

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 484**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/09** (2006.01)

**A61M 1/10** (2006.01)

**A61K 31/661** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015 PCT/EP2015/063887**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015 E 15729863 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 3041852**

54 Título: **Material de separación que comprende derivados de colina de fosforilo**

30 Prioridad:

**19.06.2014 EP 14173195**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.10.2017**

73 Titular/es:

**PENTRACOR GMBH (100.0%)  
Neuendorfstrasse 23B/D  
16761 Hennigsdorf, DE**

72 Inventor/es:

**PRISYAZHNOY, VICTOR;  
MATTECKA, STEPHAN;  
SHERIFF, AHMED y  
SÜSSMUTH, RODERICH**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 636 484 T3

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

**Material de separación que comprende derivados de colina de fosforilo****Descripción**

5 [0001] La presente invención proporciona derivados de colina de fosforilo de la fórmula general (I), que son adecuados para ser inmovilizados sobre un soporte sólido para proporcionar un material de separación de fórmula general (II), que se unen tanto con alta afinidad como alta especificidad, más específicamente a proteína C reactiva y anticuerpos de colina de anti-fosforilo. Dichos materiales de separación son particularmente útiles en la extracción extracorporeal de la proteína C reactiva y anticuerpos de colina de anti-fosforilo de un fluido biológico de un paciente para profilaxis y/o tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares. También se proporciona una columna que comprende el material de separación de fórmula general (II), así como un dispositivo que contiene la columna.

**Antecedentes de la invención**

15 [0002] La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producida por el hígado en respuesta a la liberación de citoquinas durante la inflamación. Durante mucho tiempo se ha utilizado en la práctica clínica para seguir la inflamación sistémica, especialmente la infección bacteriana. Más recientemente, la evidencia epidemiológica ha demostrado que los niveles basales de PCR, en ausencia de enfermedad inflamatoria aparente, pueden ser informativos en la predicción de futuros eventos miocárdicos o cerebrovasculares (Ridker et al., 2001, 103, 1813). También es de interés el hecho de que la CRP es un potencial marcador inflamatorio que se cree que es de valor en la predicción de eventos coronarios (Danesh et al, N. Engl. J. Med. 2004 350, 1387) y que la PCR es un factor causal de los procesos destructivos observados durante las semanas posteriores al infarto de miocardio (Slagman et al., Blood Purif., 2011, 31, 9).

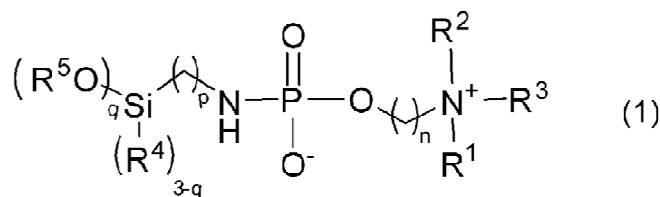
25 [0003] Varios estudios han demostrado la afinidad de unión de colina de fosforilo (PC) para la PCR. Por lo tanto, los derivados de PC inmovilizados sobre un soporte sólido se usan ampliamente para aislar proteínas de unión a PC de diferentes fuentes biológicas. Sin embargo, la aplicación clínica más importante de los derivados de PC anteriormente mencionados inmovilizados sobre soporte sólido es la extracción extracorporeal de la proteína C reactiva y anticuerpos de colina de anti-fosforilo de un fluido biológico.

30 [0004] WO 90/12632 describe un método para eliminar los anticuerpos de colina de PCR y anti-fosforilo a partir de fluidos biológicos para mejorar las respuestas inmunitarias celulares de los mismos, y un método para eliminar los anticuerpos de colina de PCR y anti-fosforilo de la circulación de pacientes con cáncer para llevar a la perfusión extracorporeal del plasma sanguíneo de un paciente a través de un dispositivo de adsorción de la matriz de fosforilocolina para mejorar las respuestas inmunes celulares del paciente contra el cáncer.

35 [0005] El documento WO2007/076844 describe un método para tratar el riesgo de acumulación de CRP mediante la realización de una perfusión extracorporeal del plasma sanguíneo de pacientes que presentan un riesgo de enfermedades cardiovasculares o disfunciones inmunes tales como enfermedades autoinmunes por medio de una columna, que contiene material matriz absorbente que incluye derivados de PC para eliminar la PCR de los líquidos biológicos del paciente con el fin de prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, diabetes, reumatismo e insuficiencia renal.

45 [0006] La síntesis del derivado de PC de albúmina de suero bovino (PC-BSA), también se describió su inmovilización sobre Toyopearl® HW 65 y su uso para la purificación por afinidad CRP (Stults et al. Anal. Biochem. 1987, 161, 567). En este estudio, la inmovilización del derivado de PC en el soporte sólido se consiguió mediante la formación de un enlace fosfodiéster. Otros derivados de PC se inmovilizaron de forma similar sobre un soporte sólido (Spande TFJ Org. Chem. 1980, 45, 3081, Martin, LM Tetrahedron Lett., 1996, 37, 7921).

50 [0007] El documento WO2013/176084 A1 da a conocer también un compuesto de fosoramidato de sililoalquilo de la fórmula general (1) para revestir un dispositivo médico con el fin de suprimir la adhesión del material biológico, tal como plaquetas.



55 [0008] El documento WO2012/160187 A1 proporciona derivados de ácido fosfónico para el uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, autoinmune y/o trastorno alérgico que contiene amonio. Se postula que los compuestos descritos ejercen su actividad farmacológica mediante la inhibición de la vía de paso fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)/Akt

quinasa.

[0009] El uso de 1-propanamiumium, N,N-dimetilo-3-[(1-oxodecilo)amino]-N-[2-fosfonoxi)etilo] como agente de aceitado en películas de poliéster (DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2013, JIN, YIFENG ET AL: "Oiling agent for industrial polyester filament and its manufacture", XP002732938, obtenido de base de datos STN n° de acceso: 2013: 209183) y como tensioactivo (DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1980, "Betaine derivatives", XP002732939, obtenido del número de acceso a la base de datos STN. 1980: 200147).

[0010] Según nuestro conocimiento, hasta el presente la inmovilización de PC en soporte sólido se logró sólo a través de formación de un enlace fosfodiéster. La inmovilización de derivados de PC a través de la formación de enlaces fosfodiéster tiene algunas ventajas, pero también inconvenientes graves. El principal inconveniente de este enfoque es que la formación de enlace fosfodiéster cambia la carga global (carga neta) de la molécula de PC y, por tanto, altera la orientación de PC modificada en un bolsillo de unión. Además, un enlace fosfodiéster puede ser fácilmente escindido por fosfodiesterasas no específicas presentes en los fluidos biológicos que conducen a problemas de inestabilidad de las matrices, que fueron sustituidas de tal manera.

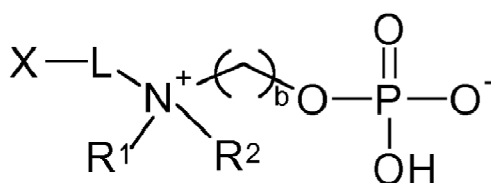
[0011] Para eliminar los inconvenientes mencionados anteriormente, es el objetivo de la presente invención proporcionar compuestos, que pueden ser inmovilizados sobre un soporte sólido para proporcionar un material de separación que se une tanto con alta afinidad como alta especificidad de PCR para la profilaxis y/o tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares por extracción extracorporeal de CRP y anticuerpos de colina de anti-fosforilo.

[0012] Este objetivo se resuelve mediante los compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación independiente 1, el material de separación de acuerdo con la reivindicación independiente 5 para uso en la eliminación extracorporeal de anticuerpos de CRP y de colina de anti-fosforilo de un fluido biológico de un paciente para profilaxis y/o tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares.

[0013] El objetivo de la presente invención se resuelve mediante la enseñanza de las reivindicaciones independientes. Otras características, aspectos y detalles más ventajosos de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos de la presente solicitud.

### Descripción de la invención

[0014] Así, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I)

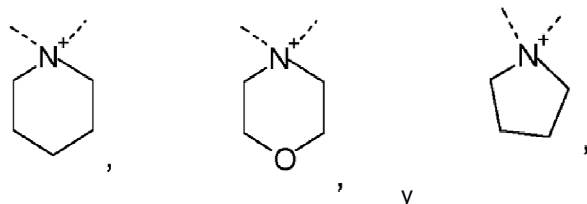


(I)

donde

b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente uno del otro seleccionados entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

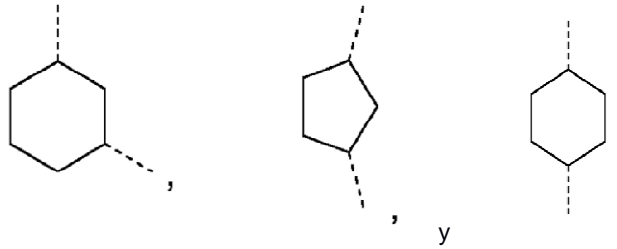


En el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden sustituirse por (a) átomo de flúor;  
 X se selecciona de: -SH, -NHR<sup>3</sup>, -C = CH, -CH = CH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub> y -CHO;  
 R<sup>3</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;  
 -L- se selecciona entre: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>d</sup>-L<sup>c</sup>-L<sup>e</sup>-,  
 donde  
 -L<sup>a</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-,

5

10

15



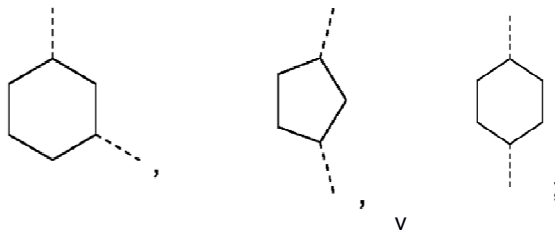
20

-L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- son del otro seleccionados entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -OC(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>d</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-,

independientemente uno

25

30

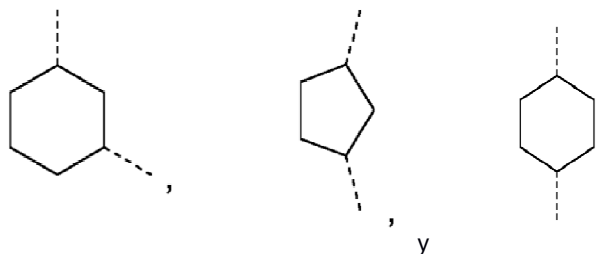


35

-L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-,

40

45



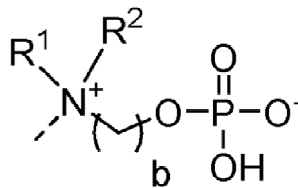
m, n, p<sub>1</sub> y p<sub>2</sub> son independientemente entre sí seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;  
 y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, racematos, formas protonadas y desprotonadas de los compuestos anteriormente mencionados.

50

**[0015]** Está claro para la persona experta que la extremidad izquierda del fragmento -L- está conectada a X y la extremidad derecha del fragmento -L- está conectado a

55

60



65

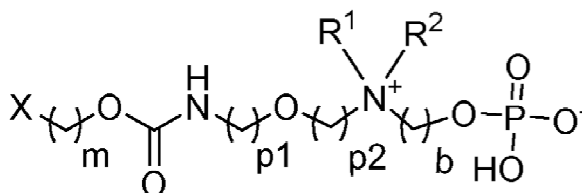
**[0016]** Lo mismo se aplica a los fragmentos: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>b</sup>-, -L<sup>c</sup>-, -L<sup>d</sup>- y -L<sup>e</sup>-.

**[0017]** Así, por ejemplo, si -L- representa -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>-con -L<sup>a</sup>- siendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -L<sup>b</sup>- siendo -O-C(O)-NH-, y -L<sup>e</sup>- siendo

$-(\text{CH}_2)_{p1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{p2}-$ , entonces el compuesto de fórmula general (I) es la siguiente:

5

10



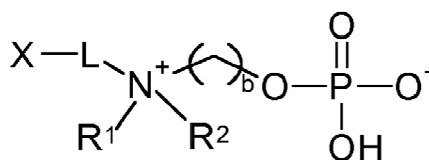
15

**[0018]** La expresión de tautómero tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto orgánico que es interconvertible mediante una reacción química llamada tautomerización. La tautomerización se cataliza mediante bases, ácidos u otros compuestos adecuados.

20

**[0019]** Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula general (I):

25



30

(I)

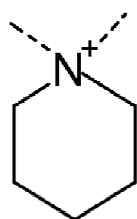
donde b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientes uno del otro seleccionados entre: -CH<sub>3</sub> y -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o

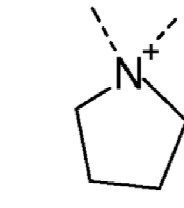
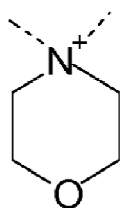
35

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados, un heterociclo seleccionado de:

40



45



y

50

En el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden sustituirse por (a) átomos de flúor;

X se selecciona de: -SH, -NHR<sup>3</sup>, -C = CH, -CH = CH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub> y -CHO;

R<sup>3</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

-L- se selecciona entre: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>d</sup>-L<sup>c</sup>-L<sup>e</sup>-,

donde

55

-L<sup>a</sup>- representa:  $-(\text{CH}_2)_m-$  o  $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-$ ;

-L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- son independientes el uno del otro, seleccionados de: -O-,

-NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;

-L<sup>d</sup>- representa:  $-(\text{CH}_2)_n-$  o  $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2-$ ;

-L<sup>e</sup>- se selecciona entre:  $-(\text{CH}_2)_{p1}-$  y  $-(\text{CH}_2)_{p1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{p2}-$ ; y

60

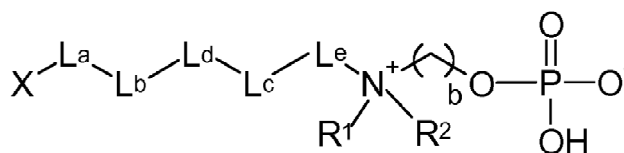
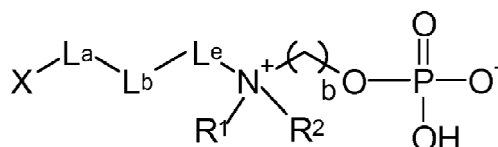
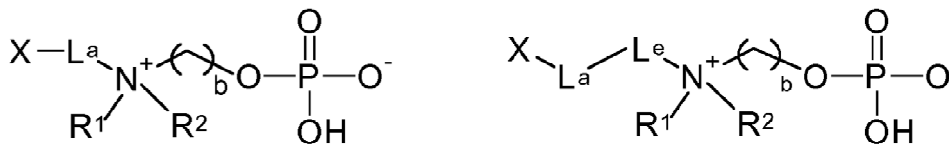
M, n, p<sub>1</sub> y p<sub>2</sub> son independientemente entre sí seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

**[0020]** Una forma de realización preferida según la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula general (I), en la que X se selecciona de: -SH, -NHR<sup>3</sup>, y -CHO, y más preferiblemente se selecciona de: -SH y -NHR<sup>3</sup>.

65

**[0021]** Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que X representa: -C = CH, -CH = CH<sub>2</sub>, o -N<sub>3</sub>.

[0022] Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) y (VI):



donde

-L<sup>a</sup>- representa: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- son independientes uno de otro seleccionados entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>d</sup>- representa: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>e</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-;  
 m, n, p<sub>1</sub> y p<sub>2</sub> son independientemente entre sí seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;  
 y b, X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

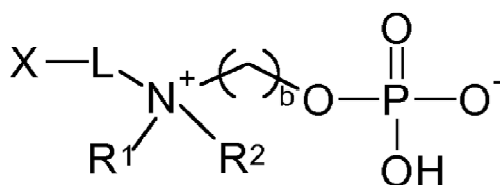
[0023] Los compuestos especialmente preferidos son compuestos de fórmulas generales (I), (III), (IV), (V) y (VI), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente uno de otro seleccionados de: -CH<sub>3</sub> y -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

X se selecciona de: -SH y -NHR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; y

-L<sup>a</sup>- representa: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-.

