



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 613**

51 Int. Cl.:
C08F 246/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03700372 .0**
86 Fecha de presentación : **16.01.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1465933**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Conjugados de polímeros.**

30 Prioridad: **16.01.2002 EP 02250289**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Biocompatibles UK Limited**
Chapman House, Farnham Business Park
Weydon Lane, Farnham
Surrey GU9 8QL, GB

72 Inventor/es: **Lewis, Andrew, Lennard**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 291 613 T3

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

DESCRIPCIÓN

Conjugados de polímeros.

5 La presente invención se refiere a conjugados de compuestos biológicamente activos, preferentemente compuestos terapéuticamente activos, con grupos poliméricos que tienen poca polidispersión, así como a los procedimientos de polimerización controlados para producir los conjugados.

10 El campo de los productos terapéuticos poliméricos implica el aporte de conjugados de compuestos y polímeros terapéuticamente activos de varios tipos. La selección de la clase de polímero y sus propiedades, permite el control de la administración del agente terapéutico a la diana dentro del cuerpo del paciente que va a ser tratado. El direccionamiento puede ser activo, proporcionando el conjugado con un marcador específico, capaz de unirse a las moléculas complementarias en la zona diana, o pasivo, controlando el peso molecular del polímero. La conjugación de un compuesto terapéuticamente activo con un polímero puede controlar la solubilidad del compuesto terapéuticamente activo, 15 su estabilidad en la circulación, su velocidad de eliminación por los riñones y/o el hígado, así como su inmunogenicidad.

20 Un ejemplo de un polímero terapéutico es el compuesto PK-1, conjugado de doxorubicina con el copolímero hidroxipropilmetacrilamida. El fármaco está conjugado con las cadenas laterales en el polímero mediante un enlazador de oligopeptidilo.

25 En el documento WO-A-01/18080, se utilizan procedimientos de polimerización por radicales controlados para formar los polímeros de los monómeros que tienen grupos reactivos, que pueden utilizarse, después de la polimerización, para conjugarse con ligandos terapéuticos. Los polímeros con poca polidispersión formados por los procedimientos de polimerización de radicales controlados se dice que presentan determinadas ventajas para su utilización terapéutica.

30 Los grupos no poliméricos pueden también conjugarse con las moléculas biológicamente activas, por ejemplo las moléculas terapéuticamente activas, para aumentar su solubilidad en agua, así como para controlar su estabilidad en el suero y/o la circulación, especialmente para controlar la administración de fármacos para los compuestos administrados por vía oral. En los documentos WO-A-9843676, US-A-5888990 y US-A-6127349, una variedad de compuestos terapéuticamente activos, incluyendo los compuestos que son insolubles en agua, se conjugan con grupos iónicos bipolares, para controlar su solubilidad o estabilidad en el suero. Los grupos iónicos bipolares pueden ser grupos de 35 fosfocolina. El procedimiento de síntesis para conjugar los grupos de fosfocolina generalmente implica la reacción de un alcohol con 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfolano, seguido de la aminación con apertura del anillo con trimetilamina. Otras reacciones implican la conjugación de un alcohol que tiene un grupo PC, con el grupo carboxílico de un compuesto terapéuticamente activo que utiliza una carbodiimida para formar un éster conjugado.

40 En la publicación anterior de los autores WO-A-9315775, los monómeros etilénicamente insaturados que incluyen grupos iónicos bipolares, por ejemplo la sal interna de 2-metacrililoiloxi-2'-etiltrimetilamoniofosfato (MPC), se polimerizan mediante un procedimiento de polimerización con injerto en los sustratos de carbohidrato. El sustrato puede ser soluble, por ejemplo un derivado de celulosa soluble en agua. La polimerización implica la generación de un radical libre en un grupo hidroxilo en el sustrato por contacto con iones de cerio IV. Los compuestos tratados con grupo iónico bipolar se utilizaron a continuación en superficies de las membranas para mejorar la hemocompatibilidad. 45

50 En la solicitud inicial de los autores, no publicada en la fecha de prioridad de la misma, PCT/GB01/04432, la polimerización por radicales por transferencia atómica se realiza utilizando monómeros que incluyen monómeros iónicos bipolares, por ejemplo MPC. Los polímeros del producto pueden utilizarse como matrices para la administración de fármacos, por ejemplo los copolímeros de bloque pueden formar micelas, útiles como vehículos de administración de fármacos. No hay sugerencia de que la conjugación covalente de la molécula de fármaco con el polímero debiera considerarse.

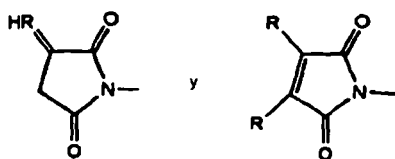
55 Haddleton, en un artículo presentado en una reunión de la Society Chemical Industry Londres 1999, y en diapositivas reproducidas en www.warwick.ac.uk/fac/sci/chemistry/polymers/presentations, p. ej. "Functional polymers in everyday life" describe la polimerización por radicales de transferencia de átomos utilizando iniciadores que comprenden moléculas biológicamente activas incluyendo carbohidratos, especialmente restos de ribosa de nucleósidos o esteroides. Los monómeros son monómeros etilénicamente insaturados que pueden formar productos solubles en agua. Los monómeros pueden incluir restos de polietilenglicol (metacrilato de polietilenglicol), así como grupos catiónicos, tales como los compuestos del éster acrílico con sustituyentes amínicos en los grupos alquilo. Los iniciadores adecuados se forman acilando un derivado alcohólico de la molécula biológicamente activa con un compuesto ácido reactivo que tiene un sustituyente α halógeno, preferentemente en un átomo de carbono terciario. 60

65 La presente invención proporciona procedimientos de polimerización en los que los monómeros etilénicamente insaturados que incluyen un monómero iónico dipolar de fórmula general I

ES 2 291 613 T3

en la que Y es un grupo etilénicamente insaturado seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,

5



10

A es -O- o NR^1 ;

15

A^1 se selecciona de entre un enlace, $(CH_2)_nA^2$ y $(CH_2)_nSO_3-$ en la que n es 1 a 12;

A^2 se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO- NR^1 -, - NR^1 -CO, O-CO- NR^1 -, NR^1 -CO-O-;

20

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o BX;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

25

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo lineal o ramificado, alquilenos oxaalquilenos o alquilenos (oligooxalquilenos), que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes de flúor;

X es un grupo iónico bipolar

30

se polimerizan mediante un procedimiento de polimerización por radicales libres en presencia de un iniciador, y un catalizador;

en el que el iniciador comprende un resto biológicamente activo y un resto formador de radicales.

35

El iniciador puede ser cualquier compuesto que tenga un resto formador de radicales adecuado, que puede ser un resto del que se elimina un átomo de halógeno, o del que se elimina un grupo radical, por ejemplo grupos que contienen NO, para dejar un radical en el que la polimerización de los monómeros etilénicamente insaturados puede iniciarse y propagarse. El resto formador de radicales puede comprender un átomo de halógeno, preferentemente unido a un átomo de carbono secundario o, más preferentemente, terciario, a su vez unido a un grupo donador de electrones tales como carbonilo, sulfonilo, fosforilo o arilo. Un átomo de halógeno es preferentemente bromo pero puede alternativamente ser cloro o yodo.

40

Preferentemente el radical iniciador es de fórmula general V

45



en la que:

50

Y se selecciona del grupo constituido por Cl, Br, I, OR^{10} , SR^{14} , SeR^{14} , $OP(=O)R^{14}$, $OP(=O)(OR^{14})_2$, $O-N(R^{14})_2$ y $S-C(=S)N(R^{14})_2$, en la que R^{10} es alquilo o de 1 a 20 átomos de carbono en la que cada uno de los átomos de hidrógeno puede sustituirse independientemente por haluro, R^{14} es arilo o un grupo alquilo C_{1-20} lineal o ramificado, y en el que un grupo $N(R^{14})_2$ está presente, los dos grupos R^{14} pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos;

55

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_3-C_8 , $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, COCl, OH, CN, alqueno C_2-C_{20} , oxirano, glicidilo, arilo, heterociclilo, aralquilo y aralqueno, en cualquiera de los cuales los grupos alquilo, alqueno o arilo, heterociclilo o cicloalquilo pueden ser sustituyentes de 1 a 3 seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_4 , aciloxilo, arilo, heterociclilo, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-CR^{12}R^{13}Y$, $CR^{11}R^{12}Y$, oxirano y glicidilo;

60

en la que R^{15} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 20 átomos de carbono, oligo(alcoxilo) en el que cada grupo alcoxilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ariloxilo o heterocicliloxilo cualquiera de cuyos grupos puede tener sustituyentes seleccionados de alcoxilo sustituido opcionalmente, oligoalcoxilo, amino (incluyendo mono- y dialquilamino y trialquilamonio, cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de acilo, aciloxilo, alcoxilo, alcoxilo carbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo) y grupos hidroxilo;

65

ES 2 291 613 T3

R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre alcoxi, acilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, arilo e hidroxilo, o R¹⁶ y R¹⁷ pueden estar unidos para formar un grupo alconodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando de este modo un anillo de 3 a 6 elementos; y

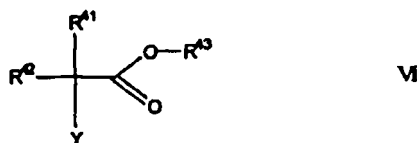
R¹³ se selecciona del grupo constituido por alquilo sustituido por el grupo biológicamente activo, cicloalquilo, -COR¹⁵, -CONR¹⁶R¹⁷, alqueno, arilo, heterociclilo, aralquilo y grupos aralqueno, en cualquiera de los cuales los grupos alquilo, alqueno o arilo, heterociclilo o cicloalquilo pueden ser de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, aciloxi, arilo, heterociclilo, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -CR¹²R¹³Y, CR¹¹R¹²Y, oxiranilo y glicidilo en las que R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son grupos definidos anteriormente para R¹¹ y R¹² con el grupo biológicamente activo sustituido en un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o heterociclilo.

Por lo menos uno de los grupos R¹¹, R¹² y R¹³ debería ser un grupo donador de electrones como para estabilizar el radical formado en la eliminación de Y. Los grupos donadores de electrones adecuados se mencionaron anteriormente. Preferentemente uno de entre R¹¹, R¹² y R¹³, normalmente R¹³, comprende el grupo donador de electrones. Más preferentemente R¹³ es un grupo arilo o es un grupo COR¹⁵ en el que R¹⁵ es alcoxi. Preferentemente uno de R¹¹ y R¹² es H y el otro es metilo.

