

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 432 641**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)
C07K 17/08 (2006.01)
C08G 69/10 (2006.01)
C08G 65/08 (2006.01)
C08J 3/03 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2008 E 10013947 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2359862**

(54) Título: **Micelas híbridas de copolímero en bloque con estereoquímica mixta para encapsulación de agentes hidrófobos**

(30) Prioridad:

30.04.2007 US 914958 P

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

04.12.2013

(73) Titular/es:

**INTEZYNE TECHNOLOGIES INC. (100.0%)
3720 Spectrum Boulevard, Suite 104
Tampa, FL 33612, US**

(72) Inventor/es:

**SILL, KEVIN N.;
SKAFF, HABIB y
BREITENKAMP, KURT**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 432 641 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

Micelas híbridas de copolímero en bloque con estereoquímica mixta para encapsulación de agentes hidrófobos

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad con la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con serial número 60/914.958, presentada el 30 de abril de 2007, que se incorpora aquí en su totalidad por referencia.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el campo de la química de polímeros y más particularmente con copolímeros en múltiples bloques y con los usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos ha mejorado dramáticamente la calidad de vida y la tasa de supervivencia de los pacientes que sufren de una variedad de trastornos. Sin embargo, se requiere de innovaciones en el suministro de los fármacos para mejorar la tasa de éxitos de estos tratamientos. Específicamente, aún se requiere de sistemas de suministro que reduzcan efectivamente la eliminación y/o el metabolismo prematuro de los agentes terapéuticos y el suministro de estos agentes específicamente a células enfermas reduciendo por lo tanto su toxicidad para las células sanas.

15 Los portadores nanoscópicos de fármacos diseñados en forma rotacional, o "nanovectores", ofrecen un enfoque prometedor para el logro de estos objetivos debido a su habilidad inherente para vencer muchas barreras biológicas. Además, su funcionalidad múltiple permite la incorporación de grupos objetivo las células, agentes de diagnóstico, y una multitud de medicamentos en un único sistema de suministro. Las micelas poliméricas, formadas por medio del ensamble molecular de copolímeros en bloque funcionales anfifílicos, representan un tipo notable de nanovectores multifuncionales.

20 Las micelas poliméricas son particularmente atractivas debido a su capacidad para suministrar grandes cargas útiles de una variedad de medicamentos (por ejemplo, compuestos terapéuticos de moléculas pequeñas, proteínas y ADN/ARN), su estabilidad mejorada *in vivo* comparada con la de otros portadores coloidales (por ejemplo, liposomas), y su tamaño nanoscópico que permite la acumulación pasiva en tejidos enfermos, tales como tumores sólidos, por medio del efecto mejorado de penetración y retención (EPR). Utilizando funciones de superficie apropiadas, se decoran adicionalmente las micelas poliméricas con grupos destinados a las células y reforzadores de penetración que pueden dirigirse activamente a células enfermas y ayudar a la entrada en la célula, dando como resultado un suministro mejorado específico para la célula.

25 30 Aunque el ensamble en sí mismo representa un método conveniente para el diseño completo de nanovectores, las fuerzas que dirigen y sostienen el ensamble de las micelas poliméricas dependen de la concentración y son inherentemente reversibles. En aplicaciones clínicas, donde las micelas poliméricas se diluyen rápidamente después de la aplicación, esta reversibilidad, junto con las altas concentraciones de los componentes de la sangre que desestabilizan la micela (por ejemplo, proteínas, lípidos, y fosfolípidos), a menudo conduce a una disociación prematura de la micela cargada con el fármaco antes de alcanzar su objetivo en forma activa o pasiva. Para que las micelas poliméricas alcancen completamente su potencial dirigido a la célula y exploten sus múltiples funciones previstas, se debe mejorar su tiempo de circulación *in vivo*. Se requieren vehículos para suministro del fármaco, que sean infinitamente estables a la dilución después de la administración, que puedan esquivar barreras biológicas (por ejemplo, la asimilación por parte del sistema retículo endotelial (RES)), y el suministro de fármacos en respuesta al ambiente fisiológico encontrado en tejidos enfermos, tal como tumores sólidos.

35 40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Fe₂O₃.

La Figura 2 describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Fe₂O₃.

La Figura 3 describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Docetaxel.

45 La Figura 4 describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Letrozol.

La Figura 5 describe los resultados de un ensayo de citotoxicidad sobre una micela de la presente invención.

La Figura 6 describe las curvas CMC de Ng-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(L-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 21) y N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 22).

La Figura 7 describe las curvas CMC de N₃-PEG12K-b-P(L-Glu(Bzl)₃₀)-AC (Ejemplo 17) y N₃-PEG12K-b-Poli(L-Glu(Bzl)₁₅-co-D-Glu(Bzl)₁₅)-Ac (Ejemplo 18).

5 La Figura 8 describe la RMN ¹H de la solución de N₃-PEG12K-b-P(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac (Ejemplo 17) en DMSO-d₆.

La Figura 9 describe la RMN ¹H de la solución de N₃-PEG12K-b-Poli(L-Glu(Bzl)₁₅-co-D-Glu(Bzl)₁₅)-Ac (Ejemplo 18) en DMSO-d₆.

La Figura 10 describe la RMN ¹H de la solución de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(L-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 21) en DMSO-d₆.

10 La Figura 11 describe la RMN ¹H de la solución de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 22) en DMSO-d₆.

La Figura 12 describe los espectros de dicroísmo circular de N₃-PEG12K-b-P(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac (Ejemplo 17) y N₃-PEG12K-b-Poli(L-Glu(Bzl)₁₅-co-D-GlU(Bzl)₁₅)-AC (Ejemplo 18).

15 La Figura 13 describe los espectros de dicroísmo circular de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(L-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 21) y N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 22).

Descripción detallada de ciertas formas de realización de la invención

1. Descripción General:

De acuerdo con una forma de realización, la presente invención proporciona una micela que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un polí(bloque de aminoácidos) entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y un bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interno, opcionalmente un núcleo externo entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y una capa hidrofílica. Se apreciará que el bloque polimérico hidrofílico corresponde a la capa hidrofílica, el polí(bloque de aminoácidos) opcionalmente entrecruzado o que puede ser entrecruzado corresponde al núcleo exterior opcionalmente entrecruzado, y el bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo corresponde al núcleo interior.

El bloque de “polí(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo” como se describe aquí, consiste de una mezcla de enantiómeros D y L para facilitar la encapsulación de las fracciones hidrófobas. Está bien establecido que los homopolímeros y copolímeros de aminoácidos, que consisten de un único estereoisómero, pueden exhibir estructuras secundarias tales como la hélice α o la lámina β . Véase α -Aminoacid N-Carboxy-Anhydrides and

30 Related Heterocycles, H. R. Kricheldorf, Springer-Verlag, 1987. Por ejemplo, el polí(L-glutamato de bencilo) exhibe típicamente una conformación de hélice α ; sin embargo, esta estructura secundaria puede ser rota por un cambio de solvente o temperatura (véase Advances in Protein Chemistry XVI, P. Urnes y P. Doty, Academic Press, New York 1961). La estructura secundaria puede ser rota también por medio de la incorporación de aminoácidos

35 estructuralmente disímiles tales como aminoácidos que forman un lámina β (por ejemplo prolina) o a través de la incorporación de aminoácidos con una estereoquímica diferente (por ejemplo, la mezcla de estereoisómeros D y L), que resulta en polí(aminoácidos) con una conformación aleatoria en espiral. Véase Sakai, R.; Ikeda, S.; Isemura, T. Bull Chem. Soc. Japón 1969, 42, 1332 - 1336, Paolillo, L.; Temussi, P. A.; Bradbury, E. M.; Crane-Robinson, C. Biopolymers 1972, 11, 2043 - 2052, y Cho, I.; Kim, J. B.; Jung, H. J. Polymer 2003, 44, 5497 - 5500.

40 Aunque los métodos que influyen sobre la estructura secundaria de polí(aminoácidos) se conocen desde hace algún tiempo, sorprendentemente se ha descubierto que los copolímeros en bloque que poseen una conformación aleatoria en espiral son particularmente útiles para la encapsulación de moléculas hidrófobas y nanopartículas cuando se las compara con copolímeros en bloque similares que poseen un segmento helicoidal. Sin ánimo de ceñirnos a ninguna teoría en particular, se cree que los copolímeros en bloque suministrados que tienen una conformación en espiral - espiral permiten un empaquetamiento y carga eficientes de fracciones hidrófobas dentro del núcleo de la micela, mientras que las demandas estéricas de una conformación en varilla - espiral para un copolímero en bloque que contienen una hélice resulta en una encapsulación menos efectiva.

45 2. Definiciones:

Los compuestos de esta invención incluyen a aquellos descritos en forma general más arriba, y son ilustrados adicionalmente por medio de las modalidades, submodalidades, y especies divulgadas aquí. Como se las utiliza

5 aquí, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica están descritos en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora aquí por referencia.

10 Como se utiliza aquí, el término "polimerización secuencial", y las variaciones del mismo, se refieren al método en donde, después de incorporar un primer monómero (por ejemplo, NCA, lactama, o imida) dentro del polímero, formando por lo tanto un "bloque" de aminoácidos, se añade un segundo monómero (por ejemplo, NCA, lactama o imida) a la reacción para formar un segundo bloque de aminoácidos, cuyo proceso puede ser continuado en una forma similar para introducir bloques adicionales de aminoácidos en los copolímeros resultantes en múltiples bloques.

15 Como se lo utiliza aquí, el término "copolímero en múltiples bloques" se refiere a un polímero que contiene una porción de polímero sintético y dos o más porciones de polí(aminoácidos). Tales copolímeros el múltiples bloques incluyen a aquellos que tienen el formato W-X'-X", en donde W es una porción de polímero sintético y X y X' son cadenas de polí(aminoácidos) o "bloques de aminoácidos". En ciertas formas de realización, los copolímeros en múltiples bloques de la presente invención son copolímeros en triple bloque. Como se describe aquí, uno o más de los bloques de aminoácidos pueden ser "bloques mixtos", lo cual significa que estos bloques pueden contener una mezcla de monómeros de aminoácidos creando así copolímeros en múltiples bloques de la presente invención. En 20 algunas formas de realización, los copolímeros en múltiples bloques de la presente invención incluyen un bloque mixto de aminoácidos y son copolímeros en bloque cuádruple.

Como se lo utiliza aquí, el término "copolímero en triple bloque" se refiere a un polímero que contiene una porción de polímero sintético y dos porciones de polí(aminoácidos).

25 Como se lo utiliza aquí, el término "copolímero en bloque cuádruple" se refiere a un polímero que contiene una porción de polímero sintético y ya sea dos porciones de polí(aminoácidos), en donde 1 porción de polí(aminoácidos) es un bloque mixto o un polímero que contiene una porción de polímero sintético y tres porciones de polí(aminoácidos).

30 Como se lo utiliza aquí, el término "núcleo interno" como se lo aplica a una micela de la presente invención se refiere al centro de la micela formada por el bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo. De acuerdo con la presente invención, el núcleo interno no está entrecruzado. A manera de ilustración, en un polímero en tres bloques del formato W-X'-X", como se describió anteriormente, en núcleo interno corresponde al bloque X".

35 Como se lo utiliza aquí, el término "núcleo externo" como se lo aplica a una micela de la presente invención se refiere a una capa formada por el primer bloque de polí(aminoácidos). El núcleo externo está entre el núcleo interno y la capa hidrofílica. De acuerdo con la presente invención, el núcleo externo es o bien del tipo que puede ser entrecruzado o está entrecruzado. A manera de ilustración, en un polímero en triple bloque del formato W-X'-X", como se describió anteriormente, el núcleo externo corresponde al bloque X'. Se contempla que el bloque X' pueda ser un bloque mixto.

40 Como se lo utiliza aquí, los términos "cargado con fármaco" y "encapsulado", y derivados de los mismos, se usan en forma intercambiable. De acuerdo con la presente invención, una micela "cargada con fármaco" se refiere a una micela que tiene un fármaco, o un agente terapéutico, situado dentro del núcleo de la micela. Esto se denomina también como un fármaco, o un agente terapéutico que está "encapsulado" dentro de la micela.

45 Como se utiliza aquí, el término "bloque hidrofílico polimérico" se refiere a un polímero que no es un polí(aminoácido) y es de naturaleza hidrofílica. Tales polímeros hidrofílicos son bien conocidos en el arte e incluyen óxido de polietileno (también denominado polietilén glicol o PEG), y derivados del mismo, poli(N-vinil-2-pirrolidona), y derivados de la misma, poli(N-isopropilacrilamida) y derivados de la misma, poli(hidroxietil acrilato), y derivados del mismo, poli(hidroxietil metacrilato), y derivados del mismo, y polímeros de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA) y derivados de la misma.

50 Como se lo utiliza aquí, el término "polí(aminoácidos)" o "bloque de aminoácidos" se refiere a una cadena de aminoácidos enlazada en forma covalente en donde cada monómero es una unidad de aminoácido. Tales unidades de aminoácidos incluyen aminoácidos naturales y no naturales. En ciertas formas de realización, cada unidad de aminoácido del polí(bloque de aminoácidos) entrecruzado u opcionalmente que puede ser entrecruzado está en la configuración L. Tales polí(aminoácidos) incluyen a aquellos que tienen grupos funcionales adecuadamente protegidos. Por ejemplo, los monómeros de aminoácidos pueden tener fracciones hidroxilo o amino que están opcionalmente protegidas por medio de un grupo protector hidroxilo adecuado o un grupo protector amino adecuado, según sea conveniente. Tales grupos protectores hidroxilo adecuados y grupos protectores amino adecuados se

describen aquí con más detalle, más adelante. Como se lo utiliza aquí, un bloque de aminoácidos incluye uno o más monómeros de un conjunto de dos o más monómeros. En ciertas formas de realización, un bloque de aminoácidos incluye uno o más monómeros de tal manera que el bloque completo sea hidrófilo. En aún otras formas de realización, los bloques de aminoácidos de la presente invención incluyen bloques aleatorios de aminoácidos, es decir bloques que contienen una mezcla de residuos de aminoácidos.

Como se lo utiliza aquí, el término "bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L" se refiere a un bloque de polí(aminoácidos) en donde el polí(aminoácido) consiste de una mezcla de aminoácidos tanto en configuración D como L. En ciertas formas de realización, el bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L es hidrófobo. En otras formas de realización, el bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L consiste de una mezcla de aminoácidos hidrófobos en configuración D y grupos de cadena lateral de aminoácidos hidrofílicos en configuración L de tal manera que el bloque completo de polí(aminoácidos) incluido sea hidrófobo.

Los ejemplos de polí(aminoácidos) incluyen polí(bencil glutamato), polí(bencil aspartato), polí(L-leucina-co-tirosina), polí(D-leucina-co-tirosina), polí(L-fenilalanina-co-tirosina), polí(D-fenilalanina-co-tirosina), polí(L-leucina-co-ácido aspártico), polí(D-leucina-co-ácido aspártico), polí(L-fenilalanina-co-ácido aspártico), polí(D-fenilalanina-co-ácido aspártico), polí(L-bencil aspartato-co-ácido aspártico), polí(D-aspartato de bencilo-co-ácido aspártico), polí(L-bencil aspartato-co-tirosina), polí(D-bencil aspartato-co-tirosina).

Como se lo utiliza aquí, la frase "grupo de cadena lateral de aminoácido natural" se refiere al grupo de cadena lateral de cualquiera de los 20 aminoácidos de ocurrencia natural en las proteínas. Tales aminoácidos naturales incluyen a los aminoácidos hidrófobos o no polares, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, y prolina. La cisteína se clasifica algunas veces como no polar o hidrófoba y otras veces como polar. Los aminoácidos naturales también incluyen aminoácidos hidrofílicos o polares, tales como tirosina, serina, treonina, ácido aspártico (también conocido como aspartato cuando está cargado), ácido glutámico (también conocido como glutamato cuando está cargado), asparagina, y glutamina. Ciertos aminoácidos hidrofílicos o polares tienen cadenas laterales cargadas. Tales aminoácidos cargados incluyen lisina, arginina, e histidina. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que la protección de una cadena lateral de aminoácidos hidrofílica o polar puede volver a ese aminoácido no polar. Por ejemplo, un grupo hidroxilo de tirosina protegido en forma adecuada puede volver a esa tirosina no polar e hidrófoba en virtud de la protección del grupo hidroxilo.

Como se utiliza aquí, la frase "grupo de cadena lateral de aminoácido no natural" se refiere a los aminoácidos no incluidos en la lista de 20 aminoácidos de ocurrencia natural en las proteínas, como se describió anteriormente. Tales aminoácidos incluyen al isómero D de cualquiera de los 20 aminoácidos de ocurrencia natural. Los aminoácidos no naturales también incluyen homoserina, DOPA (también denominada como levodopa o 3,4-hidroxi fenilalanina), ornitina, y tiroxina. Otras cadenas laterales de aminoácidos no naturales son bien conocidas por alguien ordinariamente capacitado en el arte e incluyen cadenas laterales alifáticas no naturales. Otros aminoácidos no naturales incluyen aminoácidos modificados, incluidos aquellos que están N-alquilados, ciclizados, fosforilados, acetilados, amidados, azidilados, marcados, y similares.

Como se lo utiliza aquí, el término "tacticidad" se refiere a la estereoquímica del bloque hidrófobo de polí(aminoácidos). Un bloque de polí(aminoácidos) que consiste de un solo estereoisómero (por ejemplo todo isómero L) es denominado como "isotáctico". Un polí(aminoácido) que consiste de una incorporación aleatoria de monómeros de aminoácidos D y L se denomina como un polímero "atáctico". Un polí(aminoácido) con estereoquímica alternante (por ejemplo, DLDDL...) se denominan como un polímero "sindiotáctico". La tacticidad del polímero está descrita con más detalle en "Principles of Polymerization", 3ra Ed., G. Odian, John Wiley Sons, New York: 1991, cuyo contenido completo se incorpora aquí por referencia.

Como se la utiliza aquí la frase "extremo de la cadena del polímero vivo" se refiere al término resultante de una reacción de polimerización que mantiene la capacidad de reaccionar adicionalmente con monómero adicional o con un terminador de la polimerización.

Como se lo utiliza aquí, el término "terminación" se refiere a la unión de un grupo terminal con un extremo de la cadena del polímero por medio de la reacción de un polímero vivo con un compuesto apropiado. Alternativamente, El término "terminación" puede referirse a la unión de un grupo terminal con un extremo hidroxilo o amina, o un derivado de los mismos, de la cadena del polímero.

Como se lo utiliza aquí, el término "terminador de la polimerización" se utiliza en forma intercambiable con el término "agente de terminación de la polimerización" y se refiere a un compuesto que reacciona con un extremo de la cadena del polímero vivo para producir un polímero con un grupo terminal. Alternativamente, el término "terminador de la polimerización" puede referirse a un compuesto que reacciona con un extremo hidroxilo o amina, o un derivado de los mismos, de la cadena del polímero, para producir un polímero con un grupo terminal.

Como se lo utiliza aquí, el término "iniciador de la polimerización" se refiere a un compuesto, que reacciona con, o

cuyo anión o forma de base libre reacciona con el monómero deseado en una forma que resulta en la polimerización de ese monómero. En ciertas modalidades, el iniciador de la polimerización es el compuesto que reacciona con un óxido de alquíleno para producir un bloque de óxido de polialquíleno. En otras formas de realización, el iniciador de la polimerización es una sal de amina como se describe aquí. En ciertas formas de realización, el iniciador de la polimerización es una sal de amina de ácido trifluoroacético.

5 El término "alifático" o "grupo alifático", como se utiliza aquí, denota una fracción hidrocarbonada que puede ser de cadena recta (es decir, no ramificada), ramificada, o cíclica (incluyendo fusionada, que forma puente, y policíclica fusionada con espíro) y puede estar completamente saturada o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromática. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1 - 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1 - 10 átomos de carbono. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1 - 8 átomos de carbono. En aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1 - 6 átomos de carbono e incluso en otras formas de realización los grupos alifáticos contienen 1 - 4 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquinilo.

10 El término "heteroátomo" significa uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio. Este incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada o cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno que puede ser sustituido de un anillo heterocíclico que incluye =N- como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo, -NH- como en pirrolidinilo, o =N(R[†])- como en pirrolidinilo sustituido en N.

15 20 El término "insaturado", como se lo utiliza aquí, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

Como se utiliza aquí, el término "cadena hidrocarbonada bivalente de 1 a 12 átomos de carbono recta o ramificada, saturada o insaturada", se refiere a cadenas bivalentes de alquíleno, alquenileno y alquinileno que son rectas o ramificadas como se define aquí.

25 25 El término "arilo" utilizado solo o como parte de una fracción mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros en el anillo. El término "arilo" puede ser utilizado en forma intercambiable con el término "anillo arilo".

30 30 Como se describe aquí, los compuestos de la invención pueden contener fracciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada son reemplazados con un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado a partir de un grupo especificado, el sustituyente puede ser ya sea el mismo o uno diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente posibles. El término "estable", como se lo utiliza aquí, se refiere a compuestos que no son sustancialmente alterados cuando se los somete a condiciones que permitan su producción, supresión, y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados aquí.

40 40 Los sustituyentes monovalentes adecuados sobre un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituible" son independientemente halógeno; -(CH₂)₀₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; (CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄Ph, que puede ser sustituido con R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph que puede ser sustituido con R°; -CH=CH-Ph, que puede ser sustituido con R°; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR-, SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)NR°₂; -SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -C(O)N(O)R°₂; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°; -S(O)₂NR°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°; -N(R°)S(O)₂NR°₂; -N(R°)S(O)₂R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)₂R°; -P(O)R°₂; -OP(O)R°₂; -OP(O)(OR°); SiR°₃; (alquieno C₁₋₄ de cadena recta o ramificada)O-

45 50 N(R°)₂; o -(alquieno C₁₋₄ de cadena recta o ramificada)C(O)O-N(R°)₂, en donde cada R° puede ser sustituido como se define más abajo y es independientemente hidrógeno, un anillo alifático C₁₋₆, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado de 5 - 6 miembros, parcialmente insaturado, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con su(s) átomo(s) interviniente(s), forman un anillo de 3 - 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o un anillo arilo mono o bicíclico que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que pueden estar sustituidos como se define más adelante.

55 55

- Los sustituyentes monovalentes adecuados sobre R° (o el anillo formado tomando dos casos independientes de R° junto con sus átomos interviniéntes), son independientemente halógeno, -(CH₂)₀ - ₂R*, -(haloR*), -(CH₂)₀ - ₂OH, -(CH₂)₀ - ₂OR*, -(CH₂)₀ - ₂CH(OR*)₂; -O(haloR*), -CN, -N₃, -(CH₂)₀ - ₂C(O)R*, -(CH₂)₀ - ₂C(O)OH, -(CH₂)₀ - ₂C(O)OR*, -(CH₂)₀ - ₂SR*, -(CH₂)₀ - ₂SH, -(CH₂)₀ - ₂NH₂, -(CH₂)₀ - ₂NHR*, -(CH₂)₀ - ₂NR*, -NO₂, -SiR*₃, -OSiR*₃, C(O)SR*, -(alquileno C₁ - 4 de cadena recta o ramificada) C(O)OR*, o -SSR* en donde cada R* no está sustituido o donde precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático C₁ - 4, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀ - ₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 6 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.
- 5 10 Los sustituyentes divalentes adecuados sobre un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NMR*₂, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, =NNHS(O)₂R*, =NR*, =NOR*, =O(C(R*)₂)₂ - ₃O-, o -S(C(R*)₂)₂ - ₃S-, en donde cada caso independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático C₁ - 6 que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo no sustituido de 5 - 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están enlazados a carbonos vecinos adecuados de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR*)₂ - ₃O-, en donde cada caso independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático C₁ - 6 que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo no sustituido de 5 - 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Un sustituyente tetravalente adecuado que está enlazado a carbonos metileno vecinos sustituibles de un grupo "opcionalmente sustituido" es la agrupación hexacarbonilo dicobalto representado por
- 15 20
- cuando se lo describe con los metilenos que soporta.
- 25 Los sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de R* incluyen halógeno, -R*, -(haloR*), -OH, -OR*, O(haloR*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR*, o -NO₂, en donde cada R* no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁ - 4, CH₂Ph, -O(CH₂)₀ - ₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 6 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 30 35 Los sustituyentes adecuados sobre un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)2R[†], -S(O)2NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, o -N(R[†])S(O)2R[†]; en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, alifático C₁ - 6 que puede estar sustituido como se define más adelante, -OPh no sustituido, o un anillo no sustituido de 5 - 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R[†], junto con su(s) átomo(s) interviniéntes forman un anillo no sustituido de 3 - 12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o un anillo arilo mono o bicíclico que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 40 Los sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, -R*, (haloR*), -OH, -OR*, -O(haloR*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR*, o -NO₂, en donde cada R* no está sustituido o donde precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁ - 4, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀ - ₁Ph, o un anillo de 5 - 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.
- 45 50 Los grupos hidroxilo protegidos son bien conocidos en el arte e incluyen a aquellos descritos en forma detallada en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley Sons, 1999, que se incorpora aquí en su totalidad por referencia. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos adecuados incluyen además, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, éteres alil sulfonatos, éteres, silil éteres, alquil éteres, arilalquil éteres, y alcoxialquil éteres. Los ejemplos de ésteres adecuados incluyen formatos, acetatos, propionatos, pentanoatos, crotonatos, y benzoatos. Los ejemplos específicos de ésteres adecuados incluyen formato, benzoíl formato, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmoxiacetato, p-clorofenoxyacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetato), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-benilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato. Los ejemplos de carbonatos adecuados incluyen 9-fluorenilmétido, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsililo)etilo, 2-(fenilsulfonilo)etilo, vinilo, alilo, y p-nitrobencil carbonato. Los ejemplos de silil éteres adecuados incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsilil éter, y otros trialquilsilil éteres. Los ejemplos de alquil éteres adecuados incluyen metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, t-butilo, y alil éter, o derivados de los mismos. Los alcoxialquil éteres incluyen acetales tales como metoximetilo, metiltiometilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo, y tetrahidropiran-2-il éter. Los
- 55

ejemplos de arilalquil éteres adecuados incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, 2- y 4-picolil éteres.

Las aminas protegidas son bien conocidas en el arte e incluyen a aquellas descritas en forma detallada en Greene (1999). Las aminas monoprotegidas adecuadas incluyen además, pero no se limitan a, aralquilaminas, carbamatos,

- 5 alil aminas, amidas, y similares. Los ejemplos de fracciones amino monoprotegidas adecuadas incluyen t-butíloxycarbonilamino (-NHBOC), etíloxycarbonilamino, metíloxycarbonilamino, tricloroetíloxycarbonilamino, alíloxycarbonilamino (-NHAloc), benciloxycarbonilamino (-NHCbz), alilamino, bencilamino (-NHBr), fluorenilmethylcarbonilo (-NHFmoc), formamido, acetamido, cloroacetamido, dicloroacetamido, tricloroacetamido, fenilacetamido, trifluoroacetamido, benzamido, t-butildifenilsililo, y similares. Las aminas diprotegidas adecuadas incluyen aminas que están sustituidas con dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de aquellos descritos anteriormente como aminas monoprotegidas, e incluyen además imidas cíclicas, tales como ftalimida, maleimida, succinimida, y similares. Las aminas diprotegidas adecuadas incluyen también pirroles y similares, 2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisilolidina y similares, y azida.

- 10 15 Los aldehídos protegidos son bien conocidos en el arte e incluyen a aquellos descritos en forma detallada en Greene (1999). Los aldehídos protegidos adecuados incluyen además, pero no se limitan a, acetales acíclicos, acetales cíclicos, hidrazonas, iminas, y similares. Los ejemplos de tales grupo incluyen dimetil acetal, dietil acetal, diisopropil acetal, dibencil acetal, bis(2-nitrobencil)acetal, 1,3-dioxanos, 1,3-dioxolanos, semicarbazonas, y derivados de los mismos.

- 20 Los ácidos carboxílicos protegidos son bien conocidos en el arte e incluyen a aquellos descritos en forma detallada en Greene (1999). Los ácidos carboxílicos protegidos adecuados incluyen además, pero no se limitan a, ésteres alifáticos C₁ - 6 opcionalmente sustituidos, aril ésteres opcionalmente sustituidos, siliésteres, ésteres activados, amidas, hidracidas, y similares. Los ejemplos de tales grupos éster incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, y fenil éster, en donde cada grupo esta opcionalmente sustituido. Los ácidos carboxílicos protegidos adecuados adicionales incluyen oxazolinas y orto ésteres.

- 25 Los tioles protegidos son bien conocidos en el arte e incluyen a aquellos descritos en forma detallada en Greene (1999). Los tioles protegidos adecuados incluyen además, pero no se limitan a, disulfuros, tioéteres, siliéteres, tioésteres, tiocarbonatos, y tiocarbamatos, y similares. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, alquil tioéteres, bencilo y bencil tioéteres sustituidos, trifenilmethyl tioéteres, y tricloroetoxicarbonil tioéster, para mencionar solo unos pocos.

- 30 Una "fracción de éter corona" es el radical de un éter corona. Un éter corona es un poliéter monocíclico compuesto de unidades repetidas de -CH₂CH₂O-. Los ejemplos de éteres corona incluyen 12-corona-4, 15-corona-5, y 18-corona-6.

- 35 A menos que se establezca otra cosa, las estructuras descritas aquí también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantiómeras, diasterómeras, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de enlace doble Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiómeras, diasterómeras, y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se establezca otra cosa, las estructuras descritas aquí también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como en los experimentos de dispersión de neutrones, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Como se lo utiliza aquí, el término "fracción detectable" se usa en forma intercambiable con el término "marcador" y se relaciona con cualquier fracción capaz de ser detectada (por ejemplo, marcadores primarios y marcadores secundarios). Una "fracción detectable" o "marcador" es el radical de un compuesto detectable.

- 50 Los marcadores "primarios" incluyen fracciones que contienen radioisótopos (por ejemplo, fracciones que contienen ³²P, ³³P, ³⁵S, o ¹⁴C), marcadores de masa, y marcadores fluorescentes, y son grupos reporteros generadores de señal que pueden ser detectados sin modificaciones adicionales.

- 55 Otros marcadores primarios incluyen a aquellos útiles para tomografía de emisión de positrones incluidas las moléculas que contienen radioisótopos (por ejemplo ¹⁸F) o ligandos con metales radioactivos enlazados (por ejemplo ⁶²Cu). En otras formas de realización, los marcadores primarios son agentes de contraste para formación de imágenes de resonancia magnética tales como partículas de gadolinio, quelatos de gadolinio, u óxido de hierro (por

ejemplo Fe_3O_4 y Fe_2O_3). En forma similar, son útiles nanopartículas semiconductoras (por ejemplo seleniuro de cadmio, sulfuro de cadmio, teluro de cadmio) como marcadores fluorescentes. Otras nanopartículas metálicas (por ejemplo oro coloidal) sirven también como marcadores primarios.

Los marcadores "secundarios" incluyen fracciones tales como biotina, o antígenos de proteína, que requieren de la presencia de un segundo compuesto para producir una señal detectable. Por ejemplo, en el caso de un marcador de biotina, el segundo compuesto puede incluir conjugados de estreptavidina-enzima. En el caso de un marcador antigénico, el segundo compuesto puede incluir un conjugado de anticuerpo-enzima. Adicionalmente, ciertos grupos fluorescentes pueden actuar como marcadores secundarios por medio de transferencia de energía a otro compuesto o grupo en un proceso de transferencia de energía de resonancia fluorescente no radioactiva (FRET), provocando que el segundo compuesto o grupo genere entonces la señal que es detectada.

A menos que se indique otra cosa, las fracciones que contienen radioisótopos son opcionalmente grupos hidrocarbonados sustituidos que contienen al menos un radioisótopo. A menos que se indique otra cosa, las fracciones que contienen radioisótopos contienen de 1 - 40 átomos de carbono y un radioisótopo. En ciertas formas de realización, las fracciones que contienen radioisótopos contienen de 1 - 20 átomos de carbono y un radioisótopo.

15 Los términos "marcador fluorescente", "grupo fluorescente", "compuesto fluorescente", "colorante fluorescente", y "fluoróforo", como se los utiliza aquí, se refieren a compuestos o fracciones que absorben energía luminesca a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminesca a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de compuestos fluorescentes incluyen, pero no se limitan a: colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), colorantes AMCA, AMCA-S, BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Cumarina 343, colorantes de Cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansilo, Dapoxilo, Dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, colorantes IRD (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lisamina rodamina B, Marina Blue, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, Pireno, Rodamina B, Rodamina 6G, Rodamina Green, Rodamina Red, Rhodol Green, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfona-fluoresceína, Tetrametil-rodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

30 El término "marcador de masa" como se lo utiliza aquí se refiere a cualquier fracción que pueda ser detectada en forma única en virtud de su masa utilizando técnicas de detección por espectrometría de masas (MS). Los ejemplos de marcadores de masa incluyen marcadores de liberación de electróforos tales como Ácido N-[3-[4'-(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceronil]isonipecótico, 4'-[2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metil acetofenona, y sus derivados. La síntesis y utilidad de estos marcadores de masa está descrita en las patentes estadounidenses Nos. 4.650.750, 4.709.016, 5360.8191, 5.516.931, 5.602.273, 5.604.104, 5.610.020, y 5.650.270.

35 Otros ejemplos de marcadores de masa incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de diferente longitud y composición base, oligopéptidos, oligosacáridos, y otros polímeros sintéticos de diferente longitud y composición monomérica. También se pueden utilizar una gran variedad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un rango de masa apropiado (100 - 2000 Dalton) como marcadores de masa.

40 El término "sustrato", como se utiliza aquí se refiere a cualquier material o complejo macromolecular al cual puede unirse un grupo terminal con una función de un copolímero en bloque. Los ejemplos de sustratos comúnmente utilizados incluyen, pero no se limitan a, superficies de vidrio, superficies de sílice, superficies plásticas, superficies metálicas, superficies que contienen un recubrimiento metálico o químico, membranas (por ejemplo, nailon, polisulfona, sílice), microesferas (por ejemplo, látex, poliestireno, u otro polímero), matrices poliméricas porosas (por ejemplo, gel de poliacrilamida, polisacárido, polimetacrilato), complejos macromoleculares (por ejemplo, proteína, polisacárido).

3. Descripción de modalidades de ejemplo:

A. Copolímeros en múltiples bloques

50 Como se describe en forma general más arriba, una forma de realización de la presente invención proporciona una micela que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un polí(bloque de aminoácidos) que puede ser entrecruzado, y un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interno, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado, y una capa hidrofílica.

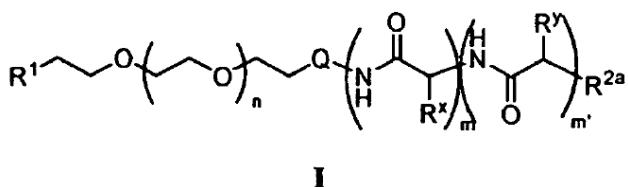
55 Los copolímeros anfíflicos en múltiples bloques, como se describe aquí, pueden ensamblarse por sí mismos en solución acuosa para formar estructuras de tamaño nano y micro. En agua, estos copolímeros anfíflicos en múltiples

5 bloques se ensamblan por medio de formación de micelas de múltiples moléculas cuando están presentes en solución por encima de la concentración crítica de micelas (CMC). Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que la porción hidrófoba de polí(aminoácidos) o "bloque" del copolímero colapsa para formar el núcleo de la micela, mientras que el bloque hidrofílico de PEG forma una corona periférica e imparte solubilidad en agua. En ciertas modalidades, los copolímeros en múltiples bloques de acuerdo con la presente invención poseen distintos segmentos hidrófobos e hidrofílicos que forman micelas. Además, estos polímeros en múltiples bloques incluyen opcionalmente un bloque de polí(aminoácidos) que contiene una función adecuada para entrecruzamiento. Se apreciará que esta función se encuentra sobre la correspondiente cadena lateral de aminoácidos.

10 En ciertas formas de realización, el bloque de PEG posee un peso molecular de aproximadamente 10.000 Da (225 unidades repetidas) y contiene al menos una sal clorhidrato de amina terminal usada para iniciar la síntesis de copolímeros en múltiples bloques de polí(aminoácidos). En otras formas de realización, el bloque de PEG posee un peso molecular de aproximadamente 12.000 Da (270 unidades repetidas) y contiene al menos una sal de ácido difluoroacético de amina terminal ("DFA") usada para iniciar la síntesis de copolímeros en múltiples bloques de polí(aminoácidos). Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que esta longitud de cadena particular de PEG imparte adecuada solubilidad en agua a las micelas y proporciona períodos de circulación *in vivo* relativamente largos.

15

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela que contiene un copolímero en múltiples bloques de fórmula I:



20 en donde:

n es 10 - 2500;

m es 0 a 1000;

m' es 2 a 1000;

R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácidos naturales o no naturales que es capaz de entrecruzamiento;

25 R^y forma un bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- o -S-;

p es 0 - 10;

30 t es 0 - 10; y

R³ es hidrógeno, -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros,

35 o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable; Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁ - 12 de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

40 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo

-

arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

5 R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)OR^4$, o $-NR^4SO_2R^4$; y

10 cada R^4 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o:

se toman dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

15 De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, como se describió anteriormente, en donde dichos compuestos tienen un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2. De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,03 hasta aproximadamente 1,15. De acuerdo con aún otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,10 hasta aproximadamente 20 1,20. De acuerdo con otras formas de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I que tienen un PDI de aproximadamente menos de 1,10.

25 Como se definió anteriormente en forma general, el grupo n de fórmula I es 10 - 2500. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, como se describió anteriormente, en donde n es aproximadamente 225. En otras formas de realización, n es aproximadamente 270. En otras formas de realización, n es aproximadamente 350. En otras formas de realización, n es aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40. En otras formas de realización, n es aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60. En otras formas de realización, n es aproximadamente 60 hasta aproximadamente 90. En aún otras formas de realización, n es aproximadamente 90 hasta aproximadamente 150. En otras formas de realización, n es 30 aproximadamente 150 hasta aproximadamente 200. En aún otras formas de realización, n es aproximadamente 200 hasta aproximadamente 250. En otras formas de realización, n es aproximadamente 300 hasta aproximadamente 375. En otras formas de realización, n es aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500. En aún otras formas de realización, n es aproximadamente 650 hasta aproximadamente 750. En ciertas formas de realización, n se 35 selecciona a partir de 50 ± 10 . En otras formas de realización, n se selecciona a partir de 80 ± 10 , 115 ± 10 , 180 ± 10 , 225 ± 10 , 275 ± 10 , 315 ± 10 , o 340 ± 10 .

40 En ciertas formas de realización, el grupo m' de fórmula I es aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500. En ciertas formas de realización, el grupo m' de fórmula I es aproximadamente 10 hasta aproximadamente 250. En otras formas de realización, m' es aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50. De acuerdo con aún otra forma de realización, m' es aproximadamente 15 hasta aproximadamente 40. En otras formas de realización, m' es aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40. De acuerdo con aún otra forma de realización, m' es 45 aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75. De acuerdo con otras modalidades, m y m' son independientemente aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100.

En algunas formas de realización, m es 0. En ciertas formas de realización, m es 5 - 50. En otras formas de realización, m es 5 - 25. En ciertas formas de realización, m' es 5 - 50. En otras formas de realización, m' es 5 - 10. En otras formas de realización, m' es 10 - 20. En ciertas formas de realización, m y m' suman aproximadamente desde 30 hasta aproximadamente 60. En aún otras formas de realización, m es 1 - 20 unidades repetidas y m' es 10 - 50 unidades repetidas.

En ciertas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es -N₃.

En otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es -CN.

50 En algunas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es hidrógeno.

En aún otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es una amina monoprotegida o una amina diprotegida.