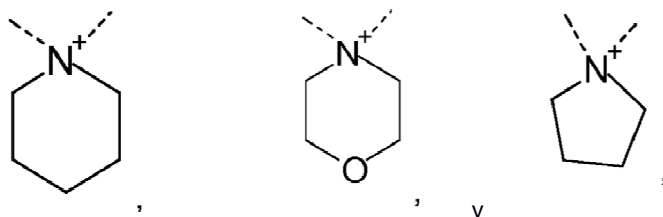
[0024] Una forma de realización aún más preferida se refiere a compuestos de fórmula general (I)



donde b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

5



10

en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden sustituirse por (a) átomos de flúor;

X se selecciona de: -SH, -NHR<sup>3</sup>, -C = CH, -CH = CH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub> y -CHO;

R<sup>3</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

15

-L- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-, γ-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-;

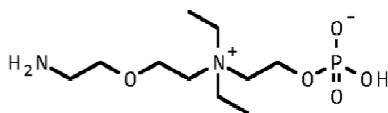
y m, n, p<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

20

**[0025]** Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I) se seleccionan de entre:

1 Hidrogenofosfato de 2-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dietilo-amonio]etilo

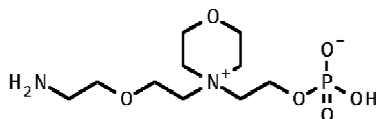
25



30

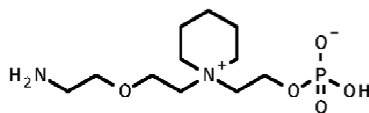
2 Hidrogenofosfato de 2-[4-[2-(2-aminoetoxi)etilo]morfolina-4-io-4-ilo]etilo

35



40

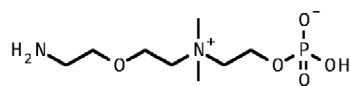
3 Hidrogenofosfato de 2-[1-[2-(2-aminoetoxi)etilo]piperidina-1-io-1-ilo]etilo



45

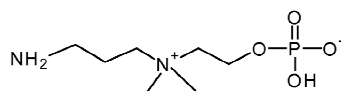
4 Hidrogenofosfato de 2-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dimetilo-amonio]etilo

50



55

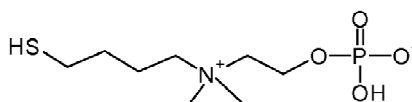
5 Hidrogenofosfato de 2-[3-aminopropilo(dimetilo)-amonio]-etilo



60

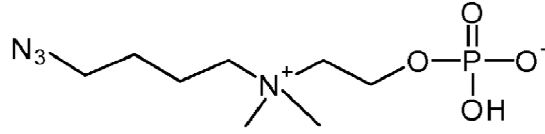
6 Hidrogenofosfato de 2-[dimetilo(4-sulfanilbutilo)amonio]etilo

65



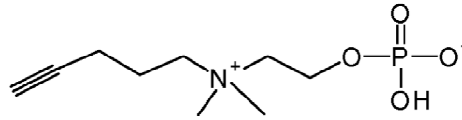
7 Hidrogenofosfato de 2-[4-azidobutil (dimetilo)amonio]etilo

5



8 Hidrogenofosfato de 2-[dimetil(pent-4-inilo)amonio]etilo

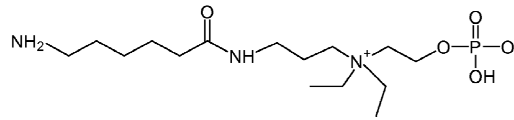
10



15

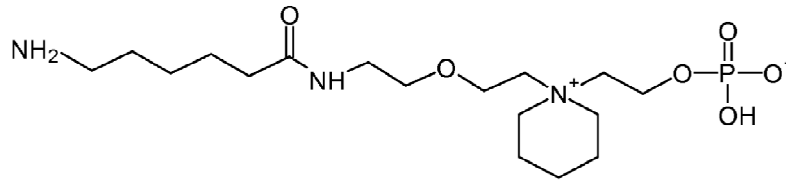
9 Fosfato de hidrógeno de 2-[3-(6-aminohexanoíloamino)propil-dietilo-amonio]etilo

20



10 Hidrogenofosfato de 2-[1-[2-[2-(6-aminohexanoíloamino)etoxi]etilo]piperidina-1-ilo-1-ilo]etilo

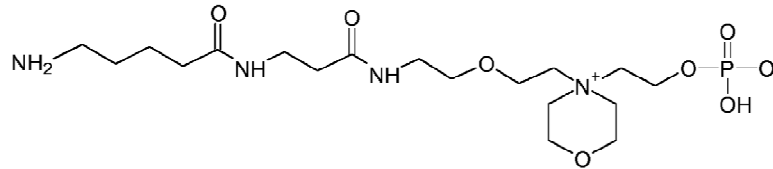
25



30

11 2-[4-[2-[2-[3-(6-aminohexanoíloamino)propanoíloamino] etoxi]etilo]morfolina-4-ilo-4-ilo]etilo

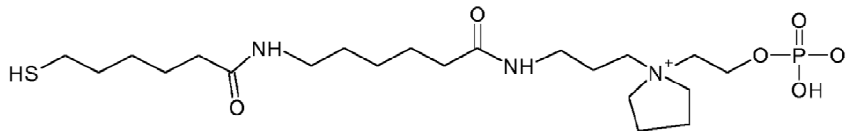
35



40

12 Hidrogenofosfato de 2-[1-[2-[2-[6-(6-aminohexanoíloamino) hexanoíloamino] etoxi]etilo] pirrolidin-1-ilo-1-ilo]etilo

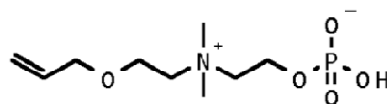
45



50

13 Hidrogenofosfato de 2-[2-aliloxietilo (dimetilo)amonio]etilo

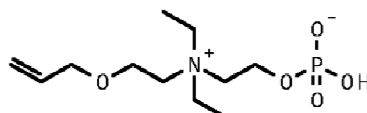
55



60

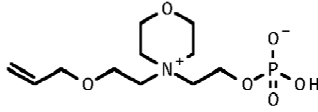
14 Hidrogenofosfato de 2-[2-aliloxietilo (dietilo)amonio]etilo

65



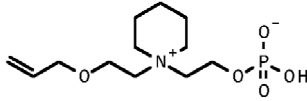
15 Hidrogenofosfato de 2-[4-(2-aliloxietilo) morfolina-4-io-4-ilo]etilo

5



16 Hidrogenofosfato de 2-[1-(2-aliloxietilo) piperidina-1-io-1-ilo]etilo

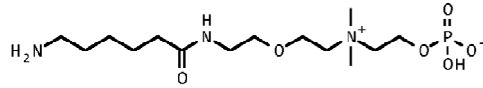
10



15

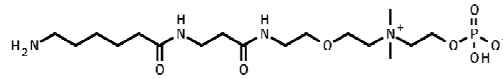
17 Hidrogenofosfato de 2-[2-[2-(6-aminohexanoíloamino)etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo

20



18 Éster metílico del ácido 2-[2-[2-(6-aminohexanoíloamino)propanoíloamino] etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo

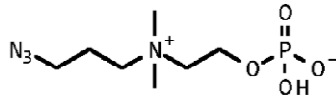
25



30

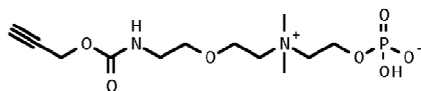
19 Hidrogenofosfato de 2-[3-azidopropilo(dimetilo)amonio]etilo

35



20 Hidrogenofosfato de 2-[dimetilo-2-[2-(prop-2-inoxarbonilamino)etoxi]etilo] amonio]etilo

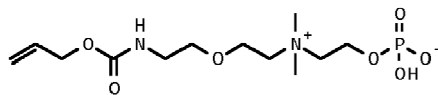
40



45

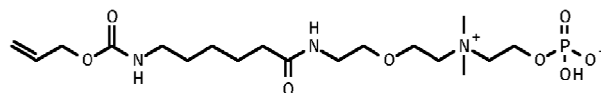
21 Hidrogenofosfato de 2-[2-[2-(aliloxicarbonilamino)etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo

50



22 Hidrogenofosfato de 2-[2-[2-[6-(aliloxicarbonilamino) hexanoíloamino] etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo

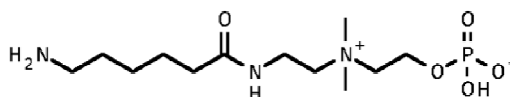
55



60

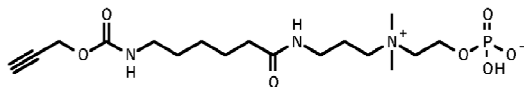
23 Hidrogenofosfato de 2-[2-(6-aminohexanoíloamino)etilo-dimetilo-amonio]etilo

65



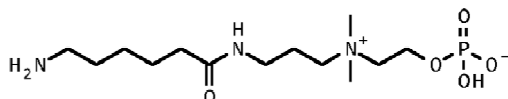
24 Hidrogenofosfato de 2-[dimetilo-3-[6-(prop-2-inoxarbonilamino) hexanoíloamino] propil] amonio]etilo

5



25 Hidrogenofosfato de 2-[3-(6-aminohexanoíloamino)propil-dimetilo-amonio]etilo

10



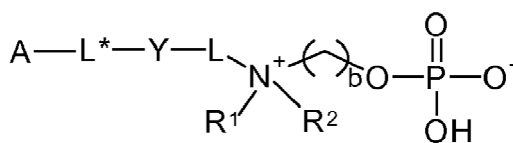
15

[0026] Los compuestos de la invención de la presente invención fueron diseñados de modo que puedan ser inmovilizados en soportes sólidos para proporcionar materiales de separación que presentan mayor estabilidad, mayor afinidad y una mayor selectividad para la PCR en comparación con los materiales de separación descritos por la técnica anterior. Esto se logró reemplazando uno de los sustituyentes alquilo del grupo tri-alquilamonio de la fosforilocolina con el resto -L-X. El resto de -L-X permite la inmovilización de los compuestos de fórmula general (I) a un soporte sólido sin modificar la carga total de la molécula de colina de fosforilo y evitando la presencia del enlace fosfodiéster inestable en el constructo.

20

[0027] Por lo tanto, la presente invención proporciona además un material de separación de fórmula general (II):

25



30

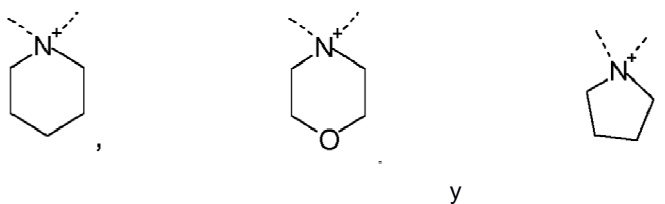
(II)

35 donde

b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

40



45

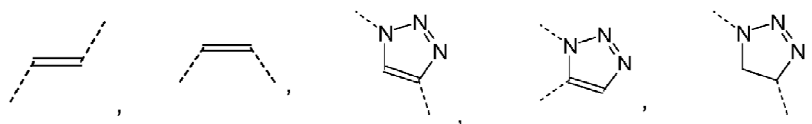
y

50

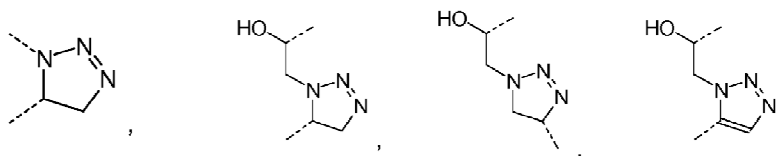
en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden sustituirse por (a) átomo(s) de flúor;

Y se selecciona entre: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

55

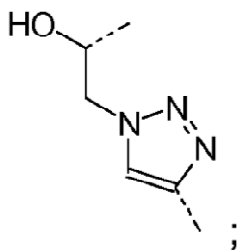


60



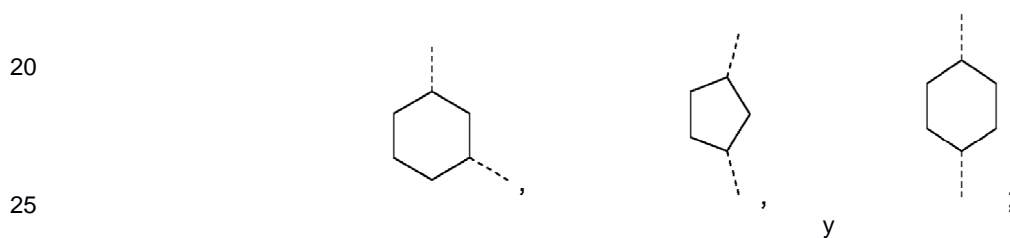
65

y

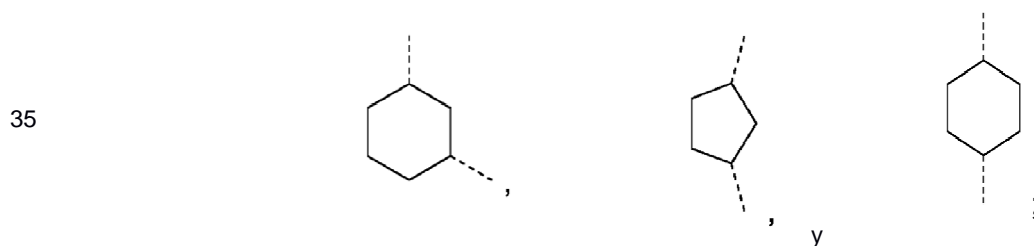


10

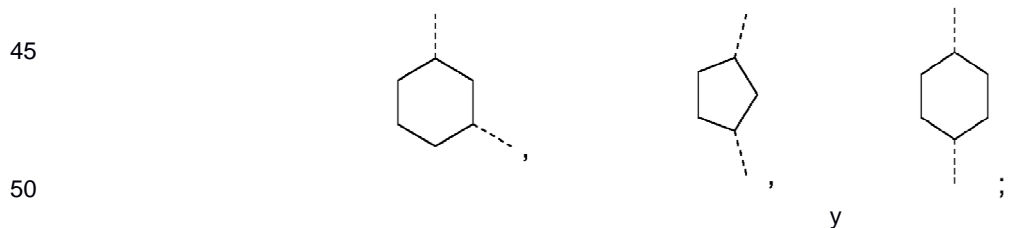
15  $R^4$  se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> y -C(O)-CH<sub>3</sub>;  
 -L- se selecciona entre: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>d</sup>-L<sup>c</sup>-L<sup>e</sup>-, en donde  
 -L<sup>a</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-,



30 -L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- independientemente uno del otro se seleccionan entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>d</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-,



45 -L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-,



-L<sup>\*</sup>- se selecciona de: L<sup>\*a</sup>-, -L<sup>\*a</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>\*a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>-, en donde  
 -L<sup>\*a</sup>- se selecciona de entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>o</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>o</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-;  
 -L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, y -CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;  
 -L<sup>b</sup>- se selecciona de: -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-S-, -SO<sub>2</sub>-, -S-, -O-, -NH-C(O), -C(O)-NH- y -S-S-; y  
 m, n, p1, p2, o, r, q son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;

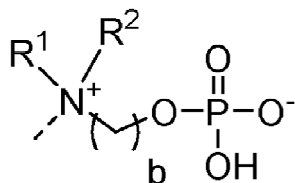
60 **[0028]** A es un soporte sólido seleccionado del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona (PVP), polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona (PAES), poli(acrilato, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(glicidilo-metacrilato), poli(metacrilato de hidroxilo), poliestireno (PS), politetrafluoroetileno (PTFE), poli(acrilamida, poli(acrolina, acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poli(acrilonitrilo) (PAN), poliuretano (PU), eupergit®, poli(etilenglicol) (PEG), hiperfluorocarbono, agarosa, alginato, carragenano, quitina, almidón, celulosa, nitrocelulosa, sepharose®, vidrio, sílice, kieselguhr, zirconia, alúmina, óxido de hierro y mezcla y/o derivados de dichos soportes sólidos;

65 y formas protonadas y desprotonadas de este material de separación.

**[0029]** Está claro para la persona experta que la extremidad izquierda del fragmento -L<sup>\*</sup>- está conectado a A, la

extremidad derecha del fragmento -L\* está conectado a la extremidad izquierda del fragmento Y, la extremidad derecha del fragmento Y está conectada a la extremidad izquierda del fragmento -L-, cuya extremidad derecha está conectada a

5



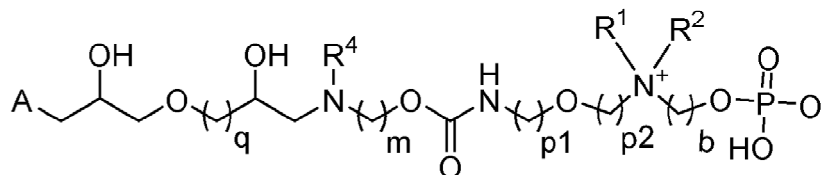
10

[0030] Lo mismo se aplica a los fragmentos: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>b</sup>-, -L<sup>c</sup>-, -L<sup>d</sup>-, -L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-, -L<sup>b</sup>- y -L<sup>e</sup>-.