Dado que cualquiera de entre R¹¹, R¹² y R¹³ puede comprender un sustituyente CR¹²R¹³ o CR¹¹R¹²Y, el iniciador puede ser di-, oligo- o poli-funcional. Preferentemente es un iniciador monofuncional.

El resto biológicamente activo es preferentemente un resto farmacológicamente o diagnósticamente activo, es decir, la actividad farmacológica o de diagnóstico puede ser evidente en el producto polimerizado o después de la escisión de la parte de componente polimérico del producto *in vivo*, tras la administración. Puede proceder de un alcohol, amina, ácido carboxílico u otro compuesto funcional (derivable) que sea biológicamente activo (el compuesto de base).

Aún más preferentemente el iniciador es un compuesto de fórmula general VI



en la que R⁴¹ y R⁴² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo lineal, ramificado y cíclico, arilo, aralquilo, hidroxilo-alquilo y aciloxialquilo.

R⁴³ es un resto biológicamente activo.

Y es un grupo formador de radicales o un átomo de halógeno.

Preferentemente R⁴¹ y R⁴² no son hidrógeno, más preferentemente cada uno es metilo, o uno es hidrógeno y el otro es metilo.

R⁴³ deriva preferentemente de un alcohol farmacéutica o diagnósticamente activo R⁴³OH, por ejemplo en el que R⁴³OH es un carbohidrato tal como un azúcar.

Otro ejemplo de un grupo R⁴³ es un grupo R⁴⁴AL, derivado de R⁴⁴ALOH en el que los grupo R⁴⁴ derivan de un compuesto farmacéutica o diagnósticamente activo R⁴⁴AH en el que A es un resto divalente seleccionado del grupo constituido por O, NR⁴⁵ (R⁴⁵ es H o alquilo inferior), COO y CONR⁴⁵ y L es un enlazador divalente. L puede ser un enlazador a base de oligopéptidos.

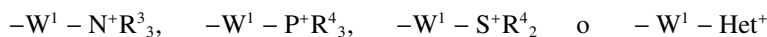
Preferentemente X es un fosfato de amonio, de fosfonio o de sulfonio o un grupo iónico bipolar del éster fosfonato, más preferentemente un grupo de fórmula general II



en la que los restos A³ y A⁴, que son iguales o diferentes, son -O-, -S-, -NH- o un enlace de valencia, preferentemente -O- y W⁺ es un grupo que comprende un grupo catiónico de amonio, fosfonio o sulfonio y un grupo que enlaza los grupos aniónico y catiónico que es preferentemente un grupo alcanodiilo C₁₋₁₂,

ES 2 291 613 T3

preferentemente en el que W^+ es un grupo de fórmula



5 en las que:

10 W^1 es alcanodiilo de 1 o más, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces etilénicamente insaturados, arilo disustituido (arileno), alquileo arileno, arileno alquileo o alquileo aril alquileo, cicloalcanodiilo, alquileo cicloalquilo, cicloalquil alquileo o alquileo cicloalquil alquileo, cuyo grupo W^1 contiene opcionalmente uno o más sustituyentes de flúor y/o uno o más grupos funcionales; y

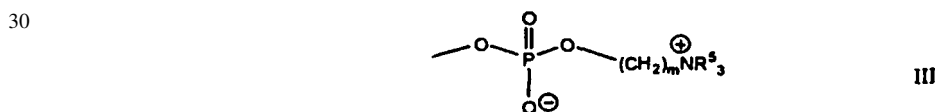
15 uno de los dos grupos R^3 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, o arilo, tal como fenilo, o dos de los grupos R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico alifático que contiene de 5 a 7 átomos, o los tres grupos R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una estructura en anillo fusionada que contiene de 5 a 7 átomos en cada anillo, y opcionalmente uno o más de los grupos R^3 está sustituido por un grupo funcional hidrófilo; y

20 los grupos R^4 son iguales o diferentes y cada uno es R^3 o un grupo OR^3 , en el que R^3 es como se definió anteriormente; o

Het es un anillo que contiene nitrógeno, fósforo o azufre, preferentemente nitrógeno, por ejemplo piridina.

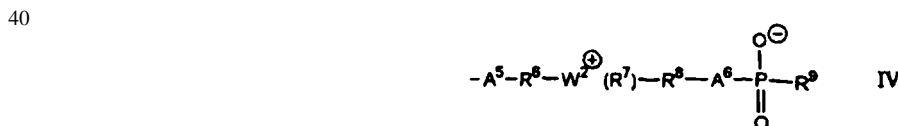
25 Los monómeros en los que X es de fórmula general en la que W^+ es $W^1N^+R^3_3$ pueden ser como se describió en la memoria inicial de los autores WO-A-9301221. Los análogos de fosfonio y sulfonio se describen en los documentos WO-A-9520407 y WO-A-9416749.

Generalmente el grupo de fórmula II presenta la fórmula general III preferida



35 en la que los grupos R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y m es de 1 a 4, en la que preferentemente los grupos R^5 son iguales preferentemente metilo.

En los grupos a base de fosfobetaína, X puede presentar la fórmula general IV



45 en la que A^5 es un enlace de valencia, -O-, -S- o -NH-, preferentemente -O-;

50 R^6 es un enlace de valencia (junto con A^5) o alcanodiilo, -C(O)alquileo- o -C(O)NH alquileo preferentemente alcanodiilo, y preferentemente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena de alcanodiilo;

W^2 es S, PR^7 o NR^7 ;

55 el grupo R^7 o cada uno de ellos es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o los dos grupos R^7 junto con el heteroátomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 átomos;

R^8 es alcanodiilo de 1 a 20, preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono;

A^6 es un enlace, NH, S o O, preferentemente O; y

60 R^9 es hidroxilo, grupo alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , aralquilo C_{7-18} , aralcoxi C_{7-18} , arilo C_{6-18} o ariloxi C_{6-18} .

Los monómeros que comprenden un grupo de fórmula general IV pueden prepararse por los procedimientos descritos en el documento JP-B-03-031718, en el que un monómero sustituido con amino se hace reaccionar con un fosfolano.

65 En los compuestos que comprenden un grupo de fórmula general IV, es preferible que

A^5 sea un enlace;

ES 2 291 613 T3

R⁶ sea un alcanodiilo C₂₋₆;

W² sea NR⁷:

5 cada R⁷ sea alquilo C₁₋₄;

R⁸ sea alcanodiilo C₂₋₆;

A⁶ sea O; y

10

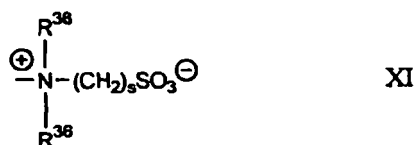
R⁹ sea alcoxi C₁₋₄.

Alternativamente X puede ser un ión bipolar en el que el anión comprende un grupo sulfato, sulfonato o carboxilato.

15

Un ejemplo de dicho grupo es un grupo sulfobetaína, de fórmula general XI

20



25

en la que los grupos R³⁶ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y s oscila entre 2 y 4.

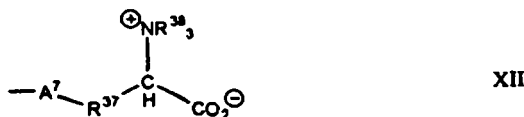
Preferentemente los grupos R³⁶ sin iguales. También es preferible que por lo menos uno de los grupos R³⁶ sea metilo, y más preferible que los grupos R³⁶ sean ambos metilo.

Preferentemente s es 2 ó 3, más preferentemente 3.

30

Otro ejemplo de grupo iónico bipolar que tiene un grupo carboxilato es un resto de aminoácido en el que el átomo de carbón en alfa (al que están unidos un grupo amino y el grupo de ácido carboxílico) se une mediante un grupo enlazador a un eje central del polímero biocompatible. Dichos grupos pueden estar representados por la fórmula general XII

35



40

en el que A⁷ es un enlace de valencia, -O-, -S- o -NH-, preferentemente -O-,

45

R³⁷ es un enlace de valencia (opcionalmente junto a A⁷) o alcanodiilo, -C(O)alquileno- o -C(O)NHalquileno, preferentemente alcanodiilo y preferentemente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

50

Los grupo R³⁸ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, o dos o tres de los grupos R³⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 átomos, o los tres grupos R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una estructura heterocíclica de anillo fusionado que contiene de 5 a 7 átomos en cada anillo.

55

Otro ejemplo de un ión bipolar que tiene un grupo carboxilato es una carboxibetaína -N⁺(R³⁹)₂(CH₂)_rCOO⁻ en el que los grupos R³⁹ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo R₁₋₄ y r es de 2 a 6, preferentemente 2 ó 3.

60

En el monómero iónico bipolar de fórmula general I se prefiere que el grupo etilénico insaturado Y sea H₂C=CR-CO-A-. Dichos grupos acrílicos son preferentemente metacrílicos, es decir en el que R es metilo, o acrílico, en el que R es hidrógeno. Mientras que los compuestos pueden ser compuestos (met)acrilamido (en el que A es NR¹), en cuyo caso R¹ es preferentemente hidrógeno, o inferior preferentemente, metilo, aún más preferentemente los compuestos son ésteres, esto es en el que A es O.

65

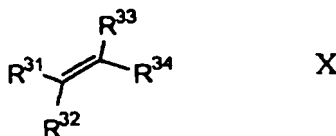
En los monómeros de fórmula general I, especialmente en los que Y es el grupo (alc)acrílico preferido, B es aún más preferentemente un grupo alcanodiilo. Aunque alguno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo puede estar sustituido por átomos de flúor, preferentemente B es un grupo alcanodiilo no sustituido, aún más preferentemente un grupo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono.

ES 2 291 613 T3

Un monómero iónico bipolar específicamente preferido es la sal interna del fosfato de 2-metacrililoilietil-2'-trimetilamonio etilo.

En el procedimiento de polimerización, los monómeros etilénicamente insaturados pueden incluir además un comonómero. Los comonómeros son copolimerizables con el monómero iónico bipolar y se seleccionan preferentemente de entre monómeros aniónicos, catiónicos y no iónicos. Se prefiere generalmente que la mezcla de monómero incluya por lo menos un monómero no iónico. Otra clase de comonómero es un monómero de reticulación que tiene un grupo funcional que puede curarse tras la polimerización para reticular el polímero.

