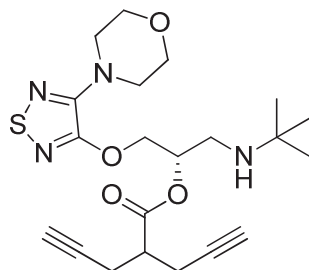
Exemplo 26: (2-(Prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-il)carbonato de (S)-1-(*tert*-butilamino)-3-((4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)propan-2-ila



[000425] A uma solução em agitação de base isenta de timolol (506,0 mg, 1,6 mmol) e trietilamina (0,27 mL, 0,20 mmol) em DCM anidro (5 mL), uma solução de carbonocloridato de 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-in-1-ila (368,4 mg, 2,00 mmol) em DCM anidro (5 mL) foi adicionada gota a gota a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A mistura foi extraída e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e salmoura saturada. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada, concentrada e seca *in vacuo*. O resíduo em bruto foi purificado na cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 %-60 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (206,3 mg, rendimento de 28 %). ESI-MS: m/z 465 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,08 (qd, *J* = 5,9, 3,1 Hz, 1H), 4,62 (ddd, *J* = 18,4, 11,7, 5,0 Hz, 2H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,83 – 3,71 (m, 4H), 3,56

– 3,39 (m, 4H), 2,92 – 2,78 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 4H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,59, 153,32, 149,78, 80,60, 76,54, 70,72, 70,70, 70,02, 68,67, 66,52, 50,32, 47,80, 42,65, 36,32, 28,96, 19,74, 19,73.

Exemplo 27: (S)-1-(*tert*-Butilamino)-3-((4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)propan-2-il-2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoato

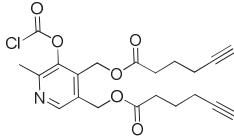
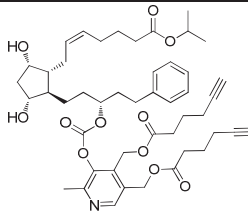
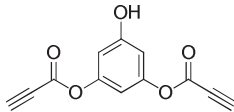
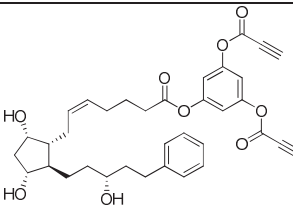
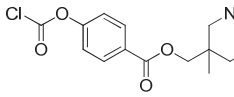
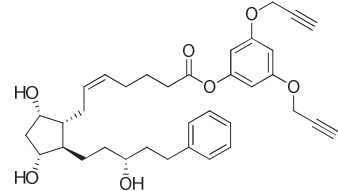


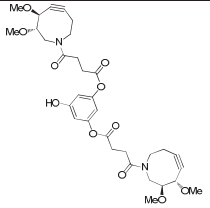
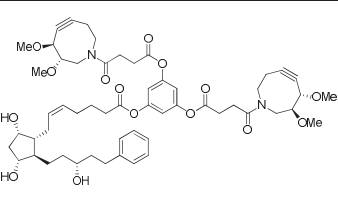
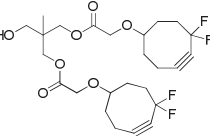
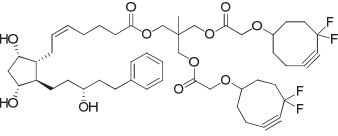
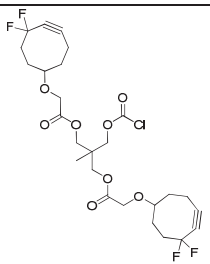
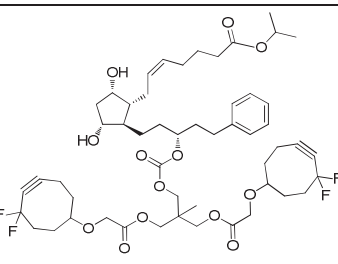
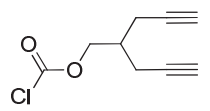
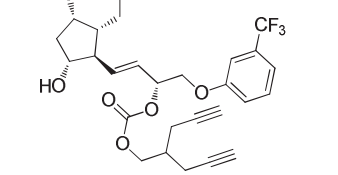
[000426] A uma solução em agitação de base isenta de timolol (1,0 g, 3,16 mmol) em DCM anidro (25 mL), ácido 2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoico (0,4317 g, 3,17 mmol), trietilamina (0,89 mL, 0,647 g, 2,02 mmol) e BOP-Cl (0,8131 g, 3,19 mmol) foram adicionados de acordo com o procedimento delineado no **Método 3**. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia *flash* automatizada usando eluição com gradiente de EtOAc em espírito de pet. a 0 % - 70 % para dar o composto do título como um óleo incolor límpido (0,8145 g, rendimento de 59 %). ESI-MS:  $m/z$  435,3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 2H), 3,87 – 3,73 (m, 4H), 3,57 – 3,41 (m, 4H), 2,85 (t,  $J = 9,5$  Hz, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,72 – 2,53 (m, 4H), 2,02 – 1,91 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,86, 153,52, 149,93, 80,45, 80,41, 73,09, 70,91, 70,80, 70,25, 66,67, 50,92, 47,98, 43,28, 42,84, 28,89, 20,16, 20,04.

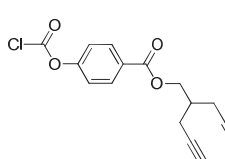
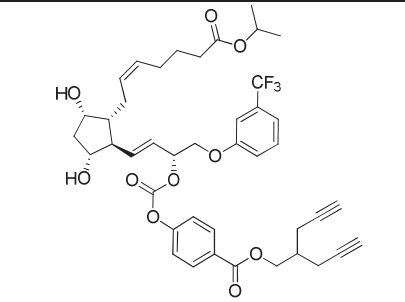
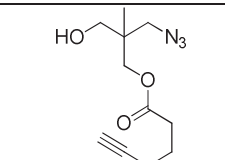
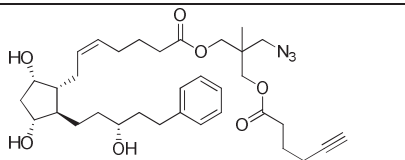
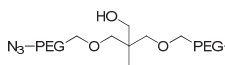
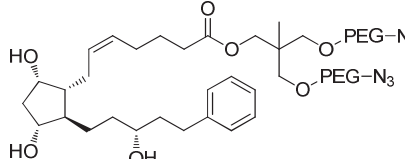
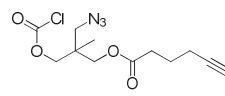
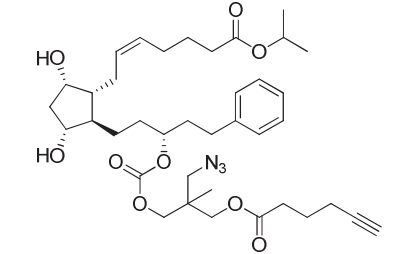
Exemplo 28: (S)-1-(4-(2-(Ciclopropilmetoxi)etil)fenoxi)-3-isopropilamino)propan-2-il-2-(prop-2-in-1-il)pent-4-inoato

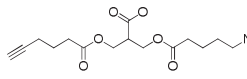
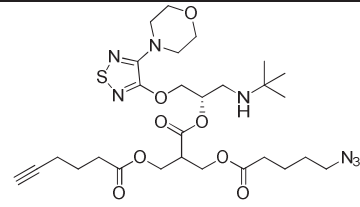
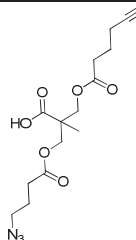
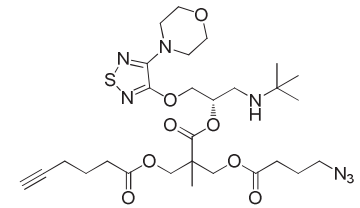
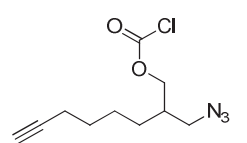
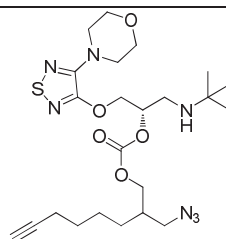


[000428] Usando os procedimentos descritos, os seguintes monômeros mostrados na Tabela 4 podem ser preparados.

