



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 336 003**

(51) Int. Cl.:
C08B 37/16 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04805527 .1**
(96) Fecha de presentación : **24.11.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1689789**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

(54) Título: **Dímeros de ciclodextrinas y sus derivados, sus procedimientos de preparación y su utilización en particular para la solubilización de sustancias farmacológicamente activas.**

(30) Prioridad: **26.11.2003 FR 03 13873**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2010

(73) Titular/es: **CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cédex 16, FR
Université Joseph Fourier,
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
(CSIC) y
Universidad de Sevilla**

(72) Inventor/es: **Defaye, Jacques;
Ortiz-Mellet, Carmen;
García-Fernández, José Manuel;
Benito, Juan, M.;
Gómez-García, Marta y
Yu, Jian-Xin**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

DESCRIPCIÓN

Dímeros de ciclodextrinas y sus derivados, sus procedimientos de preparación y su utilización en particular para la solubilización de sustancias farmacológicamente activas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados dímeros de ciclodextrinas, así como a sus procedimientos de preparación. La presente invención se refiere asimismo a la utilización de estos nuevos derivados para la solubilización de sustancias farmacológicamente activas en un medio acuoso.

Las ciclodextrinas, o ciclomaltooligosacáridos, son unos oligosacáridos cíclicos que son conocidos por su aptitud para incluir en su cavidad unas moléculas diversas, de tamaño adaptado al de la estructura hospedante. El carácter generalmente apolar de estas asociaciones conduce a incluir preferentemente unas estructuras moleculares de tipo hidrófobo, permitiendo en particular la solubilización en el agua y los medios biológicos de compuestos poco o nada solubles en estos medios, y eventualmente mejorar su estabilización. Estas propiedades se utilizan actualmente en particular para el transporte de medicamentos.

La solubilidad relativamente baja en agua de las ciclodextrinas, y en particular de la más accesible de ellas en el plano económico, la β -ciclodextrina (18 g/l, es decir 15 mmol/l, a 25°C) limita sin embargo su utilización con este objetivo. Por otro lado, como las ciclodextrinas no poseen ninguna capacidad de reconocimiento frente a receptores biológicos en el organismo, estas entidades no se pueden utilizar para el apuntado y la vectorización de principios activos.

Para remediar este hecho establecido, las ciclodextrinas han sido modificadas químicamente para mejorar su solubilidad en el agua por un lado y, por otro lado, para incorporar en su estructura unas señales de reconocimiento celular. De esta forma, las solicitudes internacionales WO 95/19994, WO 95/21870 y WO 97/33919, y la solicitud de patente europea EP 0 403 366 describen unos derivados de ciclodextrinas de las cuales una o más funciones alcohol primario están sustituidas con unos grupos monosacáridos u oligosacáridos a través de un átomo de oxígeno o de azufre, o bien a través de un grupo tiourea, así como su utilización. Estas ciclodextrinas ramificadas son en particular susceptibles de servir de hospedante para el taxol y sus derivados, en particular el Taxotère®, que son unos agentes antitumorales y antiparasitarios, tal como se describe por P. Potier en Chem. Soc. Rev., 21, 1992, p. 113-119. Se obtienen así unos complejos de inclusión, lo que permite solubilizar en el agua estos agentes antitumorales. A título de ejemplo, la solubilidad en el agua del Taxotère® que es de 0,004 g/l, y puede ser aumentada hasta 6,5 g/l mediante la adición de 6^l-S- α -maltosil-6^l-tiociclomaltoheptaosa a su suspensión acuosa, tal como se describe en el documento WO 95/19994.

El documento EP-A-0 605 753 describe unos complejos de inclusión del taxol utilizando unas ciclodextrinas ramificadas tales como las maltosil-ciclodextrinas, para aumentar la solubilidad de este diterpeno en el agua.

Unos derivados de ciclodextrinas que comprenden uno o varios sustituyentes glicosilo o maltosilo unidos a la ciclodextrina mediante un átomo de azufre son descritos asimismo por V. Lainé *et al.* en J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2, 1995, p. 1479-1487. Estos derivados han sido utilizados para solubilizar un agente antiinflamatorio tal como la prednisolona.

El documento WO 97/33919 describe los procedimientos de preparación de las tioureido-ciclodextrinas mediante el acoplamiento de las 6^l-amino-6^l-desoxiciclodextrinas o también de los derivados peraminados correspondientes con unos isotiocianatos de alquilo o unos mono- u oligosacáridos.

La incorporación de sustituyentes glucídicos sobre las ciclodextrinas conduce a unos derivados dotados de una solubilidad en el agua mucho más elevada si se la compara con la ciclodextrina de partida. Al mismo tiempo, este enfoque permite conferir a la ciclodextrina una afinidad particular para ciertos sitios biológicos, puesto que los sustituyentes glucídicos son bien conocidos como marcadores de reconocimiento celular. Así, este tipo de modificación de la ciclodextrina puede permitir el apuntado y la vectorización de una sustancia activa incluida en la cavidad de la ciclodextrina.

La afinidad de un marcador glucídico para un receptor específico de membrana celular (lectina) es por regla general baja. Para alcanzar unas afinidades útiles para el apuntado y la vectorización, se debe prever una presentación múltiple y simultánea del ligando. En el caso de derivados de ciclodextrinas monosustituidas en posición alcohol primario (es decir, unas ciclodextrinas en las que sólo uno de los grupos OH de la corona de los alcoholes primarios está sustituido), este problema puede ser parcialmente resuelto mediante la incorporación de estructuras glicodendríticas, tal como se describe por I. Baussanne *et al.* en Chem. Commun, 2000, p. 1489-1490 y por J. M. Benito *et al.* en Chem. Eur. J., 2003, en prensa. Sin embargo, el procedimiento de preparación de dichos compuestos es complicado.

Por otro lado, los resultados recientes descritos por I. Baussanne *et al.* en Chem Bio Chem 2001, p. 777-783 muestran que los derivados de la β -ciclodextrina que comprenden unos sustituyentes de tipo glicosiltioureido, obtenidos a partir de la per-(C-6)-amina correspondiente, no muestran una afinidad suficiente frente a unas lectinas complementarias. Sin embargo, la capacidad de solubilización de estos derivados frente a agentes antitumorales de la familia del paclitaxel, tal como el docetaxel (Taxotère®) sigue siendo más baja que la observada en el caso de los derivados de las ciclodextrinas monosustituidas en posición alcohol primario.

En todos los ejemplos comentados de derivados de ciclodextrinas mono- o polisustituidas, se observa que la proporción molar de ciclodextrina:agente antitumoral solubilizado en el agua es significativamente inferior a 1:1. De hecho, la presencia de dos ciclos aromáticos en los derivados del Taxol y del Taxotère®, susceptibles de inclusión en la cavidad hidrófoba de la ciclodextrina, permite suponer un carácter ditópico para estas moléculas y, en consecuencia, una tendencia a la formación de complejos de tipo sándwich con los derivados de ciclodextrinas.

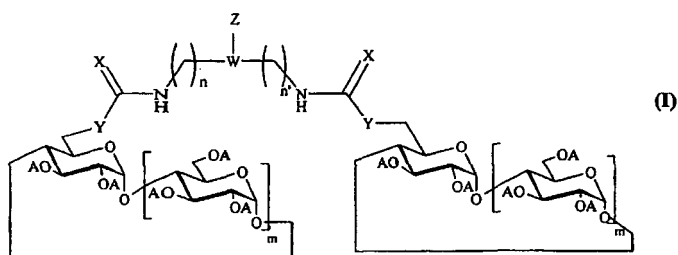
El documento D1 (WO 90/02141 A) se considera como representativo del estado de la técnica más próximo de las reivindicaciones 1 a 20 y describe unas ciclodextrinas unidas entre sí por el átomo de carbono en posición 6 de una de sus unidades glucosa (figuras 7B, 8A-D). Estas ciclodextrinas unidas son útiles para formar unos complejos con unas moléculas de principio activo que poseen dos sitios apolares o hidrófobos. El complejo así constituido es más soluble y más estable que el formado a partir de una ciclodextrina no unida (páginas 18-21, párrafo C. “Linked Cyclodextrins”). Las dos ciclodextrinas pueden estar unidas mediante cualquier tipo de unión covalente; están preferentemente unidas entre sí por un grupo que forma dos uniones de tipo amina, amida, éter y/o éster. La longitud del grupo de unión puede ser variable con el fin de adaptarse al tamaño de las moléculas de principio activo a complejar. Uno de los procedimientos de preparación de estas ciclodextrinas unidas consiste en hacer reaccionar unas 6A-amino-6A-desoxi-beta-ciclodextrinas con un diéster m-nitrofenilo de ácido succínico. Un segundo procedimiento consiste en hacer reaccionar unos derivados tosilados de ciclodextrinas (6A-O-toluensulfonil ciclodextrinas) con una sal de ácido dicarboxílico (ácido succínico, glutárico, tereftálico).

En la actualidad, no existe ningún derivado de ciclodextrinas obtenido mediante un procedimiento simple, que permita aumentar la solubilización de sustancias ditópicas farmacológicamente activas y que presenten asimismo una afinidad suficiente frente a los receptores biológicos complementarios.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de ciclodextrinas dímeras que comprenden dos sub-unidades de ciclodextrina unidas en posición alcohol primario, que presentan no sólo un interés para la solubilización de las sustancias activas, en particular de los antitumorales de la familia del taxol tal como el Taxotère®, sino también una fuerte afinidad frente a los receptores membranarios específicos, lo que permite prever por medio de los mismos un transporte eficaz y selectivo de la sustancia ditópica activa hacia unos órganos dianas.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento de preparación simple de realizar, y que permite obtener nuevos derivados de ciclodextrinas dímeras con un buen rendimiento, del orden de por lo menos 50%, y preferentemente 70%, sin tener que efectuar ninguna purificación larga y complicada.

La presente invención se refiere a un compuesto que responde a la fórmula general siguiente:



en la que:

- m representa un número entero igual a 5, 6 ó 7;
- n y n' representan un número entero comprendido entre 1 y 5, pudiendo ser n y n' idénticos o diferentes;
- los grupos A, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, alquilo, hidroxialquilo o sulfoalquilo de 1 a 16 átomos de carbono,
- X representa O o S,
- Y representa un sustituyente con una función aminada que pertenece a una función urea (caso en el que X = O) o a una función tiourea (caso en el que X = S), tal como:
 - un grupo -NR₁-, representando R₁ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o
 - un grupo amida de fórmula -NH-CO-(CH₂)_q-NR₁-, representando q un número entero comprendido entre 1 y 5 y siendo R₁ tal como se ha definido anteriormente, o

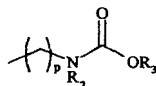
ES 2 336 003 T3

- un grupo cisteaminilo de fórmula $-S-(CH_2)_r-NR_1-$, representando r un número entero comprendido entre 2 y 5 y siendo R_1 tal como se ha definido anteriormente,

- W representa CH o N;

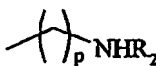
- Z representa:

- un átomo de hidrógeno, o
- un sustituyente carbamato de fórmula



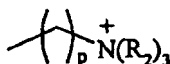
o

- un sustituyente aminado de fórmula



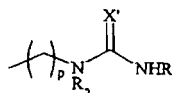
o

- un grupo amonio cuaternario de fórmula



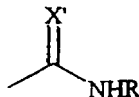
o

- un sustituyente urea o tiourea de fórmula



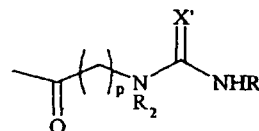
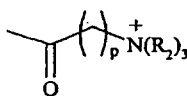
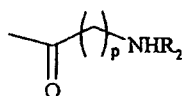
o

- un grupo de fórmula



o

- un grupo de forma $C(=O)OR_3$, un grupo de forma $C(=O)R_2$ o un grupo que contiene las funcionalidades amina, amonio cuaternario, urea o tiourea, de fórmulas respectivas



representando p un número entero comprendido entre 0 y 5, cuando W representa CH, y entre 2 y 5, cuando W representa N,

representando X' O o S,

representando R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y siendo en particular un grupo metilo, etilo, propilo o butilo,

representando R₃ un sustituyente que permite la hidrólisis del grupo carbamato con el fin de liberar la función amina, tal como los grupos *terc*-butilo, 9-fluorenilmetilo, bencilo, alilo o 2,2,2-tricloroetilo, y

representando R un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono, o un grupo aromático tal como el grupo fenilo, bencilo o naftilo, o unos derivados de estos grupos que contienen unos sustituyentes en el ciclo aromático tales como los sustituyentes metilo, etilo, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, metoxilo o acetamido, o

representando R un elemento de reconocimiento biológico tal como un derivado de aminoácido, un péptido, un monosacárido, un oligosacárido, un elemento de multiplicación con varias ramificaciones, ramificaciones que comprenden unos grupos glucídicos que pueden ser idénticos o diferentes, o también una sonda de visualización o de detección fluorescente o radioactiva.

La expresión “elemento de reconocimiento biológico” designa una estructura molecular complementaria de un receptor biológico, susceptible de ser reconocida por este último y de conducir a una respuesta específica: inducción y regulación de la biosíntesis de una enzima, inhibición de la actividad de una enzima por fijación sobre su sitio activo, inducción de una respuesta inmunitaria a consecuencia de una afección bacteriana, inhibición de un proceso inflamatorio por bloqueo del sitio activo de una selectina, etc.

La expresión “elemento de multiplicación con varias ramificaciones” designa en particular una cadena carbonada ramificada que comprende o bien un carbono cuaternario tetrasustituido tal como los derivados de la tris(2-aminometil) metilamina (TRIS) y del pentaeritritol, o bien un átomo de nitrógeno trisustituido tal como la tris(2-aminoetil)amina (TREN). Estos elementos de multiplicación pueden estar incorporados asimismo en combinación con un segundo elemento de ramificación que comprende, en particular, un átomo de nitrógeno terciario tal como los derivados de tris(2-aminoetil)amina (TREN).

La expresión “sonda de visualización o de detección fluorescente o radioactiva” designa una estructura molecular que permite la detección de un sistema mediante una técnica fisicoquímica, tal como la fluorescencia o la radioactividad. Entre las sondas fluorescentes, se pueden citar en particular los derivados de la fluoresceína, del dansilo (5-(dimetilamino)-1-naftalensulfonilo) o de la coumarina. Entre las sondas radioactivas, se pueden citar los productos marcados por un isótopo radioactivo.

La fórmula (I) mencionada anteriormente se refiere al mismo tiempo a los derivados de ciclodextrinas dímeras tanto simétricas como no simétricas. Los compuestos simétricos corresponden a la fórmula (I), en la que n y n' son iguales y los compuestos no simétricos corresponden a la fórmula (I), en la que n y n' son diferentes.

En estos nuevos derivados, se ha constatado que el carácter dímero es interesante, en particular para aumentar la eficacia de complejación y de solubilización en el agua de moléculas dítópicas, en particular los derivados del paclitaxel, del docetaxel y de los esteroides.

La expresión “elemento de dimerización” designa un derivado que posee dos grupos susceptibles de sufrir una reacción de acoplamiento con unas funcionalidades de tipo amina situadas en el precursor de ciclodextrina, en particular dos grupos isocianato o isotiocianato. Un aspecto interesante de la presente invención es que el elemento de dimerización puede ser al mismo tiempo un elemento de multiplicación tal como se ha definido anteriormente, que comprende en particular un átomo de carbono o de nitrógeno trisustituido. Dos de los sustituyentes sobre este átomo trisustituido contienen los grupos reactivos isocianato o isotiocianato, pudiendo ser el tercer sustituyente de naturaleza variable y muy diversa. A título de ejemplo de elemento de dimerización con un átomo de carbono trisustituido, se pueden mencionar los derivados de 1,2,3-propanotriamina y, más generalmente, de alcanotriaminas, de los cuales dos grupos amina son transformados en isocianato o isotiocianato. A título de ejemplo de elemento de dimerización con un átomo de nitrógeno trisustituido, se pueden mencionar los derivados de tris(2-aminoetil)amina (TREN), de bis(5-aminopentil)amina y, más generalmente, de tris y bis(ω -aminoalcano)aminas, de los cuales dos de los grupos amina son transformados en isocianato o isotiocianato. La reacción de acoplamiento del elemento de dimerización con uno de los precursores de ciclodextrina mencionados anteriormente conduce a un derivado de ciclodextrina dímera que responde a la fórmula general (I), en la que W representa CH, cuando el átomo trisustituido en el elemento de dimerización es un átomo de carbono, y en la que W representa N cuando se trata de un átomo de nitrógeno.

Un aspecto interesante de la presente invención es que un elemento de dimerización puede contener un tercer sustituyente que puede generar un grupo reactivo en una etapa ulterior a la reacción de dimerización, en particular un grupo carbamato que puede ser hidrolizado para generar un grupo amina libre. Eventualmente, el grupo amina puede contener un sustituyente alquilo tal como un grupo metilo, etilo, propilo o butilo. Este grupo amina permite asociar la ciclodextrina dímera a un motivo hidrófilo y de reconocimiento celular tal como un derivado glucídico, o también un aminoácido o un péptido, mediante unas uniones de tipo amida, urea o tiourea que son muy estables y dan lugar a unas estructuras bien definidas. La unión urea o tiourea se crea en una última etapa y permite acoplar la ciclodextrina a numerosos sustituyentes, en particular unos sustituyentes que comprenden un elemento de multiplicación con varias

ramificaciones, conteniendo dichas ramificaciones diversos motivos glucídicos o también una sonda de visualización o de detección fluorescente o radioactiva.

Las ureido-, tioureido- ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dimeras que responden a la fórmula (I) indicada anteriormente, en la que W representa CH o N, y Z representa un sustituyente que contiene una funcionalidad amina de tipo NHR_1 ($\text{R}_1 = \text{H}$ o sustituyente alquilo), y en todos los casos en los que Z representa N, pueden ser aisladas en forma de sal de amonio o de base libre. Están siempre aisladas en forma de sal de amonio cuando Z comprende un grupo amonio cuaternario, cargado positivamente, del tipo $^+\text{N}(\text{R}_2)_3$ ($\text{R}_2 = \text{sustituyente alquilo}$). En el caso de la sal, el contra-ión es un anión monovalente, en particular un halogenuro tal como el cloruro, el bromuro o el yoduro. Los compuestos de fórmula (I), en la que W representa CH o N, y Z representa un sustituyente que contiene un grupo amina de tipo NHR_1 , o bien W representa N y Z representa H, pueden ser utilizados como precursores para la incorporación de nuevos sustituyentes en la ciclodextrina dímica, en particular mediante la formación de una nueva unión urea o tiourea. Cuando Z en la fórmula (I) contiene un grupo NH_2 , las ureas y tioureas obtenidas son N, N' -disustituidas, mientras que, cuando Z contiene un grupo NHR_2 , representando R_2 un sustituyente alquilo, tal como metilo, etilo, propilo o butilo, o bien cuando $\text{W} = \text{N}$ y $\text{Z} = \text{H}$, las ureas y tioureas obtenidas son $\text{N}, \text{N}', \text{N}''$ -trisustituidas.

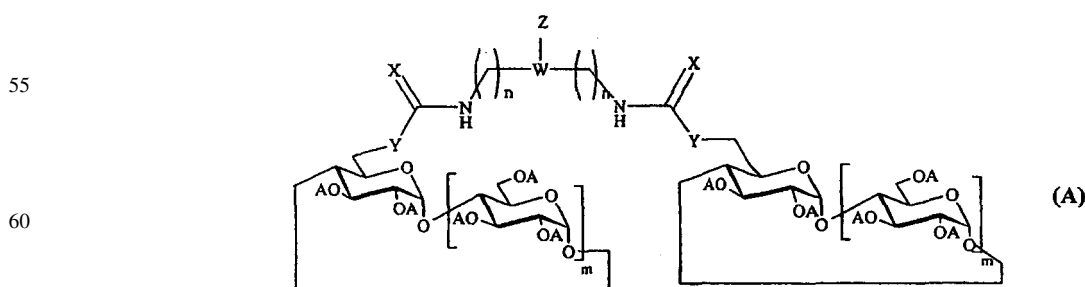
En el caso de las ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dimeras de fórmula (I), en la que Z representa un sustituyente que comprende un grupo tiourea de tipo $\text{NR}_2\text{C}(=\text{X}')\text{NHR}$, los sustituyentes R pueden ser de diversos tipos. Así, R puede representar un átomo de hidrógeno, un sustituyente alquilo de 1 a 12 átomos de carbono lineal o ramificado, o un grupo aromático tal como fenilo, bencilo, naftilo o unos derivados de estos grupos que contienen unos sustituyentes en el ciclo aromático, siendo dichos sustituyentes tal como se han definido anteriormente. R puede representar asimismo, en particular, unos grupos derivados de aminoácidos, de péptidos, de monosacáridos o de oligosacáridos eventualmente sustituidos. A título de ejemplo de grupos derivados de monosacáridos, se pueden citar los derivados de la glucosa, de la manosa y de la galactosa, en configuración anomérica α o β . En el caso en el que el grupo derivado de monosacárido está sustituido, uno o varios de los grupos hidroxilo del monosacárido pueden ser sustituidos por unos grupos alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, unos grupos aciloxi tales como el grupo acetoxi, unos grupos amina y amida. Los grupos derivados de oligosacáridos pueden ser los grupos maltosilo, maltotriosilo, lactosilo, o también unos tri- o tetrasacáridos marcadores de afinidad celular de tipo Lewis X o sialil Lewis X, o también unos oligosacáridos derivados de la heparina. Asimismo, pueden ser sustituidos por unos grupos alcoxi, aciloxi, unos grupos aminados, sulfatados o fosfatados.

Según la invención, R puede representar asimismo un grupo que comprende un elemento de multiplicación ramificado, por ejemplo un grupo derivado de tris(2-hidroximetil)metilamina (TRIS), del pentaeritritol o de tris(2-aminoetil)amina (TREN), que comprende en las ramificaciones unos grupos derivados de mono- o de oligosacáridos que pueden ser idénticos o diferentes. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos derivados de mono- u oligosacáridos ya citados anteriormente que pueden comprender asimismo unos sustituyentes oxigenados o aminados. Estos grupos glucídicos pueden estar unidos al elemento de multiplicación mediante una unión oxigenada, azufrada o aminada. En el caso en el que R comprende un elemento de ramificación, una de las ramificaciones puede contener asimismo una sonda de tipo fluorescente, en particular un derivado de la fluoresceína o también una sonda radioactiva. Estos elementos de multiplicación pueden ser incorporados asimismo en combinación con un segundo elemento de ramificación que comprende, en particular, un átomo de nitrógeno terciario tal como los derivados de tris(2-aminoetil)amina (TREN).

Un compuesto ventajoso según la presente invención es un compuesto tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque n y n' son iguales.

Dicho compuesto es un compuesto simétrico y es por lo tanto más cómodamente accesible y más fácilmente caracterizable mediante los procedimientos fisicoquímicos habituales que un compuesto no simétrico.

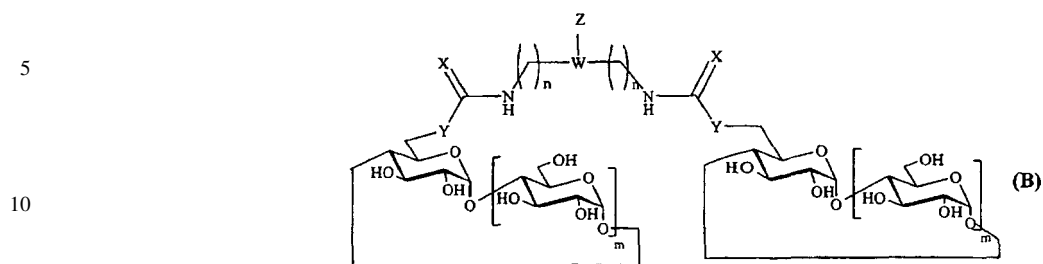
Dicho compuesto responde a la fórmula (A) siguiente:



en la que m, n, A, X, Y, W y Z son tal como se han definido anteriormente.

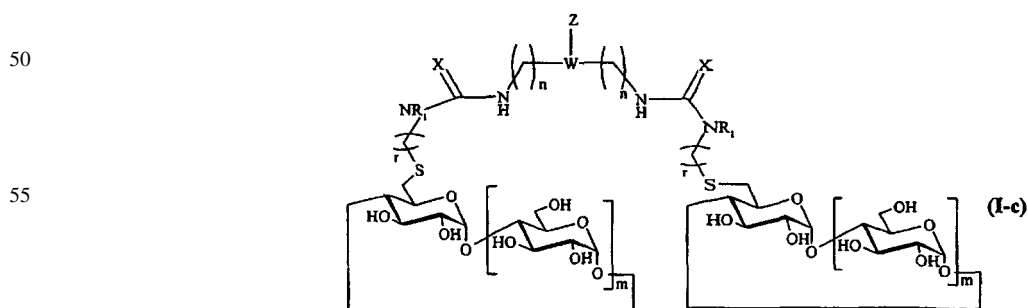
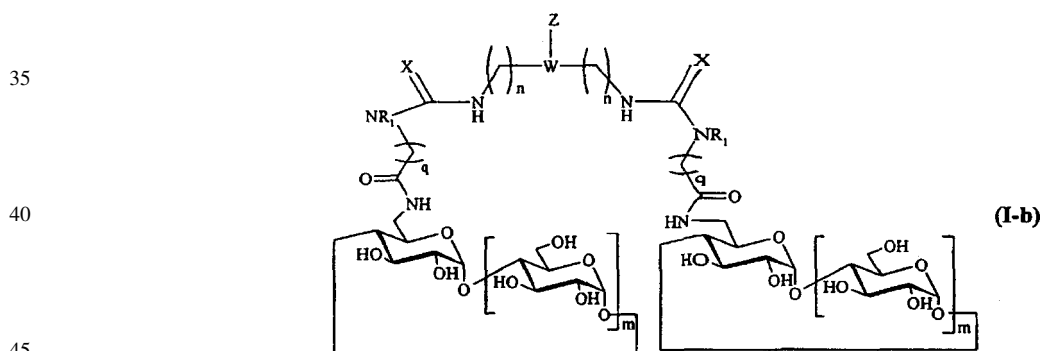
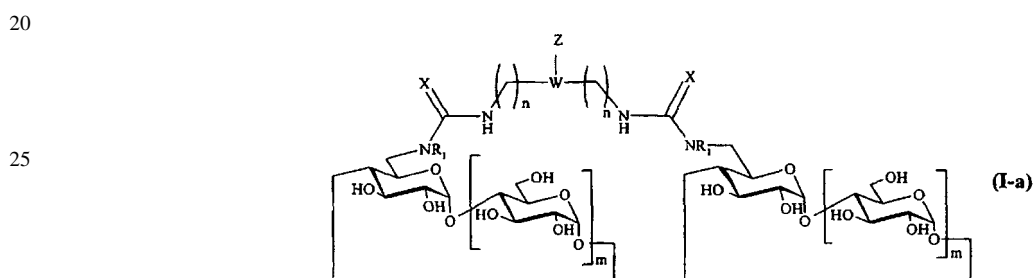
Un compuesto ventajoso según la presente invención es un compuesto tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque todos los grupos A representan un átomo de hidrógeno.

Dicho compuesto responde a la fórmula (B) siguiente:



15 en la que m, n, X, Y, W y Z son tal como se han definido anteriormente.

La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque Y representa o bien un grupo NR_1 , o bien un grupo $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_1-$, o bien un grupo $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}_1-$, y que responden respectivamente a una de las fórmulas siguientes:

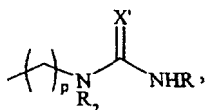


en las que n, m, q, r, X, W, Z y R_1 son tal como se han definido anteriormente.

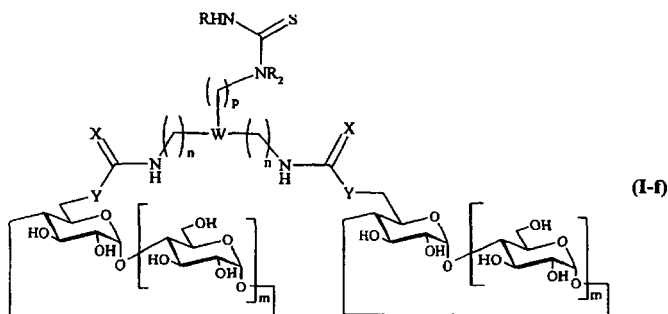
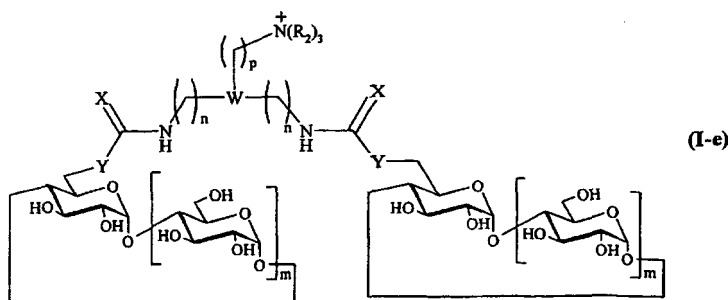
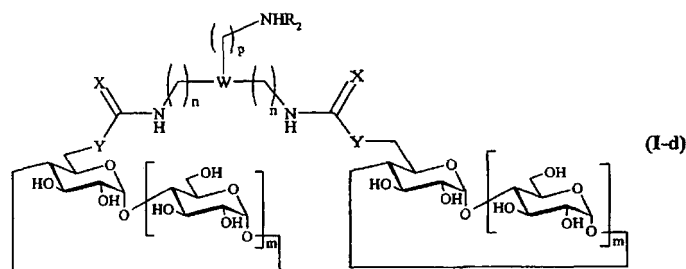
65 Los compuestos mencionados anteriormente son unos compuestos monosustituídos en cada ciclo de la ciclodextrina. En este tipo de compuestos, el acceso a la cavidad de la ciclodextrina es menos voluminoso que en el caso de derivados polisustituídos. Además, el carácter dímero puede aportar mejores capacidades de complejación para ciertas moléculas invitadas ditópicas.