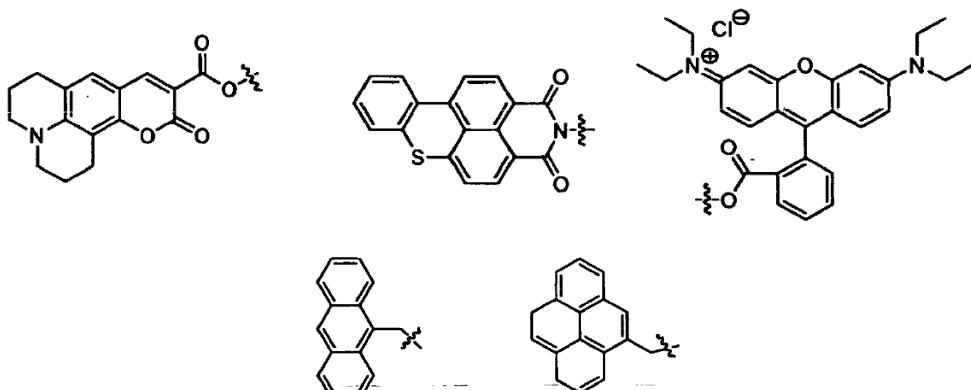
- En ciertas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo alifático opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen metilo, t-butilo, 5-norbornen-2-ilo, octan-5-ilo, acetilenilo, trimetilsililacetilenilo, triisopropilsililacetilenilo, y t-butildimethylsililacetilenilo. En algunas formas de realización, dicha fracción R³ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, dicha fracción R³ es un grupo alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido. Cuando dicha fracción R³ es un grupo alifático sustituido, los sustituyentes apropiados sobre R³ incluyen CN, N₃, trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimethylsililo, N-metil propiolamido, N-metil-4-acetilenilanilino, N-metil-4-acetilenilbenzoamido, bis-(4-etinil-bencil)-amino, dipropargilamino, di-hex-5-inil-amino, di-pent-4-inil-amino, di-but-3-inil-amino, propargiloxi, hex-5-iniloxi, pent-4-iniloxi, di-but-3-iniloxi, N-metil-propargilamino, N-metil-hex-5-inil-amino, N-metil-pent4-inilamino, N-metil-but-3-inil-amino, 2-hex-5-inildisulfanilo, 2-pent-4-inildisulfanilo, 2-but-3-inildisulfanilo y 2-propargildisulfanilo. En ciertas modalidades, el grupo R¹ es 2-(N-metil-N-(etinilcarbonil)amino)etoxi, 4-etinilbenciloxi, o 2-(4-etinilfenoxi)etoxi.
- En ciertas modalidades, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido. Cuando dicha fracción R³ es un grupo arilo sustituido, los sustituyentes apropiados sobre R³ incluyen CN, N₃, NO₂, -CH₃, -CH₂N₃, -CH=CH₂, -C=CH, Br, I, F, bis-(4-etinilbencil)-amino, dipropargilamino, di-hex-5-inil-amino, di-pent-4-inil-amino, di-but-3-inil-amino, propargiloxi, hex-5-iniloxi, pent-4-iniloxi, di-but-3-iniloxi, 2-hex-5-iniloxi-etildisulfanilo, 2-pent-4-iniloxi-etildisulfanilo, 2-but-3-iniloxi-etildisulfanilo, 2-propargiloxi-etildisulfanilo, bis-benciloxi-metilo, [1,3]dioxolan-2-ilo, y [1,3]dioxan-2-ilo.
- En otras formas de realización, la fracción R³ es un grupo arilo sustituido con un grupo amino adecuadamente protegido. De acuerdo con otro aspecto, la fracción R³ es fenilo sustituido con un grupo amino adecuadamente protegido.
- En otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo hidroxilo protegido. En ciertas formas de realización el hidroxilo protegido de la fracción R³ es un éster, carbonato, sulfonato, alil éter, éter, silil éter, alquil éter, arilalquil éter, o alcoxialquil éter. En ciertas formas de realización, el éster es un formato, acetato, propionato, pentanoato, crotonato, o benzoato. Los ejemplos de ésteres incluyen formato, benzoyl formato, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxyacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato(trimetilacetato), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-bencilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato. Los ejemplos de carbonatos incluyen 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo, y p-nitrobencil carbonato. Los ejemplos de silil éteres adecuados incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimethylsililo, t-butildifenylsililo, triisopropylsillil éter, y otros trialquilsilil éteres. Los ejemplos de alquil éteres incluyen metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, t-butilo, y alil éter, o derivados de los mismos. Los ejemplos de alcoxialquil éteres incluyen acetales tales como metoximetilo, metiltiometilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo, y tetrahidropiran-2-il éter. Los ejemplos de arilalquil éteres incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, 2- y 4-picolinil éteres.
- En ciertas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo amino mono o diprotegido. En ciertas modalidades R³ es una amina monoprotegida. En ciertas modalidades R³ es una amina monoprotegida seleccionada a partir de aralquilaminas, carbamatos, alil aminas, o amidas. Los ejemplos de fracciones amino monoprotegidas incluyen t-butiloxicarbonilamino, etiloxicarbonilamino, metiloxicarbonilamino, tricloroetiloxicarbonilamino, aliloxicarbonilamino, benciloxocarbonilamino, alilamino, bencilamino, fluorenilmetylcarbonilo, formamido, acetamido, cloroacetamido, dicloroacetamido, tricloroacetamido, fenilacetamido, trifluoroacetamido, benzamido, y t-butildifenylsillamino. En otras modalidades R³ es una amina diprotegida. Los ejemplos de aminas diprotegidas incluyen di-bencilamina, dialilamina, ftalimida, maleimida, succinimida, pirrol, 2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisilolidina, y azida. En ciertas modalidades, la fracción R³ es ftalimida. En otras modalidades, la fracción R³ es mono o dibencilamino o mono o dialilamino. En ciertas modalidades, el grupo R¹ es 2-dibencilaminoetoxi.
- En otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo aldehído protegido. En ciertas formas de realización la fracción de aldehído protegido de R³ es un acetal acíclico, un acetal cíclico, una hidrazona, o una imina. Los ejemplos de grupos R³ incluyen dimetil acetal, dietil acetal, diisopropil acetal, dibencil acetal, bis(2-nitrobencil) acetal, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, y semicarbazona. En ciertas formas de realización, R³ es un acetal acíclico o un acetal cíclico. En otras formas de realización, R³ es un acetal dibencilo.
- En aún otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo de ácido carboxílico protegido. En ciertas formas de realización, la fracción de ácido carboxílico protegido de R³ es un éster opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alifático C₁₋₆ o arilo, o un silil éster, un éster activado, una amida, o una hidrazida. Los ejemplos de tales grupos éster incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencilo, y fenil éster. En otras formas de realización, la fracción de ácido carboxílico protegido de R³ es una oxazolina o un orto éster. Los ejemplos de tales fracciones de ácido carboxílico protegido incluyen oxazolin-2-ilo y 2-metoxi-[1,3]dioxin-2-ilo. En ciertas formas de realización, el grupo R¹ es oxazolin-2-ilmetoxi o 2-oxazolin-2-il-1-propoxi.

De acuerdo con otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo tiol protegido. En ciertas formas de realización, el tiol protegido de R³ es un disulfuro, tioéter, silito tioéter, tioéster, tiocarbonato, o un tiocarbamato. Los ejemplos de tales tioles protegidos incluyen triisopropilsilito tioéter, t-butildimethylsilito tioéter, t-butil tioéter, bencil tioéter, p-metilbencil tioéter, trifenilmetil tioéter, y p-metoxifenildifenilmetil tioéter.

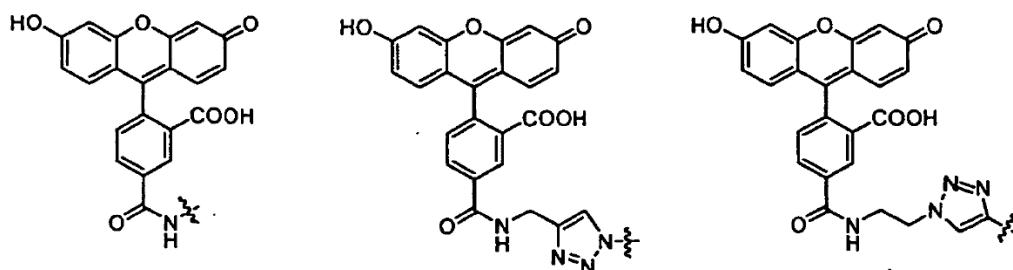
- 5 En otras formas de realización, R³ es un tioéster opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo, bencilo, o trifenilmetilo, o tricloroetoxicarbonil tioéster. En ciertas modalidades, R³ es -S-S-piridin-2-il, -S-SBn, -S-SCH₃, o -S-(p-etenilbencilo). En otras formas de realización, R³ es -S-S-piridin-2-il. En aún otras formas de realización, el grupo R¹ es 2-trifenilmetilsulfanil-etoxi.

- 10 En ciertas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un éter corona. Los ejemplos de tales éteres corona incluyen 12-corona-4, 15-corona-5, y 18-corona-6.

En aún otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es una fracción detectable. De acuerdo con un aspecto de la invención, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es una fracción fluorescente. Tales fracciones fluorescentes son bien conocidas en el arte e incluyen cumarinas, quinolonas, benzoisoquinolonas, hostasol y colorantes de Rodamina, para mencionar solo unos pocos. Los ejemplos de fracciones fluorescentes del grupo R³ de R¹ incluyen antracen-9-ilo, piren-4-ilo, 9-H-carbazol-9-ilo, el carboxilato de rodamina B, y el carboxilato de cumarina 343. En ciertas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es una fracción detectable seleccionada a partir de:



20



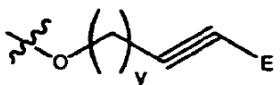
En ciertas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo adecuado para química Clic. Las reacciones Clic tienden a involucrar reactivos de alta energía ("accionados por resorte") con coordinados de reacción bien definidos, dando lugar a eventos selectivos formadores de enlaces de amplio espectro. Los ejemplos incluyen la captura nucleofílica de electrófilos de anillo forzado (epóxido, aziridinas, iones aziridinio, iones episulfonio), ciertas formas de reactividad de carbonilo (aldehídos e hidracinas o hidroxilaminas, por ejemplo), y varios tipos de reacciones de cicloadición. La cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino es una de tales reacciones. La química Clic es conocida en el arte y alguien ordinariamente capacitado en la misma se dará cuenta que ciertas fracciones R³ de la presente invención son adecuadas para química Clic.

- 25 30 Los compuestos de fórmula I que tienen fracciones R³ adecuadas para química Clic son útiles para la conjugación de tales compuestos con sistemas biológicos o macromoléculas tales como proteínas, virus, y células, para mencionar solo unos pocos. Se sabe que la reacción Clic procede en forma rápida y selectiva bajo condiciones fisiológicas. En contraste, la mayoría de las reacciones de conjugación se llevan a cabo utilizando la función de amina primaria sobre proteínas (por ejemplo, lisina o un grupo terminal de proteína). Debido a que la mayoría de las proteínas
- 35 contiene una multitud de lisinas y argininas, tal conjugación se presenta en forma descontrolada en múltiples sitios sobre la proteína. Esto es particularmente problemático cuando las lisinas o las argininas están localizadas alrededor

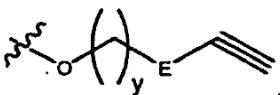
del sitio activo de una enzima o de otra biomolécula. Por lo tanto, otra forma de realización de la presente invención proporciona un método de conjugación de los grupos R¹ de un compuesto de fórmula I con una macromolécula a través de química Clic. Aún otra forma de realización de la presente invención proporciona una macromolécula conjugada con un compuesto de fórmula I a través del grupo R¹.

- 5 De acuerdo a una forma de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo que contiene azida. De acuerdo con otra forma de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es un grupo que contiene alquino. En ciertas formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I tiene una fracción alquino terminal. En otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es una fracción alquino que tiene un grupo que quita electrones. Por lo tanto, en tales formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es

10



en donde E es un grupo que quita electrones y y es 0 - 6. Tales grupos que quitan electrones son conocidos por una persona ordinariamente capacitada en el arte. En ciertas formas de realización, E es un éster. En otras formas de realización, la fracción R³ del grupo R¹ de fórmula I es



- 15 en donde E es un grupo que quita electrones, tal como un grupo -C(O)O- y y es 0 - 6.

Como se definió anteriormente en forma general, Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₂, de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas formas de realización, Q es un enlace de valencia. En otras formas de realización, Q es una cadena de alquileno C₁₋₁₂ saturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, C(O)O-, o -C(O)-, en donde -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas formas de realización, Q es -Cy- (es decir, una cadena de alquileno C₁ en donde la unidad de metileno es reemplazada por -Cy-), en donde -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, -Cy- es un grupo arilo bivalente opcionalmente sustituido. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, -Cy- es un grupo fenilo bivalente opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, -Cy- es un anillo carbocíclico saturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido. En aún otras formas de realización, -Cy- es un anillo heterocíclico saturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 - 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los ejemplos de grupos -Cy- incluyen anillos bivalentes seleccionados a partir de fenilo, piridilo, pirimidinilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o ciclopropilo.

En ciertas formas de realización, R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácido que puede ser entrecruzado. Tales grupos de cadena lateral de aminoácido que pueden ser entrecruzados incluyen tirosina, serina, cisteína, treonina, ácido aspártico (también conocido como aspartato, cuando está cargado), ácido glutámico (también conocido como glutamato, cuando está cargado), asparagina, histidina, lisina, arginina, glutamina, o un aminoácido con función bencimidazol.

Como se definió anteriormente, R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural capaz de formar entrecruzamientos. Se apreciará que una variedad de grupos funcionales de cadena lateral de aminoácido son capaces de tal entrecruzamiento, incluyendo, pero sin limitarse a, grupos carboxilato, hidroxilo, tiol, y amino. Los

ejemplos de fracciones R^x que tienen grupos funcionales capaces de formar entrecruzamientos incluyen una cadena

lateral de ácido glutámico, -CH₂C(O)OH, una cadena lateral de ácido aspártico, -CH₂CH₂C(O)OH, una cadena lateral de cisteína, -CH₂SH, una cadena lateral de serina, -CH₂OH, una cadena lateral que contiene aldehído, -CH₂C(O)H, una cadena lateral de lisina, -(CH₂)₄NH₂, una cadena lateral de arginina, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, una cadena lateral de histidina, -CH₂-imidazol-4-ilo.

Como se definió anteriormente, R^y forma un bloque de aminoácidos mixtos D, L hidrófobos. Tales grupos de cadena lateral de aminoácidos hidrófobos incluyen una cadena lateral de tirosina adecuadamente protegida, una cadena lateral de serina adecuadamente protegida, una cadena lateral de treonina adecuadamente protegida, fenilalanina, alanina, valina, leucina, triptófano, prolina, glutamatos de alquilo y bencilo, o aspartatos de alquilo y bencilo o mezclas de los mismos. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que la protección de una cadena lateral de aminoácido hidrofílico o polar puede producir ese aminoácido no polar. Por ejemplo, un grupo hidroxilo de tirosina adecuadamente protegido puede producir esa tirosina no polar e hidrófoba en virtud de la protección del grupo hidroxilo. Los grupos de protección adecuados para los grupos funcionales hidroxilo, amino, y tiol, y carboxilato de R^x y R^y son como se describe aquí.

15 En otras formas de realización, R^y consiste de una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrofílicos de tal manera que el bloque completo de polí(aminoácidos) que contiene R^y es hidrófobo y es una mezcla de aminoácidos de configuración D y L. Tales mezclas de grupos de cadena lateral de aminoácidos incluyen L-tirosina y D-leucina, L-tirosina y D-fenilalanina, L-serina y D-fenilalanina, L-ácido aspártico y D-fenilalanina, L-ácido glutámico y D-fenilalanina, L-tirosina y D-glutamato de bencilo, L-tirosina y D-aspartato de bencilo, L-serina y D-glutamato de bencilo, L-serina y D-aspartato de bencilo, L-ácido aspártico y D-glutamato de bencilo, L-ácido aspártico y D-aspartato de bencilo, L-ácido glutámico y D-glutamato de bencilo, L-ácido glutámico y D-aspartato de bencilo, L-ácido aspártico y D-leucina, y L-ácido glutámico y D-leucina. Las proporciones (D-hidrófobo con relación a L-hidrofílico) de tales combinaciones de aminoácidos pueden estar en el rango entre 5 - 95 % en moles.

20 En ciertas formas de realización, R^y consiste de una mezcla de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrófobos. Tales mezclas incluyen D-glutamato de bencilo y L-glutamato de bencilo, D-aspartato de bencilo y L-bencil aspartato, D-aspartato de bencilo y L-glutamato de bencilo, o D-glutamato de bencilo y L-bencil aspartato. Los ejemplos de compuestos se exponen más abajo.

25 Como se define más adelante en forma general, el grupo R^{2a} de fórmula I es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -NHR⁴, -N(R⁴)₂, -NHC(O)R⁴, -NR⁴C(O)R⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NHC(O)N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)NHR⁴, NR⁴C(O)N(R)₂, -NHC(O)OR⁴, -NR⁴C(O)OR⁴, -NHSO₂R⁴, o -NR⁴SO₂R⁴, en donde cada R⁴ es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno se toman junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4 - 7 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

30 En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es -NHR⁴ o -N(R⁴)₂ en donde cada R⁴ es un grupo alifático opcionalmente sustituido. Un ejemplo de un grupo R⁴ es 5-norbornen-2-il-metilo. De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, el grupo R^{2a} de fórmula I es -NHR⁴ en donde R⁴ es un grupo alifático C₁ - 6 sustituido con N₃. Los ejemplos incluyen -CH₂N₃. En algunas modalidades, R⁴ es un grupo alquilo C₁ - 6 opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etilo, piridin-2-ildisulfanilmetilo, metildisulfanilmetilo, (4-acetilenilfenil)metilo, 3-(metoxicarbonil)-prop-2-enilo, metoxicarbonilmetilo, 2-(N-metil-N-(4-acetilenilfenil)carbonilamino)-etilo, 2-ftalimidoetilo, 4-bromobencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-iodobencilo, 4-propargiloxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-(bis-4-acetilenilbencil)aminometilbencilo, 4-propargiloxi-bencilo, 4-dipropargilamino-bencilo, 4-(2-propargiloxi-etildisulfanil)bencilo, 2-propargiloxi-etilo, 2-propargildisulfanil-etilo, 4-propargiloxibutilo, 2-(N-metil-N-propargilamino)etilo, y 2-(2-dipropargilaminoetoxi)-etilo. En otras modalidades, R⁴ es un grupo alquenilo C₂ - 5 opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, crotilo, 2-propenilo, y but-3-enilo. Cuando el grupo R⁴ es un grupo alifático sustituido, los sustituyentes adecuados sobre R⁴ incluyen N₃, CN, y halógeno. En ciertas modalidades, R⁴ es -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH(OCH₃)₂, 4-(bis-benciloximetil)fenilmetilo, y similares.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el grupo R^{2a} de fórmula I es -NHR⁴ en donde R⁴ es un grupo alquinilo C₂ - 6 opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen -CC≡CH, -CH₂C≡CH, -CH₂C≡CCH₃, y CH₂CH₂C≡CH.

40 En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es -NHR⁴ en donde R⁴ es un anillo arilo de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen -Ph, -4-chlorophenyl, -4-bromophenyl, -4-nitrophenyl, -4-methoxyphenyl, -4-acetylphenyl, -4-phenylphenyl, -4-phenyl-1-phenyl, -4-phenyl-2-phenyl, -4-phenyl-3-phenyl, -4-phenyl-4-phenyl, -4-phenyl-5-phenyl, -4-phenyl-6-phenyl, -4-phenyl-7-phenyl, -4-phenyl-8-phenyl, -4-phenyl-9-phenyl, -4-phenyl-10-phenyl, -4-phenyl-11-phenyl, -4-phenyl-12-phenyl, -4-phenyl-13-phenyl, -4-phenyl-14-phenyl, -4-phenyl-15-phenyl, -4-phenyl-16-phenyl, -4-phenyl-17-phenyl, -4-phenyl-18-phenyl, -4-phenyl-19-phenyl, -4-phenyl-20-phenyl, -4-phenyl-21-phenyl, -4-phenyl-22-phenyl, -4-phenyl-23-phenyl, -4-phenyl-24-phenyl, -4-phenyl-25-phenyl, -4-phenyl-26-phenyl, -4-phenyl-27-phenyl, -4-phenyl-28-phenyl, -4-phenyl-29-phenyl, -4-phenyl-30-phenyl, -4-phenyl-31-phenyl, -4-phenyl-32-phenyl, -4-phenyl-33-phenyl, -4-phenyl-34-phenyl, -4-phenyl-35-phenyl, -4-phenyl-36-phenyl, -4-phenyl-37-phenyl, -4-phenyl-38-phenyl, -4-phenyl-39-phenyl, -4-phenyl-40-phenyl, -4-phenyl-41-phenyl, -4-phenyl-42-phenyl, -4-phenyl-43-phenyl, -4-phenyl-44-phenyl, -4-phenyl-45-phenyl, -4-phenyl-46-phenyl, -4-phenyl-47-phenyl, -4-phenyl-48-phenyl, -4-phenyl-49-phenyl, -4-phenyl-50-phenyl, -4-phenyl-51-phenyl, -4-phenyl-52-phenyl, -4-phenyl-53-phenyl, -4-phenyl-54-phenyl, -4-phenyl-55-phenyl, -4-phenyl-56-phenyl, -4-phenyl-57-phenyl, -4-phenyl-58-phenyl, -4-phenyl-59-phenyl, -4-phenyl-60-phenyl, -4-phenyl-61-phenyl, -4-phenyl-62-phenyl, -4-phenyl-63-phenyl, -4-phenyl-64-phenyl, -4-phenyl-65-phenyl, -4-phenyl-66-phenyl, -4-phenyl-67-phenyl, -4-phenyl-68-phenyl, -4-phenyl-69-phenyl, -4-phenyl-70-phenyl, -4-phenyl-71-phenyl, -4-phenyl-72-phenyl, -4-phenyl-73-phenyl, -4-phenyl-74-phenyl, -4-phenyl-75-phenyl, -4-phenyl-76-phenyl, -4-phenyl-77-phenyl, -4-phenyl-78-phenyl, -4-phenyl-79-phenyl, -4-phenyl-80-phenyl, -4-phenyl-81-phenyl, -4-phenyl-82-phenyl, -4-phenyl-83-phenyl, -4-phenyl-84-phenyl, -4-phenyl-85-phenyl, -4-phenyl-86-phenyl, -4-phenyl-87-phenyl, -4-phenyl-88-phenyl, -4-phenyl-89-phenyl, -4-phenyl-90-phenyl, -4-phenyl-91-phenyl, -4-phenyl-92-phenyl, -4-phenyl-93-phenyl, -4-phenyl-94-phenyl, -4-phenyl-95-phenyl, -4-phenyl-96-phenyl, -4-phenyl-97-phenyl, -4-phenyl-98-phenyl, -4-phenyl-99-phenyl, -4-phenyl-100-phenyl, -4-phenyl-101-phenyl, -4-phenyl-102-phenyl, -4-phenyl-103-phenyl, -4-phenyl-104-phenyl, -4-phenyl-105-phenyl, -4-phenyl-106-phenyl, -4-phenyl-107-phenyl, -4-phenyl-108-phenyl, -4-phenyl-109-phenyl, -4-phenyl-110-phenyl, -4-phenyl-111-phenyl, -4-phenyl-112-phenyl, -4-phenyl-113-phenyl, -4-phenyl-114-phenyl, -4-phenyl-115-phenyl, -4-phenyl-116-phenyl, -4-phenyl-117-phenyl, -4-phenyl-118-phenyl, -4-phenyl-119-phenyl, -4-phenyl-120-phenyl, -4-phenyl-121-phenyl, -4-phenyl-122-phenyl, -4-phenyl-123-phenyl, -4-phenyl-124-phenyl, -4-phenyl-125-phenyl, -4-phenyl-126-phenyl, -4-phenyl-127-phenyl, -4-phenyl-128-phenyl, -4-phenyl-129-phenyl, -4-phenyl-130-phenyl, -4-phenyl-131-phenyl, -4-phenyl-132-phenyl, -4-phenyl-133-phenyl, -4-phenyl-134-phenyl, -4-phenyl-135-phenyl, -4-phenyl-136-phenyl, -4-phenyl-137-phenyl, -4-phenyl-138-phenyl, -4-phenyl-139-phenyl, -4-phenyl-140-phenyl, -4-phenyl-141-phenyl, -4-phenyl-142-phenyl, -4-phenyl-143-phenyl, -4-phenyl-144-phenyl, -4-phenyl-145-phenyl, -4-phenyl-146-phenyl, -4-phenyl-147-phenyl, -4-phenyl-148-phenyl, -4-phenyl-149-phenyl, -4-phenyl-150-phenyl, -4-phenyl-151-phenyl, -4-phenyl-152-phenyl, -4-phenyl-153-phenyl, -4-phenyl-154-phenyl, -4-phenyl-155-phenyl, -4-phenyl-156-phenyl, -4-phenyl-157-phenyl, -4-phenyl-158-phenyl, -4-phenyl-159-phenyl, -4-phenyl-160-phenyl, -4-phenyl-161-phenyl, -4-phenyl-162-phenyl, -4-phenyl-163-phenyl, -4-phenyl-164-phenyl, -4-phenyl-165-phenyl, -4-phenyl-166-phenyl, -4-phenyl-167-phenyl, -4-phenyl-168-phenyl, -4-phenyl-169-phenyl, -4-phenyl-170-phenyl, -4-phenyl-171-phenyl, -4-phenyl-172-phenyl, -4-phenyl-173-phenyl, -4-phenyl-174-phenyl, -4-phenyl-175-phenyl, -4-phenyl-176-phenyl, -4-phenyl-177-phenyl, -4-phenyl-178-phenyl, -4-phenyl-179-phenyl, -4-phenyl-180-phenyl, -4-phenyl-181-phenyl, -4-phenyl-182-phenyl, -4-phenyl-183-phenyl, -4-phenyl-184-phenyl, -4-phenyl-185-phenyl, -4-phenyl-186-phenyl, -4-phenyl-187-phenyl, -4-phenyl-188-phenyl, -4-phenyl-189-phenyl, -4-phenyl-190-phenyl, -4-phenyl-191-phenyl, -4-phenyl-192-phenyl, -4-phenyl-193-phenyl, -4-phenyl-194-phenyl, -4-phenyl-195-phenyl, -4-phenyl-196-phenyl, -4-phenyl-197-phenyl, -4-phenyl-198-phenyl, -4-phenyl-199-phenyl, -4-phenyl-200-phenyl, -4-phenyl-201-phenyl, -4-phenyl-202-phenyl, -4-phenyl-203-phenyl, -4-phenyl-204-phenyl, -4-phenyl-205-phenyl, -4-phenyl-206-phenyl, -4-phenyl-207-phenyl, -4-phenyl-208-phenyl, -4-phenyl-209-phenyl, -4-phenyl-210-phenyl, -4-phenyl-211-phenyl, -4-phenyl-212-phenyl, -4-phenyl-213-phenyl, -4-phenyl-214-phenyl, -4-phenyl-215-phenyl, -4-phenyl-216-phenyl, -4-phenyl-217-phenyl, -4-phenyl-218-phenyl, -4-phenyl-219-phenyl, -4-phenyl-220-phenyl, -4-phenyl-221-phenyl, -4-phenyl-222-phenyl, -4-phenyl-223-phenyl, -4-phenyl-224-phenyl, -4-phenyl-225-phenyl, -4-phenyl-226-phenyl, -4-phenyl-227-phenyl, -4-phenyl-228-phenyl, -4-phenyl-229-phenyl, -4-phenyl-230-phenyl, -4-phenyl-231-phenyl, -4-phenyl-232-phenyl, -4-phenyl-233-phenyl, -4-phenyl-234-phenyl, -4-phenyl-235-phenyl, -4-phenyl-236-phenyl, -4-phenyl-237-phenyl, -4-phenyl-238-phenyl, -4-phenyl-239-phenyl, -4-phenyl-240-phenyl, -4-phenyl-241-phenyl, -4-phenyl-242-phenyl, -4-phenyl-243-phenyl, -4-phenyl-244-phenyl, -4-phenyl-245-phenyl, -4-phenyl-246-phenyl, -4-phenyl-247-phenyl, -4-phenyl-248-phenyl, -4-phenyl-249-phenyl, -4-phenyl-250-phenyl, -4-phenyl-251-phenyl, -4-phenyl-252-phenyl, -4-phenyl-253-phenyl, -4-phenyl-254-phenyl, -4-phenyl-255-phenyl, -4-phenyl-256-phenyl, -4-phenyl-257-phenyl, -4-phenyl-258-phenyl, -4-phenyl-259-phenyl, -4-phenyl-260-phenyl, -4-phenyl-261-phenyl, -4-phenyl-262-phenyl, -4-phenyl-263-phenyl, -4-phenyl-264-phenyl, -4-phenyl-265-phenyl, -4-phenyl-266-phenyl, -4-phenyl-267-phenyl, -4-phenyl-268-phenyl, -4-phenyl-269-phenyl, -4-phenyl-270-phenyl, -4-phenyl-271-phenyl, -4-phenyl-272-phenyl, -4-phenyl-273-phenyl, -4-phenyl-274-phenyl, -4-phenyl-275-phenyl, -4-phenyl-276-phenyl, -4-phenyl-277-phenyl, -4-phenyl-278-phenyl, -4-phenyl-279-phenyl, -4-phenyl-280-phenyl, -4-phenyl-281-phenyl, -4-phenyl-282-phenyl, -4-phenyl-283-phenyl, -4-phenyl-284-phenyl, -4-phenyl-285-phenyl, -4-phenyl-286-phenyl, -4-phenyl-287-phenyl, -4-phenyl-288-phenyl, -4-phenyl-289-phenyl, -4-phenyl-290-phenyl, -4-phenyl-291-phenyl, -4-phenyl-292-phenyl, -4-phenyl-293-phenyl, -4-phenyl-294-phenyl, -4-phenyl-295-phenyl, -4-phenyl-296-phenyl, -4-phenyl-297-phenyl, -4-phenyl-298-phenyl, -4-phenyl-299-phenyl, -4-phenyl-300-phenyl, -4-phenyl-301-phenyl, -4-phenyl-302-phenyl, -4-phenyl-303-phenyl, -4-phenyl-304-phenyl, -4-phenyl-305-phenyl, -4-phenyl-306-phenyl, -4-phenyl-307-phenyl, -4-phenyl-308-phenyl, -4-phenyl-309-phenyl, -4-phenyl-310-phenyl, -4-phenyl-311-phenyl, -4-phenyl-312-phenyl, -4-phenyl-313-phenyl, -4-phenyl-314-phenyl, -4-phenyl-315-phenyl, -4-phenyl-316-phenyl, -4-phenyl-317-phenyl, -4-phenyl-318-phenyl, -4-phenyl-319-phenyl, -4-phenyl-320-phenyl, -4-phenyl-321-phenyl, -4-phenyl-322-phenyl, -4-phenyl-323-phenyl, -4-phenyl-324-phenyl, -4-phenyl-325-phenyl, -4-phenyl-326-phenyl, -4-phenyl-327-phenyl, -4-phenyl-328-phenyl, -4-phenyl-329-phenyl, -4-phenyl-330-phenyl, -4-phenyl-331-phenyl, -4-phenyl-332-phenyl, -4-phenyl-333-phenyl, -4-phenyl-334-phenyl, -4-phenyl-335-phenyl, -4-phenyl-336-phenyl, -4-phenyl-337-phenyl, -4-phenyl-338-phenyl, -4-phenyl-339-phenyl, -4-phenyl-340-phenyl, -4-phenyl-341-phenyl, -4-phenyl-342-phenyl, -4-phenyl-343-phenyl, -4-phenyl-344-phenyl, -4-phenyl-345-phenyl, -4-phenyl-346-phenyl, -4-phenyl-347-phenyl, -4-phenyl-348-phenyl, -4-phenyl-349-phenyl, -4-phenyl-350-phenyl, -4-phenyl-351-phenyl, -4-phenyl-352-phenyl, -4-phenyl-353-phenyl, -4-phenyl-354-phenyl, -4-phenyl-355-phenyl, -4-phenyl-356-phenyl, -4-phenyl-357-phenyl, -4-phenyl-358-phenyl, -4-phenyl-359-phenyl, -4-phenyl-360-phenyl, -4-phenyl-361-phenyl, -4-phenyl-362-phenyl, -4-phenyl-363-phenyl, -4-phenyl-364-phenyl, -4-phenyl-365-phenyl, -4-phenyl-366-phenyl, -4-phenyl-367-phenyl, -4-phenyl-368-phenyl, -4-phenyl-369-phenyl, -4-phenyl-370-phenyl, -4-phenyl-371-phenyl, -4-phenyl-372-phenyl, -4-phenyl-373-phenyl, -4-phenyl-374-phenyl, -4-phenyl-375-phenyl, -4-phenyl-376-phenyl, -4-phenyl-377-phenyl, -4-phenyl-378-phenyl, -4-phenyl-379-phenyl, -4-phenyl-380-phenyl, -4-phenyl-381-phenyl, -4-phenyl-382-phenyl, -4-phenyl-383-phenyl, -4-phenyl-384-phenyl, -4-phenyl-385-phenyl, -4-phenyl-386-phenyl, -4-phenyl-387-phenyl, -4-phenyl-388-phenyl, -4-phenyl-389-phenyl, -4-phenyl-390-phenyl, -4-phenyl-391-phenyl, -4-phenyl-392-phenyl, -4-phenyl-393-phenyl, -4-phenyl-394-phenyl, -4-phenyl-395-phenyl, -4-phenyl-396-phenyl, -4-phenyl-397-phenyl, -4-phenyl-398-phenyl, -4-phenyl-399-phenyl, -4-phenyl-400-phenyl, -4-phenyl-401-phenyl, -4-phenyl-402-phenyl, -4-phenyl-403-phenyl, -4-phenyl-404-phenyl, -4-phenyl-405-phenyl, -4-phenyl-406-phenyl, -4-phenyl-407-phenyl, -4-phenyl-408-phenyl, -4-phenyl-409-phenyl, -4-phenyl-410-phenyl, -4-phenyl-411-phenyl, -4-phenyl-412-phenyl, -4-phenyl-413-phenyl, -4-phenyl-414-phenyl, -4-phenyl-415-phenyl, -4-phenyl-416-phenyl, -4-phenyl-417-phenyl, -4-phenyl-418-phenyl, -4-phenyl-419-phenyl, -4-phenyl-420-phenyl, -4-phenyl-421-phenyl, -4-phenyl-422-phenyl, -4-phenyl-423-phenyl, -4-phenyl-424-phenyl, -4-phenyl-425-phenyl, -4-phenyl-426-phenyl, -4-phenyl-427-phenyl, -4-phenyl-428-phenyl, -4-phenyl-429-phenyl, -4-phenyl-430-phenyl, -4-phenyl-431-phenyl, -4-phenyl-432-phenyl, -4-phenyl-433-phenyl, -4-phenyl-434-phenyl, -4-phenyl-435-phenyl, -4-phenyl-436-phenyl, -4-phenyl-437-phenyl, -4-phenyl-438-phenyl, -4-phenyl-439-phenyl, -4-phenyl-440-phenyl, -4-phenyl-441-phenyl, -4-phenyl-442-phenyl, -4-phenyl-443-phenyl, -4-phenyl-444-phenyl, -4-phenyl-445-phenyl, -4-phenyl-446-phenyl, -4-phenyl-447-phenyl, -4-phenyl-448-phenyl, -4-phenyl-449-phenyl, -4-phenyl-450-phenyl, -4-phenyl-451-phenyl, -4-phenyl-452-phenyl, -4-phenyl-453-phenyl, -4-phenyl-454-phenyl, -4-phenyl-455-phenyl, -4-phenyl-456-phenyl, -4-phenyl-457-phenyl, -4-phenyl-458-phenyl, -4-phenyl-459-phenyl, -4-phenyl-460-phenyl, -4-phenyl-461-phenyl, -4-phenyl-462-phenyl, -4-phenyl-463-phenyl, -4-phenyl-464-phenyl, -4-phenyl-465-phenyl, -4-phenyl-466-phenyl, -4-phenyl-467-phenyl, -4-phenyl-468-phenyl, -4-phenyl-469-phenyl, -4-phenyl-470-phenyl, -4-phenyl-471-phenyl, -4-phenyl-472-phenyl, -4-phenyl-473-phenyl, -4-phenyl-474-phenyl, -4-phenyl-475-phenyl, -4-phenyl-476-phenyl, -4-phenyl-477-phenyl, -4-phenyl-478-phenyl, -4-phenyl-479-phenyl, -4-phenyl-480-phenyl, -4-phenyl-481-phenyl, -4-phenyl-482-phenyl, -4-phenyl-483-phenyl, -4-phenyl-484-phenyl, -4-phenyl-485-phenyl, -4-phenyl-486-phenyl, -4-phenyl-487-phenyl, -4-phenyl-488-phenyl, -4-phenyl-489-phenyl, -4-phenyl-490-phenyl, -4-phenyl-491-phenyl, -4-phenyl-492-phenyl, -4-phenyl-493-phenyl, -4-phenyl-494-phenyl, -4-phenyl-495-phenyl, -4-phenyl-496-phenyl, -4-phenyl-497-phenyl, -4-phenyl-498-phenyl, -4-phenyl-499-phenyl, -4-phenyl-500-phenyl, -4-phenyl-501-phenyl, -4-phenyl-502-phenyl, -4-phenyl-503-phenyl, -4-phenyl-504-phenyl, -4-phenyl-505-phenyl, -4-phenyl-506-phenyl, -4-phenyl-507-phenyl, -4-phenyl-508-phenyl, -4-phenyl-509-phenyl, -4-phenyl-510-phenyl, -4-phenyl-511-phenyl, -4-phenyl-512-phenyl, -4-phenyl-513-phenyl, -4-phenyl-514-phenyl, -4-phenyl-515-phenyl, -4-phenyl-516-phenyl, -4-phenyl-517-phenyl, -4-phenyl-518-phenyl, -4-phenyl-519-phenyl, -4-phenyl-520-phenyl, -4-phenyl-521-phenyl, -4-phenyl-522-phenyl, -4-phenyl-523-phenyl, -4-phenyl-524-phenyl, -4-phenyl-525-phenyl, -4-phenyl-526-phenyl, -4-phenyl-527-phenyl, -4-phenyl-528-phenyl, -4-phenyl-529-phenyl, -4-phenyl-530-phenyl, -4-phenyl-531-phenyl, -4-phenyl-532-phenyl, -4-phenyl-533-phenyl, -4-phenyl-534-phenyl, -4-phenyl-535-phenyl, -4-phenyl-536-phenyl, -4-phenyl-537-phenyl, -4-phenyl-538-phenyl, -4-phenyl-539-phenyl, -4-phenyl-540-phenyl, -4-phenyl-541-phenyl, -4-phenyl-542-phenyl, -4-phenyl-543-phenyl, -4-phenyl-544-phenyl, -4-phenyl-545-phenyl, -4-phenyl-546-phenyl, -4-phenyl-547-phenyl, -4-phenyl-548-phenyl, -4-phenyl-549-phenyl, -4-phenyl-550-phenyl, -4-phenyl-551-phenyl, -4-phenyl-552-phenyl, -4-phenyl-553-phenyl, -4-phenyl-554-phenyl, -4-phenyl-555-phenyl, -4-phenyl-556-phenyl, -4-phenyl-557-phenyl, -4-phenyl-558-phenyl, -4-phenyl-559-phenyl, -4-phenyl-560-phenyl, -4-phenyl-561-phenyl, -4-phenyl-562-phenyl, -4-phenyl-563-phenyl, -4-phenyl-564-phenyl, -4-phenyl-565-phenyl, -4-phenyl-566-phenyl, -4-phenyl-567-phenyl, -4-phenyl-568-phenyl, -4-phenyl-569-phenyl, -4-phenyl-570-phenyl, -4-phenyl-571-phenyl, -4-phenyl-572-phenyl, -4-phenyl-573-phenyl, -4-phenyl-574-phenyl, -4-phenyl-575-phenyl, -4-phenyl-576-phenyl, -4-phenyl-577-phenyl, -4-phenyl-578-phenyl, -4-phenyl-579-phenyl, -4-phenyl-580-phenyl, -4-phenyl-581-phenyl, -4-phenyl-582-phenyl, -4-phenyl-583-phenyl, -4-phenyl-584-phenyl, -4-phenyl-585-phenyl, -4-phenyl-586-phenyl, -4-phenyl-587-phenyl, -4-phenyl-588-phenyl, -4-phenyl-589-phenyl, -4-phenyl-590-phenyl, -4-phenyl-591-phenyl, -4-phenyl-592-phenyl, -4-phenyl-593-phenyl, -4-phenyl-594-phenyl, -4-phenyl-595-phenyl, -4-phenyl-596-phenyl, -4-phenyl-597-phenyl, -4-phenyl-598-phenyl, -4-phenyl-599-phenyl, -4-phenyl-600-phenyl, -4-phenyl-601-phenyl, -4-phenyl-602-phenyl, -4-phenyl-603-phenyl, -4-phenyl-604-phenyl, -4-phenyl-605-phenyl, -4-phenyl-606-phenyl, -4-phenyl-607-phenyl, -4-phenyl-608-phenyl, -4-phenyl-609-phenyl, -4-phenyl-610-phenyl, -4-phenyl-611-phenyl, -4-phenyl-612-phenyl, -4-phenyl-613-phenyl, -4-phenyl-614-phenyl, -4-phenyl-615-phenyl, -4-phenyl-616-phenyl, -4-phenyl-617-phenyl, -4-phenyl-618-phenyl, -4-phenyl-619-phenyl, -4-phenyl-620-phenyl, -4-phenyl-621-phenyl, -4-phenyl-622-phenyl, -4-phenyl-623-phenyl, -4-phenyl-624-phenyl, -4-phenyl-625-phenyl, -4-phenyl-626-phenyl, -4-phenyl-627-phenyl, -4-phenyl-628-phenyl, -4-phenyl-629-phenyl, -4-phenyl-630-phenyl, -4-phenyl-631-phenyl, -4-phenyl-632-phenyl, -4-phenyl-633-phenyl, -4-phenyl-634-phenyl, -4-phenyl-635-phenyl, -4-phenyl-636-phenyl, -4-phenyl-637-phenyl, -4-phenyl-638-phenyl, -4-phenyl-639-phenyl, -4-phenyl-640-phenyl, -4-phenyl-641-phenyl, -4-phenyl-642-phenyl, -4-phen

sustituido. Los ejemplos incluyen fenilo, 4-t-butoxicarbonilaminofenilo, 4-azidometilfenilo, 4-propargiloxifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo. En ciertas formas de realización, R^{2a} es 4-t-butoxicarbonilaminofenilamino, 4-azidometilfenilamino, o 4-propargiloxifenilamino.

- 5 En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es -NHR⁴ en donde R⁴ es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados sobre el anillo fenilo R⁴ incluyen halógeno; -(CH₂)₀₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄Ph, que puede ser sustituido con R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph que puede ser sustituido con R°; -CH=CH-Ph, que puede ser sustituido con R°; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR-, SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)SR°; -SC(S)SR°, -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -C(O)N(R°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)R°₂R°; -S(O)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°; -N(R°)S(O)NR°₂; -N(R°)S(O)R°₂; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)R°₂; -P(O)R°₂; -OP(O)R°₂; SiR°₃; en donde cada caso de R° es como se define aquí más arriba. En otras formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es -NHR⁴ en donde R⁴ es fenilo sustituido con uno o más grupos alifáticos C₁₋₅ opcionalmente sustituidos. En aún otras formas de realización, R⁴ es fenilo sustituido con vinilo, alilo, acetilenilo, -CH₂N₃, CH₂CH₂N₃, -CH₂C≡CCH₃, o -CH₂C≡CH.
- 10
- 15

En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es -NHR⁴ en donde R⁴ es fenilo sustituido con N₃, N(R°)₂, CO₂R°, o C(O)R° en donde cada R° es independientemente como se define aquí más arriba.

- 20 En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es -N(R⁴)₂ en donde cada R⁴ es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alifático, fenilo, naftilo, un anillo arilo de 5 - 6 miembros que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo arilo bicíclico de 8 - 10 miembros que tiene 1 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable.

- 25 En otras formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es -N(R⁴)₂ en donde los dos grupos R⁴ se toman junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado de 4 - 7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre. De acuerdo con otra forma de realización, los dos grupos R⁴ se toman juntos para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 - 6 miembros que tiene un nitrógeno en donde dicho anillo está sustituido con uno o dos grupos oxo. Tales grupos R^{2a} incluyen, pero no se limitan a, ftalimida, maleimida y succinimida.

