



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 354**

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 Número de solicitud europea: **08747201 .5**

96 Fecha de presentación : **30.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2073850**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

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 de la mención BOPI:
25.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73

Titular/es: **INTEZYNE TECHNOLOGIES Inc.**
3720 Spectrum Boulevard, Suite 104
Tampa, Florida 33612, US

72

Inventor/es: **Sill, Kevin, N.;**
Skaff, Habib y
Breitenkamp, Kurt

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 354 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.

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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 fármacos para mejorar la tasa de éxitos de estos tratamientos. Específicamente, se requiere aún de sistemas de suministro que reduzcan efectivamente la excreción prematura y/o el metabolismo de agentes terapéuticos y el suministro de estos agentes específicamente para 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 la consecución de estos objetivos debido a su habilidad inherente para vencer muchas barreras de tipo biológico. Además, su funcionalidad múltiple permite la incorporación de grupos destinados las células, agentes de diagnóstico, y una multitud de medicamentos en un único sistema de suministro. Las micelas poliméricas, formadas por el 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 habilidad para suministrar grandes cargas útiles de una variedad de medicamentos (por ejemplo, compuestos terapéuticos de ADN/ARN, proteínas y moléculas pequeñas), 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 deseado de penetración y retención (EPR). Utilizando una superficie funcionalmente apropiada, se decoran adicionalmente las micelas poliméricas con grupos destinados a las células y reforzadores de penetración que pueden dirigir activamente células enfermas y ayudar a la entrada en la célula, dando como resultado un suministro mejorado específico para la célula.

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 del polímero dependen de la concentración y son inherentemente reversibles. En aplicaciones clínicas, donde las micelas de polímero 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 de fármaco antes de lograr su objetivo en forma activa o pasiva. Para que las micelas poliméricas alcancen completamente su potencial dirigido a la célula y exploten su multifuncionalidad prevista, 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 captación del sistema retículo endotelial (RES)), y el suministro de fármacos en respuesta al ambiente fisiológico encontrado en tejidos enfermos, tal como tumores sólidos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 40 La **Figura 1** describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Fe_2O_3 .
- La **Figura 2** describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Fe_2O_3 .
- La **Figura 3** describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Docetaxel.
- La **Figura 4** describe los resultados de dispersión dinámica de la luz de micelas encapsuladas con Letrozol.
- 45 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 N_3 -PEG12K-*b*-Poli(Asp)₁₀-*b*-Poli(L-Leu₁₃-*co*-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 21) y N_3 -PEG12K-*b*-Poli(Asp)₁₀-*b*-Poli(D-Leu₁₃-*co*-L-Tyr₁₇)-Ac (Ejemplo 22).
- La **Figura 7** describe las curvas CMC de N_3 -PEG12K-*b*-P(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac (**Ejemplo 17**) y N_3 -PEG12K-*b*-Poli(L-Glu(Bzl)₁₅-*co*-D-Glu(Bzl)₁₅)-Ac (**Ejemplo 18**).

La **Figura 8** describe la RMN ^1H de la solución de $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-P(L-Glu(Bzl)}_{30}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 17**) en $\text{DMSO-}d_6$.

La **Figura 9** describe la RMN ^1H de la solución de $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-Poli(L-Glu(Bzl)}_{15}\text{-co-D-Glu(Bzl)}_{15}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 18**) en $\text{DMSO-}d_6$.

5 La **Figura 10** describe la RMN ^1H de la solución de $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-Poli(Asp)}_{10}\text{-}b\text{-Poli(L-Leu}_{13}\text{-co-L-Tyr}_{17}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 21**) en $\text{DMSO-}d_6$.

La **Figura 11** describe la RMN ^1H de la solución de $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-Poli(Asp)}_{10}\text{-}b\text{-Poli(D-Leu}_{13}\text{-co-L-Tyr}_{17}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 22**) en $\text{DMSO-}d_6$.

10 La **Figura 12** describe el espectro de dicroísmo circular de $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-P(L-Glu(Bzl)}_{30}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 17**) y $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-Poli(L-Glu(Bzl)}_{15}\text{-co-D-Glu(Bzl)}_{15}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 18**).

La **Figura 13** describe el espectro de dicroísmo circular de $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-Poli(Asp)}_{10}\text{-}b\text{-Poli(L-Leu}_{13}\text{-co-L-Tyr}_{17}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 21**) y $\text{N}_3\text{-PEG12K-}b\text{-Poli(Asp)}_{10}\text{-}b\text{-Poli(D-Leu}_{13}\text{-co-L-Tyr}_{17}\text{)-Ac}$ (**Ejemplo 22**).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS MODALIDADES DE LA INVENCION

1. Descripción General:

15 De acuerdo con una modalidad, la presente invención proporciona una micela de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácido) entrecruzado o entrecruzable, y un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobos, **caracterizado porque** dicha micela tiene un núcleo interno, opcionalmente un núcleo externo entrecruzado o entrecruzable, y una capa hidrofílica. Se apreciará que el bloque polimérico hidrofílico corresponde a la capa hidrofílica, el poli(bloque de aminoácido) opcionalmente entrecruzado o entrecruzable corresponde al núcleo exterior opcionalmente entrecruzado, y el bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo corresponde al núcleo interior.

25 El bloque de "poli(aminoácido) 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 esteroisómero, pueden exhibir estructuras secundarias tales como la hélice α o la lámina β . Ver α -Aminoacid-N-Carboxy-Anhydrides and Related Heterocycles, H. R. Kricheldorf, Springer-Verlag, 1987. Por ejemplo, el poli(L-bencil glutamato) exhibe típicamente una conformación de hélice α ; sin embargo esta estructura secundaria puede ser rota por un cambio de solvente o temperatura (ver Advances in Protein Chemistry XVI, P. Urnes and P. Doty, Academic Press, New York 1961). La estructura secundaria puede ser rota también por la incorporación de aminoácidos 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 mezcla de esteroisómeros D y L), que resulta en poli(aminoácidos) con una conformación aleatoria en espiral. Ver Sakai, R.; Ikeda, S.; Isemura, T. Bull Chem. Soc. Japan 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.

35 Aunque los métodos que influyen sobre la estructura secundaria de poli(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 querer vincularse a ninguna teoría 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 barra - 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 aquí, se aplicaran 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.

Como se lo 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.

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 poli(aminoácido). 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 poli(aminoácido) o "bloques de aminoácidos". En ciertas modalidades, 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 aminoácido creando así copolímeros en múltiples bloques de la presente invención. En algunas modalidades, los copolímeros de 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 poli(aminoácido).

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 poli(aminoácido), en donde 1 porción de poli(aminoácido) es un bloque mixto o un polímero que contiene una porción de polímero sintético y tres porciones de poli (aminoácido).

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 poli(aminoácido) 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''.

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 poli(aminoácido). El núcleo externo está entre el núcleo interno y la capa hidrofílica. De acuerdo con la presente invención, el núcleo externo es o bien entrecruzable 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.

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 agente terapéutico, situado dentro del núcleo de la micela. Esto se demoniza también como un fármaco, o un agente terapéutico que está "encapsulado" dentro de la micela.

Como se lo utiliza aquí, el término "bloque hidrofílico polimérico" se refiere a un polímero que no es un poli(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 mismos, poli(N-vinil-2-pirrolidona), y derivados de la misma, poli(N-isopropilacrilamida) y derivados de la misma, poli(hidroxiethylacrilato), y derivados del mismo, poli(hidroxiethylmetacrilato), y derivados del mismo, y polímeros de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA) y derivados de la misma.

Como se lo utiliza aquí, el término "poli(aminoácido)" o "bloque de aminoácido" se refiere a una cadena de aminoácidos enlazada en forma covalente en donde cada monómero es una unidad de aminoácido. Tales unidades de aminoácido incluyen aminoácidos naturales y no naturales. En ciertas modalidades, cada unidad de aminoácido del poli(bloque de aminoácido) entrecruzado u opcionalmente entrecruzable está en la configuración L. Tales poli(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 están descritos con más detalle aquí, más adelante. Como se lo utiliza aquí, un bloque de aminoácido incluye uno o más monómeros de un conjunto de dos o más monómeros. En ciertas modalidades, un bloque de aminoácido incluye uno o más monómeros de tal manera que el bloque completo sea hidrofílico. En aún otras modalidades, los bloques de aminoácido 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 poli(aminoácido) mixto D,L” se refiere a un bloque de poli(aminoácido) en donde en poli(aminoácido) consiste de una mezcla de aminoácidos tanto en configuración D como L. En ciertas modalidades, el bloque de poli(aminoácido) mixto D,L es hidrófobo. En otras modalidades, en bloque de poli(aminoácido) 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 poli(aminoácido) incluido sea hidrófobo.