15

[0031] Así, por ejemplo, si -L\* representa -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- con -L<sup>a</sup>- siendo -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -L<sup>b</sup>- siendo -O-, -L<sup>e</sup>- siendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, y representa -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -L- representa -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- con -L<sup>a</sup>- siendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, el material de separación de fórmula general -, -L<sup>b</sup>- siendo -O- C(O)-NH-, y -L<sup>e</sup>- siendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub> (II) es el siguiente:

20



25

[0032] Tal como se usa en este documento, el soporte sólido A se refiere a un soporte inerte sólido que en previsión de la inmovilización covalente de los compuestos de la invención de fórmula general (I), (III), (IV), (V) y (VI) se funcionaliza con el resto -L\*-FG, en la que FG es un grupo funcional reactivo que es adecuado para reaccionar con el grupo funcional X. Ejemplos de grupos FG incluyen, pero no se limitan a: epóxido, -CHO, -C = CH, -CH = CH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -SH, tresilo. La funcionalización del soporte sólido se consigue a través de métodos bien conocidos por el experto en la materia (Chin. J. Chem., 2012, 30, 2473, Polim. Int. 2013, 62, 991). Además, los soportes sólidos funcionalizados ya están disponibles comercialmente: Toyopearl® AF-epoxi, Toyopearl® AF-amino, Toyopearl® AF-tresyl, TSKgel® tresyl, Sepharose® 6B activado con epoxi (GE Healthcare Life Sciences), Sepharose® 4 de flujo rápido activado por CNBr (GE Healthcare Life Sciences), Sepharose® 4B (GE Healthcare Life Sciences) activado por NHS, Sepharose® 4 de flujo rápido (GE Healthcare Life Sciences), Sepharose® 4 de flujo rápido (Affiland) activado por vinilsulfona terminal, Separopore® aldehído (Agarosa) 4B, ECH Separopore® (Agarosa) 4B (Separopore).

40

[0033] El soporte sólido puede ser sometido a reticulación u otros tratamientos para aumentar la estabilidad física o química, y se puede formar en varias formas, incluyendo pero no limitado a fibras, láminas, varillas, perlas, y membranas.

45

[0034] Preferiblemente, el soporte sólido A se selecciona de polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona (PAES), mezclas y/o derivados de los mismos.

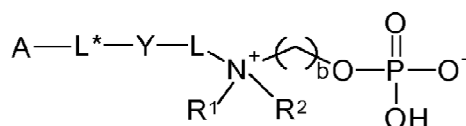
50

[0035] Soportes sólidos basados en PS, PES y PAES pueden ser modificados de manera que presenten en su superficie el resto -L\*- FG, en donde FG es un grupo funcional reactivo que es adecuado para reaccionar con el grupo funcional X (Chin J Chem. 2012, 30, 2473, Polim. Int. 2013,62, 991). Dicha modificación da como resultado el aumento de la propiedad anti-incrustante, la biocompatibilidad y otras funciones específicas.

55

[0036] Materiales de separación preferida de la presente invención son materiales de separación de fórmula general (II):

60



65

(II)

y formas protonadas y desprotonadas, en las que

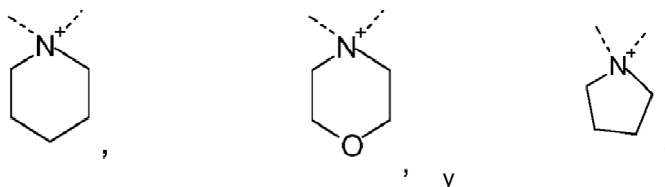
65

b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, O R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

5

10

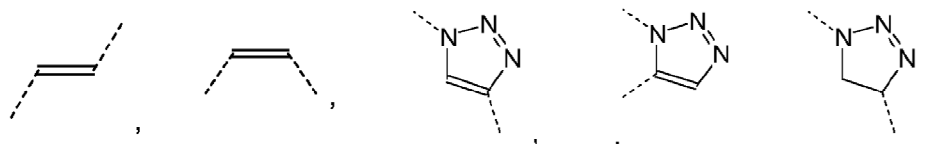


15

En el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden sustituirse por (a) átomos de flúor;

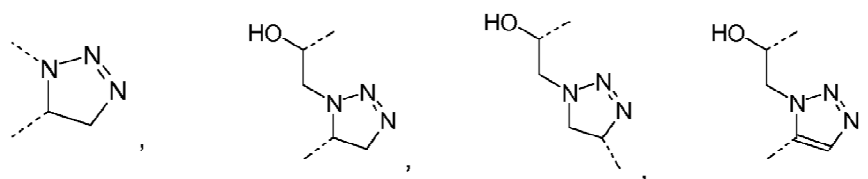
Y se selecciona entre: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

20



25

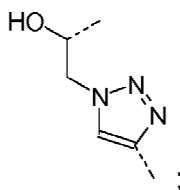
30



35

y

40



45

R<sup>4</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-CH<sub>3</sub>;

-L- se selecciona entre: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>d</sup>-L<sup>c</sup>-L<sup>e</sup>-,  
donde

50

-L<sup>a</sup>- representa: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-;

-L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- independientemente uno del otro se seleccionan entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;

-L<sup>d</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-;

-L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-;

55

-L<sup>\*</sup>- se selecciona de: L<sup>a</sup>-, -L<sup>a\*</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>-, en donde

-L<sup>a</sup>- se selecciona de entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>o</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>o</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-;

-L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, y -CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

-L<sup>b</sup>- se selecciona de: -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-S-, -SO<sub>2</sub>-, -S-, -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH- y -S-S-;

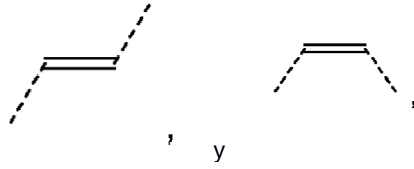
m, n, p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, o, r, q son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;

y A tiene el significado definido anteriormente, y más preferiblemente A se selecciona entre polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona (PAES), mezclas y/o derivados de los mismos.

60

**[0037]** Una realización preferida según la presente invención está dirigida a materiales de separación de fórmula general (II), en donde Y se selecciona de: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

5

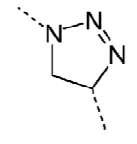
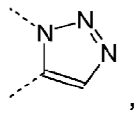
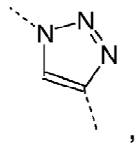


10

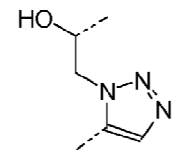
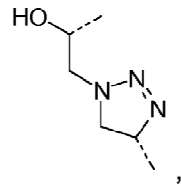
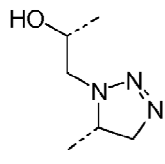
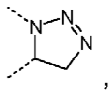
y más preferiblemente seleccionado de: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, y -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-

[0038] También se prefieren los materiales de separación de fórmula general (II), en donde Y representa:

15



20



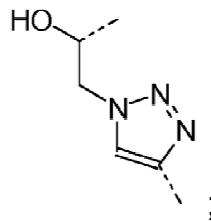
25

30

o

35

40



45

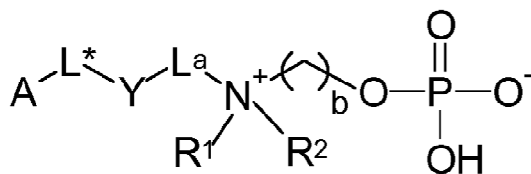
[0039] Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos de la siguiente fórmula general (VII), (VIII), (IX) y (X)

50

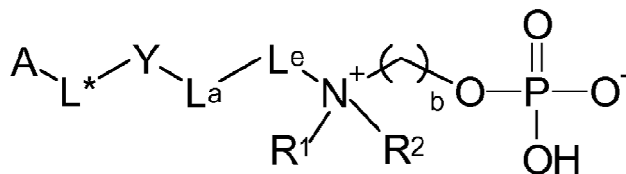
55

60

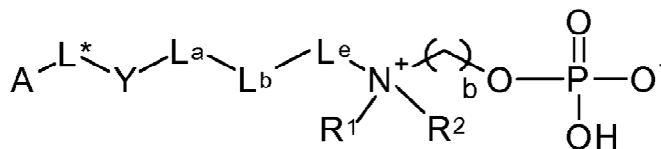
65



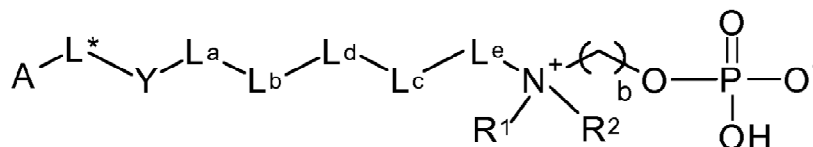
VII



VIII



IX



X

donde

- L<sup>a</sup>- se selecciona de entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-;
- L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- son independientemente uno de otro seleccionados entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;
- L<sup>d</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-;
- L<sup>e</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>- y -(CH<sub>2</sub>-O)<sub>p1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-;
- m, n, p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, o, r, q son independientemente uno de otro seleccionados de: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; y b, A, L<sup>\*</sup>, Y, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

[0040] Materiales de separación especialmente preferidos son materiales de separación de fórmula general (II), (VII), (VIII), (IX) y (X), en donde

- L<sup>\*</sup>- se selecciona entre: -L<sup>\*a</sup>-, -L<sup>\*a\*</sup>-, -L<sup>e</sup>- y -L<sup>\*a\*</sup>-, -L<sup>b\*</sup>-, -L<sup>e</sup>-;
- L<sup>a</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-;
- L<sup>e</sup>- representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;
- L<sup>b</sup>- se selecciona de: -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-S-, -S- y -O-; Y o, q y r son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

[0041] En las fórmulas generales (II), (VII), (VIII), (IX) y (X), L<sup>\*</sup> representa preferiblemente -L<sup>\*a</sup>-, -L<sup>b\*</sup>-, -L<sup>e</sup>- y A se selecciona preferiblemente de: polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona (PAES), mezclas y/o derivados.

[0042] otra realización preferida de la presente invención se dirige a materiales de separación de las fórmulas generales (II), (VII), (VIII), (IX) y (X), en donde

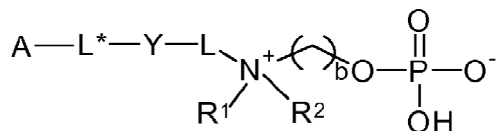
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente el uno del otro, seleccionados de: -CH<sub>3</sub> y -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

Y se selecciona entre: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-;  
 R<sup>4</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> y -C(O)-CH<sub>3</sub>; y  
 -L<sup>a</sup>- representa-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-.

5

[0043] Una forma de realización aún más preferida se refiere a un material de separación de fórmula general (II)

10



15

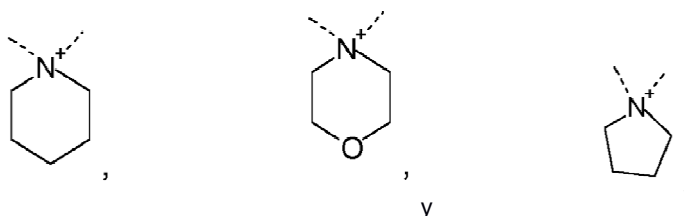
(II)

donde

20

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

25

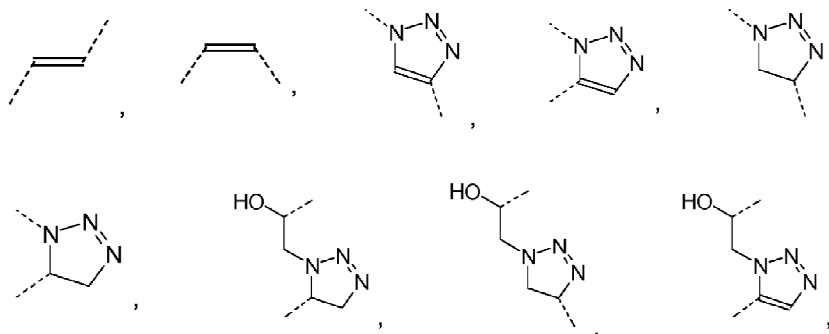


30

en el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden sustituirse por (a) átomos de flúor;

Y se selecciona entre: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-,

35



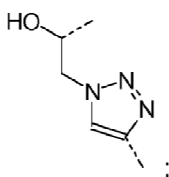
45

50

y

55

60



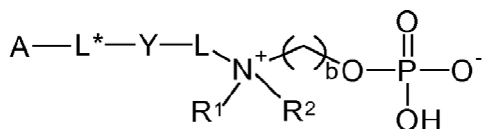
R<sup>4</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> y -C(O)-CH<sub>3</sub>;

-L- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-

65

C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o - C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-;  
 m, n, p<sub>1</sub> y p<sub>2</sub> son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y b, A y L<sup>\*</sup> tienen los  
 significados definidos anteriormente y más preferiblemente A se seleccionan de: polisulfona (PS), polietersulfona  
 (PES), polieilaresulfona (PAES), mezclas y/o derivados de los mismos y formas protonadas y desprotonadas de  
 dicho material de separación.

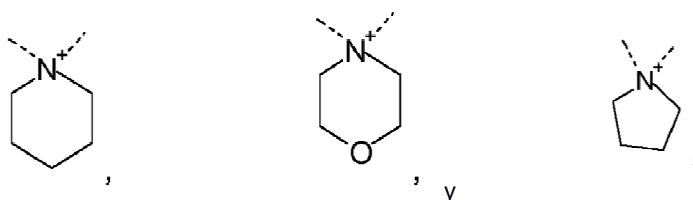
[0044] otra realización preferida se refiere a un material de separación de fórmula general (II)



(II)

donde b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>  
 pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:



en el que uno o más átomos de hidrógeno pueden ser sustituidos por (a) átomo de flúor;  
 Y se selecciona entre: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-;

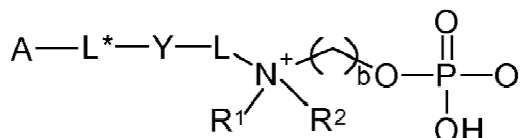
R<sup>4</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> y -C(O)-CH<sub>3</sub>;

-L- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- o -C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
 C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-; y m, n, p<sub>1</sub>  
 y p<sub>2</sub> independientemente entre sí se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;

-L<sup>\*</sup> se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>o</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>o</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> o -SO<sub>2</sub>-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, y-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>o</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-;

o, r y q independientemente entre sí se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; y A tiene el significado definido  
 anteriormente y más preferiblemente se selecciona de: polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona  
 (PAES), mezclas y/o derivados de los mismos.

[0045] Otra realización preferida se refiere a materiales de separación de fórmula general (II)



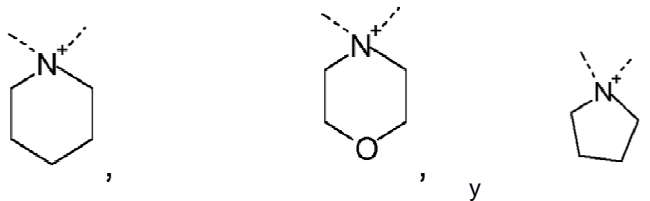
(II)

y sus formas protonadas y desprotonadas

donde b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>  
 pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

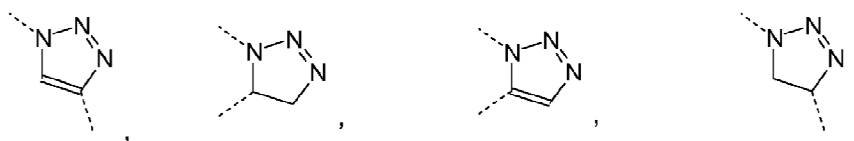
5



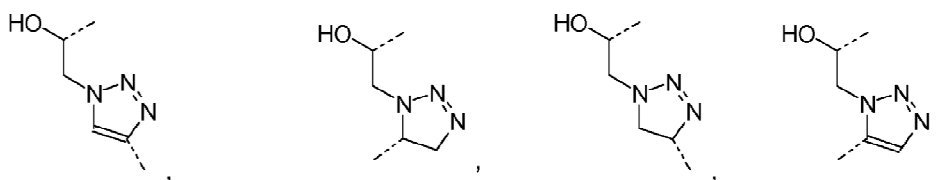
10

En el que uno o varios átomos de hidrógeno pueden sustituirse por (a) átomo de flúor;  
Y se selecciona de:

15



20



25

30

-L- se selecciona entre:  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-$  o  $-C(O)-NH-(CH_2)_{p1}-$ ,  $-(CH_2)_m-$  o  $-(CH_2)_{p1}-$ ,  $-(CH_2)_mC(O)-NH-(CH_2)_{p1}-$ ,  $-(CH_2)_m-NH-C(O)-(CH_2)_{p1}-$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_n-$  o  $-(CH_2)_{p1}-$ ,  $-(CH_2)_m-$  o  $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$  o  $-(CH_2)_{p1}-$ ,  $-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_n-C(O)-NH-(CH_2)_{p1}-O-(CH_2)_{p2}-$  y  $-(CH_2)_m-O-C(O)-NH-(CH_2)_n-C(O)-NH-(CH_2)_{p1}-O-(CH_2)_{p2}-$ ; Y m, n, p1 y p2 independientemente entre sí se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;  
-L<sup>+</sup> se selecciona entre:  $-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2-CH_2-O)_o-C_2H_4-$ ,  $-(CH_2-CH_2-O)_o-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)$  o  $-SO_2-$ ,  $(CH_2)_q-$ ,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-(CH_2)_r-O-CH_2-$ , y  $-(CH_2-CH_2-O)_o-C_2H_4-O-CH_2-$ ;  
o, r y q son independientemente uno de otro seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; y A tiene el significado definido anteriormente y más preferiblemente se selecciona entre polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona (PAES), mezclas y/o derivados de los mismos.