- 30 En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es un grupo amino mono o diprotegido. En ciertas formas de realización R^{2a} es una amina monoprotegida. En ciertas modalidades R^{2a} es una amina monoprotegida seleccionada a partir de aralquilaminas, carbamatos, alil aminas, o amidas. Los ejemplos de fracciones amino monoprotegidas incluyen t-butiloxicarbonilamino, etiloxicarbonilamino, metiloxicarbonilamino, tricloroetiloxicarbonilamino, alilioxicarbonilamino, benciloxocarbonilamino, alilamino, bencilamino, fluorenilmetylcarbonilo, formamido, acetamido, cloroacetamido, dicloroacetamido, tricloroacetamido, fenilacetamido, trifluoroacetamido, benzamido, y t-butildifensilsililamino. En otras modalidades R^{2a} es una amina diprotegida. Los ejemplos de fracciones amino diprotegidas incluyen di-bencilamino, dialilamino, ftalimido, maleimido, succinimido, pirrolo, 2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisilolidino, y azido. En ciertas modalidades, la fracción R^{2a} es ftalimido. En otras modalidades, la fracción R^{2a} es mono o dibencilamino o mono o dialilamino.
- 35

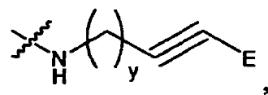
- 40 En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I incluye un grupo adecuado para química Clic. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que ciertos grupos R^{2a} de la presente invención son adecuados para química Clic.

- 45 Los compuestos de fórmula I que tienen grupos R^{2a} que contienen grupos adecuados para química Clic son útiles para la conjugación de dichos compuestos con sistemas biológicos tales como proteínas, virus, y células, para mencionar solo unos pocos. Después de la conjugación con una biomolécula, fármaco, célula, sustrato, o similar, la función del otro grupo terminal, correspondiente a la fracción R¹ de fórmula I, puede ser utilizada para unir grupos objetivo para el suministro específico a células incluyendo, pero sin limitarse a, colorantes fluorescentes, uniones covalentes a superficies, y la incorporación en hidrogeles. Por lo tanto, otra forma de realización de la presente invención proporciona un método de conjugación del grupo R^{2a} de un compuesto de fórmula I con un colorante fluorescente, fármaco de molécula pequeña, o macromolécula a través de química Clic. Aún otra forma de realización de la presente invención proporciona una macromolécula conjugada con un compuesto de fórmula I a través del grupo R^{2a}.
- 50

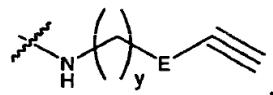
- 55 De acuerdo a una forma de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es un grupo que contiene azida. De acuerdo a otra forma de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es un grupo que contiene alquieno.

En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de formula I tiene una fracción alquino terminal. En otras formas de

realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es una fracción que contiene alquino que tiene un grupo que quita electrones. Por lo tanto, en tales formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es

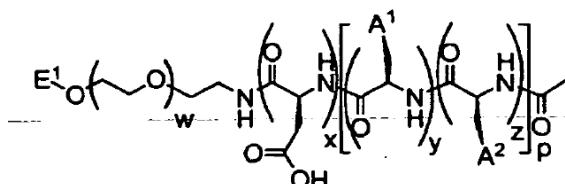


- 5 en donde E es un grupo que quita electrones y y es 0 - 6. Tales grupos que quitan electrones son conocidos por alguien ordinariamente capacitado en el arte. En ciertas formas de realización, E es un éster. En otras formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I es



en donde E es un grupo que quita electrones, tal como un grupo -C(O)O- y y es 0 - 6.

La Tabla 1 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:



10

en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z

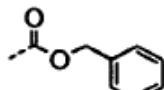
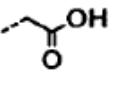
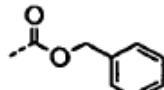
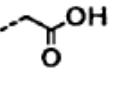
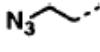
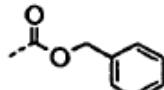
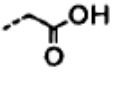
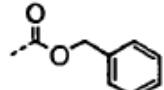
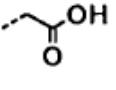
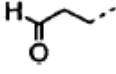
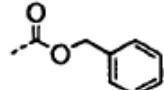
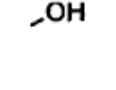
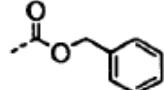
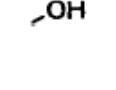
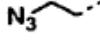
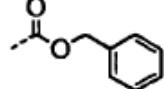
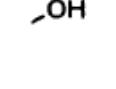
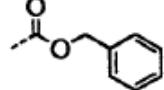
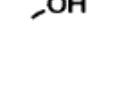
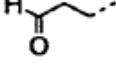
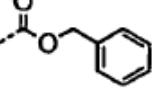
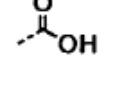
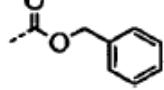
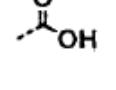
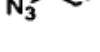
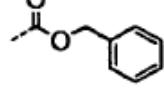
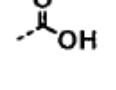
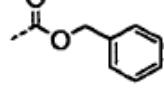
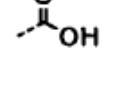
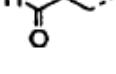
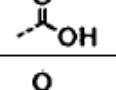
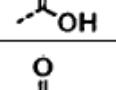
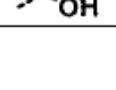
Tabla 1

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
11		-OH	H ₂ N~
12		-OH	H~C(=O)-
13			
14			H ₂ N~
15			H ₂ N~
16			H~C(=O)-
17			
18			H ₂ N~
19			H ₂ N~
20			H~C(=O)-
21		-OH	
22		-OH	H ₂ N~
23		-OH	H ₂ N~
24		-OH	H~C(=O)-
25			
26			H ₂ N~
27			H ₂ N~
28			H~C(=O)-

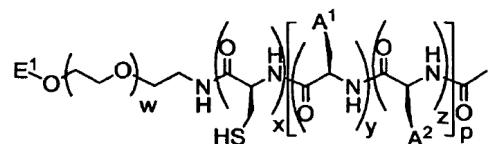
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

La Tabla 2 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

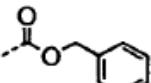
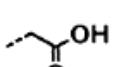
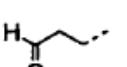
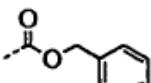
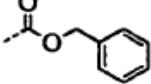
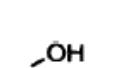
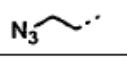
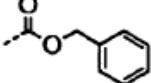
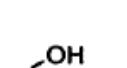
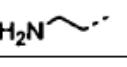
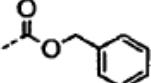
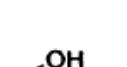
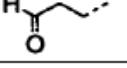
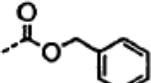
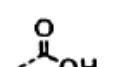
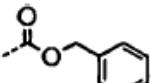
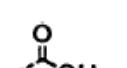
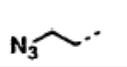
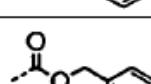
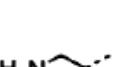
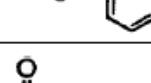
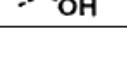
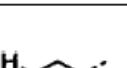
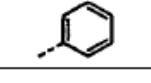
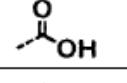
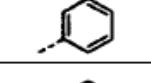
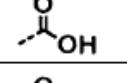
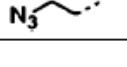
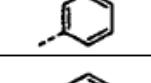
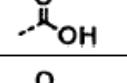
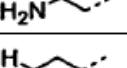
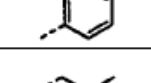
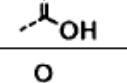
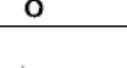
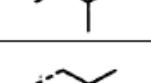
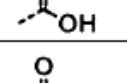
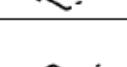
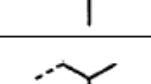
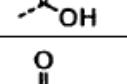
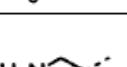
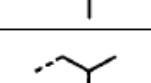
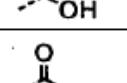
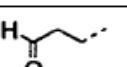
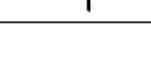
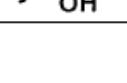
Tabla 2

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			

(continuación)

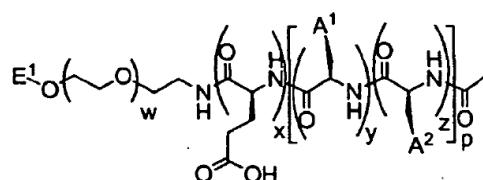
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			

La Tabla 3 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:

5



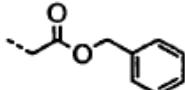
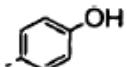
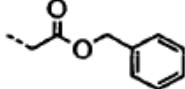
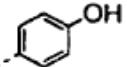
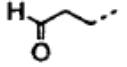
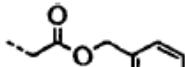
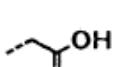
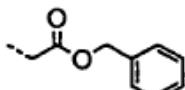
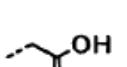
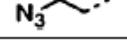
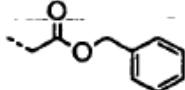
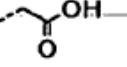
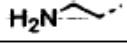
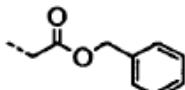
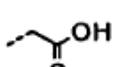
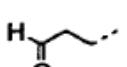
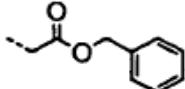
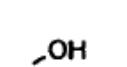
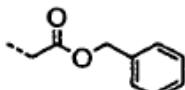
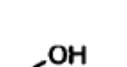
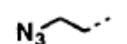
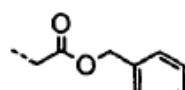
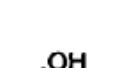
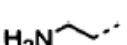
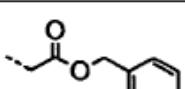
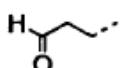
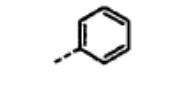
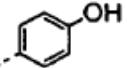
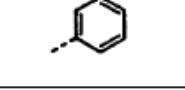
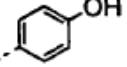
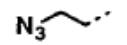
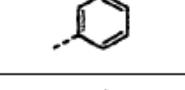
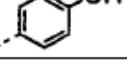
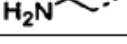
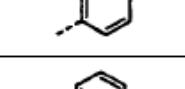
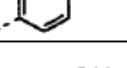
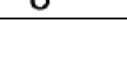
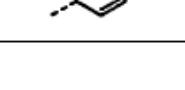
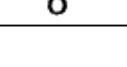
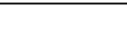
en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

10

Tabla 3

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
121			
122			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			

(continuación)

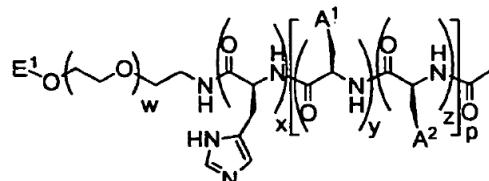
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
154		-OH	N ₃ ~
155		-OH	H ₂ N~
156		-OH	H~C(=O)~
157		-COOH	≡C~
158		-COOH	N ₃ ~
159		-COOH	H ₂ N~
160		-COOH	H~C(=O)~
161		-COOH	≡C~
162		-COOH	N ₃ ~
163		-COOH	H ₂ N~
164		-COOH	H~C(=O)~
165		-COOH	≡C~
166		-COOH	N ₃ ~
167		-COOH	H ₂ N~
168		-COOH	H~C(=O)~
169			≡C~
170			N ₃ ~

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
171			
172			
173			
174			
175			
176			
177			
178			
179			
180			

La Tabla 4 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

10

Tabla 4

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
181			
182			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
183			
184			
185			
186			
187			
188			
189			
190			
191			
192			
193			
194			
195			
196			
197			
198			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			
212			
213			
214			

(continuación)

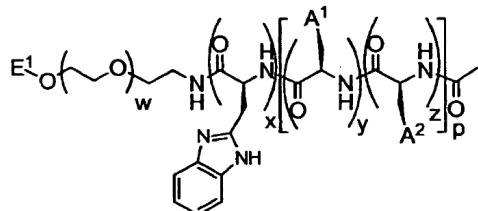
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
215		-OH	H ₂ N~
216		-OH	H~C(=O)-
217		-COOH	~C≡C-
218		-COOH	N ₃ ~
219		-COOH	H ₂ N~
220		-COOH	H~C(=O)-
221		-COOH	~C≡C-
222		-COOH	N ₃ ~
223		-COOH	H ₂ N~
224		-COOH	H~C(=O)-
225		-COOH	~C≡C-
226		-COOH	N ₃ ~
227		-COOH	H ₂ N~
228		-COOH	H~C(=O)-
229		-C ₆ H ₅ OH	~C≡C-
230		-C ₆ H ₅ OH	N ₃ ~
231		-C ₆ H ₅ OH	H ₂ N~

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

La Tabla 5 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

10

Tabla 5

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
241			
242			
243			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			
256			
257			
258			
259			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			
273			
274			
275			

(continuación)

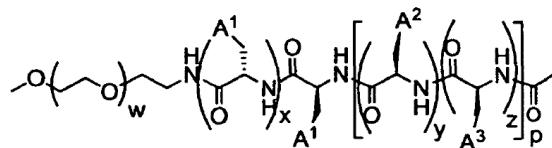
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

La Tabla 6 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

10

Tabla 6

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
301			
302			
303			
304			
305			
306			

15

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			
316			
317			
318			
319			
320			
321			
322			

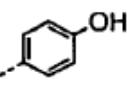
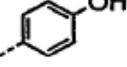
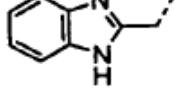
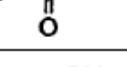
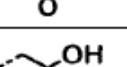
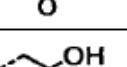
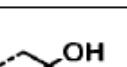
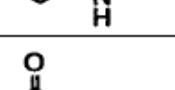
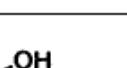
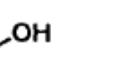
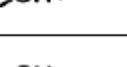
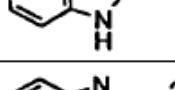
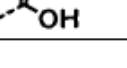
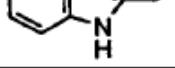
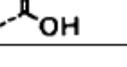
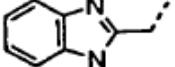
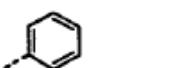
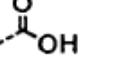
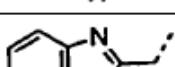
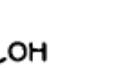
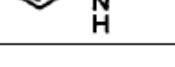
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
323			
324			
325			
326			
327			
328			
329			
330			
331			
332			
333			
334			
335			
336			
337			
338			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
339			
340			
341			
342			
343			
344			
345			
346			
347			
348			
349			
350			
351			
352			
353			
354			
355			

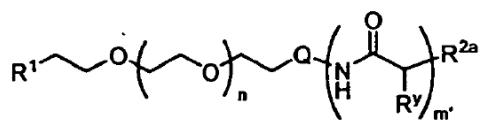
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
356	-SH		
357			
358			
359			
360			
361	-SH		
362			
363			
364			
365			
366	-SH		
367			
368			
369			
370			
371			
372			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
373			
374			
375			
376			
377			
378			
379			
380			

- 5 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela que incluye un copolímero en múltiples bloques de fórmula I, en donde m es 0 formando por lo tanto un compuesto de fórmula I-a:

**I-a**

en donde:

10

n es 10 - 2500;

m' es 2 a 1000;

R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

15

Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- o -S-;

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

20

R³ es hidrógeno, -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable;

5 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁ - 12 de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)-, -SO-, -SO₂, -NHSO₂, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

10 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

15 R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

cada R⁴ es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos

20 independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o:

se toman dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo

25 saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

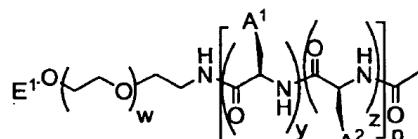
en donde cada R¹, n, m, R^y, y R^{2a}, es como se describe aquí en forma individual y en combinación.

De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-a, como se describió anteriormente, en donde dichos compuestos tienen un índice de polidispersidad ("PDI") de

30 aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2. De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-a, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,03 hasta aproximadamente 1,15. De acuerdo con aún otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I-a, como se describió anteriormente, en

35 donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,10 hasta aproximadamente 1,20. De acuerdo con otras formas de realización, la presente invención proporcionan compuestos de fórmula I-a que tienen un PDI de aproximadamente menos de 1,10.

La Tabla 7 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:



40

en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

Tabla 7

Compuesto	E¹	A¹	A²
381	H ₃ C-		
382			
383	H ₂ N-		
384	N ₃ -		

45

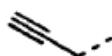
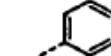
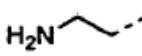
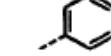
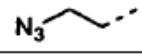
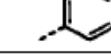
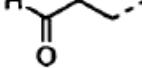
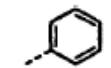
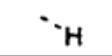
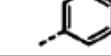
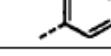
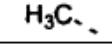
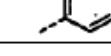
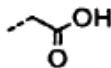
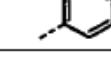
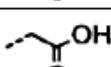
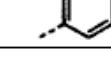
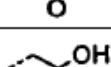
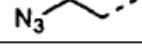
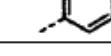
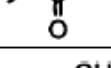
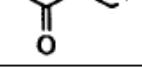
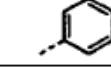
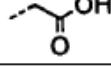
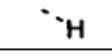
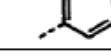
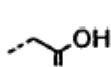
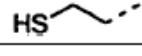
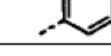
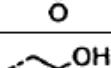
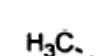
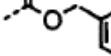
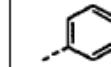
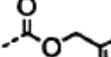
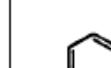
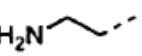
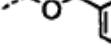
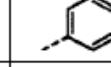
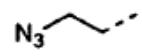
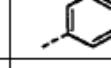
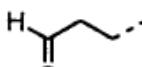
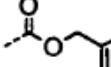
(continuación)

Compuesto	E1 I	A1	A2
385			
386			
387			
388			
381			
382			
383			
384			
385			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
394			
395			
396			

(continuación)

Compuesto	E ¹ I	A ¹	A ²
397	<chem>N#Cc</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
398	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
399	<chem>CC</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
400	<chem>CS</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
401	<chem>CCc</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
402	<chem>CCC#C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
403	<chem>CCN</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
404	<chem>N#Cc</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
405	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
406	<chem>CC</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
407	<chem>CS</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
408	<chem>CCc</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
409	<chem>CCC#C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
410	<chem>CCN</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
411	<chem>N#Cc</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
412	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
413	<chem>CC</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
414	<chem>CS</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
415	<chem>CCc</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>

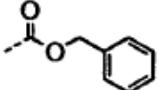
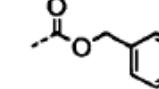
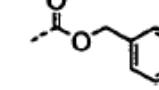
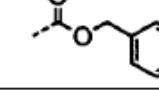
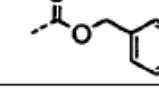
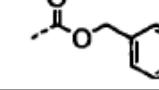
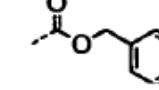
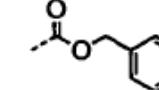
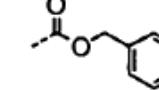
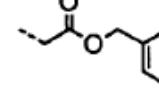
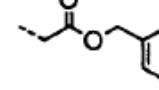
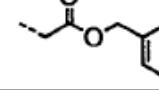
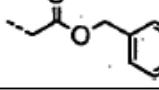
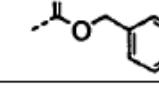
(continuación)

Compuesto	E ¹ I	A ¹	A ²
416			-OH
417			-OH
418			-OH
419			-OH
420			-OH
421			-OH
422			
423			
424			
425			
426			
427			
428			
429			
430			
431			
432			
433			

(continuación)

Compuesto	E ¹ I	A ¹	A ²
434	-H		
435	HS-		
436	H ₃ C-		
437	-C≡C-		
438	H ₂ N-		
439	N ₃ -		
440	-CH=O		
441	-H		
442	HS-		
443	H ₃ C-		
444	-C≡C-		
445	H ₂ N-		
446	N ₃ -		
447	-CH=O		

(continuación)

Compuesto	E1 I	A ¹	A ²
448	-H		-OH
449	HS-		-OH
450	H ₃ C-		-CH ₂ COOH
451	≡C-		-CH ₂ COOH
452	H ₂ N-		-CH ₂ COOH
453	N ₃ -		-CH ₂ COOH
454	H-C(=O)-		-CH ₂ COOH
455	-H		-CH ₂ COOH
456	HS-		-CH ₂ COOH
457	H ₃ C-		-C ₆ H ₅ OH
458	≡C-		-C ₆ H ₅ OH
459	H ₂ N-		-C ₆ H ₅ OH
460	N ₃ -		-C ₆ H ₅ OH
461	H-C(=O)-		-C ₆ H ₅ OH

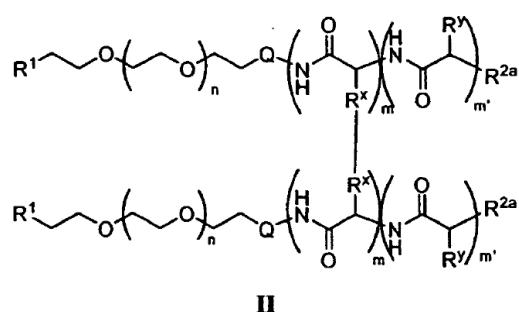
(continuación)

Compuesto	E1 I	A1	A2
462	-H	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1O</chem>
463	HS-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1O</chem>
464	H ₃ C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
465	C≡C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
466	H ₂ N-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
467	N ₃ -	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
468	CH=O	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
469	-H	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
470	HS-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
471	H ₃ C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
472	C≡C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
473	H ₂ N-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
474	N ₃ -	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
475	CH=O	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>

(continuación)

Compuesto	E1 I	A ¹	A ²
476	-H		-OH
477	HS-		-OH
478	H ₃ C-		-CH ₂ COOH
479	-C≡C-		-CH ₂ CH(CO)OH
480	H ₂ N-		-CH ₂ CH(CO)OH
481	N ₃ -		-CH ₂ CH(CO)OH
482	-CHO-		-CH ₂ CH(CO)OH
483	-H		-CH ₂ CH(CO)OH
484	HS-		-CH ₂ CH(CO)OH

5 En otras formas de realización, la presente invención proporciona una micela que comprende un copolímero de múltiples bloques de fórmula II:



en donde:

n es 10 - 2500;

m es 1 a 1000;

m' es 2 a 1000;

R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácidos naturales o no naturales entrecruzado;

R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

5 Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- o -S-;

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

10 R³ es -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable;

15 15 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁ - 12 de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

20 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

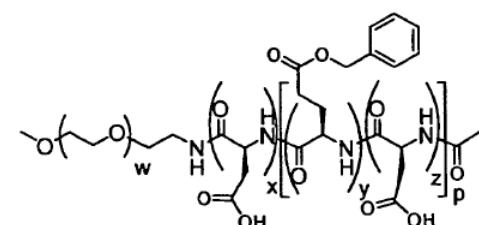
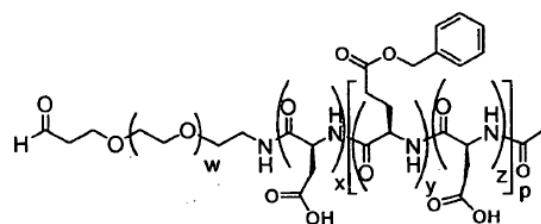
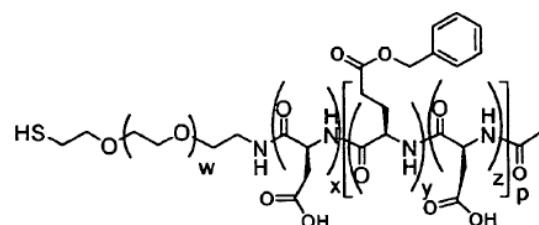
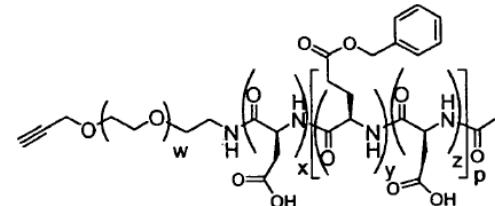
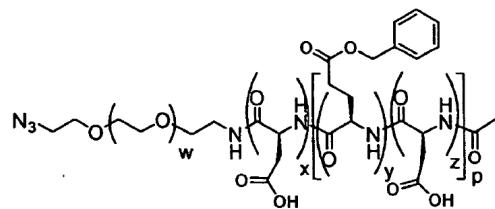
25 25 cada R⁴ es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o:

30 30 se toman dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

en donde cada R¹, n, m, m', R^x, R^y, y R^{2a}, es como se describe aquí en forma individual y en combinación.

35 De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II, como se describió anteriormente, en donde dichos compuestos tienen un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2. De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,03 hasta aproximadamente 1,15. De acuerdo con aún otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,10 hasta aproximadamente 1,20. De acuerdo con otras formas de realización, la presente invención proporcionan compuestos de fórmula II que tienen un PDI de aproximadamente menos de 1,10.

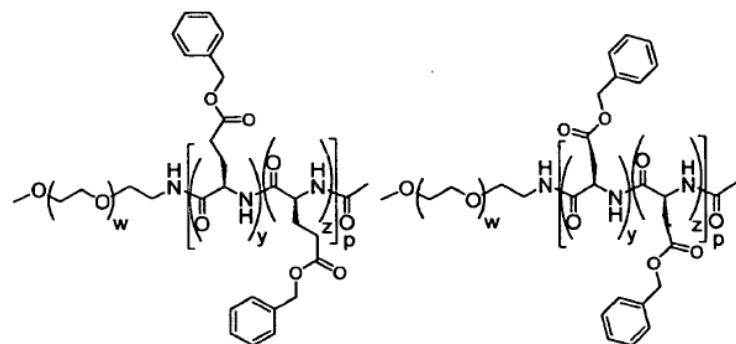
En ciertas formas de realización, la presente invención provee un compuesto seleccionado a partir de

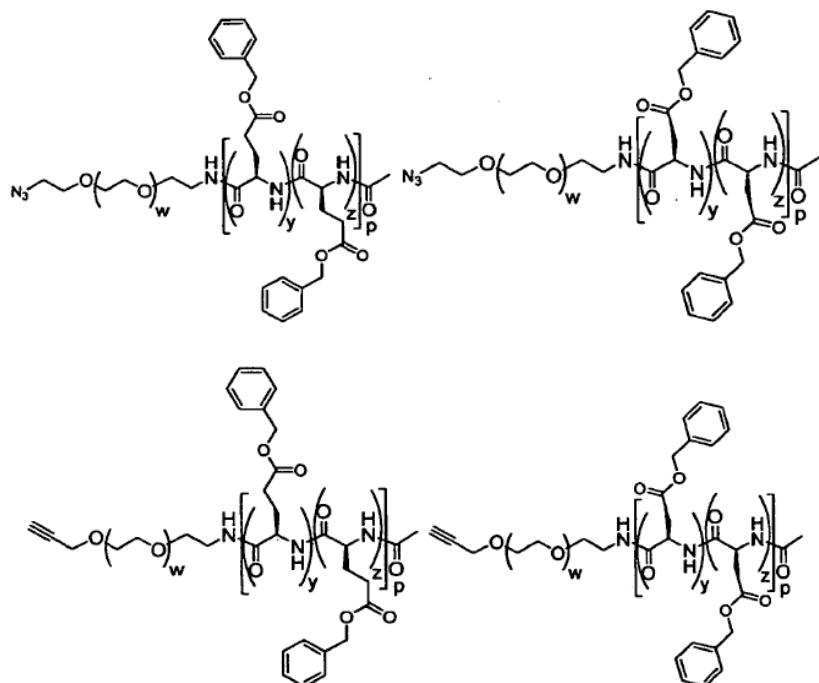


5

en donde cada w es independientemente, 50 a 400, cada x es independientemente, 0 - 30, cada y es independientemente 1 - 50, cada z es independientemente 1 - 50, y cada p es la suma de y y z.

En ciertas formas de realización, la presente invención provee un compuesto seleccionado a partir de:



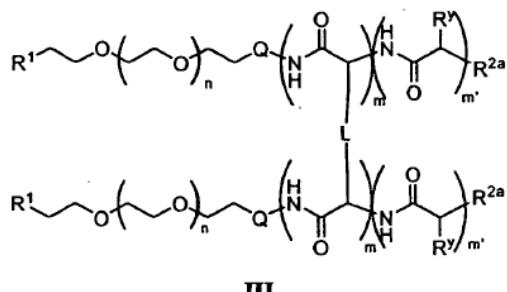


en donde cada w es independientemente, 50 a 400, cada y es independientemente 1 - 50, cada z es independientemente 1 - 50, y cada p es la suma de y y z.

5 B. Compuestos químicos de entrecruzamiento

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona micelas entrecruzadas que encapsulan en forma efectiva agentes terapéuticos hidrófobos o iónicos a pH 7,4 (sangre) pero se disocia y libera el fármaco a valores objetivo de pH ácido en el rango desde 5,0 (pH endosomal) hasta 6,8 (pH de tumor extracelular). En aún otras formas de realización, el valor de pH se puede ajustar entre 4,0 y 7,4. Estos nanovectores de pH escogido mejorarán dramáticamente el suministro específico al cáncer de agentes quimioterapéuticos y minimiza los efectos secundarios nocivos comúnmente encontrados con fármacos potentes para quimioterapia. Además, La utilización de compuestos químicos que pueden ser diseñados para dissociarse a través de un rango de valores de pH hace que estas micelas cargadas con fármacos puedan ser aplicadas en el tratamiento de tumores sólidos y malignos que se hayan vuelto resistentes a los fármacos.

15 En ciertas formas de realización, las micelas de la presente invención comprenden un polímero de múltiples bloques entrecruzados de fórmula III:



en donde:

n es 10 - 2500;

20 m es 1 a 1000;

m' es 2 a 1000;

L es una cadena hidrocarbonada C_{1 - 12} de cadena lineal o ramificada, saturada o no saturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de L son independientemente reemplazadas por -M-, -Cy-, -O-, -NH-, -S-, OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

-M- es un metal bivalente adecuado;

- 5 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

- 10 R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- o -S-;

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

- 15 R³ es -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable;

- 20 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C_{1 - 12} de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

- 25 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

- 30 R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

cada R⁴ es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o:

- 35 se toman dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

en donde cada R¹, n, m, m', R^y, y R^{2a}, es como se describe aquí en forma individual y en combinación.

- 40 De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III, como se describió anteriormente, en donde dichos compuestos tienen un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2. De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,03 hasta aproximadamente 1,15. De acuerdo con aún otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1,10 hasta aproximadamente 1,20. De acuerdo con otras formas de realización, la presente invención proporcionan compuestos de fórmula III que

tienen un PDI de aproximadamente menos de 1,10.

Como se definió anteriormente en forma general, el grupo L de fórmula III es una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de L son independientemente reemplazadas por -M-, -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-,

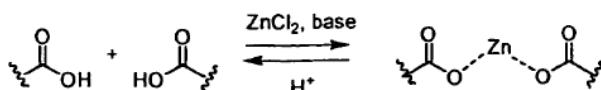
- 5 SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde -M- es un metal bivalente adecuado, y -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Se apreciará que el grupo L de fórmula III representa grupos de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados. En ciertas formas de realización, los grupos de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados corresponden a la fracción R^x de compuestos de fórmulas I y II como se describió aquí. En ciertas formas de realización, el grupo L de fórmula III representa un grupo de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados con metal, un grupo de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados con hidrazone, un grupo de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados con éster, un grupo de cadena lateral entrecruzada con amida, un grupo de cadena lateral entrecruzada con imina (por ejemplo, una base de Schiff), o un grupo de cadena lateral entrecruzada con disulfuro.

En ciertas formas de realización, el grupo L de fórmula III incluye -M-. En otras formas de realización, -M- es zinc, calcio o hierro. En aún otras formas de realización, -M- es estroncio, manganeso, paladio, oro, cadmio, cromo, indio, o plomo.

- 10 20 En otras formas de realización, el grupo L de fórmula III es una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₂, lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 2 unidades de metileno de L son independientemente reemplazadas por C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, C(O)NHN-, -=NNHC(O)-, -=N-, -N=-, -M-OC(O)-, o -C(O)O-M-. De acuerdo a otra forma de realización, el grupo L de fórmula III es una cadena hidrocarbonada C₁₋₆, lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 2 unidades de metileno de L son reemplazadas por -C(O)- o -C(O)NH-. En otras formas de realización, el grupo L de fórmula III es una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₂, lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, que tiene al menos 2 unidades de insaturación. De acuerdo con aún otra forma de realización, el grupo L de fórmula III es una cadena de alquíleno C₁₋₁₂, lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde dos unidades de metileno de L son reemplazadas por -NH-. De acuerdo con aún otra forma de realización, el grupo L de fórmula III es una cadena alquíleno C₁₋₁₂, lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde dos unidades de metileno de L son reemplazadas por -C(O)NHN>.
- 15 25 30

En ciertas formas de realización, la fracción -M- del grupo L de fórmula III es zinc. En otras formas de realización, L forma una fracción entrecruzada de dicarboxilato de zinc. En ciertas formas de realización, el entrecruzamiento utiliza un acoplamiento mediado por zinc de ácidos carboxílicos, una reacción altamente selectiva y sensible al pH que se lleva a cabo en agua. Esta reacción, que es ampliamente usada en aplicaciones de pastillas para la tos, involucra la asociación de iones de zinc con ácidos carboxílicos a pH básico. Véase Bakar, N. K. A.; Taylor, D. M.; Williams, D. R. Chem. Spec. Bioavail. 1999, 11, 95 - 101; y Eby, G. A. J. Antimicrob. Chemo. 1997, 40, 483 - 493. Estos enlaces de carboxilato de zinc se disocian fácilmente en presencia de ácido.

Esquema 1



40

El esquema 1 anterior ilustra la reacción de un ión zinc acuoso (por ejemplo, a partir de cloruro de zinc) con dos equivalentes de un ácido carboxílico apropiado para formar el dicarboxilato de zinc. Esta reacción ocurre rápida e irreversiblemente en un ambiente de pH ligeramente básico pero por acidificación, es reversible dentro de un rango ajustable de pH 4,0 - 6,8 para reformar ZnX₂, donde X es la base conjugada. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que una variedad de cadenas laterales de aminoácidos naturales y no naturales tienen una fracción de ácido carboxílico que puede ser entrecruzada por zinc u otro metal adecuado.

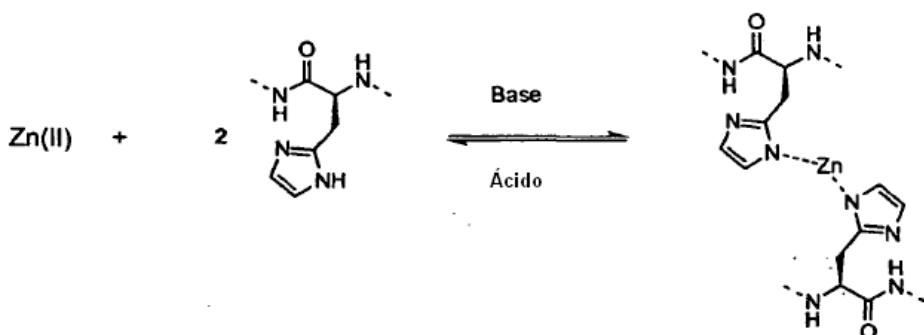
- 45 50 En ciertas formas de realización, L representa cadenas laterales de ácido aspártico entrecruzadas con zinc. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que los entrelazamientos de aspartato de zinc son estables en el compartimiento sanguíneo (pH 7,4), permitiendo la acumulación efectiva de las micelas cargadas con fármaco en tumores sólidos por medio de mecanismos de direccionamiento activos y pasivos. En presencia de concentraciones de ácido láctico comúnmente encontradas en tumores sólidos o en organelos ácidos de células cancerosas, la degradación rápida de los entrelazamientos con metal conducen a la disociación de la micela y la

liberación del fármaco en el sitio del tumor. En forma preliminar, estudios cualitativos han mostrado que segmentos entrelazados de aspartato de zinc son reversibles en presencia de α -hidroxiácidos.

En ciertas formas de realización, la fracción -M- del grupo L de fórmula III es zinc. En algunas formas de realización, L forma una fracción de entrelazamiento zinc-imidazol. En ciertas formas de realización, el entrelazamiento utiliza acoplamiento mediado por zinc de imidazoles.

5

Esquema 2



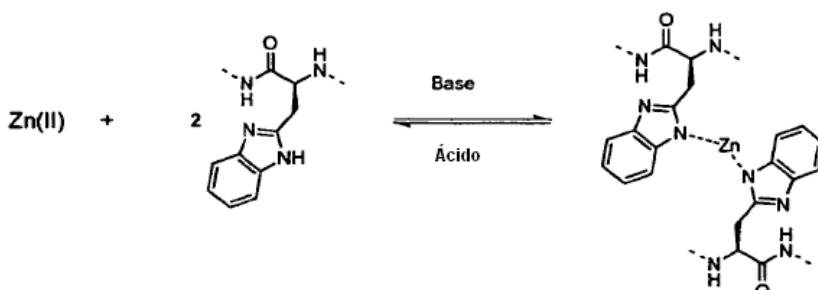
El esquema 2 anterior ilustra la reacción de un ión zinc (II) acuoso (por ejemplo, cloruro de zinc o acetato de zinc) con dos equivalentes de un imidazol apropiado (por ejemplo, histidina) para formar un complejo de zinc-histidina. Esta reacción ocurre rápidamente en un ambiente de pH ligeramente básico y es reversible por acidificación a pH menores a 6. (Tezcan, et. al. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 13347 - 13375.)

10

En ciertas formas de realización, R^x es una cadena lateral de histidina entrelazada con zinc. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que los entrelazamientos de zinc-histidina son estables en el compartimiento sanguíneo (pH 7,4), permitiendo la acumulación efectiva de las micelas cargadas con agente terapéutico en tumores sólidos por medio de mecanismos de direccionamiento activos y/o pasivos. En presencia de concentraciones de ácido láctico comúnmente encontradas en tumores sólidos o de ácido clorhídrico en organelos ácidos de células cancerosas, se presenta degradación rápida de los entrelazamientos con metal lo que conduce a la disociación de la micela y la liberación del polinucleótido en el sitio del tumor.

15

Esquema 3



20

El esquema 3 anterior ilustra la reacción de un ión zinc (II) acuoso (por ejemplo, cloruro de zinc o acetato de zinc) con dos equivalentes de un imidazol apropiado (por ejemplo, bencimidazol) para formar un complejo de zinc-bencimidazol.

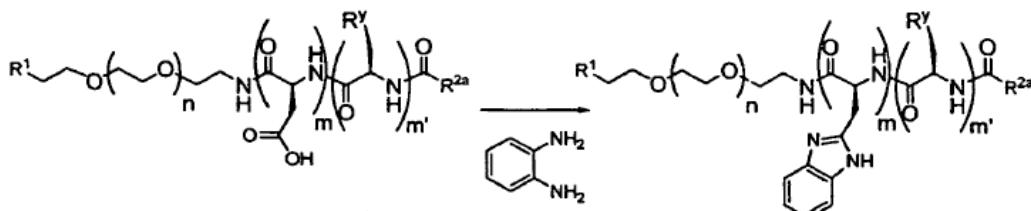
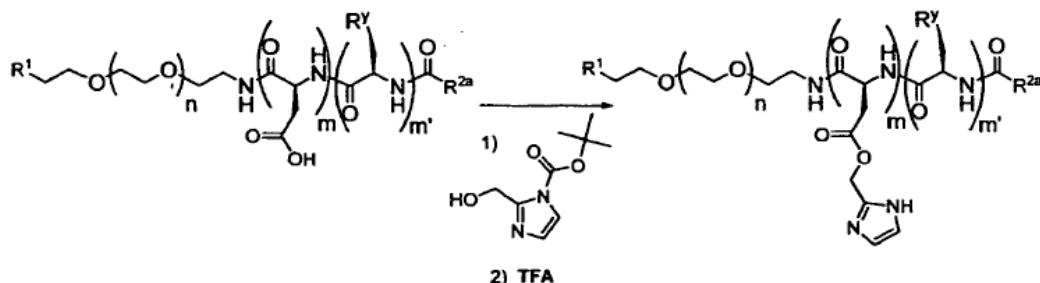
25

En ciertas formas de realización, R^x es una cadena lateral de bencimidazol entrelazada con zinc. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que los entrelazamientos de zinc-bencimidazol son estables en el compartimiento sanguíneo (pH 7,4), permitiendo la acumulación efectiva de las micelas cargadas con agente terapéutico en tumores sólidos por medio de mecanismos de direccionamiento activos y/o pasivos. En presencia de concentraciones de ácido láctico comúnmente encontradas en tumores sólidos o de ácido clorhídrico en organelos ácidos de células cancerosas, se presenta degradación rápida de los entrelazamientos con metal que conducen a la disociación de la micela y la liberación del polinucleótido en el sitio del tumor.

30

Se apreciará que tales cadenas laterales que contienen imidazol y bencimidazol pueden ser incorporadas en un copolímero suministrado en múltiples bloques durante la preparación de un compuesto de fórmula I en virtud de la incorporación del grupo R^x. Alternativamente, tales cadenas laterales que contienen imidazol y bencimidazol pueden

ser incorporadas en dicho compuesto de fórmula I después de la polimerización, es decir después de la polimerización. Tal incorporación posterior a la polimerización de cadenas laterales que contienen imidazol y bencimidazol es descrita en los Esquemas 4 y 5 a continuación. Otros métodos de modificación posteriores a la polimerización serán evidentes para alguien ordinariamente capacitado en el arte.