Los ejemplos de poli(aminoácidos) incluyen poli(bencil glutamato), poli(bencil aspartato), poli(L-leucina-co-tirosina), poli(D-leucina-co-tirosina), poli(L-fenilalanina-co-tirosina), poli(D-fenilalanina-co-tirosina), poli(L-leucina-co-ácido aspártico), poli(D-leucina-co-ácido aspártico), poli(L-fenilalanina-co-ácido aspártico), poli(D-fenilalanina-co-ácido aspártico), poli(L-bencil aspartato-co-ácido aspártico), poli(D-bencil aspartato-co-ácido aspártico), poli(L-bencil aspartato-co-tirosina), poli(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 reconocería que la protección de una cadena lateral de aminoácidos hidrofílica o polar puede hacer a ese aminoácido no polar. Por ejemplo, un grupo hidroxilo de tirosina protegido en forma adecuada puede hacer a esa tirosina no polar e hidrófoba en virtud de la protección del grupo hidroxilo.

Como se la 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, etiquetados, y similares.

Como se lo utiliza aquí, el término “tacticidad” se refiere a la estereoquímica del bloque hidrófobo de poli(aminoácidos). Un bloque de poli(aminoácido) que consiste de un solo estereoisómero (por ejemplo todos los isómeros L) es denominado como “isotáctico”. Un poli(aminoácido) que consiste de una incorporación aleatoria de monómeros de aminoácidos D y L se denomina como un polímero “atáctico”. Un poli(aminoácido) con estereoquímica alternante (por ejemplo, ... DLDLDL...) se denominan como un polímero “sindiotáctico”. Una tacticidad de polímero está descrita con más detalle en “Principles of Polymerization”, 3rd Ed., G. Odian, John Wiley & Sons, New York: 1991.

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 habilidad de reaccionar además 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 terminal 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 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 alquileo para producir un bloque de óxido de polialquileo. En otras modalidades, el iniciador de la polimerización es una sal de amina como se describe aquí. En ciertas modalidades, el iniciador de la polimerización es una sal de amina de ácido trifluoroacético.

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se lo utiliza aquí, denota una fracción de hidrocarburo que puede ser de cadena recta (es decir, no ramificada), ramificada, o cíclica (incluida policíclica fusionada, que forma puente, y fusionada a espiro) 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 modalidades, los grupos alifáticos contienen 1 - 8 átomos de carbono. En aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1 - 6 átomos de carbono e incluso en otras modalidades los grupos alifáticos contienen 1 - 4 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo y alquino lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil) alquilo, (cicloalqueno) alquilo o (cicloalquil) alqueno.

El término “heteroátomo” significa uno o más de los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio. Este incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternaria o cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno que puede ser sustituible 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.

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 C₁₋₁₂ recta o ramificada, saturada o insaturada, bivalente”, se refiere a cadenas bivalentes de alquileo, alquenilo y alquino que son rectas o ramificadas como se define aquí.

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”.

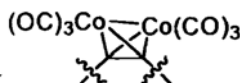
Como se describe aquí, los compuestos de la invención pueden contener fracciones “opcionalmente sustituidas”. En general, el término “sustituido”, si está precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada son reemplazados con un sustituyente adecuado. 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 del grupo especificado, el sustituyente puede ser 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 modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados aquí.

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=CHPh, 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; -C(S)SR⁺; -SC(S)SR⁺; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR⁺₂; -C(O)N(OR⁺)R⁺; -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⁺)₂; SiR⁺₃; -(alquileo C₁₋₄ de cadena recta o ramificada)O-N(R⁺)₂; o -(alquileo 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, C₁₋₆ alifático, -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 entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R⁺, tomados junto con sus 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 puede estar sustituido

como se define más adelante.

Los sustituyentes monovalentes adecuados sobre R° (o el anillo formado tomando dos casos independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$, $-O(haloR^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(alquileo\ C_{1-4}\ de\ cadena\ recta\ o\ ramificada)\ C(O)OR^\circ$, o $-SSR^\circ$ 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 C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 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 $=S$.

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 C_{1-6} 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: $-O(CR^*_2)_2-3O-$, en donde cada caso independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} 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 que está enlazado a carbonos metileno vecinos adecuados de un grupo "opcionalmente sustituido" es el grupo hexacarbonilo dicobalto representado por



cuando se lo describe con los metilenos que soporta.

Los sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(haloR^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$, o $-NO_2$, en donde cada R° no está sustituido o donde precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 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 adecuados sobre un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} 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^\dagger , junto con su(s) átomo(s) interviniente(s) forman un anillo no sustituido de 3 - 12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo mono o bicíclico que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los sustituyentes adecuados sobre el grupo alifático de R^\dagger son independientemente halógeno, $-R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(haloR^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$, o $-NO_2$, en donde cada R° no está sustituido o donde precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5 - 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

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 and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos adecuados incluyen además, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, éteres de alil sulfonatos, éteres, silil éteres, alquil éteres, arilalquil éteres, y alcoxilalquil éteres. Los ejemplos de ésteres adecuados incluyen formatos, acetatos, propionatos, pentanoatos, crotonatos, y benzoatos. Los ejemplos específicos de ésteres adecuados incluyen formato, benzoin formato, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etileneditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetato), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-benilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato. Los ejemplos de carbonatos adecuados 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-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsilil éter, y otros trialkilsilil 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 alcoxilalquil éteres incluyen acetales tales como metoximetilo, metiltiometilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo, y tetrahidropiran-2-il éter. Los 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.

5 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, alil aminas, amidas, y similares. Los ejemplos de fracciones amino monoprotegidas adecuadas incluyen t-butiloxycarbonilamino (-NHBOC), etiloxycarbonilamino, metiloxycarbonilamino, tricloroetiloxycarbonilamino, aliloxycarbonilamino (-NHAlloc), benciloxycarbonilamino (-NHCBZ), alilamino, bencilamino (-NHBn),
10 fluorenilmetilcarbonilo (-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,
15 2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]jazadisilolidina y similares, y azida.

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, silil ésteres, ésteres activados, amidas, hidrazidas, y similares. Los ejemplos de tales grupos éster incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, bencil, y fenil éster, en donde cada grupo está opcionalmente sustituido. Los ácidos carboxílicos protegidos adecuados adicionales incluyen oxazolinás 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, silil tioéteres, tioésteres, tiocarbonatos, y tiocarbamatos, y similares. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, alquil tioéteres, bencil y bencil tioéteres sustituidos, trifenilmetil 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, diasteroémeras, 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 solos así como las mezclas enantiómeras, diasteroémeras, 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,
40 como en los experimentos de dispersión de neutrones, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.
45

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.

Otros marcadores primarios incluyen a aquellos útiles para tomografía de emisión de positrones incluidas moléculas que contienen radioisótopos (por ejemplo ¹⁸F) o ligandos con metales radioactivos enlazados (por ejemplo
55

⁶²Cu). En otras modalidades, 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 Fe₃O₄ y Fe₂O₃). En forma similar, son útiles nanopartículas semiconductoras (por ejemplo seleniuro de cadmio, sulfuro de cadmio, telururo 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 de antígeno, el segundo compuesto puede incluir un conjugado de anticuerpo-enzima. Adicionalmente, ciertos grupos fluorescentes pueden actuar como marcadores secundarios por 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 hidrocarburo 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 modalidades, las fracciones que contienen radioisótopos contienen de 1 - 20 átomos de carbono y un radioisótopo.

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 luminosa a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminosa 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, BODIPYTR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirodamina 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.