35

#### Indicaciones:

40

**[0046]** Sorprendentemente, se encontró que los compuestos mencionados anteriormente de fórmula general **(I)**, **(III)**, **(IV)**, **(V)** y **(VI)**, así como los materiales de separación de fórmula general **(II)**, **(VII)**, **(VIII)**, **(IX)** y **(X)** son vinculantes con alta afinidad y alta selectividad y anticuerpos de colina anti-fosforilo CRP. Por lo tanto, los compuestos de la invención y los materiales de separación son útiles para la eliminación de CRP y anticuerpos de colina de anti-fosforilo de fluidos biológicos.

45

**[0047]** Una realización de la presente invención se refiere a un método de eliminación extracorporal de la PCR a partir de un fluido biológico de un paciente para la profilaxis y/o tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares que comprenden pasos:

50

- proporcionar un material de separación de fórmula general **(II)**, **(VII)**, **(VIII)**, **(IX)** o **(X)**; y
- poner en contacto el fluido biológico del paciente con el material de separación.

55

**[0048]** Para este propósito, el material de separación de fórmula general **(II)**, **(VII)**, **(VIII)**, **(IX)** y **(X)** se carga en una columna, siendo dicha columna útil para la eliminación extracorporal de la PCR a partir de un fluido biológico de un paciente para profilaxis y/o tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares.

60

**[0049]** Tal como se usa aquí, el término fluido biológico abarca sangre, plasma sanguíneo, fluido peritoneal y fluido linfático.

65

**[0050]** Las dimensiones de la columna no son críticas, y tienen que ser elegidas de modo que estén adaptadas al flujo del fluido biológico extraído del paciente, que está altamente asociado al peso corporal del paciente. La columna que comprende el material de separación de la presente invención debe esterilizarse, por ejemplo con un gas esterilizante tal como óxido de etileno, y se usa inmediatamente o se sella y se almacena para uso posterior. Antes de su uso, la columna debe lavarse con solución salina normal seguida de un lavado con solución salina normal que contiene cualquier otro ingrediente preparatorio adecuado. La columna puede ser de diseño de cartucho convencional, lecho fluidizado, lecho expansible o un monolito. La preparación de tales columnas es bien conocida por el experto en la

materia. Por ejemplo, la preparación de una columna de un diseño de cartucho convencional se puede realizar como se describe en la solicitud de patente EP 0237659 A1.

5 **[0051]** La regeneración de la columna es también posible. Para los propósitos de regeneración, una solución salina al 0,9% podría, por ejemplo, ser utilizada para el lavado de la columna. A continuación, el valor pH se reduce por el uso de una glicina/HCl (pH 2,8) con el fin de romper la conexión entre la CRP y el material de separación, seguido de un paso de lavado con PBS (Phosphate Buffered Saline) a un valor pH de 7,4 y una paso de lavado final con solución salina al 0,9%.

10 **[0052]** Opcionalmente, la columna que comprende el material de separación de la presente invención contiene materiales de separación adicionales adecuados para la eliminación de otras sustancias de interés de un fluido biológico de un paciente. Las otras sustancias son proteínas preferibles. Ejemplos de otras sustancias son la interleucina-6, interleucina-1, TNF $\alpha$ , suero amiloide P-componente (SAP), la PTX3, el fibrinógeno, los anticuerpos (tales como IgG, IgE), anticuerpos de anti-fosfolípido y componentes del sistema de complemento tales como C1 q, C3a o C5a.

15 **[0053]** La columna de la presente invención se puede incorporar en un dispositivo para proporcionar un dispositivo apropiado para la eliminación extracorporeal de la PCR a partir de un fluido biológico de un paciente para la profilaxis y/o tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares.

20 **[0054]** Así, el dispositivo según la presente invención comprende:

- a) una columna que comprende un material de separación de fórmula general (II), (VII), (VIII), (IX) y (X); y
- b) un aparato para poner en contact *ex vivo* la columna que comprende el material de separación con un fluido biológico de un paciente, disminuyendo de ese modo el nivel de CRP en dicho fluido biológico y para devolver el fluido biológico al paciente.

25 **[0055]** Debido a la alta afinidad y selectividad de los compuestos de fórmula general (I), el material de separación de fórmula general (II), (VII), (VIII), (IX) y (X), la columna que comprende la material de separación de fórmula general (II), (VII), (VIII), (IX) o (X), y comprendiendo el dispositivo de la columna, que comprende el material de separación de fórmula general (II), (VII), (VIII), (IX) o (X) son particularmente útiles en la eliminación extracorporeal de la PCR a partir de un fluido biológico de un paciente para la profilaxis y/o tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares.

30 **[0056]** Preferiblemente, el fluido biológico se selecciona de: sangre, plasma sanguíneo, líquido peritoneal y líquido linfático.

35 **[0057]** El término "enfermedades cardiovasculares" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a miocardio, ictus, diabetes, enfermedad renal de etapa final, insuficiencia renal, insuficiencia renal debido a la hipertensión, lesiones endoteliales, destrucción endotelial, arteriosclerosis, trombosis, aterosclerosis, estenosis, restenosis, enfermedades ateroscleróticas o trombóticas, insuficiencia de flujo de sangre, eventos isquémicos, embolia pulmonar, estable y angina inestable, enfermedades coronarias arteriales, infarto de miocardio, así como los resultados patológicos de enfermedades arterioscleróticas o trombóticas.

40 **[0058]** El término "disfunciones inmunes" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a enfermedades inmunes, enfermedades autoinmunes, reacciones de rechazo en trasplantes, rechazo de alo-trasplante, rechazo xeno-trasplante, rechazo injerto frente a huesped, rechazo huesped frente a injerto, diabetes mellitus, reumatismo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis vulgaris, enfermedad de Graves, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), anemia aplásica, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Crohn (también conocida como síndrome de Crohn), colitis ulcerosa, cardiomiopatía dilatada (DCM), tiroiditis autoinmune, tiroiditis de Hashimoto, terapia de reemplazo hormonal (TRH), osteoartritis y gota.

## Síntesis química

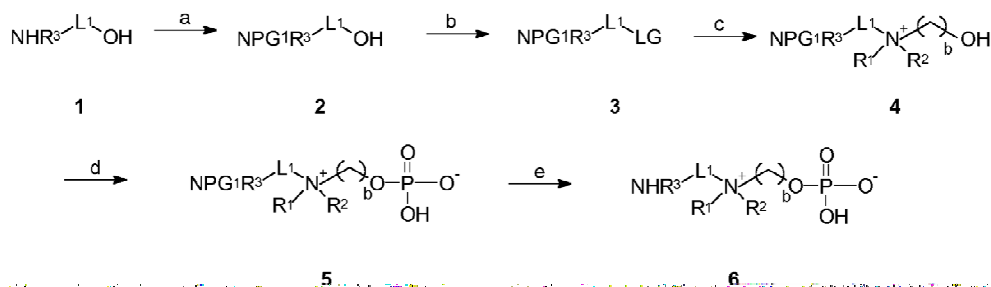
### A. Síntesis de compuestos de fórmula general (I)

55 **[0059] A.1** Los compuestos de la invención de fórmula general I, en donde X representa -NHR<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> y -L- representa -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-OL<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>- (es decir, compuestos de fórmula general 6), o X representa -C = CH o -CH = CH<sub>2</sub> y -L- representa -L<sup>a</sup>-O-C(O)-NH-L<sup>e</sup>-o -L<sup>a</sup>-O-C(O)-NH-L<sup>d</sup>-O-L<sup>e</sup>- (es decir, compuestos de la fórmula general 5, en la que PG<sup>1</sup> representa carbonilo de aliloxi o carbonilo de propargiloxi y R<sup>3</sup> representa -H) puede ser ensamblado a partir de aminoalcoholes comercialmente disponibles de fórmula general NHR<sup>3</sup>-L<sup>1</sup>-OH (1), en la que L<sup>1</sup> representa -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-OL<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>e</sup>-, -L<sup>d</sup>-OL<sup>e</sup>-, o -L<sup>d</sup>-L<sup>e</sup>- de acuerdo con el **Esquema 1**.

65

5

10



15

**Esquema 1:** Síntesis de compuestos de fórmula general **5** y **6**: **a.** protección grupo amino; **b.** Conversión grupo de hidroxilo a un grupo saliente LG; **c.** cuaternización; **d.** fosforilación; **e.** desprotección

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**[0060]** La síntesis implica la protección del grupo amino terminal del alcohol amino **1** con un grupo protector PG<sup>1</sup>, seguido de la conversión del grupo hidroxilo terminal en un grupo saliente LG para proporcionar el intermedio **3**. Grupos protectores de amino adecuados PG<sup>1</sup> son bien conocidos por la persona experta e incluyen carbamatos, grupo ftaloilo y grupos ftaloilo sustituidos. Los ejemplos de carbamatos incluyen, pero no se limitan a: benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 4-nitro-benciloxicarbonilo, 4-cloro-benciloxicarbonilo, 4-metoxi-benciloxicarbonilo, 4-metilo-benciloxicarbonilo, 4-azido-benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), carbonilo de aliloxi (Alloc), carbonilo propargiloxi, carbonilo *tert*-butiloxi (Boc). Ftaloilo y los grupos protectores de ftaloilo sustituidos son particularmente útiles para la protección de aminas primarias (R<sup>3</sup> representa H). Ejemplos de grupos de ftaloilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a 4-nitro-ftaloilo, 3-nitro-ftaloilo y tetracloroftaloilo. Preferiblemente, el grupo protector PG<sup>1</sup> se selecciona de carbonilo aliloxi, carbonilo propargiloxi, benciloxicarbonilo y ftaloilo. Grupo saliente LG instalado en el paso b se puede seleccionar del grupo que comprende cloruro, bromuro, yoduro, tosilato, benzenosulfonato, *p*-nitro-benzenosulfonato, mesilato o grupo triflato. Preferiblemente, el grupo saliente LG es un éster de un ácido sulfónico (es decir, un sulfonato), y más preferiblemente LG es un grupo mesilato. La conversión de la funcionalidad de alcohol en un grupo LG puede lograrse por ejemplo por tratamiento de alcohol **2** con MsCl o TsCl en presencia de trietiloamina, usando dichlorometano como disolvente a 0°C. El intermedio **3** se hace reaccionar adicionalmente con un alcohol amino de fórmula general NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-OH, tales como dimetiloetanolamina, dimetilopropanolamina, *N,N*-dietiloetanolamina, *N*-(2-hidroxi-etilo)morfolina, o *N*-(2-hidroxi-etilo)piperidina para proporcionar amino alcohol **4a** a través de una reacción de cuaternización. El tratamiento posterior del alcohol **4** con POCl<sub>3</sub> y trietiloamina en acetonitrilo a 0°C resulta en la introducción del grupo fosfato en la molécula. La desprotección del grupo amino terminal proporciona los compuestos diana de fórmula general **6** de acuerdo con la presente invención que están listos para ser inmovilizado a un soporte sólido a través del grupo amino terminal. Si el grupo protector PG<sup>1</sup> es carbonilo de aliloxi o carbonilo de propargiloxi y R<sup>3</sup> representa -H, entonces el paso de desprotección es opcional ya que los compuestos de fórmula general **5** se pueden inmovilizar directamente al soporte sólido a través de alqueno terminal (química tiol-eno, química click, metátesis) o alquino (química click).

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

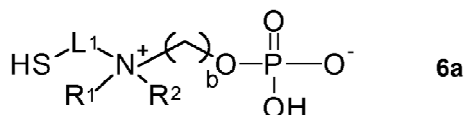
130

135

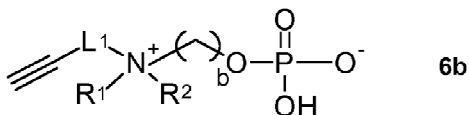
140

5

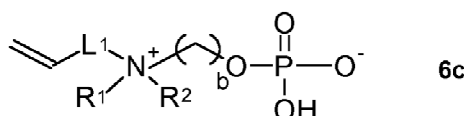
10



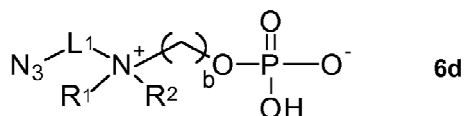
15



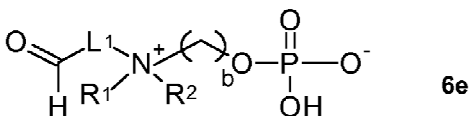
20



25



30



35

**[0063]** En este caso el alcohol propargílico, 3-azido propan-1-ol, 2-azidoetanol, 4-azidobutan-1-ol, 2-(2-azidoetoxi)etanol, 2-[2-(2-azidoetoxi)etoxi]etanol, 2-[2-[2-(2-azidoetoxi)etoxi]etoxi]etanol, 2-(2-azidoetil sulfonil)etanol, but-3-in-1-ol, pent-4-in-1-ol, 2-prop-2-inoxi etanol, 2-(2-prop-2-inoxi etoxi)etanol, 2-[2-(2-prop-2-inoxi etoxi)etoxi]etanol puede ser utilizado como materiales de partida.

40

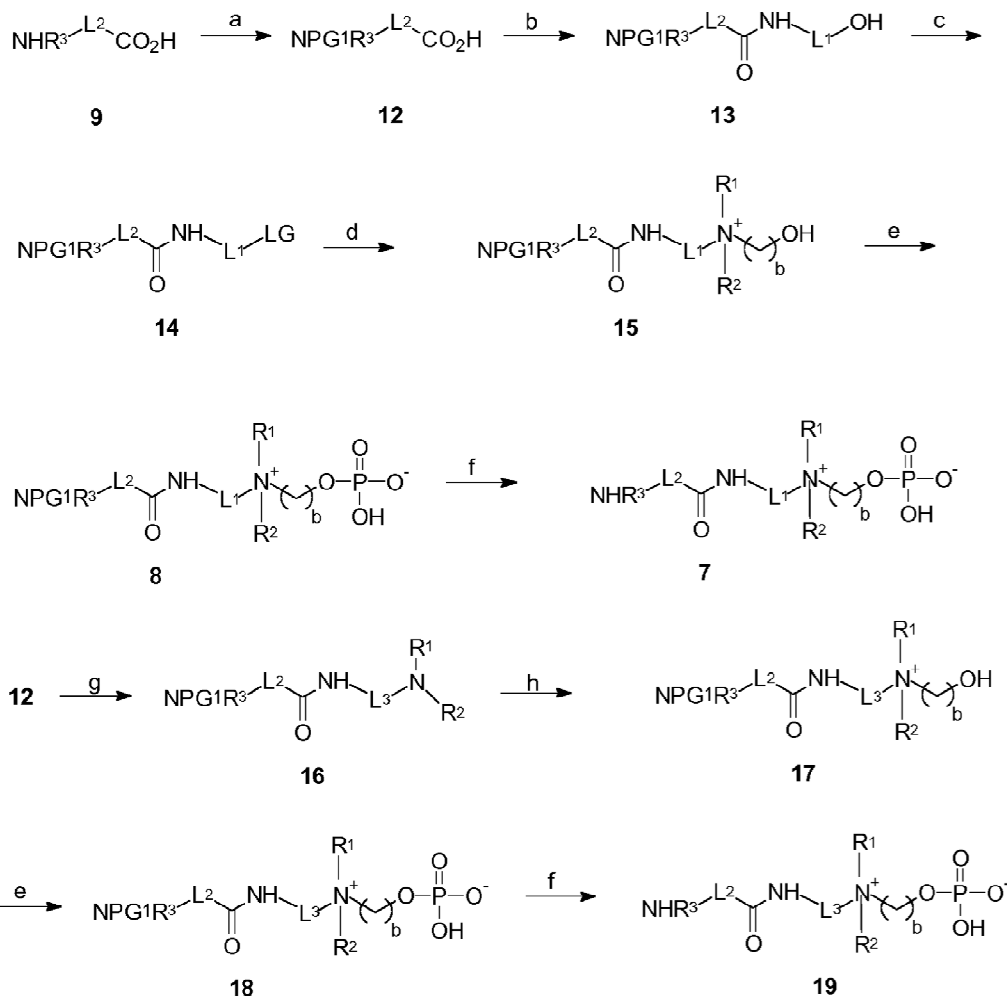
**[0064] A.2** Los compuestos de la invención de fórmula general I, en donde X representa -NHR<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> y -L- representa -L<sup>a</sup>-C(O)-NH-L<sup>e</sup>- (es decir, compuestos de la fórmula general **7** y **19**) o X representa -C = CH o -CH = CH<sub>2</sub> y -L- representa -L<sup>a</sup>-O-C(O)-NH-L<sup>d</sup>-C(O)-NH-L<sup>e</sup>- (es decir, compuestos de la fórmula general **8** y **18**, en el que PG<sup>1</sup> representa carbonilo de aliloxi o carbonilo de propargiloxi R<sup>3</sup> representa -H) se pueden ensamblar a partir de los aminoácidos **9** de fórmula general NHR<sup>3</sup> -L<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H, en el que -L<sup>2</sup>- representa -La- o -Ld-, aminoalcoholes **10** de fórmula general NH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-OH (**1**), en la que L<sup>1</sup> representa -L<sup>e</sup>- o diaminas **11** de fórmula general NH<sub>2</sub>-L<sup>3</sup>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que L<sup>3</sup> representa -L<sup>e</sup>- de acuerdo con el **Esquema 2**.