Los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) son unos compuestos dímeros derivados de la ciclodextrina, denominados ureido- y tioureido-ciclodextrinas dímeras. Los compuestos de fórmula (I-c) son unos compuestos dímeros derivados de la ciclodextrina, denominados ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dímeras.

Un compuesto ventajoso según la presente invención se caracteriza porque Z representa o bien un grupo $-(CH_2)_p-$ NHR₂, o bien un grupo $-(CH_2)_p-N^+(R_2)_3$, o bien un grupo de fórmula



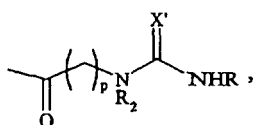
en la que X' representa un átomo de azufre, y que responde respectivamente a una de las siguientes fórmulas:



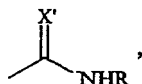
en las que n, m, p, X, W, Y, R y R₂ son tal como se han definido anteriormente.

Estos compuestos son particularmente interesantes en la medida en que dan acceso a una gama de productos con unas propiedades fisicoquímicas modulables en lo que se refiere en particular a la solubilidad, el carácter neutro o cargado, interesante para las interacciones membranarias, o también las propiedades de reconocimiento frente a receptores biológicos.

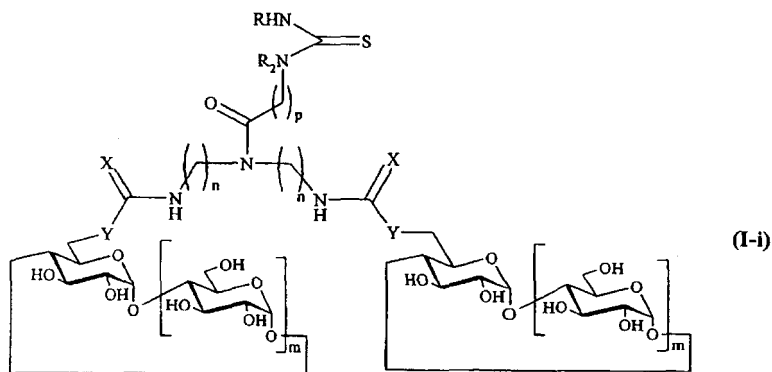
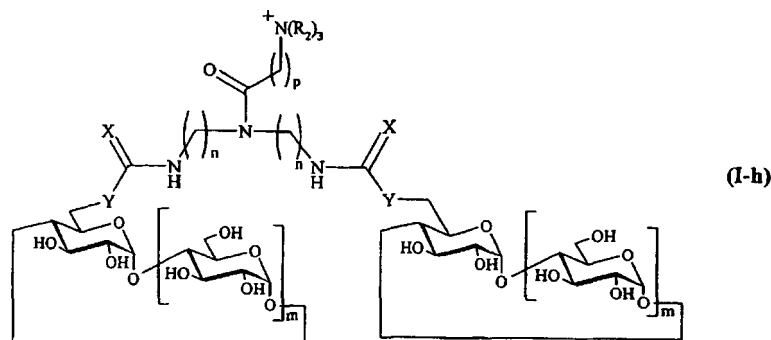
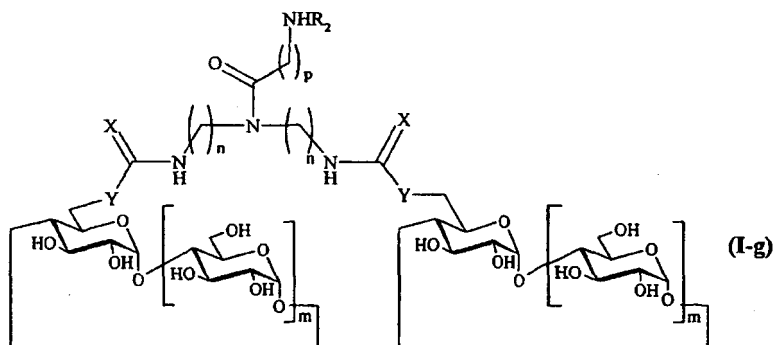
Un compuesto ventajoso según la presente invención es un compuesto tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque W representa un átomo de nitrógeno y porque Z representa o bien un grupo de fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p-\text{NHR}_2$, o bien un grupo de fórmula $+\text{CO}(\text{CH}_2)_p-\text{N}(\text{R}_2)_3$, o bien un grupo de fórmula

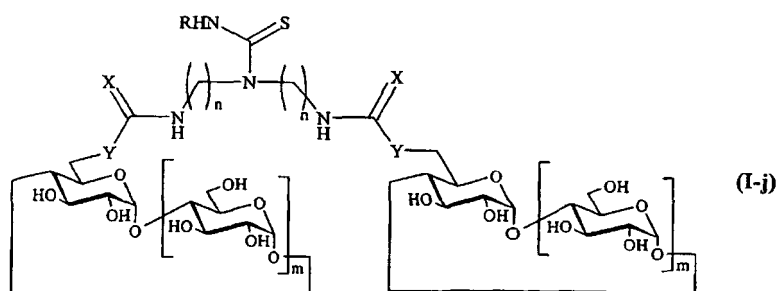


en la que X' representa un átomo de azufre, o bien un grupo de fórmula



en la que X' representa un átomo de azufre, y que responden respectivamente a una de las siguientes fórmulas:

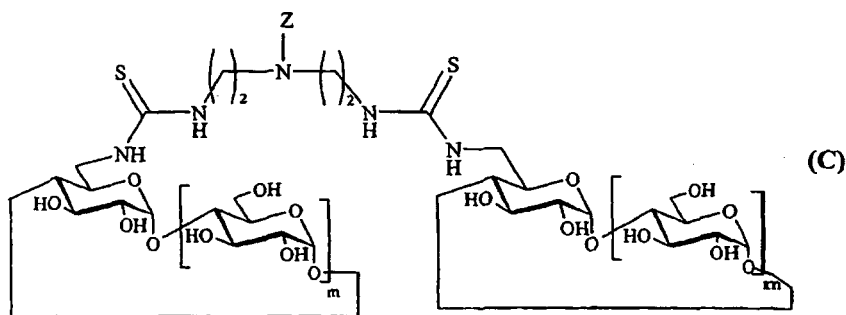




en las que n, m, p, X, Y, R y R₂ son tal como se han definido anteriormente.

Un compuesto preferido según la presente invención es un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (I), caracterizado porque n es igual a 2, X representa un átomo de azufre, W representa un átomo de nitrógeno e Y representa un grupo NH.

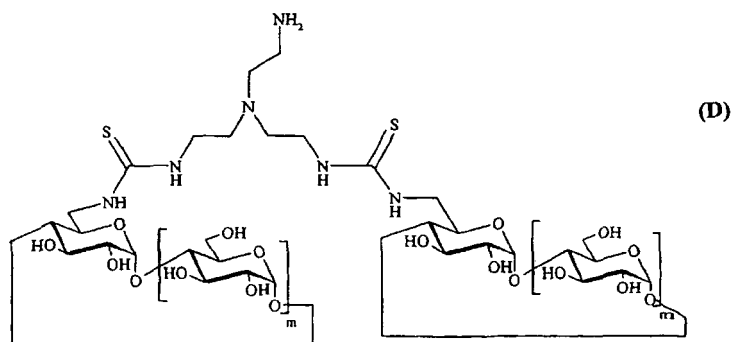
Dicho compuesto responde a la fórmula (C) siguiente:

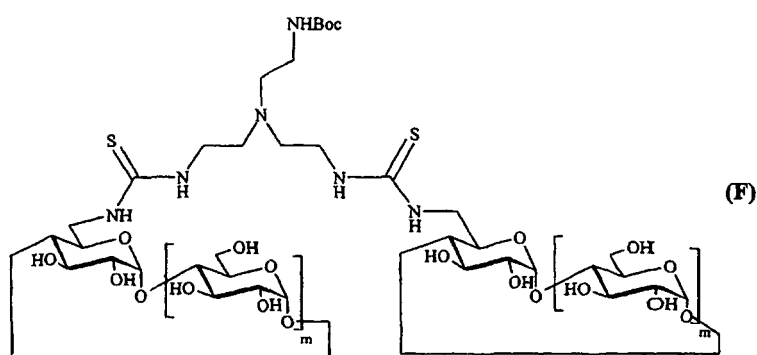
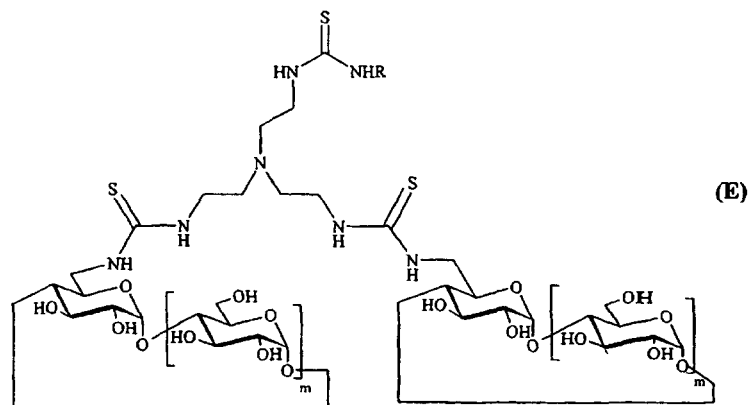


en la que m y Z son tal como se han definido anteriormente.

Dicho compuesto presenta un carácter no cargado y es cómodamente accesible en pocas etapas a partir de una gran variedad de unidades de bases comerciales.

Un compuesto preferido según la presente invención es un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (C), caracterizado porque Z representa uno de los siguientes grupos: $-(CH_2)_2-NH_2$, $-(CH_2)_2-NH-CS-NHR$ o $-(CH_2)_2-NH-Boc$ (Boc = *tert*-butoxicarbonilo), siendo R tal como se ha definido anteriormente, y que responde a una de las siguientes fórmulas:





35 siendo m tal como se ha definido anteriormente.

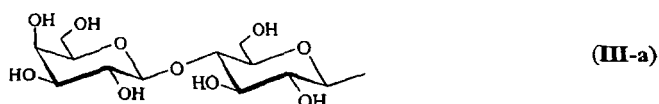
Los compuestos mencionados anteriormente de fórmulas (D), (E) y (F) presentan un carácter claramente básico y pueden eventualmente ser protonados en forma de sales. Pueden presentar un interés para el apuntado hacia unas entidades de carácter ácido.

Según un modo de realización ventajoso, los compuestos de la invención están caracterizados porque T se selecciona de entre los siguientes grupos:

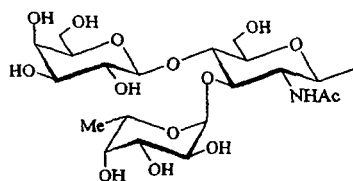
- un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado, y siendo preferentemente el grupo metilo;
- un grupo aromático tal como fenilo, bencilo, naftilo o unos derivados de estos grupos que contienen unos sustituyentes en el ciclo aromático, y siendo preferentemente el grupo fenilo;
- el grupo α -D-manopiranosilo, de fórmula siguiente (III):



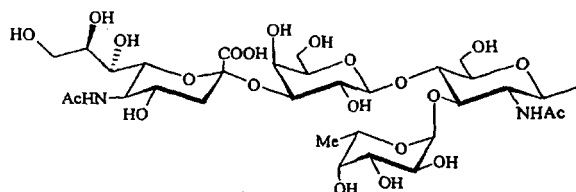
- el grupo β -lactosilo, de fórmula siguiente (III-a):



- el grupo derivado del trisacárido Lewis X o del tetrasacárido sialilo Lewis X, respectivamente de fórmula siguiente (III-b) y (III-c):

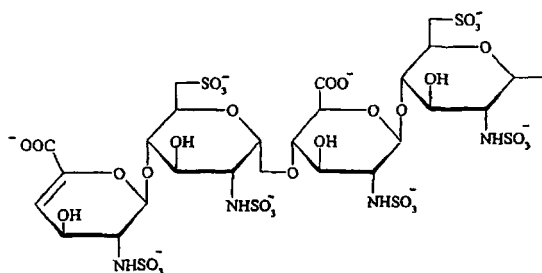


(III-b)



(III-c)

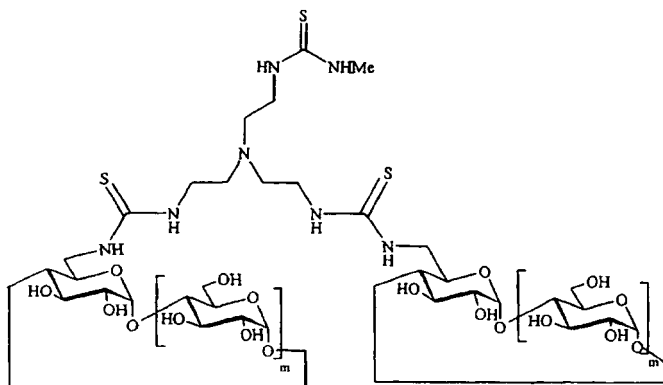
- un oligosacárido derivado de la heparina, de fórmula siguiente (III-d):



(III-d)

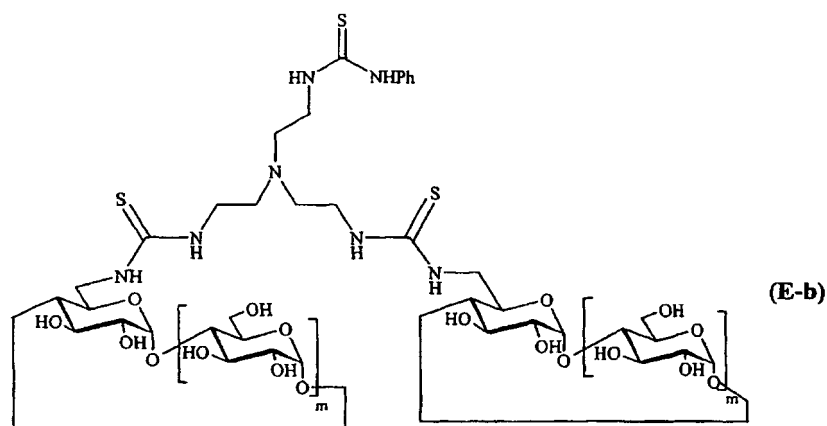
Así, la presente invención se refiere en particular a los compuestos que responden a una de las siguientes fórmulas:

- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo metilo:

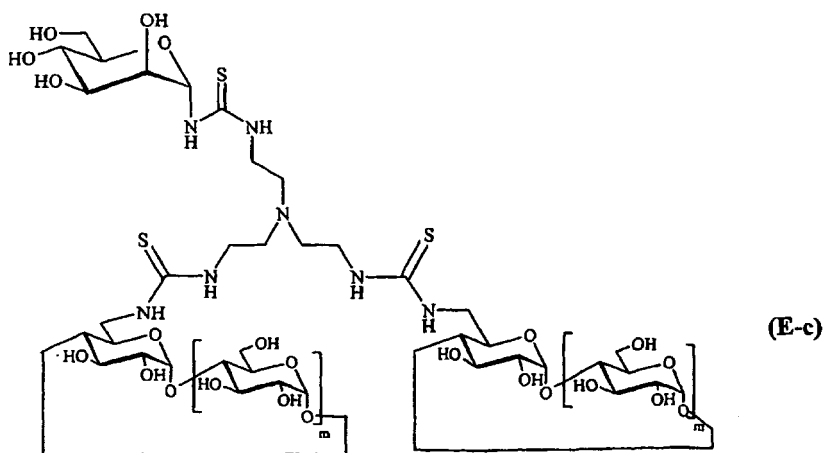


(E-a)

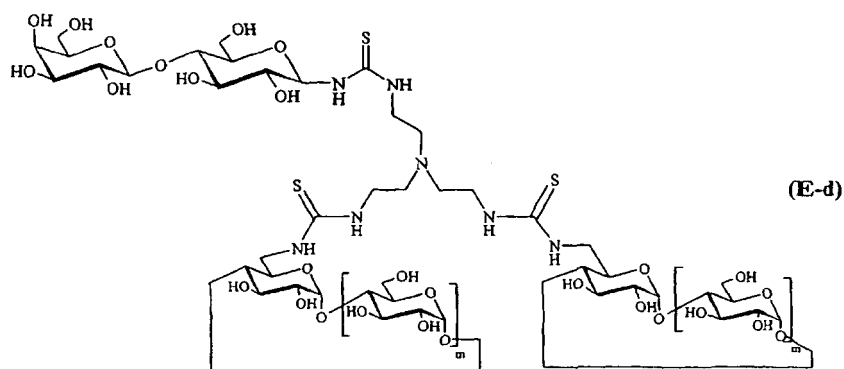
- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo fenilo:



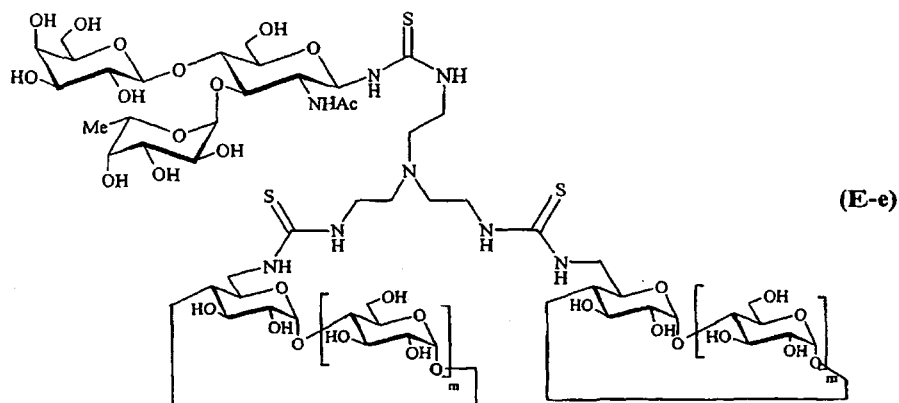
- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo α -D-manopiranosilo de fórmula (III) mencionada anteriormente:



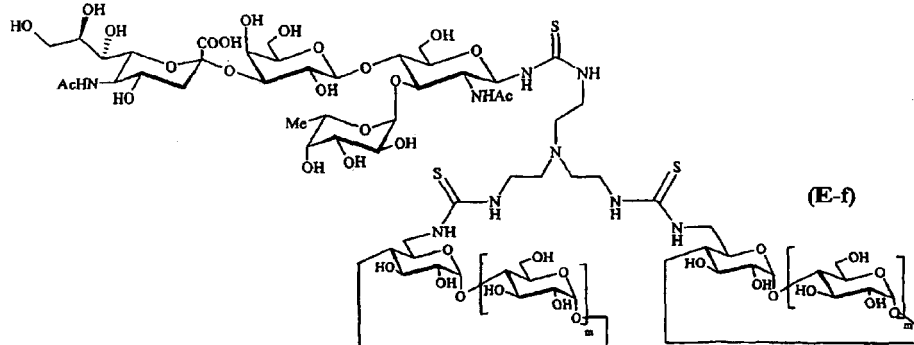
- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo β -lactosilo de fórmula (III-a) mencionada anteriormente:



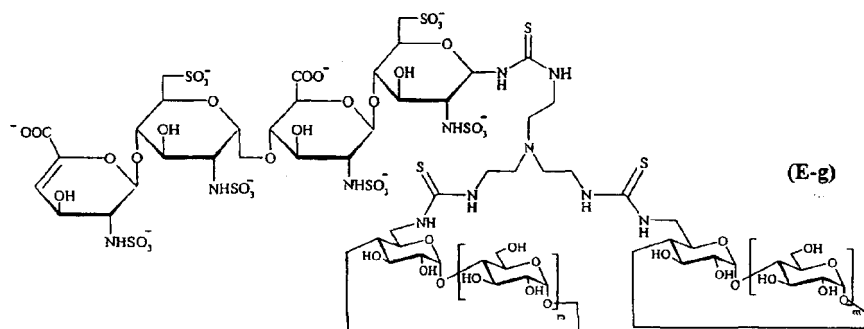
- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo derivado del trisacárido Lewis X de fórmula (III-b) mencionada anteriormente:



- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo derivado del tetrasacárido sialilo Lewis X de fórmula (III-c) mencionada anteriormente:

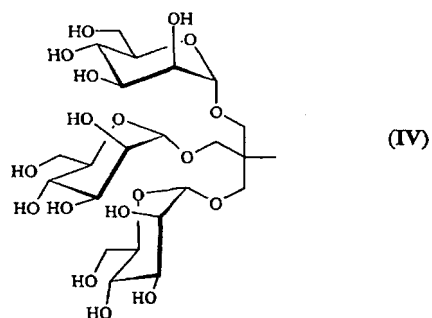


- compuesto de fórmula (E) en la que R representa un oligosacárido derivado de la heparina, tal como el oligosacárido de fórmula (III-d) mencionada anteriormente:

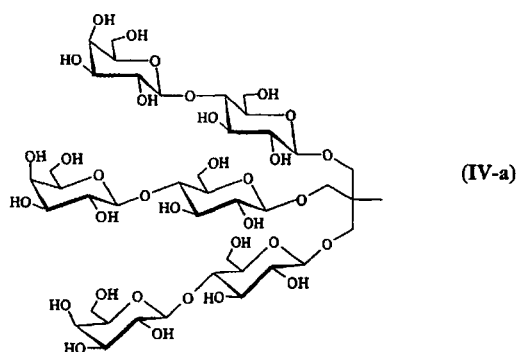


La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en particular de fórmula (I), caracterizado porque R comprende un elemento de ramificación derivado de tris(2-hidroximetil)metilamina, y representa uno de los siguientes grupos:

- el grupo tris(α -D-manopiranosiloximetil)metilo, de fórmula siguiente (IV):

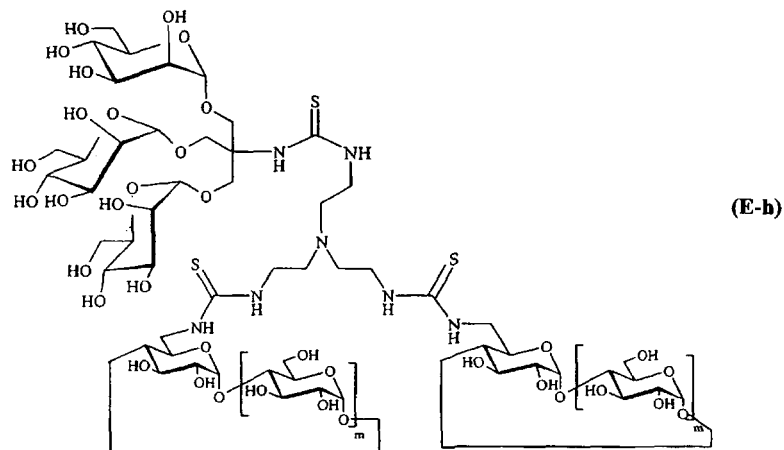


- el grupo tris(β -lactosiloximetil)metilo, de fórmula siguiente (IV-a):

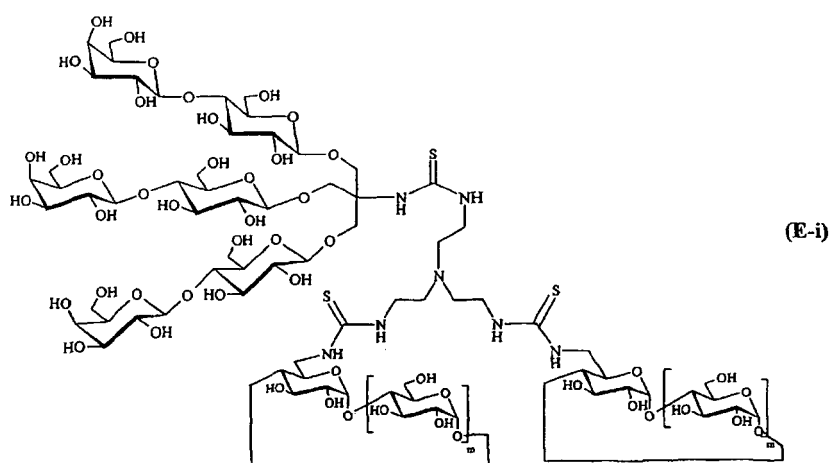


Así, la presente invención se refiere en particular a los compuestos que responden a una de las fórmulas siguientes:

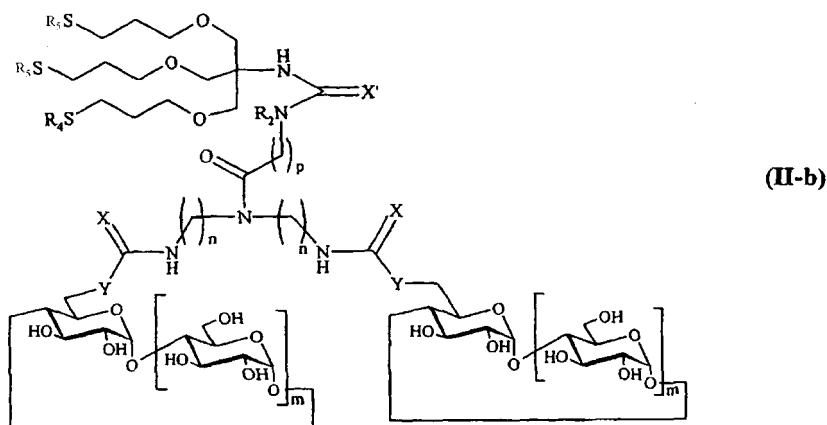
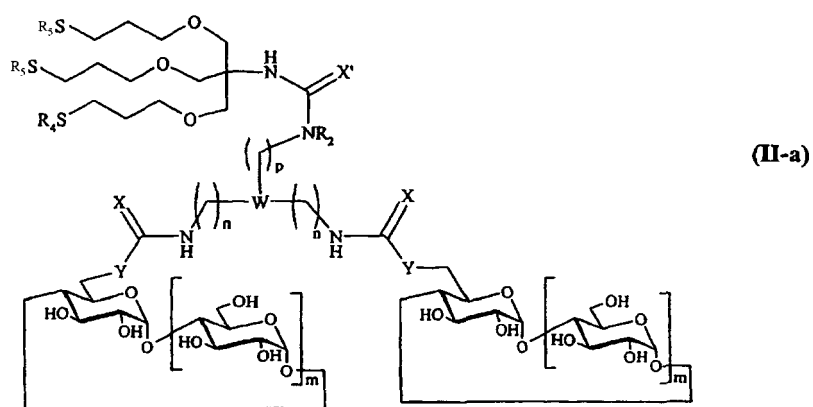
- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo tris(α -D-manopiranosiloximetil)metilo, de fórmula (IV) mencionada anteriormente:

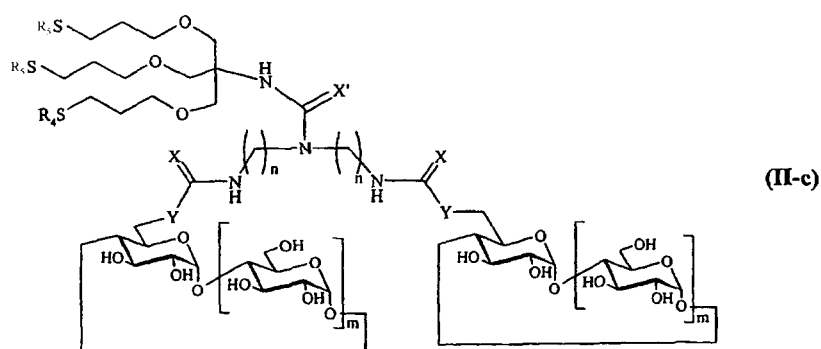


- compuesto de fórmula (E) en la que R representa el grupo tris(β -lactosiloximetil)metilo, de fórmula (IV-a) mencionada anteriormente:



25 La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (I), caracterizado porque R comprende un elemento de ramificación derivado del pentaeritritol, respondiendo dicho compuesto a una de las siguientes fórmulas:

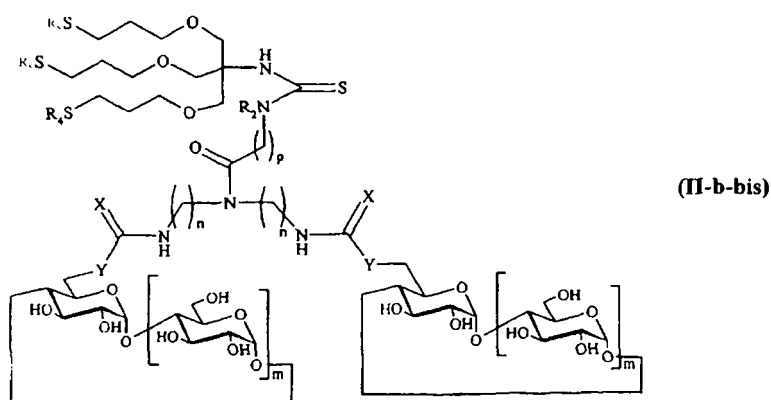
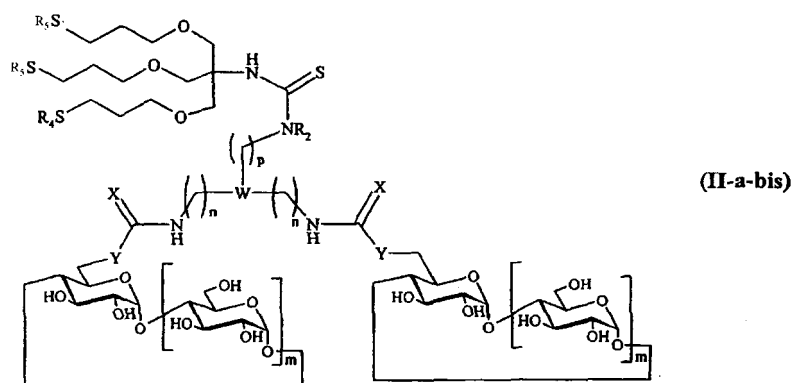


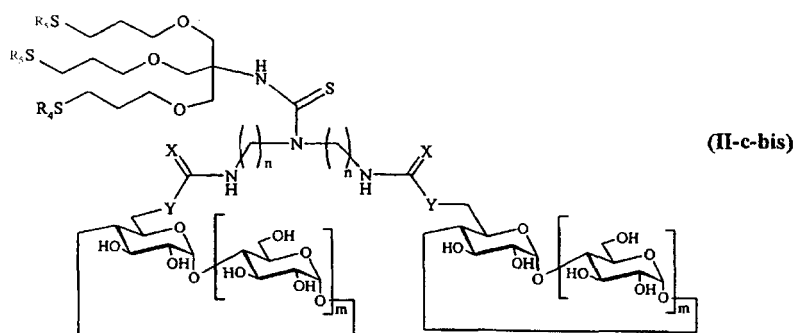


en la que m, n, p, X, X', Y son tal como se han definido anteriormente, y

R₅ y R₄ representan unos derivados glucídicos que pueden ser diferentes o idénticos o también una sonda fluorescente o radioactiva.