| Exemplo | Fármaco | Ponto de Ligação | Ligação   | Precursor de alquino/azida                                                           | Método de Produção | Monômero                                                                              |
|---------|---------|------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 29      | LTP     | 15-OH            | Carbonato |    | Método 5           |    |
| 30      | LTP     | 1-COOH           | Éster     |    | Método 2           |   |
| 31      | LTP     | 15-OH            | Carbonato |  | Método 2           |  |

|    |     |        |           |                                                                                     |          |                                                                                      |
|----|-----|--------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 | LTP | 1-COOH | Éster     |   | Método 2 |   |
| 33 | LTP | 1-COOH | Éster     |   | Método 2 |   |
| 34 | LTP | 15-OH  | Carbonato |   | Método 5 |   |
| 35 | TVP | 15-OH  | Carbonato |  | Método 5 |  |

|    |     |        |           |                                                                                      |          |                                                                                      |
|----|-----|--------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 | TVP | 15-OH  | Carbonato |    | Método 5 |   |
| 37 | LTP | 1-COOH | Éster     |    | Método 2 |   |
| 38 | LTP | 1-COOH | Éster     |    | Método 5 |   |
| 39 | LTP | 15-OH  | Carbonato |  | Método 5 |  |

|    |     |    |           |                                                                                    |                                |                                                                                     |
|----|-----|----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 40 | TIM | OH | Éster     |  | Método 3                       |  |
| 41 | TIM | OH | Éster     |  | Método 3                       |  |
| 42 | TIM | OH | Carbonato |  | Conforme<br>o<br>Exemplo<br>26 |  |

LTP = latanoprost

TVP = travoprost

TIM = timolol

## Preparação de Conjugados Polímero-Agente Bioativo

### Preparação de Comonômeros

#### Métodos de Comonômeros

#### Método 6: Reação de álcoois com isocianatos

[000429] A uma solução de monômero de isocianato (1 eq.) em solvente anidro são adicionados o derivado de álcool (>2 eq.) e dilaurato de dibutilestanho (cat., ~0,05 eq.). A reação é agitada à ta sob uma atmosfera de árgon durante 24 h ou até a reação estar completa. A mistura é concentrada *in vacuo* para originar o produto desejado.

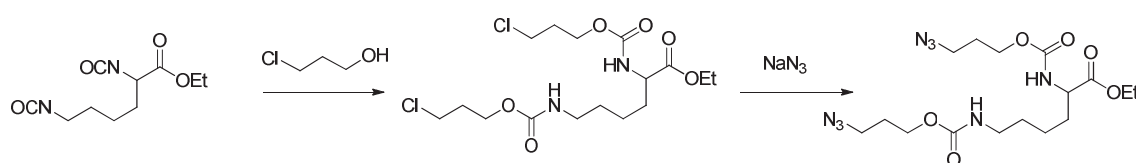
#### Método 7: Azidação de haletos de alquila, tosilatos de alquila ou mesilatos de alquila

[000430] A uma solução de haleto/tosilato/mesilato de alquila (1 eq.) em DMF anidro é adicionado NaN<sub>3</sub> (5 eq.) e a mistura reacional agitada a 60 °C durante 24 h ou até a reação estar completa. O precipitado resultante foi removido através de filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo resultante é lavado com DCM e filtrado antes de concentração *in vacuo* para dar o produto desejado.

#### Método 8: Reação de cloretos de ácido com álcoois ou aminas

[000431] A uma solução de cloreto de ácido (1 eq.) em solvente anidro a 0 °C é adicionado um excesso do álcool ou amina relevante (≥ 2 eq.), DMAP e uma base de amina apropriada. Se permite que a solução aqueça gradualmente até à ta e é agitada durante 48 h ou até a reação estar completa. A mistura reacional em bruto é lavada (NaHCO<sub>3</sub> a 0,1 M, seguido por HCl a 0,1 M), seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida.

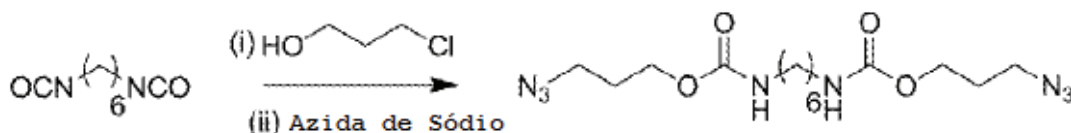
Exemplo 43: Síntese de 2,6-Bis(((3-azidopropoxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila



[000432] 2,6-Diisocianatohexanoato de etila (ELDI) (1,00 g, 4,42 mmol) e 3-cloro-1-propanol (1,04 g, 11,1 mmol) em DCM anidro (10 mL) foram reagidos na presença de uma quantidade catalítica de dilaurato de dibutilestanho de acordo com o procedimento descrito no **Método 6** acima para originar 2,6-bis(((3-cloropropoxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila como um óleo límpido (1,37 g, 3,30 mmol, 75 %).

[000433] Uma solução de 2,6-bis(((3-cloropropoxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila (1,37 g, 3,31 mmol) e  $\text{NaN}_3$  (1,07 g, 16,5 mmol) em DMF (20 mL) foi reagida de acordo com o procedimento delineado no **Método 7** acima para dar 2,6-bis(((3-azidopropoxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila como um óleo (1,33 g, 3,10 mmol, 94 %).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $d_7$ - $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1,28 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,39-1,72 (m, 6H), 1,81-1,93 (m, 4H), 3,15 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,36 (q, 4H, J = 6,4 Hz), 4,13-4,23 (m, 6H), 4,29-4,34 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

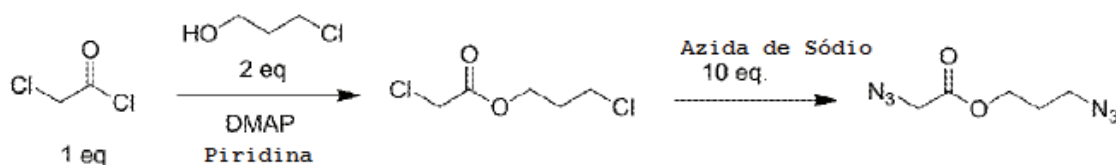
Exemplo 44: Síntese de Hexano-1,6-diildicarbamato de bis(3-azidopropil)



[000434] 1,6-Diisocianatohexano (HDI) (2,00 g, 11,9 mmol) e 3-cloro-1-propanol (4,50 g, 47,5 mmol) em DCM anidro (20 mL) foram reagidos na presença de uma quantidade catalítica de dilaurato de dibutilestanho de acordo com o procedimento descrito no **Método 6** acima para originar hexano-1,6-dioldicarbamato de bis(3-cloropropil) como um óleo límpido (4,20 g, 11,8 mmol, 99 %). Uma solução de hexano-1,6-diildicarbamato de bis(3-cloropropil) (4,20 g, 11,8 mmol) e  $\text{NaN}_3$  em DMF (20mL) foi reagida de acordo com o procedimento delineado no **Método 7** acima de hexano-1,6-diildicarbamato de bis(3-azidopropil) como um sólido branco (3,86 g, 10,4 mmol, 88 %).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $d_7$ - $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1,32-1,35 (m, 4H), 1,48-

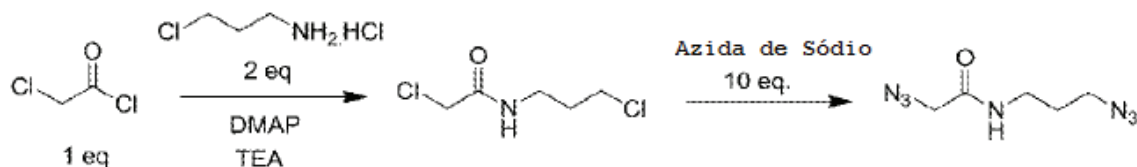
1,52 (m, 4H), 1,85 (p, 4H, 6,8 Hz), 3,14 (q, 4H, J = 6,8 Hz), 3,36 (t, 4H, J = 6,4 Hz), 4,19 (t, 4H, J = 6,0 Hz), 4,68 (t, 1H, J = 0,8 Hz).

Exemplo 45: Síntese de 2-azidoacetato de 3-azidopropila



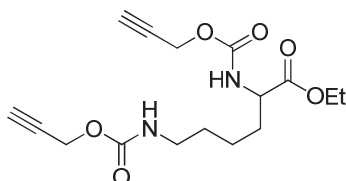
[000435] Cloreto de cloroacetila (2,00 g, 17,7 mmol) foi reagido com 3-cloro-1-propanol (3,35 g, 35,4 mmol), DMAP e piridina (2,10 g, 26,5 mmol) em DCM (15 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 8** acima. O material em bruto foi purificado por destilação bulbo a bulbo (65 °C/0,5 Mbar) para originar 2-cloroacetato de 3-cloropropila como um óleo límpido (1,10 g, 6,43 mmol, 36 %). Uma solução de 2-cloroacetato de 3-cloropropila (1,10 g, 6,43 mmol) e NaN<sub>3</sub> (4,18 g, 64,3 mmol) em DMF (20 mL) foi reagida de acordo com o procedimento geral delineado no **Método 7** acima para dar o produto desejado 2-azidoacetato de 3-azidopropila.