45

50

**[0065]** La síntesis comienza con la protección del grupo amino en el ácido amino **9** con un grupo protector PG<sup>1</sup>, en el que PG<sup>1</sup> tiene el significado definido en el apartado A.1 para dar el ácido carboxílico **12**. El acoplamiento del ácido carboxílico **12** con el aminoalcohol **10** suministra alcohol primario **13** en el que el grupo hidroxilo se convierte además en el grupo saliente LG, en el que el grupo saliente LG tiene el definido en el apartado A.1 para proporcionar el intermedio **14**. El tratamiento del intermedio **14** con amino alcohol **10** de fórmula general NHR<sup>1</sup> R<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub> -OH (por ejemplo, dimetiloetanolamina, dimetilopropanolamina, N,N-dietiloetanolamina, N-(2-hidroxi etilo)morfolina, o N-(2-hidroxi etilo)piperidina) da como resultado la formación de alcohol **15** que se somete a cuaternización de reacción, seguido de desprotección que implica la escisión del grupo protector PG<sup>1</sup> para dar el compuesto objetivo **7**. Como anteriormente, el precursor **8** siendo PG<sup>1</sup> carbonilo de aliloxi o carbonilo de propargiloxi puede inmovilizarse directamente a un soporte sólido.

55



**Esquema 2:** Síntesis de compuestos de fórmula **7**, **8**, **18**, y **19**: **a.** protección grupo amino; **b.** **10**, acoplamiento; **c.** conversión grupo de hidroxilo a grupo saliente LG; **d.** cuaternización; **e.** fosforilación; **f.** desprotección; **g.** **11**, acoplamiento; **h.** cuaternización

**[0066]** Alternativamente, alcohol carboxílico **12** puede ser acoplado con la diamina **11** para proporcionar la amida **16** que se somete posteriormente a cuaternización de reacción por tratamiento con un derivado de 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo. Derivados de 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo adecuados incluyen 2-bromo- y 2-yodo-etanol y 3-bromo y 3-yodo propanol. La reacción de cuaternización se lleva a cabo preferiblemente en acetonitrilo, a temperatura ambiente. Finalmente, la reacción de fosforilación, seguido de la reacción de desprotección aplicado a alcohol **18** suministra el compuesto diana **19**.

**[0067]** Los aminoácidos **9** de fórmula general  $\text{NHR}^3\text{-L}^2\text{-CO}_2\text{H}$  incluyen, pero no se limitan a 7-ácido aminoheptanoico, 6-ácido aminohexanoico, 5-ácido aminopentanoico, 4-ácido aminobutanoico, 3-ácido aminopropanoico, 2-aminoácido acético, 2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi] [etoxi]etoxi 2-[2-[2-(2-aminoetoxi)]acético, 2-(2-aminoetoxi)ácido acético, 2-(3-aminopropoxi)ácido acético, 3-(3-aminopropoxi)ácido propanoico, 4-(3-aminopropoxi)ácido butanoico, 2-(metiloamino)ácido acético, 3-(metiloamino)ácido propanoico, 4-(metiloamino)ácido butanoico, 5-(metiloamino)ácido pentanoico, 6-(metiloamino)ácido hexanoico, 7-(metiloamino)ácido heptanoico, 2-[2-(metiloamino)etoxi]ácido acético, 2-[2-[2-(metiloamino)etoxi]etoxi]ácido acético, 2-[3-(metiloamino)propoxi]ácido acético, 3-[3-(metiloamino)propoxi]ácido propanoico, 4-[3-(metiloamino)propoxi]ácido butanoico, 2-[2-[2-(metiloamino)etoxi]etoxi]etoxi]ácido acético.

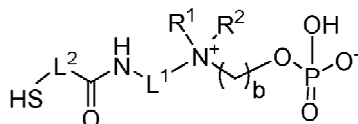
**[0068]** Los aminoalcoholes **10** de fórmula general  $\text{NHR}^1\text{R}^2\text{-(CH}_2)_b\text{-OH}$  adecuados para ser utilizados en el esquema sintético mostrado por el **Esquema 2** incluyen, pero no se limitan a: 2-aminoetanol, 3-amino propan-1-ol, 4-amino butan-1-ol, 5-amino pentan-1-ol, 6-amino hexan-1-ol, 2-(2-aminoetoxi)etanol, 2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etanol, 2-(3-aminopropoxi)etanol. 3-(3-aminopropoxi)propan-1-ol, 4-(3-aminopropoxi)butan-1-ol.

**[0069]** Ejemplo de diaminas **11** de fórmula general  $\text{H}_2\text{NL}^e\text{-NR}^1\text{R}^2$  que están disponibles comercialmente incluyen, pero no están limitados a etiloendiamina; 1,3 diaminopropano; *N*-metiloetilenodiamina; 1,4-diaminobutano; 3-(metiloamino)-

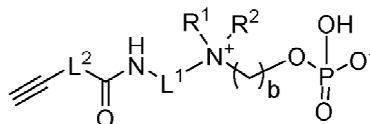
propilamina; *N,N'*-dimetiloetiloendiamina; *N*-etiloetiloendiamina; 3-(dimetiloamino)-1-propilamina; *N*-isopropil-etilenediamina; *N*-propiletiloendiamina; hexametiloendiamina; 1,2-diaminociclohexino; 1,4-diaminociclohexano; y *N*-hexiletiloendiamina.

5 [0070] La persona experta apreciará que mediante la aplicación de etapas b-e del procedimiento de síntesis descrito en el **Esquema 2** y si es necesario un paso de desprotección apropiado para un ácido carboxílico de fórmula general  $PG^2S-L^2-CO_2H$ ,  $HC \equiv C-L^2-CO_2H$ ,  $CH_2=CH-L^2-CO_2H$ ,  $N_3-L^2-CO_2H$  o  $PG^3 = CL_2-CO_2H$ , en la que  $PG^2$  es un grupo protector de sulfhidrilo (por ejemplo bencilo) y  $PG^3$  es un grupo aldehído de protección (por ejemplo, ditiano o acetal) se accederá a análogos de **7a**, **7b**, **7c**, **7d** y **7e**.

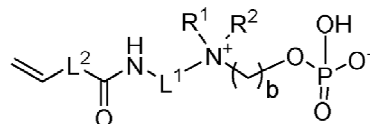
10



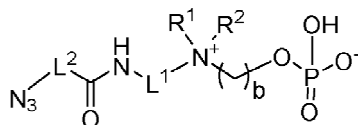
15

**7a**

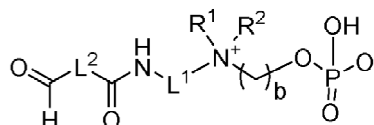
20

**7b**

25

**7c**

30

**7d**

35

40

**7e**

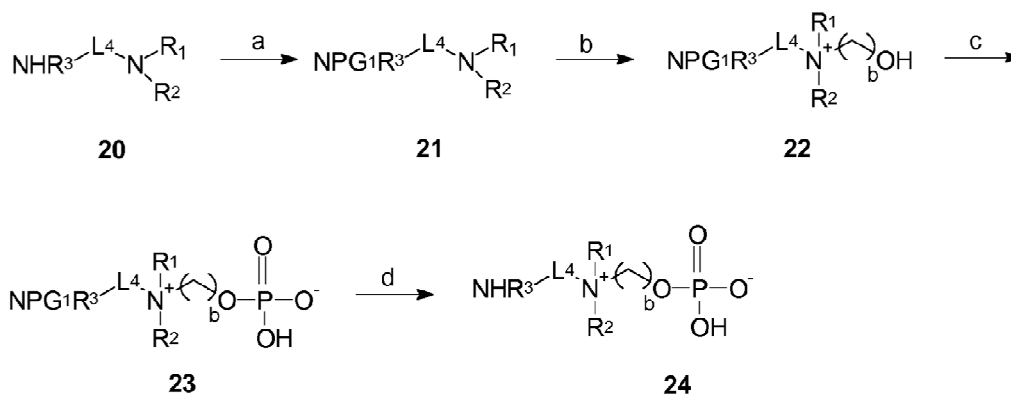
50 [0071] Ejemplo de ácidos carboxílicos adecuados para ser utilizados como material de partida para la obtención de análogos de **7a-7e** incluyen, pero no se limitan a: 6-ácido tiohexanoico, 6-ácido azidohexanoico, 5-ácido tiopentanoico, 5-ácido azidopentanoico, 4-ácido tiobutanoico, 4-ácido azidobutanoico, 3-ácido tiopropanoico, 3-ácido azidopropanoico, ácido tioacético, 3-ácido butinoico, 4-ácido pentinoico.

55 [0072] A.3 Alternativamente, las diaminas de fórmula general  $R^3HN-L^4-NR^1R^2$  (**20**) pueden ser utilizadas con éxito para acceder a compuestos de fórmula general I, en donde X representa  $-NHR^3$ ,  $R^3$  se selecciona de:  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$  y  $-L$  representa  $-L^3$  (véase **Esquema 3**). Diaminas **20** pueden estar disponibles comercialmente (por ejemplo *N,N*-dimetilo-1,3-propanodiamina) o se pueden obtener fácilmente, por ejemplo, partiendo de los derivados halogenados correspondientes por medio de dos pasos sintéticos, incluyendo la conversión de los derivados halogenados de los derivados de azido y reducción de los derivados de azido a las aminas primarias correspondientes.

60

[0073] A partir de diaminas **20** de la fórmula general de la fórmula general  $R^3HN-L^4-NR^1R^2$ , se puede acceder a los compuestos de fórmula general **24** en cuatro pasos, incluyendo la protección de la amina primaria y secundaria con el grupo protector  $PG^1$  en el que  $PG^1$  tiene el significado definido en el párrafo A.1, la cuaternización de la amina terciaria, por tratamiento con un derivado de 2-hidroxi-etilo o 3-hidroxi-propilo apropiado, seguido por la fosforilación y la desprotección de la amina primaria o secundaria.

65

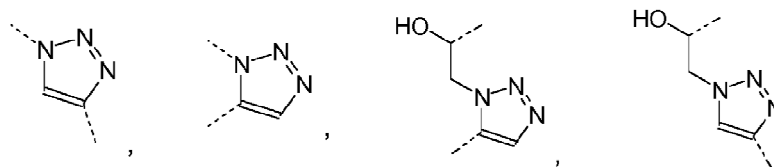


**Esquema 3:** Síntesis de compuestos de fórmula general **24**: **a.** protección de grupo amino; **b.** cuaternización; **c.** fosforilación; **d.** desprotección.

### B. Preparación del material de separación de fórmula general (II)

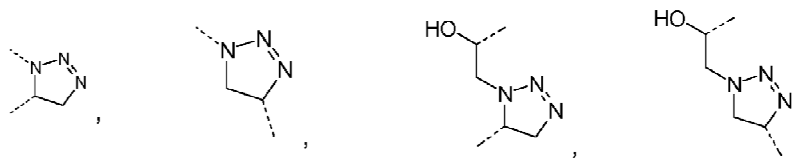
**[0074]** El material de separación de fórmula general (II) se puede preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula general (I) con un soporte sólido funcionalizado con un resto  $-L^*-FG$ , en la que FG es un grupo funcional que es adecuado para reaccionar con los grupos funcionales X. Ejemplos de grupos FG incluyen  $-CHO$ ,  $-C=CH$ ,  $-N_3$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ , epóxido, tresilo. **Esquema 4** resume diferentes metodologías de acoplamiento que pueden emplearse para acceder a los materiales de separación de fórmula general (II). Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I), en donde X se selecciona entre  $-SH$ ,  $-OH$  y  $-NHR^3$  están acoplados a un soporte sólido A por la apertura del anillo epóxido (véase el **Esquema 5 a, b**).

**[0075]** En una realización de la invención, el acoplamiento de compuestos de fórmula general (I), en la que  $X = -C \equiv CH$ ,  $-N_3$ , o  $-CH=CH_2$  y el soporte sólido se lleva a cabo con la formación de un resto triazol (véase **Esquema 5 c, d, e**). La formación de triazoles a partir de una azida y un alquino, también conocido como la cicloadición de azida alquino Huisgen, se lleva a cabo como una 1,3-cicloadición. Una variante notable de la cicloadición Huisgen 1,3-dipolar es la de variante catalizada por cobre (I), en la que azidas orgánicas y alquinos terminales se unen para proporcionar 1,4-regioisómeros de 1, 2, 3-triazoles como productos únicos. Esta reacción se denomina cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre (I) (CuAAC). La reacción se puede realizar usando fuentes comerciales de cobre (I) tales como bromuro cuproso o yoduro. Sin embargo, la reacción funciona mucho mejor usando una mezcla de cobre (por ejemplo sulfato de cobre (II))(II) y un agente reductor (por ejemplo, ascorbato de sodio) para producir *in situ* Cu (I). Al ser Cu (I) inestable en disolventes acuosos, los ligandos estabilizadores son eficaces para mejorar el resultado de reacción, especialmente si se utiliza tris-(benciltriazolilmetilo)amina (TBTA). La reacción se puede ejecutar en una variedad de disolventes y mezclas de agua y una variedad de disolventes orgánicos (parcialmente) miscibles incluyendo alcoholes, DMSO, DMF, *t*-BuOH, dioxano, acetona y mezclas de los mismos. Además, la reacción puede ser catalizada por rutenio. La cicloadición de azida-alquino 1,3-dipolar catalizada por rutenio (RuAAC) da 1,5-triazoles. Por lo tanto, usando materiales de separación de cicloadición de azida-alquino de fórmula general (II), en donde Y se selecciona de:



se pueden obtener fácilmente.

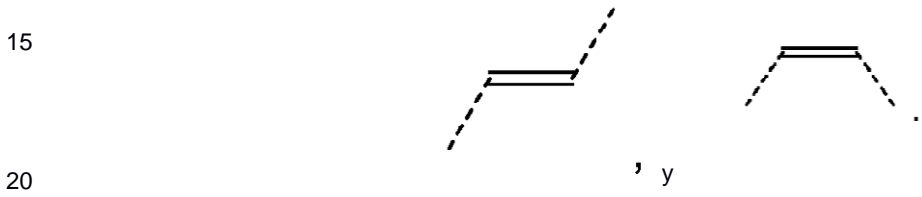
**[0076]** De la misma manera, los materiales de separación de fórmula general (II), en donde Y se selecciona de:



pueden obtenerse a partir de azidas y alquenos.

5 **[0077]** Materiales de separación de fórmula general (II), en donde Y se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ , y  $-\text{NH-CH}_2-$  se pueden preparar por aminación reductora usando, por ejemplo  $\text{NaBH}_4$  como reductor, partiendo de compuestos de fórmula general (I), en donde X es  $-\text{NH}_2$  o  $-\text{CH(O)}$  y soportes sólidos funcionalizados A con un resto  $-\text{L}^*\text{-FG}$ , en el que el grupo funcional FG representa  $-\text{CH(O)}$ - y  $\text{NH}_2$ , respectivamente (véase el **Esquema 4 f, g**).

10 **[0078]** Los compuestos de fórmula general (I), en la que  $\text{X} = -\text{CH} = \text{CH}_2$  puede ser inmovilizada al soporte sólido a través de metátesis o reacción de Wittig para proporcionar materiales de separación de fórmula general (II), en donde Y se selecciona de:



25 **[0079]** Los compuestos de fórmula general (I), en la que  $\text{X} = -\text{CH} = \text{CH}_2$  o  $-\text{SH}$  pueden inmovilizarse al soporte sólido a través de la química de tior-eno para proporcionar materiales de separación de fórmula general (II), en donde Y representa  $-\text{S CH}_2\text{-CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$ .

30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



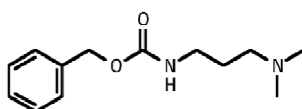
[0080] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Se debe apreciar por los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y todavía obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

[0081] Otras modificaciones y realizaciones alternativas de diversos aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de esta descripción. En consecuencia, esta descripción ha de interpretarse sólo como ilustrativa y es para el propósito de enseñar a los expertos en la técnica la manera general de realizar la invención. Es de entenderse que las formas de la invención mostradas y descritas en el presente documento deben ser tomadas como ejemplos de formas de realización. Elementos y materiales se pueden sustituir por los que se ilustran y describen en este documento, las partes y procesos se pueden invertir, y ciertas características de la invención se pueden utilizar de forma independiente, todo ello como sería evidente para un experto en la técnica después de tener el beneficio de esta descripción de la invención. Se pueden hacer cambios en los elementos descritos en el presente documento sin apartarse del espíritu y alcance de la invención como se describe en las siguientes reivindicaciones.