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 masa (MS). Los ejemplos de marcadores de masa incluyen marcadores de liberación de electróforos tales como Ácido N-[3-[4'-(p-Metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceroniil]isonipepecótico, 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, 5.360.8191, 5.516.931, 5.602.273, 5.604.104, 5.610.020, y 5.650.270. Otros ejemplos de marcadores de masa incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de diferente longitud y composición de base, oligopéptidos, oligosacáridos, y otros polímeros sintéticos de diferente longitud y composición monomérica. Una gran variedad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un rango de masa apropiado (100 - 2000 Daltons) puede ser utilizada también como marcadores de masa.

El término "sustrato", como se lo utiliza aquí se refiere a cualquier material o complejo macromolecular al cual puede estar unido 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, nylon, polisulfona, sílice), microesferas (por ejemplo, látex, poliestireno, u otro polímero), matrices porosas de polímero (por ejemplo, gel de poliacrilamida, polisacárido, polimetacrilato), complejos macromoleculares (por ejemplo, proteína, polisacárido).

3. Descripción de Modalidades de Ejemplo:

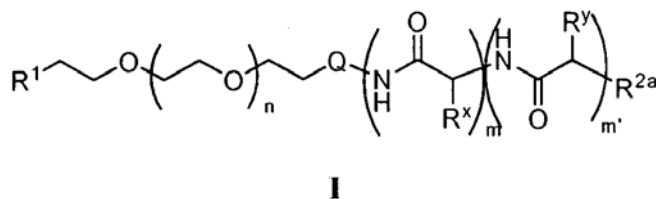
50 A. Copolímeros en Múltiples Bloques

Como se describe en forma general más arriba, una modalidad de la presente invención proporciona una micela de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácidos) que puede ser entrecruzado, y un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo, **caracterizado porque** dicha micela tiene un núcleo interno, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado, y una capa hidrofílica.

Los copolímeros anfífilicos en múltiples bloques, como se describe aquí, pueden ensamblarse por sí mismos en solución acuosa para formar estructuras nano y micronizadas. En agua, estos copolímeros anfífilicos en múltiples 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 querer vincularse a ninguna teoría particular, se cree que la porción hidrófoba de poli(aminoácido) 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 poli(aminoácido) que contiene una función adecuada para entrecruzamiento. Se apreciará que esta función se encuentra sobre la correspondiente cadena lateral de aminoácido.

En ciertas modalidades, 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 poli(aminoácido). En otras modalidades, 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 poli(aminoácido). Sin querer vincularse a ninguna teoría particular, se cree que esta longitud de cadena particular de PEG imparte adecuada solubilidad en agua a las micelas y proporciona periodos de circulación *in vivo* relativamente largos.

La presente invención proporciona una micela de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene un copolímero en múltiples bloques de fórmula I:



en donde:

- n es 10 - 2500;
- m es 0 a 1000;
- 25 m' es 2 a 1000;
- R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural que es capaz de entrecruzamiento;
- R^y forma un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo;
- R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:
 - Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;
 - 30 cada Y es independientemente -O- o -S-;
 - p es 0 - 10;
 - t es 0 - 10; y
- 35 R³ es hidrógeno, -N₃, -CN, una amina monoprotendida, una amina diprotendida, 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 de alifático, un anillo 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 seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable;

- 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 monoprotendida, una amina diprotendida, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)OR^4$, o $-NR^4SO_2R^4$; y
- 15 cada R^4 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alifático, un anillo parcialmente insaturado, saturado de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 8 - 10 miembros, o 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.
- 20 Una modalidad 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 modalidad, 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. Otra modalidad 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 1,20. Otras modalidades proporcionan compuestos de fórmula I que tienen un PDI aproximadamente menos de 1,10.
- 25 Como se definió anteriormente en forma general, el grupo n de fórmula I es 10 - 2500. En ciertas modalidades, n es aproximadamente 225. En otras modalidades, n es aproximadamente 270. En otras modalidades, n es aproximadamente 350. En otras modalidades, n es aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40. En otras modalidades, n es aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60. En otras modalidades, n es aproximadamente 60 hasta aproximadamente 90. En aún otras modalidades, n es aproximadamente 90 hasta aproximadamente 150. En otras modalidades, n es aproximadamente 150 hasta aproximadamente 200. En aún otras modalidades, n es aproximadamente 200 hasta aproximadamente 250. En otras modalidades, n es aproximadamente 300 hasta aproximadamente 375. En otras modalidades, n es aproximadamente 400 hasta aproximadamente 500. En aún otras modalidades, n es aproximadamente 650 hasta aproximadamente 750. En ciertas modalidades, n se selecciona a partir de 50 ± 10 . En otras modalidades, n se selecciona a partir de 80 ± 10 , 115 ± 10 , 180 ± 10 , 225 ± 10 , 275 ± 10 , 315 ± 10 , ó 340 ± 10 .
- 30 En ciertas modalidades, la m' del grupo de fórmula I es aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500. En ciertas modalidades, la m' del grupo de fórmula I es aproximadamente 10 hasta aproximadamente 250. En otras modalidades, m' es aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50. De acuerdo con aún otra modalidad, m' es aproximadamente 15 hasta aproximadamente 40. En otras modalidades, m' es aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40. De acuerdo con aún otra modalidad, m' es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 75. De acuerdo con otras modalidades, m y m' son independientemente aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100.
- 35 En algunas modalidades, m es 0. En ciertas modalidades, m es 5 - 50. En otras modalidades, m es 5 - 25. En ciertas modalidades, m' es 5 - 50. En otras modalidades, m' es 5 - 10. En otras modalidades, m' es 10 - 20. En ciertas modalidades, m y m' suman aproximadamente desde 30 hasta aproximadamente 60. En aún otras modalidades, m es 1 - 20 unidades repetidas y m' es 10 - 50 unidades repetidas.
- 40 En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es $-N_3$.
- 45 En otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es $-CN$.
- En algunas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es hidrógeno.

En aún otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es una amina monoprottegida o una amina diprottegida.

5 En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 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-butildimetilsililacetilenilo. En algunas modalidades, dicha fracción R^3 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, dicha fracción R^3 es un grupo alqueno o alquino opcionalmente sustituido. Cuando dicha fracción R^3 es un grupo alifático sustituido, los sustituyentes apropiados sobre R^3 incluyen CN, N_3 , trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, N-metil propiolamido, N-metil-4-acetilenilaniilino, 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-pent-4-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 R^1 es 2-(N-metil-N-(etinilcarbonil)amino)etoxi, 4-etinilbenciloxi, o 2-(4-etinilfenoxi)etoxi:

15 En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido. Cuando dicha fracción R^3 es un grupo arilo sustituido, los sustituyentes apropiados sobre R^3 incluyen CN, N_3 , NO_2 , $-CH_3$, $-CH_2N_3$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, 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.

20 En otras modalidades, la fracción R^3 es un grupo arilo sustituido con un grupo amino adecuadamente protegido. De acuerdo con otro aspecto, la fracción R^3 es fenilo sustituido con un grupo amino adecuadamente protegido.

25 En otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo hidroxilo protegido. En ciertas modalidades el hidroxilo protegido de la fracción R^3 es un éster, carbonato, sulfonato, alil éter, éter, silil éter, alquil éter, arilalquil éter, o alcoxialquil éter. En ciertas modalidades, el éster es un formato, acetato, propionato, pentanoato, crotonato, o benzoato. Los ejemplos de ésteres incluyen formato, benzoil formato, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etileneditio)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-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsilil éter, y otros trialkilsilil 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, metiltiommetilo, (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-picolil éteres.

35 En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo amino mono o diprottegido. En ciertas modalidades R^3 es una amina monoprottegida. En ciertas modalidades R^3 es una amina monoprottegida seleccionada a partir de aralquilaminas, carbamatos, alil aminas, o amidas. Los ejemplos de fracciones amino monoprottegidas incluyen t-butiloxicarbonilamino, etiloxicarbonilamino, metiloxicarbonilamino, tricloroetiloxicarbonilamino, aliloxicarbonilamino, benciloxocarbonilamino, alilamino, bencilamino, fluorenilmetilcarbonilo, formamido, acetamido, cloroacetamido, dicloroacetamido, tricloroacetamido, fenilacetamido, trifluoroacetamido, benzamido, y t-butildifenilsililamino. En ciertas modalidades R^3 es una amina diprottegida. Los ejemplos de aminas diprottegidas incluyen di-bencilamina, dialilamina, ftalimida, maleimida, succinimida, pirrol, 2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisolidina, y azida. En ciertas modalidades, la fracción R^3 es ftalimida. En otras modalidades, la fracción R^3 es mono o dibencilamino o mono o dialilamino. En ciertas modalidades, el grupo R^1 es 2-dibencilaminoetoxi.