Exemplo 46: Síntese de 2-azido-*N*-(3-azidopropil)acetamida



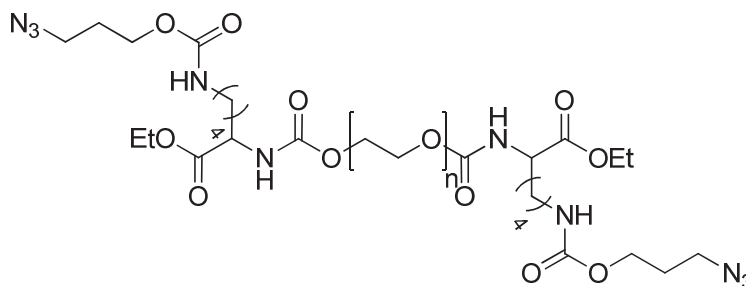
[000436] Cloreto de cloroacetila (1,00 g, 8,85 mmol) foi reagido com hidrocloreto de 3-cloro-1-propan-1-amina (2,30 g, 17,7 mmol), DMAP (54,1 mg, 0,443 mmol) e trietilamina (2,69 g, 26,6 mmol) em DCM (10 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 8** acima para originar 2-cloro-*N*-(3-cloropropil)acetamida como um óleo límpido (0,381 g, 2,24 mmol, 25 %). Uma solução de 2-cloro-*N*-(3-cloropropil)acetamida (0,381 g, 2,24 mmol) e NaN<sub>3</sub> (1,45 g, 22,4 mmol) em DMF (10 mL) foi reagida de acordo com o procedimento geral delineado no **Método 7** acima para dar o produto desejado 2-azido-*N*-(3-azidopropil)acetamida como um óleo marrom (0,215 g, 1,17 mmol, 52 %) <sup>1</sup>H RMN (400MHz, *d*<sub>1</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1,77 (p, 2H, J = 6,4 Hz), 3,37 (m, 4H), 3,98 (s, 2H).

Exemplo 47: Síntese de 2,6-Bis(((prop-2-in-1-iloxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila



[000437] 2,6-Diisocianato-hexanoato de etila (ELDI) (1,00 g, 4,42 mmol) e álcool de propargila (0,620 g, 11,0 mmol) em DCM anidro (10 mL) foram reagidos na presença de uma quantidade catalítica de dilaurato de dibutilestanho de acordo com o procedimento descrito no **Método 6** acima. A solução foi passada através de uma coluna de óxido de alumínio antes de concentração sob pressão reduzida para originar 2,6-bis(((prop-2-in-1-iloxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila como um óleo límpido (1,24 g, 3,66 mmol, 83 %).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $d_1$ -CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,39-1,83 (m, 6H), 2,45-2,48 (m, 2H), 3,15 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,36 (q, 4H, J = 6,4 Hz), 4,16 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,65-4,68 (m, 4H), 4,94 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz)

Exemplo 48: Comonômero de diazida de PEG3000-dilisina

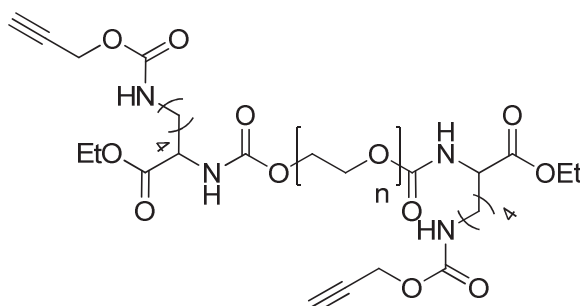


[000438] Uma mistura de 2,6-diisocianato-hexanoato de etila (ELDI) (1,51 g, 6,67 mmol) e PEG3000 (2,0 g, 0,67 mmol) em DCM anidro (25 mL) foi reagida de acordo com o procedimento delineado no **Método 6**. O material em bruto foi precipitado várias vezes em Et<sub>2</sub>O e seco *in vacuo* para dar um produto de dicarbamato de PEG3000-dilisina como um sólido branco (1,8 g). A análise de  $^1\text{H}$  NMR e MALDI-TOF mostrou incorporação quantitativa de ELDI em ambas as extremidades de PEG3000.

[000439] O intermediário acima (0,726 g, 0,210 mmol) foi tratado com 3-cloropropanol (0,199 g, 2,10 mmol) em DCM anidro (50 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 6**. O material em bruto foi precipitado várias vezes em Et<sub>2</sub>O e seco *in vacuo* para dar o intermediário de PEG3000-dicloropropanol de dilisina como um sólido branco (0,710 g). A análise de <sup>1</sup>H NMR e MALDI-TOF confirmou as modificações dos grupos terminais.

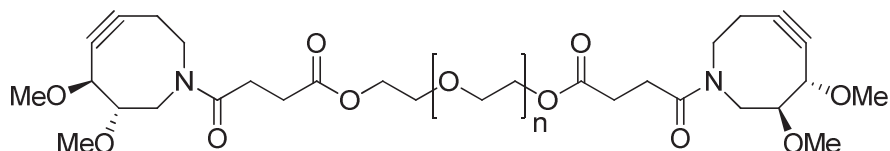
[000440] O intermediário de dicloro acima (0,710 g, 0,223 mmol) foi tratado com NaN<sub>3</sub> (0,31 mg, 4,76 mmol) em DMF (20 mL) de acordo com o procedimento delineado no **Método 7**. O material em bruto foi precipitado várias vezes em Et<sub>2</sub>O e seco *in vacuo* para dar o produto de tetracarbamato de diazida de PEG3000-dilisina como um sólido branco (0,539 g). A análise de <sup>1</sup>H NMR e MALDI-TOF confirmou as modificações dos grupos terminais.

Exemplo 49: Síntese de comonômero de dipropargilade PEG3000-dilisina



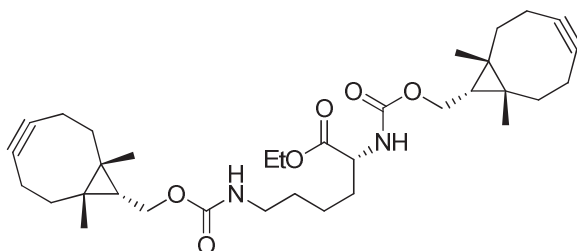
[000441] Uma mistura do derivado de diisocianato de PEG3000-dilisina descrito no Exemplo 48 (1,0 g, 0,29 mmol) e álcool de propargila (0,162 g, 2,89 mmol) em DCM anidro (50 mL) foi reagida de acordo com o procedimento delineado no **Método 6**. O material em bruto foi precipitado várias vezes em Et<sub>2</sub>O e seco *in vacuo* para dar o produto de tetracarbamato de dipropargila de PEG3000-dilisina como um sólido branco (0,486 g). A análise de MALDI-TOF confirmou as modificações dos grupos terminais.

Exemplo 50: Preparação de Bis(4-((3S,4S)-(3,4-dimetoxi)azaciclooct-5-in-1-il)-4-oxobutanoato) de poli(etilenoglicol).



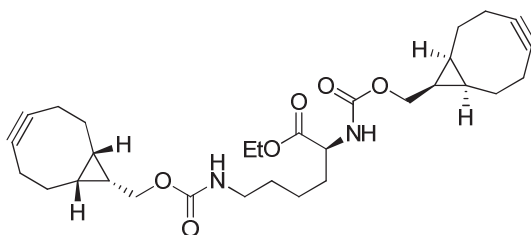
[000442] DCC (2,2 eq) pode ser adicionado a uma solução de polietileno glicol (1 eq), ácido 4-((3S,4S)-(3,4-dimetoxi)azaciclooct-5-in-1-il)-4-oxobutanoico (2,5 eq) e DMAP (0,1 eq) em DCM em um procedimento análogo àquele descrito no **Método 1a**. A precipitação do material em bruto pode proporcionar o composto do título bis(4-((3S,4S)-(3,4-dimetoxi)azaciclooct-5-in-1-il)-4-oxobutanoato) de poli(etilenoglicol)

Exemplo 51: Preparação de 2,6-Bis((((1R,8S,9r)-1,8-dimetilbiciclo[6.1.0]non-4-in-9-il)metoxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila.



[000443] Uma solução de 2,6-diisocianato hexanoato de (S)-etila (1 eq), ((1R,8S,9r)-1,8-dimetilbiciclo[6.1.0]non-4-in-9-il)metanol (2,2 eq) e dilaurato de dibutilestanho (catalítico, ~0,05 eq.) em DCM anidro pode ser reagida de acordo com o procedimento delineado no **Método 6**. O solvente pode ser removido sob pressão reduzida e a cromatografia *flash* do material em bruto pode proporcionar o composto do título.