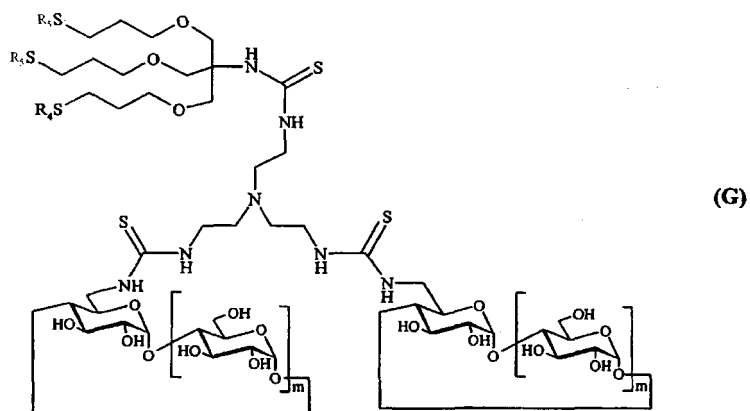
La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, que responde a las fórmulas mencionadas anteriormente (I-f), (I-i) o (I-j), caracterizado porque R comprende un elemento de ramificación derivado del pentaeritritol, respondiendo dicho compuesto a una de las fórmulas (II-a-bis), (II-b-bis) o (II-c-bis) siguientes:





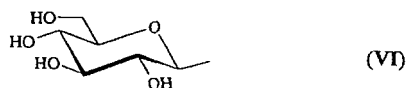
en las que m, n, p, X, Y, R₅ y R₄ son tal como se han definido anteriormente.

Un compuesto ventajoso según la presente invención es un compuesto que responde a la fórmula mencionada anteriormente (II-a), en la que n y p son iguales a 2, X y X' representan un átomo de azufre, Y representa un grupo NH y R₂ representa un átomo de hidrógeno. Dicho compuesto responde a la fórmula siguiente (G):



La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, que responde a una de las fórmulas (II-a), (II-b) o (II-c), caracterizado porque R₅ y R₄ representan uno de los siguientes grupos:

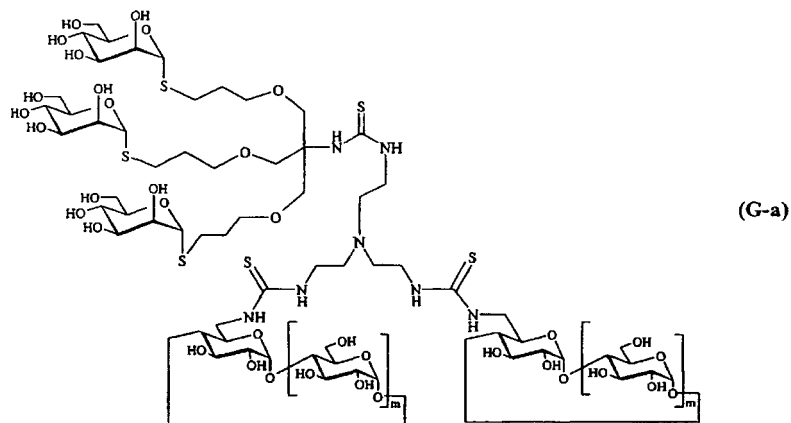
- el grupo α -D-manopiranosilo, de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente, o
- el grupo β -lactosilo, de fórmula (III-a) tal como se ha definido anteriormente, o
- el grupo β -D-glucopiranosilo, de fórmula (VI) siguiente:



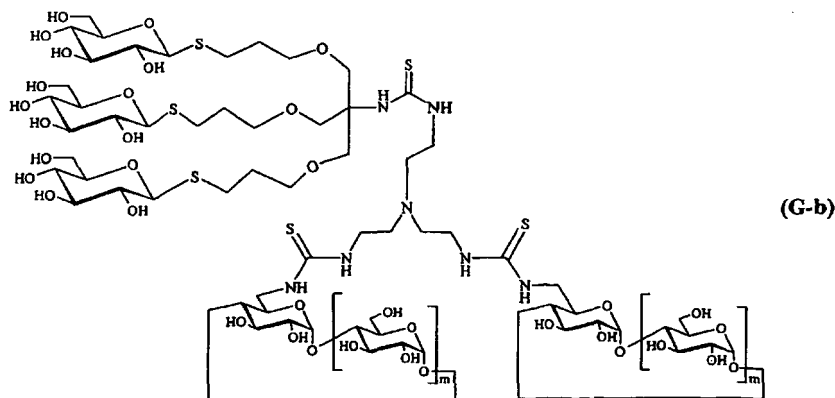
pudiendo ser R⁵ y R⁴ idénticos o diferentes.

Los compuestos preferidos de la invención son en particular unos compuestos de fórmula (G) en los que los sustituyentes R_5 y R_4 son tal como se han definido anteriormente. Dichos compuestos responden a las fórmulas siguientes:

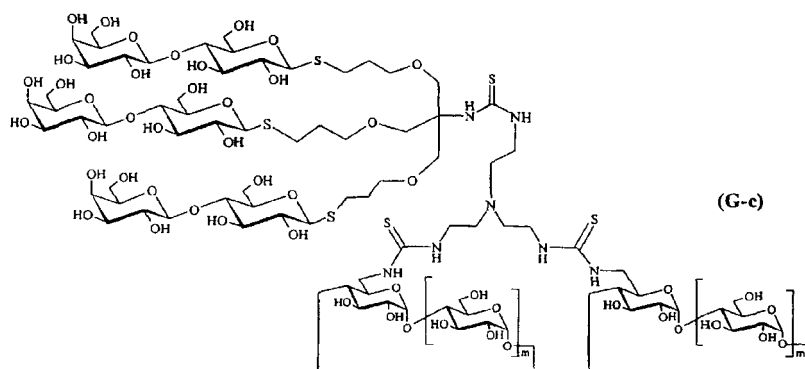
- compuesto de fórmula (G) en la que R_5 y R_4 representan un grupo α -D-manopiranosilo, de fórmula (III) mencionada anteriormente:



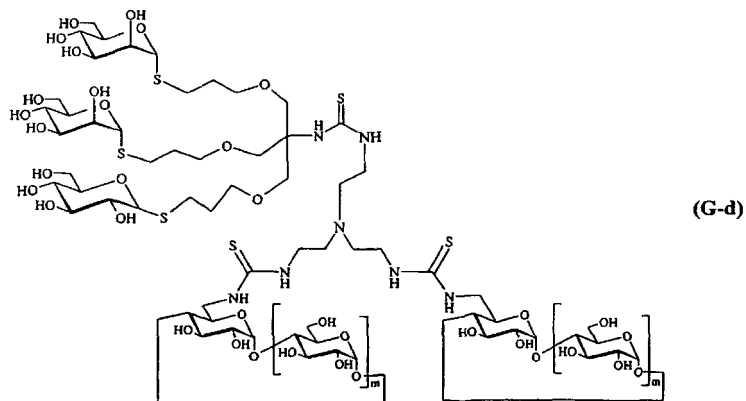
- compuesto de fórmula (G) en la que R_5 y R_4 representan un grupo β -D-glucopiranosilo, de fórmula (VI) mencionada anteriormente:



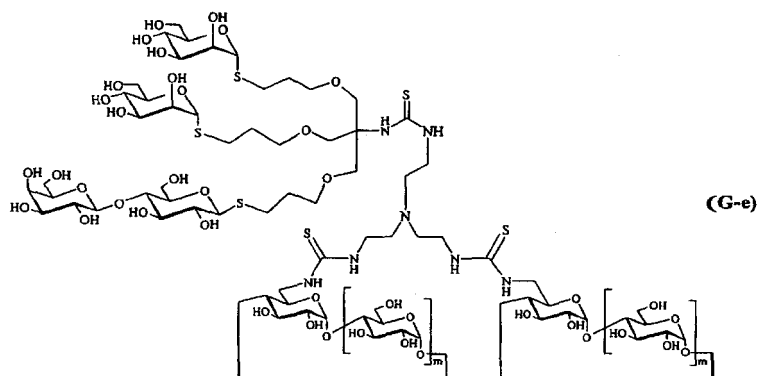
- compuesto de fórmula (G) en la que R_5 y R_4 representan un grupo β -lactosilo, de fórmula (III-a) mencionada anteriormente:



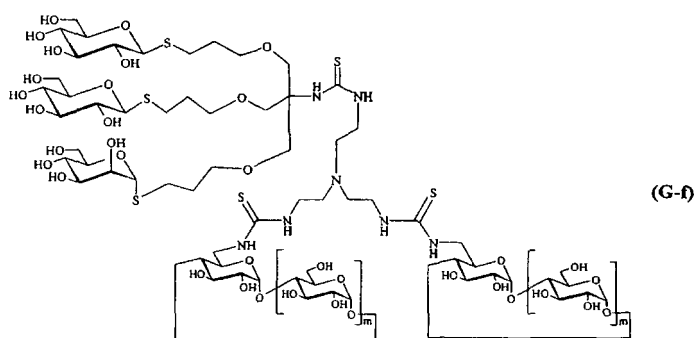
- compuesto de fórmula (G) en la que R_5 representa un grupo α -D-manopiranosilo de fórmula (III) mencionada anteriormente, y R_4 representa un grupo β -D-glucopiranosilo, de fórmula (VI) mencionada anteriormente:



- compuesto de fórmula (G) en la que R_5 representa un grupo α -D-manopiranosilo de fórmula (III) mencionada anteriormente, y R_4 representa un grupo β -lactosilo, de fórmula (III-a) mencionada anteriormente:



- compuesto de fórmula (G) en la que R_5 representa un grupo β -D-glucopiranosilo, de fórmula (VI) mencionada anteriormente, y R_4 representa un grupo α -D-manopiranosilo, de fórmula (III) mencionada anteriormente:



- 10



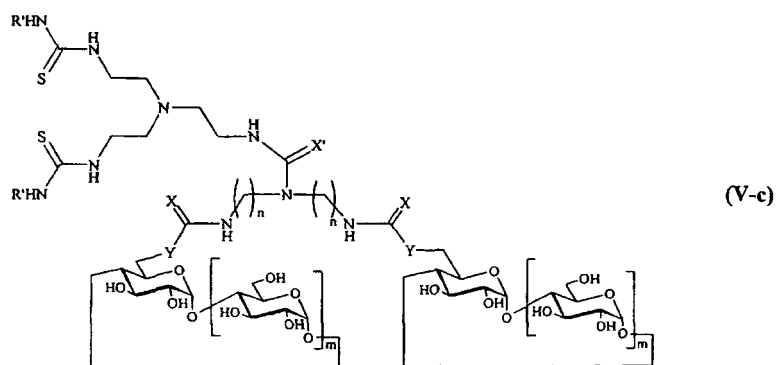
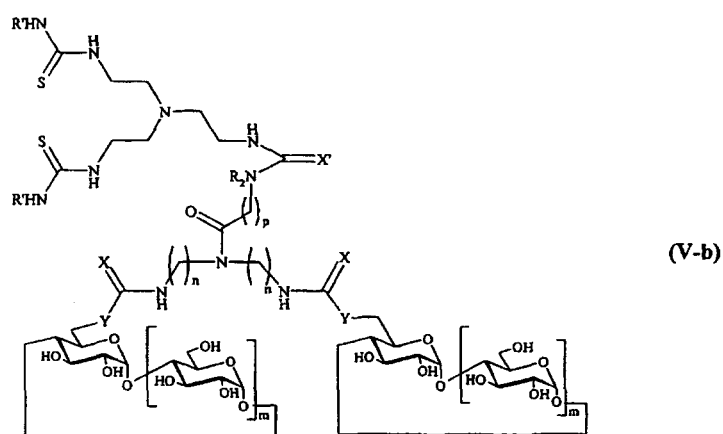
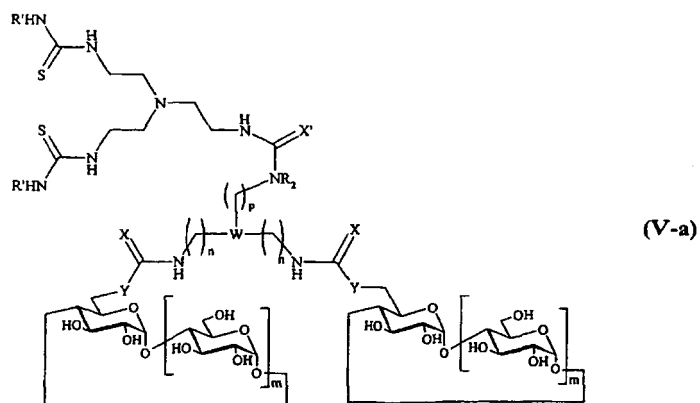
- 25



- 45

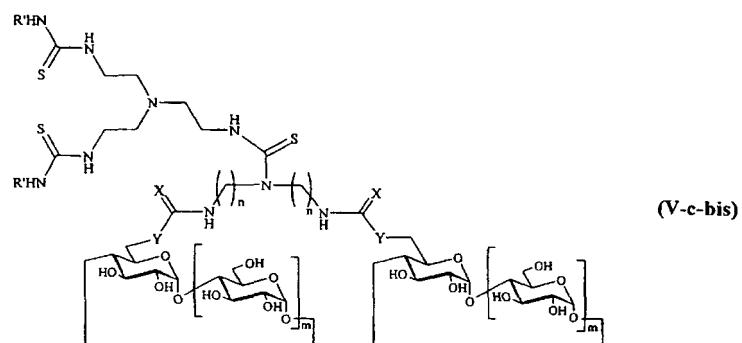
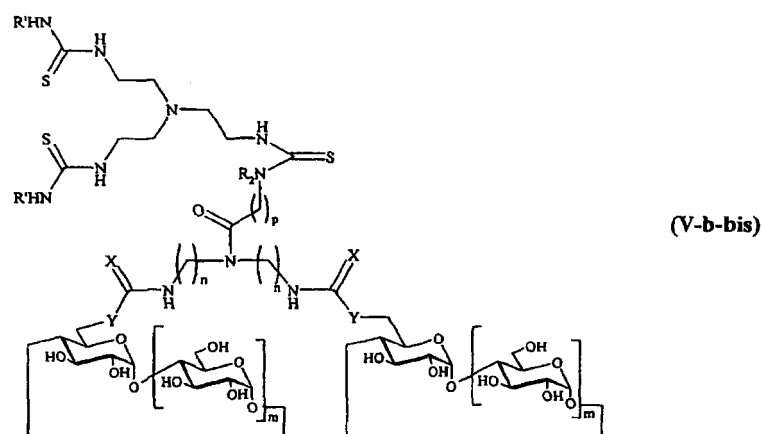
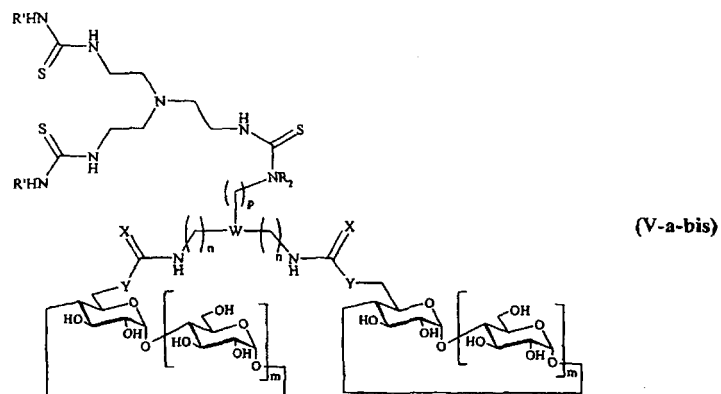


La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (I), caracterizado porque R comprende un elemento de ramificación derivado de tris(2-aminoetil)amina (TREN), respondiendo dicho compuesto a una de las fórmulas siguientes:



siendo m, n, p, X, X', Y tal como se han definido anteriormente, y teniendo R' la definición indicada anteriormente para R.

La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, que responde en particular a la fórmula (I-f), (I-i) o (I-j), caracterizado porque R comprende un elemento de ramificación derivado de tris(2-aminoetil)amina (TREN), respondiendo dicho compuesto a una de las fórmulas (V-a-bis), (V-b-bis) o (V-c-bis) siguientes:



siendo m, n, p, X, Y y R' tal como se han definido anteriormente.

10



20

25

30

- 35

40

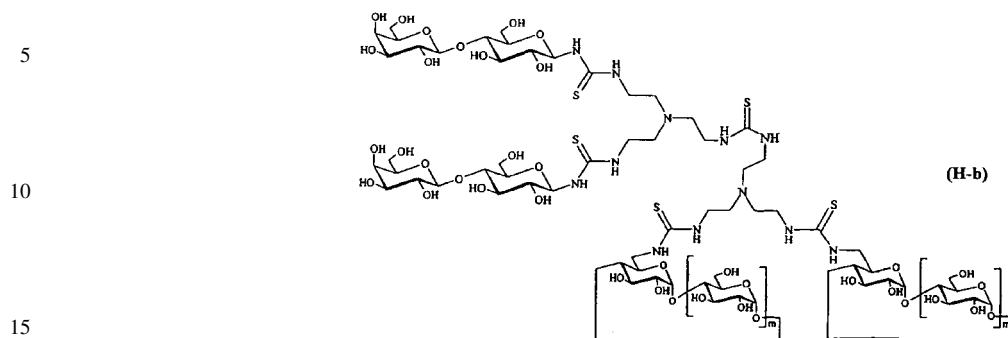
- 45



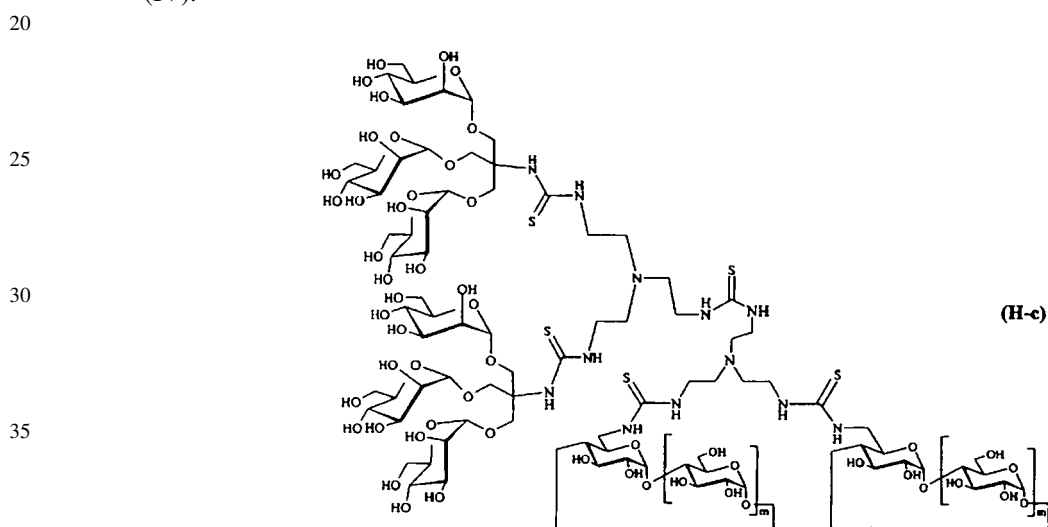
55

60

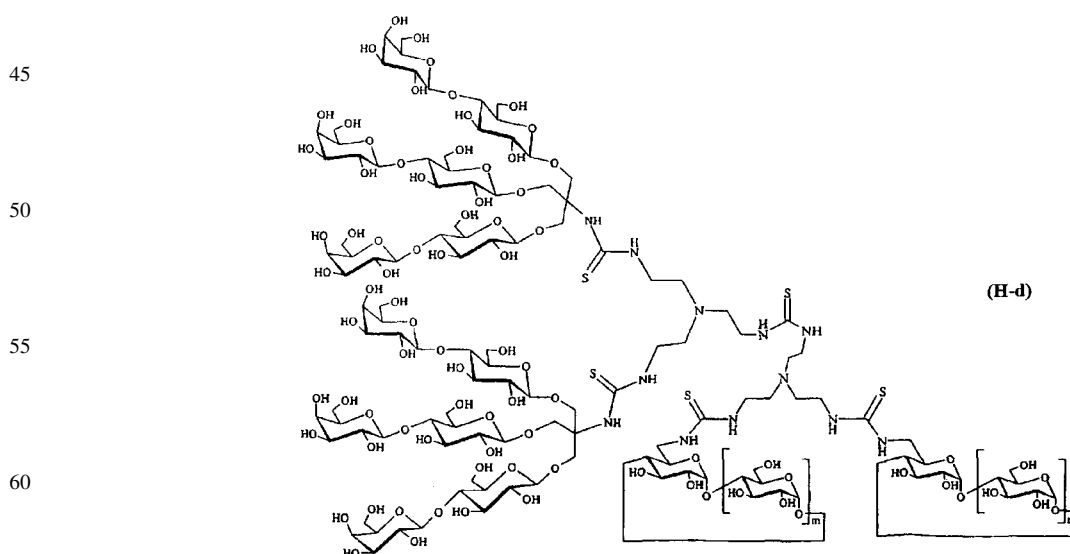
- compuesto de fórmula (H) en la que R' representa el grupo β -lactosilo de fórmula (III-a):



- compuesto de fórmula (H) en la que R' representa el grupo tris(α -D-manopiranosiloximetil)metilo de fórmula (IV):



- compuesto de fórmula (H) en la que R' representa el grupo tris(β -lactosiloximetil)metilo, de fórmula (IV-a):

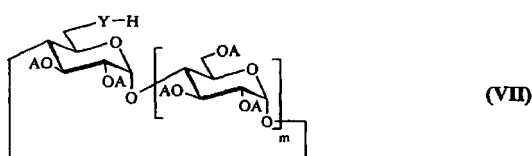


65 La presente invención se refiere asimismo a un compuesto tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque m es igual a 6.

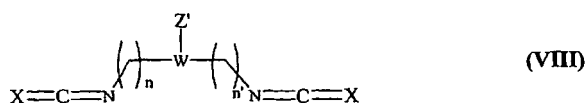
La utilización de derivados de ciclodextrinas monosustituídos en posición alcohol primario con un grupo que contiene una funcionalidad amina, como precursores para la preparación de las ciclodextrinas dímeras de la invención, presenta unas ventajas en comparación con otros procedimientos previamente descritos. En particular, la formación de dos uniones de tipo urea o tiourea por reacción con un elemento de dimerización de tipo diisocianato o diisotiocianato presenta unas ventajas desde el punto de vista de la simplicidad de funcionamiento, de los rendimientos y de la purificación del producto final que no necesita lo más frecuentemente ninguna separación cromatográfica. Otro aspecto interesante de la presente invención en comparación con otros procedimientos previamente descritos es la utilización de elementos de dimerización que poseen una funcionalidad amina protegida, que puede ser utilizada para la incorporación de nuevos sustituyentes en el derivado de ciclodextrina dímera, tal como un elemento de biorreconocimiento, en particular por formación de una nueva unión urea o tiourea.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (I), caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

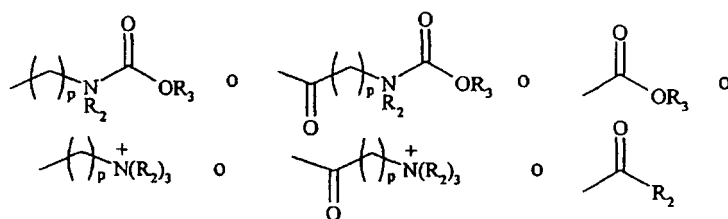
- la reacción de un compuesto selectivamente funcionalizado en posición alcohol primario con un grupo amina-do, de fórmula (VII) siguiente:



siendo m, A e Y tal como se han definido anteriormente, y siendo A preferentemente un átomo de hidrógeno, con un elemento de dimerización de tipo diisocianato o diisotiocianato, que contiene en particular una funcionalidad amina protegida en forma de un grupo carbamato o que contiene una funcionalidad sal de amonio cuaternario cargada positivamente, de fórmula (VIII) siguiente:

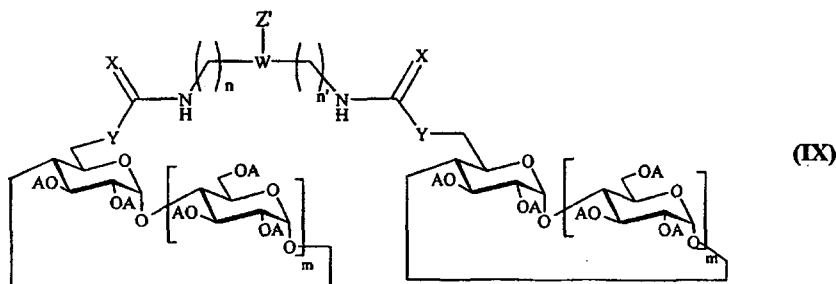


- siendo n y n' tal como se han definido anteriormente, y siendo preferentemente iguales,
- siendo W y X tal como se han definido anteriormente,
- representando Z' un grupo que responde a una de las fórmulas siguientes:

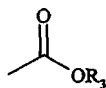


siendo p, R₂ y R₃ tal como se han definido anteriormente,

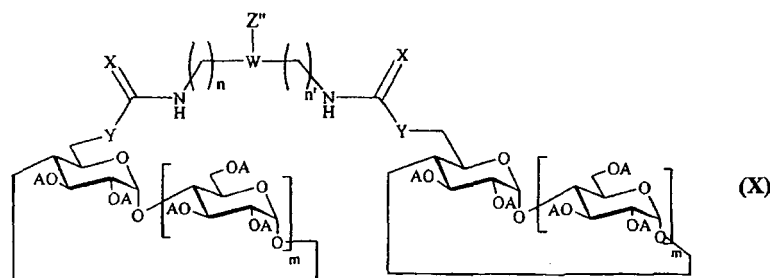
con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente de fórmula (I), y que responde a la fórmula (IX) siguiente:



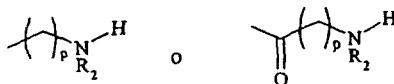
- y eventualmente la reacción de hidrólisis del grupo



tal como se ha definido anteriormente, presente en los compuestos de fórmula (IX) mencionada anteriormente, en la que Z' contiene dicho grupo, con el fin de obtener un compuesto que contiene una funcionalidad amina libre y que responde a la fórmula (X) siguiente:

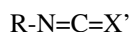


- siendo n, n', A, X, Y, W y m tal como se han definido anteriormente, y
- correspondiendo Z' al hidrolizado del grupo Z' que contiene una función -COOR_3 , y que representa un átomo de hidrógeno o que responde a una de las fórmulas siguientes:



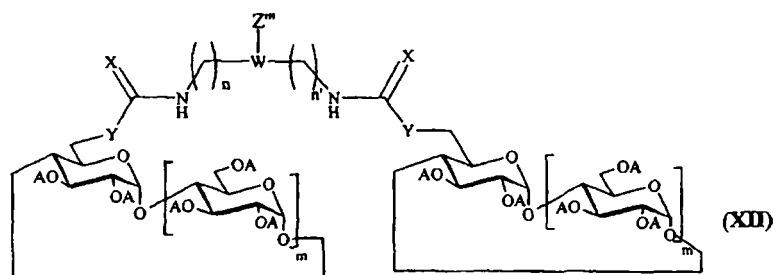
siendo p y R_2 tal como se han definido anteriormente, y