50 En otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo aldehído protegido. En ciertas modalidades la fracción de aldehído protegido de R^3 es un acetal acíclico, un acetal cíclico, una hidrazona, o una imina. Los ejemplos de grupos R^3 incluyen dimetil acetal, dietil acetal, diisopropil acetal, dibencil acetal, bis(2-nitrobencil) acetal, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, y semicarbazona. En ciertas modalidades, R^3 es un acetal acíclico o un acetal cíclico. En otras modalidades, R^3 es un acetal dibencilo.

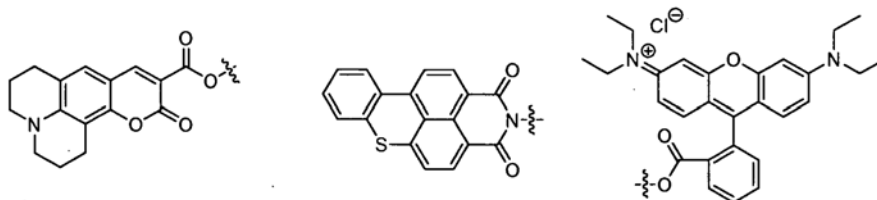
55 En aún otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo de ácido carboxílico protegido. En ciertas modalidades, la fracción de ácido carboxílico protegido de R^3 es un éster opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alifático C_{1-6} o arilo, o un silil éster, un éster activado, una amida, o una hidrazida. Los ejemplos de tales grupos éster incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, bencil, y fenil éster. En otras modalidades, la fracción de ácido carboxílico protegido de R^3 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 modalidades, el grupo R^1 es oxazolin-2-ilmetoxi o 2-oxazolin-2-il-1-propoxi.

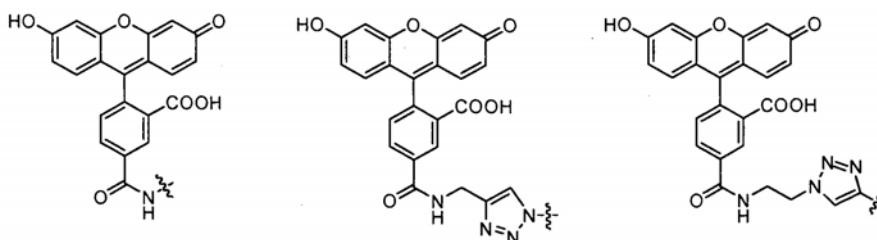
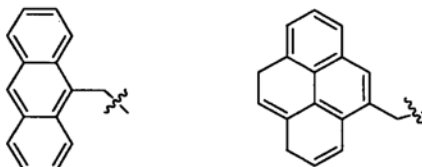
5 De acuerdo con otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo tiol protegido. En ciertas modalidades, el tiol protegido de R^3 es un disulfuro, tioéter, silil tioéter, tioéster, tiocarbonato, o un tiocarbamato. Los ejemplos de tales tioles protegidos incluyen triisopropilsilil tioéter, t-butildimetilsilil tioéter, t-butil tioéter, bencil tioéter, p-metilbencil tioéter, trifenilmetil tioéter, y p-metoxifenildifenilmetil tioéter. En otras modalidades, R^3 es un tioéter opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquil, bencil, o trifenilmetil, o tricloroetoxicarbonil tioéster. En ciertas modalidades, R^3 es -S-S-piridin-2-ilo, -S-SBn, -S-SCH₃, o -S-S(p-etinilbencilo). En otras modalidades, R^3 es -S-S-piridin-2-ilo. En aún otras modalidades, el grupo R^1 es 2-trifenilmetilsulfanil-etoxi.

10 En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un éter corona. Los ejemplos de tales éteres corona incluyen 12-corona-4, 15-corona-5, y 18-corona-6.

15 En aún otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es una fracción detectable. De acuerdo con un aspecto de la invención, la fracción R^3 del grupo R^1 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 R^3 de R^1 incluyen antracén-9-ilo, piren-4-ilo, 9-*H*-carbazol-9-ilo, el carboxilato de rodamina B, y el carboxilato de cumarina 343. En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es una fracción detectable seleccionada a partir de:



20



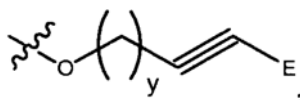
25 En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo adecuado para química Click. Las reacciones Click tienden a involucrar reactivos de alta energía ("de resorte") con coordinados de reacción bien definidos, dando lugar a eventos selectivos formadores de enlaces de amplio espectro. Los Ejemplos incluyen al atrapador nucleofílico del electrófilo de anillo tensionado (epóxido, aziridinas, iones aziridinio, iones episulfonio), ciertas formas de reactividad de carbonilo (aldehídos e hidrazinas o hidroxilaminas, por ejemplo), y varios tipos de reacciones de cicloadición. La ciclo adición 1,3-dipolar de azida-alquino es una de tales reacciones. La química Click es conocida en el arte y alguien ordinariamente capacitado en la misma se dará cuenta que ciertas fracciones R^3 de la presente invención son adecuadas para química Click.

30

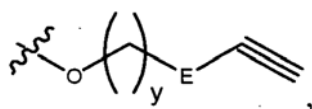
Los compuestos de fórmula I que tienen fracciones R^3 adecuadas para química Click son adecuadas para la conjugación de dichos compuestos con sistemas biológicos o macromoléculas tales como proteínas, virus, y células,

para mencionar solo unos pocos. Se sabe que la reacción Click 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 contiene una cantidad 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 modalidad de la presente invención proporciona un método de conjugación de los grupos R^1 de un compuesto de fórmula I con una macromolécula a través de química Click. Aún otra modalidad de la presente invención proporciona una macromolécula conjugada con un compuesto de fórmula I a través del grupo R^1 .

De acuerdo a una modalidad, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo que contiene azida. De acuerdo con otra modalidad, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es un grupo que contiene alquino. En ciertas modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I tiene una fracción alquino terminal. En otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es una fracción alquino que tiene un grupo que quita electrones. Por lo tanto, en tales modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 de fórmula I es



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 modalidades, E es un éster. En otras modalidades, la fracción R^3 del grupo R^1 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.

Como se definió anteriormente en forma general, Q es un enlace de Valencia o una cadena hidrocarbonada C_{1-12} , de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente reemplazadas por $-Cy-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)NH-$, 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 un anillo arilo bicíclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas modalidades, Q es un enlace de valencia. En otras modalidades, Q es una cadena de alquileo C_{1-12} 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 modalidades, Q es $-Cy-$ (es decir, un C, una cadena alquileo 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 modalidades, $-Cy-$ es un anillo carbocíclico saturado, bivalente de 5 - 8 miembros opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, $-Cy-$ 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 modalidades, R^x es un grupo entrecruzable de cadena lateral de aminoácido. Tales grupos entrecruzables de cadena lateral de aminoácido 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 benzimidazol.

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, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, una cadena lateral de ácido aspártico, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, una cadena lateral de cisteína, $-\text{CH}_2\text{SH}$, una cadena lateral de serina, $-\text{CH}_2\text{OH}$, una cadena lateral que contiene aldehído, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, una cadena lateral de lisina, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, una cadena lateral de arginina, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, una cadena lateral de histidina, $-\text{CH}_2$ -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.

En otras modalidades, 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 poli(aminoácido) 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-bencil glutamato, L-tirosina y D-bencil aspartato, L-serina y D-bencil glutamato, L-serina y D-bencil aspartato, L-ácido aspártico y D-bencil glutamato, L-ácido aspártico y D-bencil aspartato, L-ácido glutámico y D-bencil glutamato, L-ácido glutámico y D-bencil aspartato, 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.

De acuerdo con la presente invención, R^y consiste de una mezcla de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrófobos. Tales mezclas incluyen D-bencil glutamato y L-bencil glutamato, D-bencil aspartato y L-bencil aspartato, D-bencil glutamato, o D-bencil glutamato y L-bencil aspartato. Los ejemplos de compuestos se exponen más abajo.