Ejemplos de comonómeros adecuados son los compuestos de fórmula general X



en la que R^{31} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} y grupos COOR^2 en el que R^2 es hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{32} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^{33} se selecciona de entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} y grupos COOR^2 con la condición de que R^{31} y R^{33} no sean ambos COOR^2 ; y

R^{34} es un alquilo C_{1-10} , un alcóxicarbonilo C_{1-20} , un mono-o di-(alquilo C_{1-20}) aminocarbonilo, un arilo C_{6-20} (incluyendo alcarilo), un aralquilo C_{7-20} , un ariloxicarbonilo C_{6-20} , un aralquilo oxicarbonilo C_{1-20} , un arilamino carbonilo C_{6-20} , un aralquil-amino C_{7-20} , un hidroxilo o un grupo aciloxi C_{2-10} , cualquiera de los cuales puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, alcoxi, oligo-alcoxi, ariloxi, aciloxi, acilamino, amino (incluyendo mono y di-alquilamino y trialquilamonio en el que los grupos alquilo pueden estar sustituidos), carboxilo, sulfonilo, fosforilo, fosfilo (incluyendo mono- y di-alquil fosfina y tri-alquilfosfonio), grupos iónicos bipolares, hidroxilo, viniloxicarbonilo y otros sustituyentes vinílicos o alílicos, y grupos sililo o sililoxi reactivos, tales como los grupos trialcóxisililo;

o R^{34} y R^{33} o R^{34} y R^{32} pueden formar conjuntamente $-\text{CONR}^{35}\text{CO}$ en el que R^{35} es un grupo alquilo C_{1-20} .

Es preferible que por lo menos dos de los grupos R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} sean halógeno o, más preferentemente átomos de hidrógeno. Preferentemente R^{31} y R^{32} son ambos átomos de hidrógeno. Se prefiere particularmente que el compuesto de fórmula general X sea un compuesto estirénico o a acrílico. En los compuestos estirénicos R^{34} representa un grupo arilo, especialmente un grupo arilo sustituido en el que el sustituyente es un grupo aminoalquilo, un carboxilato o un grupo sulfonato. Cuando el comonómero es un compuesto de tipo acrílico, R^{34} es un alcóxicarbonilo, un alquilamino carbonilo, o un grupo ariloxicarbonilo. Más preferentemente en dichos compuestos R^{34} es un grupo alcoxi C_{1-20} carbonilo, que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxilo. Los compuestos acrílicos son generalmente metacrílicos en cuyo caso R^{33} es metilo.

Cuando se incluye un comonómero en el procedimiento de polimerización de la invención, la relación molar del monómero iónico bipolar al comonómero está comprendida preferentemente en el intervalo entre 1:50 y 50:1, más preferentemente en el intervalo entre 1:10 y 10:1, más preferentemente en el intervalo entre 1:5 y 1:1.

En el procedimiento de polimerización por transferencia de átomos o grupos radicales el compuesto metálico de transición que comprende un componente del catalizador es $M_1^{n+}X'_n$, en el que:

M_1^{n+} puede seleccionarse del grupo constituido por Cu^{1+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ru^{2+} , Ru^{3+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Mo^{2+} , Mo^{3+} , W^{2+} , W^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Rh^{3+} , Rh^{4+} , Re^{2+} , Re^{3+} , Co^+ , Co^{2+} , Co^{3+} , V^{2+} , V^{3+} , Zn^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Ni^{3+} , Au^+ , Au^{2+} , Ag^+ y Ag^{2+} ;

X' se selecciona de entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$, $(\text{PO}_4)_{1/3}$, $(\text{R}^{18}\text{PO}_4)^{1/2}(\text{R}^{18}_2\text{PO}_4)$, triflato, hexafluorofosfato, metansulfonato, arilsulfonato, CN y R^{19}CO_2 , en las que R^{18} es arilo o un alquilo C_{1-20} lineal o ramificado, y R^{19} es H o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que puede estar sustituido de 1 a 5 veces con un halógeno; y

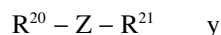
n es la carga formal en el metal ($0 \leq n \leq 7$).

Preferentemente X' es haluro, aún más preferentemente cloruro o bromuro. Los compuestos metálicos de transición particularmente adecuados se basan en el cobre o el rutenio, por ejemplo CuCl o RuCl_2 .

En el catalizador, el ligando se selecciona preferentemente del grupo constituido por:

ES 2 291 613 T3

a) compuestos de fórmulas:



5



en las que:

10

R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo C_1-C_{20} , arilo, heterociclilo y alcoxi C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_4 , $C(=O)R^{22}$, $C(=O)R^{23}R^{24}$ y $A^7C(=O)R^{25}$, en la que A^7 puede ser NR^{26} o O; R^{22} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, ariloxi o heterociclilo; R^{23} y R^{24} son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono o R^{23} y R^{24} pueden unirse para formar un grupo alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando de este modo un anillo de 3 a 6 elementos; R^{25} es H, alquilo C_1-C_{20} de cadena lineal o ramificada o arilo y R^{26} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} lineal o ramificado o arilo; o R^{20} y R^{21} pueden unirse para formar, junto con Z, un anillo saturado o insaturado;

15

Z es O, S, NR^{27} o PR^{27} , en las que R^{27} se selecciona del mismo grupo que R^{20} y R^{21} , y en la que Z es PR^{27} , R^{27} puede también ser alcoxi C_1-C_{20} o Z puede ser un enlace, CH_2 o un anillo fusionado, en la que uno o ambos de entre R^{20} y R^{21} es heterociclilo,

20

cada R^{22} es independientemente un grupo divalente seleccionado del grupo constituido por cicloalcanodiilo C_1-C_8 , cicloalcanodiilo C_1-C_8 , arenodiilo y heterociclileno en el que los enlaces covalentes a cada Z están en posiciones vecinas o R^{22} puede unirse a uno o a ambos de entre R^{20} y R^{21} para formular un sistema de anillo heterocíclico; y

25

m es de 1 a 6;

30

b) CO;

c) las porfirinas y los porfírenos, que pueden estar sustituidos con 1 a 6 átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-6 , grupos alcoxi C_1-6 , alcóxicarbonilo C_1-6 , grupos arilo, grupos heterociclilo y grupos alquilo C_1-6 sustituidos más con 1 a 3 halógenos;

35

d) compuestos de fórmula $R^{23}R^{24}C(C(=O)R^{25})_2$, en la que R^{25} es alquilo C_1-20 , alcoxi C_1-20 , ariloxi o heterociclilo; y cada uno de entre R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo C_1-20 , arilo y heterociclilo y R^{23} y R^{24} pueden estar unidos para formar un anillo de cicloalquilo C_1-8 o un anillo aromático hidrogenado o heterocíclico, del que los átomos del anillo pueden estar más sustituidos con 1 a 5 grupos alquilo C_1-6 , grupos alcoxi C_1-6 , átomos de halógeno, grupos arilo o combinaciones de los mismos; y

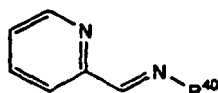
40

e) los arenos y los ligandos de ciclopentadienilo, en los que dicho ligando ciclopentadienilo puede estar sustituido con uno a cinco grupos metilo o puede estar unido mediante una cadena de etileno o propileno a un segundo ligando de ciclopentadienilo.

45

La selección de un ligando adecuado se basa, por ejemplo, en las características de solubilidad y/o la separabilidad del catalizador de la mezcla del polímero producto. Generalmente es un catalizador que es soluble en una mezcla de reacción líquida, aunque en algunas circunstancias puede ser posible inmovilizar el catalizador, por ejemplo en un sustrato poroso. Para el procedimiento preferido, que se realiza en fase líquida, el ligando es soluble en una fase líquida. El ligando es generalmente un ligando que contiene nitrógeno. El ligando preferido puede ser un compuesto que incluye un grupo piridilo y un resto imino, tal como biperidina, o

50



55

VII

en la que R^{40} es un grupo alquilo adecuado, siendo el sustituyente variable y adaptable para proporcionar las características de solubilidad deseadas o puede ser trifenilfosfina o 1,1,4,7,10,10-hexametil-trietilén tetramina.

60

Dichos ligandos que contienen nitrógeno se utilizan habitualmente en combinación con cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I) o compuestos metálicos de transición de cloruro de rutenio como parte del catalizador.

El procedimiento de polimerización con radicales libres de la invención se lleva a cabo preferentemente para conseguir un grado de polimerización comprendido en el intervalo de 2 a 100. Preferentemente el grado de polimerización está comprendido en el intervalo de 5 a 50, más preferentemente en el intervalo de 10 a 25. En el grupo preferido o la técnica de polimerización por radicales de transferencia de átomos, el grado de polimerización se relaciona directamente con las relaciones iniciales de iniciador a monómero. Preferentemente la relación está comprendida en el

65

ES 2 291 613 T3

intervalo de 1:(2 a 100), más preferentemente en el intervalo de 1:(5 a 50), aún más preferentemente en el intervalo de 1:(10 a 25).

5 La relación del compuesto metálico y de ligando en el catalizador sería aproximadamente estequiométrica, basándose en las relaciones de los componentes cuando el ión metálico está completamente acomplejado. La relación debería preferentemente estar comprendida en el intervalo de 1:(0,5 a 2), más preferentemente en el intervalo de 1:(0,8:1,25). Preferentemente el intervalo es aproximadamente 1:1.

10 En el procedimiento, el catalizador puede utilizarse en cantidades tales que esté presente una cantidad equivalente molar en comparación con el nivel de iniciador. Sin embargo, ya que el catalizador no se consume en la reacción, generalmente no es esencial incluir niveles de catalizador tan altos como los del iniciador. La proporción de catalizador (referida al compuesto metálico de transición) a iniciador está comprendida preferentemente en el intervalo 1:(1 a 50), más preferentemente en el intervalo 1:(1 a 10).