- eventualmente la reacción de un compuesto de fórmula (X) tal como el obtenido en la etapa anterior, con un isocianato o un isotiocianato de fórmula (XI) siguiente:

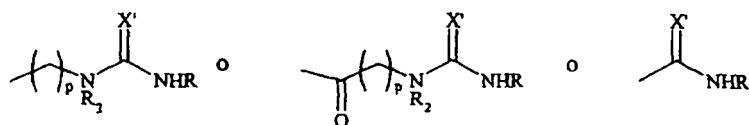


siendo R y X' tal como se han definido anteriormente,

con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente de fórmula (I), y que responde a la fórmula (XII) siguiente:



- siendo n, n', A, X, Y, W y m tal como se han definido anteriormente, y
- respondiendo Z''' a una de las fórmulas siguientes:

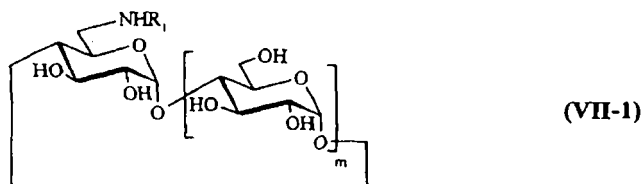


siendo p, R_2 , X' y R tal como se han definido anteriormente.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (I-a), caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

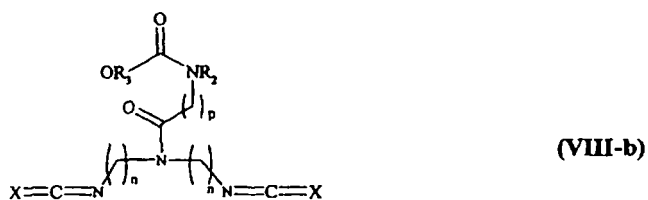
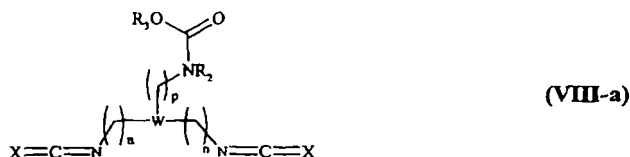
- la reacción de un compuesto selectivamente funcionalizado en posición alcohol primario con un grupo amina-

do, de fórmula (VII-a) siguiente:



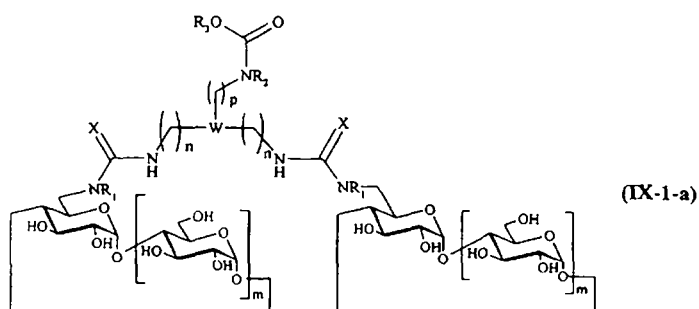
siendo m tal como se ha definido anteriormente,

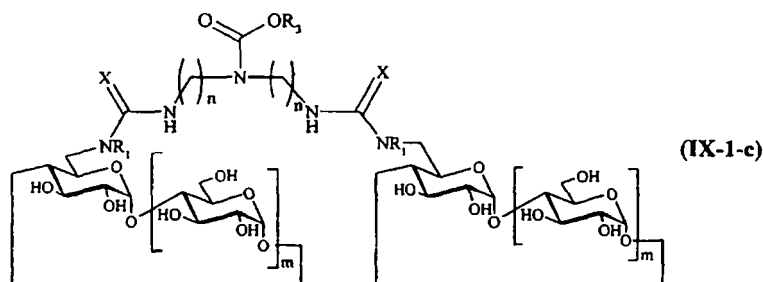
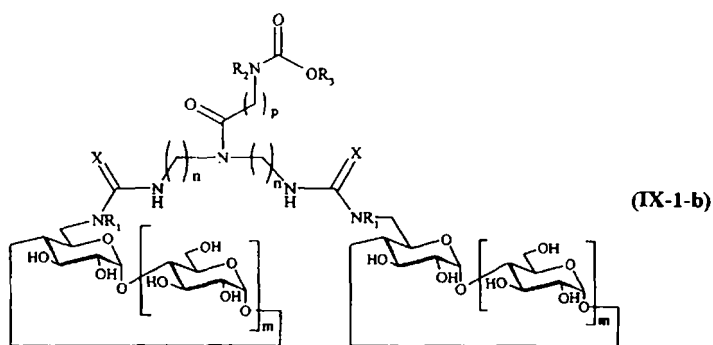
con un elemento de dimerización de tipo diisocianato o diisotiocianato, que contiene en particular una funcionalidad amina protegida en forma de un grupo carbamato, de fórmulas (VIII-a), (VIII-b) o (VIII-c) siguientes:



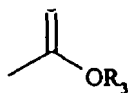
siendo n, p, R₂, R₃, W y X tal como se han definido anteriormente,

con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente que responde respectivamente a las fórmulas (IX-1-a), (IX-1-b) o (IX-1-c):

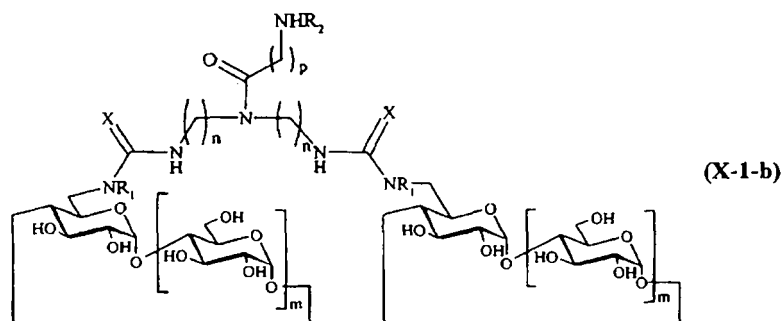
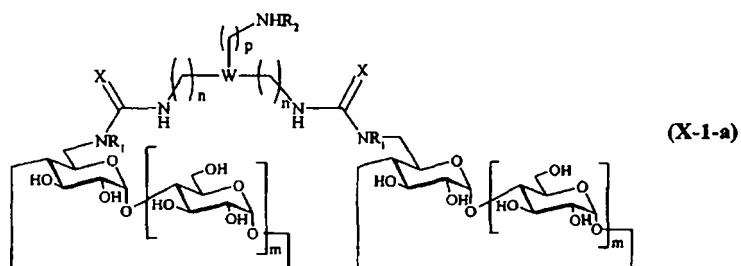


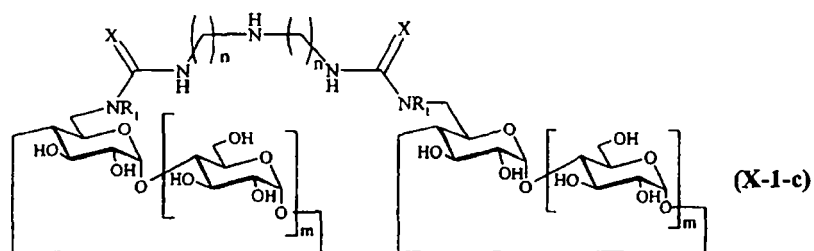


- y eventualmente la reacción de hidrólisis del grupo



tal como se ha definido anteriormente, presente en los compuestos de fórmulas (IX-1-a), (IX-1-b) o (IX-1-c) mencionadas anteriormente, con el fin de obtener un compuesto que contiene una funcionalidad amina libre y que responde respectivamente a las fórmulas (X-1-a), (X-1-b) o (X-1-c) siguientes:



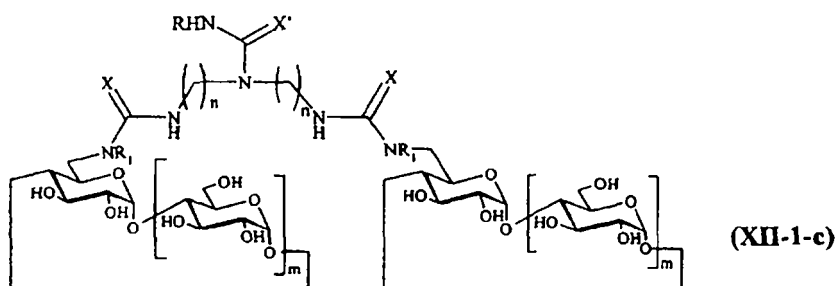
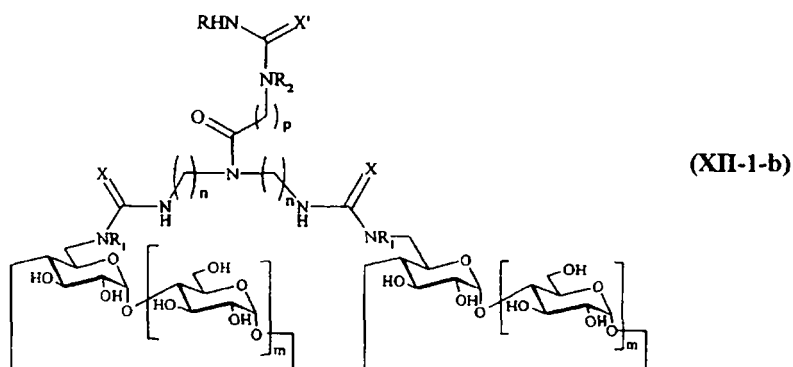
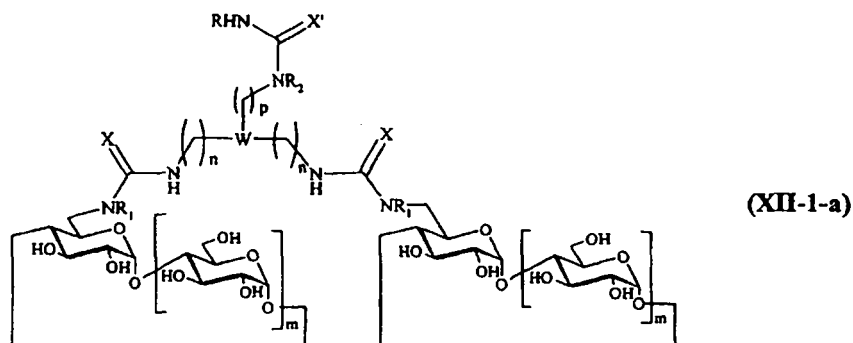


- y eventualmente la reacción de un compuesto de fórmula (X-1-a), (X-1-b) o (X-1-c) tal como el obtenido en la etapa anterior, con un isocianato o un isotiocianato de fórmula (XI) siguiente



siendo R y X' tal como se han definido anteriormente,

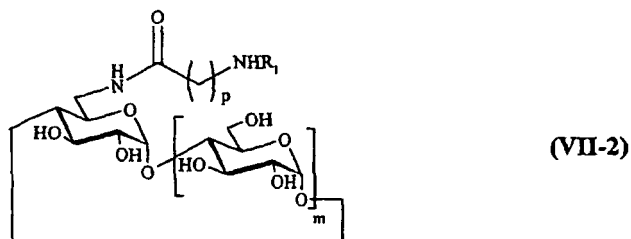
con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente que responde respectivamente a las fórmulas (XII-1-a), (XII-1-b) o (XII-1-c):



La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (I-b), caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

- la reacción de un compuesto selectivamente funcionalizado en posición alcohol primario con un grupo amina-

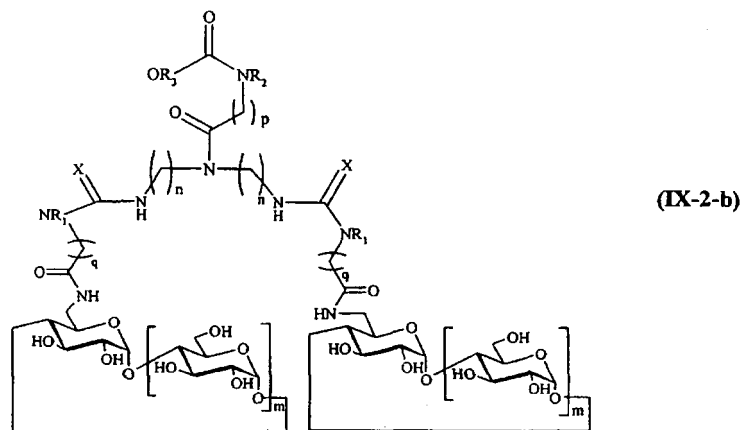
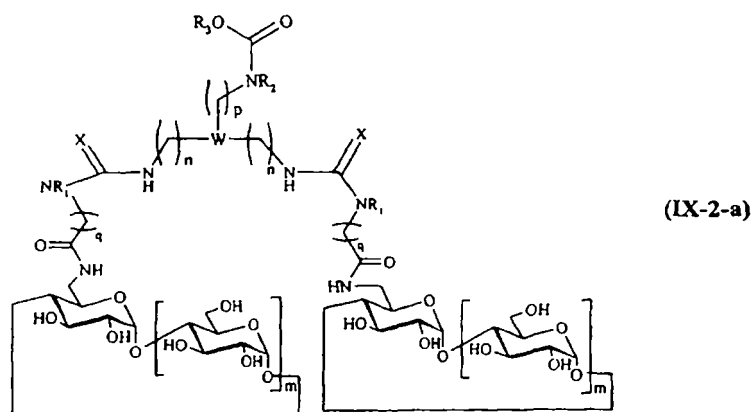
do, de fórmula (VII-2) siguiente:

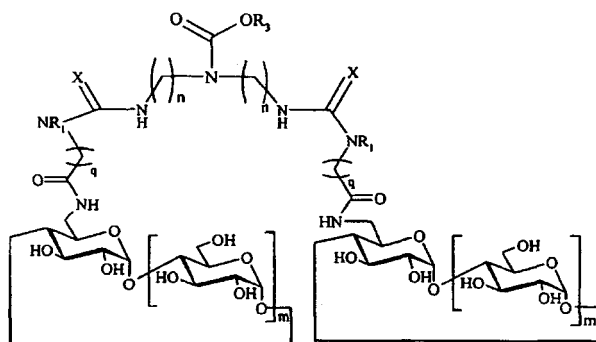


siendo m, p y R_1 tal como se han definido anteriormente,

con un elemento de dimerización de tipo diisocianato o diisotiocianato, que contiene en particular una funcionalidad amina protegida en forma de grupo carbamato, de fórmulas (VIII-a), (VIII-b) o (VIII-c) mencionadas anteriormente,

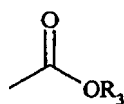
con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente que responde respectivamente a las fórmulas (IX-2-a), (IX-2-b) o (IX-2-c):



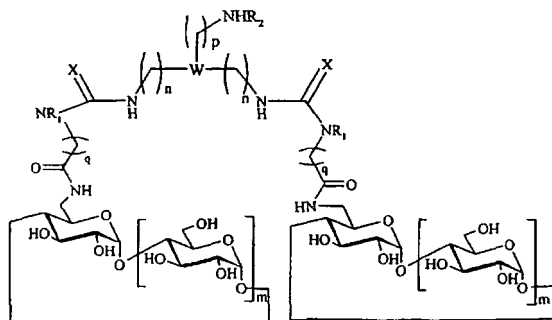


(IX-2-c)

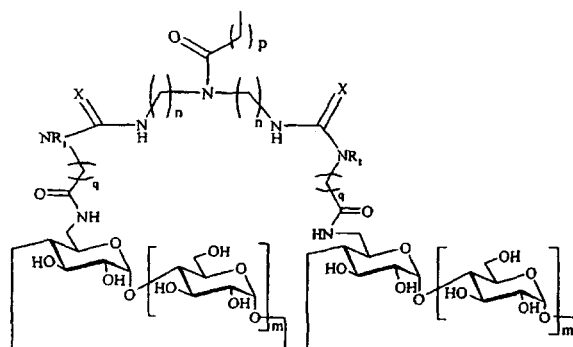
y eventualmente la reacción de hidrólisis del grupo



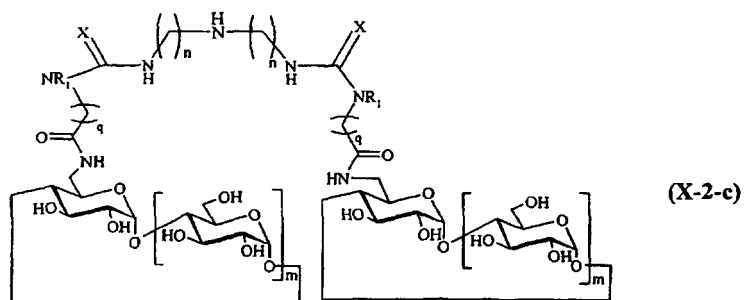
tal como se ha definido anteriormente, presente en los compuestos de fórmulas (IX-2-a), (IX-2-b) o (IX-2-c) mencionadas anteriormente, con el fin de obtener un compuesto que contiene una funcionalidad amina libre y que responde respectivamente a las fórmulas (X-2-a), (X-2-b) o (X-2-c) siguientes:



(X-2-a)



(X-2-b)

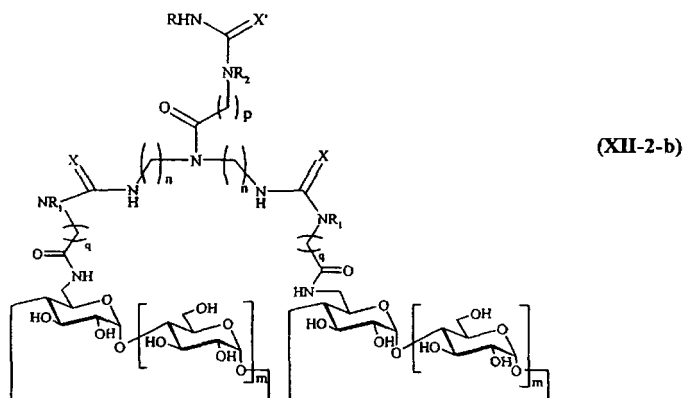
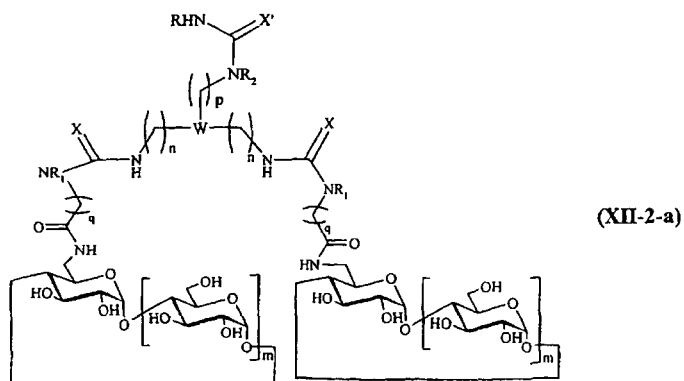


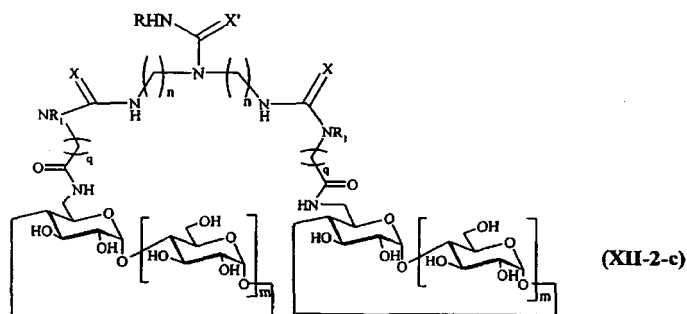
- y eventualmente la reacción de un compuesto de fórmula (X-2-a), (X-2-b) o (X-2-c) tal como el obtenido en la etapa anterior, con un isocianato o un isotiocianato de fórmula (XI) siguiente:



siendo R y X' tal como se han definido anteriormente,

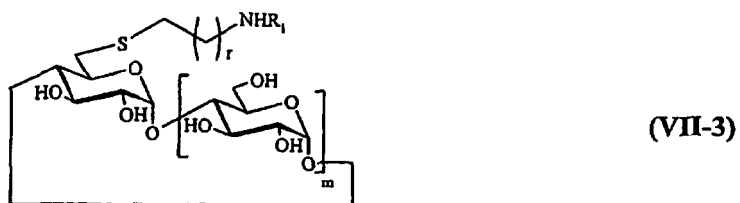
con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente que responde respectivamente a las fórmulas (XII-2-a), (XII-2-b) o (XII-2-c)





La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (1-c), caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

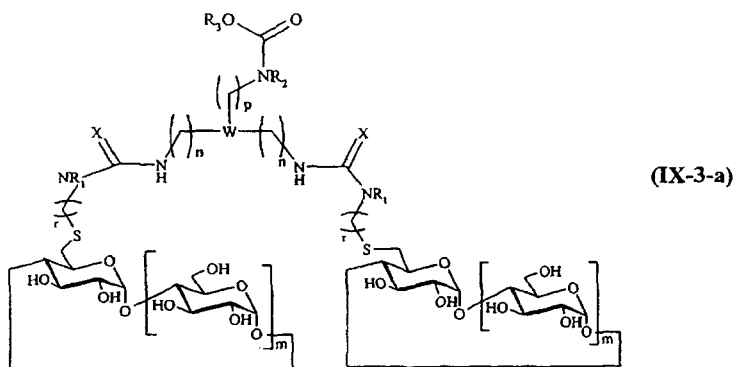
- la reacción de un compuesto selectivamente funcionalizado en posición alcohol primario con un grupo amina-do, de fórmula (VII-3) siguiente:

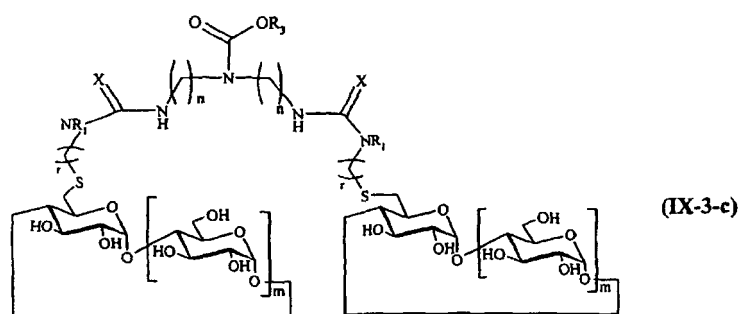
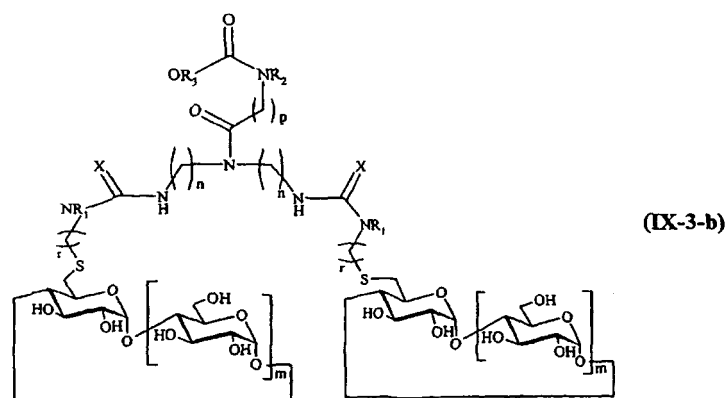


siendo m, r y R₁ tal como se han definido anteriormente,

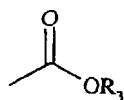
con un elemento de dimerización de tipo diisocianato o diisotiocianato, que contiene en particular una funcio-nalidad amina protegida en forma de un grupo carbamato, de fórmulas (VIII-a), (VIII-b) o (VIII-c) menciona-das anteriormente,

con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente que responde respectivamente a las fórmulas (IX-3-a), (IX-3-b) o (IX-3-c):

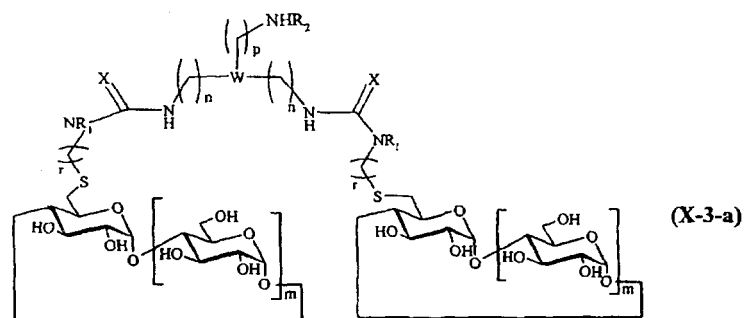


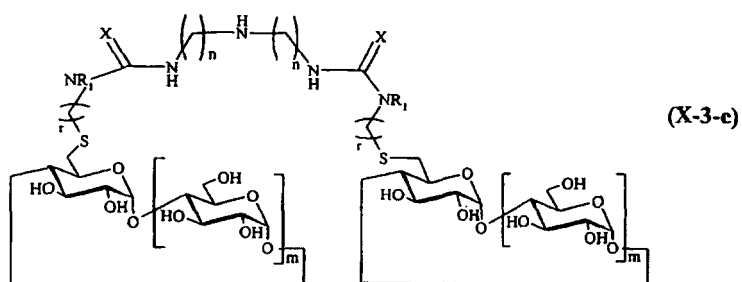
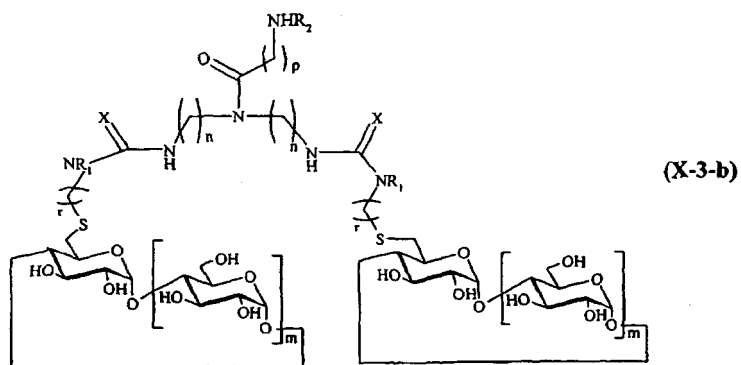


35 - y eventualmente la reacción de hidrólisis del grupo

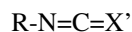


45 tal como se ha definido anteriormente, presente en los compuestos de fórmulas (IX-3-a), (IX-3-b) o (IX-3-c) mencionadas anteriormente, con el fin de obtener un compuesto que contiene una funcionalidad amina libre y que responde respectivamente a las fórmulas (X-3-a), (X-3-b) o (X-3-c) siguientes:



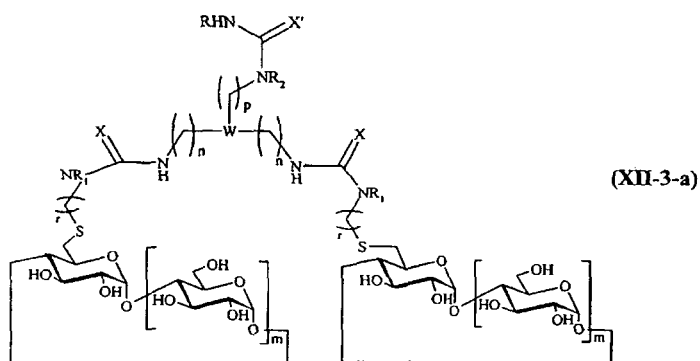


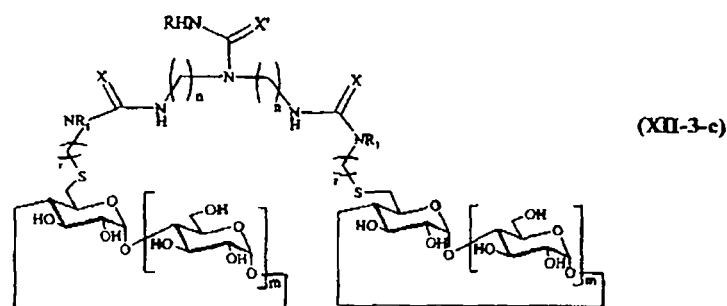
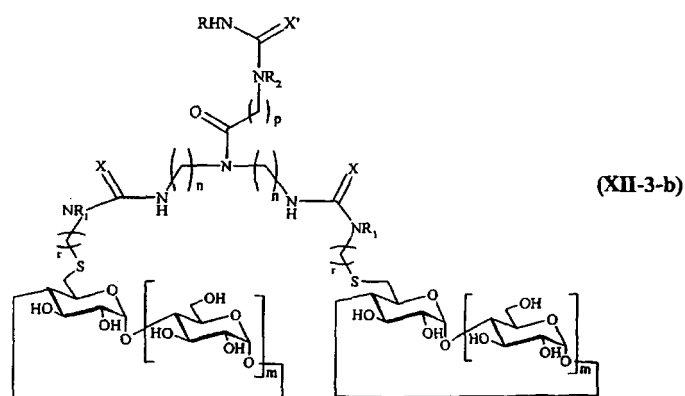
- y eventualmente la reacción de un compuesto de fórmula (X-3-a), (X-3-b) o (X-3-c) tal como el obtenido en la etapa anterior, con un isocianato o un isotiocianato de fórmula (XI) siguiente



siendo R y X' tal como se han definido anteriormente,

40 con el fin de obtener un compuesto tal como se ha definido anteriormente que responde respectivamente a las fórmulas (XII-3-a), (XII-3-b) o (XII-3-c):





Por otro lado, se debe observar que el procedimiento de síntesis desarrollado es muy flexible en lo que se refiere a la naturaleza del brazo espaciador entre las posiciones alcohol primario de las dos sub-unidades de ciclodextrina, en particular su longitud, lo que permite optimizar la geometría del receptor de ciclodextrina dímera para la complejación eficaz de una molécula invitada determinada. Este brazo espaciador puede estar construido en particular a partir del derivado 6^l-amino-6^l-desoxi de la ciclodextrina correspondiente, de un derivado que incorpora un sustituyente amida de tipo 6^l-(ω -aminoalcanamido)-6^l-desoxi, o también de un derivado que incorpora un sustituyente cisteaminilo o, más generalmente, de un sustituyente derivado de un ω -aminoalcanotiol. Estas tres familias de precursores son accesibles de una manera simple a partir de los derivados de las ciclodextrinas monofuncionalizadas en posición alcohol primario de tipo 6^l-O-*p*-toluensulfonilo, que pueden ser preparados en una etapa a partir de las ciclodextrinas comerciales. Para ello, se puede seguir el procedimiento descrito por J. Defaye *et al.* en la solicitud de patente internacional WO 99/61483 o los procedimientos descritos en el artículo de revista de L. Jicsinszky *et al.* en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Editores J. Szejtli y T. Osa), Pergamon, Oxford, 1996, p. 57-198. La sustitución nucleófila del grupo *p*-toluensulfonato por el anión azida (N₃⁻), seguida de una reacción de reducción, o también por una amina primaria conduce a los derivados de ciclodextrinas de tipo 6^l-amino-6^l-desoxi. A título de ejemplo, se puede utilizar para estas transformaciones el procedimiento descrito por I. Baussanne *et al.* en el documento *Chem. Commun.*, 2000, p. 1489-1490 o los procedimientos descritos en el artículo de revista de L. Jicsinszky *et al.* en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Editores J. Szejtli y T. Osa), Pergamon, Oxford, 1996, p. 57-198, o también para los derivados alquilados de las ciclodextrinas el procedimiento descrito por Jicsinszinsky *et al.* en *Carbohydr. Polym.* 2041, 45, 139-145. La acilación selectiva del grupo amina en las 6^l-amino-6^l-desoxiciclodextrinas por unos derivados de ácidos ω -aminoalcanocarboxílicos, siendo el grupo amina terminal protegido en forma de un carbamato, y la liberación del grupo amina en final de cadena en el producto resultante conduce a los derivados de tipo 6^l-(ω -aminoalcanamido)-6^l-desoxiciclodextrinas. Por último, los derivados de tipo cisteaminilo se pueden obtener mediante la reacción de la 6^l-desoxi-6^l-*p*-toluensulfonilciclodextrina correspondiente o bien de un derivado de tipo 6^l-desoxi-6^l-halogenociclodextrina con la cisteamina o, de manera general, con un ω -aminoalcanotiol. Eventualmente, el grupo amina en cualquiera de los precursores mencionados anteriormente puede contener un sustituyente alquilo tal como un grupo metilo, etilo, propilo o butilo.