Como se define más adelante en forma general, el grupo R^{2a} de fórmula I es una amina monoprotectada, una amina diprotectada, $-\text{NHR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, o $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, en donde 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 anillo arilo bicclico que tiene 0 - 5 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable, o dos R^4 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.

En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-\text{NHR}^4$ o $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ en donde cada R^4 es un grupo alifático opcionalmente sustituido. Un ejemplo de un grupo R^4 es 5-norbomen-2-il-metilo. De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-\text{NHR}^4$ en donde R^4 es un grupo alifático C_{1-6} sustituido con N_3 . Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2\text{N}_3$. En algunas modalidades, R^4 es un grupo alquilo C_{1-6} 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-inilo, metoxicarbonilmetilo, 2-(N-metil-N-(4-acetilenilfenil)carbonilamino)-etilo, 2-ftalimidoetilo, 4-bromobencilo, 4-cloro bencilo, 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-propargilidisulfanil-etilo, 4-propargiloxibutilo, 2-(N-metil-N-propargilamino)etilo, y 2-(2-dipropargilaminoetoxi)-etilo. En otras modalidades, R^4 es un grupo alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, crotilo, 2-propenilo, y but-3-enilo. Cuando el grupo R^4 es un grupo alifático sustituido, los sustituyentes adecuados sobre R^4 incluyen N_3 , CN, y halógeno. En ciertas modalidades, R^4 es $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, 4-(bisbenciloximetil)fenilmetilo, y similares.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-\text{NHR}^4$ en donde R^4 es un grupo alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen $-\text{CC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-\text{NHR}^4$ en donde R^4 es un anillo arilo de 5 - 8 miembros

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

5 En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-NHR^4$ en donde R^4 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados sobre el anillo fenilo R^4 incluyen halógeno; $-(CH_2)_0-4R^°$; $-(CH_2)_0-4OR^°$; $-(CH_2)_0-4CH(OR^°)_2$; $-(CH_2)_0-4SR^°$; $-(CH_2)_0-4Ph$, que puede estar sustituido con $R^°$; $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1Ph$ que puede estar sustituido con $R^°$; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con $R^°$; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_0-4N(R^°)_2$; $-(CH_2)_0-4N(R^°)C(O)R^°$; $-N(R^°)C(S)R^°$; $-(CH_2)_0-4N(R^°)C(O)NR^°_2$; $-N(R^°)C(S)NR^°_2$; $-(CH_2)_0-4N(R^°)C(O)OR^°$; $-N(R^°)N(R^°)C(O)R^°$; $-N(R^°)N(R^°)C(O)NR^°_2$; $-N(R^°)N(R^°)C(O)OR^°$; $-(CH_2)_0-4C(O)R^°$; $-C(S)R^°$; $-(CH_2)_0-4C(O)OR^°$; $-(CH_2)_0-4C(O)SR^°$; $-(CH_2)_0-4C(O)OSiR^°_3$; $-(CH_2)_0-4OC(O)R^°$; $-(CH_2)_0-4SC(O)R^°$; $-(CH_2)_0-4C(O)NR^°_2$; $-C(S)NR^°_2$; $-(CH_2)_0-4OC(O)NR^°_2$; $-C(O)N(OR^°)R^°$; $-C(O)C(O)R^°$; $-C(O)CH_2C(O)R^°$; $-C(NOR^°)R^°$; $-(CH_2)_0-4SSR^°$; $-(CH_2)_0-4S(O)_2R^°$; $-(CH_2)_0-4S(O)_2OR^°$; $-(CH_2)_0-4OS(O)_2R^°$; $-S(O)_2NR^°_2$; $-(CH_2)_0-4S(O)R^°$; $-N(R^°)S(O)_2NR^°_2$; $-N(R^°)S(O)_2R^°$; $-N(OR^°)R^°$; $-C(NH)NR^°_2$; $-P(O)_2R^°$; $-P(O)R^°$; $-OP(O)R^°$; $SiR^°_3$; en donde cada caso de $R^°$ es como se define aquí más arriba. En otras modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-NHR^4$ en donde R^4 es fenilo sustituido con uno o más grupos alifáticos C_1-6 opcionalmente sustituidos. En aún otras modalidades, R^4 es fenilo sustituido con vinilo, alilo, acetilenilo, $-CH_2N_3$, $-CH_2CH_2N_3$, $-CH_2C\equiv CCH_3$, o $-CH_2C\equiv CH$.

En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-NHR^4$ en donde R^4 es fenilo sustituido con N_3 , $N(R^°)_2$, $CO_2R^°$, o $C(O)R^°$ en donde cada $R^°$ es independientemente como se define aquí más arriba.

20 En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-N(R^4)_2$ en donde cada R^4 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 modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es $-N(R^4)_2$ en donde los dos grupos R^4 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. De acuerdo con otra modalidad, los dos grupos R^4 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.

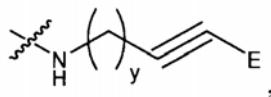
35 En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es un grupo amino mono o diprotegido. En ciertas modalidades R^{2a} es una amina monoprotegida. En ciertas modalidades R^{2a} es una amina monoprotegida seleccionada a partir de aralquilaminas, carbamatos, alil aminas, o amidas. Los ejemplos de fracciones amino monoprotegidas incluyen t-butiloxicarbonilamino, etiloxicarbonilamino, metiloxicarbonilamino, tricloroetiloxicarbonilamino, aliloxicarbonilamino, benciloxocarbonilamino, alilamino, bencilamino, fluorenilmetilcarbonilo, formamido, acetamido, cloroacetamido, dicloroacetamido, tricloroacetamido, fenilacetamido, trifluoroacetamido, benzamido, y t-butildifenilsililamino. En otras modalidades R^{2a} es una amina diprotegida. Los ejemplos de fracciones amino diprotegidas incluyen di-bencilamino, dialilamino, ftalimida, 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.

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

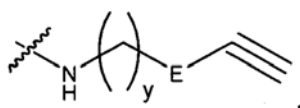
45 Los compuestos de fórmula I que tienen grupos R^{2a} que contienen grupos adecuados para química Click son útiles para la conjugación de dichos compuestos con sistemas biológicos tales como proteínas, virus, y células, para mencionar solo unos pocos. Después de la conjugación con una biomolécula, fármaco, célula, sustrato, o similar, la función del otro grupo terminal, correspondiente a la fracción R^1 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 modalidad 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 Click. Aún otra modalidad de la presente invención proporciona una macromolécula conjugada con un compuesto de fórmula I a través del grupo R^{2a} .

55 De acuerdo a una modalidad, el grupo R^{2a} de fórmula I es un grupo que contiene azida. De acuerdo a otra modalidad, el grupo R^{2a} de fórmula I es un grupo que contiene alquilenilo.

En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I tiene una fracción alquino terminal. En otras modalidades, 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 modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es

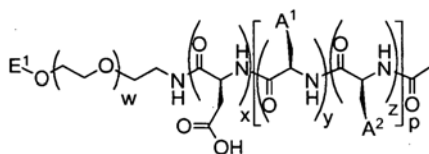


5 en donde E es un grupo que quita electrones y y es 0 - 6. Tales grupos que quitan electrones son conocidos por alguien ordinariamente capacitado en el arte. En ciertas modalidades, E es un éster. En otras modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I es



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

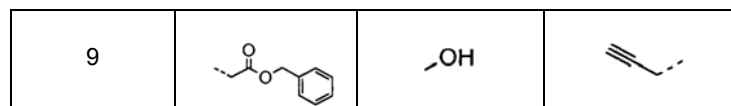
10 La Tabla I expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:



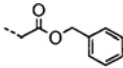


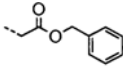

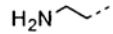
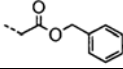

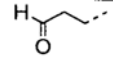

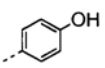


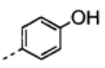


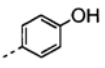
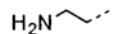

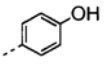
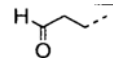








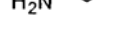


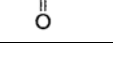











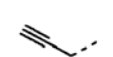
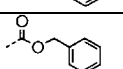
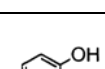

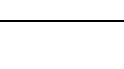
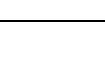

en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1- 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z

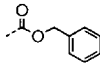
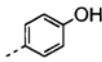
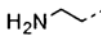
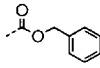
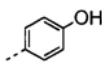
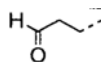
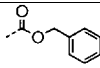


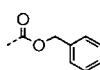


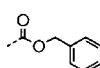

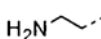
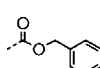

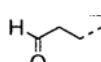
Tabla 1.