## EJEMPLOS

20 **Ejemplo 1: Síntesis de bencilo N-[3-(dimetiloamino)propilo]carbamato (1\*).**

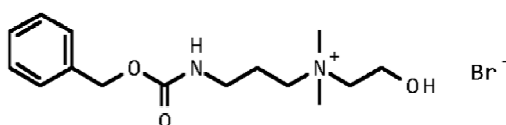
[0082]



[0083] Se añadió a una solución agitada de N-(benciloxycarbonilo) succinimida (68,8 g, 0,276 mol) en cloroformo (300 ml) en atmósfera de argón y a 0°C se añadió gota a gota N',N'-dimetilopropano-1,3 diamina (24,52 g, 0,24 mol) disuelto en cloroformo (150 ml) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, después se diluyó con cloroformo (400 ml) y se lavó con carbonato de hidrógeno sodio acuoso saturado (3 x 200 ml) y cloruro de sodio saturado (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar 56 g (98,7%) de aceite viscoso como el producto deseado 1\*, que se usó como tal para la siguiente reacción. MS m/z 236,31 (M+H)<sup>+</sup> (236,15 calculado).

40 **Ejemplo 2: Síntesis de 3-(benciloxycarbonilamino)propilo-(2-hidroxi)etil)-dimetilo-bromuro de amonio (2\*).**

[0084]



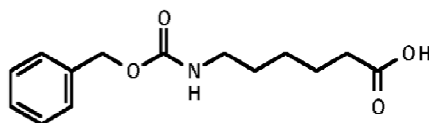
[0085] A una solución de aproximadamente 1 M de bencilo N-[3-(dimetiloamino)propilo]carbamato de bencilo (1\*, 56 g, 0,237 mol, ejemplo 1) en acetonitrilo, se añadió 2-bromoetanol (32,58 g, 0,261 mol) y la mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente hasta que todo el carbamato de bencilo N-[3-(dimetiloamino)propilo] consumido (monitorizado por LC/MS y TLC). A la solución resultante de 3-(benciloxycarbonilamino)propilo-(2-hidroxi)etil)-dimetilo-amonio bromuro de cinc se añadieron volúmenes de metilo *terc*-Butilo éter. Las soluciones de la mezcla se agitaron hasta que se observó separación de fases. La fase orgánica superior se separó a partir de 3-(benciloxycarbonilamino)propilo-(2-hidroxi)etil)-dimetilo-bromuro de amonio por decantación y la precipitación se repitió de nuevo tres veces más. Finalmente, se obtuvo el compuesto diana después de bombear hacia fuera el disolvente traza en vacío como un aceite viscoso (76,7 g, 89,6% como sal de bromuro). El producto diana 2\* era homogéneo por LC/MS y TLC, y se utilizó en el paso de fosforilación sin purificación adicional. MS m/z 281,33 M<sup>+</sup> (281,19 calculado).

60 **Ejemplo 3: Síntesis de 6-(benciloxycarbonilamino)ácido hexanoico (3\*).**

[0086]

65

5



10

15

20

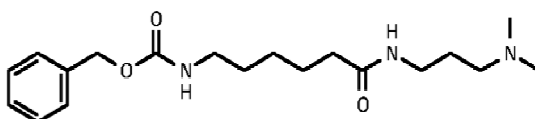
**[0087]** A una suspensión agitada de 6-ácido aminocaproico finamente pulverizado (32,79 g, 0,25 mol) en diclorometano (500 ml), se añadió trietiloamina (63,24 g, 0,625 mol). Después, se añadió trimetilclorosilano (54,32 g, 0,5 mol) gota a gota con agitación vigorosa y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloroforniato de bencilo (95%, 53,31 g, 0,313 mol). La mezcla resultante se agitó en hielo durante 60 min y a temperatura ambiente durante 4 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se distribuyó entre 1000 ml de 4% (v/p) de carbonato de hidrógeno de sodio y 500 ml de metilo *terc*-butilo éter. La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2,0 con ácido clorhídrico 2N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para dar aceite transparente (62,4 g, 94,1%) que corresponde a diana de ácido carboxílico 3<sup>-</sup> que era homogéneo por LC/MS y TLC, y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 265,33 (M+1)<sup>+</sup> (265,13 calculado).

#### Ejemplo 4: Síntesis de bencilo N-[6-[3-(dimetiloamino)propilamino]-6-oxohexilo]carbamato de (4\*).

25

**[0088]**

30



35

40

45

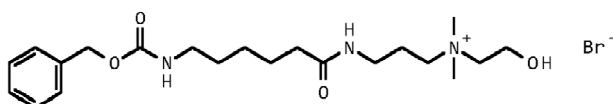
**[0089]** A una solución de 6-(benciloxicarbonilamino)ácido hexanoico (**3\***, 66,3 g, 0,25 mol, ejemplo 3) en diclorometano seco (500 ml), se añadió una cantidad catalítica de dimetilofornamida (1,25 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en baño de hielo/sal. Se añadió una solución de cloruro de oxalilo (38,08 g, 0,3 mol) en diclorometano (150 ml) lentamente manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2h a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron bajo vacío y el residuo se disolvió en diclorometano seco (500 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C en baño de hielo/sal y una mezcla de *N,N*-dimetilo-1,3-propanodiamina (25,55 g, 0,25 mol) y trietiloamina (55,65 g, 0,55 mol) se añadió gota a gota con agitación y enfriamiento durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y el progreso de la reacción se controló por TLC y LC-MS. El precipitado se filtró, se lavó con un pequeño volumen de diclorometano. A continuación, la solución de diclorometano se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar bencilo N-[6-[3-(dimetiloamino)propilamino]-6-oxo-hexil]carbamato (**4\***, 76,4 g, 87,4%) como un aceite de color amarillento claro. El material en bruto era puro por LC/MS y TLC, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 249,13 (M+1)<sup>+</sup> (349,24 calculado).

50

#### Ejemplo 5: Síntesis de 3-[6-(benciloxicarbonilamino)hexanoíloamino]propilo-(2-hidroxi-etilo)-dimetilo-bromuro de amonio (**5\***).

**[0090]**

55



60

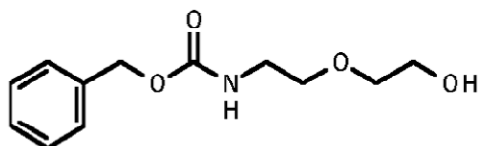
65

**[0091]** A aproximadamente 1 M de solución de bencilo N-[6-[3-(dimetiloamino)propilamino]-6-oxo-hexil]carbamato (**4\***, 56 g, 0,16 mol, Ejemplo 4) en acetonitrilo, 2- se añadió bromoetanol (22,03 g, 0,176 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el bencilo N-[6-[3-(dimetiloamino)propilamino]-6-oxo-hexil]carbamato se consumió (monitorizado por LC/MS y TLC). A la solución resultante de 3-[6-(benciloxicarbonilamino)hexanoíloamino]propilo-(2-hidroxi-etilo)-dimetilo-amonio bromuro, se añadieron cinco volúmenes de metilo *terc*-Butilo éter. Las soluciones de la mezcla se agitaron hasta que se observó separación de fases. La fase orgánica superior se separó a partir de 3-[6-(benciloxicarbonilamino)hexanoíloamino]propilo-(2-hidroxi-etilo) bromuro de

dimetilo-amonio por decantación y el precipitación se repitió de nuevo tres veces más. Finalmente, se obtuvo el compuesto diana después de bombear hacia fuera el disolvente traza en vacío como un aceite viscoso (**5\***, 66,3 g, 87,2% como sal de bromuro). El producto era homogéneo mediante LC/MS y TLC, y se utilizó en el paso de fosforilación sin purificación adicional. MS m/z 394,1 M<sup>+</sup> (394,27 calculado).

**Ejemplo 6: Síntesis de bencilo N-[2-(2-hidroxi)etilo]carbamato (**6\***).**

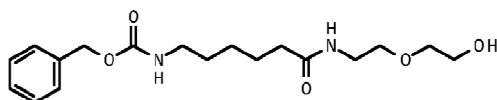
[0092]



[0093] 2-(2-amino)etanol (25,23 g, 0,240 mol) se disolvió en 530 ml de 10% de trietiloamina en MeOH (48 ml, 0,345 mol de trietiloamina, 480 ml de metanol) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloroformiato de bencilo (grado técnico, 95%, 34,4 ml, 0,229 mol) de una vez, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 12 h, el disolvente se eliminó por evaporación, y el producto se purificó usando cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo/hexano), resultando en un aceite incoloro (**6\***, 52 g, 0,163 mol, 95% basado en cloroformato de bencilo). El material bruto se analíticamente puro como se analizó por LC/MS y TLC, y se usó en la siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 239,17 (M+1)<sup>+</sup> (239,12 calculado).

**Ejemplo 7: Síntesis de bencilo N-[6-[2-(2-hidroxi)etilo]amino]6-oxo-hexil]carbamato (**7\***).**

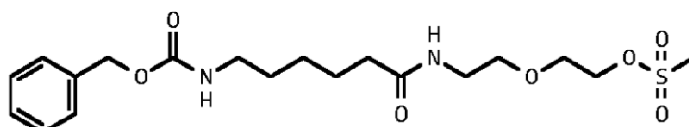
[0094]



[0095] Una solución de fosfito de trimetilo (12,5 g, 0,101 mol) en diclorometano (290 ml) se enfrió en baño de hielo/sal. Después, se añadió yodo en polvo (25,6 g, 0,101 mol) en porciones mientras que se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 0°C. Después de que el yodo sólido se disolvió completamente, 6-(benciloxicarbonilamino)ácido hexanoico (**3\***, 25,5 g, 0,096 mol, ejemplo 3) y trietiloamina (23,3 g, 0,23 mol) se añadieron en orden secuencial, y la solución resultante se agitó durante 20 min en el baño de enfriamiento a 0°C. Se añadió 2-(2-amino)etanol (10,6 g, 0,101 mol) disuelto en diclorometano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Después de retirar el baño de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC y LC/MS. Después, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con 10% (v/p) de hidrógeno sulfato de sodio, cloruro de sodio saturado, hidrógeno carbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por evaporación, y el producto se purificó usando cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo/hexano), resultando en un aceite incoloro (34,7 g, 0,091 mol, 95,1% basado en 6-(benciloxicarbonilamino)ácido hexanoico). El producto en bruto de material **7\*** era puro por LC/MS y TLC, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 352,42 (M+H)<sup>+</sup> (352,20 calculado).

**Ejemplo 8: Síntesis de 2-[2-[6-(benciloxicarbonilamino)hexanoil]amino]etilo metanosulfonato (**8\***).**

[0096]

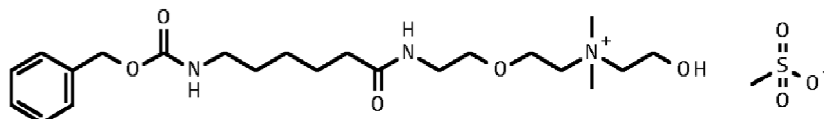


[0097] Una solución de bencilo N-[6-[2-(2-hidroxi)etilo]amino]6-oxo-hexil]carbamato (**7\***, 17,25 g, 0,049 mol, ejemplo 7) en cloruro de metileno (115 ml) en atmósfera de argón se enfrió en un baño de hielo-sal a -5°C. Se añadió trietiloamina (8,2 ml, 0,059 mol) y la solución resultante se agitó a -5°C durante 10 min. Se añadió cloruro de

metanosulfonilo (4,5 ml, 0,059 mol) gota a gota mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 0°C y -5°C. Después de terminarse la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se lavó con agua, cloruro de sodio saturado, y de nuevo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El producto en bruto de material **8\*** era puro por LC/MS y TLC, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 430,52 (M+H)<sup>+</sup> (430,18 calculado).

**Ejemplo 9: Síntesis de 2-[2-[6-(benciloxicarbonilamino)hexanoiloamino]etoxi]etilo-(2-hidroxi)etilo)-dimetilamonio sal de ácido metanosulfónico (**9\***).**

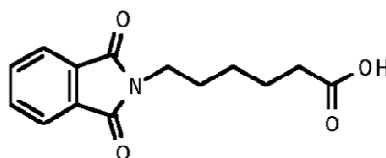
[0098]



[0099] A una solución 1 M de 2-[2-[6-(benciloxicarbonilamino)hexanoiloamino]etoxi]etilo metanosulfonato (**8\***, 18,6 g, 0,043 mol, ejemplo 8) en acetonitrilo, 2-(dimetiloamino)etanol (4,24 g, 0,048 mol) se añadió durante 20-30 minutos. Después que se completó la adición, la solución resultante se sometió a reflujo con agitación continua hasta que se consumió todo el mesilato de alquilo. El progreso de la reacción se controló por LC/MS y TLC. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el acetonitrilo en vacío. La mezcla resultante se disolvió en 200 ml de metilo caliente *tert*-butilo éter. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y luego se dejó reposar 12 h a 0-5°C hasta que se completó la cristalización. Aproximadamente 19,7 g (87,7% como sal de ácido metanosulfónico) de un sólido blanco que corresponde al objetivo alcohol **9\*** se recuperó. El material en bruto era puro por LC/MS y TLC, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 424,55 M<sup>+</sup> (424,28 calculado).

**Ejemplo 10: Síntesis de 6-(1,3-dioxoisindolin-2-ilo)ácido hexanoico (**10\***).**

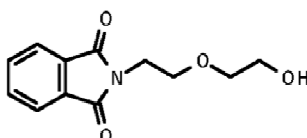
[0100]



[0101] Una mezcla agitada de 6-ácido aminocaproico (65,6 g, 0,5 mol), anhídrido ftálico (74,1 g, 0,5 mol), y ácido acético (115 ml) se calentó a reflujo durante 9 h. El producto que se cristalizó en el enfriamiento se aisló por filtración, se lavó varias veces con agua, y se secó en vacío a 100°C para obtener 124,2 g (95,1%) de 6-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)ácido hexanoico **10\*** que era homogéneo por LC/MS y TLC, y se utilizó en la siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 261,24 (M+H)<sup>+</sup> (261,10 calculado).

**Ejemplo 11: Síntesis de 2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etilo]isoindolina-1,3-diona (**11\***).**

[0102]

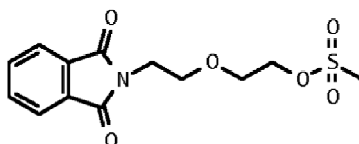


[0103] Un matraz de fondo redondo de 1 L de tres bocas equipado con un agitador mecánico, una entrada-salida de nitrógeno, y una trampa Dean-Stark coronada por un condensador de reflujo, se cargó una solución de anhídrido ftálico (88,87 g, 0,6 mol) y 2-(2-amino)etanol (63,08 g, 0,6 mol) en tolueno (540 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta que se recogió 1 equiv de agua en la trampa Dean-Stark (aproximadamente 24 h). Después de 24 h se eliminó el tolueno a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (550 ml) y se lavó secuencialmente con 10% (v/p) de hidrógeno sulfato de sodio, cloruro de sodio saturado, hidrógeno carbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se cristalizó en metilo *tert*-butilo éter.

Aproximadamente 130 g (92,1%) de un sólido blanco que corresponde al objetivo alcohol **11\*** se recuperó. El material en bruto era puro por LC/MS y TLC, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 235,27 (M+H)<sup>+</sup> (235,08 calculado).

5 **Ejemplo 12: Síntesis de 2-[2-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)etoxi]etilo metanosulfonato (**12\***).**

[0104] Este ejemplo ilustra un método para la preparación de éster de metanosulfonato de N-prottegido 2-(2-aminoetoxi)etanol.



10

15

20

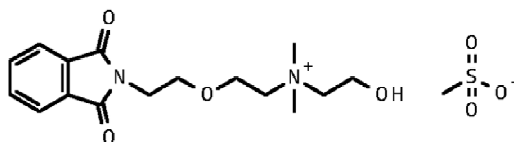
25

[0105] Una solución de 2-[2-(2-hidroxi)etilo]isoindolina-1,3-diona (**11\***, 47,05 g, 0,2 mol, ejemplo 11) en cloruro de metileno (300 ml) en atmósfera de argón se enfrió en un baño de hielo-sal a -5°C. Se añadió trietiloamina (33,4 ml, 0,24 mol) y la solución resultante se agitó a -5°C durante 10 min. Cloruro de metanosulfonilo (18,6 ml, 0,24 mol) se añadió gota a gota mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 0°C y -5°C. Después de terminarse la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se lavó con agua, cloruro de sodio saturado, y de nuevo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El material en bruto era puro por LC/MS y TLC, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 313,17 (M+H)<sup>+</sup> (313,06 calculado).