El grupo amina en los derivados de ciclodextrinas utilizados como precursores de las ciclodextrinas dímeras de la invención permite asociar dos sub-unidades de ciclodextrina a un elemento de dimerización que posee dos grupos complementarios, en particular dos grupos isocianato o isotiocianato. La reacción de acoplamiento conduce a un derivado de ciclodextrina dímera con dos uniones urea o tiourea, que son muy estables y que dan lugar a unas estructuras bien definidas. Cuando el grupo amina en el derivado de ciclodextrina precursor es una amina primaria NH₂, las ureas o tioureas obtenidas son *N,N'*-disustituidas, mientras que cuando se trata de un grupo amina secundario de tipo NHR₁, representando R₁ un sustituyente alquilo, tal como metilo, etilo, propilo o butilo, las ureas o tioureas obtenidas son *N,N',N''*-trisustituidas.

La primera y la segunda etapa del procedimiento mencionado anteriormente consisten en unas reacciones de acoplamiento entre un derivado aminado y un derivado de un heterocumuleno de tipo isocianato o isotiocianato, efectuadas en una mezcla agua-acetona (2:1 a 1:2) a pH 8-9 (hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente durante 2-24 h). El rendimiento está comprendido entre aproximadamente 60 y 90% para la primera etapa y entre 50 y 85% para la última etapa.

La segunda etapa corresponde a la liberación de un grupo amina protegido en forma de carbamato. Preferentemente, este grupo carbamato es un derivado de tipo *terc*-butiloxicarbonilo, y su desprotección se efectúa mediante hidrólisis ácida con una mezcla de ácido trifluoroacético-agua 1:1 a temperatura ambiente o a 40°C durante 2 horas, siendo el rendimiento cuantitativo.

Los derivados de tipo ureido- y tioureido-ciclodextrina dímeros de la invención que responden a la fórmula (I) en la que Y representa el grupo NR_1 (compuesto de fórmula (I-a)), se pueden preparar mediante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un derivado de 6'-amino-6'-desoxiciclodextrina con un diisocianato o un diisotiocianato de fórmula (VIII-a), (VIII-b) o (VIII-c) mencionada anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como la piridina o también en una mezcla de agua con un disolvente orgánico miscible tal como la acetona. Para la preparación del derivado de ciclodextrina selectivamente monofuncionalizada en posición alcohol primario precursor, se puede utilizar el procedimiento descrito por I. Baussanne *et al.* en el documento Chem. Commun, 2000, p. 1489-1490 o los procedimientos descritos en el artículo de revista por L. Jicsinszky *et al.* en Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 3 (Editores J. Szejtli y T. Osa), Pergamon, Oxford, 1996, p. 57-198.

Los derivados de tipo ureido- y tioureido-ciclodextrina dímeros de la invención que responden a la fórmula (I) en la que Y representa el grupo $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_1$ (compuestos de fórmula (I-b)), se pueden preparar mediante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un derivado de 6'- $(\omega$ -aminoalquil)-6'-desoxiciclodextrina con un diisocianato o un diisotiocianato de fórmula (VIII-a), (VIII-b) o (VIII-c) mencionada anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como la piridina o también en una mezcla de agua con un disolvente orgánico tal como la acetona. El derivado de ciclodextrina selectivamente monofuncionalizado en posición alcohol primario precursor se puede preparar a partir del derivado 6'-amino-6'-desoxiciclodextrina correspondiente mediante N-acilación selectiva con un derivado de ácido ω -(*N-terc*-butiloxicarbonil-amino)alquilcarboxílico, tal como el N-*terc*-butiloxicarbonilglicina (Boc-glicina), seguida de hidrólisis ácida del grupo N-Boc por el ácido trifluoroacético-agua 1:1.

Los derivados de tipo ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrina dímera de la invención que responden a la fórmula (I) en la que Y representa el grupo $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}_1$ (compuesto de fórmula (I-c)), se pueden preparar mediante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un derivado de 6'-S-(ω -aminoalquil)-6'-desoxiciclodextrina con un diisocianato o un diisotiocianato de fórmula (VIII-a), (VIII-b) o (VIII-c) mencionada anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como la piridina o también en una mezcla de agua con un disolvente orgánico tal como la acetona.

El diisocianato o diisotiocianato de fórmula (VIII-a), (VIII-b) o (VIII-c) mencionada anteriormente se puede obtener a partir de un derivado de triamina precursor en el que uno de los grupos amina está selectivamente protegido en forma de grupo carbamato, preferentemente el grupo Boc, mediante isocianación o isotiocianación de los dos grupos aminas libres restantes.

La invención se refiere asimismo a unos derivados de tipo ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dímeras que responden a la fórmula (I) en la que Z representa un sustituyente que comprende un grupo de tipo ureido o tioureido. El procedimiento de la invención consiste en hacer reaccionar un derivado de ciclodextrina dímera que contiene un grupo amina que responde a una de las siguientes fórmulas (X-1-a), (X-1-b) o (X-1-c), (X-2-a), (X-2-b) o (X-2-c), o (X-3-a), (X-3-b) o (X-3-c) mencionadas anteriormente, obtenido según el procedimiento indicado anteriormente, con un isocianato o isotiocianato de fórmula $\text{R}-\text{NCX}'$ en la que R y X' tienen el significado indicado anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como la piridina o también en una mezcla de agua con un disolvente orgánico tal como la acetona.

Cuando R es un grupo derivado de un monosacárido o de un oligosacárido, el isocianato de fórmula $\text{R}-\text{NCO}$ se puede preparar mediante la reacción de un derivado del fosgeno, tal como el trifosgeno, sobre una aminodesoxiglicosa o una glicosilamina o bien mediante la reacción de un glicosilisocianato con un agente de oxidación. Para ello, se pueden seguir los procedimientos descritos en el artículo de revista de R. Richter y H. Ulrich en "The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives", Parte 2, S. Patai (Ed.), Wiley, Chichester, 1977, p. 619-818 o el procedimiento descrito por Y. Ichikawa *et al.* en Synlett, 2000, 1253-1256. Cuando R es un grupo derivado de un monosacárido o de un oligosacárido, el isotiocianato de fórmula $\text{R}-\text{NCS}$ se puede preparar mediante la reacción del tiofosgeno sobre una aminodesoxiglicosa o una glicosilamina. Para esta reacción, se pueden seguir los procedimientos descritos por J. M. García Fernández y C. Ortiz Mellet en Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1999, 55, p. 35-135.

Cuando R comprende un elemento de multiplicación ramificado derivado de tris(2-hidroximetil)metilamina (TRIS), se puede preparar el isocianato o el isotiocianato correspondiente mediante la reacción del fosgeno o del tiofosgeno sobre el derivado aminado que contiene unos sustituyentes glucídicos en las posiciones alcohol primario, tal como se describe en el documento Chem. Commun., 2000, p. 1489-1490. El glicodendron trivalente aminado precursor se

puede obtener mediante la reacción de glicosilación de un derivado de TRIS con la función amina convenientemente protegida en forma de derivado carbobenzoilo, tal como se describe por P. R. Ashton *et al.* en *J. Org. Chem.* 1998, 63, p. 3429-3437.

5 Cuando R comprende un elemento de multiplicación ramificado derivado del pentaeritritol, los glicodendrones convenientemente funcionalizados con un grupo isotiocianato se pueden preparar a partir de pentaeritritol comercial mediante una secuencia de reacciones que implica:

- 10 (i) una triálilación selectiva mediante tratamiento con bromuro de alilo, lo que deja un solo grupo hidroxilo libre;
- (ii) la adición radicalaria de un 1-tioazúcar de doble enlace de los grupos alilo; esta reacción se puede llevar a cabo, o bien por activación por luz ultravioleta, o bien en presencia de un iniciador de radicales libres tal como azobis (isobutironitrilo) o el ácido *p*-nitroperbenzoico. A título de ejemplo, se pueden adaptar las condiciones de reacción descritas por D. A. Fulton y J. F. Stoddart en *Org. Lett.* 2000, 2, p. 1113-1116 o por X.-B. Meng *et al.* en *Carbohydr. Res.* 2002, 337, p. 977-981. Esta reacción permite en particular la adición secuencial de las diferentes ramificaciones glucídicas. Se puede acceder así a unos glicodendrones homogéneos así como heterógenos en los que los sustituyentes glucídicos responden a las estructuras mencionadas anteriormente. Este enfoque permite asimismo la incorporación a la estructura de un sustituyente diferente de un derivado glucídico, en particular una sonda de tipo fluorescente tal como un derivado de la fluoresceína. Los 1-tioazúcares precursores se pueden preparar, o bien a partir de los halogenuros de glicosilo correspondientes mediante la reacción con tiourea seguida de hidrólisis de la sal de isotiuronio resultante, o bien a partir de glicanos mediante la adición radicalaria del ácido tioacético al doble enlace. Para estas reacciones se pueden seguir los procedimientos descritos en los artículos de revista publicados por J. Defaye y J. Gelas en *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 8 (editor Atta. ur Rahman), Elsevier, Ámsterdam, 1991, páginas 315-357 y por H. Driguez en *Top. Curr. Chem.*, 1997, páginas 85-116.
- 30 (iii) la transformación del grupo alcohol primario que permanece en grupo isotiocianato. Esta transformación se puede realizar por ejemplo mediante la transformación del grupo hidroxilo en un buen grupo de partida tal como el *p*-toluensulfonato o el trifluorometansulfonato, seguida del desplazamiento nucleófilo por el anión aziduro e isocianación o isotiocianación de la azida resultante mediante reacción con la trifenilfosfina y el dióxido o el disulfuro de carbono. Para esta transformación, se puede seguir el procedimiento descrito en el documento *Chem. Commun.*, 2000, páginas 1489-1490.

35 Cuando R comprende un elemento de multiplicación ramificado derivado de tris(2-aminoetil)amina (TREN), los glicodendrones convenientemente funcionalizados con un grupo isotiocianato se pueden preparar a partir de bis(2-aminoetil)amina comercial mediante una secuencia de reacciones que implica:

- 40 (i) la protección selectiva de los dos grupos amina primaria en forma de derivados *tert*-butiloxycarbonilo, mediante la reacción con 2-(*tert*-butiloxycarboniloximino)-2-fenilacetronitrilo (Boc-ON) en tetrahidrofurano (THF); esta reacción se puede llevar a cabo según el procedimiento descrito en *Synthesis*, 2002, 2195-2202,
- 45 (ii) la reacción de desplazamiento nucleófilo de bis(2-*tert*-butiloxycarbonilaminoetil)amina, que resulta de la etapa anterior, en *p*-toluensulfonato de 2-azidoetilo, siendo este último compuesto obtenido a partir de 2-bromoetanol comercial mediante la reacción con la azida de sodio en *N,N*-dimetilformamida (DMF), seguida de la reacción de 2-azidoetanol resultante con el cloruro de *p*-toluensulfonilo,
- 50 (iii) la hidrólisis de los grupos Boc por el ácido trifluoroacético-agua 1:1,
- (iv) el acoplamiento de la diamina que resulta de la etapa anterior con un isocianato o isotiocianato de fórmula R-NCX', teniendo X' y R el significado indicado anteriormente, y
- 55 (v) la transformación del grupo azida en el derivado que resulta de la etapa anterior en grupo isotiocianato por reacción con trifenilfosfina y el dióxido o el disulfuro de carbono, según los procedimientos indicados anteriormente.

60 Es interesante observar que la utilización del derivado de TREN como elemento de multiplicación es compatible con la incorporación de otros elementos de multiplicación tales como los derivados de TRIS o de pentaeritritol, lo que permite en particular construir una arquitectura de tipo dendrítica. Este enfoque permite multiplicar el número de sustituyentes y, por consiguiente, aumentar la multivalencia en el caso de los sustituyentes de reconocimiento biológico. En el caso de los sustituyentes glucídicos, esto permite en particular aumentar la afinidad frente a un receptor biológico complementario (lectina).

65 Los procedimientos descritos anteriormente para la obtención de las ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas de la invención son muy interesantes porque permiten obtener los derivados deseados en un número reducido de etapas y con unos rendimientos elevados. Además, estos procedimientos permiten introducir

una diversidad molecular muy grande en la estructura, con la posibilidad de incorporar diferentes sustituyentes tanto homogéneos como heterogéneos, siendo esto compatible con la preparación de librerías de compuestos no accesibles fácilmente por otras vías. Los derivados que incorporan unos sustituyentes oligosacarídicos multivalentes son reconocidos de manera muy eficaz por unas lectinas membranarias específicas, en función de los sustituyentes glucídicos incorporados.

Los compuestos de fórmula (F) mencionada anteriormente se pueden obtener a partir de un precursor de ciclodextrina de tipo 6^l-amino-6^l-desoxi y un elemento de multiplicación derivado de TREN. Según unos estudios en modelización molecular, la distancia entre los dos ciclos de ciclodextrinas está particularmente bien adaptada a la formación de complejos de tipo sándwich con los derivados de taxanos, y en particular con el docetaxel (Taxotère). Esta hipótesis ha sido confirmada experimentalmente (véase más adelante). Por otro lado, el hecho de tener un átomo de nitrógeno trisustituido en el elemento de dimerización (es decir, W = N en la fórmula (I)) en lugar de un grupo metino (W = CH) facilita la caracterización de la molécula por RMN.

Los compuestos que responden a la fórmula (D) mencionada anteriormente se pueden obtener fácilmente mediante la hidrólisis ácida del grupo protector Boc en los derivados de fórmula (F).

Los compuestos de fórmula (E) mencionada anteriormente se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (F) mencionada anteriormente mediante la reacción con un derivado de isotiocianato, tal como se describe más adelante.

La presente invención se refiere asimismo a un complejo de inclusión de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, de fórmula (I), con una molécula farmacológicamente activa, siendo la relación molar entre el compuesto tal como se ha definido anteriormente y la molécula farmacológicamente activa de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:2.

La expresión “complejo de inclusión” designa la entidad supramolecular formada por el compuesto según la invención (molécula hospedante) y la molécula farmacológicamente activa (molécula invitada), en la que la molécula invitada está mantenida en la cavidad hidrófoba de la molécula hospedante por medio de interacciones no covalentes.

La expresión “molécula farmacológicamente activa” designa un principio activo dotado de actividad terapéutica, tal como un agente anticoagulante, antidiabético, antiinflamatorio, antibiótico, antitumoral, etc.

La presente invención se refiere asimismo a un complejo tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque la molécula farmacológicamente activa es una molécula ditópica, capaz de interactuar simultáneamente con dos sub-unidades de ciclodextrina, tal como una molécula que tiene dos ciclos aromáticos, tal como por ejemplo un derivado de Taxol, o un tamaño suficientemente grande, tal como por ejemplo un esteroide.

La presente invención se refiere asimismo a un complejo tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque la molécula farmacológicamente activa es un agente antitumoral, que pertenece en particular a la familia del Taxol.

Se pueden citar en particular como agentes antitumorales, los de síntesis no biológicos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) tales como:

- unos agentes alquilantes: nitrosoureas tales como: lomustina, carmustina y estreptozocina; aceites de mostaza tales como: mecloretamina, melfalan, uracil mostaza con nitrógeno, clorambucil, ciclofosfamida e ifosfamida; otros agentes de alquilación tales como: cisplatino, carboplatino, mitomicina, tiotepán, decarbazina, procarbazona, hexametilmelamina, trietilenmelamina, bisulfano, pipobromano y mitotano;
- unos antimetabolitos: metotrexato, trimetrexato, pentostatina, citarabina, ara-CMP, fludarabina fosfato, hidroxiaurea, fluorouracilo, floxuridina, clorodesoxiadenosina, gemcitabina, tioguanina y 6-mercaptopurina;
- unos agentes de corte del ADN: bleomicina, venenos de la topoisomerasa I tales como: topotecán, irinotecán, sal de sodio de la camptotecina y unos análogos de topotecán e irinotecán; venenos de la topoisomerasa II tales como: daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona, tenipósido y etopósido;
- unos agentes de intercalación del ADN: dactinomicina y mitramicina;
- unos inhibidores de la mitosis: vinblastina, vincristina, navelbina, paclitaxel y docetaxel.

Un agente antitumoral preferido, que pertenece a la familia del Taxol, es el docetaxel (Taxotère®).

Se observa, de manera general, un aumento importante de la capacidad de solubilización de los antitumorales por las ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dímeras de la invención en comparación con los derivados monómeros de la técnica anterior.

Se ha evaluado la afinidad de las ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dímeras de la invención que incorporan unos sustituyentes glucídicos para unas lectinas membranas específicas *in vitro* siguiendo el protocolo ELLA (del inglés "Enzyme-Linked Lectin Assay"). Se pueden encontrar numerosos ejemplos de aplicación de este protocolo en el artículo de revista de J. J. Lundquist y E. J. Toon en Chem. Rev. 2002, 102, p. 555-578. Esta técnica mide la capacidad de un ligando mono- u oligosacacárido soluble para inhibir la asociación entre una lectina complementaria y otro ligando de referencia fijado en una microplaca de soporte plástico. Así, las ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dímeras que contienen unos sustituyentes α -D-manopiranosilo son reconocidas por la concanavalina A o por la lectina específica de la manosa de los macrófagos, los derivados con unos sustituyentes β -lactosilo son reconocidos por la lectina específica de la lactosa de *Arachys hypogaea* o unos hepatocitos, y los derivados que comprenden el sustituyente tetrasacárido sialil-Lewis X son reconocidos por las selectinas del endotelio implicadas en el proceso de la inflamación.

Se observa, de manera general, un aumento importante de la afinidad de los derivados de tipo ciclodextrina dímera que incorporan unos sustituyentes glucídicos con una presentación multivalente frente a unas lectinas específicas, en comparación con los conjugados de tipo monovalente o con los derivados persustituídos en posición alcohol primario de tipo tioureido-ciclodextrina descritos en el documento ChemBioChem 2001.

Las ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dímeras de la invención que comprenden unos elementos de reconocimiento celular con una presentación multivalente se pueden utilizar en particular para el transporte vectorizado de sustancias farmacológicamente activas hacia los receptores de membrana complementaria y también para ocultar estos receptores de membranas complementarias. Así, las ureido-, tioureido-, ureidocisteaminil- y tioureidocisteaminil-ciclodextrinas dímeras polimanosiladas permiten apuntar o bloquear el receptor específico de la manosa de los macrófagos, los derivados polilactosilados, el receptor específico de la lactosa de los hepatocitos y los derivados que incorporan unos sustituyentes derivados del tetrasacárido sialil Lewis X, las selectinas del endotelio. En este contexto, estos derivados se pueden utilizar como moléculas activas para la prevención y el tratamiento de los procesos de infección y de cancerización que implican unos fenómenos de adhesión y, asimismo, para la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el desajuste del proceso de la inflamación.

Estos compuestos de inclusión se pueden preparar mediante unos procedimientos habituales, por ejemplo mediante dispersión de la molécula activa en disolución o en el estado puro en una disolución del derivado de ciclodextrina, en presencia o no de un cosolvente, tal como se describe en el documento WO 97/33919.

Estos complejos de inclusión se pueden preparar por ejemplo añadiendo a una disolución o a una suspensión del compuesto de la invención de fórmula (I) la molécula farmacológicamente activa en disolución o en el estado puro. El complejo de inclusión así formado puede ser aislado mediante liofilización.

En el caso en el que se añade la molécula farmacológicamente activa en disolución, por ejemplo un agente antitumoral de la familia del Taxol, se utiliza una disolución concentrada de la molécula en un disolvente orgánico miscible en el agua, por ejemplo la acetona, y se somete la mezcla obtenida a una agitación y a un burbujeo de gas inerte tal como el nitrógeno, para eliminar el disolvente orgánico.

En el caso de los compuestos de la familia del Taxol, tales como el Taxotère®, es posible asimismo dispersar este producto en el estado puro en una disolución estéril de un compuesto según la invención.

La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente, o un complejo de inclusión tal como se ha definido anteriormente, con un vehículo farmacológicamente aceptable.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, en forma de disolución acuosa.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, caracterizada porque contiene por dosis unitaria de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de uno de los compuestos tales como los definidos anteriormente, o porque contiene por dosis unitaria de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg de uno de los complejos tales como los definidos anteriormente.

Estas composiciones farmacéuticas, que se pueden administrar por vía oral o parenteral, son por ejemplo unas disoluciones, unos polvos, unas suspensiones, etc., en particular unas disoluciones inyectables.

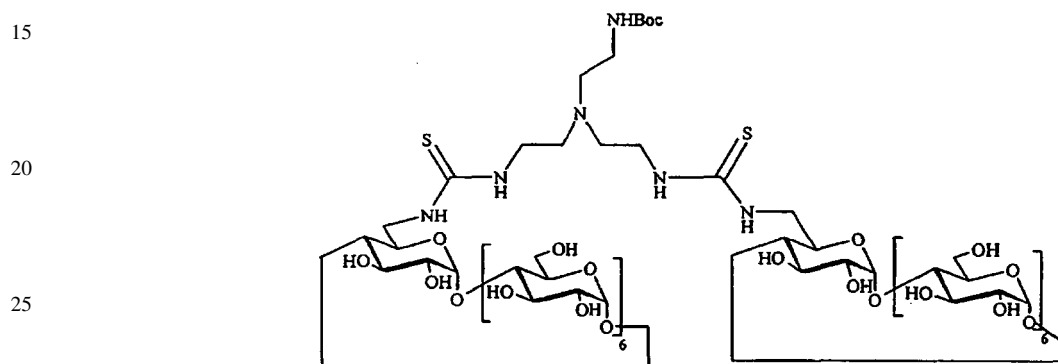
Otras características y ventajas de la invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la lectura de los ejemplos siguientes proporcionados evidentemente a título ilustrativo y no limitativo.

Parte experimental

Ejemplo 1

5 Preparación de 2-*terc*-butoxicarbonilaminoetilo bis[2-[N'-(6'-desoxiciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]amina (Compuesto nº 1)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con A = H, n = n' = 2, m = 6, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo (CH₂)₂ NHBoc (véase también la fórmula (F) indicada anteriormente con m = 6). El compuesto nº 1 responde por lo tanto a la fórmula siguiente:



Este compuesto se prepara efectuando las siguientes etapas:

a) Preparación de bis(2-aminoetil)-2-*terc*-butoxicarbonilaminoetilamina

A una disolución agitada de tris(2-aminoetil)amina (TREN: N(CH₂-CH₂-NH₂)₃) (5 g, 35 mmoles) en el dioxano (30 ml) se añade gota a gota una disolución de carbonato de di-*terc*-butilo (1,52 g; 7 mmoles) en el dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y después se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en agua (10 ml) y se extrae mediante diclorometano (6 x 15 ml). La evaporación del disolvente orgánico conduce al compuesto bis(2-aminoetil)-2-*terc*-butoxicarbonilaminoetilamina en forma de un aceite (1,19 g; 90%) que tiene las siguientes características:

- espectro de masas (FAB⁺): *m/z* 247 [100, M + H]⁺;
- datos de RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 2,69 (t; 4H; ³J_{H,H} 6,3 Hz; CH₂NH₂); 2,67 (t; 2H; ³J_{H,H} 6,3 Hz; CH₂NHBoc); 2,50 (t; 6H; CH₂N); 1,43 (s; 9H; CMe₃)
- datos de RMN ¹³C (125,7 MHz; MeOD): δ 158,5 (CO); 79,8 (CMe₃); 58,2 (NCH₂CH₂NH₂); 55,3 (NCH₂CH₂NHBoc); 40,2 (CH₂NH₂); 39,7 (CH₂NHBoc); 28,9 (CMe₃).

b) Preparación de bis(2-isotiocianatoetil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-etilamina

A una mezcla heterogénea de bis(2-aminoetil)-2-*terc*-butoxicarbonilaminoetilamina (1,19 g; 5 mmoles) (compuesto tal como el obtenido en la etapa anterior) y de carbonato de calcio (1,5 g; 15 mmoles; 3 eq.) en agua-diclorometano (1:1, 16 ml), se añade el tiofosgeno (0,58 ml; 7,5 mmoles; 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h, y después se concentra. La fase orgánica se separa, se seca mediante adición de sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con acetato de etilo-éter de petróleo 1:3. Se obtienen así 0,99 g (60%) del compuesto bis(2-isotiocianatoetil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-etilamina en forma de un aceite incoloro que tiene las siguientes características:

- espectro de masas (FAB⁺): *m/z* 353 (100%, [M + Na]⁺), 331 (80%, [M + H]⁺)
- datos de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,06 (bs, 1H, NHBoc); 3,52 (t, 4 H, ³J_{H,H} 6,5 Hz, CH₂NCS); 3,14 (q, 2 H, ³J_{H,H} 6,5 Hz, CH₂NHBoc); 2,83 (t, 4H, CH₂CH₂NCS); 2,65 (t, 2H, CH₂CH₂NHBoc); 1,40 (s, 9 H, CMe₃)
- datos de RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃): δ 156,2 (CO); 132,8 (NCS); 79,4 (CMe₃); 54,3 (NCH₂CH₂NCS); 53,8 (NCH₂CH₂NHBoc); 43,9 (CH₂NCS); 38,7 (CH₂NHBoc); 28,4 (CMe₃).

c) Preparación del compuesto nº 1

Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre bis(isotiocianatoetil)-2-*tert*-butoxicarbonilaminoetilamina (0,146 g, 0,44 mmoles) y 6^I-amino-6^I-desoxiciclomaltoheptaosa (1 g; 0,88 mmoles) en la piridina (8 ml). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 24 horas, y después se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con acetonitrilo-agua-hidróxido de amonio al 28% 6:3:1. La reacción puede asimismo efectuarse en agua-acetona 1:1 a pH 8-9 (hidrogenocarbonato de sodio sólido) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se obtiene así el compuesto nº 1 (0,86 g, 75%) en forma de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_D$, +97,1° (c 0,7; H₂O)
- espectro de masas (MALDITOF⁺): m/z 2629 (100%, [M + Na]⁺)
- RMN ¹H (500 MHz, D₂O, 323 K): δ 5,26 (d, 2H, $J_{1,2}$ = 3,5 Hz, H-1^{II}); 5,24-5,21 (m, 12H, H-1^{I, III-VII}); 4,51 (m, 2H, H-6a^I); 4,28 (m, 2H, H-6a^{II}); 4,18 (m, 2H, H-6b^{II}); 4,16 (bt, 2H, $J_{4,5} = J_{5,6a} = 9,5$ Hz, H-5^I); 4,11-4,00 (m, 50H, H-3^{I-VII}, H-5^{II-VII}, H6a^{II-VII}, H6b^{II-VII}); 3,84-3,72 (m, 30H, CH₂NHCS, H-2^{I-VII}, H4^{II-VII}); 3,58 (m, 2H, H-6b^I); 3,55 (t, 2H, $J_{3,4} = 9,5$ Hz, H-4^I); 3,28, 3,25 (2 m, 2H, CH₂NHBoc); 2,95 (m, 4H, CH₂CH₂NHCS); 2,94, 2,89 (2 m, 2H, CH₂CH₂NHBoc); 1,68 (s, 9H, CMe₃);
- 1D-TOCSY, unidades I y II (500 MHz, D₂O, 323 K): δ 5,21 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3,5 Hz, H-1^I); 4,08 (t, 2H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10,0$ Hz, H-3^{II}); 4,05 (t, 2H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,5$ Hz, H-3^I); 4,05 (m, 2H, H-5^{II}); 3,82 (dd, 2H, H-2^I); 3,81 (dd, 2H, H-2^{II}); 3,80 (t, 2H, H-4^{II});
- RMN ¹³C (125,7 MHz, D₂O, 323 K): δ 184,3 (CS); 159,9 (CO); 105,2-104,6 (C-1^{I-VII}); 86,7 (C-4^I); 84,3-83,6 (C-4^{II-VII}); 82,9 (CMe₃); 76,1-75,9 (C-3^{I-VII}); 75,2-74,7 (C-2^{I-VII}, C-5^{II-VII}); 73,4 (C-5^I); 63,4-62,8 (C-6^{II-VII}); 55,8 (CH₂CH₂NHBoc); 55,4 (CH₂CH₂NHCS); 48,4 (CH₂NHCS); 45,8 (C-6^I); 41,6 (CH₂NHBoc); 31,7 (CMe₃).