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

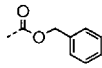


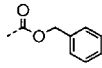


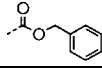

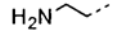
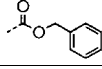

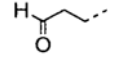
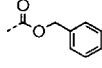


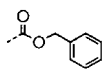


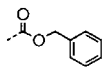

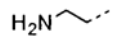
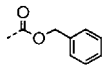

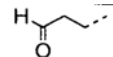








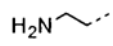


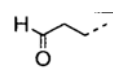








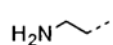


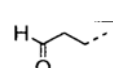






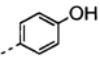


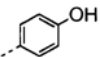
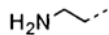

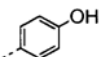
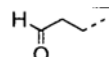

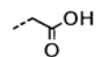


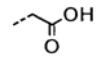


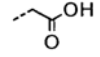
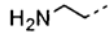
(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			



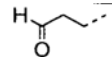








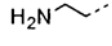


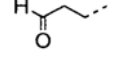
27			
28			
29			
30			
31			
32			

(continuación)

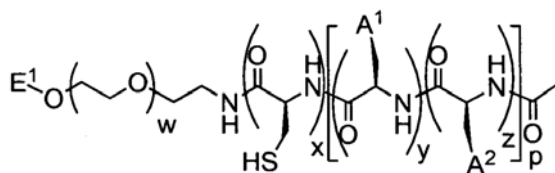
Compuesto	A1	A2	E1
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			

50			
51			
52			
53			
54			
55			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
56			
57			
58			
59			
60			

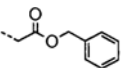


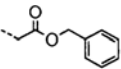


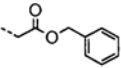

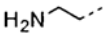
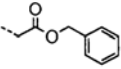

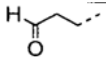
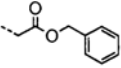


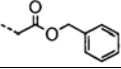


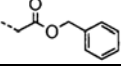

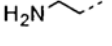
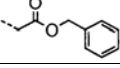

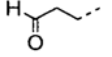
La Tabla 2 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:

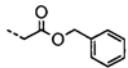


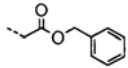


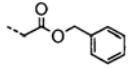


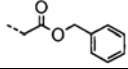







en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.


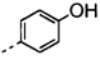


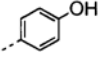
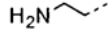

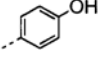
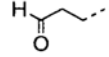











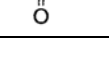











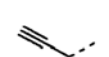

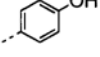


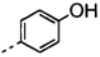


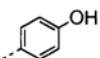
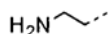

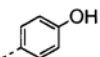
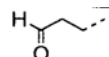






5

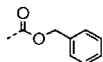

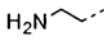
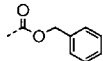

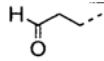
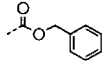

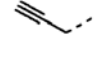
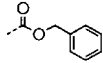


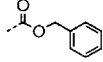

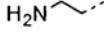
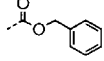

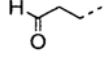
Tabla 2.

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			

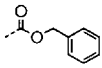


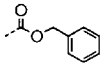


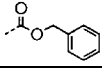

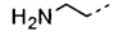
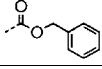

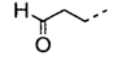








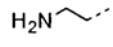


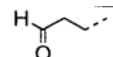








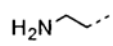


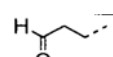

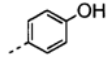


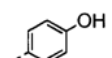


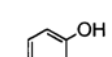
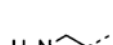

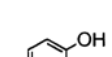




69			
70			
71			
72			
73			






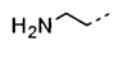


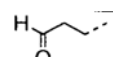








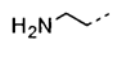
(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			



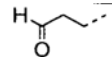
91			
92			
93			
94			
95			
96			

(continuación)

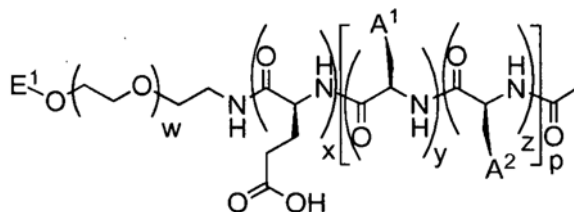
Compuesto	A1	A2	E1
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			

114			
115			
116			
117			
118			
119			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
120			

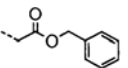


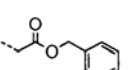


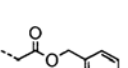


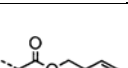

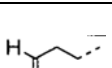
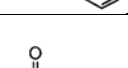


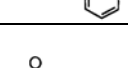


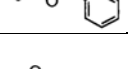


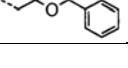

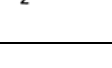
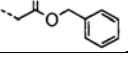


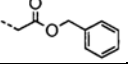


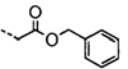


La Tabla 3 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:

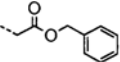

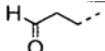

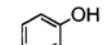


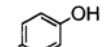


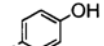
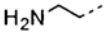

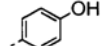
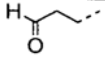


en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.




















































5

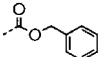


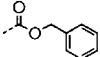

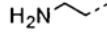
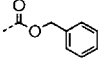

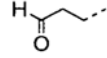
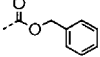


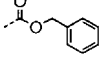


Tabla 3.

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			

132			
133			
134			
135			
136			



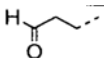








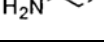


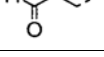
(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			

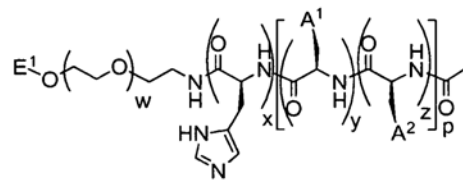
154			
155			
156			
157			
158			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
159			
160			
161			
162			
163			
164			
165			
166			
167			
168			
169			
170			
171			
172			
173			
174			
175			

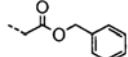


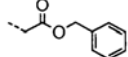


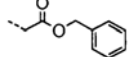

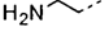
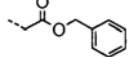

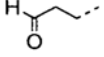
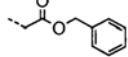


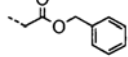


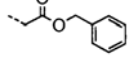

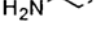
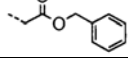

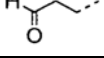
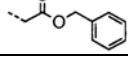


176			
177			
178			
179			
180			

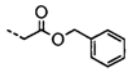


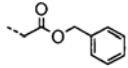

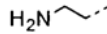
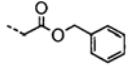

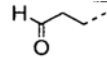








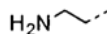


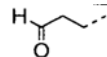








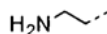
La Tabla 4 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:





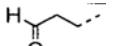








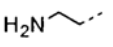


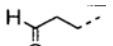
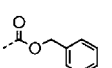


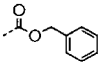


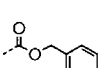

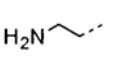
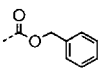

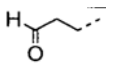
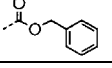


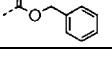


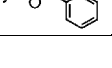

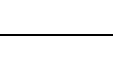
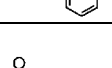

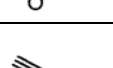
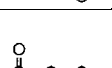


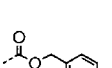


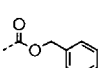

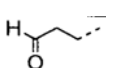



en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

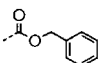


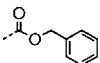


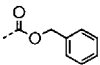

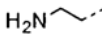
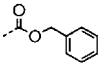

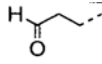



Tabla 4.