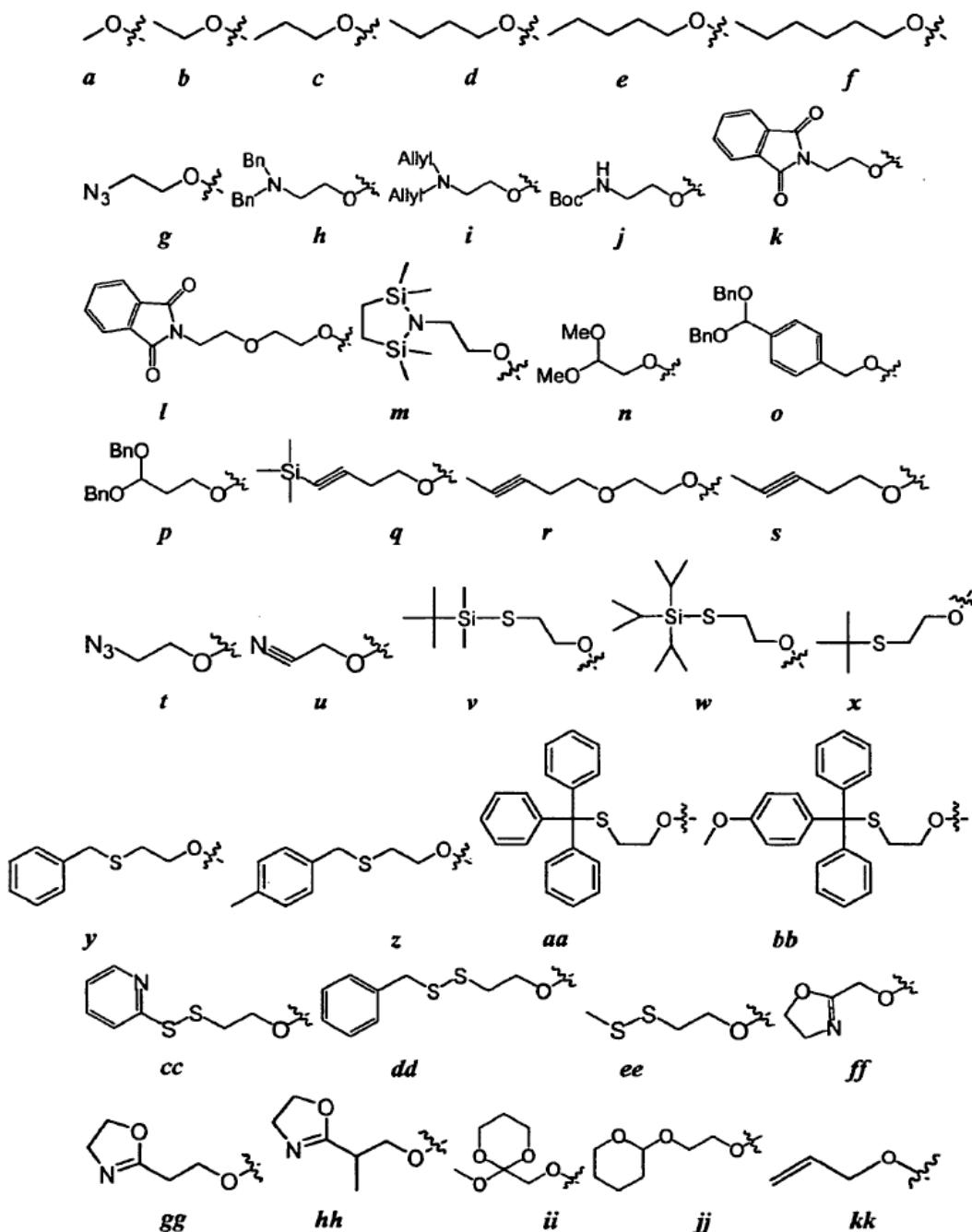
5 Esquema 4Esquema 5

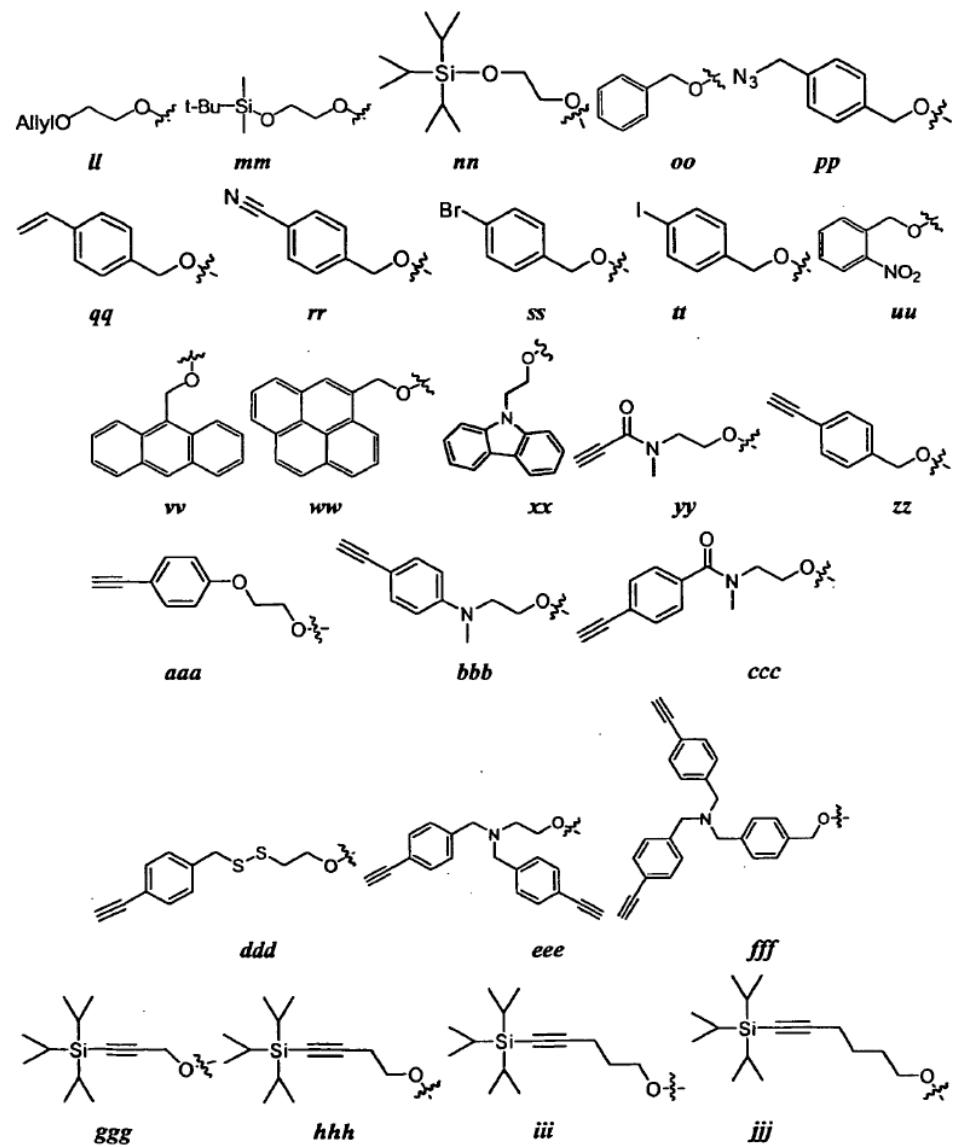
- 10 La escogencia del zinc como un metal de entrecruzamiento es conveniente para el entrelazamiento efectivo de la micela. El cloruro de zinc y el subproducto lactato de zinc son reconocidos en general como no tóxicos, y no se prevén otros problemas de seguridad. El cloruro de zinc grado farmacéutico es comúnmente utilizado en enjuague bucal y como estabilizador de clorofila en los vegetales mientras que el lactato de zinc se usa como aditivo en dentífricos y en la preparación de fármacos. La reacción es reversible dentro de un rango de pH ajustable, selectiva con relación a los ácidos carboxílicos, y no debe alterar los agentes quimioterapéuticos encapsulados. Aunque el zinc ha sido escogido como ejemplo de un metal para entrelazamiento de micelas, cabe señalar que muchos otros metales experimentan acoplamiento sensible al ácido con ácidos carboxílicos. Estos metales incluyen calcio, hierro y aluminio, para mencionar solo unos pocos. Uno o más de estos metales pueden ser sustituidos por zinc.
- 15 20 El objetivo final del entrelazamiento mediado por metal es garantizar la estabilidad de la micela cuando se diluye en la sangre (pH 7,4) seguido por una rápida disolución y liberación del medicamento en respuesta a un cambio finito de pH tal como los que se encuentran en las células cancerosas. Reportes previos sugieren un pH de disociación muy variable y ajustable para enlaces ácido-zinc (aproximadamente desde 2,0 hasta 7,0) dependiendo del ácido carboxílico utilizado y del número de enlaces formados. Véase Cannan, R. K.; Kibrick, A. J. Am. Chem. Soc. 1938, 60, 2314 - 2320. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que la concentración de cloruro de zinc y el número de unidades repetidas de ácido aspártico, u otro aminoácido que contenga ácido carboxílico, en el bloque de entrecruzamiento controlarán en última instancia el pH al cual se presenta el desmonte completo de la micela. La versatilidad de la síntesis del diseño del copolímero en bloque es ventajosa ya que se ajustan una o más variables para lograr la reversibilidad deseada del pH. Por simple ajuste de la estequiometría de cloruro de zinc/polímero, se ajusta finalmente el entrecruzamiento reversible del pH a través del rango de pH de interés. Por ejemplo, concentraciones más altas de zinc producen más entrelazamientos de zinc que requieren mayores concentraciones de ácido (es decir menor pH) para disociarse. Los ajustes en la estequiometría zinc/polímero producirán la reversibilidad deseada del pH, sin embargo otras variables tales como el incremento de la longitud del bloque de polí(ácido aspártico) (es decir 15 - 25 unidades repetidas) ajustan adicionalmente la reacción reversible de entrecruzamiento si es necesario.
- 25 30 En otras formas de realización, L incluye una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácido hidrofílicos entrecruzados. Tales mezclas de grupos de cadena lateral de aminoácidos incluyen a aquellos que tienen una función de ácido carboxílico, una función hidroxilo, una función tiol, y/o una función amina. Se apreciará que cuando L incluye una mezcla de funciones de cadena lateral de aminoácidos hidrofílicos entrecruzados, pueden presentarse entonces múltiples entrecruzamientos. Por ejemplo, cuando L incluye una cadena lateral que contiene ácido carboxílico (por ejemplo, ácido aspártico o ácido glutámico) y una cadena lateral que contiene tiol (por ejemplo, cisteína), entonces el bloque de aminoácidos puede tener tanto entrelazamiento de zinc como entrelazamiento de cisteína (ditiol). Esta clase de bloque entrecruzado mixto es conveniente para el suministro de fármacos terapéuticos
- 35 40

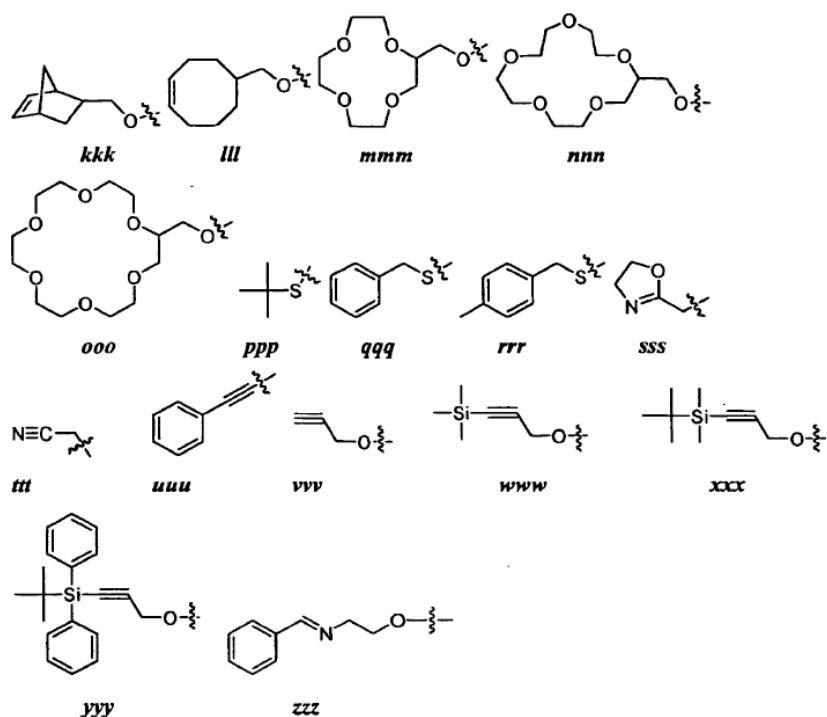
al citosol de las células enfermas ya que debe estar presente un segundo estímulo para permitir la liberación del medicamento. Por ejemplo, se requerirían micelas que posean tanto entrecruzamiento de ácido carboxílico - zinc como entrecruzamiento cisteína - ditol para entrar a un ambiente ácido (por ejemplo, un tumor) y entrar a un ambiente con alta concentración de glutationa (por ejemplo, en el citoplasma de la célula). Cuando L incluye una cadena lateral que contiene amina (por ejemplo, lisina o arginina) y una cadena lateral que contiene tiol (por ejemplo, cisteína), entonces el bloque de aminoácidos puede tener tanto entrecruzamiento de imina (por ejemplo, una base de Schiff) como entrecruzamiento de cisteína (ditiol). La función de ácido carboxílico entrecruzada con zinc y éster y la función amina entrecruzada con imina (por ejemplo una base de Schiff) son reversibles en organelos ácidos (es decir endosomas, lisosoma) mientras se reducen los disulfuros en el citosol por medio de la glutationa u otros agentes reductores lo que resulta en la liberación de fármacos exclusivamente en el citoplasma.

Los ejemplos de grupos R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se exponen en la Tabla 8, a continuación.

Tabla 8: Grupos R¹ representativos



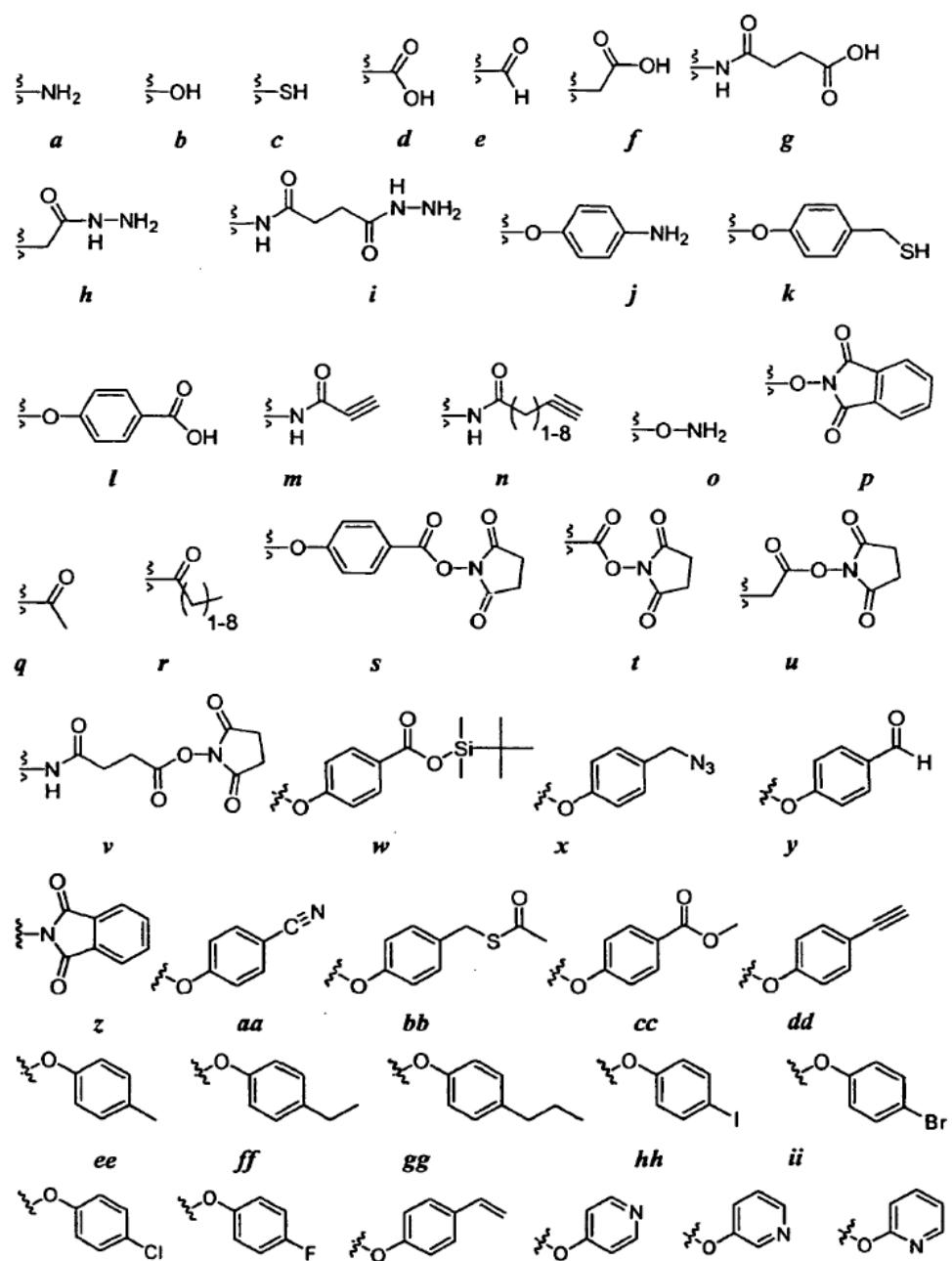


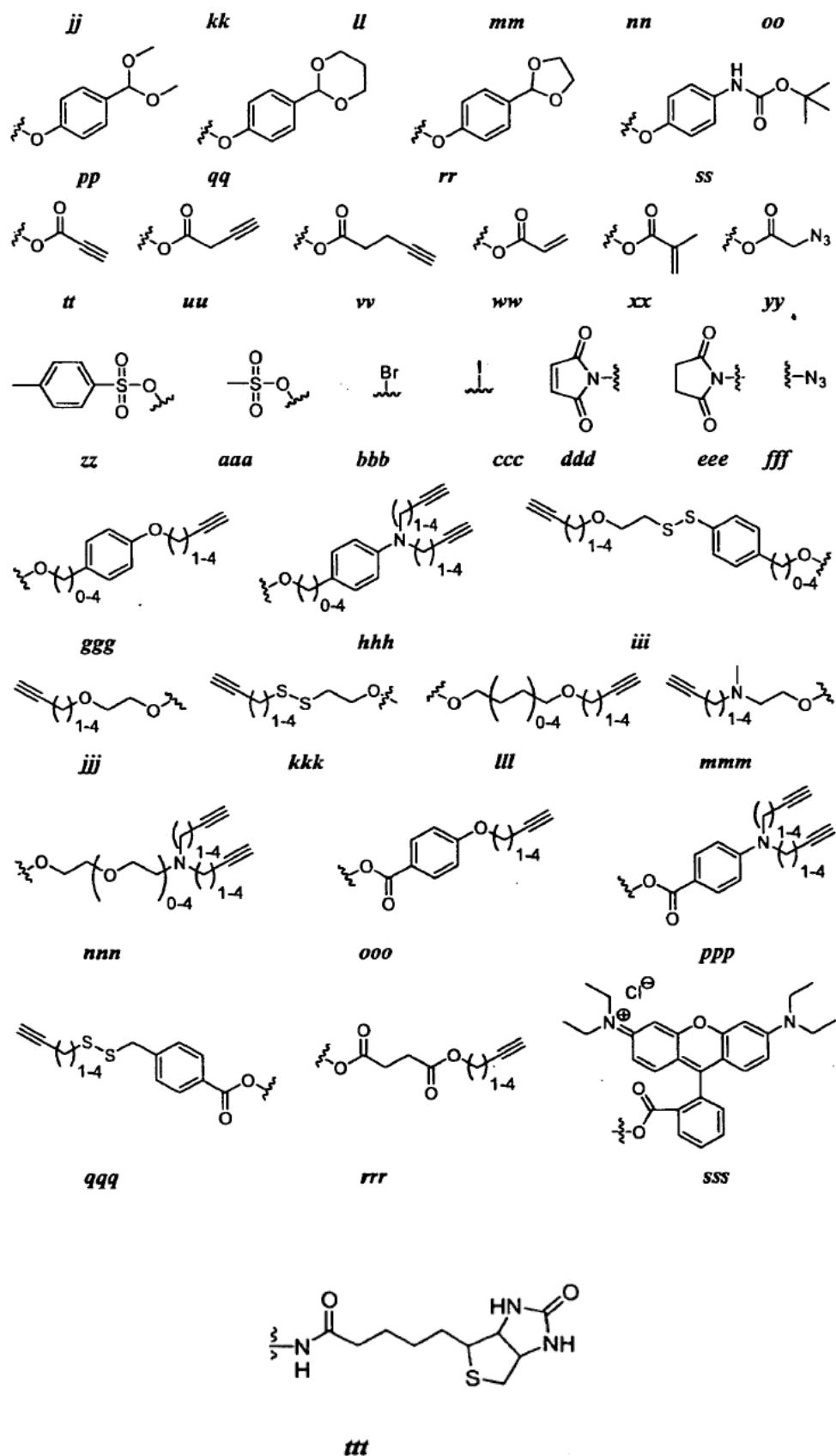


Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que ciertos grupos R¹ descritos en las Tablas 1 - 8 son grupos protegidos, por ejemplo amina protegida, hidroxilo protegido, tiol protegido, ácido carboxílico protegido, o grupos alquino protegidos. Cada uno de estos grupos protegidos es fácilmente desprotegido (véase, por ejemplo, Green). Por lo tanto, también se contemplan los grupos desprotegidos correspondientes a los grupos protegidos expuestos en la Tabla 8. De acuerdo a otra forma de realización, se selecciona el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III a partir de un grupo desprotegido de la Tabla 8.

Ejemplos adicionales de grupos R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se exponen en la Tabla 8a, a continuación.

10 Tabla 8a: Grupos R¹ representativos





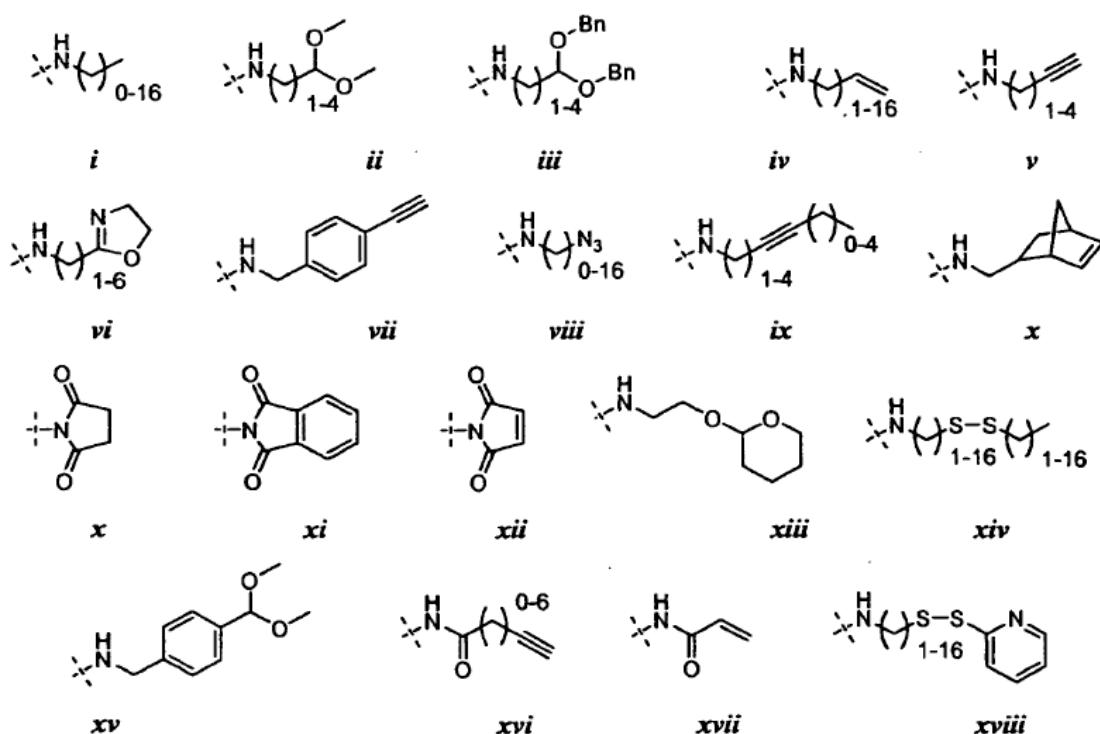
5 En ciertas formas de realización, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se selecciona a partir de cualquiera de estos grupos R¹ descritos en la Tabla 8, más arriba. En otras formas de realización, el grupo R¹ de

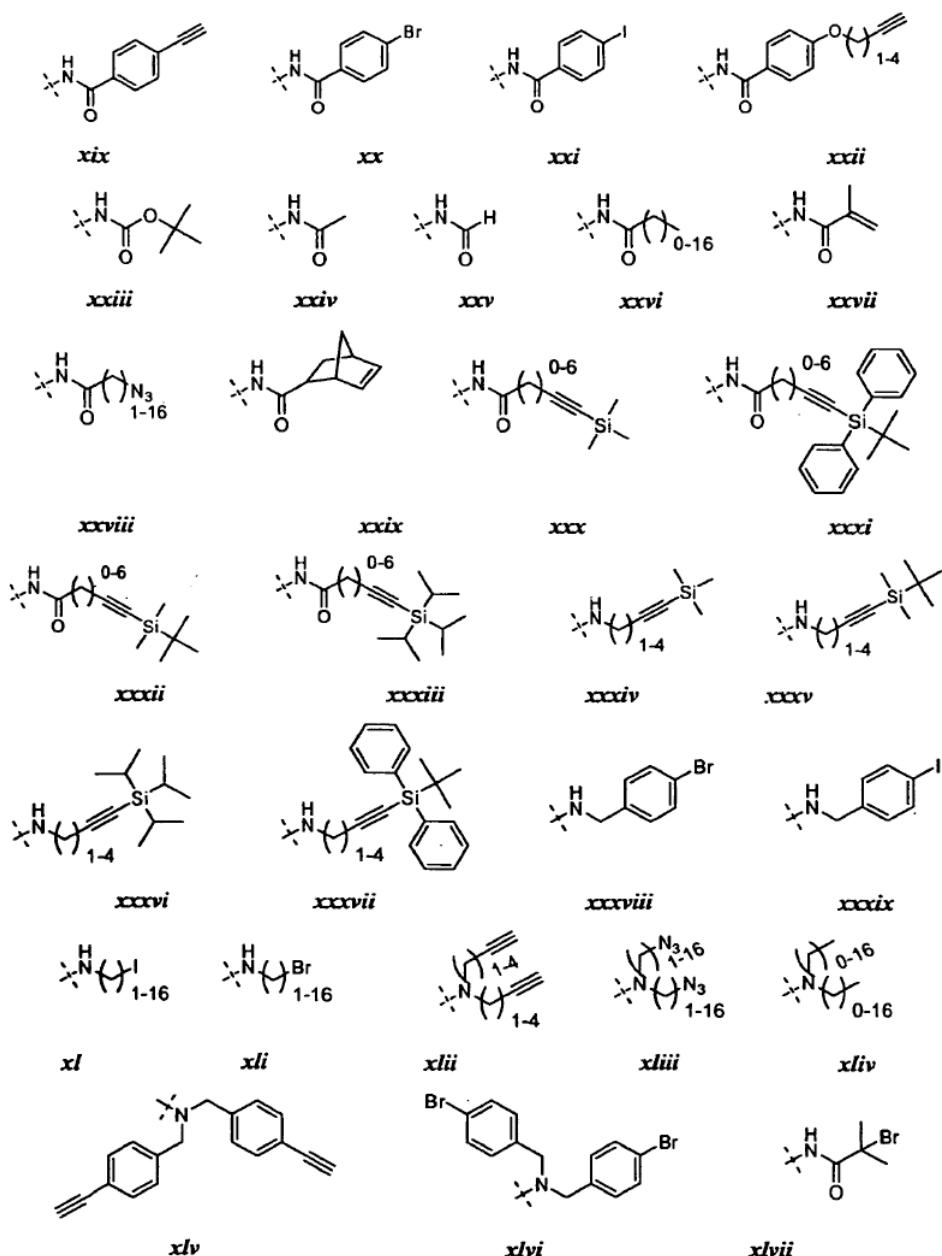
cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un grupo k o l. En aún otras formas de realización, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es n, o, cc, dd, ee, ff, hh, h, ii, jj, ll, o uu. En aún otras formas de realización, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es h, aa, yy, zz, o aaa.

De acuerdo a otro aspecto de la presente invención, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es q, r, s, t, www, xxx, o yyy.

Los ejemplos de grupos R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se exponen en la Tabla 9, a continuación.

Tabla 9: Grupos R^{2a} representativos





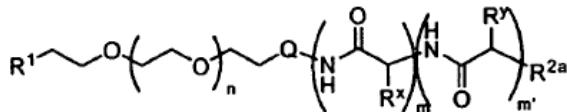
En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se selecciona a partir de cualquiera de esos grupos R^{2a} descritos en la Tabla 9, más arriba. En otras formas de realización, el grupo R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un grupo v, viii, xvi, xix, xxii, xxx, xxxi, xxxii, xxxiii, xxxiv, xxxv, xxxvi, xxxvii, o xlvi. En aún otras formas de realización, el grupo R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es xv, xviii, xx, xxi, xxxviii, o xxxix. En ciertas formas de realización, el grupo R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es xxxiv.

Alguien ordinariamente capacitado en el arte se daría cuenta que ciertos grupos R^{2a} descritos en la Tabla 9 son grupos protegidos, por ejemplo amina protegida, hidroxilo protegido, tiol protegido, ácido carboxílico protegido, o grupos alquino protegidos. Cada uno de estos grupos protegidos es fácilmente desprotegido (ver, por ejemplo, Green). Por lo tanto, también se contemplan los grupos desprotegidos correspondientes a los grupos protegidos expuestos en la Tabla 9. De acuerdo a otra forma de realización, el grupo R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se selecciona a partir de un grupo desprotegido de la Tabla 9.

Ciertas formas de realización relacionadas con un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III en donde cada variable es como se define aquí o se describe en las clases y subclases tanto individuales como en combinación.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una micela cargada con fármaco que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un polí(bloque de aminoácidos) entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y un polí(bloque de aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interno cargado con fármaco, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado, y una capa hidrofílica. Como se describe aquí, las micelas de la presente invención son especialmente útiles para la encapsulación de agentes terapéuticos hidrófobos.

5 De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención provee una micela cargada con fármaco que incluye un copolímero en múltiples bloques de fórmula I:



10 en donde:

n es 10 - 2500;

m es 0 a 1000;

m' es 2 a 1000;

R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácidos naturales o no naturales que es capaz de entrecruzamiento;

15 R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- o -S-;

p es 0 - 10;

20 t es 0 - 10; y

R³ es hidrógeno, -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado partir de alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable;

25 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁ - 12 de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

-Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

30 R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

cada R⁴ es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de hidrógeno, alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos

independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o:

5 se toman dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Las formas de realización con respecto a cada uno de los grupos R¹, R^{2a}, Q, R^X, T^Y, n, m, y m' de fórmula I, son como se describe aquí en diferentes clases y subclases, tanto individuales como en combinación.

10 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es docetaxel o taxol.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es SN-38.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es irinotecano.

15 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es letrozol.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es doxorubicina.

20 Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que la fracción R^{2a} puede interactuar con el fármaco encapsulado. En ciertas formas de realización, la fracción R^{2a} es hidrófoba cuando el fármaco encapsulado es hidrófobo. Tales grupos hidrófobos R^{2a} incluyen alcanos lineales y ramificados.

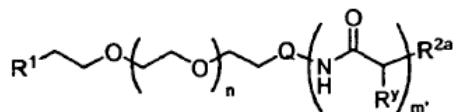
25 Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que la acomodación de diferentes agentes terapéuticos dentro de una micela de la presente invención se efectúa por medio del ajuste del bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, es decir, el bloque que contiene R^Y. Como se discutió anteriormente, la mezcla hidrófoba de estereoisómeros D y L produce un bloque de polí(aminoácidos) con una conformación aleatoria en espiral mejorando por lo tanto la encapsulación de fármacos hidrófobos.

30 En ciertas formas de realización, se cargan las micelas con un fármaco hidrófobo. De acuerdo con tales formas de realización, R^Y forma un bloque de aminoácidos mixto D,L hidrófobo. Tales grupos hidrófobos de cadena lateral de aminoácidos incluyen una cadena lateral de tirosina adecuadamente protegida, una cadena lateral de serina adecuadamente protegida, una cadena lateral de treonina adecuadamente protegida, fenilalanina, alanina, valina, leucina, triptófano, prolina, bencil y alquil glutamatos, o bencil y alquil aspartatos, o mezclas de los mismos. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se daría cuenta que la protección de una cadena lateral polar o hidrofílica de aminoácidos puede producir ese aminoácido no polar. Por ejemplo, un grupo hidroxilo de tirosina adecuadamente protegido puede producir esa tirosina no polar e hidrófoba en virtud de la protección del grupo hidroxilo. Los grupos de protección adecuados para el hidroxilo, amino, y tiol, y los grupos funcionales carboxilato de R^Y son como se describe aquí.

35 En otras formas de realización, el grupo R^Y de fórmula I comprende una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrofílicos de tal manera que el bloque de polí(aminoácidos) completo que incluye R^Y es hidrófobo. Tales mezclas de grupos de cadena lateral de aminoácido incluyen D-fenilalanina / L-tirosina, D-fenilalanina / L-serina, D-glutamato de bencilo / L-tirosina, D-glutamato de bencilo / L-ácido aspártico y similares. De acuerdo con otra forma de realización, R^Y es un grupo hidrófobo de cadena lateral de aminoácidos seleccionado a partir de D-leucina, D-fenilalanina, D-alanina, D-aspartato de bencilo, o D-glutamato de bencilo, y uno o más de L-tirosina, L-cisteína, L-ácido aspártico, L-ácido glutámico, L-DOPA, L-histidina, L-lisina, o L-ornitina.

40 Los fármacos hidrófobos de molécula pequeña adecuados para ser cargados en micelas de la presente invención son bien conocidos en el arte. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco como se describe aquí, en donde el fármaco es un fármaco hidrófobo seleccionado a partir de aquellos descritos aquí más abajo.

45 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco que comprende un copolímero en doble bloque de fórmula I-a:

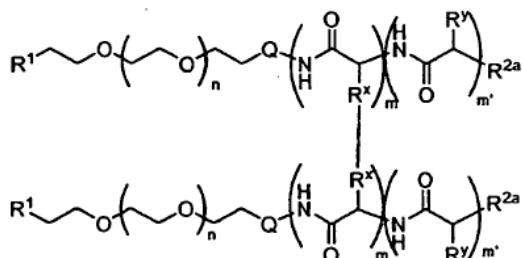
**I-a**

en donde cada uno de los grupos R^1 , R^{2a} , Q , R^y , n , y m' de fórmula I-a, son como se describe aquí en diferentes clases y subclases, tanto individuales como en combinación.

- 5 En ciertas formas de realización, el grupo R^y de fórmula I-a comprende una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos hidrófobos e hidrofílicos de tal manera que el bloque completo de poli(aminoácidos) que incluye a R^y es hidrófobo. En otras formas de realización, R^y comprende una mezcla de fenilalanina y tirosina. En otras formas de realización, R^y comprende una mezcla de glutamato de bencilo y ácido aspártico. En aún otras formas de realización, R^y comprende una mezcla de glutamato de bencilo y ácido glutámico. A manera de ejemplo, se utiliza este copolímero particular para encapsular uno o más entre docetaxel, CPT, y paclitaxel en el núcleo interior hidrófobo de glutamato de bencilo / ácido aspártico. Aunque únicamente ligeramente soluble en agua, estos fármacos poseen funciones polares (por ejemplo amina, alcohol y fenoles) lo cual hace que la incorporación de ácido aspártico, un aminoácido polar, sea conveniente para una encapsulación efectiva. Por medio de la utilización de esta composición particular del núcleo, se logran cargas relativamente altas de docetaxel, CPT, y paclitaxel.
- 10

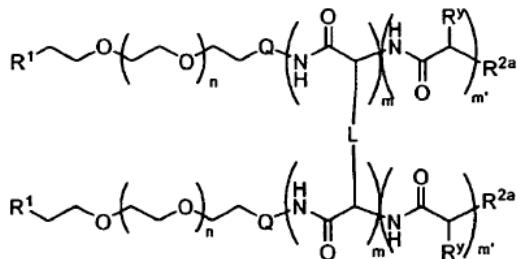
- En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela que comprende un compuesto de fórmula I-a caracterizado porque se encapsulan docetaxel, CPT, y paclitaxel en el núcleo interno hidrófobo de glutamato de bencilo / ácido aspártico. En aún otras formas de realización, m' es de 10 - 50 unidades repetidas. En ciertas formas de realización, la proporción de fenilalanina / tirosina de m' es de 4:1. En otras formas de realización la relación fenilalanina / tirosina de m' es de 9:1. En aún otras formas de realización, la relación de glutamato de bencilo / ácido aspártico de m' es de 3:1. En otras formas de realización, R^y comprende 4 - 8 unidades repetidas de ácido aspártico y 20 - 32 de glutamato de bencilo. En aún otras modalidades, R^y comprende 2 - 40 unidades repetidas de tirosina y 10 - 100 unidades repetidas de glutamato de bencilo.

En otras formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco que comprende un copolímero en múltiples bloques de fórmula II:

**II**

- 25 en donde de los grupos R^1 , R^{2a} , Q , R^x , R^y , n , m , y m' de fórmula II, son como se describe aquí en diferentes clases y subclases, tanto individualmente como en combinación.

En aún otras formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco que comprende un copolímero en múltiples bloques de fórmula III:

**III**

en donde cada uno de los grupos R^1 , R^{2a} , Q, R^x , R^y , n, m, L y m' de fórmula III, son como se describe aquí en diferentes clases y subclases, tanto individualmente como en combinación.

En otras formas de realización, el grupo R^y de fórmula III, comprende una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrofílicos de tal manera que el bloque de polí(aminoácidos) completo que incluye R^y es hidrófobo. Tales mezclas de grupos de cadena lateral de aminoácidos incluyen D-fenilalanina / L-tirosina, D-fenilalanina / L-serina, D-glutamato de bencilo / L-tirosina, D-glutamato de bencilo / L-ácido aspártico y similares. De acuerdo con otra forma de realización, R^y es un grupo hidrófobo de cadena lateral de aminoácidos seleccionado a partir de D-leucina, D-fenilalanina, D-alanina, D-aspartato de bencilo, o D-glutamato de bencilo, y uno o más de L-tirosina, L-cisteína, L-ácido aspártico, L-ácido glutámico, L-DOPA, L-histidina, L-lisina, o L-ornitina.

5 En otras formas de realización, el grupo R^y de fórmula III, comprende una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrofílicos de tal manera que el bloque de polí(aminoácidos) completo que incluye R^y es hidrófobo. Tales mezclas de grupos de cadena lateral de aminoácidos incluyen D-fenilalanina / L-tirosina, D-fenilalanina / L-serina, D-glutamato de bencilo / L-tirosina, D-glutamato de bencilo / L-ácido aspártico y similares. De acuerdo con otra forma de realización, R^y es un grupo hidrófobo de cadena lateral de aminoácidos seleccionado a partir de D-leucina, D-fenilalanina, D-alanina, D-aspartato de bencilo, o D-glutamato de bencilo, y uno o más de L-tirosina, L-cisteína, L-ácido aspártico, L-ácido glutámico, L-DOPA, L-histidina, L-lisina, o L-ornitina.

10 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela que comprende un compuesto de fórmula III caracterizado porque se encapsulan docetaxel, CPT, y paclitaxel en el núcleo interno hidrófobo de fenilalanina / tirosina y el núcleo exterior de polí(ácido aspártico) esta entrelazado con zinc. En ciertas formas de realización, m y m' suman aproximadamente desde 30 hasta aproximadamente 60. En aún otras formas de realización, m es 1 - 20 unidades repetidas y m' es 10 - 50 unidades repetidas. En ciertas formas de realización, la proporción de fenilalanina / tirosina de m' es de 4:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 9:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 3:1. En otras formas de realización, R^y comprende 4 - 8 unidades repetidas de tirosina y 20 - 32 de fenilalanina. En aún otras formas de realización, R^y comprende 2 - 40 unidades repetidas de tirosina y 10 - 100 unidades repetidas de fenilalanina.

15 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela que comprende un compuesto de fórmula III caracterizado porque se encapsulan docetaxel, CPT, y paclitaxel en el núcleo interno hidrófobo de fenilalanina / tirosina y el núcleo exterior de polí(ácido aspártico) esta entrelazado con zinc. En ciertas formas de realización, m y m' suman aproximadamente desde 30 hasta aproximadamente 60. En aún otras formas de realización, m es 1 - 20 unidades repetidas y m' es 10 - 50 unidades repetidas. En ciertas formas de realización, la proporción de fenilalanina / tirosina de m' es de 4:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 9:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 3:1. En otras formas de realización, R^y comprende 4 - 8 unidades repetidas de tirosina y 20 - 32 de fenilalanina. En aún otras formas de realización, R^y comprende 2 - 40 unidades repetidas de tirosina y 10 - 100 unidades repetidas de fenilalanina.

20 Los fármacos hidrófobos de molécula pequeña adecuados para ser cargados en micelas de la presente invención son bien conocidos en el arte. En ciertas formas de realización, la presente invención provee una micela cargada con fármaco como la descrita aquí, en donde el fármaco es un fármaco hidrófobo seleccionado a partir de analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes contra los hongos, agentes contra la gota, agentes hipertensivos, contra la malaria, agentes contra la migraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes para mejorar la disfunción erétil, inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, bloqueadores β , agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes contra el Parkinson, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes contra la angina, inhibidores de Cox-2, inhibidores de leucotrieno, macrólidos, relajantes musculares, agentes nutricionales, analgésicos opiáceos, inhibidores de proteasa, hormonas sexuales, estimulantes, relajantes musculares, agentes contra la osteoporosis, agentes contra la obesidad, reforzadores de la cognición, agentes contra la incontinencia urinaria, agentes contra la hipertrofia benigna de la próstata, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, y mezclas de los mismos.

25 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela que comprende un compuesto de fórmula III caracterizado porque se encapsulan docetaxel, CPT, y paclitaxel en el núcleo interno hidrófobo de fenilalanina / tirosina y el núcleo exterior de polí(ácido aspártico) esta entrelazado con zinc. En ciertas formas de realización, m y m' suman aproximadamente desde 30 hasta aproximadamente 60. En aún otras formas de realización, m es 1 - 20 unidades repetidas y m' es 10 - 50 unidades repetidas. En ciertas formas de realización, la proporción de fenilalanina / tirosina de m' es de 4:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 9:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 3:1. En otras formas de realización, R^y comprende 4 - 8 unidades repetidas de tirosina y 20 - 32 de fenilalanina. En aún otras formas de realización, R^y comprende 2 - 40 unidades repetidas de tirosina y 10 - 100 unidades repetidas de fenilalanina.

30 Los fármacos hidrófobos de molécula pequeña adecuados para ser cargados en micelas de la presente invención son bien conocidos en el arte. En ciertas formas de realización, la presente invención provee una micela cargada con fármaco como la descrita aquí, en donde el fármaco es un fármaco hidrófobo seleccionado a partir de analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes contra los hongos, agentes contra la gota, agentes hipertensivos, contra la malaria, agentes contra la migraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes para mejorar la disfunción erétil, inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, bloqueadores β , agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes contra el Parkinson, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes contra la angina, inhibidores de Cox-2, inhibidores de leucotrieno, macrólidos, relajantes musculares, agentes nutricionales, analgésicos opiáceos, inhibidores de proteasa, hormonas sexuales, estimulantes, relajantes musculares, agentes contra la osteoporosis, agentes contra la obesidad, reforzadores de la cognición, agentes contra la incontinencia urinaria, agentes contra la hipertrofia benigna de la próstata, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, y mezclas de los mismos.