Un procedimiento alternativo para la preparación de bis(2-isocianatoetil)-2-*tert*-butoxicarbonilaminoetilamina, precursor para la preparación del compuesto nº 1 y descrito en el párrafo b) consiste en las etapas siguientes:

- 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamina

A una disolución agitada magnéticamente de etilendiamina (2,4 g; 40 mmoles) en tetrahydrofurano (30 ml) a 0°C se añade gota a gota en un periodo de 1 hora una disolución de carbonato de di-*tert*-butilo (2,18 g; 10 mmoles; 0,25 eq.) en tetrahydrofurano (30 ml). Se prosigue la agitación de la mezcla de reacción durante 2 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (10 ml) y se extrae mediante diclorometano (3 x 15 ml) que conduce a 1,45 g (90%) del compuesto del título en forma de un jarabe que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

R_f 0,40 (10:1:1 MeCN-agua-NH₄OH)

RMN ¹H (500 MHz; MeOD): δ 3,07 (t, 2H, $^3J_{H,H}$ 6,3 Hz, CH₂NH₂); 2,65 (t, 2H, CH₂NHBoc); 1,41 (s, 9H, CMe₃)

RMN ¹³C (125,7 MHz; MeOD): δ 157,2 (CO); 78,6 (CMe₃); 42,6 (CH₂NH₂); 41,0 (CH₂NHBoc); 27,3 (CMe₃).

- *p*-toluensulfonato de 2-azidoetilo

Una disolución de 2-bromoetanol (5,06 g; 40,4 mmoles) y de aziduro de sodio (3,12 g; 48 mmoles; 1,2 eq.) en agua (15 ml) se agita a 60°C durante 4 horas, se extrae mediante diclorometano (4 x 20 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra (se puede observar que el 2-azidoetanol es demasiado volátil para ser secado al vacío de una bomba de paletas). El producto bruto aceitoso se disuelve en piridina (20 ml) a 0°C y el cloruro de tosilo (7,2 g; 48 mmoles; 1,2 eq.) se añade por pequeñas porciones. La disolución se lleva a temperatura ambiente y se agita toda la noche. Se añade a continuación agua (10 ml) y el producto se extrae mediante diclorometano (3 X 20 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para conducir al compuesto del título (7 g; 29 mmoles; 72%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,79; 7,34 (2 d, 4H, $^3J_{H,H}$ 8,0 Hz, CH-Ar); 4,13 (t, 2H, $^3J_{H,H}$ 6 Hz, CH₂OTs); 3,46 (t, 2H, CH₂N₃); 2,43 (s, 3H, Me)

RMN ¹³C (125,7 MHz; MeOD): δ 145,2; 132,6; 130,0; 128,0 (Ar); 68,0 (CH₂OTs); 49,6 (CH₂N₃); 21,6 (Me).

ES 2 336 003 T3

- bis-(2-azidoetil)amina de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilo

Una mezcla de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamina (10 mg; 0,6 mmoles), de p-toluensulfonato de 2-azidoetilo (370 mg; 1,5 mmoles; 1,25 eq.) y de carbonato de potasio (2,4 mmoles, 2 eq.) se lleva a reflujo en nitrometano durante 16 horas. La disolución se concentra entonces y el producto residual se disuelve en diclorometano (10 ml), se lava con agua (5 ml) y se purifica mediante cromatografía sobre columna (EtOAc-hexano 1:3) conduciendo al producto del título (130 mg, 70%).

RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3): δ 5,06 (bs, 1H, NH); 3,32 (t, 4 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 6,6 Hz, CH_2N_3); 3,18 (q, 2H, CH_2NHBoc); 2,72 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$); 2,64 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$); 1,44 (s, 9 H, CMe_3)

RMN ^{13}C (125,7 MHz; MeOD): δ 157,2 (CO); 75,5 (CMe_3); 54,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$); 54,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$); 50,0 (CH_2N_3); 38,9 (CH_2NHBoc); 28,8 (CMe_3).

- Bis(2-isotiocanatoetil)-2-*tert*-butoxicarbonilaminoetilamina

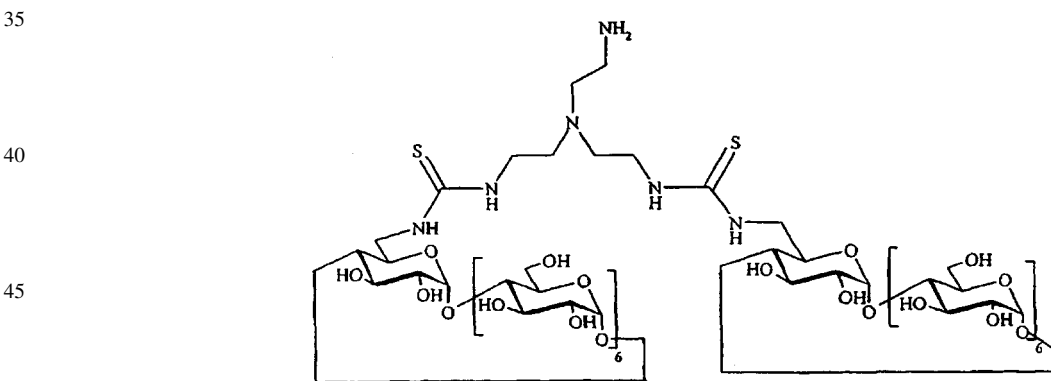
A una disolución de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilo bis(2-azidoetil)amina (130 mg; 0,44 mmoles) en dioxano (5 ml), se añaden trifenilfosfina (0,48 mmoles; 1,1 eq.) y sulfuro de carbono (4,4 mmoles; 10 eq.). La mezcla se agita con nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 día, la disolución se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-éter de petróleo 1:3) conduciendo al producto del título (102 mg, 70%) idéntico al descrito en el párrafo b) anterior.

Ejemplo 2

Preparación de 2-aminoetilo bis[2-[N'-(6'-desoxiciclomalto-heptaos-6'-il)tioureido]etil]amina (compuesto n° 2)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con A = H, n = n' = 2, m = 6, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ (véase también la fórmula (D) indicada anteriormente con m = 6).

El compuesto n° 2 responde por lo tanto a la fórmula siguiente:



Este compuesto se obtiene a partir del compuesto n° 1 (0,1 g; 0,14 mmoles) mediante tratamiento con ácido trifluoroacético-agua (1:1) a 40°C durante 2 horas. La evaporación de los disolventes a presión reducida, la coevaporación de las trazas de ácido con agua y la liofilización del residuo resultante conduce al compuesto n° 2 en forma de un sólido blanco higroscópico (rendimiento cuantitativo según RMN) que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_{\text{D}} +126,1^\circ$ (c 2,3; H_2O)
- espectro de masas (MALDITOF $^+$): m/z 2498 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$)
- RMN ^1H (500 MHz, D_2O , 323 K): δ 5,33-5,31 (m, 14H, H-1 $^{\text{I-VII}}$); 4,42 (m, 2 H, H-6a $^{\text{I}}$); 4,37 (m, 6 H, CH_2N); 4,27 (bt, 2 H, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10,0 Hz, H-5 $^{\text{I}}$); 4,21-4,07 (m, 50 H, H-3 $^{\text{I-VII}}$, H-5 $^{\text{II-VII}}$, H-6 $^{\text{II-VII}}$, H-6 $^{\text{II-VII}}$); 3,92-3,89 (m, 18H, CH_2NHCS , H-2 $^{\text{I-VII}}$); 3,83-3,81 (m, 14H, CH_2NH_2 , H-4 $^{\text{II-VII}}$); 3,72 (m, 2 H, H-6b $^{\text{I}}$); 3,70 (t, 2 H, $J_{3,4} = 10,0$ Hz, H-4 $^{\text{I}}$)
- 1D-TOCSY, unidad I y puentes de etileno (500 MHz, D_2O , 323 K): δ 5,32 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1 $^{\text{I}}$); 4,19 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10,0$ Hz, H-3 $^{\text{I}}$); 3,92 (dd, 2 H, H-2 $^{\text{I}}$); 3,94 (m, 4 H, CH_2NHCS); 3,85 (m, 2 H, CH_2NH_2).

ES 2 336 003 T3

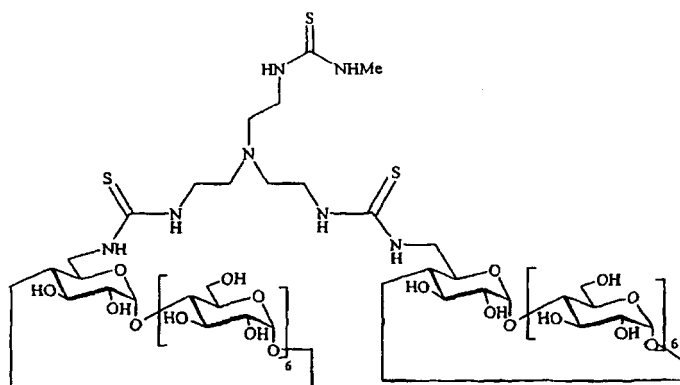
- RMN ^{13}C (125,7 MHz; D_2O ; 333 K): δ 183,1 (CS); 102,5-101,8 ($\text{C-1}^{\text{I-VII}}$); 83,6 (C-4^{I}); 81,6-81,3 ($\text{C-4}^{\text{II-VII}}$); 73,6-73,3 ($\text{C-3}^{\text{I-VII}}$); 42,6-71,7 ($\text{C-2}^{\text{I-VII}}$, $\text{C-5}^{\text{I-VII}}$); 70,4 (C-5^{I}); 60,9-60,7 ($\text{C-6}^{\text{II-VII}}$); 54,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 50,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}$); 45,8 (C-6^{I} , CH_2NHCS); 39,6 (CH_2NH_2).

El compuesto n° 2 se utiliza directamente como precursor para la preparación de derivados de ciclodextrinas dímeros que responden a la fórmula (I) indicada anteriormente, con $\text{A} = \text{H}$, $n = n' = 2$, $m = 6$, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-CX-NHR}$, teniendo R el significado indicado anteriormente, sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 3

Preparación de bis[2-[N'-(6^I-desoxiciclomaltoheptaos-6^I-il)tioureido]etil]-2-(N'-metiltioureido)etilamina (compuesto n° 3)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con $\text{A} = \text{H}$, $n = n' = 2$, $m = 6$, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-CS-NHMe}$ (véase asimismo la fórmula (E) con $m = 6$, en la que R representa el grupo metilo). Este compuesto responde a la fórmula siguiente:



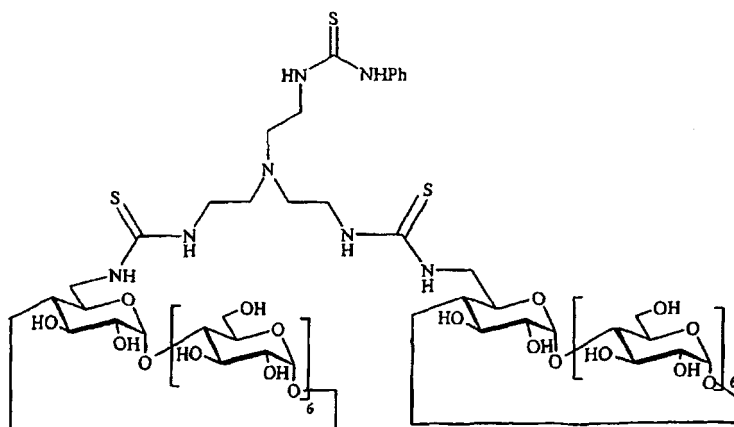
Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre el compuesto n° 2 (122 mg; 0,05 moles) y el isotiocianato de metilo comercial (4 mg; 0,05 mmoles) en agua-acetona (1:1; 4 ml) a pH 8-9 (hidrogenocarbonato de sodio sólido) a temperatura ambiente durante 12 horas. La acetona se elimina por evaporación a presión reducida, la disolución acuosa se extrae entonces mediante diclorometano (2 X 5 ml) y se liofiliza. El residuo se recoge en agua (5 ml) y se desmineraliza mediante un tratamiento con la resina intercambiadora iónica mixta Duolite MB-6113 (H^+ , OH^-). La resina se filtra y se lava con agua y la disolución acuosa resultante se liofiliza nuevamente. Se obtiene así el compuesto n° 3 (129 mg, 97%) en forma de un sólido blanco que tiene las propiedades siguientes:

- $[\alpha]_{\text{D}} +85,4'$ (c 1,0; H_2O)
- espectro de masas (MALDITOF $^+$): m/z 2594 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$)
- solubilidad en el agua: 325 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (126 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
- RMN ^1H (500 MHz, D_2O , 353 K): δ 5,55-5,52 (m, 14 H, $\text{H-}^{\text{II-VII}}$); 4,67 (m, 2 H, H-6a^{I}); 4,52 (m, 2 H, H-5^{I}); 4,44-4,35 (m, 50 H, $\text{H-3}^{\text{I-VII}}$, $\text{H-5}^{\text{II-VII}}$, $\text{H-6a}^{\text{II-VII}}$, $\text{H-6b}^{\text{II-VII}}$); 4,13-4,10 (m, 14 H, $\text{H-2}^{\text{I-VII}}$); 4,07-4,04 (m, 18 H, $\text{H-4}^{\text{II-VII}}$, CH_2NHCS); 3,89 (m, 4 H, H-4^{I} , H-6b^{I}); 3,52 (s, 3 H, MeN); 3,32 (m, 6 H, NCH_2)
- RMN ^{13}C (125,7 MHz; D_2O ; 353 K): δ 182,2 (CS); 102,7-100,9 ($\text{C-1}^{\text{I-VII}}$); 83,9 (C-4^{I}); 81,8-81,4 ($\text{C-4}^{\text{II-VII}}$); 73,8-73,6; ($\text{C-3}^{\text{I-VII}}$); 72,8-72,4 ($\text{C-2}^{\text{I-VII}}$, $\text{C-5}^{\text{II-VII}}$); 70,6 (C-5^{I}); 61,4-61,0 ($\text{C-6}^{\text{II-VII}}$); 53,4 (NCH_2); 45,7 (C-6^{I}); 42,4 (CH_2NH); 31,9 (Me).

Ejemplo 4

Preparación de bis[2-[N'-(6^l-desoxyciclomaltoheptaos-6^l-il)tioureido]etil]-2-(N'-feniltioureido)etilamina (compuesto n° 4)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con A = H, n = n' = 2, m = 6, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo (CH₂)₂NHC(=S)NHPh (véase asimismo la fórmula (E) con m = 6, en la que R representa el grupo fenilo). Este compuesto responde a la fórmula siguiente:



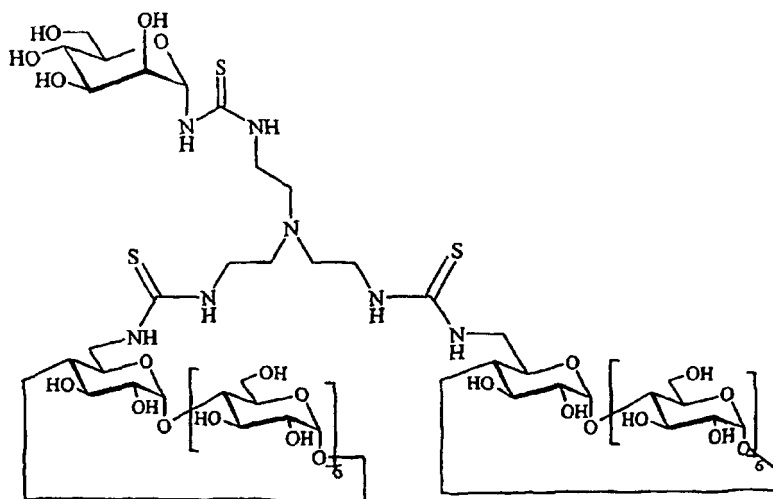
Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre el compuesto n° 2 (122 mg; 0,05 mmoles) y el isotiocianato de fenilo comercial (7,4 mg; 0,055 mmoles) en agua-cetona (1:1, 4 ml) a pH 8-9 (hidrogenocarbonato de sodio sólido) a temperatura ambiente durante 12 horas, tal como se ha descrito anteriormente para la preparación del compuesto n° 3. Después de la desmineralización y de la liofilización, se obtiene el compuesto n° 4 (101,4 mg; 77%) en forma de un sólido blanco que tiene las siguientes propiedades:

- $[\alpha]_D +97,4^\circ$ (c 1,0; H₂O)
- espectro de masas (MALDITOF⁺): m/z 2655 (100%, [M + Na]⁺)
- solubilidad en el agua: 115 g·L⁻¹ (62 mmol·L⁻¹)
- RMN ¹H (500 MHz, D₂O, 353 K): δ 7,40-7,30 (m, 5 H, Ph); 5,55-5,52 (m, 14 H, H-1^{I-VII}); 4,66 (m, 2 H, H-6a^I); 4,51 (m, 2 H, H-5^I); 4,44-4,35 (m, 50 H, H-3^{I-VII}); H-5^{II-VII}, H-6a^{II-VII}, H-6b^{II-VII}); 4,13-4,10 (m, 14H, H-2^{I-VII}); 4,07-4,04 (m, 18 H, H-4^{II-VII}, CH₂NHCS); 3,89 (m, 4 H, H-4^I, H-6b^I); 3,32 (m, 6 H, NCH₂);
- RMN ¹³C (125,7 MHz; D₂O; 353 K): δ 182,2 (CS); 138,0; 128,9; 127,5; 127,1 (Ph); 102,7-100,9 (C-1^{I-VII}); 84,0 (C-4^I); 81,8-81,4 (C-4^{II-VII}); 73,8-73,6 (C-3^{I-VII}); 72,8-72,4 (C-2^{I-VII}, C-5^{II-VII}); 70,5 (C-51); 61,4-61,0 (C-6^{II-VII}); 53,3 (NCH₂); 45,6 (C-6^I); 42,3 (CH₂NH)

Ejemplo 5

Preparación de bis[2-[N'-(6'-desoxyciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]-2-[N'-(α -D-manopiranosil)tioureido]etilamina (compuesto n° 5)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con $A = H$, $n = n' = 2$, $m = 6$, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo $(CH_2)_2NHC(=S)NHR$, respondiendo R a la fórmula (III) (véase asimismo la fórmula (E-c) con $m = 6$). Este compuesto responde por lo tanto a la fórmula siguiente:



Este compuesto se obtiene según las etapas siguientes:

a) Preparación de bis[2-[N'-(6'-desoxyciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]-2-[N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)tioureido]etilamina

Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre el compuesto n° 2 (122 mg; 0,05 mmoles) y el isotiocianato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -manopiranosilo (19 mg; 0,05 mmoles) en agua-acetona (1:1, 4 ml) a pH 8-9 (hidrogenocarbonato de sodio sólido) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se elimina la acetona a presión reducida, la disolución acuosa se liofiliza, y el residuo se recoge en agua (5 ml), se desmineraliza y se liofiliza nuevamente tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto n° 3. Se obtiene así el compuesto del título (137 mg, 95%) en forma de un sólido blanco que tiene las siguientes propiedades:

- $[\alpha]_D +99,6^\circ$ (c 2,4; H_2O)

- RMN 1H (500 MHz, D_2O , 343 K): δ 6,28 (bs, 1 H, H-1'); 5,81 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3,5 Hz, $J_{3,4}$ 8,5 Hz, H-3'); 5,74 (t, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-2'); 5,60 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 8,5 Hz, H-4'); 5,44-5,43 (m, 14 H, H-1'-VII); 4,76 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 4,5 Hz, $J_{6a,6b}$ 13,0 Hz, H-6a'); 4,66 (m, 2 H, H-6a^I); 4,55 (m, 2 H, H-6a^{II}); 4,54 (bd, 1 H, H-6b'); 4,43 (m, 1 H, H-5'); 4,42 (m, 4 H, H-5^I, H-6b^{II}); 4,38-4,13 (m, 50 H, H-3^{I-VII}, H-5^{II-VII}, H-6a^{II-VII}, H-6^{II-VII}); 4,03-4,01 (m, 20 H, CH_2NHCS , H-2^{I-VII}); 4,00-3,93 (m, 12 H, H-4^{II-VII}); 3,84 (m, 2 H, H-6b^I); 3,77 (t, 2 H, $J_{3,4} = 9,5$ Hz, H-4^I); 3,31 (m, 6 H, NCH_2); 2,62; 2,53; 2,52; 2,47 (4 s, 12 H, MeCO)

- RMN ^{13}C (125,7 MHz; D_2O ; 343 K): δ 183,0 (CS); 173,8; 172,9 (CO); 102,5-101,9 (C-1^{I-VII}); 83,7 (C-4^I); 81,6-81,2 (C-4^{II-VII}, C-1'); 73,6-73,4 (C-3^{I-VII}); 72,6-71,7 (C-2^{I-VII}, C-5^{II-VII}); 70,3 (C-5^I, C-5'); 69,8-69,6 (C-2', C-3'); 67,1 (C-4'); 60,9-60,6 (C-6^{II-VII}); 60,3 (C-6'); 53,2 (NCH_2); 46,0 (C-6^I); 42,0 (CH_2NHCS); 20,4; 20,2; 20,1 (MeCO).

b) Preparación del compuesto n° 5

Una disolución de bis[2-[N'-(6'-desoxyciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]-2-[N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)tioureido]etilamina (50 mg, 17 μ moles) en metanol seco (5 ml) se adiciona con una disolución 1N de metilato de sodio en metanol (70 ml; 0,5 eq.) y la disolución se agita a 0°C durante 10 minutos. Se observa la precipitación de un sólido blanco que se vuelve a disolver mediante adición de agua (0,5 ml). La disolución acuosa se agita a 0°C durante 10 minutos, se neutraliza y se desmineraliza mediante tratamiento, sucesivamente, con la resina intercambiadora ácida Amberlite IR-120 (H^+) y la resina mixta Duolite MB-6331 (H^+ , OH^-), se filtra y se liofiliza. Se obtiene así el compuesto n° 5 (46,2 mg, 100%) en forma de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

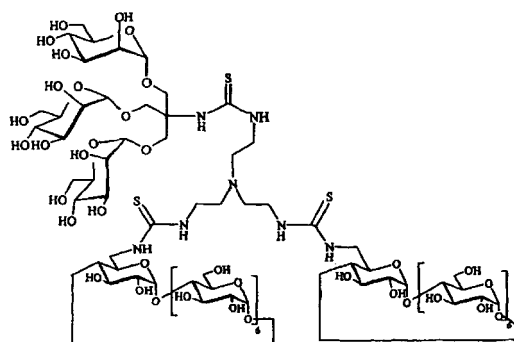
- $[\alpha]_D +113,0^\circ$ (c 1,0; H_2O)

- espectro de masas (MALDITOF⁺): m/z 2742 (100%, $[M + Na]^+$)
- solubilidad en el agua: 375 g·L⁻¹ (138 mmoles·L⁻¹)
- RMN ¹³C (125,7 MHz; D₂O; 333 K): δ 183,8; 183,2 (CS); 102,6-101,9 (C-1^{I-VII}); 83,8 (C-4^I); 82,3-81,3 (C-4^{II-VII}); 77,9 (C-1'); 74,0-73,3 (C-3^{I-VII}); 73,0-72,3 (C-2^{I-VII}, C-5^{II-VII}); 70,9 (C-5^I, C-5'); 70,7, 70,4 (C-3', C-2'); 67,1 (C-4'); 61,6 (C-6'); 61,4-60,6 (C-6^{II-VII}); 55,0; 54,7 (CH₂N); 46,2 (C-6^I); 40,0 (CH₂NHCS).

Ejemplo 6

Preparación del bis[2-[N'-(6^I-desoxyciclomaltoheptaos-6^I-il)tioureido]etil]-2[N'-(tris(α -D-manopiranosiloxi-metil)metil]tioureido]etilamina (compuesto n° 6)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con A = H, n = n' = 2, m = 6, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo (CH₂)₂NHC(=S)NHR, respondiendo R a la fórmula (IV) tal como se ha definido anteriormente (véase asimismo la fórmula (E-h) con M = 6). Este compuesto responde por lo tanto a la fórmula siguiente:



Este compuesto se obtiene efectuando las siguientes etapas:

a) *Preparación de bis[2-[N'-(6^I-desoxyciclomaltoheptaos-6^I-il)tioureido]etil]-2[N'-(tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etilamina*

Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre el compuesto n° 2 (122 mg; 0,05 mmoles) y el isotiocianato de tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metilo (57,7 mg; 0,05 mmoles) en agua-acetona (1:1, 4 ml) a pH 8-9 (hidrogenocarbonato de sodio sólido) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina la acetona a presión reducida, la disolución acuosa se liofiliza y el residuo se recoge en agua (5 ml), se desmineraliza y se liofiliza nuevamente tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto n° 3. Se obtiene así el compuesto del título (155 mg, 85%) en forma de un sólido blanco que tiene las siguientes propiedades:

- $[\alpha]_D^{+55,1^\circ}$ (c 1,0, H₂O)
- RMN ¹H (500 MHz, D₂O, 353 K): δ 5,80-5,74 (m, 9 H, H-2', H-3', H-4'); 5,55-5,52 (m, 14 H, H-1^{I-VII}); 5,50 (bs, 3H, H-1'); 4,85 (bd, 3 H, $J_{6a,6b}$ 12,0 Hz, H-6a'); 4,71 (bd, 3 H, H-6b'); 4,65 (m, 5 H, H-5'); 4,67 (m, 2 H, H-6a^I); 4,52 (m, 2 H, H-5^I); 4,44-4,35 (m, 56 H, H-3^{I-VII}, H-5^{II-VII}, H-6a^{II-VII}, H-6b^{II-VII}, OCH₂); 4,13-4,10 (m, 14 H, H-2^{I-VII}); 4,07-4,04 (m, 18 H, H-4^{II-VII}, CH₂NHCS); 3,89 (m, 4 H, H-4^I, H-6b^I); 3,32 (m, 6 H, NCH₂); 2,65; 2,62; 2,57; 2,52 (4 s, 36 H, MeCO);
- RMN ¹³C (125,7 MHz, D₂O, 353 K): δ 182,2 (CS); 173,9; 173,0 (CO); 102,7-100,9 (C-1^{I-VII}); 98,4 (C-1'); 83,9 (C-4^I); 81,8-81,4 (C-4^{II-VII}); 73,8-73,6 (C-3^{I-VII}); 72,8-72,4 (C-2^{I-VII}, C-5^{II-VII}); 70,6 (C-5^I); 70,3 (C-2'); 70,0 (C-3'); 69,4 (C-5'); 66,8 (C-4', OCH₂); 62,9 (C-6'); 61,4-61,0 (C-6^{II-VII}); 53,4 (NCH₂); 45,7 (C-6^I); 42,4 (CH₂NH); 20,7 (Me).

b) *Preparación del compuesto n° 6*

Una disolución de bis[2-[N'-(6^I-desoxyciclomaltoheptaos-6^I-il)tioureido]etil]-2[N'-(tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etilamina (80 mg, 22 mmoles) en el metanol seco (5 ml) se adiciona con una disolución 1N de metilato de sodio en el metanol (70 ml; 0,5 eq.) y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se observa la precipitación de un sólido blanco que se redissuelve en agua (0,5 ml). La disolución

ES 2 336 003 T3

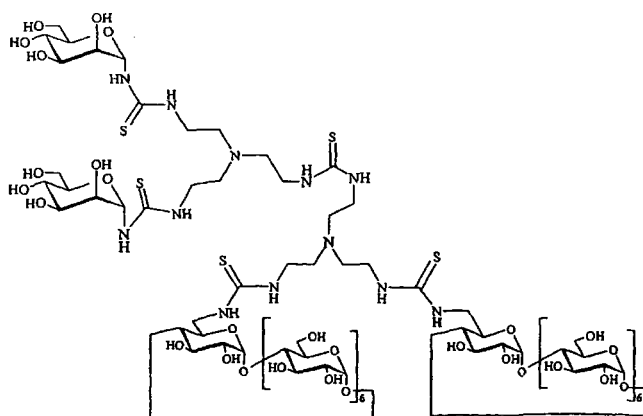
acuosa se agita a 0°C durante 30 minutos, se neutraliza y se desmineraliza mediante tratamiento, sucesivamente, con la resina intercambiadora ácida Amberlite IR-120 (H⁺) y la resina mixta Duolite MB-6331 (H⁺, OH⁻), tal como se ha indicado anteriormente para la preparación del compuesto n° 5, se filtra y se liofiliza. Se obtiene así el compuesto n° 6 (68,5 mg; rendimiento 99%) en forma de un sólido blanco que tiene las características siguientes:

- $[\alpha]_D +95,2^\circ$ (c 1,0; H₂O)
- solubilidad en el agua: 400 g·L⁻¹ (127 mmol·L⁻¹)
- espectro de masas (MALDITOF⁺): m/z 3170 (100%, [M + Na]⁺)
- RMN ¹H (500 MHz, D₂O, 353 K): δ 5,54 (m, 14 H, H-1^{I-VII}); 5,35 (m, 9 H, H-2', H-3', H-4'); 5,31 (bs, 3 H, H-1'); 4,61 (d, 3 H, ²J_{H,H} 10,0 Hz, OCH₂a); 4,50-4,32 (m, 63 H, H-3^{I-VII}, H-5^{I-VII}, H-6^{I-VII}, H-6b^{I-VII}, CH₂N, OCH₂b); 4,14-4,10 (m, 14H, H-2^{I-VII}); 4,10-4,03 (m, 18H, N-4^{I-VII}, CH₂NH); 3,95 (m, 4 H, H-4', H-6b^I)
- RMN ¹³C (125,7 MHz, D₂O, 353 K): δ 183,8 (CS); 103,7-102,0 (C-1^{I-VII}); 101,2 (C-1'); 83,3 (C-4^I); 81,9-81,6 (C-4^{II-VII}); 74,2-73,5 (C 3^{I-II}); 72,9-72,1 (C-2^{I-VII}, C-5^{II-VII}); 71,6 (C-5^I); 70,9-70,5 (C-3', C-2', C-5'); 67,5 (C-4', OCH₂); 61,7 (C-6'); 61,2-60,9 (C-6^{II-VII}); 55,1 (CH₂N); 46,0 (C-6^I); 39,9 (CH₂NHCS).