**Ejemplo 13: Síntesis de 2-[2-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)etoxi]etilo-(2-hidroxi)etilo-dimetilo-amonio sal de ácido metanosulfónico (**13\***):**

30

[0106]



40

45

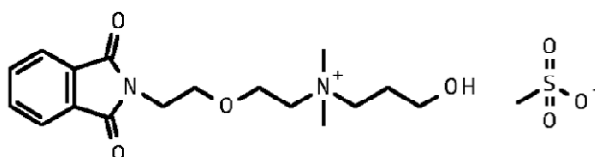
50

[0107] A una solución aproximadamente 1 M de 2-[2-(1,3-dioxoisindolin-2-ilo)etoxi]etilo metanosulfonato (**12\***, 32,53 g, 0,104 mol, ejemplo 12) en acetonitrilo 2-(dimetilamino)etanol (10,18 g, 0,114 mol) se añadió durante 20-30 minutos. Después que se completó la adición, la solución resultante se sometió a reflujo con agitación continua hasta que se consumió todo el mesilato de alquilo. El progreso de la reacción se controló por LC/MS y TLC. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió y el acetonitrilo se evaporó en vacío. La mezcla resultante se disolvió en 150 ml de acetonitrilo caliente y a la solución resultante se añadió posteriormente 200 ml de metilo caliente *tert*-butilo éter. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y después se dejó reposar durante la noche a 0-5°C hasta que se completó la cristalización. Se recuperó aproximadamente 50,7 g (92,6% como sal de ácido metanosulfónico) de un sólido blanco. El material en bruto correspondiente en el compuesto diana **13\*** era puro por LC/MS y TLC, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 307,07 M<sup>+</sup> (307,17 calculado).

**Ejemplo 14: Síntesis de 2-[2-(1,3-dioxoisindolin-2-ilo)etoxi]etilo-(3-hidroxi)propilo-dimetilo-amonio sal de ácido metanosulfónico (**14\***).**

55

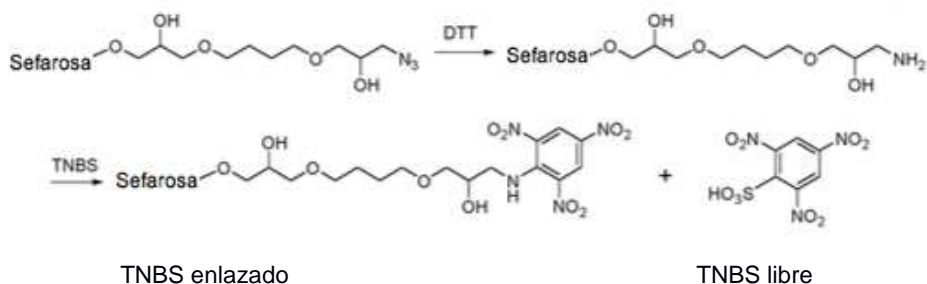
[0108]



60

65





[0117] Grupos de azido de Sefarosa 6B de azido se redujeron cuantitativamente a grupos amino mediante la reacción con DTT (Handlon, AL y oppenheimer, NJ, Pharmaceutical Research 1988, 5, 297.) y los grupos de amino resultantes se cuantificaron con TNBS de acuerdo con el procedimiento publicado (Antoni, G et al. Analytical Biochemistry 1983, 129, 60). El método se basa en la reacción de la matriz con un exceso de 2,4,6-ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS) y la posterior determinación cuantitativa de TNBS sin reaccionar por reacción con glicina.

#### Ejemplo 19: Determinación de grupos de amino primarios libres por el método espectrofotométrico.

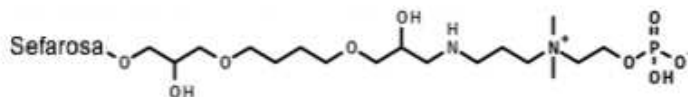
[0118] La cantidad de grupos amino primarios se cuantificó directamente usando una curva estándar generada después de la reacción de ácido L-glutámico con o-ftaldehído y N-acetilo-L-cisteína en la temperatura ambiente y pH 9,5 (Medina Hernández, MJ et al. microquímico Diario 1990, 42, 288). Derivados de N-acetilo-L-cisteína son altamente estables y que no requieren un estricto control del tiempo de reacción a diferencia de 2-metcaptoetanol. La relación entre la absorbancia de UV a 335 nm y la concentración de grupos amino se encontró que era lineal.

#### Ejemplo 20: Determinación de grupos amino secundarios libres por método espectrofotométrico.

[0119] La cantidad de grupos amino secundarios era directamente cuantitativa estimada utilizando la reacción de este grupo de compuestos con nitroprusiato de sodio y acetaldehído (Lin, CML y Wagner, C Analytical Biochemistry 1974, 60, 278).

#### Ejemplo 21: Inmovilización de 2-[3-aminopropilo(dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno en Sefarosa 6B activada por epoxi (material de separación 1).

[0120]



Fosforilación.

[0121] A una solución de oxiclورو de fósforo (3,7 g) en acetonitrilo seco 0,2 M, se mantuvo entre 0°C y -10°C se añadió trietiloamina (2,68 g). Después de la adición de trietiloamina, una solución de aproximadamente 0,2 M de 3-(benciloxycarbonilamino)propilo-(2-hidroxietilo)-dimetilo-amonio bromuro (**2\***, 5,81 g, Ejemplo 2) se añadió gota a gota durante un intervalo de tiempo de 30 min, mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 0°C y -5°C. Después de que la adición se terminó, la suspensión se incubó durante 24 h adicionales a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por LC/MS y TLC. El precipitado de hidrocloreto de trietiloamina se filtró y a la solución resultante se añadió agua (1,8 ml) con agitación, manteniendo la temperatura a 0-5°C. La eliminación de la mezcla de agua-disolvente en vacío dio el producto fosforilado, que era lo suficientemente puro para la desprotección y la inmovilización subsiguiente.

Protección de escisión de grupo.

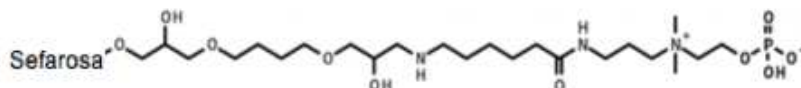
[0122] A una solución agitada de producto fosforilado en agua (50 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbón activado (10% en moles) a 25°C. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 25°C bajo H<sub>2</sub> (1 atm) y luego se filtró. El catalizador se lavó con agua (2 x 10 ml) y la solución transparente se concentró a presión reducida para dar 2-[3-aminopropilo(dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno de alta pureza después de la filtración.

Inmovilización.

**[0123]** Veinte gramos de Sefarosa 6B activada por epoxi secada por succión (ejemplo 15) se añadieron a una solución de 2-[3-aminopropilo(dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno (40 ml). El pH de la suspensión resultante se ajustó a 11,0 con una solución de 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se incubó en un laboratorio de rotación del mezclador 24 h a temperatura ambiente. El gel se lavó con 4 x 100 ml de agua en autoclave y se mantiene en 20% (v/v) de etanol hasta su uso posterior.

**Ejemplo 22: Inmovilización de 2-[3-(6aminohexanoíloamino)propilo-dimetilo-amonio]etilo fosfato de hidrógeno en Sefarosa 6B activada por epoxi (material de separación 2).**

**[0124]**



Fosforilación.

**[0125]** A una solución de aproximadamente 0,2 M de oxiclورو de fósforo (3,7 g) en acetonitrilo seco, se mantuvo a trietiloamina entre 0°C y -10°C, se añadió (2,68 g). Después de la adición de trietiloamina, una solución aproximadamente 0,2 M de ácido 3-[6-(benciloxicarbonilamino)hexanoíloamino]propilo-(2-hidroxi) etilo bromuro de dimetilo-amonio (**5\***, 7,63 g, ejemplo 5) se añadió gota a gota sobre un intervalo de tiempo de 30 min mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 0°C y -5°C. Después de terminarse la adición, la suspensión se incubó durante 24 h adicionales a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por LC/MS y TLC. El precipitado de hidrocloreto de trietiloamina se filtró y la solución resultante se añadió agua (1,8 ml) con agitación, manteniendo la temperatura a 0-5°C. La eliminación de mezcla de agua-disolvente en vacío dio el producto fosforilado, que era lo suficientemente puro para la desprotección y la inmovilización subsiguiente.

Protección de la escisión del grupo.

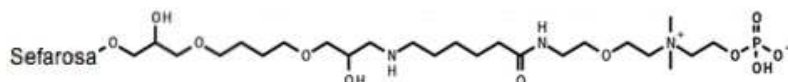
**[0126]** A una solución agitada de producto fosforilado en agua (50 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbón activado (10% en moles) a 25°C. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 25°C bajo H<sub>2</sub> (1 atm) y luego se filtró. El catalizador se lavó con agua (2 x 10 ml) y la solución transparente se concentró a presión reducida para dar 2-[3-aminopropilo(dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno de alta pureza después de la filtración.

Inmovilización.

**[0127]** Veinte gramos de Sefarosa 6B activada por epoxi secada por succión (ejemplo 15) se añadieron a una solución de 2-[3-(6aminohexanoíloamino)propilo-dimetilo-amonio]etilo de fosfato de hidrógeno (40 ml). pH de la suspensión resultante se ajustó a 11,0 con una solución de 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se incubó en un laboratorio de rotación del mezclador 24 h a temperatura ambiente. El gel se lavó con 4 x 100 ml de agua en autoclave y se mantiene en 20% (v/v) de etanol hasta su uso posterior.

**Ejemplo 23: Inmovilización de 2-[2-[2-(6-aminohexanoíloamino)etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo de fosfato de hidrógeno (material de separación 3) en Sefarosa 6B activada con epoxi.**

**[0128]**



Fosforilación.

**[0129]** A una solución de aproximadamente 0,2 M de oxiclورو de fósforo (3,7 g) en acetonitrilo seco, se mantuvo entre 0°C y -10°C, se añadió trietiloamina, (2,68 g). Después de la adición de trietiloamina, una solución de aproximadamente 0,2 M de 2-[2-[2-(6-(benciloxicarbonilamino)hexanoíloamino)etoxi]etilo-(2-hidroxi) etilo]-dimetilo-amonio sal de ácido metanosulfónico (**9\***, 8,36 g, ejemplo 9) se añadió gota a gota durante un intervalo de tiempo de 30 min mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 0°C y -5°C. Después de terminarse la adición, la suspensión se incubó durante 24 h adicionales a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por LC/MS y TLC. El precipitado de hidrocloreto de trietiloamina se filtró y la solución resultante se añadió agua (1,8 ml) con agitación, manteniendo la temperatura a 0-5°C. La eliminación de la mezcla de agua-disolvente en vacío dio el producto

fosforilado, que era lo suficientemente puro para la desprotección y la inmovilización subsiguiente.  
Protección de la escisión del grupo.

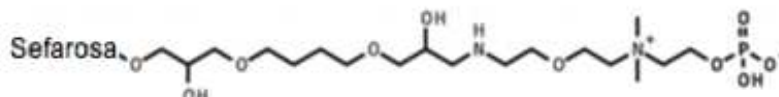
**[0130]** A una solución agitada de producto fosforilado en agua (50 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbón activado (10% en moles) a 25°C. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 25°C bajo H<sub>2</sub> (1 atm) y luego se filtró. El catalizador se lavó con agua (2 x 10 ml) y la solución transparente se concentró a presión reducida para dar 2-[3-aminopropilo(dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno de alta pureza después de la filtración.

Inmovilización.

**[0131]** Se añadieron veinte gramos de Sefarosa 6B activada por epoxi secada por succión (ejemplo 15) en una solución de 2-[2-[2-(6-aminohexanoíloamino)etoxi]etilo-dimetilo-amonio] fosfato de hidrógeno de etilo (40 ml). El pH de la suspensión resultante se ajustó a 11,0 con una solución de 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se incubó en un laboratorio de rotación del mezclador 24 h a temperatura ambiente. El gel se lavó con 4 x 100 ml de agua en autoclave y se mantiene en 20% (v/v) de etanol hasta su uso posterior.

**Ejemplo 24: Inmovilización de 2-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dimetilo-amonio] acetato de fosfato de hidrógeno en Sefarosa 6B activada por epoxi (material de separación 4).**

**[0132]**



Fosforilación.

**[0133]** A una solución de aproximadamente 0,2 M de oxiclورو de fósforo (3,7 g) en acetonitrilo seco, se mantuvo entre 0°C y -10°C, se añadió trietiloamina (2,68 g). Después de la adición de trietiloamina, una solución de aproximadamente 0,2 M de 2-[2-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)etoxi]etilo-(2-hidroxi)etilo-dimetilo-amonio sal de ácido metanosulfónico (6,47 g, ejemplo 13) se añadió gota a gota durante un intervalo de tiempo de 30 min mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 0°C y -5°C. Después de terminarse la adición, la suspensión se incubó durante 24 h adicionales a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por LC/MS y TLC. El precipitado de hidrocloreuro de trietiloamina se filtró y la solución resultante se añadió agua (1,8 ml) con agitación, manteniendo la temperatura a 0-5°C. La eliminación de mezcla de agua-disolvente en vacío dio el producto fosforilado, que era lo suficientemente puro para la desprotección y la inmovilización subsiguiente.

Protección de la escisión del grupo.

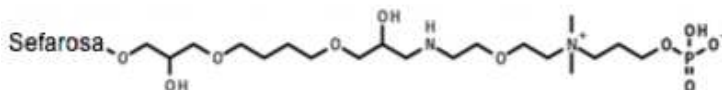
**[0134]** A una solución agitada de producto fosforilado anteriormente en agua (50 ml) se añadió hidróxido de sodio 1 M hasta que el pH de la solución alcanzó 11,5. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25°C y luego se añadió ácido clorhídrico 6M hasta que el pH de la solución alcanzó 2. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25°C y luego se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 7.

Inmovilización.

**[0135]** Veinte gramos de Sefarosa 6B activada por epoxi secada por succión (ejemplo 15) se añadió a una solución de 2-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dimetilo-amonio] de fosfato ácido de etilo (40 ml). pH de la suspensión resultante se ajustó a 11,0 con una solución de 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se incubó en un laboratorio de rotación del mezclador 24 h a temperatura ambiente. El gel se lavó con 4 x 100 ml de agua en autoclave y se mantiene en 20% (v/v) de etanol hasta su uso posterior.

**Ejemplo 25: Inmovilización de 3-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dimetilo-amonio]propilo fosfato de hidrógeno en Sefarosa 6B activada por epoxi (material de separación 5).**

**[0136]**



Fosforilación.

5 **[0137]** A una solución de aproximadamente 0,2 M de oxiclورو de fósforo (3,7 g) en acetonitrilo seco, se mantuvo entre 0°C y -10°C, se añadió trietiloamina (2,68 g). Después de la adición de trietiloamina, una solución de aproximadamente 0,2 M de 2-[2-(1,3-dioxoisindolina-2-ilo)etoxi]etilo-(3-hidroxi)propilo sal de ácido metanosulfónico-dimetilo amonio (**14 \***, 6,7 g, ejemplo 14) se añadió gota a gota durante un intervalo de tiempo de 30 min mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción entre 0°C y -5°C. Después de terminarse la adición, la suspensión se incubó durante 24 h adicionales a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por LC/MS y TLC. El precipitado de hidrocloreuro de trietiloamina se filtró y la solución resultante se añadió agua (1,8 ml) con agitación, manteniendo la temperatura a 0-5°C. La eliminación de la mezcla de agua-disolvente en vacío dio el producto fosforilado, que era lo suficientemente puro para la desprotección y la inmovilización subsiguiente.

15 Protección de la escisión del grupo.

**[0138]** A una solución agitada de producto fosforilado anteriormente en agua (50 ml) se añadió 1 M de hidróxido de sodio hasta que el pH de la solución alcanzó 11,5. La mezcla resultante se agitó durante 1h a 25°C y luego se añadió ácido clorhídrico 6M hasta que el pH de la solución alcanzó 2. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25°C y luego el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7.

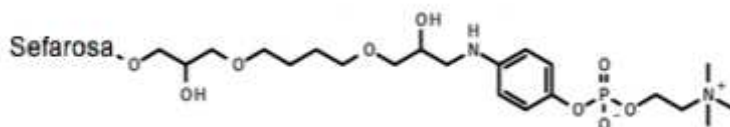
20 Inmovilización.

**[0139]** Veinte gramos de Sefarosa 6B activada por epoxi secada por succión (ejemplo 15) se añadió a una solución de 3-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dimetilo-amonio]propilo fosfato de hidrógeno (40 ml). pH de la suspensión resultante se ajustó a 11,0 con una solución 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se incubó en un laboratorio de rotación del mezclador 24 h a temperatura ambiente. El gel se lavó con 4 x 100 ml de agua en autoclave y se mantiene en 20% (v/v) de etanol hasta su uso posterior.