35 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela que comprende un compuesto de fórmula III caracterizado porque se encapsulan docetaxel, CPT, y paclitaxel en el núcleo interno hidrófobo de fenilalanina / tirosina y el núcleo exterior de polí(ácido aspártico) esta entrelazado con zinc. En ciertas formas de realización, m y m' suman aproximadamente desde 30 hasta aproximadamente 60. En aún otras formas de realización, m es 1 - 20 unidades repetidas y m' es 10 - 50 unidades repetidas. En ciertas formas de realización, la proporción de fenilalanina / tirosina de m' es de 4:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 9:1. En aún otras formas de realización, la relación de fenilalanina / tirosina de m' es de 3:1. En otras formas de realización, R^y comprende 4 - 8 unidades repetidas de tirosina y 20 - 32 de fenilalanina. En aún otras formas de realización, R^y comprende 2 - 40 unidades repetidas de tirosina y 10 - 100 unidades repetidas de fenilalanina.

40 De acuerdo con un aspecto, la presente invención provee una micela como la descrita aquí, cargada con un fármaco hidrófobo seleccionado a partir de uno o más entre analgésicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes hipertensivos, agentes contra la migraña, inmunosupresores, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, bloqueadores β , agentes gastrointestinales, agentes reguladores de lípidos, agentes contra la angina, inhibidores de Cox-2, inhibidores de leucotrieno, macrólidos, relajantes musculares, analgésicos opiáceos, inhibidores de proteasa, hormonas sexuales, reforzadores de la cognición, agentes contra la incontinencia urinaria, y mezclas de los mismos.

45 De acuerdo con un aspecto, la presente invención provee una micela como la descrita aquí, cargada con un fármaco hidrófobo seleccionado a partir de uno cualquiera o más entre una Exemestance (aromasina), Campotosar (irinotecano), Ellence (epirubicina), Femara (Letrozol), Gleevec (mesilato de imatinib), Lentaron (formestano), Cytadren/Orimeten (aminoglutetimida), Temodar, Proscar (finasteride), Viadur (leuprorida), Nexavar (Sorafenib), Kytril (Graniestron), Taxotere (Docetaxel), Taxol (paclitaxel), Kytril (Graniestron), Vesanoid (tretinoína) (retin A), XELODA (Capecitabina), Arimidex (Anastrozol), Casodex/Cosudex (Bicalutamida), Faslodex (Fulvestrant), Iressa (Gefitinib), Nolvadex, Istubal, Valodex (citrato de tamoxifeno), Tomudex (Raltitrexed), Zoladex (acetato de goserelina), Leustatin (Cladribina), Velcade (bortezomib), Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina), Alimta (pemetrexed), Gemzar (clorhidrato de gemcitabina), Rituxan (rituximab), Revlimid (lenalidomida), Thalomid (talidomida), Alkeran (melfalán), y derivados de los mismos.

D. Conjugación de polímero

55 Además de su morfología de capa nuclear, las micelas poliméricas pueden ser modificadas para permitir ser dirigidas en forma pasiva y activa al interior de la célula para maximizar los beneficios de los agentes terapéuticos actuales y futuros. Debido a que las micelas cargadas con fármaco poseen típicamente diámetros mayores a 20 nm, exhiben un tiempo de circulación dramáticamente mayor cuando se las compara con fármacos estándar debido a una menor eliminación renal. Esta característica única de los nanovectores y fármacos poliméricos conduce a una acumulación selectiva en el tejido enfermo, especialmente tejido canceroso debido a un mejor efecto de penetración

- y de retención ("EPR"). El efecto EPR es una consecuencia de la naturaleza desorganizada de la vasculatura del tumor, que resulta en una mayor permeabilidad de los agentes terapéuticos poliméricos y de retención del fármaco en el sitio del tumor. Además del direccionamiento pasivo hacia la célula por el efecto EPR, se diseñan las micelas para elegir activamente como blanco las células tumorales a través de la unión química de los grupos objetivo con la periferia de la micela. La incorporación de tales grupos se logra más a menudo a través de la función de los grupos terminales del bloque hidrofílico utilizando técnicas de conjugación químicas. Como las partículas virales, las micelas a las que se les introduce una función con grupos objetivo utilizan interacciones receptor - ligando para controlar la distribución espacial de las micelas después de la administración mejorando adicionalmente el suministro específico a la célula de agentes terapéuticos. En la terapia contra el cáncer, se diseñan los grupos objetivo para interactuar con receptores que son sobreexpresados en tejido canceroso en relación con el tejido normal tal como ácido fólico, oligopéptidos, azúcares, y anticuerpos monoclonales. Véase Pan, D.; Turner, J. L.; Wooley, K. L. *Chem. Commun.* 2003, 2400 - 2401; Gabizon, A.; Shmeeda, H.; Horowitz, A. T.; Zalipsky, S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004, 56, 1177 - 1202; Reynolds, P. N.; Dmitriev, I.; Curiel, D. T. *Vector. Gene Ther.* 1999, 6, 1336 - 1339; Derycke, A. S. L.; Kamuhabwa, A.; Gijssens, A.; Roskams, T.; De Vos, D.; Kasran, A.; Huwyler, J.; Missiaen, L.; de Witte, P. A. M. T. J. *Nat. Cancer Inst.* 2004, 96, 1620 - 30; Nasongkla, N.; Shuai, X.; Ai, H.; Weinberg, B. D. P., J.; Boothman, D. A.; Gao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 6323 - 6327; Jule, E.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K. *Bioconj. Chem.* 2003, 14, 177 - 186; Stubenrauch, K.; Gleiter, S.; Brinkmann, U.; Rudolph, R.; Lilie, H. *Biochem. J.* 2001, 356, 867 - 873; Kurschus, F. C.; Kleinschmidt, M.; Fellows, E.; Dornmair, K.; Rudolph, R.; Lilie, H.; Jenne, D. E. *FEBS Lett.* 2004, 562, 87 - 92; y Jones, S. D.; Marasco, W. A. *Adv. Drug Del. Rev.* 1998, 31, 153 - 170.
- Compuestos de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III que tienen fracciones R³ adecuadas para química Clic son útiles para la conjugación de dichos compuestos con sistemas biológicos o macromoléculas tales como proteínas, virus, y células, para mencionar solo unos pocos. Se sabe que la reacción Clic procede rápida y selectivamente bajo condiciones fisiológicas. En contraste, la mayoría de las reacciones de conjugación se llevan a cabo utilizando la función amina primaria sobre proteínas (por ejemplo, lisina o el grupo terminal de la proteína). Debido a que la mayoría de las proteínas contienen una multitud de lisinas y argininas, se presenta tal conjugación en forma descontrolada en múltiples sitios sobre la proteína. Esto es particularmente problemático cuando las lisinas o argininas se localizan alrededor del sitio activo de una enzima u otra biomolécula. Por lo tanto, otra forma de realización proporciona un método de conjugación de los grupos R¹ de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III con una macromolécula a través de química Clic. Incluso otra forma de realización proporciona una macromolécula conjugada con un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III a través del grupo R¹.
- Después de la incorporación de las porciones en bloque de poli (aminoácidos) en el copolímero en múltiples bloques de la presente invención que resulta en un copolímero en múltiples bloques de la forma W-X-X', la otra función del grupo terminal, correspondiente a la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III, puede ser utilizada para unir grupos objetivo para suministro específico a la célula incluyendo, pero sin limitarse a, la unión de grupos objetivo para el suministro específico a la célula incluyendo, pero sin limitarse a, proteínas, oligopéptidos, anticuerpos, monosacáridos, oligosacáridos, vitaminas, u otras biomoléculas pequeñas. Tales grupos objetivo incluyen, pero sin limitarse a, anticuerpos monoclonales y policlonales (por ejemplo anticuerpos IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), azúcares (por ejemplo manosa, manosa-6-fosfato, galactosa), proteínas (por ejemplo Transferrina), oligopéptidos (por ejemplo oligopéptidos que contienen RGD cíclico y acíclico), y vitaminas (por ejemplo folato). Alternativamente, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se enlaza a una biomolécula, fármaco, célula, u otro sustrato adecuado.
- En otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se enlaza a biomoléculas que promueven la entrada en la célula y/o el escape endosomal. Tales biomoléculas incluyen, pero no se limitan a, oligopéptidos que contienen dominios de traducción de proteína tales como la secuencia del péptido Tat del VIH (GRKKRRQRRR) u oligoarginina (RRRRRRRR). Los oligopéptidos que sufren cambios conformacionales en diferentes ambientes de pH tales como oligohistidina (HHHHH) también promueven la entrada en la célula y el escape endosomal.
- En otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se enlaza con fracciones detectables, tales como colorantes fluorescentes o marcadores para tomografía de emisión de positrones incluidas moléculas que contienen radioisótopos (por ejemplo ¹⁸F) o ligandos con metales radioactivos enlazados (por ejemplo ⁶²Cu). En otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se enlaza con agentes de contraste para formación de imágenes de resonancia magnética tales como partículas de gadolinio, quelatos de gadolinio, u óxido de hierro (por ejemplo Fe₃O₄ y Fe₂O₃). En otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se enlaza con una nanopartícula semiconductora tal como seleniuro de cadmio, sulfuro de cadmio, o teluro de cadmio o se enlaza con otras nanopartículas metálicas tales como oro coloidal. En otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se enlaza con superficies naturales o sintéticas, células, virus, colorantes, fármacos, agentes de quelación, o se la utiliza para la incorporación en hidrogeles u otros andamiajes del tejido.
- En una forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un alquino o un derivado de alquino terminal que es capaz de experimentar reacciones de cicloadición [3+2] con moléculas complementarias que

soportan azida y biomoléculas. En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es una azida o un derivado de azida que es capaz de experimentar reacciones de cicloadición [3+2] con moléculas complementarias que soportan alquino y biomoléculas (es decir química Clic).

La química Clic se ha convertido en un método popular de bioconjugación debido a su alta reactividad y selectividad, incluso en medios biológicos. Véase Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004 - 2021; y Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3192 - 3193. Además, las técnicas recombinantes actualmente disponibles permiten la introducción de azidas y de aminoácidos no canónicos que contienen alquino en proteínas, células, virus, bacterias, y otras entidades biológicas que consisten de o que exhiben proteínas. Véase Link, A. J.; Vink, M. K. S.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10598 - 10602; Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukherji, M.; Chin, J. W.; Anderson, C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11782 - 11783.

En otra forma de realización, la reacción de cicloadición [3+2] de azida o de nanovectores que contienen acetileno y las biomoléculas complementarias que soportan azida o acetileno son catalizadas con metal de transición. Las moléculas que contienen cobre que catalizan la reacción "Clic" incluyen, pero no se limitan a, bromuro de cobre (CuBr), cloruro de cobre (CuCl), sulfato de cobre (CuSO₄), yoduro de cobre (CuI), [Cu(MeCN)₄]OTf, y [Cu(MeCN)₄]PF₆. Se pueden utilizar ligandos que enlazan metales orgánicos e inorgánicos junto con catalizadores metálicos e incluyen, pero no se limitan a, ascorbato de sodio, ligandos tris(triazolil)amina, tris(carboxietil)fosfina (TCEP), y ligandos sulfonados de batofenantrolina.

En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es una hidracina o derivados de hidrazida que son capaces de experimentar reacción con biomoléculas que contienen aldehídos o cetonas para formar enlaces de hidrazone. En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un derivado de aldehído o cetona que es capaz de experimentar reacción con biomoléculas que contienen un derivado de hidracina o de hidrazida para formar enlaces de hidrazone.

En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un derivado de hidroxilamina que es capaz de experimentar reacción con biomoléculas que contienen aldehídos o cetonas. En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un aldehído o cetona que es capaz de experimentar reacción con biomoléculas que contienen una hidroxilamina, o un derivado de hidroxilamina.

En aún otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un derivado de aldehído o cetona que es capaz de experimentar reacción con biomoléculas que contienen aminas primarias o secundarias para formar enlaces imina. En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es una amina primaria o secundaria que es capaz de experimentar reacción con biomoléculas que contienen una función aldehído o cetona para formar enlaces imina. Se apreciará que los enlaces imina pueden ser convertidos adicionalmente en enlaces amina estables por tratamiento con un agente reductor adecuado (por ejemplo hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, etc.).

En aún otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es una amina (primaria o secundaria) o alcohol que es capaz de experimentar reacción con biomoléculas que contienen ésteres activados (por ejemplo, 4-nitrofenol éster, N-hidroxisuccinimida, pentafluorofenil éster, orto-piridiltioéster), para formar enlaces amida o éster. En aún otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un éster activado que es capaz de experimentar reacción con biomoléculas que poseen amina (primaria o secundaria) o alcoholes para formar enlaces amida o éster.

En aún otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es una amina o alcohol que se enlaza con biomoléculas con función de ácido carboxílico utilizando un agente adecuado de acoplamiento. En aún otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es una función de ácido carboxílico que se enlaza con biomoléculas que contienen la función amina o alcohol utilizando un agente adecuado de acoplamiento. Tales agentes de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, carbodiimidas (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), diisopropil carbodiimida (DIC), diciclohexil carbodiimida (DCC)), derivados de aminio o fosfonio (por ejemplo, PyBOP, PyAOP, TBTU, HATU, HBTU), o una combinación de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y un derivado de aminio o de fosfonio.

En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un electrófilo tal como maleimida, un derivado de maleimida, o un derivado de bromoacetamida, que es capaz de reaccionar con biomoléculas que contienen tioles o aminas. En otra forma de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un nucleófilo tal como una amina o tiol que es capaz de reaccionar con biomoléculas que contienen una función electrofílica tal como maleimida, un derivado de maleimida, o un derivado de bromoacetamida.

En aún otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es una fracción disulfuro

de orto-piridilo que experimenta intercambio de disulfuro con biomoléculas que contienen una función tiol. En aún otras formas de realización, la fracción R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es un tiol o derivado de tiol que experimenta intercambio de disulfuro con biomoléculas que contienen la función disulfuro de orto-piridilo. Se apreciará que tales reacciones de intercambio resultan en un enlace disulfuro que es reversible en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, glutationa, ditiotreitol (DTT), etc.).

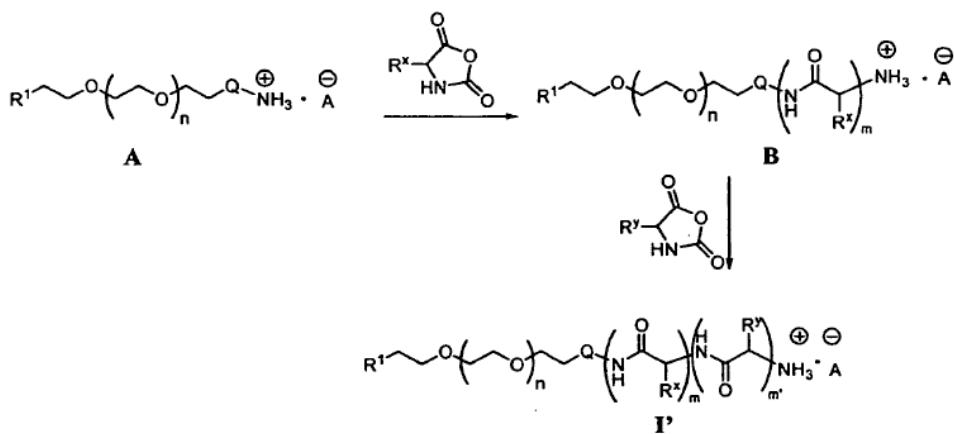
En ciertas formas de realización, las micelas de la presente invención son micelas mezcladas que contienen uno o más compuestos de fórmula I, I-a, II, o III. Se apreciará que las micelas mezcladas que tienen diferentes grupos R¹, como se describe aquí, pueden estar conjugadas con otros múltiples compuestos y/o macromoléculas. Por ejemplo, una micela mixta de la presente invención puede tener un grupo R¹ adecuado para química Clic y otro grupo R¹ adecuado para unión covalente a través de una variedad de reacciones de acoplamiento. Tal micela mixta puede estar conjugada con diferentes compuestos y/o macromoléculas a través de estos diferentes grupos R¹. Tales reacciones de conjugación son bien conocidas para alguien ordinariamente capacitado en el arte e incluyen a aquellas descritas aquí.

4. Métodos generales para proporcionar compuestos de la presente invención

15 Los copolímeros en múltiples bloques de la presente invención se preparan por medio de métodos conocidos por alguien ordinariamente capacitado en el arte y aquellos descritos en detalle en la solicitud de patente estadounidense No. 11/325.020 presentada el 4 de enero de 2006 y publicada como US 20060172914 el 3 de agosto de 2006, incorporada aquí en su totalidad por referencia. En forma general, tales copolímeros en múltiples bloques se preparan por medio de polimerización en forma secuencial de uno o más monómeros de aminoácido cíclico sobre un polímero hidrofílico que tiene una sal amina terminal en donde dicha polimerización se inicia por medio de dicha sal de amina. En ciertas formas de realización, dicha polimerización ocurre por polimerización con apertura de anillo de los monómeros de aminoácido cílicos. En otras formas de realización, el monómero de aminoácido cíclico es un aminoácido NCA, lactama, o imida.

20

Esquema 6



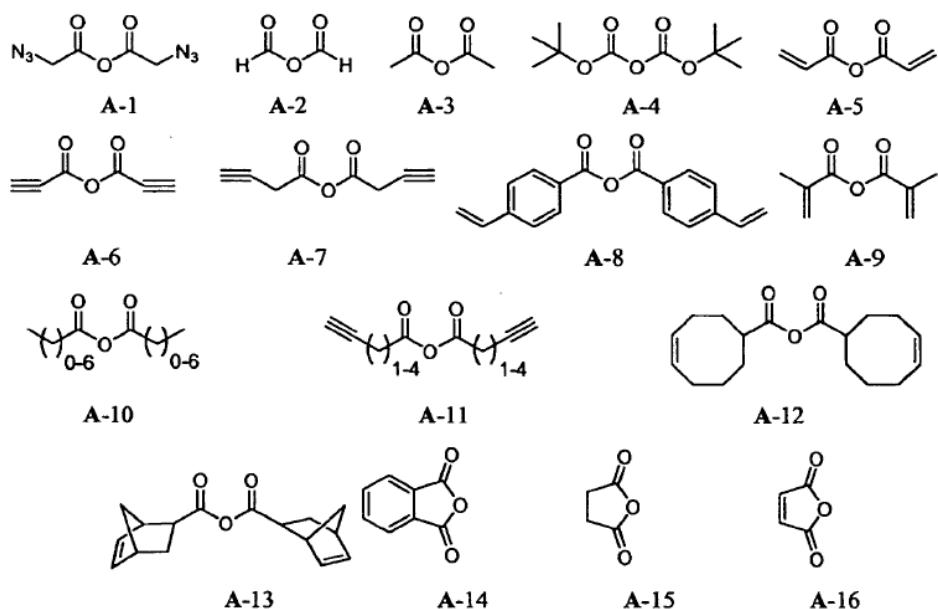
25

El Esquema 6 anterior describe un método general para preparar polímeros en múltiples bloques de la presente invención. Se trata un macroiniciador de fórmula A con un primer aminoácido NCA para formar un compuesto de fórmula B que tiene un primer bloque de aminoácido. Se añade el segundo aminoácido NCA al polímero vivo de fórmula B para formar un compuesto de fórmula I' que tiene dos bloques diferentes de aminoácidos. Cada uno de los grupos R¹, A, n, Q, R², R³, m, y m' descritos en el Esquema 6 son como se definió y describió aquí en las clases y subclases, en forma individual y en combinación.

30 Una etapa en la preparación de un compuesto de fórmula I comprende la terminación del extremo de la cadena del polímero vivo del compuesto de fórmula I' con un terminador de polimerización adecuado para producir un compuesto de fórmula I. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se daría cuenta que el terminador de la polimerización proporciona el grupo R^{2a} de fórmula I. Por lo tanto, las formas de realización dirigidas al grupo R^{2a} de fórmula I como se expuso anteriormente y aquí, también están dirigidas al mismo terminador adecuado de polimerización, y en forma similar, las formas de realización dirigidas al terminador adecuado de polimerización, como se expuso anteriormente y aquí, están también dirigidas al grupo R^{2a} de fórmula I.

35 40 Como se describió anteriormente, los compuestos de fórmula I se preparan a partir de los compuestos de fórmula I' por tratamiento con un agente adecuado de terminación. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se daría cuenta que los compuestos de fórmula I se preparan también fácilmente directamente a partir de compuestos de

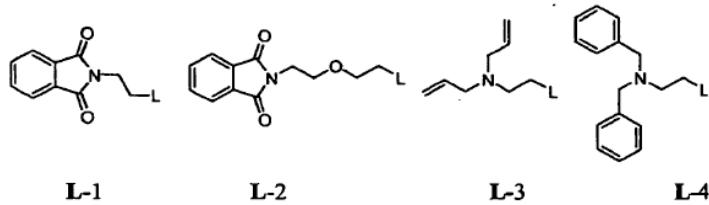
- 5 fórmula I'. En tales casos, y en ciertas formas de realización, el compuesto de fórmula I' se trata con una base para formar un compuesto libre de base antes de, o simultáneamente con, el tratamiento con el agente adecuado de terminación. Por ejemplo, se contempla que un compuesto de fórmula I' se trata con una base y el agente adecuado de terminación en la misma reacción para formar una base libre de ese compuesto. En tales casos, se contempla también que la base puede servir también como el medio de reacción.
- 10 Alguien ordinariamente capacitado en el arte reconocería también que el método anterior para preparar un compuesto de fórmula I puede llevarse a cabo como una síntesis "en un solo recipiente" de compuestos de fórmula I que utiliza el extremo de la cadena del polímero vivo para incorporar el grupo R² de fórmula I. Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar también en múltiples etapas. Por ejemplo, el extremo de la cadena del polímero vivo de un compuesto de fórmula I' puede ser detenido para producir un grupo amino que puede ser adicionalmente sometido a derivación, de acuerdo con métodos conocidos, para producir un compuesto de fórmula I.
- 15 Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que una variedad de agentes de terminación de la polimerización son adecuados para la presente invención. Tales agentes de terminación de la polimerización incluyen cualquier grupo que contenga R^{2a} capaz de reaccionar con el extremo de la cadena del polímero vivo de un compuesto de fórmula I', o el grupo amino libre de base de fórmula I', para producir un compuesto de fórmula I. Por lo tanto, los agentes de terminación de la polimerización incluyen anhídridos, y otros agentes de acilación y grupos que contienen un grupo saliente adecuado LG que es sometido a desplazamiento nucleofílico.
- 20 Alternativamente, los compuestos de fórmula I' pueden acoplarse a grupos que contienen ácido carboxílico para formar una amida de los mismos. Por lo tanto, se contempla que el grupo amina de fórmula I' o una base libre del mismo, puede acoplarse con una fracción de ácido carboxílico para producir compuestos de fórmula I en donde R^{2a} es -NHC(O)R⁴. Tales reacciones de acoplamiento son bien conocidas en el arte. En ciertas formas de realización, el acoplamiento se logra con un reactivo adecuado de acoplamiento. Tales reactivos son bien conocidos en el arte e incluyen, por ejemplo, DCC y EDC, entre otros. En otras formas de realización, la fracción de ácido carboxílico se activa para ser usada en la reacción de acoplamiento. Tal activación incluye la formación de un haluro de acilo, el uso de un reactivo de Mukaiyama, y similares. Estos métodos, y otros, son conocidos por alguien ordinariamente capacitado en el arte, por ejemplo, véase, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 5ta Ed., páginas 351 - 357, John Wiley and Sons, N.Y.
- 25 Un "grupo saliente adecuado que es sometido a desplazamiento nucleofílico" es un grupo químico que es fácilmente desplazado por una fracción química entrante deseada. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en el arte, por ejemplo, véase, March. Tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alquenilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, y fracciones de diazonio. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen cloro, iodo, bromo, flúor, metanosulfoniloxi (mesiloxi), tosiloxi, trifiloxi, nitro-fenilsulfoniloxi (nosiloxi), y bromo-fenilsulfoniloxi (brosiloxi).
- 30 De acuerdo con una forma de realización alternativa, el grupo saliente adecuado se puede generar *in situ* dentro del medio de reacción. Por ejemplo, un grupo saliente se puede generar *in situ* a partir de un precursor de ese compuesto en donde dicho precursor contiene un grupo fácilmente reemplazado por dicho grupo saliente *in situ*.
- 35 Alternativamente, cuando el grupo R^{2a} de fórmula I es una amina mono o diprotegida, el(es) grupo(s) de protección se remueve(n) y ese grupo funcional se puede someter a derivación o proteger con un grupo de protección diferente. Se apreciará que la remoción de cualquier grupo de protección del grupo R^{2a} de fórmula I se lleva a cabo por medio de métodos adecuados para ese grupo de protección. Tales métodos se describen en detalle en Green.
- 40 En otras formas de realización, el grupo R^{2a} de fórmula I se incorpora por sometimiento a derivación del grupo amino de fórmula I', o una base libre del mismo, a través del acoplamiento del anhídrido, opcionalmente en presencia de una base adecuada. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se daría cuenta que los agentes anhídridos de terminación de la polimerización que contienen una azida, un aldehído, un hidroxilo, un alquino, y otros grupos, o formas protegidas de los mismos, pueden ser utilizados para incorporar dicha azida, dicho aldehído, dicho hidroxilo protegido, dicho alquino, y otros grupos dentro del grupo R^{2a} de compuestos de fórmula I. Se apreciará también que tales agentes anhídridos de terminación de la polimerización son también adecuados para terminación del extremo de la cadena de polímero vivo de un compuesto de fórmula I', o una base libre del mismo. Tales agentes anhídridos de terminación de la polimerización incluyen, pero no se limitan a, aquellos expuestos en la Tabla 10 a continuación.
- 45 50 Tabla 10. Agentes anhídridos representativos de terminación de la polimerización

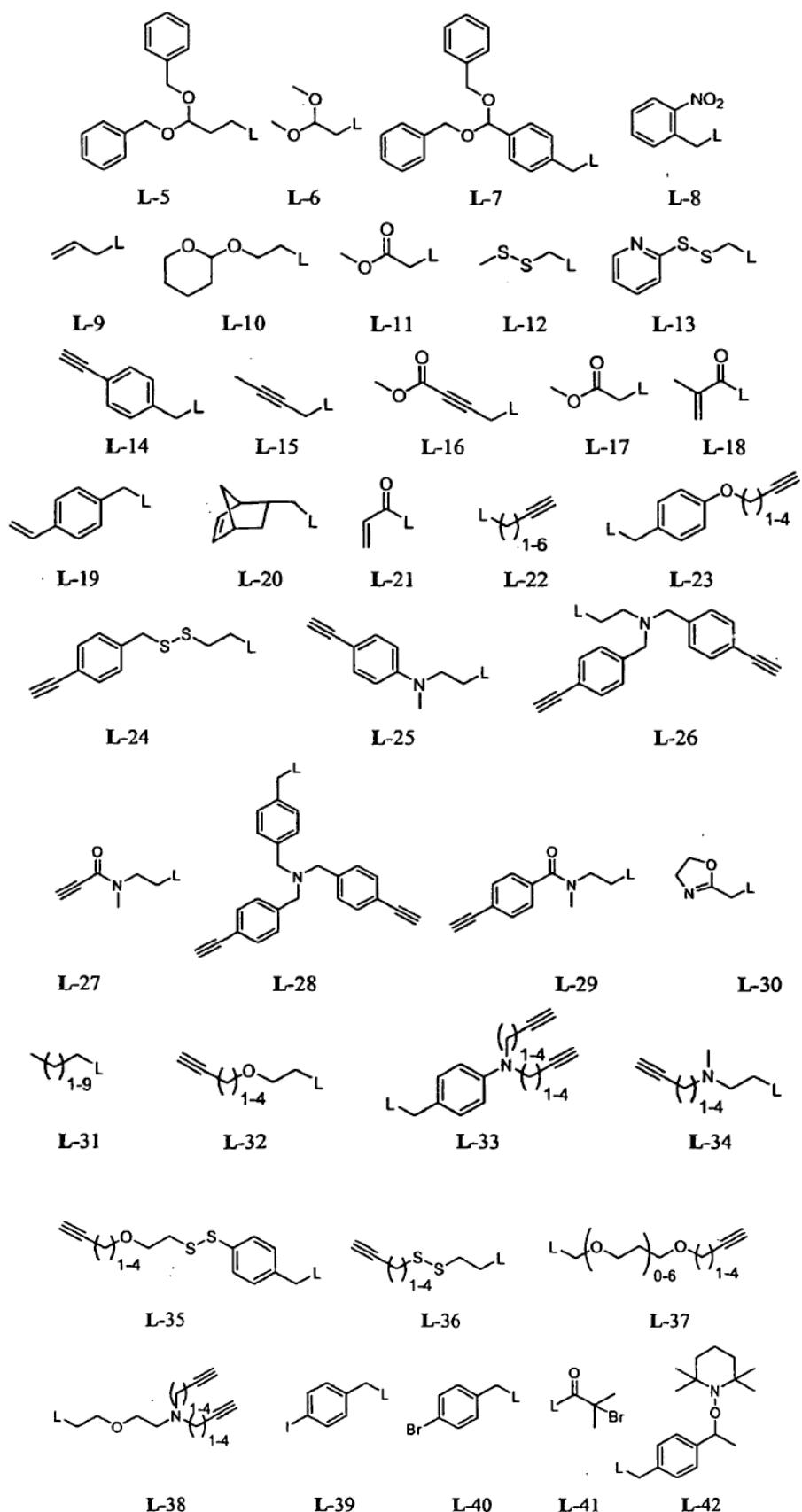


En otras formas de realización, la fracción R⁴ del grupo R^{2a} de fórmula III se incorpora por sometimiento a derivación del grupo amino de fórmula I', o una base libre del mismo, a través de reacción con un agente de terminación de la polimerización que tiene un grupo saliente adecuado. Se apreciará también que tales agentes de terminación de la polimerización son también adecuados para terminación del extremo de la cadena de polímero vivo de un compuesto de fórmula I', o una base libre del mismo. Los ejemplos de estos agentes de terminación de la polimerización incluyen, pero no se limitan a, aquellos expuestos en la Tabla 11, a continuación.

5

Tabla 11. Agentes representativos de terminación de la polimerización





en donde cada L es un grupo saliente adecuado como se definió anteriormente y en las clases y subclases como se

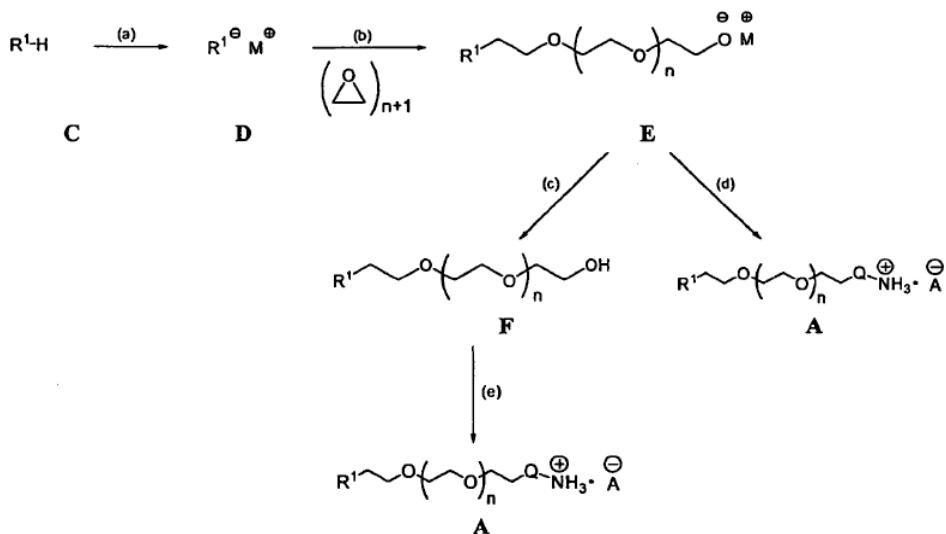
describió anteriormente y aquí.

En ciertas formas de realización, el bloque de polímero hidrofílico es polietilén glicol (PEG) que tiene una sal de amina terminal ("macroiniciador de PEG"). Este macroiniciador de PEG inicia la polimerización de los NCA para proporcionar los copolímeros en múltiples bloques de la presente invención. Tales polímeros que tienen una sal de amina terminal se pueden preparar a partir de polímeros sintéticos que tienen una amina terminal. Tales polímeros sintéticos que tienen un grupo amina terminal son conocidos en el arte e incluyen aminas de PEG. Las aminas de PEG pueden obtenerse por medio de la desprotección de una amina de PEG adecuadamente protegida. La preparación de tales aminas de PEG adecuadamente protegidas, y los métodos de desprotección de las mismas, se describen en detalle en la solicitud de patente estadounidense con número de serial 11/256.735, presentada el 24 de octubre de 2005 y publicada como US 20060142506 el 29 de junio de 2006.

Como se describe en US 20060142506, las aminas de PEG adecuadamente protegidas se pueden formar por terminación del extremo de la cadena del polímero vivo de un PEG con un agente de terminación que contiene una amina adecuadamente protegida. La amina adecuadamente protegida puede ser luego desprotegida para generar un PEG que se termina con una amina libre que puede ser posteriormente convertida en el correspondiente macroiniciador de la sal de amina de PEG. En ciertas modalidades, el macroiniciador de la sal de amina de PEG de la presente invención se prepara directamente a partir de una amina de PEG adecuadamente protegida por desprotección de dicha amina protegida con un ácido. Por lo tanto, en otras formas de realización, el agente de terminación tiene un grupo amino adecuadamente protegido en donde el grupo de protección es sensible al ácido.

Alternativamente, los polímeros sintéticos adecuados que tienen una sal de amina terminal pueden prepararse a partir de polímeros sintéticos que contienen grupos funcionales terminales que pueden ser convertidos en sales de amida por medio de rutas de síntesis conocidas. En ciertas formas de realización, la conversión de los grupos funcionales terminales a las sales de amina se lleva a cabo en una etapa única de síntesis. En otras formas de realización, la conversión de los grupos funcionales terminales a las sales de amina se logra por medio de una secuencia en múltiples etapas. Las transformaciones de grupos funcionales que producen aminas, sales de amina, o aminas protegidas son bien conocidas en el arte e incluyen a aquellas descritas en Larock, R. C., "Comprehensive Organic Transformations," John Wiley & Sons, New York, 1999.

Esquema 7



El Esquema 7 anterior muestra un ejemplo de un método para preparar los PEG bifuncionales usados para preparar los copolímeros en múltiples bloques de la presente invención. En la etapa (a), se trata el iniciador de la polimerización con una base adecuada para formar D. Una variedad de bases son adecuadas para la reacción en la etapa (a). Tales bases incluyen, pero no se limitan a, naftalenuro de potasio, difenilmetil potasio, trifenilmetil potasio, e hidruro de potasio. En la etapa (b), se trata el anión resultante con óxido de etileno para formar el polímero E. El polímero E puede ser transformado en la etapa (d) en un compuesto de fórmula A directamente por medio de la terminación del extremo de la cadena del polímero vivo de E con un terminador de polimerización adecuado para producir un compuesto de fórmula A. Alternativamente, el polímero E puede ser detenido en la etapa (c) para formar el compuesto hidroxilo F. Se forma luego un derivado del compuesto F para producir un compuesto de fórmula A por medio de métodos conocidos en el arte, incluidos aquellos descritos aquí. Cada uno de los grupos R¹, A, n, y Q descritos en el Esquema 7 son como se define y describe aquí en las clases y subclases, en forma individual y en combinación.

5 Aunque ciertas formas de realización de ejemplo son representadas y descritas más arriba y aquí, se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en forma general más arriba utilizando materiales de partida apropiados por medio de los métodos generalmente disponibles para alguien ordinariamente capacitado en el arte. Se presentan aquí ejemplos más detallados de formas de realización adicionales.

10 Los métodos para preparación de micelas son conocidos por alguien ordinariamente capacitado en el arte. Las micelas se pueden preparar por medio de una cantidad de métodos diferentes de disolución. En el método de disolución directa, se añade directamente el copolímero en bloque a un medio acuoso con o sin calentamiento y se forman espontáneamente las micelas por disolución. A menudo se utiliza el método de diálsis cuando se forman las micelas a partir de copolímeros escasamente solubles en medio acuoso. El copolímero se disuelve en un solvente orgánico miscible en agua tal como N-metil pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, o dimetilacetamida, y esta solución es luego dializada contra agua u otro medio acuoso. Durante la diálsis, se induce la formación de micelas y se remueve el solvente orgánico. Alternativamente, se puede disolver el copolímero en bloque en un solvente orgánico miscible en agua tal como N-metil pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, o dimetilacetamida y se añade gota a gota al agua u otro medio acuoso. Se pueden aislar luego las micelas por medio de filtración o de liofilización.

15 20 También se pueden emplear métodos de emulsificación para la formación de micelas. Por ejemplo, se disuelve el copolímero en bloque en un solvente volátil inmiscible en agua (por ejemplo diclorometano) y se lo añade al agua con agitación vigorosa. A medida que se remueve el solvente por medio de evaporación, se forman espontáneamente las micelas. Las micelas preparadas se pueden filtrar y aislar luego por medio de liofilización.

25 En una forma de realización, las micelas cargadas con fármaco que poseen una función de ácido carboxílico en el núcleo externo se entrecruzan por medio de la adición de cloruro de zinc con la solución de micelas junto con una pequeña cantidad de hidróxido de sodio para neutralizar cualquier subproducto de ácido clorhídrico. En este ambiente de pH básico, la reacción de cloruro de zinc con el bloque de entrecruzamiento de polí(ácido aspártico) debe ser rápida e irreversible.

30 35 En otra forma de realización, las micelas cargadas de fármaco que poseen una función amina en el núcleo externo se entrecruzan por medio de la adición de una molécula que contiene aldehído bifuncional, o multifuncional que forma entrecruzamientos de imina reversibles con el pH. En otra forma de realización, las micelas cargadas con fármaco que poseen una función aldehído en el núcleo exterior se entrecruzan por medio de la adición de una molécula que contiene amina bifuncional, o multifuncional que forma entrecruzamientos de imina reversibles con el pH.

40 45 En otra forma de realización, las micelas cargadas con fármaco que poseen una función alcohol o amina en el núcleo externo se entrecruzan por medio de la adición de moléculas que contienen ácido carboxílico bifuncional, o multifuncional y un agente de acoplamiento para formar entrecruzamientos de amida o éster. En aún otra forma de realización, las micelas cargadas de fármaco que poseen una función de ácido carboxílico en el núcleo externo se entrecruzan por medio de la adición de moléculas que contienen amina o alcohol bifuncional, o multifuncional y un agente de acoplamiento para formar entrecruzamientos de amida o de éster. Tales agentes de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, carbodiimidas (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), diisopropil carbodiimida (DIC), diciclohexil carbodiimida (DCC)), derivados de aminio o de fosfonio (por ejemplo PyBOP, PyAOP, TBTU, HATU, HBTU), o una combinación de 1-hidroxibenzotriazol (HOEt) y un derivado de aminio o de fosfonio.

50 55 En otra forma de realización, las micelas cargadas de fármaco que poseen una función aldehído o cetona en el núcleo exterior se entrecruzan por medio de la adición de una molécula que contiene hidracina o hidrazida bifuncional, o multifuncional para formar entrelazamientos de hidrazona reversibles con el pH. En aún otras formas de realización, las micelas cargadas de fármaco que poseen función de hidracina o de hidrazida en el núcleo exterior se entrecruzan por medio de la adición de una molécula que contiene aldehído o cetona bifuncional, o multifuncional para formar entrelazamientos de hidrazona reversibles con el pH.

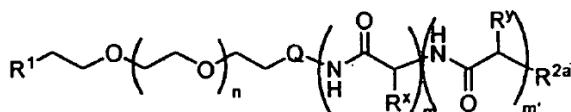
En otra forma de realización, las micelas cargadas con fármaco que poseen una función tiol en el núcleo externo se entrecruzan por medio de la adición de un agente oxidante (por ejemplo, óxidos metálicos, halógenos, oxígeno, peróxidos, ozono, peroxiácidos, etc.) para formar entrecruzamientos de disulfuro. Se apreciará que los entrelazamientos de disulfuro son reversibles en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo glutationa, ditiotreitol (DTT), etc.).

En aún otra forma de realización, las micelas cargadas con fármaco que poseen tanto funciones de ácido carboxílico como tiol en el núcleo exterior, se pueden entrecruzar en forma dual por medio de la adición de un agente oxidante (por ejemplo óxidos metálicos, halógenos, oxígeno, peróxidos, ozono, peroxiácidos, etc.) para formar entrecruzamientos de disulfuro seguidos por la adición de cloruro de zinc a la solución de la micela junto con una

pequeña cantidad de bicarbonato de sodio para neutralizar cualquier subproducto de ácido clorhídrico. Se apreciará que tal micela entrecruzada en forma dual es reversible únicamente en presencia de ácido y de un agente reductor (por ejemplo glutationa, ditiotreitol (DTT), etc.).

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención provee con un método para la preparación de una micela que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque polimérico hidrofílico, opcionalmente un polí(bloque de aminoácidos) entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y un bloque de polí(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior, un núcleo exterior entrecruzado u opcionalmente que puede ser entrecruzado, y una capa hidrofílica, comprendiendo dicho método las etapas de:

(a) proporcionar un copolímero en múltiples bloques de fórmula I:



10

en donde cada uno de los grupos R¹, R^{2a}, Q, R^x, R^y, n, m, y m' de fórmula I, son como se describen aquí en diferentes clases y subclases, tanto individuales como en combinación,

(b) combinar dicho compuesto de fórmula I con un agente terapéutico; y

(c) tratar la micela resultante con un reactivo de entrecruzamiento para entrecruzar R^x.

15 En una forma de realización, se cargan los fármacos en el núcleo interno de la micela por medio de la adición de una alícuota de una solución de copolímero en agua con el fármaco que va a ser incorporado. Por ejemplo, se elabora una solución patrón de fármaco en un solvente orgánico polar y se permite su evaporación, y luego se añade la solución de copolímero / agua. En otra forma de realización, se incorpora el fármaco utilizando una técnica de emulsión de aceite en agua. En este caso, el fármaco se disuelve en un solvente orgánico y se lo añade gota a gota a la solución de la micela en agua, y se incorpora el fármaco en la micela durante la evaporación del solvente. En otra forma de realización, se disuelve el fármaco con el copolímero en un solvente orgánico polar común y se dializa contra agua u otro medio acuoso. Véase Allen, C.; Maysinger, D.; Eisenberg A. Colloid Surface B 1999, 16, 3 - 27.