Exemplo 52: Preparação de 2,6-Bis((((1R,8S,9s)-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi)carbonil)amino)hexanoato de (S)-etila.



[000444] Uma solução de 2,6-diisocianato hexanoato de (S)-etila (1 eq), (1R,8S,9s)-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetanol (2,2 eq) e dilaurato de

dibutilestanho (catalítico, ~0,05 eq.) em DCM anidro pode ser reagida de acordo com o procedimento delineado no **Método 6**. O solvente pode ser removido sob pressão reduzida e a cromatografia *flash* do material em bruto pode proporcionar o composto do título.

### **Síntese de Polímeros**

#### **Método 9: Reação *click* catalisada por cobre**

(a) **Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado dialquino-agente bioativo.**

[000445] O monômero de conjugado dialquino-agente bioativo (1 eq.) e um comonômero de diazida (1 eq.) são dissolvidos no solvente de escolha. A solução é purgada com argônio durante 30 minutos antes de brometo de cobre (II) ( $\text{CuBr}_2$ ) (0,05 mol eq.), PMDETA (0,05 eq. de mol) e ascorbato de sódio (0,15 eq. de mol) serem adicionados à solução. A mistura heterogênea é vigorosamente agitada durante a noite sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional é depois passada através de uma coluna de alumina básica para remover o catalisador de  $\text{CuBr}_2$ , e depois concentrada *in vacuo* antes de ser precipitada várias vezes em quantidade em excesso de éter de dietila para originar o polímero desejado como sólidos. Os conjugados polímero-agente bioativo são analisados por  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR e GPC.

(b) **Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado diazida-agente bioativo.**

[000446] O monômero de conjugado diazida-agente bioativo (1 eq.) e um comonômero de dialquino (1 eq.) são dissolvidos no solvente de escolha. A solução é purgada com argônio durante 30 minutos antes de brometo de cobre (II) ( $\text{CuBr}_2$ ) (0,05 mol eq.), PMDETA (0,05 eq. de mol) e ascorbato de sódio (0,15 eq. de mol) serem adicionados à solução. A mistura heterogênea é vigorosamente agitada durante a noite à temperatura ambiente até consumo completo dos materiais de início, como indicado por TLC. A mistura é diluída com água e qualquer precipitado que se forma é coletado. A purificação do produto por

precipitação a partir de DMF, e purificação adicional em Sephadex LH-20, dá o conjugado polímero-agente bioativo do título. Os conjugados polímero-agente bioativo são analisados por IR,  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR e GPC

(c) Conjugado de polímero *click* linear preparado com monômero de conjugado dialquino-agente bioativo com aditivos.

[000447] O monômero de conjugado dialquino-agente bioativo e comonômero 1 e comonômero 2 de diazida são dissolvidos no solvente de escolha enquanto se mantém uma razão equimolar entre o número de unidades de alquino e unidades de azida. A solução é purgada com argon durante 30 minutos antes de brometo de cobre (II) ( $\text{CuBr}_2$ ) (0,05 mol eq.), PMDETA (0,05 eq. de mol) e ascorbato de sódio (0,15 eq. de mol) serem adicionados à solução. A mistura heterogênea é agitada durante a noite sob atmosfera de argon e à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional é depois passada através de uma coluna de alumina básica para remover o catalisador de  $\text{CuBr}_2$ , e depois concentrada *in vacuo* antes de ser precipitada várias vezes em excesso de éter de dietila para originar o polímero desejado um sólido. Os conjugados polímero-agente bioativo são analisados por  $^1\text{H}$  NMR e GPC.

(d) Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado alquino-azida-agente bioativo (somente monômero de fármaco).

[000448] O monômero de conjugado alquino-azida-agente bioativo (1 eq.) é dissolvido no solvente de escolha. A solução é purgada com argon durante 30 minutos antes de brometo de cobre (II) ( $\text{CuBr}_2$ ) (0,05 mol eq.), PMDETA (0,05 eq. de mol) e ascorbato de sódio (0,15 eq. de mol) serem adicionados à solução. A mistura heterogênea é vigorosamente agitada durante a noite até consumo completo dos materiais de início, como indicado por TLC. A mistura é diluída com água e qualquer precipitado que se forma é coletado. A purificação do produto por precipitação a partir de DMF, e purificação adicional em Sephadex LH-20, dá o

conjugado polímero-agente bioativo do título. Os conjugados polímero-agente bioativo são analisados por IR,  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR e GPC

(e) Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado alquino-azida-agente bioativo (e comonômero).

[000449] O monômero de conjugado alquino-diazida-agente bioativo (1 eq.) e um comonômero de alquino-diazida (1 eq.) são dissolvidos no solvente de escolha. A solução é purgada com argon durante 30 minutos antes de brometo de cobre (II) ( $\text{CuBr}_2$ ) (0,05 mol eq.), PMDETA (0,05 eq. de mol) e ascorbato de sódio (0,15 eq. de mol) serem adicionados à solução. A mistura heterogênea é vigorosamente agitada durante a noite até consumo completo dos materiais de início, como indicado por TLC. A mistura é diluída com água e qualquer precipitado que se forma é coletado. A purificação do produto por precipitação a partir de DMF, e purificação adicional em Sephadex LH-20, dá o conjugado polímero-agente bioativo do título. Os conjugados polímero-agente bioativo são analisados por IR,  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR e GPC.

Método 10: Reação Click catalisada por rutênio

[000450] Os polímeros contendo 1,2,3-triazol dissubstituído em 1,5 podem ser formados usando um procedimento descrito em Zhang *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (46), pp 15998–15999.

a) Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado dialquino-agente bioativo.

[000451] O monômero de conjugado dialquino-agente bioativo (1 eq.), um comonômero de diazida (1 eq.) e  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  são dissolvidos no solvente de escolha (benzeno, THF, DMF ou dioxano) e se permite que agitem a 60-80 °C até a reação estar completa. O progresso da reação é monitorizado por  $^1\text{H}$  NMR ou TLC. A mistura é diluída com água e qualquer precipitado que se forma é coletado. A purificação do produto por precipitação a partir de éter de dietila, e purificação adicional em Sephadex LH-20, dá o conjugado polímero-agente bioativo do título. Os conjugados

polímero-agente bioativo são analisados por IR,  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR e GPC.

b) Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado diazida-agente bioativo

[000452] O monômero de conjugado diazida-agente bioativo (1 eq.), um comonômero de dialquino (1 eq.) e  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  são dissolvidos no solvente de escolha (benzeno, THF, DMF ou dioxano) e se permite que agitem a 60-80 °C até a reação estar completa. O progresso da reação é monitorizado por  $^1\text{H}$  NMR ou TLC. A mistura é diluída com água e qualquer precipitado que se forma é coletado. A purificação do produto por precipitação a partir de éter de dietila, e purificação adicional em Sephadex LH-20, dá o conjugado polímero-agente bioativo do título. Os conjugados polímero-agente bioativo são analisados por IR,  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR e GPC.

(c) Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado azida-alquino-agente bioativo

[000453] O monômero de conjugado diazida-alquino-agente bioativo e  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  são dissolvidos no solvente de escolha (benzeno, THF, DMF ou dioxano) e se permite que agitem a 60-80 °C até a reação estar completa. O progresso da reação é monitorizado por  $^1\text{H}$  NMR ou TLC. A mistura é diluída com água e qualquer precipitado que se forma é coletado. A purificação do produto por precipitação a partir de éter de dietila, e purificação adicional em Sephadex LH-20, dá o conjugado polímero-agente bioativo do título. Os conjugados polímero-agente bioativo são analisados por IR,  $^1\text{H}$  NMR e  $^{13}\text{C}$  NMR e GPC.

Método 11: Cicloadição de Azida-Alquino Promovida por Tensão

(a) Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado dicitcloalquino-agente bioativo e comonômero de diazida

[000454] O substrato de monômero de conjugado dicitcloalquino-agente bioativo e o substrato de monômero de diazida podem ser separadamente dissolvidos em um solvente ( $\text{CH}_3\text{CN}$  ou DMF) e misturados em uma razão

1:1. A mistura reacional pode ser agitada durante 12 h à temperatura ambiente. A mistura pode ser diluída com água e qualquer precipitado que se forma coletado. A purificação do produto por precipitação a partir de DMF e éter de dietila e purificação adicional em Sephadex LH-20 darão o conjugado polímero-agente bioativo do título.

(b) Conjugado de polímero preparado com monômero de conjugado diazida-agente bioativo e comonômero de dialquino (ciclooctino)

[000455] Um monômero de conjugado diazida-agente bioativo e um comonômero de dicicloalquino podem ser separadamente dissolvidos em solvente ( $\text{CH}_3\text{CN}$  ou DMF) e reagidos usando o mesmo procedimento como descrito para o Método 12 a)

[000456] Usando os métodos acima, os seguintes polímeros na Tabela 5 foram preparados.