15 Aunque la reacción de polimerización puede llevarse a cabo en fase gaseosa, se realiza más preferentemente en fase líquida. La relación puede ser heterogénea, esto es que comprende un sólido y una fase líquida, pero más preferentemente es homogénea. Preferentemente la polimerización se lleva a cabo en una sola fase líquida. Cuando el monómero es líquido, a veces no es necesario incluir un disolvente no polimerizable. Con más frecuencia, sin embargo, la polimerización tiene lugar en presencia de un disolvente no polimerizable. El disolvente debería seleccionarse con respecto a la naturaleza del monómero iónico bipolar y de cualquier comonómero, por ejemplo para su adecuación para proporcionar una solución corriente que contiene ambos monómeros. El disolvente puede comprender un solo compuesto o una mezcla de compuestos.

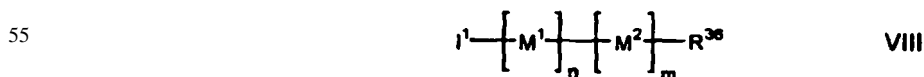
25 Cuando el monómero iónico bipolar es MPC, puede ser deseable incluir agua en la mezcla de polimerización. Preferentemente el agua debería estar presente en una cantidad comprendida en el intervalo de 10 a 100% en peso referida al peso de monómero etilénicamente insaturado. Preferentemente el disolvente no polimerizable comprendería 1 a 500% en peso referido al peso de monómero etilénicamente insaturado. Se ha descubierto que el monómero iónico bipolar y el agua deberían estar en contacto entre sí durante un periodo de tiempo tan corto como sea posible antes de entrar en contacto con el iniciador y el catalizador. Puede ser deseable por consiguiente para todos los componentes de la polimerización distintos del monómero iónico bipolar premezclarse y para el monómero iónico bipolar añadirse a la premezcla como último aditivo.

35 Es deseable con frecuencia copolimerizar el MPC u otro monómero iónico bipolar con un comonómero y/o un iniciador que sea soluble en agua. En dichas circunstancias, un disolvente o co-solvente (junto con el agua) se incluye para proporcionar solubilidad en ambos MPC y el monómero más hidrófobo. Los disolventes orgánicos adecuados son los éteres, ésteres y, aún más preferentemente, alcoholes. Especialmente cuando se ha de utilizar una mezcla de disolvente orgánico y agua, los alcoholes adecuados son los alcanos C_{1-4} . Es de esperar que el metanol sea particularmente adecuado en el proceso de polimerización de la invención. El etanol y el isopropanol son probablemente útiles también.

40 El procedimiento puede realizarse a temperatura aumentada, por ejemplo hasta 60 a 80°C. El procedimiento puede proceder suficientemente rápido a temperatura ambiente.

45 El procedimiento de polimerización de la invención debería realizarse preferentemente a fin de proporcionar polímeros de monómeros iónicos bipolares que tienen una polidispersión (de peso molecular) o menos de 1,5, según se interpreta por cromatografía de permeación de gel. Se prefieren polidispersiones comprendidas en el intervalo de 1,2 y 1,4. Las tasas de conversión conseguidas en el procedimiento deberían ser tan altas como sea posible, por ejemplo más del 90% con frecuencia más del 95% o superior. Es preferible que el procedimiento continúe hasta un nivel de conversión de por lo menos el 50%, o normalmente, por lo menos se alcance el 70%.

50 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un nuevo compuesto que comprende un conjugado de un resto biológicamente activo y un grupo polimérico que tiene una fórmula general VIII:

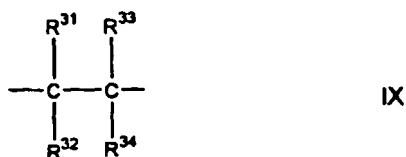


60 en la que M^1 es el grupo divalente formado cuando se polimeriza el compuesto de fórmula general I según se define en la reivindicación 1, M^2 es el grupo divalente formado cuando se polimeriza un comonómero tal como el definido en la reivindicación 18, e I^1 es el resto del iniciador definido en la reivindicación 1 que comprende dicho resto biológicamente activo, y R^{36} es un grupo monofuncional o átomo que termina el grupo polimérico $-M^1_n M^2_m-$, n es por lo menos 2 y m es por lo menos 0.

65 Preferentemente el grado de polimerización de los monómeros que forman los restos M^1 es por lo menos 5, más preferentemente por lo menos 10, es decir n es por lo menos 5, preferentemente por lo menos 10. El valor de n generalmente no es mayor de 100, preferentemente menor de 50.

ES 2 291 613 T3

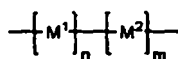
Los grupos M^2 proceden del comonómero, por ejemplo de fórmula general X definida anteriormente. Los grupos M^2 de este modo presentan la fórmula general IX



Donde no se incluye un comonómero, n es 0. En la fórmula general que define el polímero, los grupos M^1 y M^2 se ordenan al azar. La relación n:m representa la relación molar del monómero iónico bipolar al comonómero utilizado en la polimerización.

R^{36} puede incluir un bloque polimérico adicional, por ejemplo, formado en una segunda etapa de polimerización de radicales controlada que implica un monómero adicional etilénicamente insaturado, por ejemplo que puede tener la fórmula general X anterior.

La selección del monómero adecuado o de las mezclas de monómero para formar dicho segundo bloque puede permitir que se forme un polímero anfífilo, es decir, si el segundo bloque es hidrófobo con respecto al bloque



La presente invención también abarca los copolímeros de bloque opuestos al tipo descrito anteriormente, es decir cuando un primer bloque se forma por copolimerización de monómeros que no incluye un monómero de fórmula I, en presencia del iniciador especificado, y un segundo bloque se forma en una segunda polimerización por radicales controlados del monómero incluyendo el monómero iónico bipolar en presencia del producto de la primera etapa de polimerización.

El grado de polimerización y la polidispersión del grupo polimérico del conjugado de la invención producida por el procedimiento de polimerización del primer aspecto de la invención, permite el control de la solubilidad del compuesto biológicamente activo. Cuando el compuesto es terapéuticamente activo, por ejemplo, el control de la naturaleza del grupo polimérico puede permitir el control adecuado de la administración del producto terapéutico a una diana, órgano, tumor o célula. El peso molecular debería ser lo suficientemente alto para minimizar la eliminación del conjugado por los riñones, pero debería ser inferior al umbral que le hace un compuesto hepatoselectivo. Por ejemplo, el peso debería seleccionarse con el fin de aprovecharse del fenómeno del aumento de permeabilidad y retención (EPR) observado en los tumores sólidos donde la sustancia activa es un agente antitumoral para la administración local al tumor. Puede ser deseable proporcionar el conjugado con un grupo de direccionamiento activo, por ejemplo modificando los grupos terminales R^{36} con un resto de unión, por ejemplo un antígeno, anticuerpo, oligopéptido, oligonucleótido, lectina, biotina u otro elemento de un par de fijación específica, capaz de unirse a otro número del par de unión localizado en el órgano diana. El compuesto biológicamente activo puede ser una proteína o polipéptido, un carbohidrato, un ácido nucleico u otro fármaco, o puede comprender una combinación de dichos componentes.

El grupo polimérico puede proporcionar además mejor estabilidad en la circulación o en el suero, o mejores tiempos de circulación, como se ha descrito para la PC-ilación monomérica en el documento WO-A-9843676 etc. La invención se cree que es de determinada utilidad cuando el compuesto del que se deriva el compuesto biológicamente activo (p. ej. $R^{44}AH$ o $R^{43}OH$) ha limitado la solubilidad en agua, por ejemplo solubilidad inferior que la comprendida en el intervalo de 0,1 a 10 mg/ml. Preferentemente la solubilidad en agua del compuesto conjugado es por lo menos 10 veces molar mayor, preferentemente por lo menos 100 veces mayor que el compuesto de base.

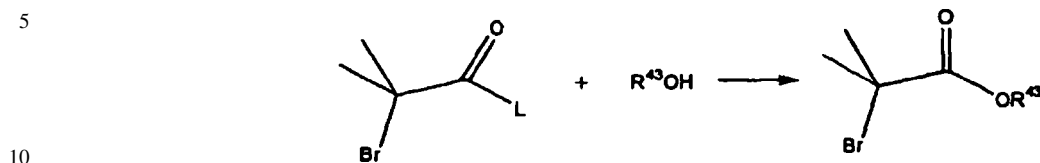
La presente invención proporciona también conjugados de polímero farmacéutico específicos que presentan solubilidad aumentada en agua en comparación con el fármaco base y los intermedios útiles para producir los conjugados poliméricos en un método de polimerización por radicales por transferencia atómica. Los productos intermedios son compuestos de fórmula general VI en los que el grupo R^{43} es el resto de un compuesto fenólico $R^{43}OH$ seleccionado del ácido salicílico, acetaminofeno y dexametasona. Por lo tanto los productos intermedios son ésteres de ácido salicílico y 2-bromo-2-alkuil-alcanofilo del ácido salicílico, acetaminofeno y dexametasona.

La invención se ilustra en los esquemas de reacción siguientes.

ES 2 291 613 T3

Ejemplo de referencia 1

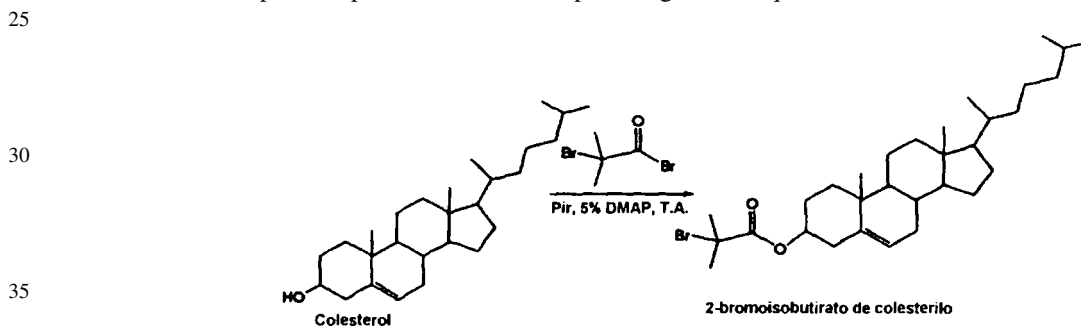
Procedimiento general para producir iniciadores



En la reacción anterior, L es un grupo saliente. Éste puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo aciloxi (es decir, el reactivo de acilación en un anhídrido), o un grupo $-\text{ON}=\text{C}(\text{Me})_2$. En el que el grupo saliente es el último compuesto mencionado la reacción de esterificación puede realizarse en dioxano, a temperatura elevada, por ejemplo a 60°C .