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
181			
182			
183			
184			
185			
186			
187			
188			
189			























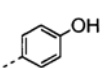


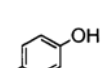


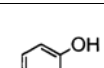


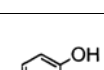






















190			
191			
192			
193			
194			
195			
196			
197			
198			
199			



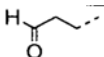
(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			

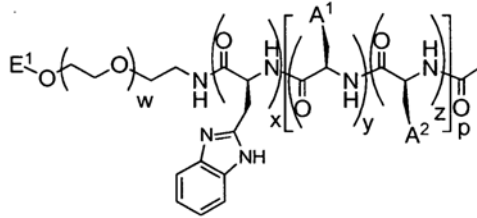
217			
218			
219			
220			
221			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
222			
223			
224			
225			
226			
227			
228			
229			
230			
231			
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			

240			
-----	---	---	---

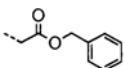
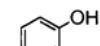

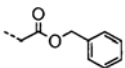
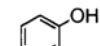

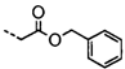
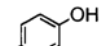
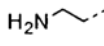
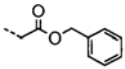
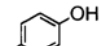
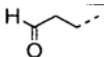
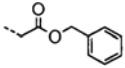


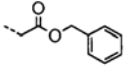


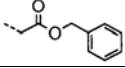

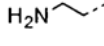
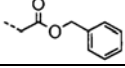

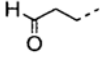
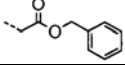


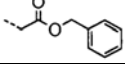


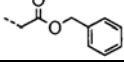

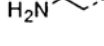
La Tabla 5 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:



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.



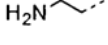


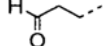

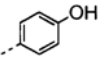


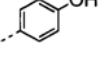


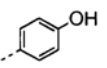
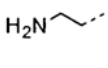

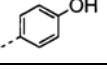
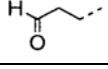








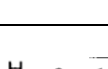


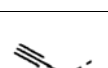








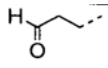


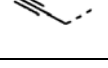






5

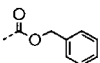


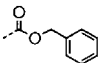

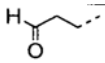








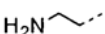


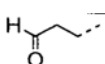
Tabla 5.

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
241			
242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			

















































252			
253			
254			
255			
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			

(continuación)

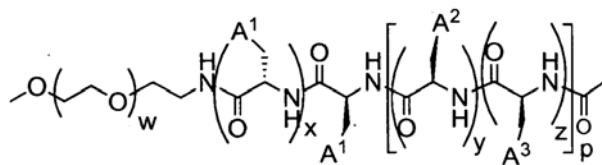
Compuesto	A1	A2	E1
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			

279			
280			
281			
282			
283			
284			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	E1
285			
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

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







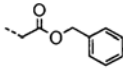
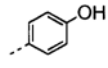

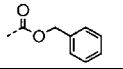
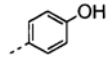


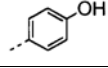

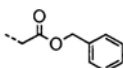

en donde w es 50 a 400, x es 0 - 30, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

Tabla 6.


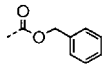





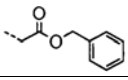


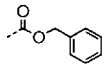





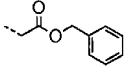


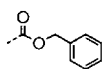





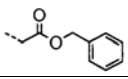
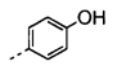

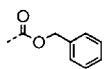
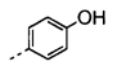


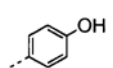

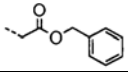


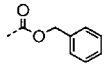





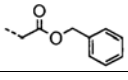


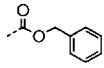




Compuesto	A ¹	A ²	A ³
301			
302			
303			


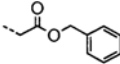


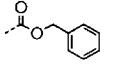





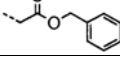


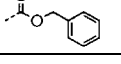

(continuación)

Compuesto	A1	A2	A3
304			
305			
306			
307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			
316			
317			
318			
319			
320			



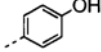












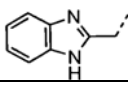




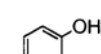


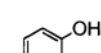


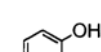


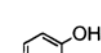
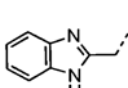

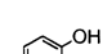












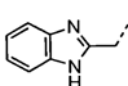





321			
322			
323			
324			
325			










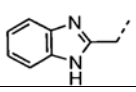


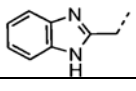
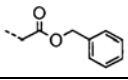

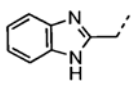
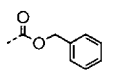

(continuación)

Compuesto	A1	A2	A3
326			
327			
328			
329			
330			
331			
332			
333			
334			
335			
336			
337			
338			
339			
340			
341			
342			

343			
344			
345			
346			
347			

(continuación)

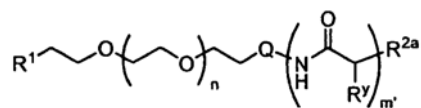
Compuesto	A1	A2	A3
348			
349			
350			
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			

365			
366			
367			
368			
369			
370			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	A3
371			
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378			
379			
380			

Ciertas modalidades relacionadas con micelas incluyen 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

5 en donde:

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:

10 Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

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

p es 0 - 10;

t es 0 - 10; y

5 R^3 es hidrógeno, $-N_3$ -, $-CN$ -, una amina monoprottegida, una amina diprottegida, 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 a 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 seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o una fracción detectable.

10 Q es un enlace de Valencia o una cadena hidrocarbonada C_{1-12} lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde 0 - 6 unidades de metileno de Q son independientemente remplazadas 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:

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;

20 R^{2a} es una amina monoprottegida, una amina diprottegida, $-N(R^4)_2$ -, $-NR^4C(O)R^4$ -, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ -, $-NR^4C(O)OR^4$ -, o $-NR^4SO_2R^4$ -, y

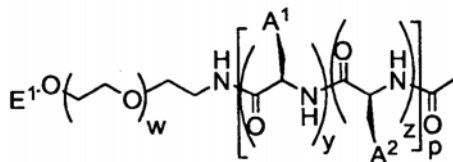
25 cada R^4 es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alifático, un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 5-8 miembros, o un anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un 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 R^4 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 un anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

30 en donde cada R^1 , n, m', R^y , and R^{2a} , es como se describe aquí en forma individual y en combinación.

35 Otra modalidad proporciona compuestos de fórmula I-a, como se describió anteriormente, en donde dichos compuestos tienen un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 1.2. Otra modalidad proporciona compuestos de fórmula I-a, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") e aproximadamente 1.03 hasta aproximadamente 1.15. Otra modalidad proporciona compuestos de fórmula I-a, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") de aproximadamente 1.10 hasta aproximadamente 1.20. Otras modalidades proporcionan compuestos de fórmula I-a que tienen un PDI de aproximadamente menos de 1.10.


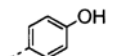
La Tabla 7 expone ejemplos de compuestos de la presente invención que tienen la fórmula:





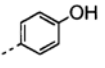


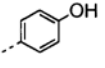


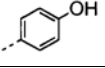


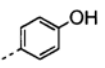


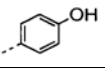
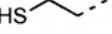

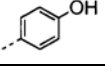









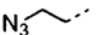








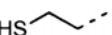

















40 en donde w es 50 a 400, y es 1 - 50, z es 1 - 50, y p es la suma de y y z.

Tabla 7.