Tabela 5. Exemplos de Polímeros *Click*

| Exemplo |  | Fármaco | Fármaco-<br>monômero 1<br>(mg) | Fármaco-<br>monômero 2<br>(mg) | Comonômero<br>1 (mg)        | Comonômero<br>2 (mg)               | Método de<br>Produção<br>(solvente) | Caracterização                                     |
|---------|--|---------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 53      |  | LTP     | 13<br>(23)                     | -                              | ELDN <sub>3</sub><br>(14,1) |                                    | 9(a)<br>(DMF)                       | Mw = 24,5 kDa, PDI<br>= 1,33<br>sólido (25 mg)     |
| 54      |  | LTP     | 12<br>(108)                    | -                              | ELDN <sub>3</sub><br>(87,4) |                                    | 9(a)<br>(DMF)                       | Mw = 36,5 kDa, PDI<br>= 1,57, sólido (101,9<br>mg) |
| 55      |  | LTP     | 12<br>(108)                    | -                              | ELDN <sub>3</sub><br>(78,6) | PEG3000 diN <sub>3</sub><br>(65,5) | 9(a)<br>(DMF)                       | Mw = 36,2 kDa,<br>PDI = 1,61 sólido<br>(137,1 mg)  |
| 56      |  | LTP     | 13<br>(113)                    | -                              | ELDN <sub>3</sub><br>(69,8) |                                    | 9(a)<br>(DMF)                       | Mw = 72,3 kDa, PDI<br>= 2,20<br>Sólido<br>(151 mg) |
| 57      |  | LTP     | 17<br>(100)                    | -                              | ELDN <sub>3</sub><br>(72,7) |                                    | 9(a)<br>(DMF)                       | Mw = 14,7 kDa, PDI<br>= 1,39<br>espuma (106 mg)    |
| 58      |  | LTP     | 17<br>(100)                    | -                              | ELDN <sub>3</sub><br>(65,4) | PEG3000 diN <sub>3</sub><br>(54,4) | 9(b)<br>(DMF)                       | Mw = 35,5 kDa, PDI<br>= 1,14 sólido (150<br>mg)    |

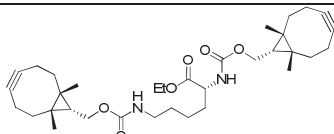
|    |  |     |                      |   |                             |                                  |               |                                                                |
|----|--|-----|----------------------|---|-----------------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------|
| 59 |  | LTP | <b>13</b><br>(150)   | - | ELDN <sub>3</sub><br>(91,9) |                                  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 71,3 kDa, PDI<br>= 2,29 espuma (211<br>mg)                |
| 60 |  | LTP | <b>12</b><br>(101,4) | - | ELDN <sub>3</sub><br>(73,8) | PEG400diN <sub>3</sub><br>(9,92) | 9(b)<br>(DMF) | Mw = 13,9 kDa, PDI<br>= 1,32<br>espuma                         |
| 61 |  | LTP | <b>12</b><br>(100,7) | - | ELDN <sub>3</sub><br>(40,7) | PEG400diN <sub>3</sub><br>(49,2) | 9(b)<br>(DMF) | Mw = 26,9 kDa, PDI<br>= 1,65<br>espuma                         |
| 62 |  | LTP | <b>12</b><br>(94,8)  | - | HDN <sub>3</sub><br>(71,0)  |                                  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 37,7 kDa, PDI<br>= 1,83<br>espuma                         |
| 63 |  | LTP | <b>19</b><br>(100)   | - | ELDN <sub>3</sub><br>(62,8) |                                  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 6,85 kDa, PDI<br>= 1,10<br>sólido                         |
| 64 |  | LTP | <b>14</b><br>(88,5)  | - | --                          | PEG400diN <sub>3</sub><br>(69,6) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 13,9 kDa, PDI<br>= 1,32<br>sólido pegajoso<br>verde-claro |
| 65 |  | LTP | <b>17</b><br>(96)    | - |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(84,4) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 15,5 kDa, PDI<br>= 1,37<br>sólido                         |

|    |  |                  |                     |                                                       |                             |                                  |               |                                        |
|----|--|------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------------|
| 66 |  | LTP              | <b>20</b><br>(51,5) | -                                                     |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(42,9) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 27,4 kDa, PDI<br>= 1,67<br>sólido |
| 67 |  | LTP              | <b>21</b><br>(83,4) | -                                                     |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(57,6) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 28,1 kDa, PDI<br>= 1,68<br>sólido |
| 68 |  | LTP              | <b>18</b><br>(78,2) | -                                                     |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(51,4) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 20,6 kDa, PDI<br>= 1,48<br>sólido |
| 69 |  | LTP e<br>Timolol | <b>13</b><br>(52,5) | Tim-O-<br>carbonato-<br>dialquino <b>26</b><br>(37,3) |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(77,8) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 18,0 kDa, PDI<br>= 1,42<br>sólido |
| 70 |  | LTP              | <b>13</b><br>(82,9) | -                                                     |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(61,5) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 21,3 kDa, PDI<br>= 1,51<br>sólido |
| 71 |  | TVP              | <b>23</b><br>(70)   | -                                                     |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(54,7) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 21,3 kDa, PDI<br>= 1,52<br>sólido |
| 72 |  | LTP              | <b>15</b><br>(68,2) | -                                                     |                             | PEG400diN <sub>3</sub><br>(45,2) | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 21,5 kDa, PDI<br>= 1,51<br>sólido |
| 73 |  | Timolol          | <b>27</b><br>(100)  | -                                                     | ELDN <sub>3</sub><br>(98,6) |                                  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 26,9 kDa, PDI<br>= 1,64           |
| 74 |  | LTP              | <b>14</b><br>(100)  | -                                                     | ELDN <sub>3</sub><br>(69,7) |                                  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 51,3 kDa, PDI<br>= 2,00           |

|    |  |                  |                     |                                               |                             |  |               |                                        |
|----|--|------------------|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|--|---------------|----------------------------------------|
| 75 |  | LTP e<br>Timolol | <b>18</b><br>(55,3) | Tim-O-éster-<br>dialquino <b>27</b><br>(32,6) | ELDN <sub>3</sub><br>(64,3) |  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 9,83 kDa, PDI<br>= 1,15           |
| 76 |  | LTP              | <b>14</b><br>(100)  | -                                             | HDN <sub>3</sub><br>(60,3)  |  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 84,1 kDa, PDI<br>= 2,09           |
| 77 |  | Timolol          | <b>26</b><br>(144)  | -                                             | ELDN <sub>3</sub><br>(124)  |  | 9(a)<br>(DMF) | Mw = 36,5k Da, PDI<br>= 1,20<br>espuma |

[000457] Usando os métodos acima, os seguintes polímeros podem ser também preparados.

| Exempl<br>o | Fármac<br>o | Conjuga<br>do<br>fármaco-<br>monôme<br>ro | Comonômero 1 | Comonômer<br>o 2         | Método<br>de<br>Síntese<br>(solvent<br>e) |
|-------------|-------------|-------------------------------------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| 78          | LTP         | 12                                        |              | -                        | 9(a)<br>(DMF)                             |
| 79          | LTP         | 12                                        |              | -                        | 10(a)<br>(DMF)                            |
| 80          | LTP         | 18                                        |              | -                        | 10(a)<br>(DMF)                            |
| 81          | LTP         | 38                                        |              | -                        | 9(b)<br>(DMF)                             |
| 82          | LTP         | 38                                        |              | -                        | 10(b)<br>(DMF)                            |
| 83          | LTP         | 12                                        |              | PEG3000 diN <sub>3</sub> | 9(c)<br>(DMF)                             |
| 84          | LTP         | 37                                        |              | -                        | 9(e)<br>(DMF)                             |
| 85          | LTP         | 37                                        | -            | -                        | 9(d)<br>(DMF)                             |
| 86          | LTP         | 37                                        |              | -                        | 9(e)<br>(DMF)                             |
| 87          | TIM<br>LTP  | 40                                        | 37           | -                        | 9(e)<br>(DMF)                             |
| 88          | TVP         | 22                                        | 43           | -                        | 9(a)<br>(DMF)                             |
| 89          | TVP         | 23                                        | 43           | -                        | 9(a)<br>(DMF)                             |
| 90          | TVP         | 35                                        | 43           | -                        | 9(a)<br>(DMF)                             |
| 91          | LTP         | 33                                        | 43           | -                        | 11(a)<br>(DMF)                            |
| 92          | LTP         | 34                                        | 43           | -                        | 11(a)<br>(DMF)                            |
| 93          | LTP         | 38                                        |              | -                        | 11(b)<br>(DMF)                            |

|    |     |    |                                                                                    |   |                |
|----|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|
| 94 | LTP | 31 |  | - | 11(b)<br>(DMF) |
|----|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|

#### Método de Liberação de Fármaco

[000458] Amostras de polímero foram testadas quanto à liberação de fármacos *in vitro* seguindo orientações recomendadas pela International Organisation of Standardisation. As amostras foram colocadas em uma malha de fios moldada em uma forma de M e suspensas em tampão fosfato isotônico (IPB) pH 7,4 ou pH 8,4 (Tabela 1), e agitadas a 37 °C. Alíquotas da solução receptora foram coletadas em pontos temporais predeterminados até o fármaco ter desaparecido do polímero.