La reacción general anterior se realiza con los compuestos en los que R^{43}OH es un carbohidrato protegido adecuado, que es uno en el que todos los grupos hidroxilo aparte del grupo hidroxilo deseado derivan, están protegidos con grupos eliminables. La química del grupo protector convencional es apropiada. El carbohidrato puede ser un grupo ribosa de un nucleósido. Alternativamente R^{43}OH puede ser un oligosacárido. En un carbohidrato R^{43}OH o un azúcar tal como glucosa o galactosa todos los demás grupos hidroxilo están protegidos durante la reacción, por ejemplo por acetilación o por protección de *gem*. dioles por grupos isopropilideno. Alternativamente R^{43}OH puede ser el colesterol.

Un iniciador específico puede estar formado por el siguiente esquema de reacción:



Ejemplo 1

40 El colesterol-2-bromoisobutirato se utiliza como iniciador en un proceso de polimerización por radicales por transferencia atómica utilizando bromuro de cobre (I) y un ligando de 2-piridincarbaldéhidó imina, tal como se describe en el documento US-A-6310149, utilizando el monómero MPC para formar un polímero que presenta un grado de polimerización entre 2 y 50, por ejemplo en el intervalo comprendido entre 5 y 20, utilizando una relación molar apropiada de iniciador a monómero. El disolvente se selecciona para proporcionar la solubilidad común del iniciador y el monómero, y para permitir la recuperación del polímero, por ejemplo metanol.

Una polimerización alternativa utiliza el catalizador de bromuro de cobre (I) y el ligando de biperidina. El sistema de disolvente en este caso incluye preferentemente agua, o alcohol, preferentemente metanol, o una mezcla de agua y metanol.

50 El producto puede analizarse por cromatografía de permeación en gel, para evaluar el peso molecular medio numérico y medio ponderado y la polidispersión.

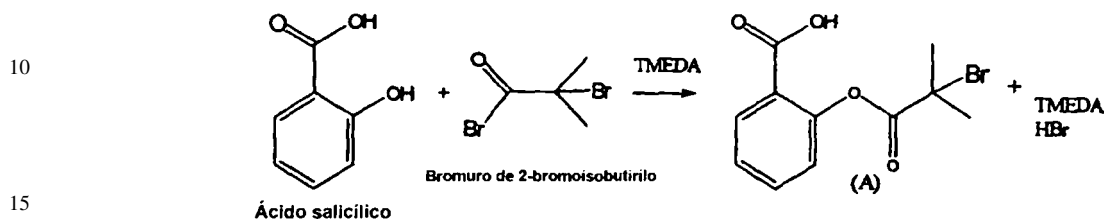
Ejemplo 2

Preparación del iniciador de ácido salicílico modificado con bromo

55 Un matraz de fondo redondo de 500 ml, en reposo en un baño de agua, con una barra de agitador se cargó con 10 g de ácido salicílico (Aldrich) y acetonitrilo (Romil) se añadió en cantidad suficiente para disolverlo. Se añadieron 0,5 equivalentes de N,N,N',N'-tetrametilenetilendiamina (TMEDA, Aldrich). Se cargó un embudo de decantación con aproximadamente 50 ml de acetonitrilo y 1,25 equivalentes de bromuro de 2-bromoisobutirilo (Aldrich). Se añadió gota a gota el contenido del matraz durante 2 horas. La reacción se dejó agitando durante la noche y con un globo fijado para equalizar cualquier cambio de presión. El precipitado de la sal haluro de amina se filtró y se eliminó el acetonitrilo al vacío. El producto se disolvió en 200 ml de agua d.i. y algo de bromuro de 2-bromoisobutiril en exceso se hidrolizó con bicarbonato sódico. El fármaco funcionalizado con bromo se extrajo del agua utilizando 150 ml de DCM, que se eliminó al vacío para obtener el iniciador modificado con ácido salicílico purificado como sólido blanco desvaído.

ES 2 291 613 T3

La espectroscopia de RMN de ^1H muestra los protones aromáticos a δ 8,05 ppm (doblete), δ 7,65 ppm (tripleto), δ 7,4 ppm (tripleto) y δ 7,15 ppm (doblete) respectivamente. Existe un pico de metilo a aprox. δ 2 ppm de los metilos en el grupo bromuro. No existen pruebas del protón de OH que sería de esperar a δ 10 ppm. Esto está también apoyado por la RMN de ^{13}C en la que los picos de carbono son los siguientes; COOH - δ 167,5 ppm, ArC-COOH - δ 121 ppm, ArC - δ 135 ppm, ArC - δ 133 ppm, ArC - δ 137,5 ppm, ArC - δ 124 ppm, ArCOOR - δ 152 ppm, 3COOR δ 170 ppm, $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$ - δ 58 ppm y $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$ a δ 31 ppm en la que $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$



Ejemplo 3

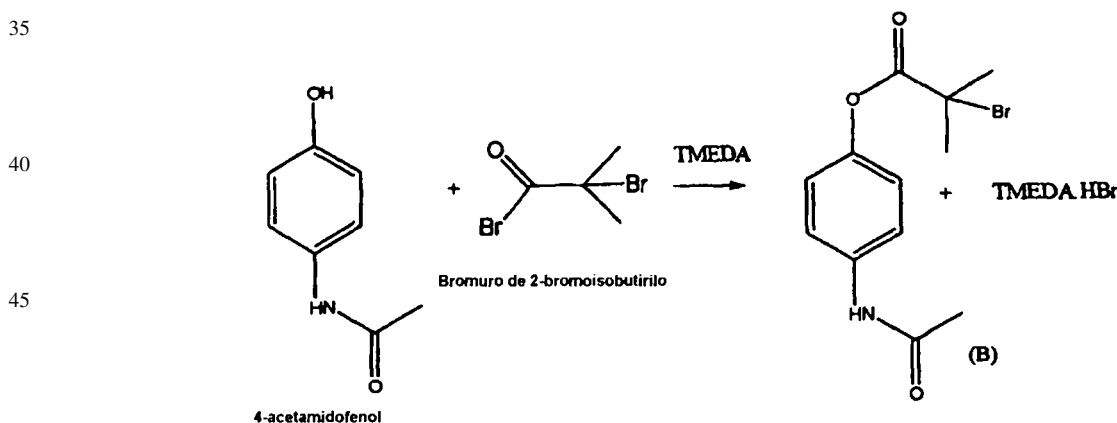
Preparación del iniciador 4-acetamidofenol modificado con bromo

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento esbozado en el Ejemplo 2 pero utilizando 4-acetamidofenol como fármaco que debe modificarse. Se aisló el producto como un sólido blanco desvaído.

25

30

La espectroscopia de RMN de ^1H presenta protones aromáticos a δ 7,6 ppm y δ 7,05 ppm. El pico metilo en el grupo acetamido aparece a δ 1,98 ppm como era de esperar y el protón del grupo amido aparece como un pico muy pequeño a aprox. δ 9,8 - 9,9 ppm. Como era de esperar no existen pruebas del protón hidroxilo a δ 9,14 ppm, sin embargo existe actualmente un pico metilo a aprox. 2 ppm de los metilos en el grupo bromuro. Esto está también apoyado por la RMN de ^{13}C , en la que $\text{NH-C} = \text{O}$ puede encontrarse a δ 170 ppm, C-CO-C a δ 148 ppm, C-CNH-C a δ 138 ppm, C-CNH-C a δ 123 ppm y se ha producido un desplazamiento para el C-CO-C desde δ 115 ppm hasta δ 122 ppm, $\text{NH-C} = \text{O-CH}_3$ puede encontrarse a δ 24 ppm. Además existen nuevos picos a δ 31 ppm correspondientes a los grupos metilos en la molécula de bromuro. El pico carbonilo en el grupo bromuro es también evidente a δ 170 ppm y el grupo metilo, $\text{CH}_3\text{-CBr-CH}_3$ puede encontrarse a δ 58 ppm.



Ejemplo 4

Preparación del iniciador de dexametasona modificado con bromo

55

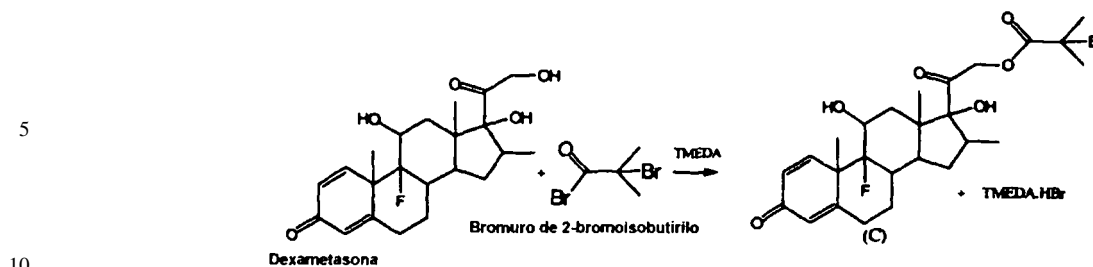
La reacción se llevó a cabo según el procedimiento esbozado en el Ejemplo 2 pero utilizando dexametasona como fármaco que debe modificarse. Se aisló el producto como una goma marrón.

60

65

Los espectros de RMN de protones (mostrados en la Figura 1) estaban de acuerdo con los espectros patrón para dexametasona con una serie de desplazamientos debidos a la unión del bromuro de 2-bromoisobutirilo en uno de los puntos OH. Los protones (a) en el material de partida tienen dos picos a δ 4,0 y δ 4,5 ppm, en la Fig. 1 estos dos picos se han desplazado a aprox. δ 4,68 y aprox. δ 5 ppm lo que sugeriría que el grupo iniciador ha reaccionado en el hidroxilo en este grupo metileno. En los espectros ^{13}C existen también picos adicionales no observados en los espectros de dexametasona patrón a δ 31 ppm debido a los carbonos del metilo; a δ 59 ppm debido al carbono del metilo y a δ 68 debido al carbono del carbonilo; todos procedentes de 2-bromoisobutirilo.