20

En aún otra forma de realización, la carga y el entrecruzamiento de las micelas llenas con el fármaco se llevan a cabo disolviendo doxorubicina neutra, camptotecina, docetaxel, o paclitaxel y el copolímero en bloque en un solvente polar tal como acetona o etanol, seguido por la adición lenta al agua o a una solución amortiguadora. Debido a la solubilidad limitada de estos agentes en agua, el fármaco es forzado dentro del núcleo de la micela, encapsulando efectivamente el fármaco.

5. Usos, métodos y composiciones

30 Como se describe aquí, las micelas de la presente invención pueden encapsular una amplia variedad de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde dicha micela es útil para tratar el trastorno que se sabe que trata el fármaco. De acuerdo con una forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos seleccionados entre dolor, inflamación, arritmia, artritis (reumatoide o osteoartritis), aterosclerosis, restenosis, infección bacteriana, infección viral, depresión, diabetes, epilepsia, infección por hongos, gota, hipertensión, malaria, migraña, cáncer u otros trastornos proliferativos, disfunción eréctil, un trastorno de la tiroideas, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con hormonas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, un trastorno gastrointestinal, alergia, un trastorno autoinmune, tal como asma o psoriasis, osteoporosis, obesidad y comorbilidades, un trastorno cognitivo, ataque fulminante, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, ansiedad, trastorno bipolar, tauopatía, una lesión de la medula espinal o los nervios periféricos, infarto al miocardio, hipertrofia de los cardiomiositos, glaucoma, un trastorno de déficit de atención (ADD o ADHD), un trastorno de sueño, reperfusión / isquemia, un trastorno angiogénico, o incontinencia urinaria, que comprende la administración a un paciente de una micela que contiene un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque de polímero hidrofílico, opcionalmente un polí(bloque de aminoácidos) entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y un polí(bloque de aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior cargado con fármaco, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y una capa hidrofílica, en donde dicha micela encapsula un agente terapéutico adecuado para tratar dicho trastorno.

40

45

- En otras formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos seleccionados a partir de una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, un trastorno metabólico, un trastorno siquiátrico, diabetes, un trastorno angiogénico, tauopatía, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, una lesión de la médula espinal, glaucoma, calvicie, o una enfermedad cardiovascular, que comprende la administración a un paciente, de un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque de polímero hidrofílico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácidos) entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y un poli(bloque de aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior cargado con fármaco, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y una capa hidrofílica, en donde dicha micela encapsula un agente terapéutico adecuado para tratar dicho trastorno.
- 10 En ciertas formas de realización, las micelas cargadas con fármaco de la presente invención son útiles para tratar cáncer. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar cáncer en un paciente que comprende la administración al paciente de un copolímero en múltiples bloques que contiene un bloque de polímero hidrofílico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácidos) entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y un poli(bloque de aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior cargado con fármaco, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y una capa hidrofílica, en donde dicha micela encapsula un agente quimioterapéutico. De acuerdo con otra forma de realización, la presente invención se relaciona con un método para tratar un cáncer seleccionado a partir de cáncer de seno, ovario, cérvix, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y pasajes biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de Hodgkin, de células peludas, cavidad bucal y faríngea, (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colorrectal, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia, que comprende la administración de una micela de acuerdo con la presente invención en donde dicha micela encapsula un agente quimioterapéutico adecuado para tratar dicho cáncer.

Se encuentra glicoproteína P (Pgp, también llamada proteína de resistencia a múltiples fármacos) en la membrana plasmática de eucariotas superiores en donde es responsable por una exportación dirigida por hidrólisis de ATP de moléculas hidrófobas. En animales, Pgp juega un papel importante en la excreción y en la protección de las toxinas del medio ambiente; cuando se expresa en la membrana plasmática de células cancerosas, puede conducir a una falla de la quimioterapia evitando que los fármacos quimioterapéuticos hidrófobos alcancen sus objetivos dentro de las células. En realidad, se sabe que Pgp transporta fármacos quimioterapéuticos hidrófobos fuera de las células tumorales. De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un método para suministrar un fármaco quimioterapéutico hidrófobo a una célula cancerosa mientras evita, o disminuye la excreción de Pgp de ese fármaco quimioterapéutico, que comprende la administración de una micela cargada con fármaco que contiene un polímero en múltiples bloques de la presente invención cargado con un fármaco quimioterapéutico hidrófobo. Tales fármacos quimioterapéuticos hidrófobos son bien conocidos en el arte e incluyen a aquellos descritos aquí.

Composiciones

De acuerdo con otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende una micela de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, la composición de esta invención se formula para administración a un paciente que requiera de tal composición. En otras formas de realización, la composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

El término "paciente", como se utiliza aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un humano.

El término "portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruya la actividad farmacológica del compuesto con el cual se formula. Portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albumina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias con base en celulosa, polietilén glicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilén glicol y grasa de lana.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen a aquellas derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales ácidas adecuadas

incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no sean por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

10 Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, de sodio y de potasio), de metal alcalinotérreo (por ejemplo, de magnesio), de amonio y de N+(alquilo C1 - 4)4. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos divulgados aquí. Se pueden obtener productos dispersables o solubles en aceite o en agua por medio de tal cuaternización.

15 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar en forma oral, parenteral, por medio de un atomizador para inhalación, en forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se lo utiliza aquí incluye una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, al interior de la lesión e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran en forma oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en el arte utilizando agentes de dispersión o de humectación adecuados, y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como medio solvente o de suspensión.

20 25 Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo poco fuerte incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también 30 un alcohol dispersante o diluyente de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que son comúnmente utilizados en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensoactivos comúnmente utilizados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o reforzadores de biodisponibilidad que son comúnmente utilizados en la fabricación de formas de dosificación líquidas, sólidas farmacéuticamente aceptables u otras formas de dosificación, pueden ser utilizados 35 también para los propósitos de formulación.

40 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas en forma oral en cualquier forma de dosificación oral aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, se pueden utilizar también ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención están recubiertas entéricamente.

45 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilén glicoles.

50 55 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas también en forma tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles para la aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación para un supositorio rectal (véase más arriba) o en una formulación adecuada para un enema. También se pueden utilizar parches tópicamente transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento

adequado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilén glicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua.

- 5 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una loción adecuada o crema que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, sorbitán monoestearato, Polisorbato 60, cera de cetil ésteres, cetearil alcohol, 2-octildodecanol, bencil alcohol y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular como suspensões micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin un preservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, se pueden formular las composiciones farmacéuticamente aceptables en un ungüento tal como vaselina.

10 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar también por medio de un aerosol nasal o por inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de formulaciones farmacéuticas y pueden ser preparadas como soluciones en solución salina, empleando bencil alcohol u otros preservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes convencionales de solubilización o de dispersión.

15 En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

20 La cantidad de los compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado, de la forma particular de administración. Preferiblemente, las composiciones se deben formular de tal manera que se pueda administrar una dosis entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del fármaco a un paciente que reciba estas composiciones.

25 Se apreciará que se contemplan dosis típicamente empleadas para el fármaco encapsulado por medio de la presente invención. En ciertas formas de realización, se le administra a un paciente una micela cargada de fármaco de la presente invención en donde la dosis del fármaco es equivalente a la que típicamente se administra para ese fármaco. En otras formas de realización, se administra a un paciente una micela cargada de fármaco de la presente invención en donde la dosis del fármaco es menor a la que típicamente se administra para ese fármaco.

30 Debe entenderse también que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, sexo, dieta, período de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos, y el juicio del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular que está siendo tratada. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición dependerá también del compuesto particular en la composición.

35 Con el propósito de que la invención descrita aquí pueda ser entendida más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se entenderá que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos únicamente y no pretenden constituirse de ninguna manera como limitantes de esta invención.

Ejemplos

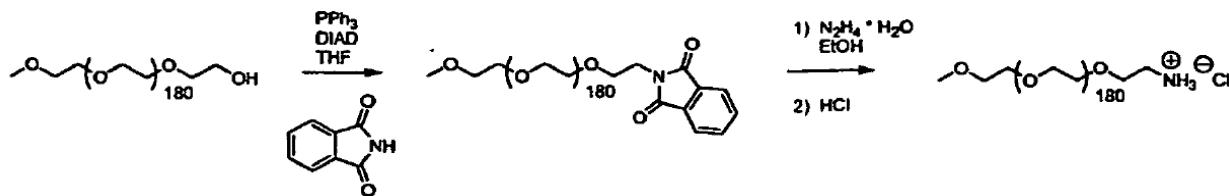
40 Preparación de los PEG bifuncionales y copolímeros en múltiples bloques de la presente invención

Como se describió anteriormente en forma general, los copolímeros en múltiples bloques de la presente invención se preparan utilizando los PEG heterobifuncionales descritos aquí y en la solicitud de patente estadounidense con serial número 11/256.735, presentada el 24 de octubre de 2005, publicada como WO 2006/047419 el 4 de mayo de 2006 y publicada como US 20060142506 el 29 de junio de 2006, que se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

45 La preparación de polímeros en múltiples bloques de acuerdo con la presente invención se logra por medio de métodos conocidos en el arte, incluidos aquellos descritos en detalle en la solicitud de patente estadounidense con serial número 11/325.020, presentada el 4 de enero de 2006, publicada como WO 2006/74202 el 13 de julio de 2006 y publicada como US 20060172914 el 3 de agosto de 2006, que se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

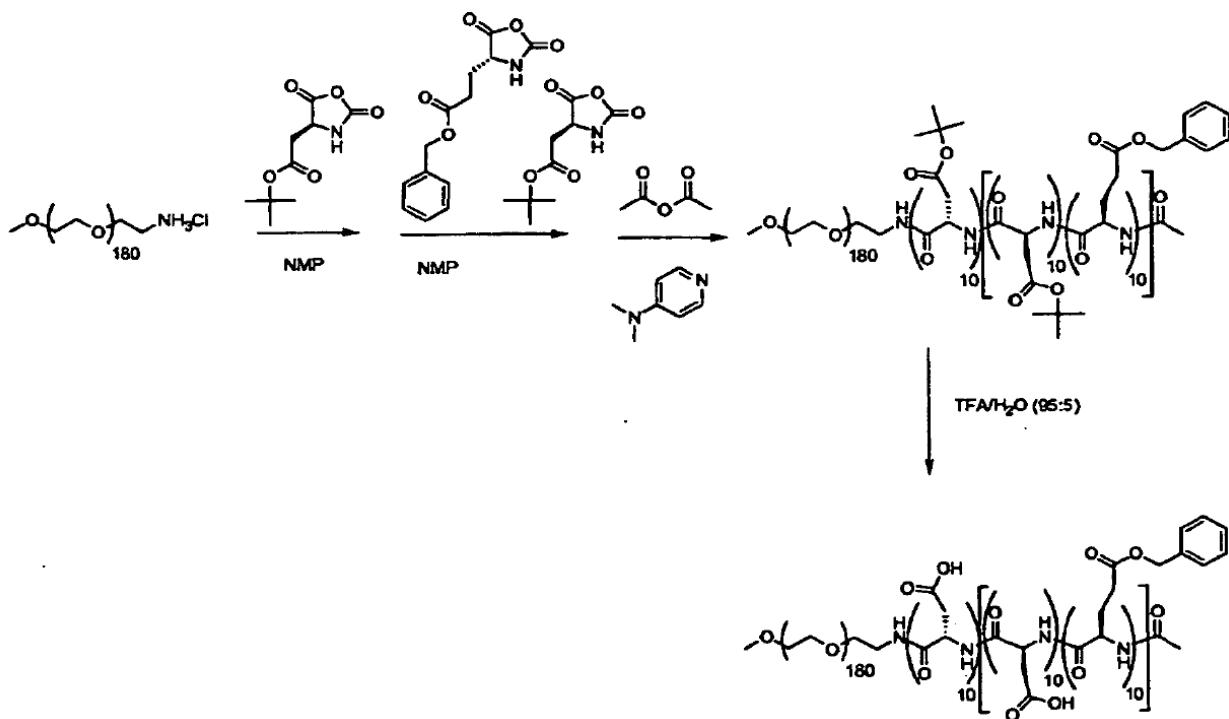
50 En cada uno de los Ejemplos a continuación, donde un aminoácido, o NCA correspondiente, se designa como "D", entonces ese aminoácido, o NCA correspondiente, es de configuración D. En donde no se menciona tal designación, entonces ese aminoácido, o NCA correspondiente, es de configuración L.

Ejemplo 1

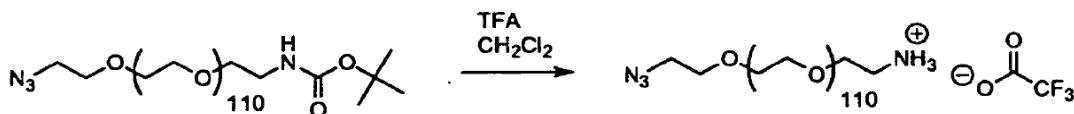


5 Síntesis de clorhidrato de mPEG - A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 mL se le añadió mPEG (40 g, 5 mmoles), ftalimida (4,41 g, 30 mmoles) y trifenil fosfina (6,55 g, 25 mmoles). Se disolvieron los reactivos en THF anhídrico (300 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez se tenía una solución homogénea, se añadió DIAD (4,04 g, 20 mmoles) y se agitó la solución durante 16 h. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo por extracción en base sólida (MeOH al 3% en CHCl₃ (1 L) seguido por MeOH al 10% en CHCl₃ (1 L) que contenía al producto polimérico). Se removió el solvente y se disolvió el líquido resultante en etanol (200 mL) e hidrato de hidracina (10 mL). Se agitó la solución a refluo durante 14 h, se permitió que se enfriara, luego se añadió gota a gota HCl concentrado (15 mL) a la solución. Se filtró la solución y se evaporó el solvente. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo el producto polimérico con CHCl₃ (4 x 500 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el solvente. Se diluyó el líquido resultante con una cantidad mínima de metanol y se precipitó en éter dietilico. Se aisló después de filtración un polvo de color blanco (28,2 g, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 7.79 br-s, 3.7 - 3.3 br-m, 2.96 t. GPC (estándares de DMF, PEG) M_n = 7.800; PDI = 1,03.

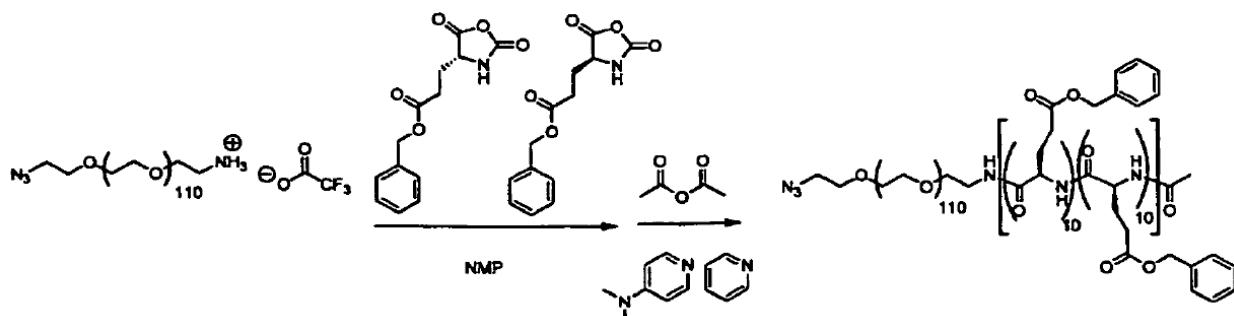
15 Ejemplo 2



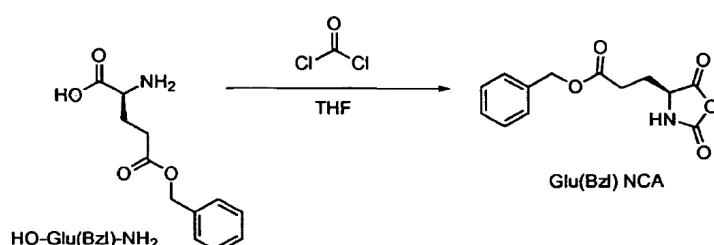
Síntesis de mPEG-PAsp-(PAsp-*co*-DBzGlu)-Ac - A un matraz de fondo redondo de 100 mL se le añadió clorhidrato de mPEG (1,0 g, 0,13 mmoles) y ácido t-butil aspártico NCA (0,28 g, 1,3 mmoles). Se secaron los reactivos al vacío durante 1 hora, luego se añadió NMP (10 mL). Se desgasificó la solución al vacío rellena con N₂, y se agitó a 80 °C. Despues de 48 h, se disolvieron D-glutamato de bencilo NCA (0,34 g, 1,3 mmoles) y ácido t-butil aspártico NCA (0,28 g, 1,3 mmoles) en NMP (5 mL) y se añadieron a la reacción. Despues de 48 h adicionales, se permitió que se enfriara la solución, luego se añadieron DMAP (0,16 g, 1,3 mmoles) y anhídrido acético (0,13 g, 1,3 mmoles) a la solución agitada. Despues de 1 hora, se precipitó la solución en éter dietilico / hexanos (3:2, 300 mL). Se recuperó un sólido de color blanco despues de filtración, que fue disuelto en TFA /H₂O (95:5, 40 mL) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y se precipitó el residuo en éter (300 mL). Se recuperó un polvo de color blanco despues de filtración (0,7 g, rendimiento del 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 12.37, 8.23, 7.97, 7.55, 7.34, 6.97, 5.06, 4.51, 4.27, 3.7-3.3, 3.19, 2.67, 2.35, 2.01, 1.83.

Ejemplo 3

- 5 Síntesis de sal de Azida-PEG-TFA - Se disolvió Azida-PEG-BOC en 1:1 TFA/CH₂Cl₂ (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el solvente y se precipitó el residuo en éter. Se recuperó un polvo de color blanco por filtración, que fue disuelto nuevamente en una cantidad mínima de metanol (40 mL) y se precipitó nuevamente en éter. Se recuperó un polvo de color blanco por filtración (2,6 g, rendimiento del 87%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 7.72, 3.3 - 3.7, 2.98. GPC (estándares de DMF, PEG) M_n = 4.800; PDI = 1,04.

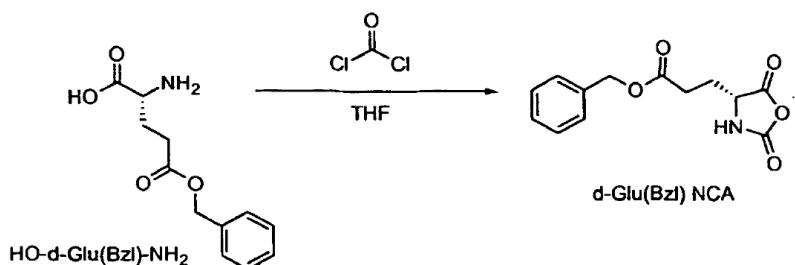
Ejemplo 4

- 15 Síntesis de Azida-PEG-P(D/LBzGlu)-Ac - A un matraz de fondo redondo de 100 mL se le añadió sal de Azida-PEG-TFA (1,89 g, 0,38 mmoles), D-glutamato de bencilo NCA (1 g, 3,8 mmoles), y L-glutamato de bencilo NCA (1 g, 3,8 mmoles). Se secaron los reactivos al vacío durante 1 hora, luego se añadió NMP (40 mL). Se desgasificó la solución al vacío rellena con N₂, y se agitó a 60 °C. Después de 24 h, se permitió que se enfriara la solución, luego se añadieron DMAP (0,16 g, 1,3 mmoles), piridina (1 mL) y anhídrido acético (1 mL) a la solución agitada. Después de 1 hora, se precipitó la solución en éter dietílico / hexanos (3:2, 300 mL). Se recuperó un polvo de color blanco por filtración (1,9 g, rendimiento del 54%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 9.08, 8.01, 7.35, 5.08, 4.47, 4.23, 3.3 - 3.7, 2.68, 2.15, 1.81.

Ejemplo 5

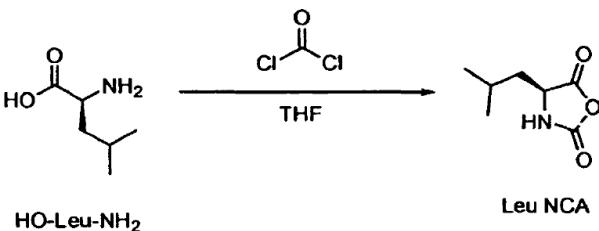
- 25 Síntesis de Glu(Bzl) NCA - Se suspendió HO-Glu(Bzl)-NH₂ (30,0 g, 126,0 mmoles) en 300 mL de THF anhidro y se calentó a 50°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (81,3 mL, 164,6 mmoles) a la suspensión de aminoácido por medio de una jeringa, y se disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 30 minutes, formando una solución clara. Se concentró la solución por medio de evaporación rotatoria, se disolvió en ~ 150 mL de THF anhidro, y se la transfirió a un matraz Erlenmeyer. Se añadió hexano y se permitió que cristalizara el producto durante la noche. Se aisló el NCA por filtración y se secó al vacío. Se aislaron 29,8 g (rendimiento del 90%) de Glu(Bzl) NCA como un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.36 (5H), 6.22 (1H), 5.14 (2H), 4.35 (1H), 2.61 (2H), 2.29 (1H), 2.14 (1H) ppm.

Ejemplo 6



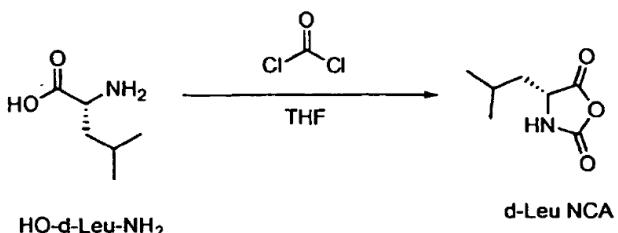
Síntesis de d-Glu(BzI) NCA - se sintetizó d-Glu(BzI) NCA como se describe en el Ejemplo 3 a partir de HO-d-Glu(BzI)-NH₂ (30,7 g, 129,2 mmoles) y 83,1 mL (168,0 mmoles) de fosgeno (20% en tolueno). Se aislaron 31,8 g del producto (rendimiento del 94%) como un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.36 (5H), 6.22 (1 H), 5.14 (2H), 4.35 (1H), 2.61 (2H), 2.29 (1H), 2.14 (1H) ppm.

Ejemplo 7



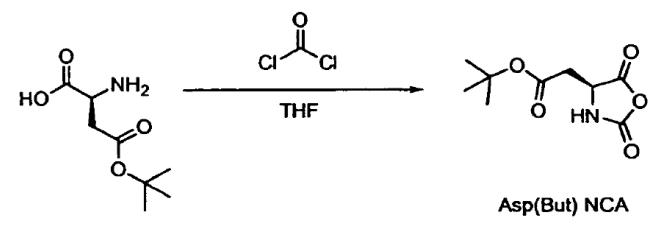
Síntesis de Leu NCA - Se suspendió HO-Leu-NH₂ (10,0 g, 76,2 mmoles) en 150 mL de THF anhidro y se calentó a 50°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (76,0 mL, 152,4 mmoles) a la suspensión de aminoácido. Se disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 1 h, formando una solución clara. Se concentró la solución en un evaporador rotatorio, se la transfirió a un vaso de precipitados, y se añadió hexano para precipitar el producto. Se aisló el sólido de color blanco por filtración y se disolvió en tolueno. Se filtró la solución sobre un lecho de Celite para remover cualquier material insoluble. Se añadió un exceso de hexano al filtrado para precipitar el producto. Se aisló el NCA por filtración y se secó al vacío. Se aislaron 9,0 g (rendimiento del 75%) de Leu NCA como un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9.13 (1 H), 4.44 (1H), 1.74 (1H), 1.55 (2H), 0.90 (6H) ppm.

Ejemplo 8



Síntesis de d-Leu NCA - Se sintetizó d-Leu NCA como se describe en el Ejemplo 1 a partir de HO-d-Leu-NH₂; (20,0 g, 152,5 mmoles) y 99,3 mL (198,3 mmoles) de fosgeno (20% en tolueno). Se aislaron 13,8 g (rendimiento del 58%) de NCA como un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9.13 (1 H), 4.44 (1H), 1.74 (1 H), 1.55 (2H), 0.90 (6H) ppm.

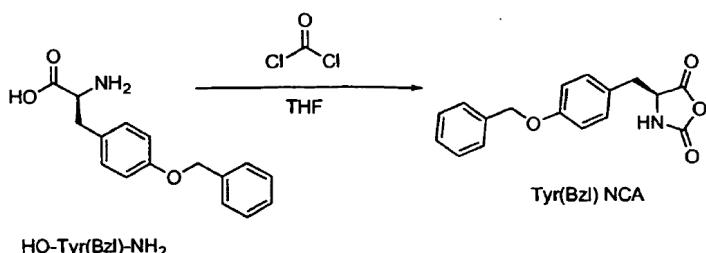
Ejemplo 9



Síntesis de Asp(But) NCA - Se suspendió HO-Asp(But)-NH₂ (20,0 g, 105,7 mmoles) en 300 mL de THF anhídrico y se calentó a 50°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (105 mL, 211,4 mmoles) a la suspensión de aminoácido, y se disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 1 h, formando una solución clara. Se concentró la

5 solución en un evaporador rotatorio, se transfirió a un vaso de precipitados, y se añadió hexano para precipitar el producto. Se aisló el sólido de color blanco por filtración y se disolvió en THF anhídrico. Se filtró la solución sobre un lecho de Celite para remover cualquier material insoluble. Se añadió un exceso de hexano en la parte superior del filtrado y se dejó la solución de la bicapa en el congelador durante la noche. Se aisló el NCA por filtración y se secó a vacío. Se aislaron 15,0 g (rendimiento del 66%) de Asp(But) NCA como un sólido cristalino de color blanco. RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.99 (1H), 4.61 (1H), 2.93 (1H), 2.69 (1H), 1.38 (9H) ppm.

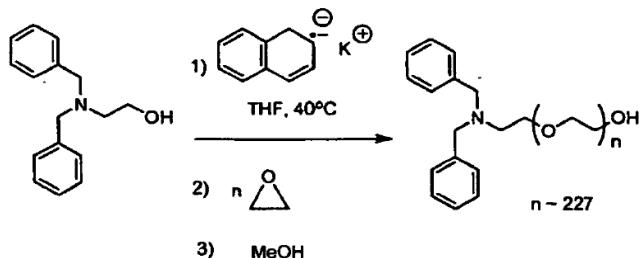
10 Ejemplo 10



Síntesis de Tyr(Bzl) NCA - Se suspendió HO-Tyr(Bzl)-NH₂ (20,0 g, 105,7 mmoles) en 300 mL de THF anhidro y se calentó a 50°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (73,7 mL, 147,4 mmoles) a la suspensión de aminoácido. Se

disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 1 h, formando una solución de color amarillo pálido. Se concentró la solución en un evaporador rotatorio, se transfirió a un vaso de precipitados, y se añadió hexano para precipitar el producto. Se aisló el sólido de color blancuzco por medio de filtración y se disolvió en THF anhídrico. Se agitó la solución sobre negro de humo y posteriormente se filtró sobre un lecho de Celite. Se añadió un exceso de hexano al filtrado para precipitar el producto. Se aisló el NCA por filtración y se secó al vacío. Se aislaron 14,3 g (rendimiento del 65%) de Tyr(Bzl) NCA como un sólido de color blancuzco. RMN 1 H (d_6 -DMSO) δ 9.07 (1H), 7.49 (7.29 (5H), 7.12 - 7.07 (2H), 6.98 - 6.94 (2H), 5.06 (2H), 4.74 (1 H), 3.05 - 2.88 (2H) ppm.

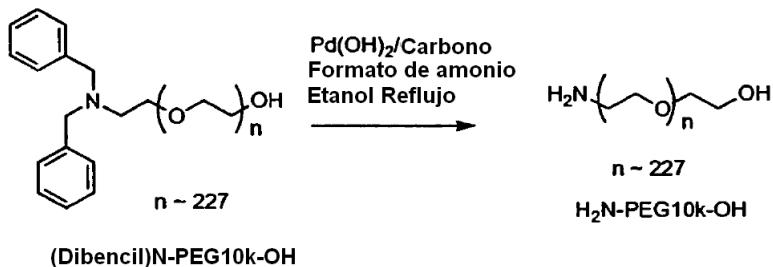
Ejemplo 11



Síntesis de (Dibencil)-N-PEG10K-OH - Se pesó N,N-dibencil-2-aminoetanol (4,3 g, 17,6 mmoles) en un matraz fondo redondo encamisado de 2 L secado al horno. Se le añadió un embudo de adición encamisado secado al horno al matraz de reacción y se aplicaron tres ciclos de vacío / argón a la instalación. Se introdujo tetrahidrofurano anhídrido

(THF) (1,2 L) al matraz fondo redondo directamente desde un sistema de purificación de solvente bajo una sobrepresión de argón. Se convirtió luego N,N-dibencil-2-aminoetanol en N,N-dibencil-2-aminoetóxido por medio de valoración con naftalenuro de potasio (solución 0,2 M en THF) hasta un color verde oscuro persistente en solución durante unos pocos segundos. Se condensó óxido de etileno (184,0 ml, 4,0 mol) a -30°C en el embudo de adición encamisado y posteriormente se lo añadió a la solución de alcóxido que había sido enfriada a -10°C. Se presurizó el reactor con argón y se lo selló y luego se calentó hasta 10°C y se agitó durante 4 horas, luego se calentó hasta 20°C y se agitó durante 12 horas, y luego se calentó hasta 40°C y se agitó durante 3 días. Se utilizó un exceso de metanol para terminar la polimerización. Se concentró la solución por medio de evaporación rotatoria y utilizó tal cual para la desprotección del grupo terminal amina (véase el Ejemplo 12). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 7.4 - 7.2 (10H), 4.55 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H) ppm

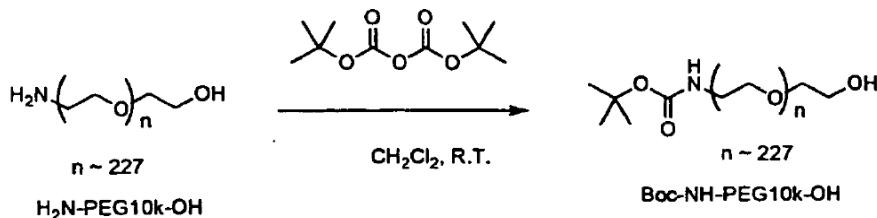
Ejemplo 12



Síntesis de $\text{H}_2\text{N-PEG10K-OH}$ - Se combinaron $(\text{BzI})_2\text{-N-PEG10K-OH}$ (176,0 g, 17,6 mmoles), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (32,0 g, 45,6 mmoles), formato de amonio (80,0 g, 1,3 moles), y etanol (1,2 L) en un matraz fondo redondo de 2 L, se calentó hasta 80°C, y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió carbonato de potasio (5 g) y se agitó durante 30 min. Se filtró la solución a través de un lecho de Celite y se concentró por medio de evaporación rotatoria.

- 5 Se disolvió luego el sólido de color blanco en 800 ml de una mezcla de carbonato de potasio saturado / salmuera en proporción 50/50 y se extrajo tres veces con diclorometano. Se combinaron las fracciones de diclorometano, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró hasta un volumen aproximadamente de 800 ml por medio de evaporación rotatoria y se utilizó tal cual para protección Boc (véase el Ejemplo 13). RMN ^1H (d_6 -DMSO) 4.55 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H), 2.96 (2H) ppm
- 10

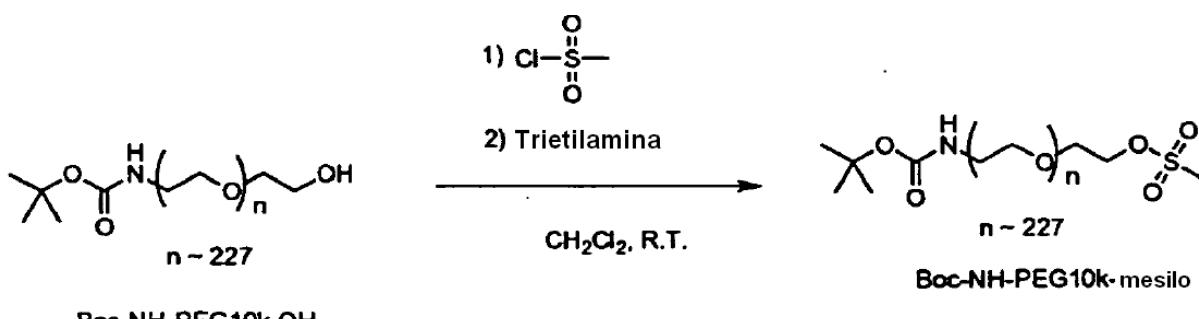
Ejemplo 13



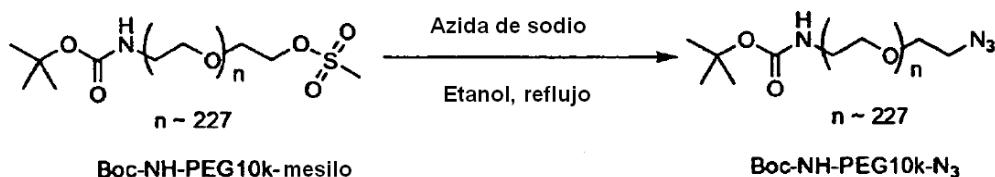
Reacción de dicarbonato de di-tert-butilo con $\text{H}_2\text{N-PEG10K-OH}$ - Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (38,4 g, 176,0 mmoles) a una solución de $\text{H}_2\text{N-PEG10K-OH}$ (-175 g, 17,5 mmoles) en diclorometano (~800 mL) y se permitió agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto resultante por medio de evaporación rotatoria y se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (97/3 → 85/15 diclorometano / metanol). Se combinaron las fracciones que contienen PEG, se concentró por medio de evaporación rotatoria, y se precipitó en un exceso de 10 veces de éter dietílico. Se aisló el producto por medio de filtración y se secó al vacío para producir 104 g (rendimiento del 59%) de Boc-HN-PEG10K-OH como un polvo de color blancuzco. RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 6.75 (1H),

- 20 4.55 (1 H), 3.83 - 3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm

Ejemplo 14

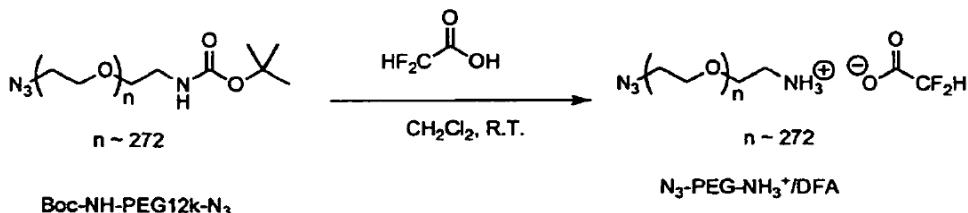


Síntesis de Boc-HN-PEG10K-Mesilato - Se secó BocHN-PEG10K-OH (104 g, 10,4 mmoles) por medio de destilación azeotrópica a partir de tolueno y se disolvió en 600 mL de diclorometano seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a 0°C utilizando un baño de hielo / agua y se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,4 mL, 31,2 mmoles) por medio de una jeringa. Se añadió posteriormente trietilamina (2,9 mL, 20,8 mmoles) por medio de una jeringa y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó la solución hasta sequedad por medio de evaporación rotatoria y se la utilizó tal cual por sustitución de azida de sodio (véase el Ejemplo 11). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 6.75 (1H), 4.36 (2H), 3.83 - 3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm.

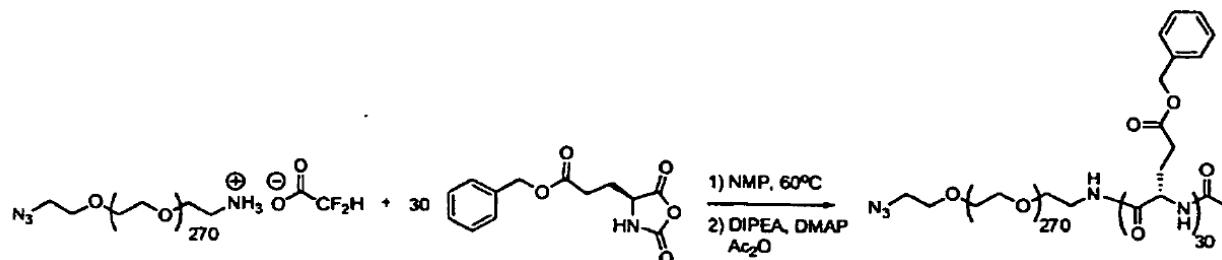
Ejemplo 15

Síntesis de Boc-NH-PEG10K-N₃ - Se disolvieron BocHN-PEG10K-Mesilato (~ 104 g, 10,4 mmoles) y azida de sodio (6,8 g, 104,0 mmoles) en 800 mL de etanol, se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentraron los contenidos hasta sequedad por medio de evaporación rotatoria y se disolvió en 250 mL de diclorometano. Se purificó posteriormente el producto por medio de cromatografía en gel de sílice (97/3 → 85/15 diclorometano / metanol). Se combinaron las fracciones que contenían PEG, se concentró por medio de evaporación rotatoria, y se precipitó en un exceso de 10 veces de éter dietílico. Se aisló el polímero por medio de filtración como un polvo de color blanco (90 g, rendimiento del 86%). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 6.75 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm.

- 5 Síntesis de Boc-NH-PEG10K-N₃ - Se disolvieron BocHN-PEG10K-Mesilato (~ 104 g, 10,4 mmoles) y azida de sodio (6,8 g, 104,0 mmoles) en 800 mL de etanol, se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentraron los contenidos hasta sequedad por medio de evaporación rotatoria y se disolvió en 250 mL de diclorometano. Se purificó posteriormente el producto por medio de cromatografía en gel de sílice (97/3 → 85/15 diclorometano / metanol). Se combinaron las fracciones que contenían PEG, se concentró por medio de evaporación rotatoria, y se precipitó en un exceso de 10 veces de éter dietílico. Se aisló el polímero por medio de filtración como un polvo de color blanco (90 g, rendimiento del 86%). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 6.75 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm.
- 10 10 Síntesis de Boc-NH-PEG10K-N₃ - Se disolvieron BocHN-PEG10K-Mesilato (~ 104 g, 10,4 mmoles) y azida de sodio (6,8 g, 104,0 mmoles) en 800 mL de etanol, se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentraron los contenidos hasta sequedad por medio de evaporación rotatoria y se disolvió en 250 mL de diclorometano. Se purificó posteriormente el producto por medio de cromatografía en gel de sílice (97/3 → 85/15 diclorometano / metanol). Se combinaron las fracciones que contenían PEG, se concentró por medio de evaporación rotatoria, y se precipitó en un exceso de 10 veces de éter dietílico. Se aisló el polímero por medio de filtración como un polvo de color blanco (90 g, rendimiento del 86%). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 6.75 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm.

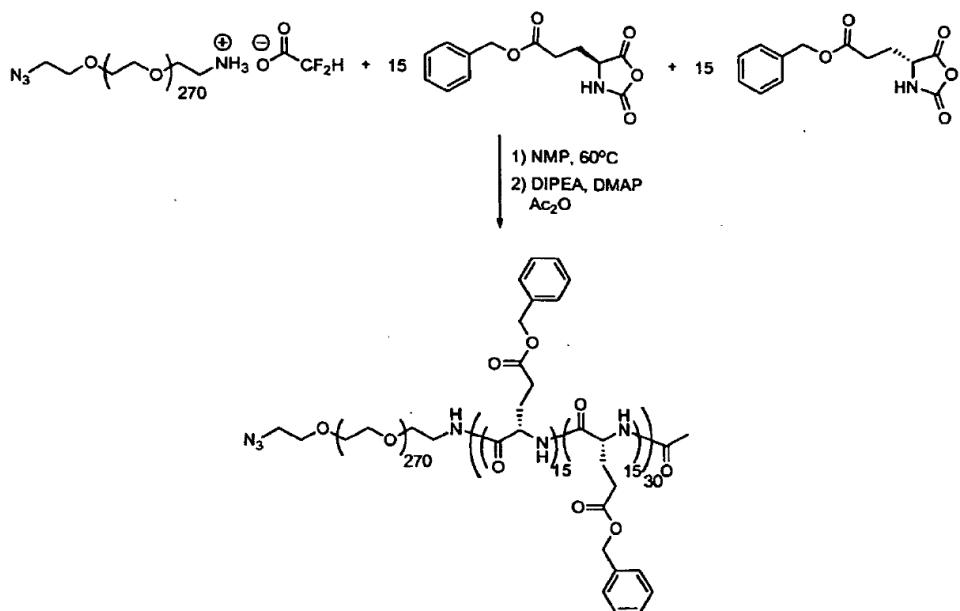
Ejemplo 16

- 15 Síntesis de sal N₃-PEG12K-NH₃ DFA - se disolvió N₃-PEG12K-NHBoc (15,0 g, 1,3 mmoles) en 100 mL de una solución de CH₂Cl₂ / DFA (70/30) y se permitió agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se precipitó el producto en éter dietílico, se disolvió en diclorometano, y se precipitó nuevamente en éter dietílico. Se aisló el producto por medio de filtración y se lo secó al vacío para producir 13,5 g (rendimiento del 90%) de un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (d₆-DMSO) 7.77 (3H), 5.97 (1H), 3.83 - 3.21 (1050 H), 2.98 (2H) ppm.