Ejemplo 7

Preparación de bis[2-[N'-(6^I-desoxiciclomaltoheptaos-6^I-il)tioureido]etil]-2-[N'-[2-[bis[2-[N'-(α -D-manopiranosil)tioureido]etil]amino]etil]tioureido]etilamina (compuesto n° 7)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con A = H, n = n' = 2, m = 6, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo (CH₂)₂NHC(=S)NH(CH₂)₂N[(CH₂)₂NHC(=S)NHR']₂, respondiendo R' a la fórmula (III) indicada anteriormente (véase asimismo la fórmula (H-a) con M = 6). Este compuesto responde por lo tanto a la fórmula siguiente:



Este compuesto se obtiene efectuando las siguientes etapas:

a) Preparación de bis(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)amina

Una disolución de dietilentriamina (0,42 g; 4,1 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 5 ml) se agita a 0°C bajo nitrógeno durante 20 minutos. Una disolución de 2-(*terc*-butoxicarboniloximino)-2-fenilacetronitrilo (Boc-ON; 2,04 g; 8,2 mmol) en THF (5 ml) se añade entonces gota a gota y la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con el metanol-hidróxido de amonio 100:3. Se obtiene así 1,2 g (rendimiento 96%) de un aceite que tiene las siguientes características:

- espectro de masas (Cl⁺): m/z 304 [M + H]⁺
- RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 5,04 (bs, 2H, NHBoc); 4,56 (bs, 1H, NH); 3,19 (q, 4 H, ³J_{H,H} 5,7 Hz, CH₂NHBoc); 2,71 (t, 4H, CH₂NH); 1,41 (s, 18 H, CMe₃)
- RMN ¹³C (125,7 MHz; CDCl₃, 313 K): δ 156,2 (CO); 79,2 (CMe₃); 48,7 (CH₂NH); 40,2 (CH₂NHBoc); 28,3 (CMe₃).

ES 2 336 003 T3

b) Preparación del tosilato de 2-azidoetilo

Una mezcla de 2-bromoetanol (3 g, 24 mmoles) y de aziduro de sodio (3,12 g; 48 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se agita a reflujo durante 24 horas, y después se filtra y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se recoge en piridina (10 ml) y la disolución resultante se adiciona con cloruro de tosilo (4,57 g; 24 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade diclorometano (40 ml) y la fase orgánica se lava con una disolución 2N de ácido sulfúrico (3 X 40 ml), se seca (sulfato de sodio anhidro) y se concentra. Se obtienen así 4,63 g (rendimiento 80%) de un aceite que tiene las siguientes características:

- espectro de masas (Cl^+): m/z 242 $[\text{M} + \text{H}]^+$
- RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81; 7,35 (2 d, 4H, $^3J_{\text{H,H}}$ 8,3 Hz, Ph); 4,15 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 5,0 Hz, CH_2OTs); 3,48 (t, 2H, CH_2N_3)
- RMN ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3): δ 145,1; 132,4; 129,8; 127,8 (Ph); 67,9 (CH_2OTs); 49,4 (CH_2N_3); 21,5 (Me).

c) Preparación de 2-azidoetilo bis(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)amina

A una disolución de bis(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)amina (0,2 g; 0,66 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añade el tosilato de 2-azidoetilo (0,24 g; 1,5 eq.; 1 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante una noche, y después se concentra a presión reducida, el residuo se recoge en diclorometano (5 ml), la fase orgánica se lava con agua (2 X 5 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con acetato de etilo-éter de petróleo. Se obtienen así 0,125 g (rendimiento 70%) de un aceite que tiene las siguientes características:

- espectro de masas (Cl^+): m/z 373 $[\text{M} + \text{H}]^+$
- RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 5,05 (bs, 2H, NHBoc); 3,29 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 6,0 Hz, CH_2N_3); 3,15 (q, 4H, H, $^3J_{\text{H,H}}$ 5,6 Hz, CH_2NHBoc); 2,67 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$); 2,59 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$); 1,43 (s, 18H, CMe_3);
- RMN ^{13}C (125,7 MHz; CDCl_3): δ 156,0 (CO); 79,1 (CMe_3); 53,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$); 53,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$); 49,6 (CH_2N_3); 38,5 (CH_2NHBoc); 28,3 (CMe_3).

d) Preparación de bis(2-aminoetil)-2-azidoetilamina

Este compuesto se obtiene mediante la hidrólisis de los dos grupos carbamatos en 2-azidoetil-bis(2-*terc*-butoxicarbonilaminoetil)amina (0,16 g; 0,43 mmoles) mediante tratamiento con el ácido trifluoroacético-agua 1:1 (3 ml) a 40°C durante 2 horas. La evaporación de los disolventes a presión reducida, la co-evaporación de las trazas de ácido con agua y la liofilización del residuo resultante conducen a un sólido blanco higroscópico (rendimiento cuantitativo según RMN) que tiene las características siguientes:

- espectro de masas (Cl^+): m/z 173 $[\text{M} + \text{H}]^+$
- RMN ^1H (500 MHz, D_2O): δ 3,63 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 6,0 Hz, CH_2N_3); 3,24 (t, 4 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 6,6 Hz, CH_2NH_2); 3,08 (t, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2,99 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$)
- RMN ^{13}C (75,5 MHz; D_2O): δ 52,7 (CH_2N_3); 50,3 (CH_2NH_2); 45,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$); 34,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$).

Este compuesto se utiliza directamente en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

e) Preparación de 2-azidoetilo bis[2-[*N'*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosil)tioureido]etil]amina

Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre bis(2-aminoetil)-2-azidoetilamina (132 mg; 0,77 mmoles) e isocianato de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosil (0,66 g; 1,1 eq.; 1,7 mmoles) en agua-acetona 4:7 (11 ml) a pH 8-9 (hidrogenocarbonato de sodio sólido) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se elimina la acetona a presión reducida y la suspensión acuosa se extrae mediante diclorometano (2 X 5 ml), la fase orgánica se seca, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con el acetato de etilo-éter de petróleo 2:1. Se obtienen así 0,68 g (rendimiento 93%) de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_{\text{D}} +52,0^\circ$ (c 1,0; diclorometano)
- espectro de masas (FAB $^+$): m/z 973 $[\text{M} + \text{Na}]$

ES 2 336 003 T3

- RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7,83; 7,26 (2 bs, 4 H, NH); 5,66 (bs, 2 H, H-1); 5,49 (dd, 2 H, $J_{2,3}$ 2,2 Hz, $J_{3,4}$ 9,4 Hz, H-3); 5,31 (bd, 2 H, H-2); 5,26 (t, 2 H, $J_{4,5}$ 9,4 Hz, H-4); 4,26 (dd, 2 H, $J_{5,6a}$ 4,8 Hz, $J_{6a,6b}$ 12,4 Hz, H-6a); 4,10 (dd, 2 H, $J_{5,6b}$ 2,4 Hz, H-6b); 3,95 (ddd, 2 H, H-5); 3,74; 3,67 (2 bs, 4 H, CH_2NH); 3,34 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 5,6 Hz, CH_2N_3); 2,75 (m, 6 H, CH_2N); 2,12; 2,05; 2,01; 1,97 (4 s, 6 H, 8 MeCO);
- RMN ^{13}C (125,7 MHz; CDCl_3 ; 313 K): δ 183,3 (CS); 170,5; 169,7; 169,6 (CO); 80,1 (C-1); 69,6 (C-5); 69,1 (C-3); 68,9 (C-2); 66,2 (C-4); 62,1 (C-6); 53,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 52,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$); 49,5 (CH_2N_3); 43,4 (CH_2NH); 20,6; 20,4 (MeCO).

f) Preparación de 2-isotiocianatoetilo bis[2-[N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)tioureido]etil]amina

A una disolución de 2-azidoetil-bis[2-(N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)tioureido)etil]amina (0,68 g; 0,71 mmoles) en dioxano (10 ml) se añade la trifenilfosfina (0,22 g; 1 eq.; 0,85 mmoles) y el disulfuro de carbono (0,5 ml; 10 eq.; 7,1 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente con argón durante 24 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con el acetato de etilo-éter de petróleo 3:1. Se obtienen así 0,49 g (rendimiento 71%) de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_{\text{D}} +29,0^\circ$ (c 1,0, diclorometano)
- espectro de masas (FAB+): m/z 989 $[\text{M} + \text{Na}]^+$
- RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7,81; 7,26 (2 bs, 4 H, NH); 5,68 (bs, 2 H, H-1); 5,51 (dd, 2 H, $J_{2,3}$ 3,3 Hz, $J_{3,4}$ 9,5 Hz, H-3); 5,36 (dd, 2 H, $J_{1,2}$ 2,1 Hz H-2); 5,27 (t, 2 H, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, H-4); 4,27 (dd, 2 H, $J_{5,6a}$ 4,7 Hz, $J_{6a,6b}$ 12,3 Hz, H-6a); 4,11 (dd, 2 H, $J_{5,6b}$ 2,7 Hz, H-6b); 4,03 (ddd, 2 H, H-5); 3,76 (m, 4 H, CH_2NH); 3,61 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 5,4 Hz, CH_2NCS); 2,73 (m, 6 H, CH_2N); 2,13; 2,07; 2,02; 1,99 (4 s, cada 6 H, 8 MeCO);
- RMN ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 183,4 (CS); 170,4; 170,1; 169,5; 169,4 (CO); 132,0 (NCS); 80,3 (C-1); 69,4 (C-5); 69,0 (C-3); 68,8 (C-2); 66,2 (C-4); 62,1 (C-6); 53,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 52,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCS}$); 42,9 (CH_2NH , CH_2NCS); 20,6; 20,3 (MeCO).

g) Preparación del compuesto n° 7

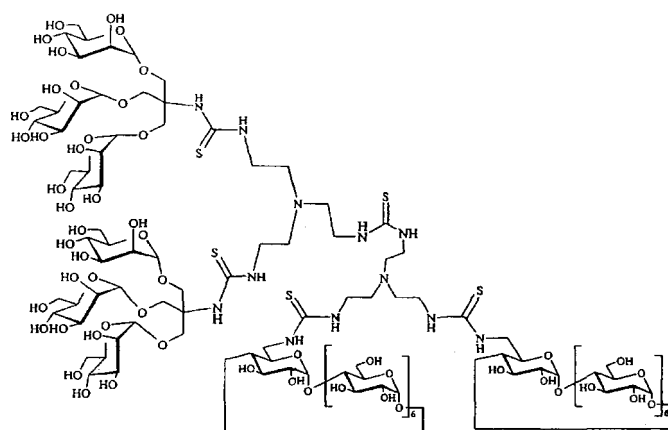
Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre el compuesto n° 2 (58 mg, 23 μmoles) y la 2-isotiocianato bis[2-[N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)tioureido]etil]amina (25 mg, 26 μmoles) en agua-acetona 1:1 (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 días, seguida de la desacetilación tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto n° 5. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de filtración sobre gel (Sephadex G-25, agua). Se obtiene así el compuesto n° 7 (36 mg, rendimiento 50%) en forma de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_{\text{D}} +99,6^\circ$ (c 2,4; H_2O)
- solubilidad en el agua: 375 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (120 mmoles $\cdot\text{L}^{-1}$)
- espectro de masas (MALDITOF $^+$): m/z 3151 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$)
- RMN ^{13}C (125,7 MHz D_2O , 343 K): δ 181,8 (CS); 102,3-101,0 (C-1 $^{\text{I-VII}}$); 83,9 (C-4 $^{\text{I}}$); 82,2-81,3 (C-4 $^{\text{II-VII}}$); 78,1 (C-1 $^{\text{'}}$); 74,0-73,6 (C-3 $^{\text{I-VII}}$); 72,8-72,1 (C-2 $^{\text{I-VII}}$, C-5 $^{\text{II-VII}}$); 71,2; 70,9; 70,5 (C-5 $^{\text{I}}$, C-5 $^{\text{'}}$, C-3 $^{\text{'}}$, C-2 $^{\text{'}}$); 67,4 (C-4 $^{\text{'}}$); 61,7 (C-6 $^{\text{'}}$); 61,2-61,0 (C-6 $^{\text{II-VII}}$); 53,2, 52,6 (CH_2N); 45,7 (C-6 $^{\text{I}}$); 42,3 (CH_2NHCS).

Ejemplo 8

Preparación de bis[2-[N'-(6'-desoxiciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]-2-[N'-[2-[bis[2-[N'-[tris(α -D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etil]amino]etil]-tioureido]etilamina (compuesto n° 8)

Este compuesto responde a la fórmula (I) indicada anteriormente con $A = H$, $n = n' = 2$, $m = 6$, en la que X representa un átomo de azufre, Y representa NH, W representa un átomo de nitrógeno y Z representa el grupo $(CH_2)_2NHC(=S)NH(CH_2)_2N[(CH_2)_2NHC(=S)NHR]_2$, respondiendo R a la fórmula (IV) indicada anteriormente (véase asimismo la fórmula (H-c) con $M = 6$). Este compuesto responde por lo tanto a la fórmula siguiente:



Este compuesto se obtiene efectuando las etapas siguientes:

a) Preparación de 2-azidoetil bis[2-[N'-[tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etil]amina

Este compuesto se obtiene mediante el acoplamiento entre el bis(2-aminoetil)-2-azidoetilamina (45 mg; 0,26 mmoles), obtenido tal como se ha indicado anteriormente y tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metil isotiocianato (0,6 g; 0,52 mmoles) en agua-acetona 1:5 (6 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina la acetona a presión reducida y la suspensión acuosa se extrae mediante diclorometano (2 X 5 ml), la fase orgánica se seca, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con diclorometano-metanol 30:1. Se obtienen así 0,51 g (rendimiento 79%) de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_D +47,2^\circ$ (c 1,0; CH_2Cl_2);
- espectro de masas (FAB⁺): m/z 2503 $[M + Na]^+$
- RMN ¹H (500 MHz, $CDCl_3$, 313 K): δ 6,87; 6,13 (2 bs, 4 H, NH); 5,27 (t, 6 H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9,6 Hz, H-4); 5,18 (dd, 6 H, $J_{2,3}$ 3,3 Hz, H-3); 5,18 (bs, 6 H, H-2); 4,88 (bs, 6 H, H-1); 4,31 (dd, 6 H, $J_{5,6a}$ 4,7 Hz, $J_{6a,6b}$ 12,4 Hz, H 6a); 4,28 (d, 6 H, $2J_{H,H}$ 10,0 Hz, OCH₂a); 4,10 (dd, 6 H, $J_{5,6b}$ 2,3 Hz, H-6b); 4,03 (d, 6 H, OCH₂b); 4,00 (ddd, 6 H, H-5); 3,52 (m, 4 H, CH₂NH); 3,36 (m, 2 H, CH₂N₃); 2,77 (m, 6 H, CH₂N); 2,11; 2,08; 2,00; 1,94 (4 s, cada 18 H, 24 MeCO);
- RMN ¹³C (125,7 MHz; $CDCl_3$; 313 K): δ 182,1 (CS); 170,6; 169,8; 169,6; 169,4 (CO); 98,3 (C-1); 69,1; 68,9 (C-2, C-3, C-5); 66,5 (OCH₂); 65,8 (C-4); 62,1 (C-6); 60,8 (C_q); 52,2 (CH₂N); 49,2 (CH₂N₃); 41,6 (CH₂NH); 20,6; 20,5; 20,4 (MeCO).

b) Preparación de 2-isotiocianatoetil-bis[2-[N'-[tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etil]amina

A una disolución de 2-azidoetil-bis[2-[N'-[tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etil]amina (0,51 g; 0,20 mmoles) en dioxano (5 ml), se añade trifenilfosfina (59 mg; 1,1 eq.; 0,22 mmoles) y el disulfuro de carbono (0,13 ml; 10 eq.; 2,0 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 24 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice con el eluyente diclorometano-metanol 50:1. Se obtienen así 0,36 g (rendimiento 73%) de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_D +45,9^\circ$ (c 1,0; CH_2Cl_2)
- espectro de masas (FAB⁺): m/z 2519 $[M + Na]^+$

- RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 6,88; 6,18 (2 bs, 4 H, NH); 5,27 (t, 6 H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9,8 Hz, H-4); 5,21 (dd, 6 H, $J_{2,3}$ 3,2 Hz, H-3); 5,19 (bs, 6 H, H-2); 4,89 (bs, 6 H, H-1); 4,31 (dd, 6 H, $J_{5,6a}$ 5,1 Hz, $J_{6a,6b}$ 12,4 Hz, H 6a); 4,30 (d, 6 H, $^2J_{H,H}$ 10,0 Hz, OCH_2a); 4,11 (dd, 6 H, $J_{5,6b}$ 2,0 Hz, H-6b); 4,09 (d, 6 H, OCH_2b); 4,01 (ddd, 6 H, H-5); 3,61 (m, 6 H, CH_2NH , CH_2NCS); 2,77 (m, 6 H, CH_2N); 2,11; 2,08; 2,01; 1,96 (4s, cada 18 H, 24 MeCO);
- RMN ^{13}C (125,7 MHz; CDCl_3 ; 313 K): δ 182,1 (CS); 170,6; 169,8; 169,6; 169,4 (CO); 133,0 (NCS); 98,3 (C-1); 69,2; 69,1; 68,9 (C-2, C-3, C-5); 66,4 (OCH_2); 65,5 (C-4); 61,9 (C-6); 60,9 (Cq); 51,6 (CH_2N); 45,8 (CH_2NCS); 41,3 (CH_2NH); 20,7; 20,6; 20,5 (MeCO).

c) Preparación del compuesto n° 8

Este compuesto se obtiene mediante la reacción de acoplamiento entre el compuesto n° 2 (58 mg, 23 μmoles) y el 2-isotiocianatoetil-bis[2-[N'-[tris(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etil]amina (65 mg, 26 μmoles) en agua-acetona 1:1 (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 días, seguida de una desacetilación tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto n° 6. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de filtración sobre gel (Sephadex G-25, agua). Se obtiene así el compuesto n° 8 (49 mg, rendimiento 51%) en forma de un sólido blanco que tiene las siguientes características:

- $[\alpha]_D +62,0^\circ$ (c 1,0; H_2O)
- solubilidad en el agua: 400 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (100 $\text{mmoles}\cdot\text{L}^{-1}$)
- espectro de masas (MALDITOF $^+$): m/z 4008 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$)
- RMN ^1H (500 MHz, D_2O , 333 K): δ 5,34 (m, 14 H, H-1 $^{I-VII}$); 5,15 (m, 18 H, H-2', H-3', H-4'); 5,09 (bs, 6 H, H-1'); 4,37 (d, 6 H, $^2J_{H,H}$ 10,5 Hz, OCH_2a); 4,31-4,10 (m, 72 H, H-3 $^{I-VII}$, H-5 $^{I-VII}$, H-6a $^{I-VII}$, H-6b $^{II-VII}$, CH_2N , OCH_2b); 4,09-4,04 (m, 14 H, H-2 $^{I-VII}$); 4,03-3,88 (m, 24 H, H-4 $^{II-VII}$, CH_2NH); 3,67 (m, 4 H, H-4 I , H-6b I);
- RMN ^{13}C (125,7 MHz; D_2O ; 333 K): δ 181,5 (CS); 102,2 (C-1 $^{I-VII}$); 100,8 (C-1'); 81,4 (C-4 $^{I-VII}$); 74,2-73,9-72,3 (C-2 $^{I-VII}$, C-3 $^{I-VII}$, C-5 $^{I-VII}$); 71,3; 70,5 (C-3', C-2', C-5'); 67,3 (C-4', OCH_2); 61,6 (C-6'); 60,8 (C-6 $^{II-VII}$); 52,8 (CH_2N); 42,6 (C-6 I); 37,6 (CH_2NHCS).

Ejemplo 9

Evaluación de la afinidad de las tioureidocisteaminil-ciclodextrinas, compuestos n° 5 a 8, para la lectina específica de manosa concanavalina A (ConA)

Se ha evaluado la afinidad de los compuestos n° 5 a 8 para la lectina específica de la manosa concanavalina A (ConA) siguiendo el protocolo de ensayo ELISA. Se obtiene así la concentración de los compuestos n° 5 a 8 necesaria para inhibir al 50% la asociación de la ConA con un ligando de referencia (el manano de levadura en este caso) fijado sobre la célula de una placa de microtitulación (IC_{50}). Los valores de IC_{50} son inversamente proporcionales a las afinidades respectivas.

Las células de una placa de microtitulación (Nunc-Immuno $^{\text{TM}}$ plates MaxiSorp $^{\text{TM}}$) se cargan con 100 μl de una disolución madre de manano de levadura (Sigma, 10 $\mu\text{g}/\text{l}^{-1}$) en una disolución tampón fosfato salino (PBS; pH 7,3 que contiene Ca^{2+} 0,1 mM, y Mn^{2+} 0,1 mM) durante una noche a temperatura ambiente. Las células se lavan (2 X 300 μl) mediante una disolución tampón que contiene 0,05% (v/v) de Tween 20 (PBTS). Este protocolo de lavado se repite después de cada incubación durante el ensayo. Las células se adicionan entonces con una disolución de albúmina de suero bovino (BSA, 1%) en PBS (150 $\mu\text{g}/\text{célula}$) seguido de una incubación durante 1 h a 37°C, y después se lavan.

Para determinar la concentración de lectina óptima para los estudios de inhibición, se añaden en las células cargadas con el manano y tratadas como se ha indicado anteriormente 100 μl de una serie de disoluciones de concanavalina A marcada con la peroxidasa de rábano de 10^{-1} a 10^{-5} $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ en PBS. Después de la incubación a 37°C durante 1 hora, las placas se lavan (PBST) y se adicionan con una disolución (50 μl) de la sal de diamonio del ácido 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-5-sulfónico) (ABTS, 1 mg en 4 ml) en tampón citrato (0,2 M; pH 4,0 con 0,015% de agua oxigenada). La reacción se interrumpe después de 20 minutos mediante la adición de 50 $\mu\text{l}/\text{célula}$ de ácido sulfúrico 1M, y se miden las absorbancias a 415 nm utilizando un lector ELISA. Las células de control contenían el tampón citrato-fosfato. La concentración de lectina marcada con la peroxidasa que proporciona un valor de absorbancia entre 0,8 y 1,0 (típicamente entre 10^{-2} y 10^{-3} mg/ml^{-1}) se utilizó en los ensayos de inhibición.

Para los ensayos de inhibición, se han utilizado unas disoluciones madre de los compuestos n° 5 a 8 a una concentración de 5 a 7 mg/ml^{-1} en PBS. En una serie de experimentos, las disoluciones de cada compuesto (60 $\mu\text{l}/\text{célula}$) en PBS, diluidas secuencialmente dos veces, son adicionadas con ConA marcada con peroxidasa de rábano de concentración apropiada tal como se ha indicado anteriormente (60 $\mu\text{l}/\text{célula}$) en una placa de microtitulación Nunclon $^{\text{TM}}$ (Delta) que se incubaba a 37°C durante 1 hora. Las disoluciones (100 $\mu\text{l}/\text{célula}$) se transfieren entonces a una placa de

ES 2 336 003 T3

microtitulación cargada con el manano y tratada tal como se ha indicado anteriormente, la cual se incubaba a continuación a 37°C durante 1 hora. Las células se lavan (PBST) y se adicionan con la disolución de ABTS (50 µl/célula). Después de 20 minutos, la reacción se interrumpe (ácido sulfúrico) y se miden las absorbancias.

El porcentaje de inhibición se calcula mediante la fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{A_{\text{en ausencia de inhibidor}}}{A_{\text{en presencia de inhibidor}}} \times 100$$

En la tabla 1 siguiente, se proporcionan los valores de IC₅₀ para los compuestos nº 5 a 8 (media de tres experimentos independientes) en comparación con el valor correspondiente para el metil-α-D-glucopiranosido, utilizado como ligando monovalente de referencia. Se observa un aumento importante de la afinidad para la lectina en el caso del derivado trivalente y del derivado hexavalente que comprende unos sustituyentes manopiranosilo. Así, el compuesto nº 8, con una presentación dendrítica hexavalente del ligando manopiranosilo, es reconocido hasta 25 veces de forma más eficaz por la lectina específica de manosa ConA en comparación con el derivado de ciclodextrina dímera monovalente, compuesto nº 5.

TABLA 1

Datos ELLA para la inhibición de la asociación entre el manano de levadura y la lectina ConA marcada por la peroxidasa de rábano mediante los compuestos nº 5 y 8

	Compuesto				
	Me-α-D-Glcp	nº 5	nº 6	nº 7	nº 8
IC ₅₀ (µm)	865	1288	1130	265	49
Afinidad relativa	1	0,67	0,76	3,3	17,7
Afinidad molar relativa	1	0,67	0,38	1,1	2,9

Ejemplo 10

Inclusión del Taxotère® en bis[2-[N'-(6'-desoxiciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]-2-[N'-metiltioureido)etilamina (compuesto nº 3)

Se parte del Taxotère en el estado puro y se dispersan 8,3 mg (9,7 µmoles) de este producto en 1 ml de una disolución que contiene 10 mmoles·L⁻¹ del compuesto nº 3 en agua estéril, y después se agita la suspensión obtenida a 70°C hasta la obtención de una disolución clara que indica la complejación del Taxotère. Una vez formado, el complejo permanece en disolución a temperatura ambiente. Se obtiene así un aumento de la solubilidad del Taxotère (8,3 g·l⁻¹) del orden de 2.075 veces con relación a la del Taxotère en ausencia de ciclodextrina (0,004 g·l⁻¹).

Ejemplo 11

Inclusión del Taxotère® en bis[2-[N'-(6'-desoxiciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]-2-[N'-[tris(α-D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etilamina (compuesto nº 6)

Se parte del Taxotère en el estado puro y se dispersan 6,6 mg (7,7 µmoles) de este producto en 1 ml de una disolución que contiene 8 mmoles/l⁻¹ del compuesto nº 6 en agua estéril, y después se agita la suspensión obtenida a 70°C hasta la obtención de una disolución clara que indica la complejación del Taxotère. Una vez formado, el complejo permanece en disolución a temperatura ambiente. Se obtiene así un aumento de la solubilidad del Taxotère (6,6 g·l⁻¹) del orden de 1.650 veces con relación a la del Taxotère en ausencia de ciclodextrina (0,004 g·l⁻¹).