ES 2 291 613 T3



Ejemplo 5

15 Preparación del ácido salicílico modificado con poli(MPC)

Se desgasificó una solución patrón de metanol de grado HPLC y se almacenó bajo N₂. Un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml que contiene una barra agitadora se roció con N₂ durante 10 minutos, a continuación se selló utilizando 2 septums de goma. Se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. Todos los viales de vidrio que deben utilizarse para pesar el material se rociaron también con N₂ durante 5 minutos antes del sellado hasta que se utilicen.

TABLA 1

Cantidades de reactivos para la preparación de ácido salicílico modificado con poli(MPC)

	MPC	Ácido salicílico-Br (A)	BPy	CuBr
Relación molar	13	1	2	1
n° de moles	$2,29 \times 10^{-2}$	$1,74 \times 10^{-3}$	$4,59 \times 10^{-3}$	$2,3 \times 10^{-3}$
Peso calculado	6,8 g	0,5	0,2109 g	0,097 g

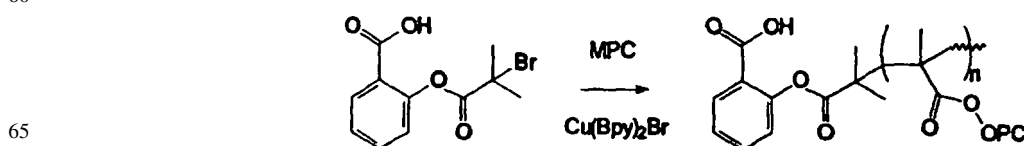
35 El iniciador modificado con ácido salicílico-bromo (A) (sintetizado como en el Ejemplo 2) se pesó minuciosamente y se transfirió al matraz de fondo redondo. Se añadieron 10 ml de metanol de la solución madre utilizando una jeringuilla. Un exceso de 2,2'-bipiridina (Bpy) se pesaron en un segundo vial seguido del bromuro de cobre (I). El vial sellado se golpeó suavemente contra el lateral del banco para mezclar los contenidos, a continuación se añadió al matraz de fondo redondo. Un exceso de MPC se pesó rápidamente en un 3^{er} vial, se aumentó la agitación en el matraz de fondo redondo y se añadió MPC rápidamente. Se redujo la agitación hasta un mezclado suave y se dejó proceder la reacción durante 1½ a 2 horas. Se controló la reacción por RMN comparando la integración de los picos de MPC vinilo a δ 5,6 y 6,1 ppm con el pico del metilo del eje central, que puede encontrarse a δ 1,0 ppm. A partir del valor de integración del pico de polímero puede calcularse una conversión en % de la forma siguiente:

45

$$\% \text{ de conversión} = \frac{Z}{Z+5} \times 100 \text{ (donde Z es el valor de integración del pico del polímero)}$$

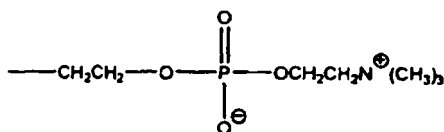
50 El polímero resultante se disolvió en metanol. Una columna de cromatografía dotada de un vidrio sinterizado se llenó de ½ a ¾ con gel de sílice (calidad 7.754, 70 a 230 mesh, Aldrich Chemical Co.) y se pasó el metanol hacia abajo hasta que todo el calor se había disipado de la columna, se descartó cualquier elución hasta este punto. Se pasó el polímero disuelto columna abajo para eliminar el cobre (azul) y se recogió la solución de polímero disuelto en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se eliminó el disolvente al vacío y el polímero se secó por liofilización para proporcionar más del 50% de un sólido cristalino esponjoso blanco.

55 Durante la polimerización el ácido salicílico es identificable en el espectro de RMN de ¹H como una serie de picos entre δ 6,9 y 8,8 ppm, a lo largo de los picos de poli(MPC) esperados, y también confirma la relación monómero: iniciador correcta. GPC acuoso demostró que la polidispersión era 1,14.



ES 2 291 613 T3

En el esquema de reacción "OPC" es la abreviatura para



Ejemplo 6

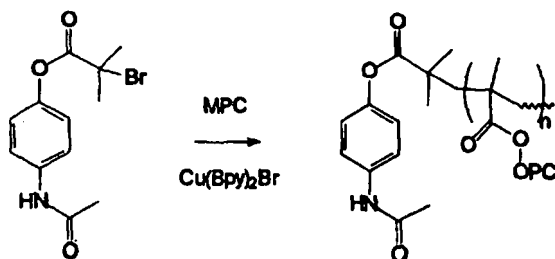
Preparación de 4-acetamido fenol modificado con poli(MPC)

El procedimiento para la preparación de 4-acetamidofenol modificado con poli(MPC) fue exactamente el descrito en el Ejemplo 5 utilizando (B) (sintetizado como en el Ejemplo 3) como iniciador y las siguientes cantidades de reactivos:

TABLA 2

Cantidades de reactivo para la preparación de 4-acetamidofenol modificado con poli(MPC)

	MPC	4-acetamido-fenol-Br (B)	BPy	CuBr
Relación molar	13	1	1,447	2,7
n° de moles	$2,17 \times 10^{-2}$	$1,67 \times 10^{-3}$	$3,14 \times 10^{-3}$	$8,02 \times 10^{-4}$
Peso calculado	6,45 g	0,5 g	0,49 g	0,115 g



La reacción proporcionó más del 50% de un sólido blanco esponjoso cristalino. En la polimerización, el paracetamol es identificable en el espectro RMN de ¹H como una serie de picos entre δ 6,9 y 8,8 ppm, a lo largo de los picos poli(MPC) esperados. La relación de MPC: iniciador resultó como era de esperar y el GPC acuoso proporcionó una polidispersión de 1,07.

Ejemplo 7

Preparación de ácido salicílico modificado con poli(MPC)

El procedimiento para la preparación de ácido salicílico modificado con poli(MPC) fue exactamente el descrito en el Ejemplo 4 utilizando (A) (sintetizado como en el Ejemplo 3) como iniciador y las siguientes cantidades de reactivos:

TABLA 3

Cantidades de reactivo para la preparación de ácido salicílico modificado con poli(MPC) (1:64)

	MPC	Ácido salicílico-Br	BPy	CuBr
Relación molar	64	1	1,447	3,33
n° de moles	$3,36 \times 10^{-2}$	$5,23 \times 10^{-4}$	$9,74 \times 10^{-2}$	$2,02 \times 10^{-4}$
Peso calculado	10 g	0,15 g	0,152 g	0,029 g

Se aisló el producto como un sólido cristalino esponjoso blanco. Se confirmó una conversión del 100% por RMN así como la relación monómero:iniciador correcta. Se utilizó GPC acuosa para medir la polidispersión que fue 1,09.

Ejemplo 8

Preparación de dexametasona modificada con poli(MPC)

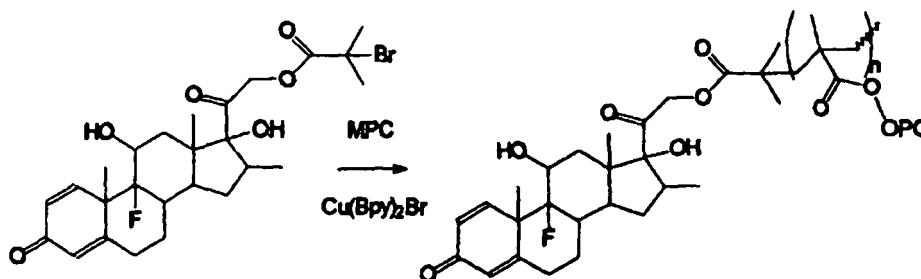
5 El procedimiento para la preparación de ácido salicílico modificado con poli(MPC) fue exactamente el descrito en el Ejemplo 5 utilizando (C) (sintetizado como en el Ejemplo 4) como iniciador y las siguientes cantidades de reactivos:

TABLA 4

10 *Cantidades de reactivo para la preparación de dexametasona modificada con poli(MPC)*

	MPC	Dexametasona-Br (C)	BPy	CuBr
Relación molar	10	1	2	1,44
n° de moles	$1,85 \times 10^{-2}$	$1,85 \times 10^{-3}$	$3,69 \times 10^{-3}$	$1,28 \times 10^{-3}$
Peso calculado	5,49 g	1 g	0,58 g	0,185 g

15 La reacción proporcionó más del 50% de un sólido amarillo pálido. Se confirmó por RMN la relación de monómero:iniciador esperada y la GPC dio una polodispersión de 1,08.



Ejemplo 9

Efecto de la modificación del polímero sobre la solubilidad del fármaco

TABLA 5

45 *Presenta el efecto de la modificación del polímero MPC en la solubilidad de los compuestos farmacéuticos*

50

Fármaco	Solubilidad del fármaco (g/ml)	Solubilidad del fármaco (mol/ml)	Solubilidad del polímero-fármaco (g/ml)	Solubilidad del polímero-fármaco (moles de fármaco/ml)
Ácido salicílico (13:1)	$2,2 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-5}$	> 1,03	> $3,3 \times 10^{-4}$
Ácido salicílico (64:1)	$2,2 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-5}$	> 0,92	> $6,4 \times 10^{-5}$
Acetomidofeno	$6,7 \times 10^{-3}$	$4,4 \times 10^{-5}$	> 0,64	> $2,1 \times 10^{-4}$

55

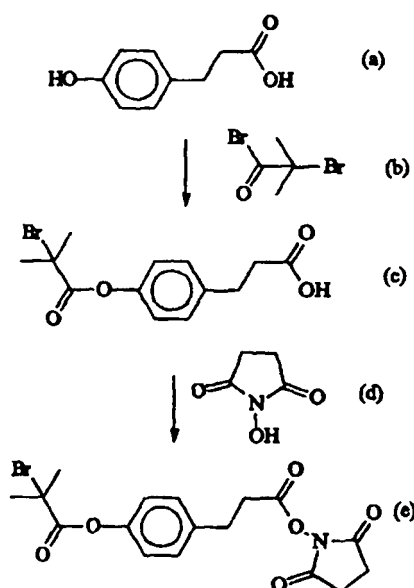
60 Se añadió poco a poco al agua el compuesto modificado por el polímero para determinar la solubilidad máxima a temperatura ambiente. No se determinó una solubilidad limitativa superior, ya que la viscosidad de la solución aumentó drásticamente debido a la presencia del polímero que hace difícil evaluar cuando no se disuelve más compuesto. Las figuras citadas demostraron simplemente que la solubilidad en agua del fármaco ha aumentado en base mol a mol dado el aumento en el peso molecular debido a la unión del polímero MPC.