### 30 Ejemplo 26: Ejemplo comparativo

**Inmovilización de (4-aminofenilo) 2-(trimetiloamonio)etilo fosfato en Sefarosa 6B activada de epoxi (material de separación 6).**

35 **[0140]**



45 Inmovilización.

**[0141]** Veinte gramos de Sefarosa 6B activada por epoxi secada por succión (ejemplo 15) se añadió en una solución de (4-aminofenilo) 2-(trimetiloamonio)etilo fosfato (4,41 g en 40 ml de agua). pH de la suspensión resultante se ajustó a 11,5 con una solución de 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se incubó en un laboratorio de rotación del mezclador 24 h a temperatura ambiente. El gel se lavó con 4 x 100 ml de agua en autoclave y se mantiene en 20% (v/v) de etanol hasta su uso posterior.

### 55 Ejemplo 27: Determinación de la afinidad de unión

**[0142]** La unión y tampón de lavado: 100 mM Tris, pH 8,0, cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 2 mM.

**[0143]** Tampón de elución: Tris 100 mM, pH 8,0, cloruro de sodio 200 mM, 2 mM EDTA.

**[0144]** Todas las operaciones cromatográficas se realizaron a temperatura ambiente.

60 **[0145]** 0,5 g de cada material de separación se envasó en una pequeña columna y se equilibró con 12 volúmenes de lecho de resina (6 ml) de tampón de unión. Se aplicaron 50 ml de suero humano o plasma (PCR > 0,1 mg/ml) en cada columna a 1,2 ml/min-40. El material no unido se eliminó por lavado con 60 volúmenes de lecho de resina de tampón de unión (30 ml) hasta que la lectura de OD<sub>280</sub> se acercó a una línea de base de cero. Las proteínas unidas a resina de afinidad se eluyeron con tampón de elución a una velocidad de 1,2 ml/min y se recogieron fracciones de 3,6 ml. Las fracciones recogidas se almacenaron a 4°C hasta que se analizaron por SDS-PAGE. Una determinación cuantitativa de

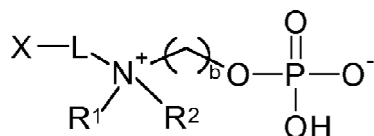


**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de fórmula general (I)

5

10



(I)

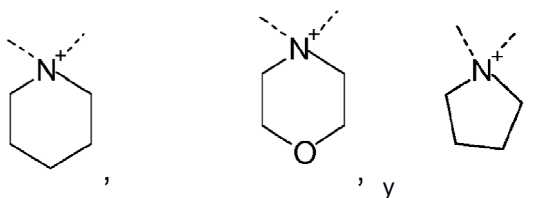
15 donde

b se selecciona entre 2 y 3;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

20

25



30

donde uno o más átomos de hidrógeno pueden ser sustituido por (a) átomo de flúor;

X se selecciona de: -SH, -NHR<sup>3</sup>, -C ≡ CH, -CH = CH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub> y -CHO;

R<sup>3</sup> se selecciona entre: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

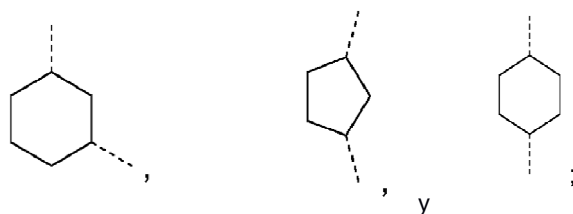
-L- se selecciona entre: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>d</sup>-L<sup>c</sup>-L<sup>e</sup>-, en donde

-L<sup>a</sup> se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-,

35

40

45



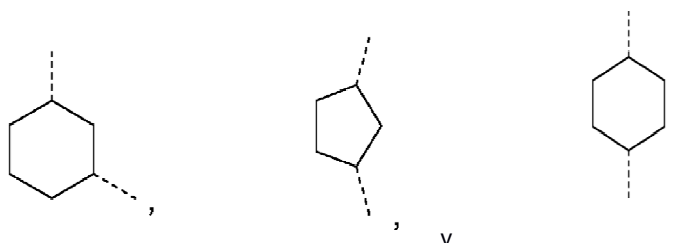
50

-L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- independientemente uno del otro se seleccionan entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;

-L<sup>d</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-,

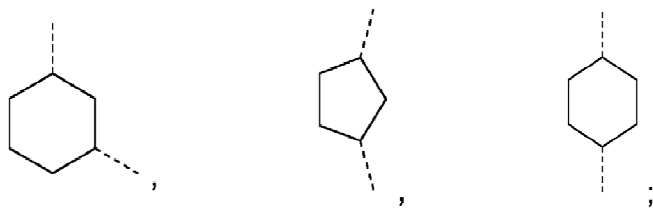
55

60



-L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-,

5



10

y

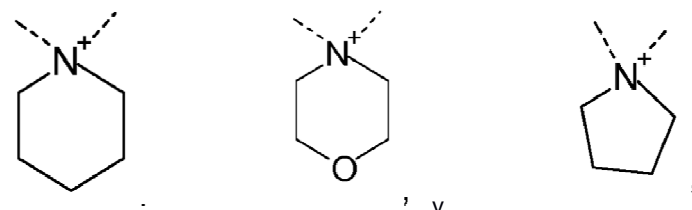
15

m, n, p1 y p2 son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10; y los enantiómeros, mezclas de enantiómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, racematos, formas protonadas y deprotonadas de los compuestos mencionados anteriormente.

20

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B se selecciona de 2 y 3; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente el uno del otro, seleccionados de: -CH<sub>3</sub> y -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

25



30

y

donde uno o más átomo(s) de hidrógeno puede(n) sustituirse por (a) átomo(s) de flúor;

35

X se selecciona de: -SH, -NHR<sup>3</sup>, -C = CH, -CH = CH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub> y -CHO;

R<sup>3</sup> se selecciona entre: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

-L- se selecciona entre: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>d</sup>-L<sup>c</sup>-L<sup>e</sup>-, en donde

-L<sup>a</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-;

40

-L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- independientemente uno del otro se seleccionan entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;

-L<sup>d</sup>- se selecciona de entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-;

-L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-;

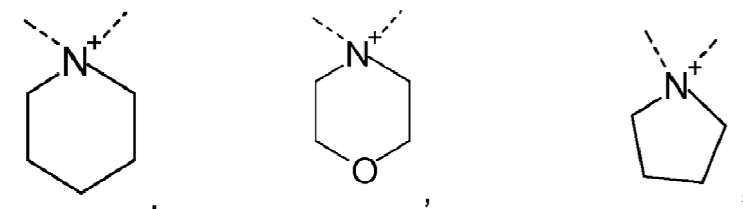
y

m, n, p1 y p2 son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

45

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B se selecciona de 2 y 3; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:

50



55

y

60

donde uno o más átomos de hidrógeno pueden ser sustituidos por (a) átomo(s) de flúor;

X se selecciona de: -SH, -NHR<sup>3</sup>, -C ≡ CH, -CH = CH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub> y -CHO;

R<sup>3</sup> se selecciona entre: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

65

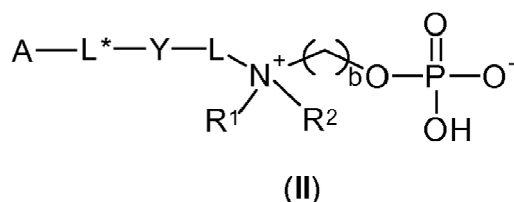
-L- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{p1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{p2}-$ ,  $y-(\text{CH}_2)_m-$  o  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{p1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{p2}-$ ;  
 y m, n, p1 y p2 son independientemente uno de otro seleccionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

- 5  
 2-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dietilo-amonio] fosfato de hidrógeno de etilo;  
 2-[4-[2-(2-aminoetoxi)etilo]morfolina-4-io-4-ilo]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[1-[2-(2-aminoetoxi)etilo]piperidina-1-io-1-ilo]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-(2-aminoetoxi)etilo-dimetilo-amonio] fosfato de hidrógeno de etilo;  
 10 2-[3-aminopropilo(dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[dimetilo(4-sulfanilbutilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[4-azidobutilo (dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[dimetilo(pent-4-inilo)amonio] acetato de fosfato de hidrógeno; 2-[3-(6-aminohexanoíloamino)propilo-dietilo-amonio]  
 fosfato de hidrógeno de etilo;  
 15 2-[1-[2-[2-(6-aminohexanoíloamino)etoxi]etilo]piperidina-1-io-1-ilo]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[4-[2-[2-[3-(6-aminohexanoíloamino)propanoíloamino]etoxi]etilo]morfolina-4-io-4-ilo]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[1-[2-[2-[6-(6-aminohexanoíloamino)hexanoíloamino]etoxi]etilo]pirrolidina-1-io-1-ilo]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-aliloxietilo (dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-aliloxietilo (dietilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 20 2-[4-(2-aliloxietilo)morfolina-4-io-4-ilo]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[1-(2-aliloxietilo)piperidina-1-io-1-ilo]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-(2-(6-aminohexanoíloamino)etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-[2-[3-(6-aminohexanoíloamino)propanoíloamino]etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[3-azidopropilo(dimetilo)amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 25 2-[dimetilo-[2-[2-(prop-2-ynoxycarbonilamino)etoxi]etilo]amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-[2-(aliloxicarbonilamino)etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-[2-[6-(aliloxicarbonilamino)hexanoíloamino]etoxi]etilo-dimetilo-amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[2-(6-aminohexanoíloamino)etilo-dimetilo-amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 2-[dimetilo-[3-[6-(prop-2-inoxycarbonilamino)hexanoíloamino]propilo]amonio]etilo fosfato de hidrógeno;  
 30 2-[3-(6-aminohexanoíloamino)propilo-dimetilo-amonio]etilo fosfato de hidrógeno.

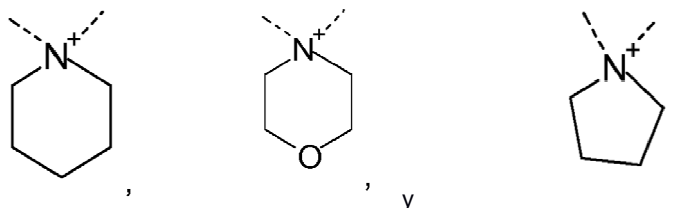
5. Un material de separación de fórmula general (II):



donde

b se selecciona entre 2 y 3;

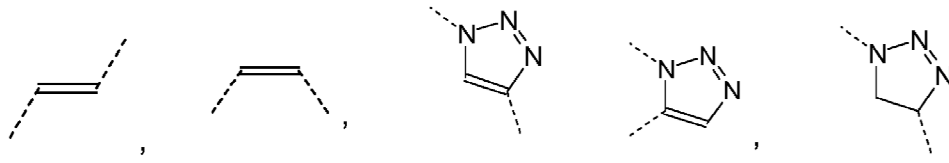
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno del otro se seleccionan entre: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formarse juntos con el átomo de nitrógeno al que están conectados un heterociclo seleccionado de:



donde uno o más átomo(s) de hidrógeno puede(n) ser sustituido(s) por (a) átomo de flúor;

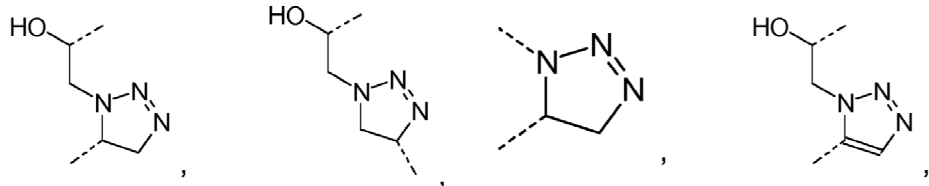
Y se selecciona entre: -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

5



10

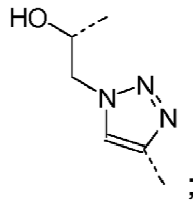
15



20

y

25



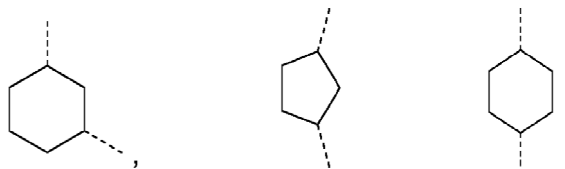
30

R<sup>4</sup> se selecciona de: -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> y -C(O)-CH<sub>3</sub>; -L- se selecciona entre: -L<sup>a</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>e</sup>-, -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>e</sup>- y -L<sup>a</sup>-L<sup>b</sup>-L<sup>d</sup>-L<sup>c</sup>-L<sup>e</sup>-, en el que

35

-L<sup>a</sup> se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-,

40



45

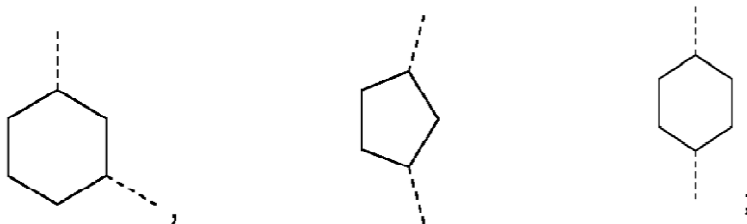
y

-L<sup>b</sup>- y -L<sup>c</sup>- independientemente uno del otro se seleccionan entre: -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -SO<sub>2</sub>-;

50

-L<sup>d</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-,

55



60

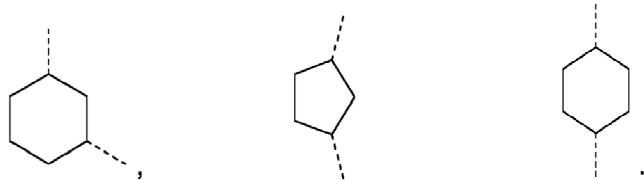
y

-L<sup>e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p2</sub>-,

65

5

10



15

20

-L<sup>\*</sup> se selecciona de: L<sup>\*a</sup>-, -L<sup>\*a</sup>-L<sup>\*e</sup>- y  $\bar{L}^{*a}$ -, -L<sup>\*b</sup>-L<sup>\*e</sup>-, en el que -L<sup>\*a</sup>- se selecciona de: -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> -, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>0</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-; -L<sup>\*e</sup>- se selecciona entre: -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, y -CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

25

-L<sup>\*b</sup> se selecciona de: -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-S-, -SO<sub>2</sub> -, -S-, -O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NH- y -S-S-; y m, n, p1, p2, o, r, q independientemente uno de otro se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;

30

A es un soporte sólido seleccionado del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona (PVP), polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona (PAES), poli(acrilato), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(metacrilato de glicidilo) (PGMA), poli(metacrilato de hidroxilo), poliestireno (PS), politetrafluoroetileno (PTFE), poli(acrilamida), poli(acroleína), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poli(acrilonitrilo) (PAN), poliuretano (PU), eupergit®, polietilenglicol (PEG), hiperfluorocarbono, agarosa, alginato, carragenano, quitina, almidón, celulosa, nitrocelulosa, Sefarose®, vidrio, sílice, superficie de diatomeas, óxido de circonio, alúmina, óxido de hierro y mezclas y/o derivados de dichos soportes sólidos; formas protonadas y desprotonadas de este material de separación.

35

**6.** El material de separación de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el soporte sólido A se selecciona del grupo que consiste en polisulfona (PS), polietersulfona (PES), poliariletersulfona (PAES), mezclas y/o derivados de los mismos.

40

**7.** Una columna que comprende el material de separación de acuerdo con la reivindicación 5 o 6.

45

**9.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 4 o un material de separación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6 para su uso en la eliminación extracorporeal de la PCR a partir de un fluido biológico para la profilaxis y/o el tratamiento de disfunciones inmunes y enfermedades cardiovasculares.

50

**10.** El compuesto para uso o el material de separación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el fluido biológico se selecciona de: sangre, plasma sanguíneo, líquido peritoneal y líquido linfático.

55

**11.** El compuesto para uso o el material de separación para su uso según la reivindicación 9, en el que las enfermedades cardiovasculares se seleccionan del grupo que comprende miocardio, ictus, diabetes, enfermedad renal en paso terminal, insuficiencia renal, insuficiencia renal debido a la hipertensión, lesiones endoteliales, destrucción endotelial, arteriosclerosis, trombosis, aterosclerosis, estenosis, restenosis, aterosclerosis o enfermedades trombóticas, insuficiencia de flujo de sangre, eventos isquémicos, embolia pulmonar, angina de pecho estable e inestable, enfermedades arteriales coronarias, infarto de miocardio, así como los resultados patológicos de enfermedades arterioscleróticas o trombóticas.

60

**12.** El compuesto para uso o el material de separación para su uso según la reivindicación 9, en el que las disfunciones inmunes se seleccionan entre el grupo que comprende enfermedades inmunes, enfermedades autoinmunes, reacciones de rechazo en trasplantes, rechazo de alo-trasplante, rechazo de xeno-trasplante, rechazo de injerto contra huésped, rechazo de huésped contra injerto, diabetes mellitus, reumatismo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis vulgaris, enfermedad de Graves, síndrome de Goodpasture, púrpura de trombocitopenia idiopática (ITP), anemia aplásica, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn (también conocido como síndrome de Crohn), colitis ulcerosa, cardiomiopatía dilatada (DCM), tiroiditis autoinmune, tiroiditis de Hashimoto, terapia de reemplazo hormonal (TRH), osteoartritis y gota.

65