Ejemplo 17

- 20 Síntesis de N₃-PEG12K-b-P(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac - Se pesó una sal N₃-PEG-NH₃ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmoles) en un matraz fondo redondo secado en horno, disuelta en tolueno, y se secó por medio de destilación azeotrópica. Se removió el exceso de tolueno al vacío. Se añadió L-Glu(Bzl) NCA (3,3 g, 12,5 mmoles) al matraz, que fue evacuado a presión reducida, y posteriormente rellenado con gas nitrógeno. Se introdujo N-metilpirrolidona seca (NMP) (42,0 mL) por medio de una jeringa y se calentó la solución a 60°C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 96 horas a 60°C bajo gas nitrógeno. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA) (1,0 mL), dimetilaminopiridina (DMAP) (100 mg), y anhídrido acético (1,0 mL). Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se precipitó el polímero en éter dietílico y se aisló por medio de filtración. Se disolvió luego el sólido en diclorometano y se precipitó nuevamente en éter dietílico. Se aisló el producto por medio de filtración y se secó al vacío para producir 6,5 g (rendimiento del 86%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 7.9 - 8.4, 7.35, 5.04, 4.25, 3.10 - 3.90, 1.75 - 2.60 ppm.
- 25 25 Síntesis de N₃-PEG12K-b-P(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac - Se pesó una sal N₃-PEG-NH₃ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmoles) en un matraz fondo redondo secado en horno, disuelta en tolueno, y se secó por medio de destilación azeotrópica. Se removió el exceso de tolueno al vacío. Se añadió L-Glu(Bzl) NCA (3,3 g, 12,5 mmoles) al matraz, que fue evacuado a presión reducida, y posteriormente rellenado con gas nitrógeno. Se introdujo N-metilpirrolidona seca (NMP) (42,0 mL) por medio de una jeringa y se calentó la solución a 60°C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 96 horas a 60°C bajo gas nitrógeno. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA) (1,0 mL), dimetilaminopiridina (DMAP) (100 mg), y anhídrido acético (1,0 mL). Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se precipitó el polímero en éter dietílico y se aisló por medio de filtración. Se disolvió luego el sólido en diclorometano y se precipitó nuevamente en éter dietílico. Se aisló el producto por medio de filtración y se secó al vacío para producir 6,5 g (rendimiento del 86%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 7.9 - 8.4, 7.35, 5.04, 4.25, 3.10 - 3.90, 1.75 - 2.60 ppm.
- 30 30 Síntesis de N₃-PEG12K-b-P(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac - Se pesó una sal N₃-PEG-NH₃ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmoles) en un matraz fondo redondo secado en horno, disuelta en tolueno, y se secó por medio de destilación azeotrópica. Se removió el exceso de tolueno al vacío. Se añadió L-Glu(Bzl) NCA (3,3 g, 12,5 mmoles) al matraz, que fue evacuado a presión reducida, y posteriormente rellenado con gas nitrógeno. Se introdujo N-metilpirrolidona seca (NMP) (42,0 mL) por medio de una jeringa y se calentó la solución a 60°C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 96 horas a 60°C bajo gas nitrógeno. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA) (1,0 mL), dimetilaminopiridina (DMAP) (100 mg), y anhídrido acético (1,0 mL). Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se precipitó el polímero en éter dietílico y se aisló por medio de filtración. Se disolvió luego el sólido en diclorometano y se precipitó nuevamente en éter dietílico. Se aisló el producto por medio de filtración y se secó al vacío para producir 6,5 g (rendimiento del 86%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 7.9 - 8.4, 7.35, 5.04, 4.25, 3.10 - 3.90, 1.75 - 2.60 ppm.

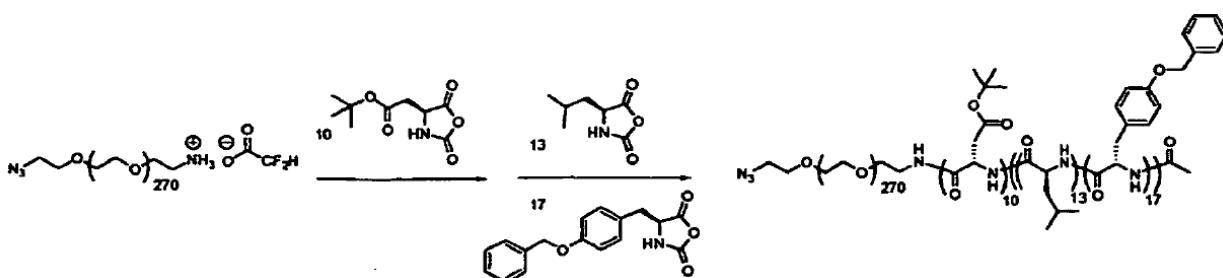
Ejemplo 18



Síntesis de $\text{N}_3\text{-PEG12K-b-Poli(L-Glu(Bzl)}_{15}\text{-co-D-Glu(Bzl)}_{15}\text{-Ac}$ - Se sintetizó $\text{N}_3\text{-PEG12K-b-Poli(L-Glu(Bzl)}_{15}\text{-co-D-Glu(Bzl)}_{15}$ como se describe en el Ejemplo 13 a partir de la sal DFA de $\text{N}_3\text{-PEG-NH}_3$, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmoles), L-Glu(Bzl) NCA (1,7 g, 6,3 mmoles), y D-Glu(Bzl) NCA (1,7 g, 6,3 mmoles). Se aislaron 6,2 g (rendimiento del 82%)

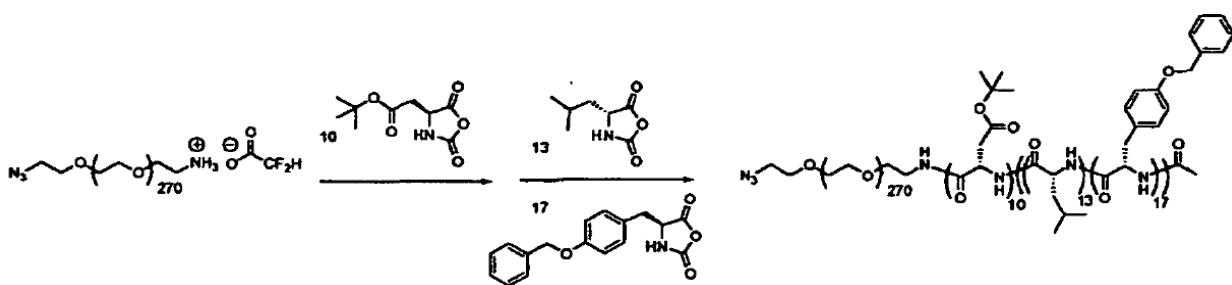
- 5 de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.10, 7.30, 5.03, 4.30, 3.30 - 3.70, 2.33, 1.75 - 2.00 ppm.

Ejemplo 19



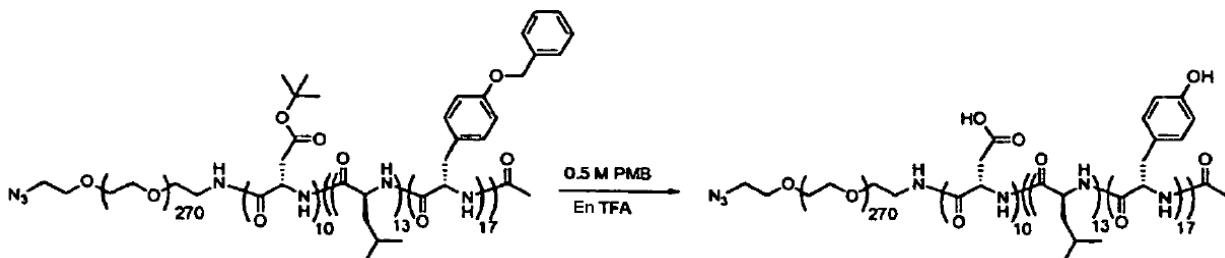
- 10 Síntesis de $\text{N}_3\text{-PEG12K-b-Poli(Asp(But)}_{10}\text{-b-Poli(L-Leu}_{13}\text{-co-L-Tyr(Bzl)}_{17}\text{-Ac}$ - Se pesó una sal DFA de $\text{N}_3\text{-PEG-NH}_3$ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmoles) en un matraz de fondo redondo secado en horno, disuelta en tolueno y secada por medio de destilación azeotrópica. Se removió el exceso de tolueno al vacío. Se añadió Asp(But) NCA (0,9 g, 4,2 mmoles) al matraz, que fue evacuado a presión reducida, y llenado con gas nitrógeno. Se introdujo NMP seco (29,0 mL) por medio de una jeringa y se calentó la solución a 60 °C. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 36 horas a 60°C bajo gas nitrógeno. En un matraz fondo redondo secado en horno, se combinaron L-Leu NCA (0,9 g, 5,4 mmoles) y Tyr(Bzl) NCA (2,1 g, 7,1 mmoles) y se disolvió en 15 ml de NMP seco bajo gas nitrógeno. Se transfirió luego esta solución a la polimerización por medio de una jeringa y se dejó en agitación durante 72 horas adicionales a 60°C bajo gas nitrógeno. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se añadieron DIPEA (1,0 mL), DMAP (100 mg), y anhídrido acético (1,0 mL). Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se precipitó el polímero en éter dietílico y se aisló por medio de filtración. Se disolvió luego el sólido en diclorometano y se precipitó nuevamente en éter dietílico. Se aisló el producto por medio de filtración y se secó al vacío para producir 7,6 g (rendimiento del 94%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ) 7.80 - 8.40, 6.60 - 7.40, 4.95, 4.40, 3.2 - 3.7, 2.70, 1.36, 0.80 ppm.
- 15
- 20

Ejemplo 20



5 Síntesis de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp(But)₁₀)-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr(Bzl)₁₇)-Ac - Se sintetizó N₃-PEG12K-b-Poli(Asp(But)₁₀)-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr(Bzl)₁₇) como se describe en el Ejemplo 15 a partir de la sal DFA de N₃-PEG-NH₃, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmoles), Asp(But) NCA (0,9 g, 4,2 mmoles), D-Leu NCA (0,9 g, 5,4 mmoles), y Tyr(Bzl) NCA (2,1 g, 7,1 mmoles). Se aislaron 7,1 g (rendimiento del 88%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7.70 - 8.40, 7.35, 7.09, 6.82, 4.96, 4.50, 4.00 - 4.20, 3.20 - 3.7, 2.90, 2.70, 1.36, 0.40 - 0.90 ppm.

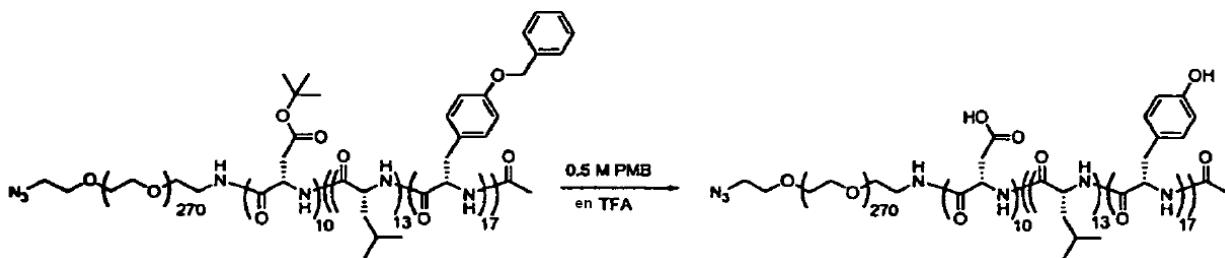
Ejemplo 21



10

15 Síntesis de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(L-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac - Se disolvió N₃-PEG12K-b-Poli(Asp(But)₁₀)-b-Poli(L-Leu₁₃-co-L-Tyr(Bzl)₁₇) (7,55 g) en 80 mL de una solución 0,5 M de pentametilbenceno (PMB) en ácido trifluoroacético (TFA). Se dejó en agitación la reacción durante 2,5 horas a temperatura ambiente con formación de precipitado aproximadamente después de 1 hora. Se precipitó el polímero en éter dietílico, se filtro, se disolvió en diclorometano, y se precipitó nuevamente en éter etílico. Se aisló el producto por medio de filtración y se secó al vacío para obtener 5,3 g (rendimiento del 79%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12.35, 9.15, 7.60 - 8.60, 7.00, 6.60, 4.50, 3.20 - 3.70, 2.85, 1.40 - 2.00, 0.82 ppm.

Ejemplo 22



20

Síntesis de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac - Se sintetizó N₃-PEG12K-b-Poli(Asp(But)₁₀)-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇) como se describe en el Ejemplo 17 a partir de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp(But)₁₀)-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr(Bzl)₁₇) (7,05 g) y 80 mL de una solución 0,5 M de pentametilbenceno (PMB) en TFA. Se aislaron 5,9 g (rendimiento del 94%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 12.35, 9.10, 7.60 - 8.60, 6.96, 6.60, 4.50, 4.10 - 4.25, 3.20 - 3.70, 2.85, 2.70, 0.40 - 1.40 ppm.

25

Ejemplo 23

Encapsulación de Fe₃O₄ - Se añadió gota a gota una solución que consiste de nanopartículas de Fe₃O₄ (2,5 mg) de 4 nm (preparadas de acuerdo con Sun, S.; Zeng, H. "Size-Controlled Synthesis of Magnetite Nanoparticles" J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 8204 - 8205.) y mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en CHCl₃ (1 mL) a un

matraz con agitación tipo vórtice que contenía agua (20 mL). Se agitó la mezcla con agitación tipo vórtice hasta que se formó una solución homogénea. Se analizó la solución homogénea por medio de dispersión dinámica de la luz (Figura 1), luego se liofilizó y se almacenó el polvo seco a 4 °C. Se reconstituyó una pequeña porción del polvo (5 mg) en agua (1 mL) y se analizó nuevamente por dispersión dinámica de la luz (Figura 2). Diámetro = 60 +/- 8,8 nm antes de la liofilización, 65 +/- 9,7 nm después de la liofilización.

Ejemplo 24

Encapsulación de Fe_3O_4 - Se añadió gota a gota una solución que consiste de nanopartículas de Fe_3O_4 de 4 nm (1,25 mg) en CHCl_3 (1 mL) a un matraz con agitación tipo vórtice que contenía mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en agua 20 mL . La mezcla se agitó con agitación tipo vórtice hasta que se formó una solución homogénea. Se liofilizó la solución homogénea y se almacenó el polvo seco a 4 °C.

Ejemplo 25

Encapsulación de Docetaxel - Se añadió gota a gota una solución que consistía de Docetaxel (2,5 mg) y mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en CHCl_3 (1 mL) a un matraz con agitación tipo vórtice que contenía agua (20 mL). Se sometió la mezcla a agitación tipo vórtice hasta que se formó una solución homogénea. Se liofilizó la solución homogénea y se almacenó el polvo seco a 4 °C. Se reconstituyó una pequeña porción del polvo (5 mg) en agua y se analizó nuevamente por medio de dispersión dinámica de la luz (Figura 3). Diámetro = 39 +/- 7 nm después de la liofilización.

Ejemplo 26

Encapsulación de Docetaxel - Se añadió gota a gota una solución que consistía de Docetaxel (1,25 mg) en CHCl_3 a un matraz con agitación tipo vórtice que contenía mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en agua (20 mL). Se agitó la mezcla con agitación tipo vórtice hasta que se formó una solución homogénea. Se liofilizó la solución homogénea y se almacenó el polvo seco a 4 °C.

Ejemplo 27

Encapsulación de Fe_3O_4 - Se añadió gota a gota una solución que consistía de nanopartículas de Fe_3O_4 de 4 nm (1,25 mg) en CHCl_3 a un matraz con agitación tipo vórtice que contenía mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en una solución acuosa 10^{-4} de ZnCl_2 (20 mL). Se agitó la mezcla con agitación tipo vórtice hasta que se formó una solución homogénea. Se liofilizó la solución homogénea y se almacenó el polvo seco a 4 °C.

Ejemplo 28

Encapsulación de Letrozol - Se añadió gota a gota una solución que consistía de Letrozol (1,25 mg) en CHCl_3 a un matraz con agitación tipo vórtice que contenía mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en agua (20 mL). Se agitó la mezcla con agitación tipo vórtice hasta que se formó una solución homogénea. Se liofilizó la solución homogénea y se almacenó el polvo seco a 4 °C. Se reconstituyó una pequeña porción del polvo (5 mg) en agua y se analizó nuevamente por medio de dispersión dinámica de la luz (Figura 4). Diámetro = 63,1 +/- 9,2 nm después de la liofilización.

Ejemplo 29

Cultivo de Células - Se mantuvieron células MCF-7, BT474, LNCaP, y MG-63 en RPMI 1640 suplementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM, 100 IU de penicilina/mL y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomicina/mL. Se mantuvieron células MDA-MB-231 y Saos2 en DMEM con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM, 100 IU de penicilina/mL y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomicina/mL. Se mantuvieron células MCF10A en una mezcla 50:50 de DMEM y F12 de Ham suplementado con FBS al 5%, L-glutamina 2 mM, 10 ng/mL de EGF, 500 ng/mL de hidrocortisona, 0,01 mg/mL de insulina, 100 IU de penicilina/mL y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomicina/mL. Se mantuvieron las células a 37 grados Celsius con 5% de CO_2 y se las subcultivó semanalmente.

Ensayo de Citotoxicidad del Polímero - se sembraron en placa $1,2 \times 10^4$ células MDA-MB-231 en placas de 96 pozos. Veinticuatro horas después, se reemplazó el medio con micela diluida en medio de cultivo hasta una concentración final de 0, 100, 250, 500, 750, 1000, 2500 o 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac. Después de 72 horas, se determinó la viabilidad de las células utilizando el reactivo Cell-Titer Glo de acuerdo con el protocolo del fabricante (Promega, Madison, WI). Se recolectaron los datos utilizando un lector de placas con detección de luminiscencia (BMG Labtech, Durham, NC). Se llevaron a cabo los experimentos por triplicado y se muestran en la Figura 5.

Ejemplo 30

Determinación de CMC - Se determinó la CMC de micelas preparadas a partir de copolímeros en bloque utilizando el método descrito por Eisenberg. (Astafieva, I.; Zhong, X. F.; Eisenberg, A. "Critical Micellization Phenomena in Block Copolymer Polyelectrolyte Solutions" Macromolecules 1993, 26, 7339 - 7352.) Para llevar a cabo estos

- 5 experimentos, se equilibró una concentración constante de pireno (5×10^{-7} M) con diferentes concentraciones de copolímero en bloque (aproximadamente 2×10^2 - 1×10^{-4} mg/mL) en solución salina amortiguada con fosfato a temperatura ambiente durante 16 horas. Se registraron los espectros de excitación (registrado sobre un espectrofotómetro Perkin Elmer LS-55 con excitación entre 328 y 342 nm, emisión a 390 nm, 2,5 nm de ancho de ranura, 15 nm/min de velocidad de barrido) para cada concentración de polímero y se registraron las intensidades de 10 fluorescencia a 333 y 338 nm. Eisenberg ha demostrado que la estructura vibratoria fina del pireno es altamente sensible a la polaridad de su medio ambiente. Específicamente, la banda de excitación (0,0) del pireno se desplazará desde 333 nm en un ambiente acuoso hasta 338.5 nm en un ambiente hidrófobo. La relación de las 15 intensidades de pico (I_{338} / I_{333}) revela la hidrofobicidad del ambiente que rodea al pireno. Valores de - 2,0 corresponden a un ambiente hidrófobo tal como poliestireno o poliglutamato de bencilo, mientras que valores de - 0,35 corresponden a un ambiente acuoso. Graficando esta relación versus el logaritmo de la concentración del 20 copolímero en bloque se puede hacer la interpretación gráfica del valor de la CMC. Se puede obtener un número más cuantitativo ajustando una regresión Logarítmica ($y = a \ln(x) + b$) con los puntos de los datos entre las dos mesetas ($a = -2$ y $b = -0,35$). Se puede encontrar la CMC estableciendo $y = 0,35$ y resolviendo para x (concentración en mg/mL). La Figura 6 y la Figura 7 muestran ejemplos de curvas de CMC para polímeros encontrados en el Ejemplo 17, Ejemplo 18, Ejemplo 21, y Ejemplo 22.

CMC de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(L-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 21) = 0,0061 mg/mL = $3,4 \times 10^{-7}$ M

CMC de N₃-PEG12K-b-Poli(Asp)₁₀-b-Poli(D-Leu₁₃-co-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 22) = 0,0207 mg/mL = $1,2 \times 10^{-6}$ M

CMC de N₃-PEG12K-b-Poli(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac (Ejemplo 17) = 0,0054 mg/mL = $2,8 \times 10^{-7}$ M

CMC de N₃-PEG12K-b-Poli(L-Glu(Bzl)₁₅-co-D-Glu(Bzl)₁₅)-AC (Ejemplo 18) = 0,0068 mg/mL = $3,6 \times 10^{-7}$ M

- 25 Además de los datos de CMC, se puede obtener información relacionada con la hidrofobicidad total del núcleo a partir de estos experimentos de fluorescencia de pireno. Una relación más alta de I_{338} / I_{333} corresponde a un núcleo de micela más hidrófobo. Estos datos están representados en la Tabla 12.

Ejemplo 31

30 Determinación de la movilidad del núcleo - Se determinó la movilidad y la rigidez del núcleo de la micela utilizando los métodos descritos por Yamamoto (J. Cont. Rel., 2007, 123, 11 - 18). 1,3-bis(1-pirenil)propano (dipireno) es una sonda fluorescente que forma un complejo dimérico excitado intramolecular cuando la atmósfera que rodea la molécula es suficientemente móvil. La relación entre la emisión del complejo dimérico excitado a 480 nm y la emisión del monómero pireno a 398 nm produce información relacionada con la movilidad, donde una relación muy 35 baja (0,0 - 0,2) representa un núcleo rígido de movilidad baja, y un valor de relación más alta (0,4 - 0,7) representa un núcleo flexible móvil. Se disolvieron copolímeros en bloque en solución salina amortiguada con fosfato a razón de 5 mg/mL y se equilibraron con $5,5 \times 10^{-6}$ M de dipireno durante 16 horas. Se registró el espectro de emisión de fluorescencia (registrado en un espectrofotómetro Perkin Elmer LS-55 con emisión entre 360 y 500 nm, excitación a 333 nm, 5 nm de ancho de ranura, 120 nm/min de velocidad de barrido) para cada muestra y se registraron las 40 intensidades de pico a 398 y 480 nm. Se puede inferir la movilidad a partir de la relación I_{480} / I_{398} como se describió anteriormente, y se registró en la Tabla 12.

Ejemplo 32

Se determinaron los diámetros de las micelas de polímero por medio de dispersión dinámica de la luz. Se disolvieron los polímeros liofilizados a razón de 5 mg/mL en solución salina amortiguada con fosfato a pH 7,4 y se equilibraron durante la noche. Se analizó cada muestra en un PSS NICOMP 380 con un láser de 690 nm con un ángulo de 90 grados. Los datos de dimensionamiento de DLS se registraron a partir del volumen pesado de la distribución Gaussiana. Los resultados se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12

Polímero	CMC ($\mu\text{g/mL}$)	Valor de hidrofobicidad (I338 / I333)	Movilidad	Diámetro de la micela (nm)
			(I480 / I398)	
Ejemplo 17 - isotáctico	5,4	2,02	0,23	87,3
Ejemplo 18 - atáctico	6,8	2,08	0,61	42,7
Ejemplo 21 - isotáctico	6,1	1,83	0,33	40,1
Ejemplo 22 - atáctico	20,7	1,82	0,51	19,2

Los resultados resumidos en la Tabla 12 muestran una diferencia marcada en las propiedades físicas de las micelas formadas por polímeros isotácticos de toda la estereoquímica L versus los polímeros atácticos de estereoquímica mixta. Como se esperaba, la hidrofobicidad total del núcleo es similar para ambos estereoisómeros ya que la composición química permanece inalterada. Sin embargo, existen diferencias significativas en los valores de CMC para los copolímeros en triple bloque, así como diferencias tanto en la movilidad como en el diámetro de la micela para ambos conjuntos de polímeros. Se cree que la estereoquímica aleatoria conduce a una conformación aleatoria de espiral, permitiendo mayores grados de libertad, incrementando así la movilidad del núcleo.

Ejemplo 33

10 Los análisis de RMN ^1H en solución de estos polímeros se llevaron a cabo en un equipo de RMN de 400 MHz Varian VNMRS. Se prepararon las muestras a razón de 40 mg/mL en DMSO-d₆. Se muestran los ejemplos de espectros en las Figuras 8 - 11. Se puede observar una diferencia en la conformación de la solución del polímero entre los polímeros isotáctico y atáctico, ya que todos los polímeros isotácticos con configuración L tienen formas de pico anchas, mientras que los polímeros atácticos tienen resonancias bien definidas indicando nuevamente una conformación aleatoria de espiral en el polímero atáctico.

Ejemplo 34

20 Espectroscopía de dicroísmo circular (CD) - Se disolvieron copolímeros en bloque en solución salina amortiguada con fosfato a razón de 0,1 mg/mL. Se registraron los espectros de CD/UV en un espectrofotómetro AVIV 215. Se registró el ΔA (miligrados) en una cubeta de 1 cm a 25 °C a partir de 200 - 250 nm, y se promediaron los datos sobre tres barridos, luego se restó del promedio de tres muestras de blanco. Se convirtió ΔA en elipticidad molar utilizando el software AVIV y el número de residuos de aminoácido por cadena de polímero. Los datos se grafican en la Figura 12 y en la Figura 13. Se encontró que los polímeros isotácticos encontrados en el Ejemplo 17 y en el Ejemplo 21 exhibieron espectros de CD consistentes con una estructura secundaria helicoidal, mientras que los polímeros atácticos de estereoquímica mixta del Ejemplo 18 y del Ejemplo 22 exhibieron poca o ninguna respuesta de CD, consistente con la ruptura de cualquier estructura secundaria.

Ejemplo 35

30 Eficiencia de la carga de fármaco - Se evaluó la eficiencia de la carga de fármaco del Ejemplo 17, Ejemplo 18, Ejemplo 21, y Ejemplo 22 para docetaxel, irinotecano, y SN-38. Se intentaron cargas objetivo de 10% en peso para docetaxel, 15% en peso para irinotecano, y 2% en peso para SN-38. Se encapsularon los fármacos con el siguiente procedimiento general:

35 Se añadió gota a gota una solución que consistía del compuesto activo deseado (por ejemplo 10 mg de docetaxel, 15 mg de irinotecano, o 2 mg de SN-38) y el polímero deseado (aproximadamente 100 mg) in CHCl₃ en un matraz con agitación tipo vórtice que contenía agua (20 mL). Se agitó la mezcla con agitación tipo vórtice hasta que se formó una solución homogénea, o hasta que se había evaporado completamente la fase orgánica. Se filtró esta solución a través de un filtro de 0,22 μm , luego se liofilizó y se almacenó el polvo seco a 4°C.

Se determinó la carga real de fármaco por medio de HPLC con los siguientes métodos:

40 Se determinó la carga de docetaxel pesando aproximadamente 10 - 20 mg de micela cargada con fármaco en un matraz volumétrico de 10 mL y llevando a volumen con ácido acético al 0,5% en metanol. Se inyectaron 10 μL de esta solución en un HPLC Waters 2695 con un detector de arreglo de fotodiodos 996 y una columna de Alquil-Fenilo de ES Industries Chromegabond (300 mm) eluyendo con acetonaítrilo al 35% en agua a razón de 1 mL/min. El docetaxel eluyó a los 20,5 minutos bajo estas condiciones. Se llevó a cabo la cuantificación a partir de una curva de

calibración construida a partir de concentraciones conocidas de inyecciones estándar de docetaxel de cromatogramas extraídos a 227 nm. Se puede convertir el área bajo la curva (AUC) en concentración con la siguiente ecuación:

$$\frac{\mu\text{g}}{10\mu\text{L}} = \frac{\text{AUC}}{1100928} = \frac{\text{mg}}{10\text{mL}}$$

- 5 Se determinó la carga de irinotecano pesando aproximadamente 10 - 20 mg de micela cargada con fármaco en un matraz volumétrico de 10 mL y llevando a volumen con 5 mL de amortiguador de acetato de sodio 100 mM a pH 3,1 y 5 mL de acetonitrilo. Se inyectaron 10 μL de esta solución en un HPLC Waters 2695 con un detector de arreglo de fotodiodos 996 y una columna Alquil-Fenilo de ES Industries Chromegabond (300 mm) eluyendo con amortiguador de acetato de sodio 100 mM al 40% (pH 3,1) y acetonitrilo al 60% a razón de 1 mL/min. El irinotecano eluyó a los 6,5 minutos bajo estas condiciones. Se llevó a cabo la cuantificación a partir de una curva de calibración construida a partir de concentraciones conocidas de inyecciones estándar de irinotecano de cromatogramas extraídos a 227 nm. Se puede convertir el área bajo la curva (AUC) en concentración con la siguiente ecuación:
- 10

$$\frac{\mu\text{g}}{10\mu\text{L}} = \frac{\text{AUC}}{3110806} = \frac{\text{mg}}{10\text{mL}}$$

- 15 Se determinó la carga de SN-38 pesando aproximadamente 10 - 20 mg de micela cargada con fármaco en un matraz volumétrico de 10 mL y llevando a volumen con 2 mL de DMSO y 8 mL de acetonitrilo. Se inyectaron 10 μL de esta solución en un HPLC Waters 2695 con un detector de arreglo de fotodiodos 996 y una columna Alquil-Fenilo de ES Industries Chromegabond (300 mm) eluyendo con amortiguador de fosfato de sodio monobásico 25 mM al 50% (pH 3,1) y acetonitrilo al 50% a razón de 1 mL/min. SN-38 eluyó a los 4,0 minutos bajo estas condiciones. Se llevó a cabo la cuantificación a partir de una curva de calibración construida a partir de concentraciones conocidas de inyecciones estándar de SN-38 de cromatogramas extraídos a 265 nm. Se puede convertir el área bajo la curva (AUC) en concentración con la siguiente ecuación:
- 20

$$\frac{\mu\text{g}}{10\mu\text{L}} = \frac{\text{AUC}}{3936855} = \frac{\text{mg}}{10\text{mL}}$$

Las cargas de fármaco y las eficiencias de la carga de fármaco se reportan en la Tabla 13.

25

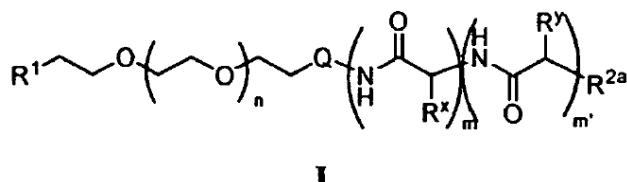
Tabla 13

Docetaxel				
Polímero	% de Alimentación	% Final	Eficiencia en %	
Ejemplo 17 - isotáctico	9,2	8,4	91,8	
Ejemplo 18 - atáctico	9,2	8,5	92,2	
Ejemplo 21 - isotáctico	8,8	7,9	89,5	
Ejemplo 22 - atáctico	8,9	8,3	94,0	
Irinotecano				
Polímero	% de Alimentación	% Final	Eficiencia en %	
Ejemplo 17 - isotáctico	13,1	1,6	12,2	
Ejemplo 18 - atáctico	13,5	13,2	97,8	
Ejemplo 21 - isotáctico	13,1	8,0	61,1	
Ejemplo 22 - atáctico	12,9	12,6	97,7	
SN-38				
Polímero	% de Alimentación	% Final	Eficiencia en %	
Ejemplo 17 - isotáctico	2,3	0,02	0,7	
Ejemplo 18 - atáctico	2,1	0,02	0,8	
Ejemplo 21 - atáctico	2,5	0,03	1,2	
Ejemplo 22 - atáctico	2,0	0,03	1,2	

30

REIVINDICACIONES

1. Una micela que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un poli(block de aminoácidos) entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo, **caracterizado porque** dicha micela tiene un núcleo interno, opcionalmente un núcleo externo entrecruzado o que puede ser entrecruzado, y una capa hidrofílica.
- 5 2. La micela de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el copolímero en múltiples bloques es de fórmula I:



en donde:

n es 10 - 2500;

10 m es 0 a 1000;

m' es 2 a 1000;

R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácidos naturales o no naturales que es capaz de entrecruzamiento;

R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

15 Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- u -S-;

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

20 R³ es hidrógeno, -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

25 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁ - ₁₂ de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

30 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -N(R⁴)_₂, -N R⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)_₂, NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

35 cada R⁴ es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente

seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

se toman dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

- 5 3. La micela de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R³ es un grupo alifático opcionalmente sustituido, preferiblemente

en donde R³ es un grupo alifático sustituido con uno o más de CN, N₃, trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, N-metil propiolamido, N-metil-4-acetilenilanilino, N-metil-4-acetilenilbenzoamido, bis-(4-etinil-bencil)-amino, dipropargilamino, di-hex-5-inil-amino, di-pent-4-inil-amino, di-but-3-inil-amino, propargiloxi, hex-5-iniloxi, pent-4-iniloxi, di-but-3-iniloxi, N-metil-propargilamino, N-metil-hex-5-inil-amino, N-metil-pent4-inilamino, N-metil-but-3-inil-amino, 2-hex-5-inildisulfanilo, 2-pent-4-inildisulfanilo, 2-but-3-inildisulfanilo, o 2-propargildisulfanilo, preferiblemente adicionalmente

en donde R³ es un grupo arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente adicionalmente

- 10 15 en donde R³ es fenilo o piridilo sustituido con uno o más de CN, N₃, NO₂, -CH₃, -CH₂N₃, -CH=CH₂, -C=CH, Br, I, F, bis-(4-etinilbencil)-amino, dipropargilamino, di-hex-5-inil-amino, di-pent-4-inil-amino, di-but-3-inil-amino, propargiloxi, hex-5-iniloxi, pent-4-iniloxi, di-but-3-iniloxi, 2-hex-5-iniloxi-etildisulfanilo, 2-pent-4-iniloxi-etildisulfanilo, 2-but-3-iniloxi-etildisulfanilo, 2-propargiloxi-etildisulfanilo, bis-benciloxi-metilo, [1,3]dioxolan-2-ilo, y [1,3]dioxan-2-ilo.

4. La micela de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R³ es un grupo que contiene azida o un grupo que contiene alquino, o

- 20 20 en donde Q es un enlace de valencia, o

en donde Q es una cadena de alqueno C₁ - 12 saturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, C(O)O-, o -C(O)-, en donde -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0

- 25 25 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o

en donde R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácidos natural o no natural seleccionada de una cadena lateral de ácido glutámico, una cadena lateral de ácido aspártico, una cadena lateral de cisteína, una cadena lateral de serina, una cadena lateral que contiene aldehído, una cadena lateral de lisina, una cadena lateral de arginina, una cadena lateral que contiene imidazol, una cadena lateral que contiene bencimidazol, o una cadena lateral de histidina.

5. La micela de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^y consiste de una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrofílicos de tal manera que el bloque completo de polí(aminoácidos) que contiene R^y es hidrófobo, preferiblemente

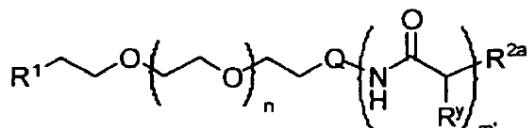
- 35 35 en donde Tyr consiste de una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos hidrófobos seleccionados de D-leucina, D-fenilalanina, D-alanina, D-aspartato de bencilo, o D-glutamato de bencilo, y uno o más de L-tirosina, L-cisteína, L-serina, L-ácido aspártico, L-ácido glutámico, L-DOPA, L-histidina, L-lisina, L-ornitina, o L-arginina, preferiblemente adicionalmente

- 40 40 en donde la mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos L-hidrofílicos y D-hidrófobos se selecciona de L-tirosina y D-leucina, L-tirosina y D-fenilalanina, L-serina y D-fenilalanina, L-ácido aspártico y D-fenilalanina, L-ácido glutámico y D-fenilalanina, L-tirosina y D-glutamato de bencilo, L-tirosina y D-aspartato de bencilo, L-serina y D-glutamato de bencilo, L-serina y D-aspartato de bencilo, L-ácido aspártico y D-glutamato de bencilo, L-ácido aspártico y D-aspartato de bencilo, L-ácido glutámico y D-glutamato de bencilo, L-ácido glutámico y D-aspartato de bencilo, L-ácido aspártico y D-leucina, y L-ácido glutámico y D-leucina.

- 45 45 6. La micela de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^{2a} es -NHC(O)R⁴, -NHR⁴ o -N(R⁴)₂, en donde cada R⁴ es un grupo alifático opcionalmente sustituido, preferiblemente en donde R^{2a} es -NHR⁴ o -N(R⁴)₂, en donde cada R⁴ es independientemente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etilo, piridin-2-ildisulfanilmethyl, metildisulfanilmethyl, (4-acetilenilfenil)metilo, 3-(metoxicarbonil)-prop-2-ilo, metoxicarbonilmethyl, 2-(N-metil-N-(4-acetilenilfenil)carbonilamino)-etilo, 2-ftalimidoetilo, 4-bromobencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-iodobencilo, 4-propargiloxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-(bis-4-acetilenilbencil)aminometil-bencilo, 4-propargiloxi-bencilo,

4-dipropargilamino-bencilo, 4-(2-propargiloxi-etildisulfanil)bencilo, 2-propargiloxi-etilo, 2-propargildisulfanil-etilo, 4-propargiloxi-butilo, 2-(N-metil-N-propargilamino)etilo, 2-(2-dipropargilaminoetoxi)-etilo, vinilo, alilo, crotilo, 2-propenilo, but-3-enilo, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH(OCH₃)₂, 4-(bis-benciloximetil)fenilmetilo, -CC≡CH, -CH₂C≡CH, -CH₂C≡CCH₃, o -CH₂CH₂C≡CH.