65

Ejemplo 10.1

Preparación de N-hidroxisuccinimida éster del ácido 4-(3-(2-bromo, 2-metil-propionato)fenilo)-propiónico (previ-
ble)

5 A una solución de ácido 4-(3-hidroxifenil)-propiónico (a) en acetonitrilo, se añade TMEDA (0,55 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min. Se añade lentamente una solución de bromuro de ácido 2-bromo, 2-metil propiónico (b) (1,5 equivalentes) en acetonitrilo. Después de aproximadamente 15 min. de adición debería observarse un precipitado blanco en el recipiente de reacción. Después de la adición del bromuro del ácido (aproximadamente 30 min.), se agita la reacción durante aproximadamente 60 min. más. Se filtra la mezcla de reacción y se elimina el disolvente al vacío para dar ácido 4-(3-(2-bromo, éster 2-metil-propiónico)fenil)-propiónico (c). A una solución de ácido 4-(3-(2-bromo, 2-metil-propionato)fenil)-propiónico (1 equivalente) en THF, se añade N-hidroxi succinimida (1,05 equivalentes) y dicitclohexilcarbodiimida (d) (1,05 equivalentes) a -18°C y se agita durante aproximadamente 2 h. Se deja calentar la reacción a temperatura ambiente y se agita durante unas 10 h. más. Se prepara la reacción como describe Rutinger y Ruegg en *Biochem. J.*, 133(3), 538, 1973 para dar la N-hidroxisuccinimida éster del ácido 4-(3-(2-bromo, 2-metil-propionato)fenil)-propiónico (e).

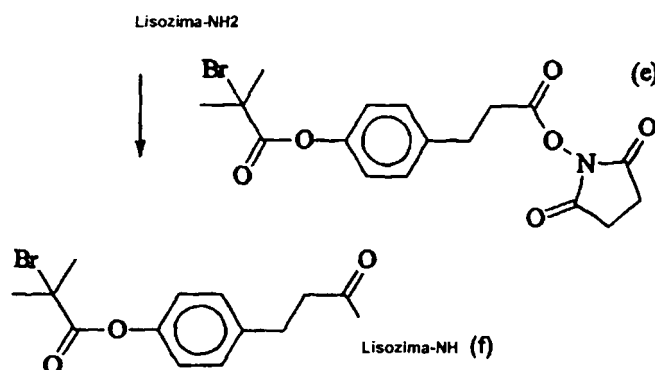


Ejemplo 10.1 – Preparación de N-hidroxisuccinimida éster de 2-bromo, 2-metil-propiónico

Ejemplo 10.2

Conjugación de lisozima con el iniciador de ATRP

45 A una suspensión de N-hidroxisuccinimida éster del ácido 4-(3-(2-bromo, 2-metil-propionato)fenil)-propiónico (e) en tampón borato, se añade lisozima y la mezcla resultante se agita suavemente a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 h. El iniciador (f) se utiliza sin aislamiento.



Ejemplo 10.2 – conjugación del iniciador a la lisozima.

Ejemplo 10.3

ATRP que utiliza el iniciador conjugado

- 5 La solución de iniciador se purga con nitrógeno durante aproximadamente 30 min., y a continuación se añade el catalizador de bromuro de cobre y el ligando de bipyridilo. Se purga la solución más con nitrógeno, y se añade MPC (50 × concentración del catalizador, Mn diana 15.000). La mezcla de reacción verde se agita durante aproximadamente 8 h. a temperatura ambiente. Se controla la reacción mediante alícuotas de RMN, para el consumo de los grupos MPC metacrilato. La mezcla de reacción se analiza y se purifica el producto (g) por electroforesis capilar.

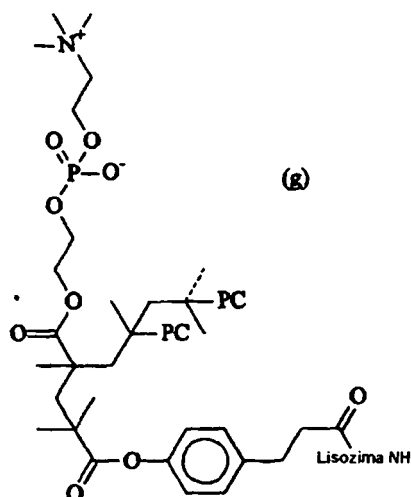
10

15

20

25

30



Ejemplo 10.3 – ATRP que utiliza el iniciador conjugado de lisozima

35

40

45

50

55

60

65

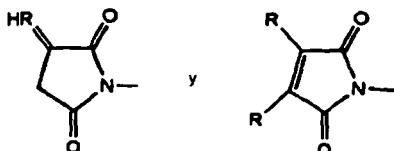
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de polimerización en el que los monómeros etilénicamente insaturados que incluyen un monó-
5 mero iónico dipolar de fórmula general I

Y B X

I

10 en la que Y es un grupo etilénicamente insaturado seleccionado de entre $H_2C=CR-CO-A-$, $H_2C=CR-C_6H_4A^1-$, $H_2C=CR-CH_2A^2$, $R^2O-CO-CR=CR-CO-O$, $RCH=CH-CO-O-$, $RCH=C(COOR^2)CH_2-CO-O$,



20 A es -O- o NR^1 ;

A^1 se selecciona de entre un enlace, $(CH_2)_nA^2$ y $(CH_2)_nSO_3-$ en la que n es 1 a 12;

25 A^2 se selecciona de entre un enlace, -O-, O-CO-, CO-O, CO- NR^1 -, - NR^1 -CO, O-CO- NR^1 -, NR^1 -CO-O-;

R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o BX;

30 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

B es un enlace, o un grupo alcanodiilo lineal o ramificado, alquilenos oxaalquilenos o alquilenos (oligooxalquilenos), que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes de flúor;

35 X es un grupo iónico bipolar

se polimerizan mediante un procedimiento de polimerización por radicales libres en presencia de un iniciador, y un catalizador;

40 en el que el iniciador es un compuesto de fórmula general V



V

45 en la que:

Y se selecciona del grupo constituido por Cl, Br, I, OR^{10} , SR^{14} , SeR^{14} , $OP(=O)R^{14}$, $OP(=O)(OR^{14})_2$, $O-N(R^{14})_2$ y $S-C(=S)N(R^{14})_2$, en la que R^{10} es alquilo o de 1 a 20 átomos de carbono en la que cada uno de los átomos de hidrógeno puede sustituirse independientemente por haluro, R^{14} es arilo o un grupo alquilo C_1-C_{20} lineal o ramificado, y en el
50 que un grupo $N(R^{14})_2$ está presente, los dos grupos R^{14} pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_3-C_8 , $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $COCl$, OH , CN , alquilenos C_2-C_{20} , oxiranilo, glicidilo, arilo, heterociclilo, aralquilo y aralquilenos, en cualquiera de los cuales los grupos alquilo, alquilenos o arilo, heterociclilo o cicloalquilo pueden ser sustituyentes de 1 a 3 seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_4 , aciloxilo, arilo, heterociclilo, $C(=O)R^{15}$, $C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-CR^{12}R^{13}Y$, $CR^{11}R^{12}Y$, oxiranilo y glicidilo;

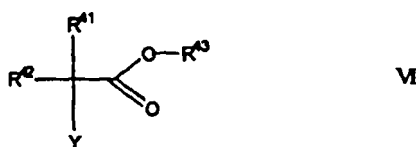
en la que R^{15} es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 20 átomos de carbono, oligo(alcoxilo) en el que cada grupo alcoxilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ariloxilo o heterocicliloxilo cualquiera de cuyos grupos puede tener sustituyentes seleccionados de alcoxilo sustituido opcionalmente, oligoalcoxilo, amino (incluyendo mono- y dialquilamino y trialquilamonio, cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de acilo, aciloxilo, alcoxilo, alcoxilo carbonilo, alquinoxicarbonilo, arilo e hidroxilo) y grupos hidroxilo;

65 R^{16} y R^{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono cuyos grupos alquilo, a su vez pueden tener sustituyentes seleccionados de entre alcoxilo, acilo, aciloxilo, alcoxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, arilo e hidroxilo, o R^{16} y R^{17} pueden estar unidos para formar un grupo alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando de este modo un anillo de 3 a 6 elementos; y

ES 2 291 613 T3

R¹³ se selecciona del grupo constituido por alquilo sustituido por el grupo biológicamente activo, cicloalquilo, -COR¹⁵, -CONR¹⁶R¹⁷, alquenilo, arilo, heterociclilo, aralquilo y grupos aralquenilo, en cualquiera de los cuales los grupos alquilo, alquenilo o arilo, heterociclilo o cicloalquilo pueden ser de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxil alcoxi C₁-C₄, aciloxi, arilo, heterociclilo, C(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -CR¹²R¹³Y, CR¹¹R¹²Y, oxiraniolo y glicidilo en las que R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son grupos definidos anteriormente para R¹¹ y R¹² con el grupo biológicamente activo sustituido en un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo o heterociclilo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el iniciador es un compuesto de fórmula general VI



en la que R⁴¹ y R⁴² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo lineal, ramificado y cíclico, arilo, aralquilo, hidroxil-alquilo y aciloxialquilo.

R⁴³ es un resto biológicamente activo; e

Y como se definió en la reivindicación 1 y es preferentemente un átomo de halógeno.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que R⁴¹ y R⁴² no son ninguno hidrógeno, preferentemente en el que cualquiera

a) R⁴¹ y R⁴² son cada uno metilo, o

b) R⁴¹ es hidrógeno y R⁴² es metilo.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el resto biológicamente activo es un resto de esteroide, por ejemplo un resto de colesterol.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, en el que R⁴³ procede de un alcohol R⁴³OH activo de un punto de vista farmacéutico o de diagnóstico.