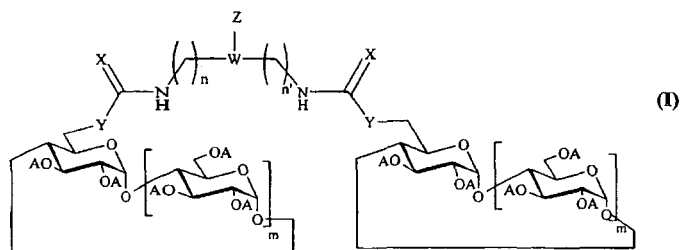
Ejemplo 12

Bis[2-[N'-(6'-desoxiciclomaltoheptaos-6'-il)tioureido]etil]-2-[N'-[2-[bis[2-[N'-[tris(α-D-manopiranosiloximetil)metil]tioureido]etil]amino]etil]tioureido]etilamina (compuesto nº 8)

Se parte del Taxotère en el estado puro y se dispersan 5,8 mg (68 µmoles) de este producto en 1 ml de una disolución que contiene 7 mmoles/l⁻¹ del compuesto nº 6 en agua estéril, y después se agita la suspensión obtenida a 70°C hasta la obtención de una disolución clara que indica la complejación del Taxotère. Una vez formado, el complejo permanece en disolución a temperatura ambiente. Se obtiene así un aumento de la solubilidad del Taxotère (5,8 g·l⁻¹) del orden de 1.450 veces con relación a la del Taxotère en ausencia de ciclodextrina (0,004 g·l⁻¹).

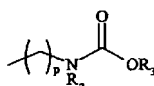
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general siguiente:



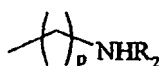
en la que:

- m representa un número entero igual a 5, 6 ó 7;
- n y n' representan un número entero comprendido entre 1 y 5, pudiendo n y n' ser idénticos o diferentes;
- los grupos A, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, alquilo, hidroxialquilo o sulfoalquilo de 1 a 16 átomos de carbono,
- X representa O o S,
- Y representa:
 - un grupo $-NR_1-$, representando R_1 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o
 - un grupo amida de fórmula $-NH-CO-(CH_2)_q-NR_1-$, representando q un número entero comprendido entre 1 y 5 y siendo R_1 tal como se ha definido anteriormente, o
 - un grupo cisteaminilo de fórmula $-S-(CH_2)_r-NR_1-$, representando r un número entero comprendido entre 2 y 5 y siendo R_1 tal como se ha definido anteriormente,
- W representa CH o N;
- Z representa:
 - un átomo de hidrógeno, o
 - un sustituyente carbamato de fórmula



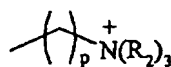
o

- un sustituyente aminado de fórmula



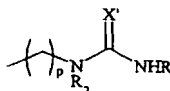
o

- un grupo amonio cuaternario de fórmula



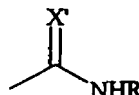
o

- un sustituyente urea o tiourea de fórmula



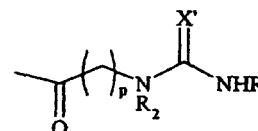
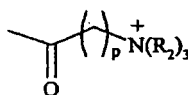
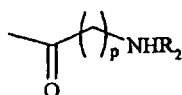
o

- un grupo de fórmula



o

- un grupo de forma $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_3$, un grupo de forma $\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ o un grupo que contiene las funcionalidades amina, amonio cuaternario, urea o tiourea, de fórmulas respectivas



representando p un número entero comprendido entre 0 y 5, cuando W representa CH, y entre 2 y 5, cuando W representa N,

representando X' O o S,

representando R_2 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y siendo en particular un grupo metilo, etilo, propilo o butilo,

representando R_3 un sustituyente que permite la hidrólisis del grupo carbamato con el fin de liberar la función amina, tal como los grupos *tert*-butilo, 9-fluorenilmetilo, bencilo, alilo o 2,2,2-tricloroetilo, y

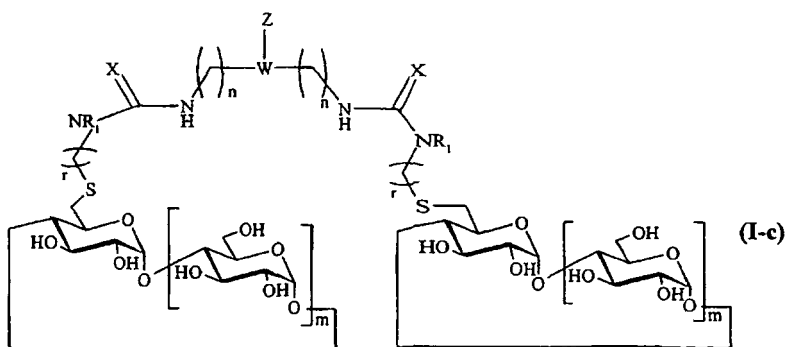
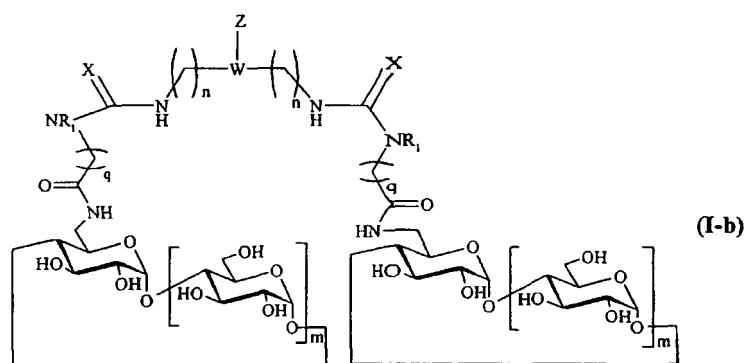
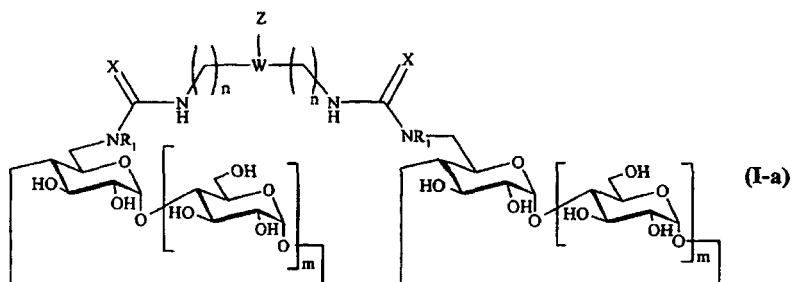
representando R un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 2 átomos de carbono, o un grupo aromático tal como el grupo fenilo, bencilo o naftilo, o unos derivados de estos grupos que contienen unos sustituyentes en el ciclo aromático tales como los sustituyentes metilo, etilo, cloro, bromo, yodo, nitro, hidroxilo, metoxilo o acetamido, o

representando R un elemento de reconocimiento biológico tal como un derivado de aminoácido, un péptido, un monosacárido, un oligosacárido, un elemento de multiplicación con varias ramificaciones, ramificaciones que comprenden unos grupos glucídicos que puede ser idénticos o diferentes, o también una sonda de visualización o de detección fluorescente o radioactiva.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque n y n' son iguales.

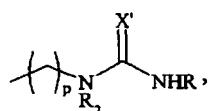
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque todos los grupos A representan un átomo de hidrógeno.

4. Compuesto según la reivindicación 3, **caracterizado** porque Y representa o bien un grupo NR_1 , o bien un grupo $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_1-$, o bien un grupo $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}_1-$, y que responde respectivamente a una de las fórmulas siguientes:



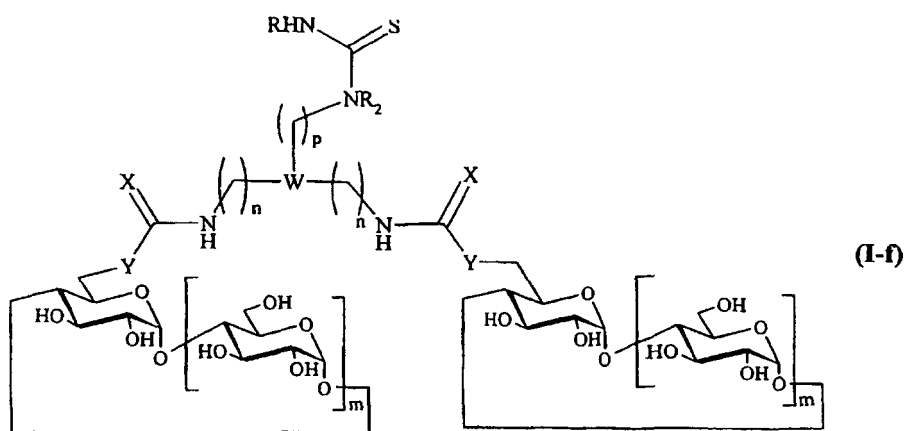
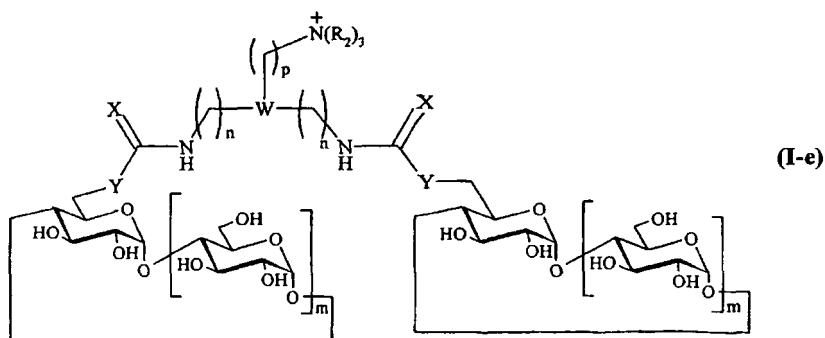
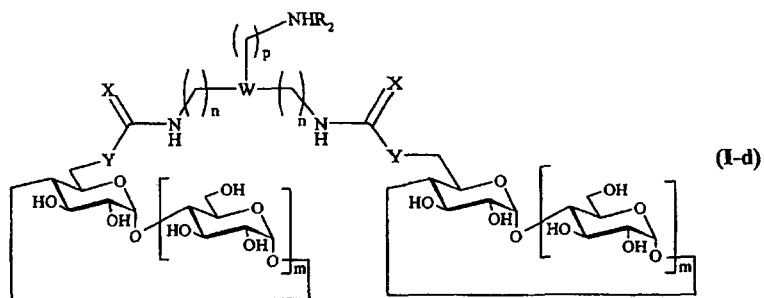
en las que n, m, q, r, X, W, Z y R_1 son tal como se definen en la reivindicación 1.

5. Compuesto según la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado** porque Z representa o bien un grupo $-(\text{CH}_2)_p-\text{NHR}_2$, o bien un grupo $-(\text{CH}_2)_p-\text{N}^+(\text{R}_2)_3$, o bien un grupo de fórmula



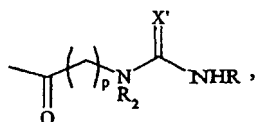
en la que X' representa un átomo de azufre, y

que responden respectivamente a una de las siguientes fórmulas:

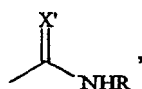


50 en las que n, m, p, X, W, Y, R y R₂ son tal como se definen en la reivindicación 1.

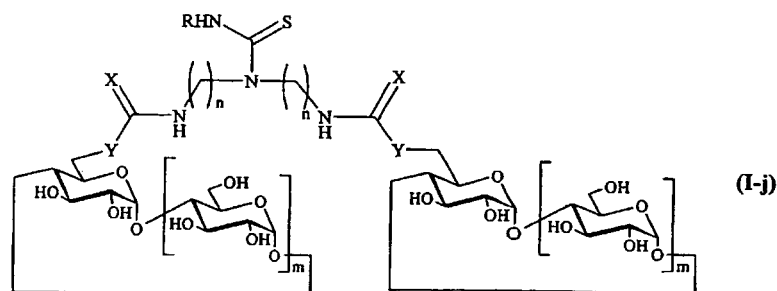
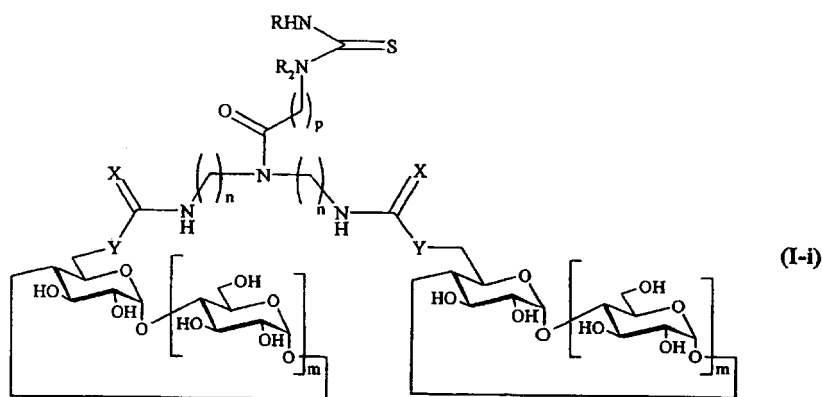
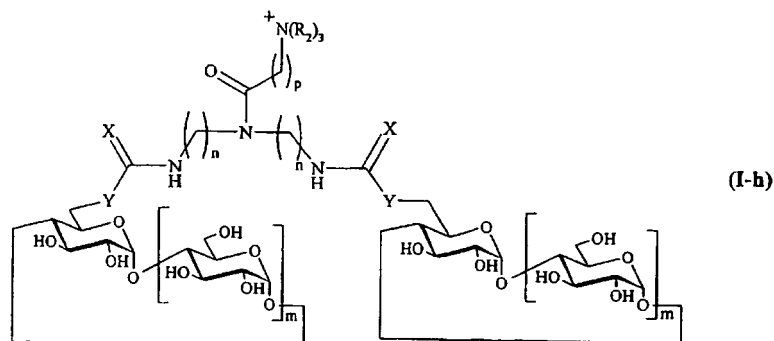
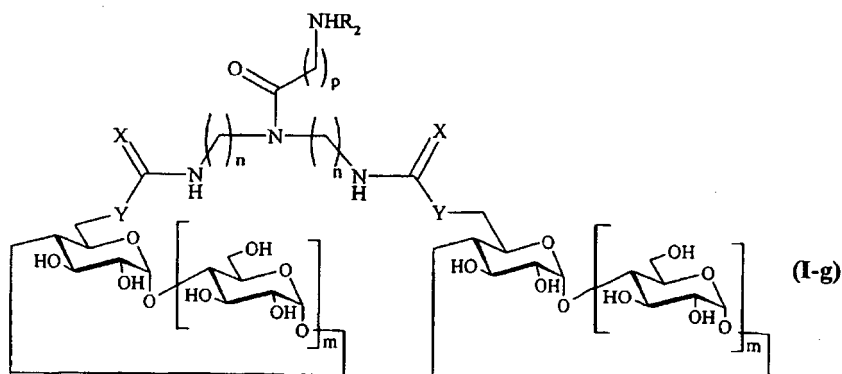
55 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizado** porque W representa un átomo de nitrógeno, y porque Z representa o bien un grupo de fórmula -CO-(CH₂)_p-NHR₂, o bien un grupo de fórmula -CO-(CH₂)_p-N⁺(R₂)₃, o bien un grupo de fórmula



65 en la que X' representa un átomo de azufre, o bien un grupo de fórmula



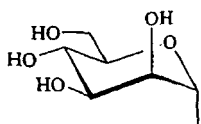
en la que X' representa un átomo de azufre, y que responde respectivamente a una de las siguientes fórmulas:



65 en la que n, m, p, X, Y, R y R₂ son tal como se definen en la reivindicación 1.

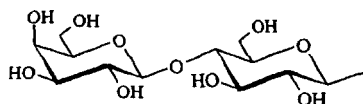
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque R se selecciona de entre los siguientes grupos:

- un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, lineal o ramificado, y siendo preferentemente el grupo metilo;
- un grupo aromático tal como fenilo, bencilo, naftilo o unos derivados de estos grupos que contienen unos sustituyentes en el ciclo aromático, y siendo preferentemente el grupo fenilo;
- el grupo α -D-manopiranosilo, de fórmula siguiente (III):



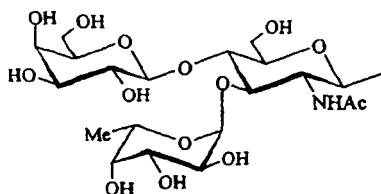
(III)

- el grupo β -lactosilo, de fórmula siguiente (III-a):

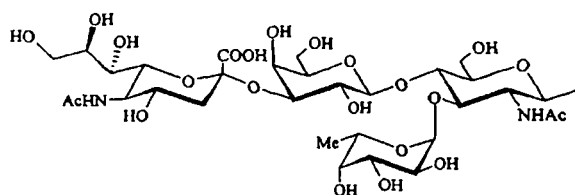


(III-a)

- el grupo derivado del trisacárido Lewis X o del tetrasacárido sialilo Lewis X, respectivamente de fórmula siguiente (III-b) y (III-c):

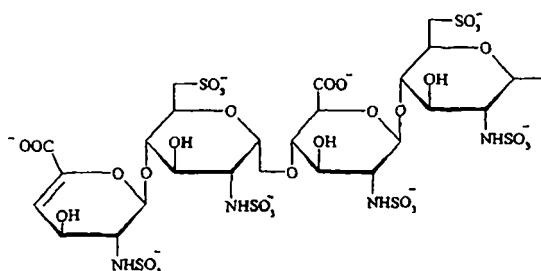


(III-b)



(III-c)

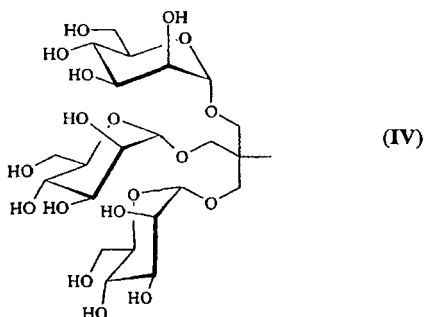
- un oligosacárido derivado de la heparina, de fórmula siguiente (III-d):



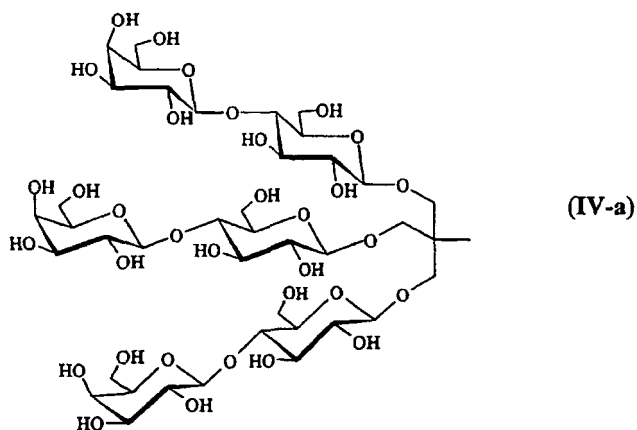
(III-d)

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque R comprende un elemento de ramificación derivado de tris(2-hidroximetil)metilamina, y representa uno de los siguientes grupos:

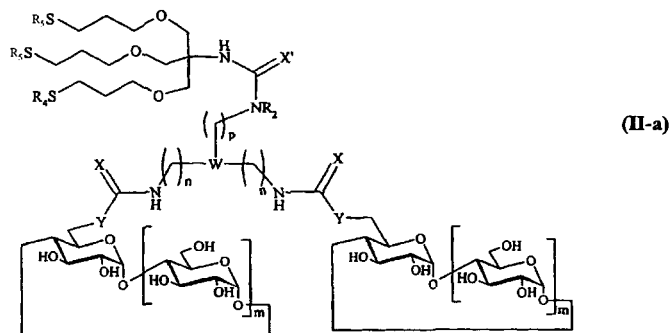
- el grupo tris(α -D-manopiranosiloximetil)metilo, de fórmula siguiente (IV):

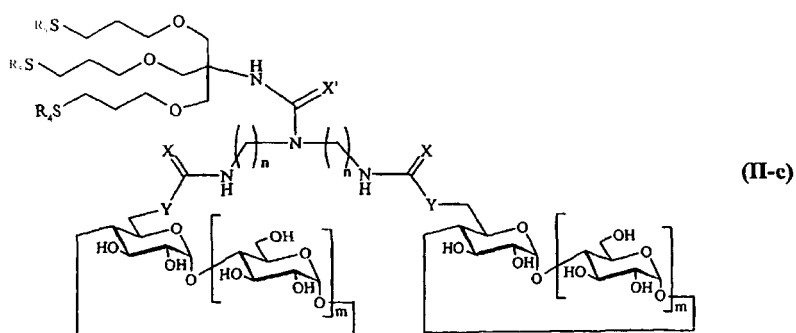
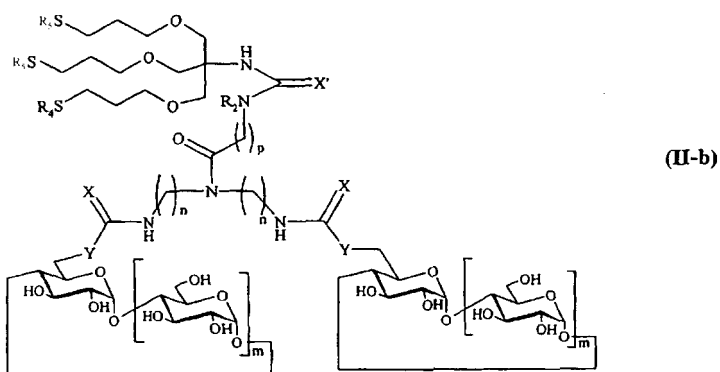


- el grupo tris(β -lactosilmetil)metilo, de fórmula siguiente (IV-a):



9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque R comprende un elemento de ramificación derivado del pentaeritritol, respondiendo dicho compuesto a una de las siguientes fórmulas:





en las que m, n, p, X, X', Y son tal como se definen en la reivindicación 1, y R₅ y R₄ representan unos derivados glucídicos que pueden ser diferentes o idénticos o también una sonda fluorescente o radioactiva.

10. Compuesto según la reivindicación 9, **caracterizado** porque R₅ y R₄ representan uno de los siguientes grupos:

- el grupo α -D-manopiranosilo, de fórmula (III) tal como se define en la reivindicación 7, o
- el grupo β -lactosilo, de fórmula (III-a) tal como se define en la reivindicación 7, o
- el grupo β -D-glucopiranosilo, de fórmula (VI) siguiente:



pudiendo ser R⁵ y R⁴ idénticos o diferentes.

10



60

65

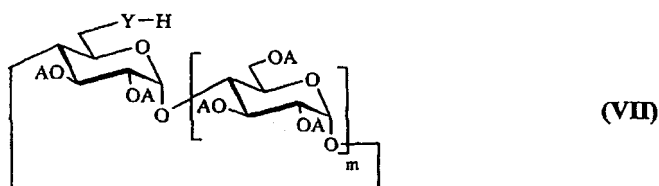
- 65

- el grupo β -lactosilo de fórmula (III-a), o
- el grupo tris(α -D-manopiranosiloximetil)metilo, de fórmula (IV), o
- el grupo tris(β -lactiloximetil)metilo, de fórmula (IV-a).

13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque m es igual a 6.

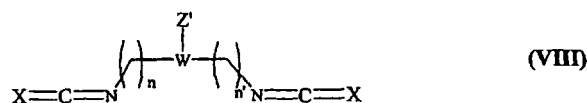
14. Procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- la reacción de un compuesto selectivamente funcionalizado en posición alcohol primario con un grupo amina-

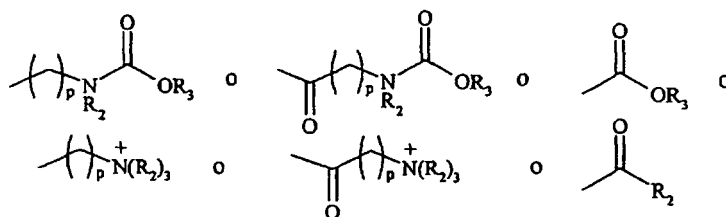


siendo m, A e Y tal como se definen en la reivindicación 1, y siendo A preferentemente un átomo de hidrógeno,

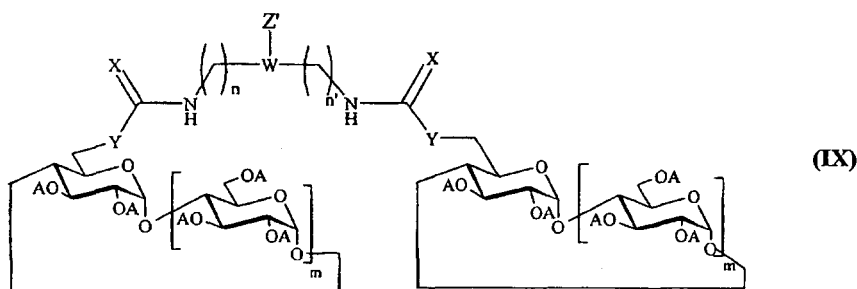
con un elemento de dimerización de tipo diisocianato o diisotiocianato, que contiene en particular una funcionalidad amina protegida en forma de un grupo carbamato o que contiene una funcionalidad de sal de amonio cuaternario cargada positivamente, de fórmula (VIII) siguiente:



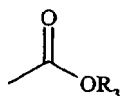
- siendo n y n' tal como se definen en la reivindicación 1, y siendo preferentemente iguales,
- siendo W y X tal como se definen en la reivindicación 1,
- representando Z' un grupo que responde a una de las fórmulas siguientes:



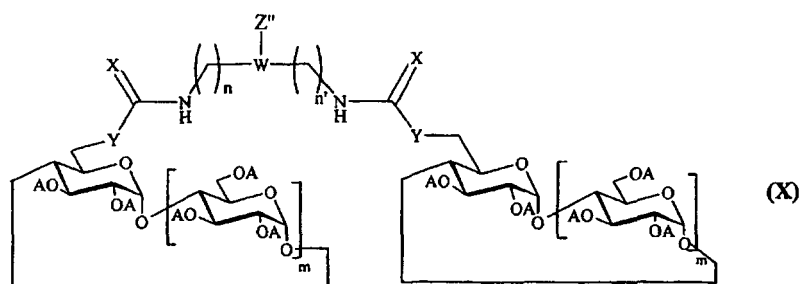
siendo p, R₂ y R₃ tal como se definen en la reivindicación 1, con el fin de obtener un compuesto según la reivindicación 1, que responde a la fórmula (IX) siguiente:



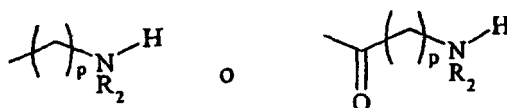
- y eventualmente la reacción de hidrólisis del grupo



tal como se ha definido anteriormente, presente en los compuestos de fórmula (IX) mencionada anteriormente, en la que Z' contiene dicho grupo, con el fin de obtener un compuesto que contiene una funcionalidad amina libre y que responde a la fórmula (X) siguiente:

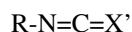


- siendo n, n', A, X, Y, W y m tal como se han definido anteriormente, y
- correspondiendo Z' al hidrolizado del grupo Z' que contiene una función -COOR₃, y que representa un átomo de hidrógeno o que responde a una de las fórmulas siguientes:



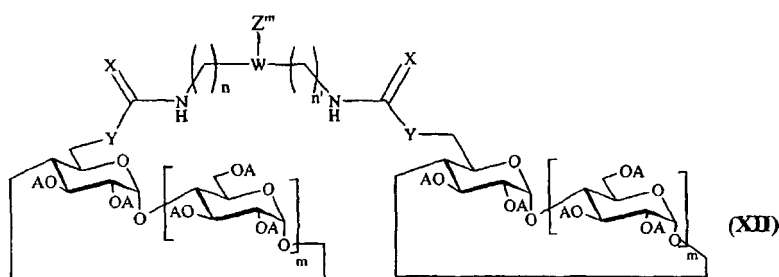
siendo p y R₂ tal como se definen en la reivindicación 1, y

- eventualmente la reacción de un compuesto de fórmula (X) tal como el obtenido en la etapa anterior, con un isocianato o un isotiocianato de fórmula (XI) siguiente:

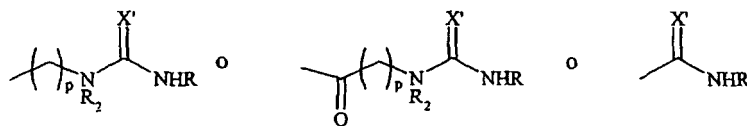


siendo R y X' tal como se definen en la reivindicación 1,

con el fin de obtener un compuesto según la reivindicación 1 que responde a la fórmula (XII) siguiente:



- siendo n, n', A, X, Y, W y m tal como se han definido anteriormente, y
- respondiendo Z''' a una de las fórmulas siguientes:



siendo p, R₂ y R tal como los definidos en la reivindicación 1.

15. Complejo de inclusión de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, con una molécula farmacológicamente activa, siendo la relación molar entre el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y la molécula farmacológicamente activa de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:2.
16. Complejo según la reivindicación 15, **caracterizado** porque la molécula farmacológicamente activa es una molécula ditópica, capaz de interactuar simultáneamente con dos sub-unidades de ciclodextrina, tal como una molécula que tiene dos ciclos aromáticos, como por ejemplo un derivado del Taxol, o un tamaño suficientemente grande, como por ejemplo un esteroide.
17. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, **caracterizado** porque la molécula farmacológicamente activa es un agente antitumoral, que pertenece en particular a la familia del Taxol.
18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un complejo de inclusión según una de las reivindicaciones 15 a 17, con un vehículo farmacológicamente aceptable.
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en forma de disolución acuosa.
20. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19, **caracterizada** porque contiene por dosis unitaria entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg de uno de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o porque contiene por dosis unitaria entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 750 mg de uno de los complejos según una de las reivindicaciones 15 a 17.