- 5 7. La micela de acuerdo con la reivindicación 2, en donde m es 0 y el copolímero en múltiples bloques es de fórmula I-a:



I-a

en donde:

n es 10 - 2500;

10 m' es 2 a 1000;

R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- u -S-;

15 p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

R³ es hidrógeno, -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

20 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁ - 12 de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

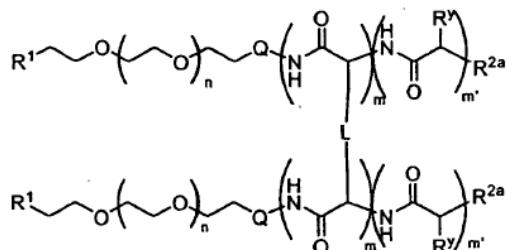
25 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

30 R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

35 cada R⁴ es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

se toman dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

8. La micela de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero en múltiples bloques es de fórmula III:



5

en donde:

n es 10 - 2500;

m es 1 a 1000;

m' es 2 a 1000;

10 L es una cadena hidrocarbonada C₁-₁₂ de cadena lineal o ramificada, saturada o no saturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de L son independientemente reemplazadas por -M-, -Cy-, -O-, -NH-, -S-, OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -HSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

-M- es un metal bivalente adecuado;

15 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:

20 Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

cada Y es independientemente -O- u -S-;

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

25 R³ es -N₃, -CN, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

30 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C₁ - ₁₂ de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, -SO₂-, -HSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)NH-, o -NHC(O)O-, en donde:

-Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo

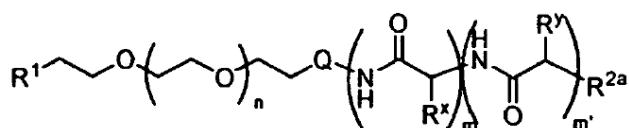
arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

- 5 R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)OR^4$, o $-NR^4SO_2R^4$; y

cada R^4 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

10 se toman dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

9. Un copolímero en múltiples bloques de fórmula I:



15

en donde:

n es 10 - 2500;

m es 0 a 1000;

m' es 2 a 1000;

20 R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácidos naturales o no naturales que es capaz de entrecruzamiento;

R^y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

R^1 es $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$, en donde:

Z es $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, o $-CH_2-$;

cada Y es independientemente $-O-$ u $-S-$;

25 p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

30 R^3 es hidrógeno, $-N_3$, $-CN$, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

35 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C_{1-12} de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)NH-$, o $-NHC(O)O-$, en donde:

$-Cy-$ es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un

anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

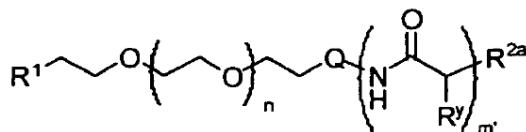
R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, $-N(R^4)_2$, $-N R^4 C(O)R^4$, $-N R^4 C(O)N(R^4)_2$, $N R^4 C(O)OR^4$, o $-N R^4 SO_2 R^4$; y

5 cada R^4 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

10 se toman dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, preferiblemente

en donde

(a) m es 0 y el copolímero en múltiples bloques es de fórmula I-a:



15

en donde:

n es 10 - 2500;

m' es 2 a 1000;

R^Y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

20 R^1 es $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$, en donde:

Z es $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, o $-CH_2-$;

cada Y es independientemente $-O-$ u $-S-$;

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

25 R^3 es hidrógeno, $-N_3$, $-CN$, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

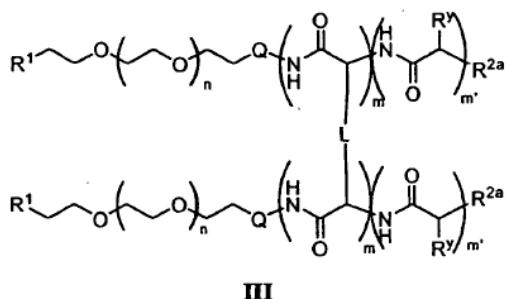
30 Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C_{1-12} de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)NH-$, o $-NHC(O)O-$, en donde:

35 $-Cy-$ es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

- 5 R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)OR^4$, o $-NR^4SO_2R^4$; y cada R^4 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

se toman dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o

- 10 (b) en donde R^X está entrecruzado y dicho copolímero en múltiples bloques es de fórmula III:



en donde:

n es 10 - 2500;

m es 1 a 1000;

- 15 m' es 2 a 1000;

L es una cadena hidrocarbonada C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, saturada o no saturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de L son independientemente reemplazadas por $-M-$, $-Cy-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-HSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)NH-$, o $-NHC(O)O-$, en donde:

$-M-$ es un metal bivalente adecuado;

- 20 $-Cy-$ es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^Y forma un bloque de poli(aminoácidos) mixto D,L hidrófobo;

- 25 R^1 es $-Z(CH_2CH_2Y)_p(CH_2)_tR^3$, en donde:

Z es $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, o $-CH_2-$;

cada Y es independientemente $-O-$ u $-S-$;

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

- 30 R^3 es $-N_3$, $-CN$, una amina monoprotegida, una amina diprotegida, un aldehído protegido, un hidroxilo protegido, un ácido carboxílico protegido, un tiol protegido, un éter corona de 9 - 30 miembros, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 - 8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

Q es un enlace de valencia o una cadena hidrocarbonada C_{1 - 12} de cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por -Cy-, -O-, -NH-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -SO-, -SO₂- , -NHSO₂- , -SO₂NH- , -NHC(O)- , -C(O)NH- , -OC(O)NH- , o -NHC(O)O- , en donde:

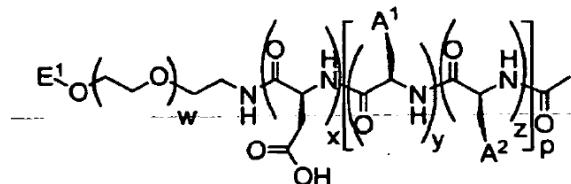
- 5 -Cy- es un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, bivalente de 8 - 10 miembros opcionalmente sustituido, o anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

¹⁰ R^{2a} es una amina monoprotegida, una amina diprotegida, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

cada R⁴ es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de un anillo alifático, saturado, parcialmente insaturado, de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o:

se toman dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4 - 7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

20 10. La micela de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el copolímero en múltiples bloques se selecciona apartir de cualquiera de los siguientes compuestos que tienen la fórmula:



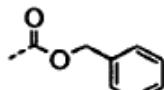
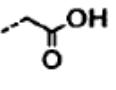
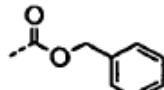
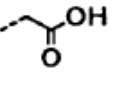
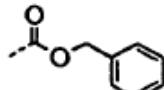
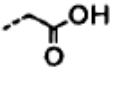
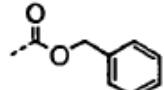
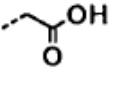
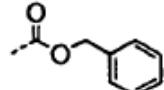
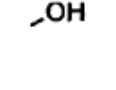
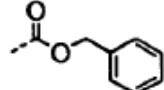
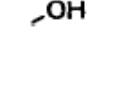
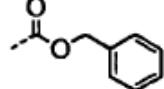
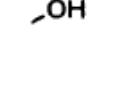
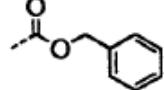
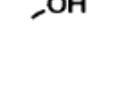
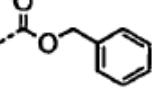
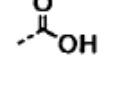
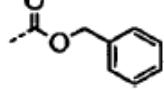
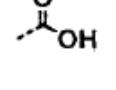
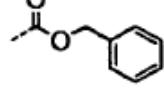
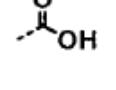
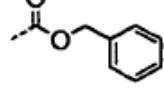
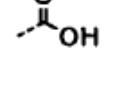
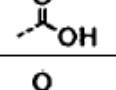
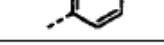
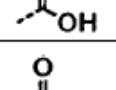
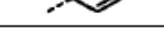
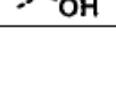
en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z con

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
11		-OH	H ₂ N~
12		-OH	H~C(=O)-
13			
14			H ₂ N~
15			H ₂ N~
16			H~C(=O)-
17			
18			H ₂ N~
19			H ₂ N~
20			H~C(=O)-
21		-OH	
22		-OH	H ₂ N~
23		-OH	H ₂ N~
24		-OH	H~C(=O)-
25			
26			H ₂ N~
27			H ₂ N~
28			H~C(=O)-

(continuación)

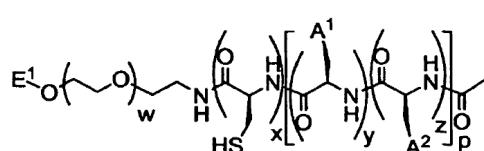
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			

o compuestos que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z, con

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			

(continuación)

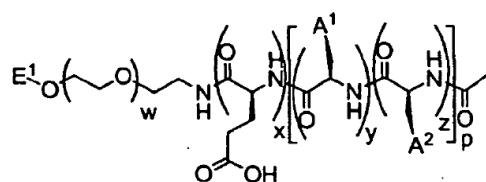
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			

o compuestos que tienen la fórmula:

5

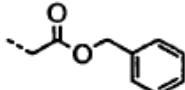
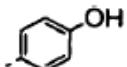
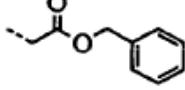
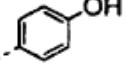
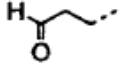
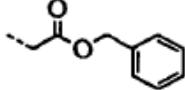
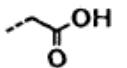
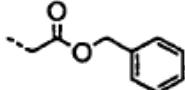
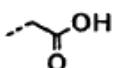
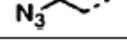
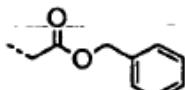
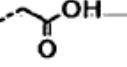
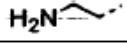
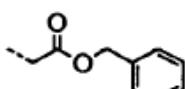
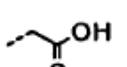
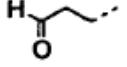
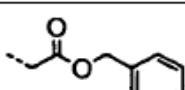
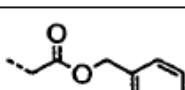
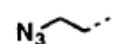
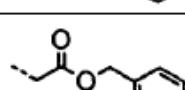
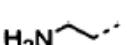
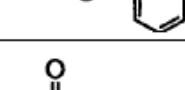
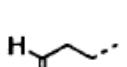
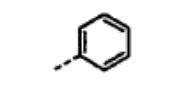
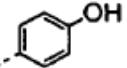
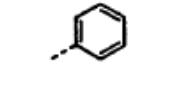
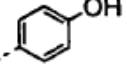
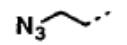
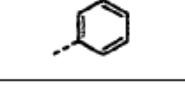
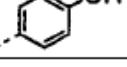
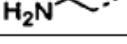
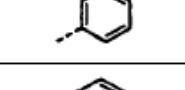
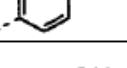
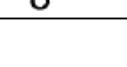
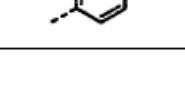
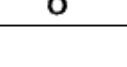
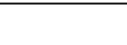


en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z, con

10

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
121			
122			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			

(continuación)

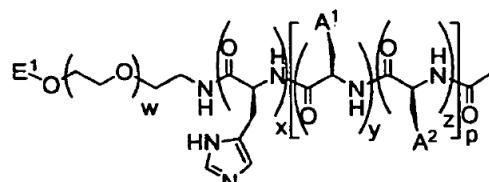
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
154		-OH	N ₃ ~
155		-OH	H ₂ N~
156		-OH	H~C(=O)-
157		-COOH	≡C-
158		-COOH	N ₃ ~
159		-COOH	H ₂ N~
160		-COOH	H~C(=O)-
161		-COOH	≡C-
162		-COOH	N ₃ ~
163		-COOH	H ₂ N~
164		-COOH	H~C(=O)-
165		-COOH	≡C-
166		-COOH	N ₃ ~
167		-COOH	H ₂ N~
168		-COOH	H~C(=O)-
169		-OH	≡C-
170		-OH	N ₃ ~

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
171			
172			
173			
174			
175			
176			
177			
178			
179			
180			

o compuestos que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z, con

10

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
181			
182			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
183			
184			
185			
186			
187			
188			
189			
190			
191			
192			
193			
194			
195			
196			
197			
198			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			
212			
213			
214			

(continuación)

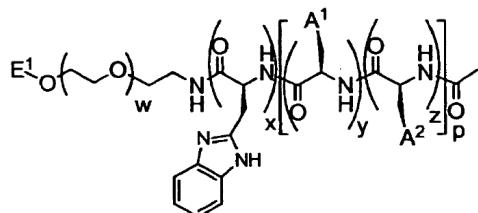
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
215		-OH	H ₂ N~
216		-OH	H~C(=O)-
217		-COOH	~C≡C-
218		-COOH	N ₃ ~
219		-COOH	H ₂ N~
220		-COOH	H~C(=O)-
221		-COOH	~C≡C-
222		-COOH	N ₃ ~
223		-COOH	H ₂ N~
224		-COOH	H~C(=O)-
225		-COOH	~C≡C-
226		-COOH	N ₃ ~
227		-COOH	H ₂ N~
228		-COOH	H~C(=O)-
229		-C ₆ H ₅ OH	~C≡C-
230		-C ₆ H ₅ OH	N ₃ ~
231		-C ₆ H ₅ OH	H ₂ N~

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

o compuestos que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z, con

10

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
241			
242			
243			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			
256			
257			
258			
259			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			
273			
274			
275			

(continuación)

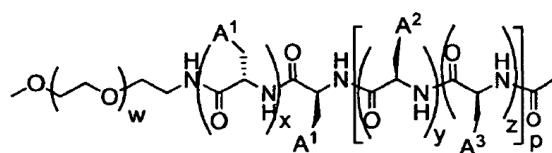
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

o compuestos que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z, con

10

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
301			
302			
303			
304			
305			
306			

15

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			
316			
317			
318			
319			
320			
321			
322			

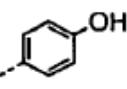
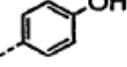
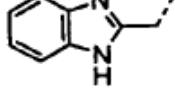
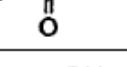
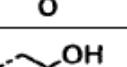
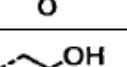
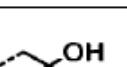
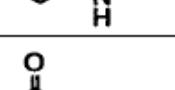
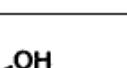
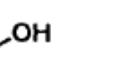
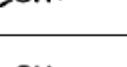
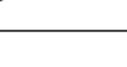
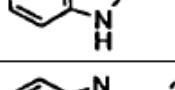
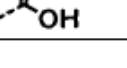
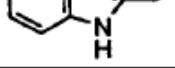
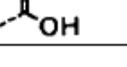
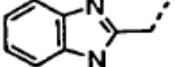
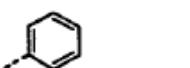
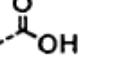
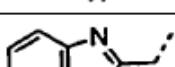
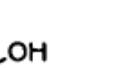
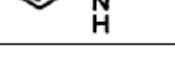
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
323			
324			
325			
326			
327			
328			
329			
330			
331			
332			
333			
334			
335			
336			
337			
338			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
339			
340			
341			
342			
343			
344			
345			
346			
347			
348			
349			
350			
351			
352			
353			
354			
355			

(continuación)

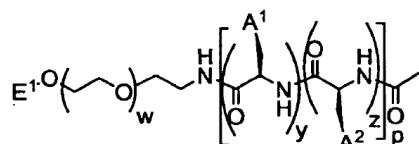
Compuesto	A ¹	A ²	A ³
356	-SH		
357			
358			
359			
360			
361	-SH		
362			
363			
364			
365			
366	-SH		
367			
368			
369			
370			
371			
372			

(continuación)

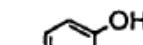
Compuesto	A ¹	A ²	A ³
373			-OH
374			-OH
375			-CH ₂ COOH
376			-CH ₂ COOH
377			-CH ₂ COOH
378			-C ₆ H ₅ OH
379			-C ₆ H ₅ OH
380			-C ₆ H ₅ OH

o que tienen la fórmula:

5



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z, con

Compuesto	E ¹ I	A ¹	A ²
381	H ₃ C-		
382			
383	H ₂ N-		
384	N ₃ -		

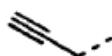
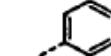
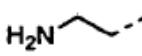
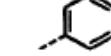
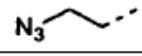
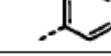
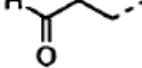
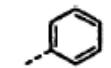
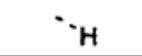
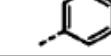
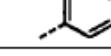
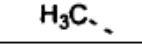
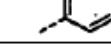
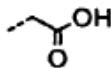
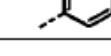
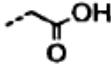
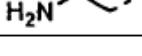
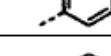
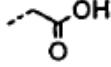
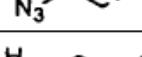
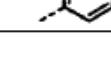
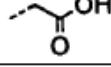
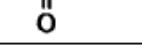
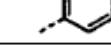
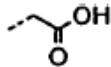
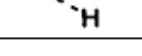
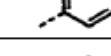
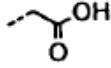
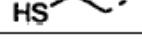
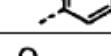
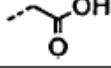
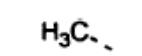
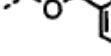
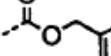
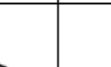
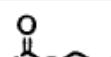
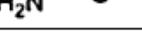
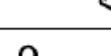
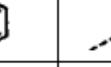
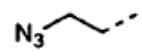
(continuación)

Compuesto	E1 I	A1	A2
385			
386			
387			
388			
381			
382			
383			
384			
385			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
394			
395			
396			

(continuación)

Compuesto	E ¹ I	A ¹	A ²
397	<chem>N#Cc</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
398	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
399	<chem>CC</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
400	<chem>CS</chem>	<chem>C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
401	<chem>CC(C)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
402	<chem>CCC#C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
403	<chem>CCN</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
404	<chem>N#Cc</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
405	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
406	<chem>CC</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
407	<chem>CS</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1cc(O)cc1</chem>
408	<chem>CC(C)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
409	<chem>CCC#C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
410	<chem>CCN</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
411	<chem>N#Cc</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
412	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
413	<chem>CC</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
414	<chem>CS</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
415	<chem>CC(C)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>

(continuación)

Compuesto	E ¹ I	A ¹	A ²
416			-OH
417			-OH
418			-OH
419			-OH
420			-OH
421			-OH
422			
423			
424			
425			
426			
427			
428			
429			
430			
431			
432			
433			

(continuación)

Compuesto	E ¹ I	A ¹	A ²
434	-H		
435	HS-		
436	H ₃ C-		
437	-C≡C-		
438	H ₂ N-		
439	N ₃ -		
440	-CH=O		
441	-H		
442	HS-		
443	H ₃ C-		
444	-C≡C-		
445	H ₂ N-		
446	N ₃ -		
447	-CH=O		

(continuación)

Compuesto	E1 I	A ¹	A ²
448	-H	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CO</chem>
449	<chem>CS</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CO</chem>
450	<chem>CH3C</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CCC(=O)O</chem>
451	<chem>C#C</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CCC(=O)O</chem>
452	<chem>CH2N</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CCC(=O)O</chem>
453	<chem>N3</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CCC(=O)O</chem>
454	<chem>CH=O</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CCC(=O)O</chem>
455	-H	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CCC(=O)O</chem>
456	<chem>HS</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CCC(=O)O</chem>
457	<chem>CH3C</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccccc1</chem>
458	<chem>C#C</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccccc1</chem>
459	<chem>H2N</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccccc1</chem>
460	<chem>N3</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccccc1</chem>
461	<chem>CH=O</chem>	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccccc1</chem>

(continuación)

Compuesto	E1 I	A1	A2
462	-H	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1O</chem>
463	HS-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1O</chem>
464	H ₃ C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
465	C≡C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
466	H ₂ N-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
467	N ₃ -	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
468	CH=O-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
469	-H	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
470	HS-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
471	H ₃ C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
472	C≡C-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
473	H ₂ N-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
474	N ₃ -	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>
475	CH=O-	<chem>CC(=O)OCc1ccccc1</chem>	<chem>O</chem>

(continuación)

Compuesto	E1 I	A ¹	A ²
476	-H		-OH
477	HS-		-OH
478	H ₃ C-		-CH ₂ COOH
479	-C≡C-		-CH ₂ COOH
480	H ₂ N-		-CH ₂ COOH
481	N ₃ -		-CH ₂ COOH
482	H-C(=O)-		-CH ₂ COOH
483	-H		-CH ₂ COOH
484	HS-		-CH ₂ COOH

11. La micela de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la micela tiene un fármaco hidrófobo encapsulado en ella.

5 12. La micela de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el fármaco es un agente quimioterapéutico, preferiblemente en donde el agente quimioterapéutico es docetaxel, taxol, SN-38, irinotecano, Letrozol, o doxorrubicina.

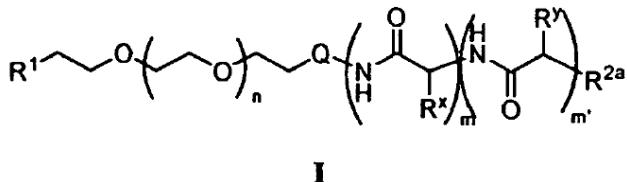
10 13. La micela de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ está conjugado con un grupo seleccionado a partir de marcadores primarios, colorantes, proteínas, oligopéptidos, anticuerpos, monosacáridos, oligosacáridos, vitaminas, u otras biomoléculas pequeñas.

14. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende la micela de acuerdo con la reivindicación 1, y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. La micela de acuerdo con la reivindicación 12, o una composición farmacéuticamente aceptable de la misma, para tratar cáncer en un paciente.

15 16. Un método para preparar la micela de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho método las etapas de:

(a) proveer un copolímero en múltiples bloques de fórmula I:

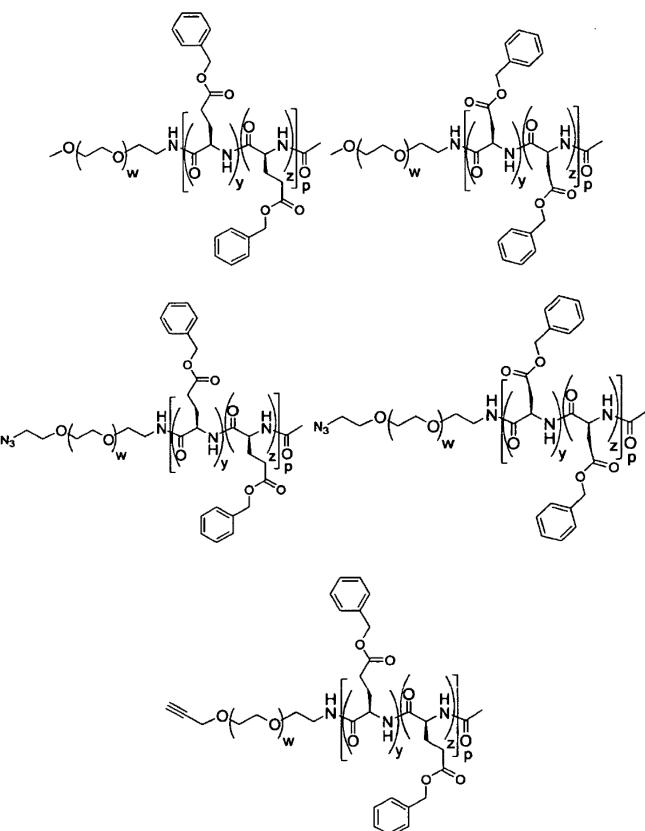


(c) tratar la micela resultante con un reactivo de entrecruzamiento para entrecruzar R^X.

17. la micela de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^y consiste de una mezcla de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrófobos seleccionados de D-glutamato de bencilo y L-glutamato de bencilo, D-aspartato de bencilo y L-aspartato de bencilo, D-aspartato de bencilo y L-glutamato de bencilo, o D-glutamato de bencilo y L-aspartato de bencilo, preferiblemente

5

en donde el copolímero en múltiples bloques se selecciona de



10

o, en donde:

cada w es independientemente 50 a 400,

cada y es independientemente 1 a 50,

15 cada z es independientemente 1 a 50, y

cada p es la suma de y y z.

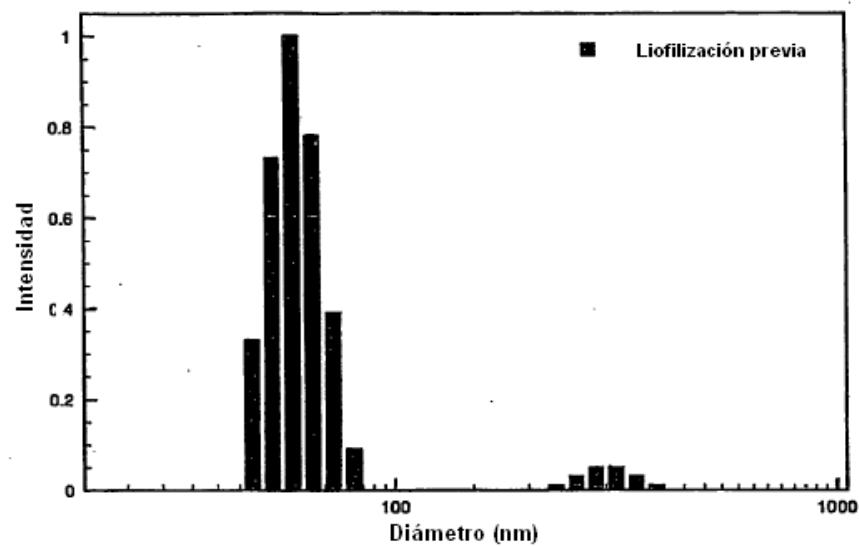


FIGURA 1

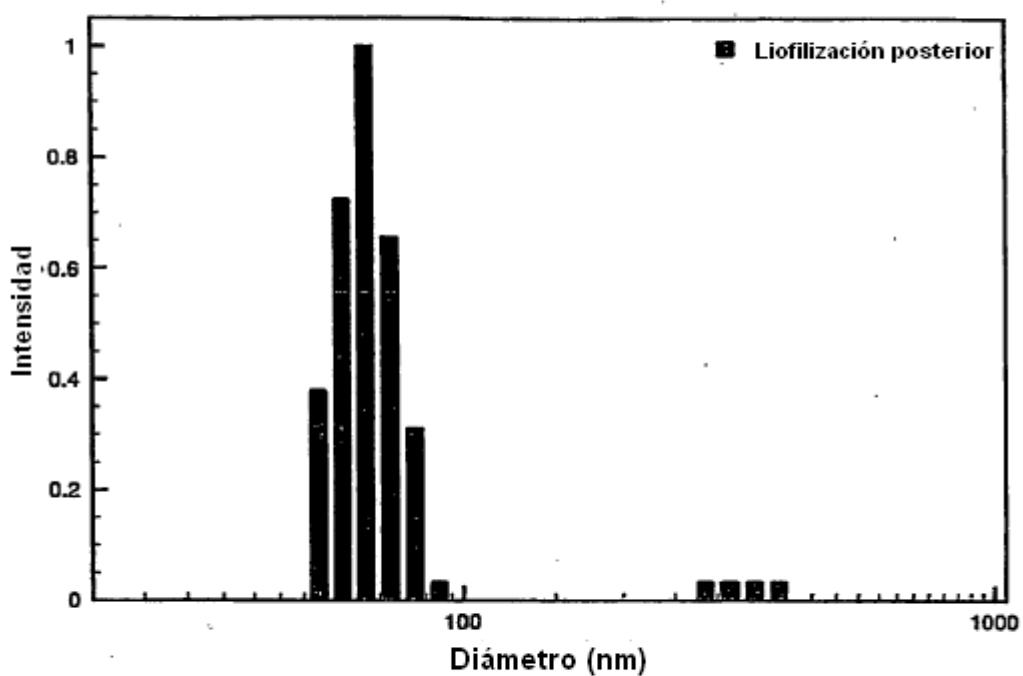


FIGURA 2

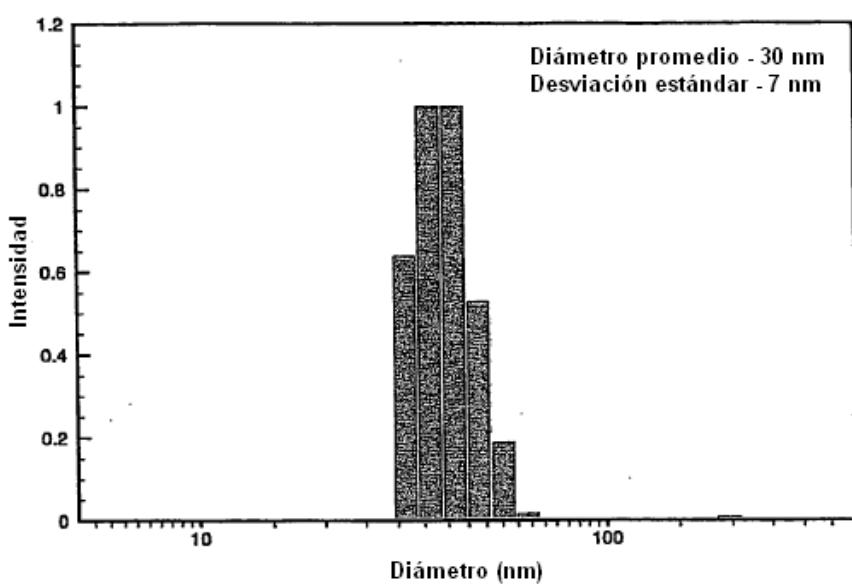


FIGURA 3

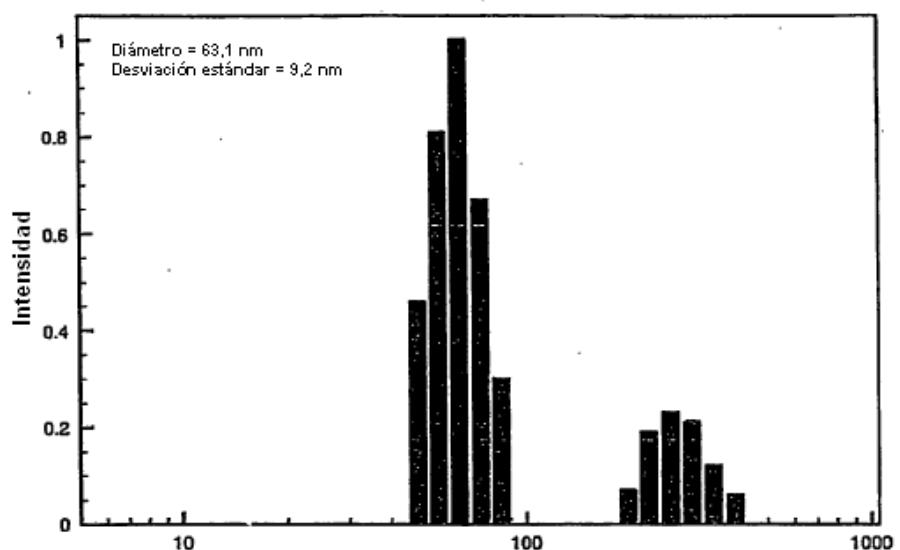


FIGURA 4

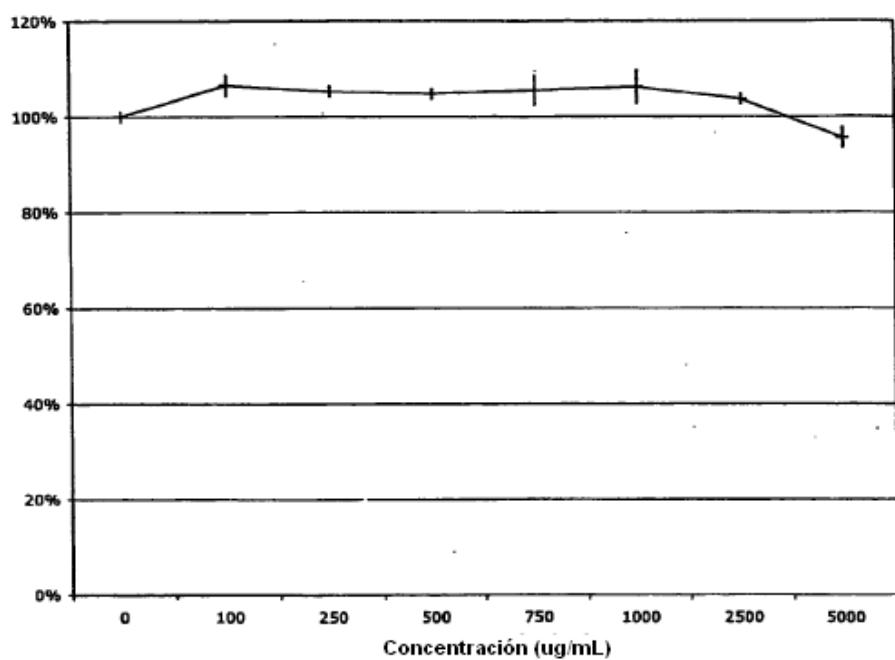


FIGURA 5

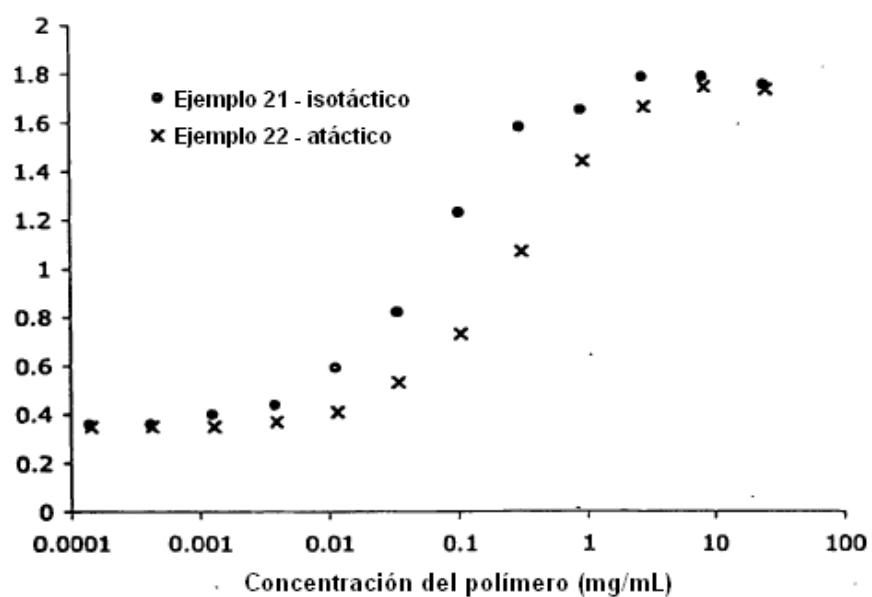


FIGURA 6

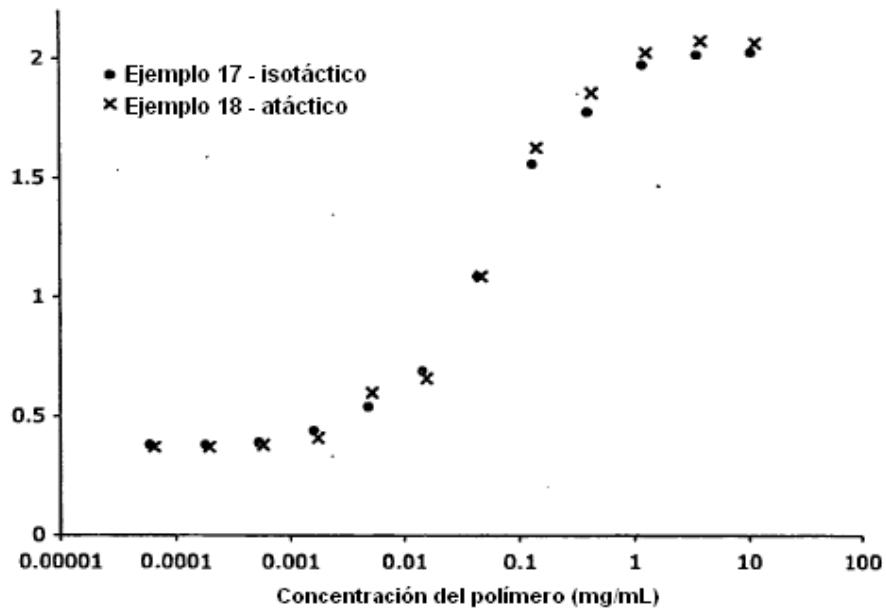


FIGURA 7

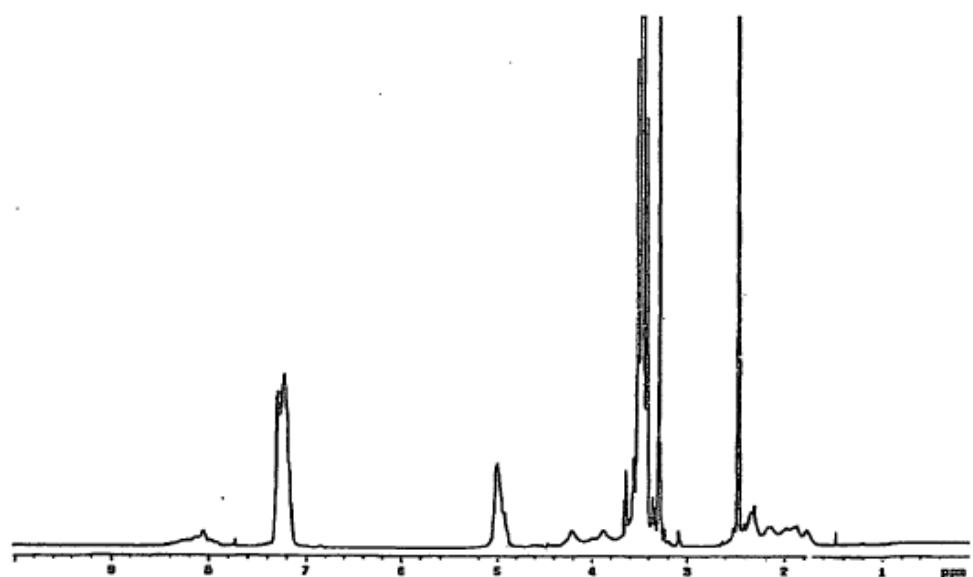


FIGURA 8

ES 2 432 641 T3

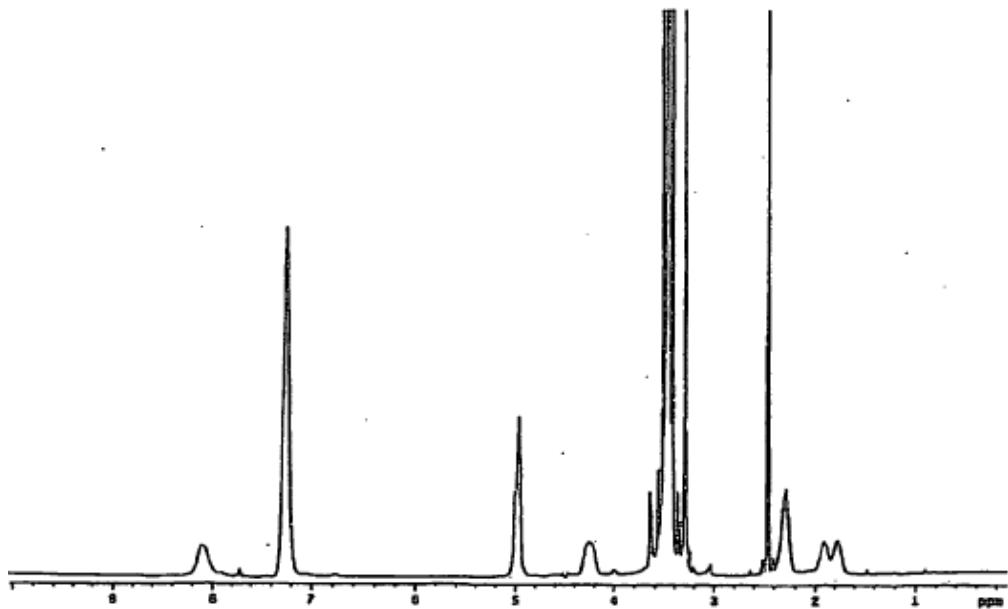


FIGURA 9

ES 2 432 641 T3

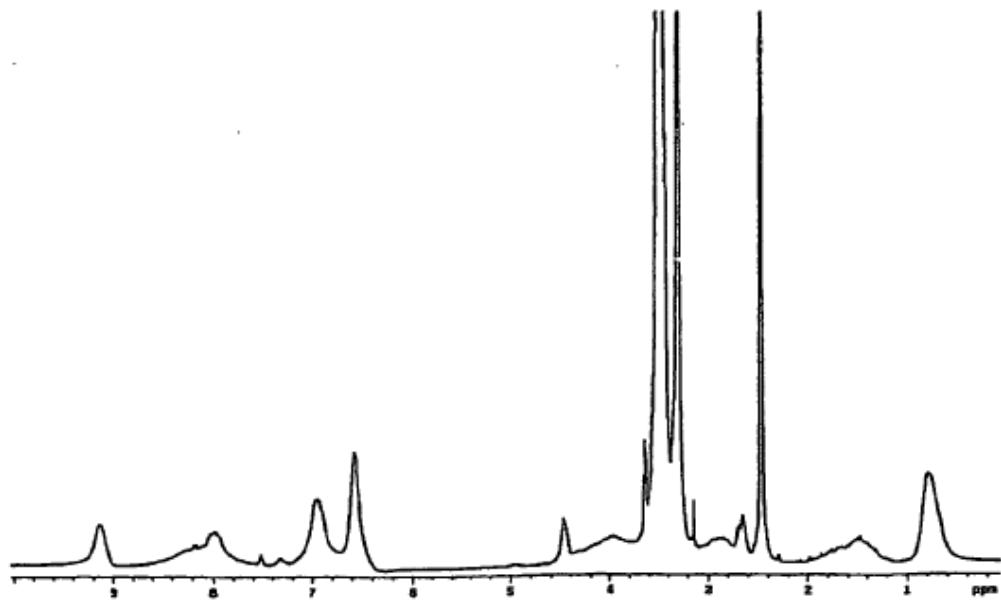


FIGURA 10

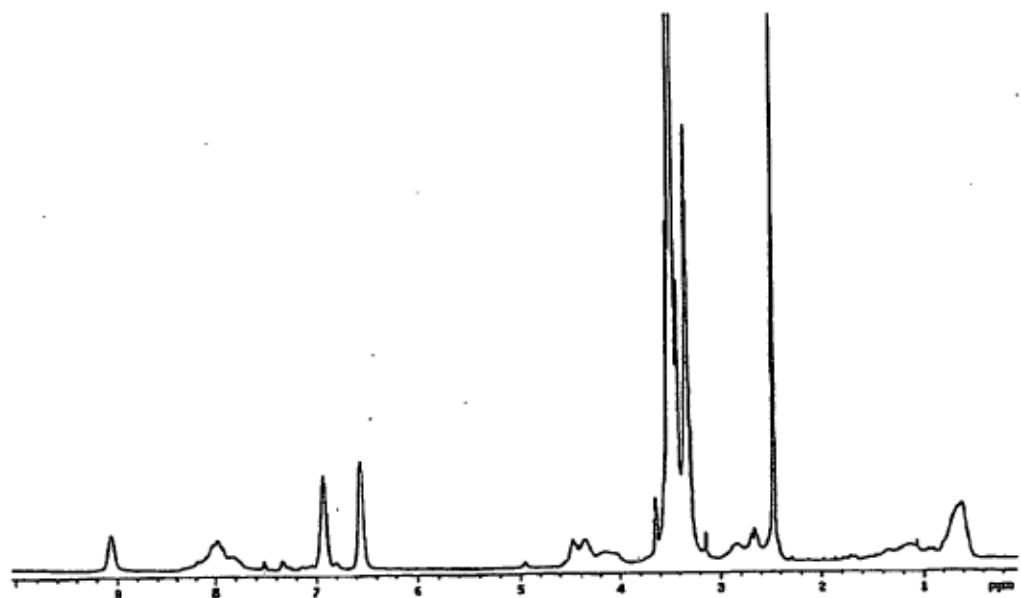


FIGURA 11

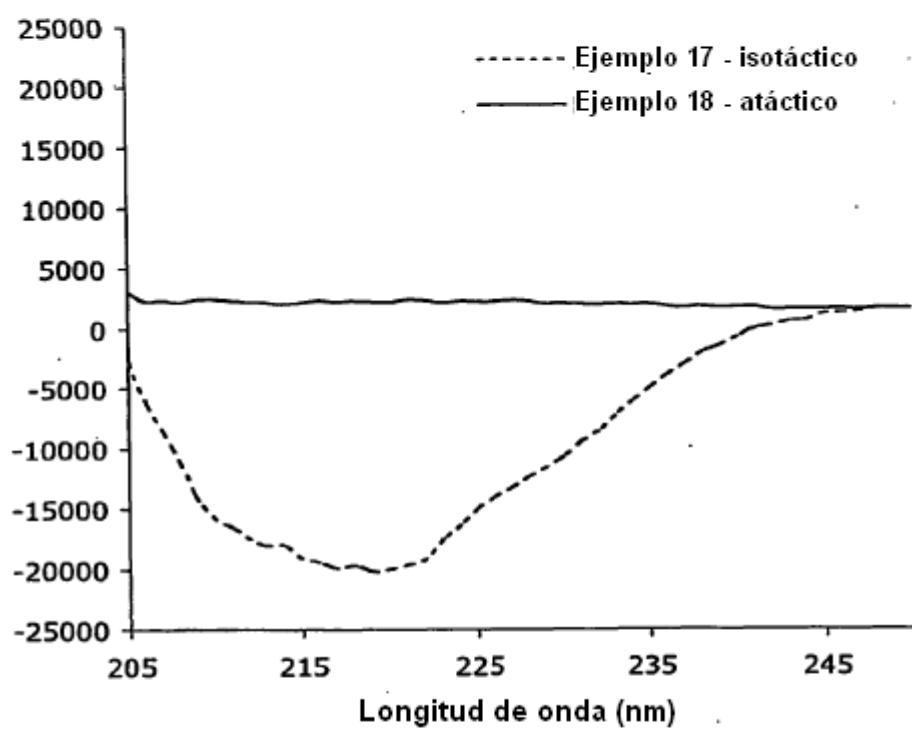


FIGURA 12

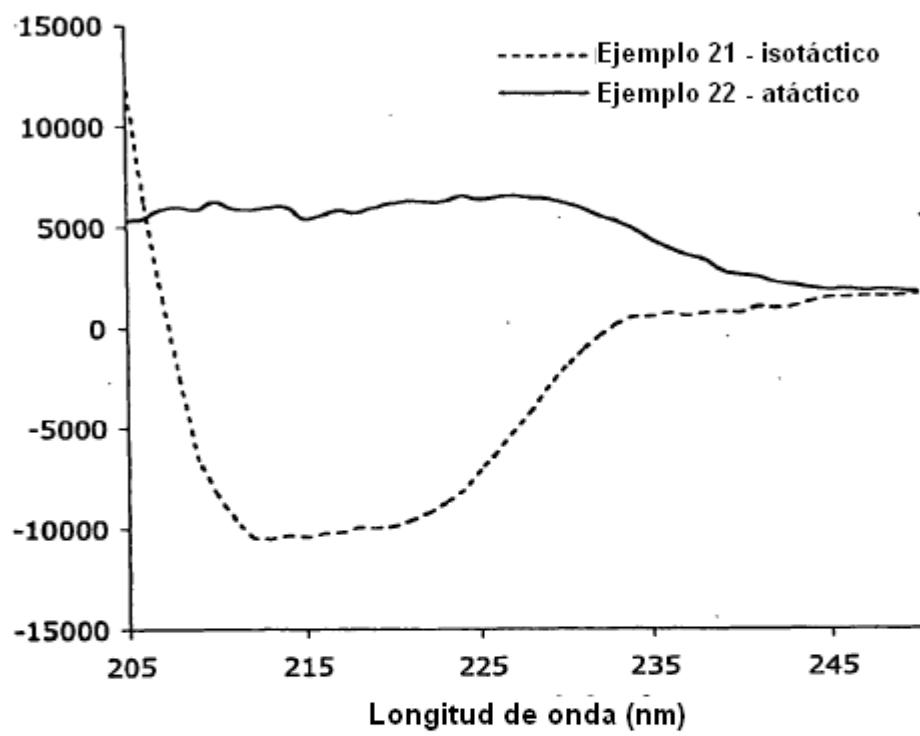


FIGURA 13