6. Procedimiento según la reivindicación 5 en el que R⁴³OH es un carbohidrato, por ejemplo un sacárido.

7. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4 en el que R⁴³ es derivado R⁴⁴AL de R⁴⁴ALOH en la que R⁴⁴ se deriva de un compuesto R⁴⁴AH activo de un punto de vista farmacéutico o de diagnóstico en el que A es un resto divalente seleccionado de entre el grupo constituido por O, NR³⁵ (R³⁵ es H o alquilo inferior), COO y CONR³⁵ y L es un enlazador divalente.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que L es un enlazador de tipo oligo-péptido.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero producto tiene un peso molecular comprendido en el intervalo entre 1.000 y 100.000, preferentemente entre 2.000 y 50.000, preferentemente inferior a 10.000.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero producto presenta un polidispersión inferior a 1,5, preferentemente inferior a 1,2.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es un fosfato de amonio, fosfonio o sulfonio o u grupo iónico bipolar de éster fosfonato.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que X es un grupo de fórmula general II



en la que los restos A³ y A⁴, que son iguales o diferentes, son -O-, -S-, -NH- o un enlace de valencia, preferentemente -O- y W⁺ es un grupo que comprende un grupo catiónico de amonio, fosfonio o sulfonio y un grupo que enlaza los grupos aniónico y catiónico que es preferentemente un grupo alcanodiilo C₁₋₁₂,

ES 2 291 613 T3

preferentemente en el que W^+ es un grupo de fórmula



5 en las que:

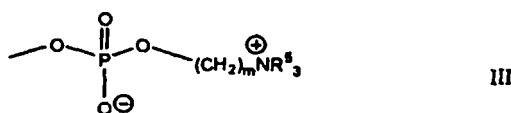
W^1 es alcanodiilo de 1 o más, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces etilénicamente insaturados, arilo disustituido (arileno), alquileno arileno, arileno alquileno o alquileno aril alquileno, cicloalcanodiilo, alquileno cicloalquilo, cicloalquil alquileno o alquileno cicloalquil alquileno, cuyo grupo W^1 contiene opcionalmente uno o más sustituyentes de flúor y/o uno o más grupos funcionales; y

uno de los dos grupos R^3 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, o arilo, tal como fenilo, o dos de los grupos R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico alifático que contiene de 5 a 7 átomos, o los tres grupos R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una estructura en anillo fusionada que contiene de 5 a 7 átomos en cada anillo, y opcionalmente uno o más de los grupos R^3 está sustituido por un grupo funcional hidrófilo; y

los grupos R^4 son iguales o diferentes y cada uno es R^3 o un grupo OR^3 , en el que R^3 es como se definió anteriormente; o

Het es un anillo que contiene nitrógeno, fósforo o azufre, preferentemente nitrógeno, por ejemplo piridina.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que X es un grupo de fórmula general III



30 en la que los grupos R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y m es de 1 a 4, en la que preferentemente los grupos R^5 son iguales, preferentemente metilo.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el que Y es $H_2C=CR-CO-A$ en la que R es hidrógeno o metilo y A es O.

15. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B es alcanediilo C_{2-6} de cadena lineal.

16. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 1, en el que el monómero iónico bipolar es la sal interna de fosfato de etil 2-metacrililoiloxietil-2'-trimetilamonio.

17. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de polimerización contiene un disolvente no polimerizable, preferentemente en una cantidad comprendida en el intervalo de 10 a 500% en peso sobre la base del peso del monómero etilénicamente insaturado.

18. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el monómero etilénicamente insaturado comprende por lo menos un comonómero, seleccionado preferentemente de entre monómeros aniónicos, catiónicos y no iónicos, comprendiendo más preferentemente un monómero no iónico.

19. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador comprende un compuesto del metal de transición y un ligando, en el que el compuesto de metal de transición puede participar en un ciclo redox con el iniciador y la cadena de polímero latente y el ligando es cualquier compuesto que contenga N, O, P o S que puede coordinarse con el átomo del metal de transición en un enlace σ , o cualquier compuesto que contenga carbono que puede coordinarse con el metal de transición en un enlace π , tales como los enlaces directos entre el metal de transición y los radiales de polímero creciente y no formados.

20. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 19, en el que el compuesto del metal de transición tiene la fórmula $M_t^{n+}X'_n$, en la que:

M_t^{n+} puede seleccionarse de entre el grupo constituido por Cu^{1+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ru^{2+} , Ru^{3+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Mo^{2+} , Mo^{3+} , W^{2+} , W^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Rh^{3+} , Rh^{4+} , Re^{2+} , Re^{3+} , Co^+ , Co^{2+} , Co^{3+} , V^{2+} , V^{3+} , Zn^+ , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Ni^{3+} , Au^+ , Au^{2+} , Ag^+ y Ag^{2+} ;

X' se selecciona de entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $(SO_4)_{1/2}$, $(PO_4)_{1/3}$, $(R^{18}PO_4)^{1/2}(R^{18}_2PO_4)$, triflato, hexafluorofosfato, metansulfonato, arilsulfonato, CN y $R^{19}CO_2$, en las que R^{18} es arilo o un alquilo C_{1-20} lineal o ramificado, y R^{19} es H o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que puede estar sustituido de 1 a 5 veces con un halógeno; y

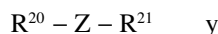
ES 2 291 613 T3

n es la carga formal en el metal ($0 \leq n \leq 7$).

21. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 20, en el que el compuesto metálico es CuHal o RuHal₂ en el que Hal es cloro o bromo.

22. Procedimiento de polimerización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que dicho ligando se selecciona de entre el grupo constituido por:

a) compuestos de las fórmulas:



en las que:

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁-C₂₀, arilo, heterociclilo y alcoxi C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₄, C(=O)R²², C(=O)R²³R²⁴ y A⁷C(=O)R²⁵, en la que A⁷ puede ser NR²⁶ o O; R²² es alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, ariloxi o heterocicliloxi; R²³ y R²⁴ son independientemente H o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono o R²³ y R²⁴ pueden unirse para formar un grupo alcanodiilo de 2 a 5 átomos de carbono, formando así un anillo de 3 a 6 miembros; R²⁵ es H, alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada o arilo y R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂₀ lineal o ramificado o arilo; o R²⁰ y R²¹ pueden unirse para formar, junto con Z, un anillo saturado o insaturado;

Z es O, S, NR²⁷ o PR²⁷, en las que R²⁷ se selecciona de entre el mismo grupo que R²⁰ y R²¹, y en las que Z es PR²⁷, R²⁷ puede ser asimismo alcoxi C₁-C₂₀ o Z puede ser un enlace, CH₂ o un anillo fusionado, en la que uno o ambos de entre R²⁰ y R²³ es heterociclilo,

cada R²² es independientemente un grupo divalente seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalcanodiilo C₁-C₈, cicloalcanodiilo C₁-C₈, arenodiilo y heterociclileno en el que los enlaces covalentes a cada Z están en posiciones vecinas o R²² puede unirse a uno o a ambos de entre R²⁰ y R²¹ para formular un sistema de anillo heterocíclico; y

m es de 1 a 6;

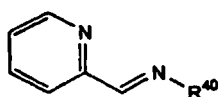
b) CO;

c) las porfirinas y los porficenos, que pueden estar sustituidos con 1 a 6 átomos de halógeno, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆, alcóxycarbonilo C₁₋₆, grupos arilo, grupos heterociclilo y grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos además con de 1 a 3 halógenos;

d) los compuestos de fórmula R²³R²⁴C(C(=O)R²⁵)₂, en la que R²⁵ es alquilo C₁₋₂₀, alcoxi C₁₋₂₀, ariloxi o heterocicliloxi; y cada uno de entre R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, alquilo C₁₋₂₀, arilo y heterociclilo y R²³ y R²⁴ pueden estar unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₁₋₈ o un anillo aromático hidrogenado o heterocíclico, del que los átomos del anillo pueden estar además sustituidos con 1 a 5 grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcoxi C₁₋₆, átomos de halógeno, grupos arilo o combinaciones de los mismos; y

e) los arenos y los ligandos de ciclopentadienilo, en los que dicho ligando ciclopentadienilo puede estar sustituido con uno a cinco grupos metilo o puede estar unido mediante una cadena de etileno o propileno a un segundo ligando de ciclopentadienilo.

23. Procedimiento de polimerización según la reivindicación 22, en el que el ligando es biperidina, trifenilfosfina, 1,1,4,7,10,10-hexametil-trietilen tetramina o un compuesto de fórmula general VII

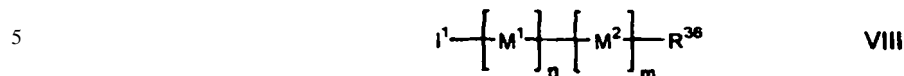


VII

en la que R⁴⁰ es un grupo alquilo o alquilo sustituido en el que el sustituyente se selecciona de entre sustituyentes amino, incluyendo alquilamino y acilamino, alcoxi, hidroxilo, acilo y alioxi, alcóxycarbonilo, heterociclilo, iónico y halógeno.

ES 2 291 613 T3

24. Compuesto que comprende un conjugado de una fracción biológicamente activa y un grupo polimérico que presenta una fórmula general VIII:



10 en la que M^1 es el grupo divalente formado cuando se polimeriza el compuesto de fórmula general I tal como se define en la reivindicación 1, M^2 es el grupo divalente formado cuando se polimeriza un comonómero como se define en la reivindicación 19, e I^1 es el resto del iniciador definido en la reivindicación 1 que comprende dicha fracción biológicamente activa, y R^{36} es un grupo monofuncional o átomo que termina el grupo polimérico M^1_n , n es por lo menos 2 y m es por lo menos 0.

15 25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que I^1 es $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ en el que R^{11} o R^{13} son tal como se definen en la reivindicación 1.

20 26. Compuesto según la reivindicación 24, en el que I^1 es un grupo



25 en el que R^{41} , R^{42} y R^{43} son tal como se definen en las reivindicaciones 2 a 8.

30 27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que el compuesto tiene un peso molecular comprendido en el intervalo entre 1.000 y 100.000, preferentemente entre 20.000 y 50.000.

30 28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, que presenta una polidispersión inferior a 1,5, preferentemente inferior a 1,2.

35 29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que M^1 es el grupo divalente formado cuando se polimeriza un compuesto de fórmula general I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16.

30. Compuesto según la reivindicación 24, en el que los grupos M^1 y M^2 se disponen al azar.

40 31. Compuesto según la reivindicación 24, en el que el grupo polimérico es un grupo polimérico de bloque, en el que un bloque comprende los restos M^1 y otro bloque comprende los restos M^2 y en el que el bloque que contiene M^1 o el bloque que contiene M^2 está unido a I^1 .

32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31 que es soluble en agua.

45

50

55

60

65