[000459] A quantidade de fármaco nas alíquotas foi quantificada por cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC) de fase reversa acoplada a detecção de UV. Os analitos foram separados em uma coluna C18 com uma mistura solvente de acetonitrila e tampão fosfato (Latanoprost: acetonitrila e tampão fosfato pH 2,5, Ácido isento de latanoprost: acetonitrila e tampão fosfato pH 5,0) ou acetonitrila e água com trietilamina e ácido fosfórico (Timolol). A taxa de liberação de fármaco a partir de vários polímeros é mostrada na Tabela 6. É antecipado que os outros conjugados polímero-fármaco da invenção liberarão fármaco de um modo similar.

**Tabela 6. Liberação de fármaco a partir de polímeros.**

| Exemplo no. | pH do tampão para estudo de liberação | Estudo de liberação         |                                                     |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
|             |                                       | Fármaco                     | Taxa [ $\mu\text{g}/10 \text{ mg}/24 \text{ hrs}$ ] |
| 54          | 7,4                                   | Ácido isento                | 0,59                                                |
|             | 8,4                                   | de latanoprost              | 2,10                                                |
| 55          | 7,4                                   | Ácido isento                | 1,91                                                |
|             | 8,4                                   | de latanoprost              | 4,91                                                |
| 56          | 7,4                                   | Ácido isento de latanoprost | 0,85                                                |
| 60          | 7,4                                   | Ácido isento de latanoprost | 2,27                                                |
| 61          | 7,4                                   | Ácido isento de latanoprost | 5,05                                                |
| 62          | 7,4                                   | Ácido isento de latanoprost | 1,68                                                |
| 77          | 7,4                                   | Timolol                     | 1527                                                |

|    |     |                |        |
|----|-----|----------------|--------|
| 64 | 7,4 | Ácido isento   | 58,73  |
|    | 8,4 | de latanoprost | 135,23 |
| 67 | 8,4 | Latanoprost    | 1,55   |
| 70 | 7,4 | Ácido isento   | 16,48  |
|    | 8,4 | de latanoprost | 47,51  |
| 72 | 7,4 | Ácido isento   | 36,37  |
|    |     | de latanoprost |        |

[000460] É para ser entendido que várias outras modificações e/ou alterações podem ser feitas sem sair do espírito da presente invenção como delineado aqui.

[000461] Ao longo desta especificação e das reivindicações que se seguem, a não ser que o contexto requiera de outro modo, a palavra "compreendem", e variações tais como "compreende" e "compreendendo", será entendida como implicando a inclusão de um número inteiro ou passo ou grupo de números inteiros ou passos apresentados mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou passo ou grupo de números inteiros ou passos.

[000462] A referência em esta especificação a qualquer publicação prévia (ou informação derivada dela), ou a qualquer assunto que seja conhecido, não é, e não deve ser tomada como, um reconhecimento ou admissão ou qualquer forma de sugestão de que a publicação prévia (ou informação derivada dela) ou assunto conhecido forma parte do conhecimento geral comum na área de esforço à qual esta especificação se relaciona.

## REIVINDICAÇÕES

1. Conjugado de polímero-agente bioativo caracterizado por compreender:

uma estrutura principal de polímero compreendendo uma pluralidade de frações de triazol; e

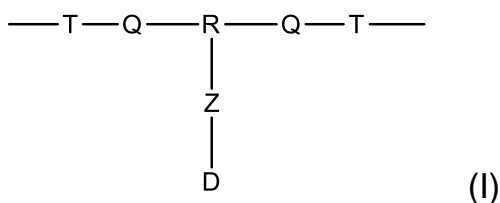
uma pluralidade de agentes bioativos liberáveis covalentemente ligados à e pendentos da estrutura principal de polímero,

em que os agentes bioativos são selecionados do grupo que consiste em análogos da prostaglandina,  $\beta$ -bloqueadores e misturas dos mesmos;

em que o análogo de prostaglandina é conjugado à estrutura principal do polímero em uma posição selecionada da posição 1, 9, 11 e 15 do análogo de prostaglandina; e

em que o  $\beta$ -bloqueador compreende um grupo beta-amino álcool e é conjugado a estrutura principal do polímero através de um grupo de ligação éster ou carbonato formado com a fração álcool do grupo beta-amino álcool.

2. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender uma fração da fórmula (I):



onde:

T representa uma fração de triazol;

Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é selecionado de hidrocarboneto linear opcionalmente substituído, hidrocarboneto ramificado opcionalmente substituído, hidrocarboneto

aromático opcionalmente substituído ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

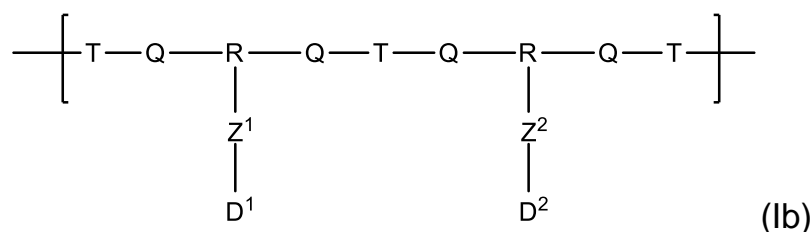
Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um da pluralidade de agentes bioativos liberáveis e é selecionado do grupo que consiste em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores;

em que o análogo de prostaglandina é conjugado à estrutura principal do polímero em uma posição selecionada da posição 1, 9, 11 e 15 do análogo de prostaglandina; e

em que o  $\beta$ -bloqueador compreende um grupo beta-amino álcool e é conjugado à estrutura principal do polímero através de um grupo de ligação éster ou carbonato formado com a fração álcool do grupo beta-amino álcool.

3. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por compreender uma fração da fórmula (Ib):



onde:

T representa em cada ocorrência uma fração de triazol;

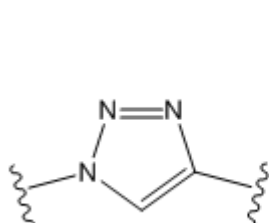
Q é independentemente selecionado em cada ocorrência, pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é selecionado de hidrocarboneto linear opcionalmente substituído, hidrocarboneto ramificado opcionalmente substituído, hidrocarboneto aromático opcionalmente substituído e hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituídos;

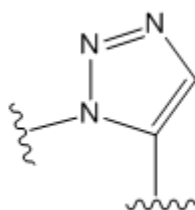
Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> são cada um, grupos de ligação cliváveis que podem ser os mesmos ou diferentes; e

D<sup>1</sup> e D<sup>2</sup> são cada um da pluralidade de agentes bioativos liberáveis e podem ser os mesmos ou diferentes.

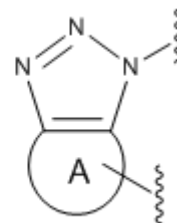
4. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a estrutura principal de polímero compreende pelo menos uma fração de triazol selecionada do grupo que consiste nas fórmulas (II), (III) e (IX):



(II)



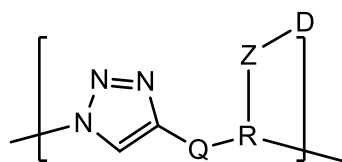
(III)



(IX)

em que, na fórmula (IX), A representa um grupo cíclico opcionalmente substituído compreendendo de 7 a 9 átomos no anel.

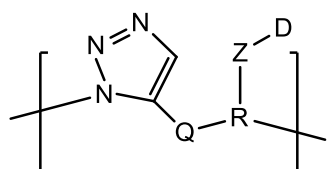
5. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a estrutura principal de polímero compreende pelo menos uma fração selecionada das fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa) e (IIIb):



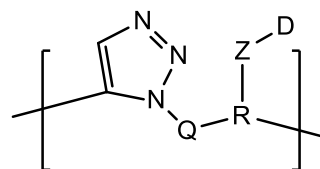
(IIa)



(IIb)



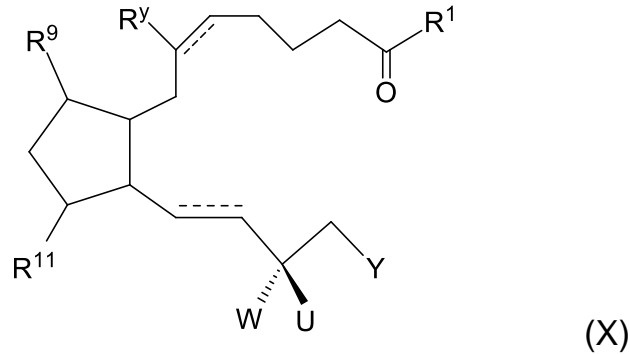
(IIIa)



(IIIb)

6. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o análogo da prostaglandina está conjugado com a estrutura principal de polímero através de um grupo de ligação de éster, anidrido ou carbonato.

7. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o análogo da prostaglandina é da fórmula (X):



onde:

----- representa uma ligação dupla ou simples;

W e U são selecionados do grupo que consiste em que W e U formam em conjunto oxo (=O), onde W e U são cada um halo, e onde W é R<sup>15</sup> e U é hidrogênio;

R<sup>y</sup> é um substituinte opcional selecionado do grupo que consiste em oxo e hidroxil;

Y é hidrocarbila C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituída ou hidrocarbiloxi C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub> opcionalmente substituído; e

um de R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup> está ligado à estrutura principal de polímero e em que:

R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>15</sup>, quando ligados à estrutura principal de polímero, são o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato e R<sup>1</sup>, quando ligado à estrutura principal de polímero, forma o resíduo de ácido de um grupo de ligação de éster ou anidrido; e

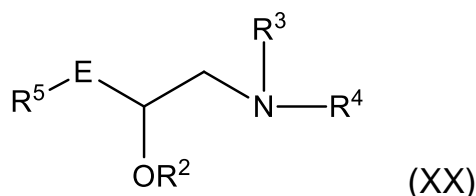
R<sup>1</sup>, quando não ligado à estrutura principal, é selecionado do grupo que consiste em -OH, -O(alquila C<sub>1-6</sub>), e -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> onde R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em H e alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup>, quando não ligados à estrutura principal de polímero, são cada um hidroxil ou onde um de R<sup>9</sup> e R<sup>11</sup> está ligado à estrutura principal, o outro é hidroxil; e

quando R<sup>15</sup> não está ligado à estrutura principal, então W é hidróxi e U é hidrogênio, ou W e U são cada um flúor, ou W e U formam em conjunto oxo.

8. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o conjugado compreende um agente bioativo que é um β-bloqueador.

9. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o agente bioativo é um β-bloqueador da fórmula (XX):



onde:

E é uma ligação ou -OCH<sub>2</sub>- (preferencialmente -OCH<sub>2</sub>-);

R<sup>2</sup> está ligado à estrutura principal de polímero e é o resíduo de álcool de um grupo de ligação de éster ou carbonato;

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em H, e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> linear ou ramificada opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidróxi, alcoxi opcionalmente substituído, ariloxi opcionalmente substituído, amido opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituída, e arila opcionalmente substituída; (preferencialmente, R<sup>3</sup> é H e R<sup>4</sup> é isopropila ou *tert*-butila); e

R<sup>5</sup> é uma fração de cicloalquila ou arila opcionalmente substituídas (incluindo frações policíclicas).

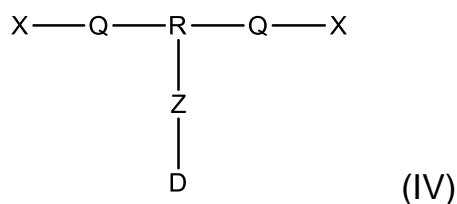
10. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que as frações de triazol constituem pelo menos 10% por mol da estrutura principal de polímero.

11. Conjugado de polímero-agente bioativo caracterizado por compreender:

uma estrutura principal de polímero compreendendo uma pluralidade de frações de triazol; e

uma pluralidade de agentes bioativos liberáveis covalentemente ligados à e pendentés da estrutura principal de polímero,

em que o conjugado polímero-agente bioativo é um copolímero de pelo menos um monômero da fórmula (IV):



onde:

X pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo funcional terminal compreendendo um alquino ou uma azida;

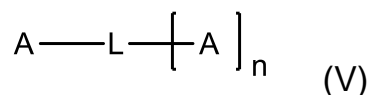
Q é independentemente selecionado em cada ocorrência e pode estar presente ou ausente e, quando presente, representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear opcionalmente substituído, hidrocarboneto ramificado opcionalmente substituído, hidrocarboneto aromático opcionalmente substituído ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores;

e um monômero da fórmula (V):



onde:

A pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo compreendendo um grupo funcional terminal compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida, em que o referido grupo funcional

terminal é complementar ao grupo funcional terminal de X;

L é um grupo de ligação opcionalmente substituído; e

n é um número inteiro e é pelo menos 1.

12. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que, no monômero da fórmula (V), L compreende uma fração de ligação selecionada do grupo que consiste em hidrocarboneto alifático linear ou ramificado opcionalmente substituído, carbociclila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e um segmento polimérico opcionalmente substituído.

13. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que L compreende uma fração de ligação compreendendo um polímero biodegradável.

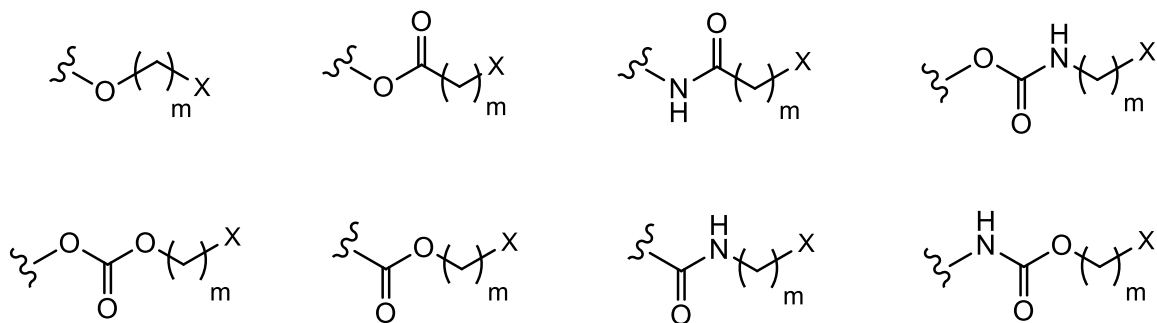
14. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o polímero biodegradável compreende pelo menos uma fração biodegradável selecionada do grupo consistindo em uma fração de éster, amida, uretano, ureia e dissulfeto.

15. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que, no monômero da fórmula (V), L compreende um polímero selecionado do grupo consistindo em um poliéter, um poliéster, um poliuretano e seus copolímeros.

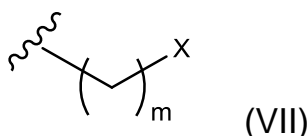
16. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 15, caracterizado pelo fato de que, no monômero da fórmula (V), n é 1 ou 2.

17. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 16, caracterizado pelo fato de que, no monômero da fórmula (V), L compreende um grupo funcional selecionado do grupo consistindo em uma amida, éter, éster, uretano, ureia e éster de carbonato.

18. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 17, caracterizado pelo fato de que, no monômero da fórmula (IV), Q está presente e cada Q-X é independentemente selecionado do seguinte grupo:



19. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 18, caracterizado pelo fato de que, no monômero da fórmula (IV), cada Q-X é um grupo da fórmula (VII):



onde:

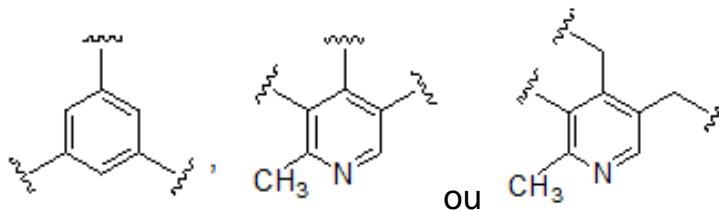
X é um grupo terminal funcional compreendendo uma funcionalidade de alquino ou azida; e

m é um número inteiro na gama de 0 a 10.

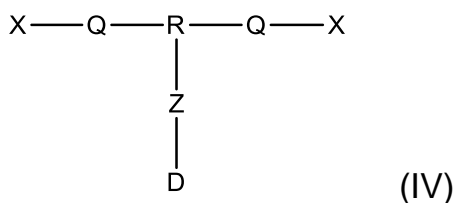
20. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 19, caracterizado pelo fato de que, no monômero da fórmula (IV), R é um hidrocarboneto linear ou ramificado opcionalmente substituído tendo de 1 a 12 átomos de carbono.

21. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que o grupo Z de ligação clivável compreende uma fração de fórmula: -C(O)O-C<sub>1</sub> a C<sub>18</sub> alquilenó-O-.

22. Conjugado de polímero-agente bioativo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o grupo R é da fórmula selecionada a partir do grupo que consiste em:



23. Conjugado de polímero-agente bioativo caracterizado por ser da fórmula (IV):



onde:

X pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo funcional terminal selecionado do grupo que consiste em um alquino e uma azida;

Q pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência e representa um grupo de ligação;

R é um hidrocarboneto linear opcionalmente substituído, hidrocarboneto ramificado opcionalmente substituído, hidrocarboneto aromático opcionalmente substituído ou hidrocarboneto heteroaromático opcionalmente substituído;

Z é um grupo de ligação clivável; e

D é um agente bioativo selecionado do grupo consistindo em análogos da prostaglandina e  $\beta$ -bloqueadores.

24. Implante ocular para o tratamento de glaucoma caracterizado por compreender o conjugado polímero-agente bioativo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22.

25. Uso de um conjugado de polímero-agente bioativo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado por ser para a fabricação de um produto farmacêutico para o tratamento de glaucoma.

1/2

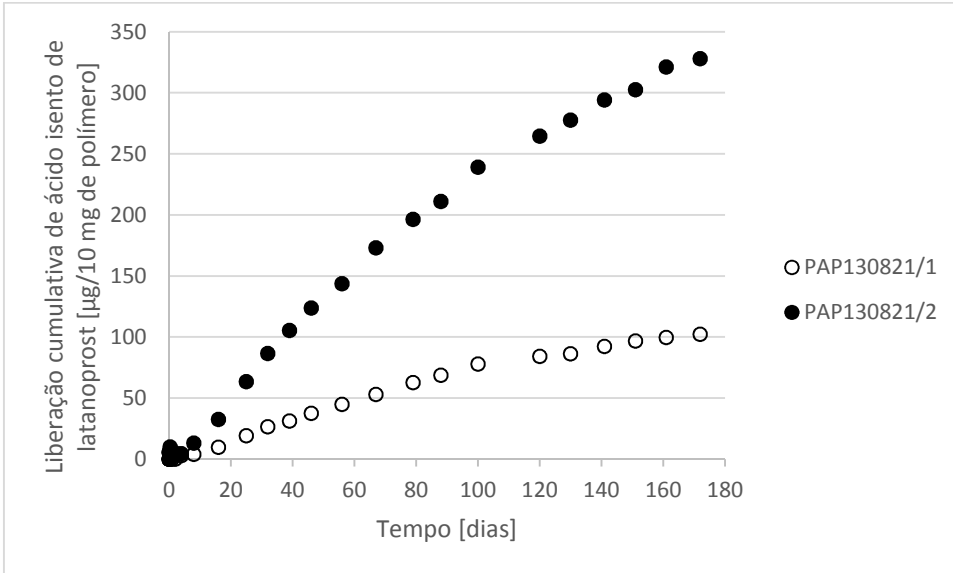


Figura 1

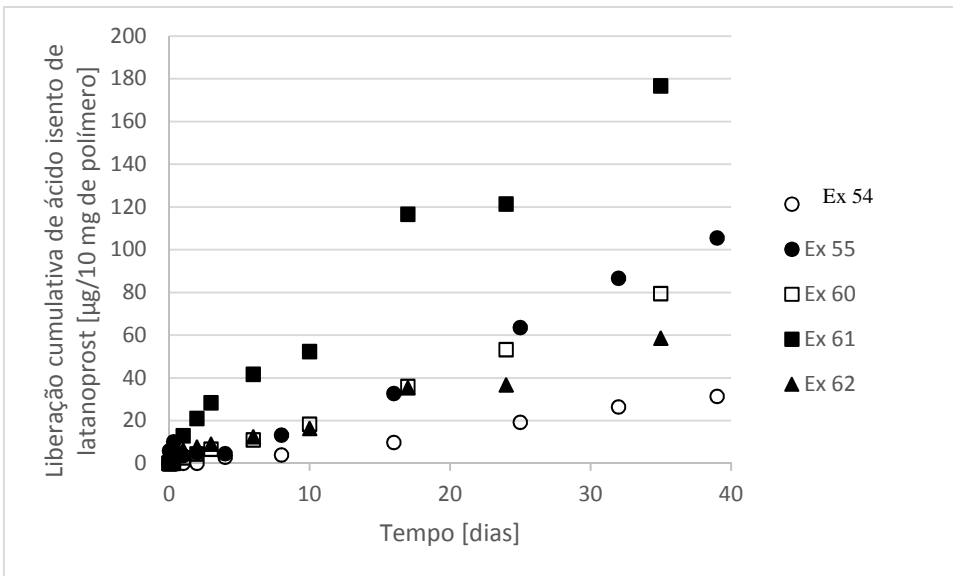


Figura 2

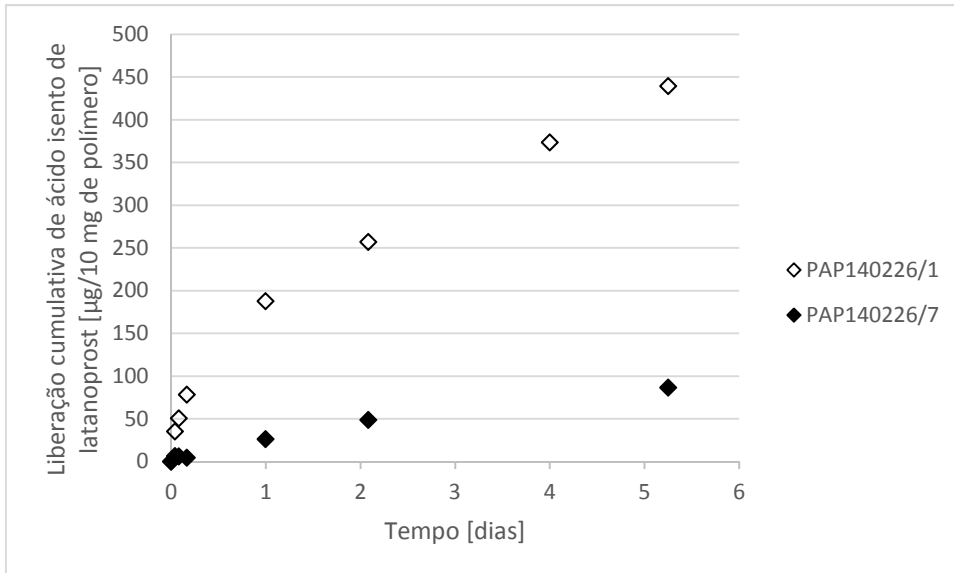


Figura 3

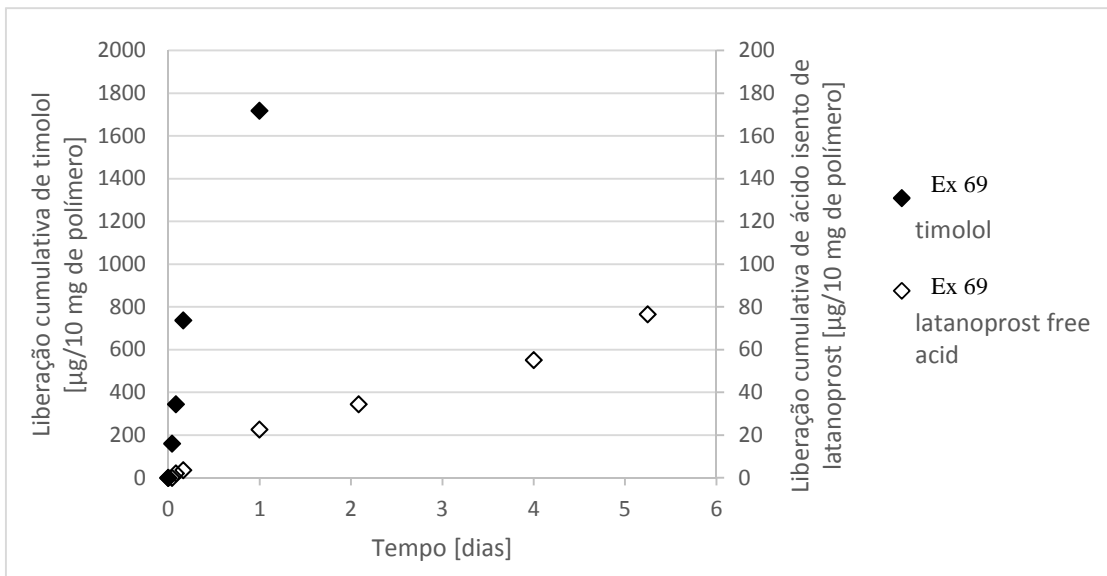


Figura 4