Compuesto	E^1	A^1	A^2
-----------	-------	-------	-------








































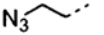











381	$\text{H}_3\text{C}-$		
-----	-----------------------	---	---










(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
382			
383			
384			
385			
386			
387			
388			
381			
382			
383			
384			
385			
386			
387			
388			
389			
390			
391			

392			
393			
394			
395			
396			
397			


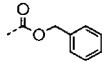

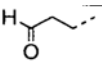
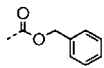


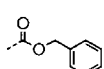


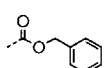


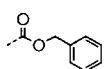

(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
398			
399			
400			
401			
402			
403			
404			
405			
406			
407			
408			
409			
410			
411			
412			
413			
414			

415	$\text{H}_3\text{C}-$		$-OH$
416			$-OH$
417	$\text{H}_2\text{N}-$		$-OH$
418	N_3-		$-OH$
419			$-OH$
420	$-H$		$-OH$
421	$\text{HS}-$		$-OH$


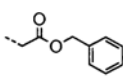
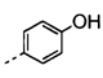
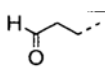
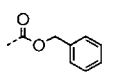
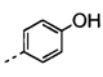

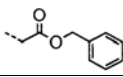
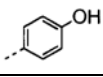
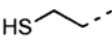
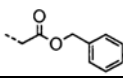
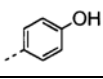

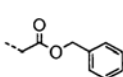


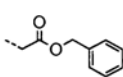

(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
422	<chem>H3C-</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
423	<chem>C#C-</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
424	<chem>NCC-</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
425	<chem>N=[N+]=[N-]CC-</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
426	<chem>CC=O</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
427	<chem>H-</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
428	<chem>SCC-</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)O</chem>
429	<chem>H3C-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
430	<chem>C#C-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
431	<chem>NCC-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
432	<chem>N=[N+]=[N-]CC-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
433	<chem>CC=O</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
434	<chem>H-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
435	<chem>SCC-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
436	<chem>H3C-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>OC(=O)O</chem>
437	<chem>C#C-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>OC(=O)O</chem>
438	<chem>NCC-</chem>	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	<chem>OC(=O)O</chem>

439			
440			
441			
442			
443			

(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
444			
445			
446			
447			
448			
449			
450			
451			
452			
453			
454			
455			
456			
457			
458			
459			

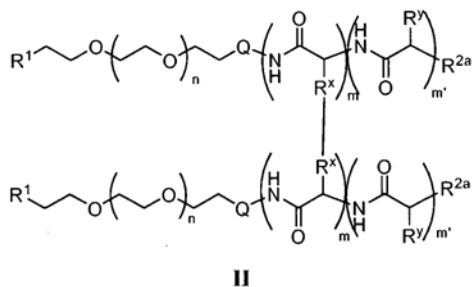
460			
461			
462			
463			
464			
465			

(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
466			
467			
468			
469			
470			
471			
472			
473			
474			
475			
476			
477			
478			
479			
480			
481			
482			

483			
484			

Otras modalidades proveen una micela que comprende un copolímero de múltiples bloques de fórmula II:



en donde:

n es 10 - 2500;

5 m es 1 a 1000;

m' es 2 a 1000;

R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural entrecruzado;

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

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

10 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 monoprottegida, una amina diprottegida, 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;

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;

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

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

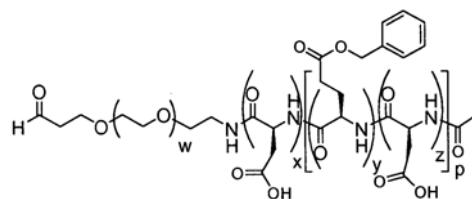
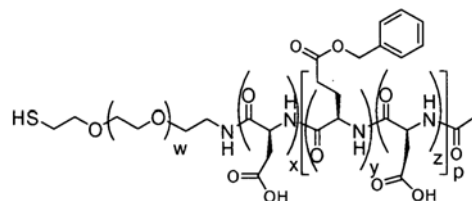
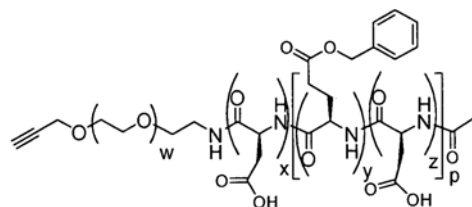
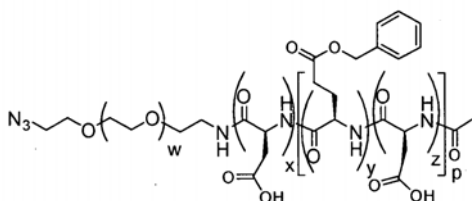
10 se toman dos R^4 sobre el mismo átomo de nitrógeno junto con dicho átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros, opcionalmente sustituido, o anillo arilo que tiene 1 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre,

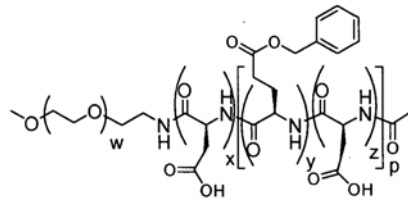
en donde cada R^1 , n , m , m' , R^x , R^y , y R^{2a} , es como se describe aquí en forma individual y en combinación.

15 Otra modalidad 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. Otra modalidad proporciona compuestos de fórmula II, como se describió anteriormente, en donde dicho compuesto tiene un índice de polidispersidad ("PDI") e aproximadamente 1.03 hasta aproximadamente 1.15. Otra modalidad 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. Otras modalidades proporcionan compuestos de fórmula II que tienen un PDI de aproximadamente menos de 1.10.

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

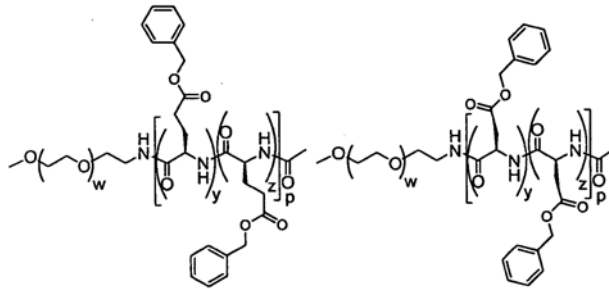
20



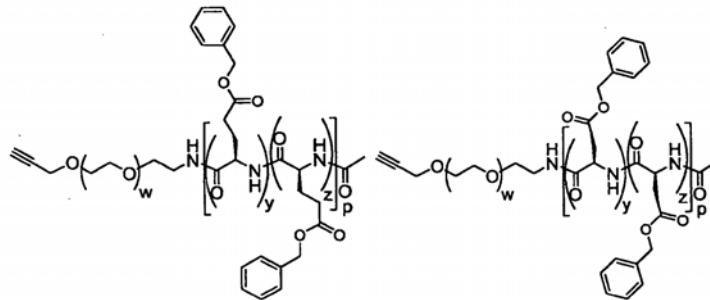
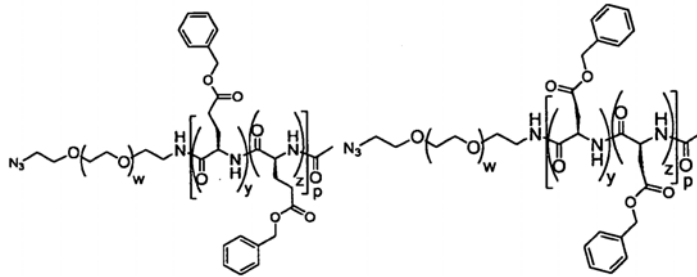


en donde cada w es independientemente, 50 a 400, cada x es independientemente, 0 - 30, cada y es independientemente 1 - 50, cada z es independientemente 1 - 50, y cada p es la suma de y y z.

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



5



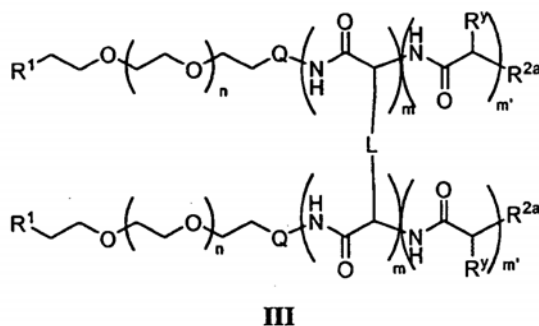
10 en donde cada w es independientemente, 50 a 400, cada y es independientemente 1 - 50, cada z es independientemente 1 - 50, y cada p es la suma de y y z.

B. Químicas de Entrecruzamiento

15 Ciertas modalidades, relacionadas con 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 modalidades, el valor de pH se puede ajustar entre 4,0 y 7,4. Estos nanovectores de pH escogido mejoraran dramáticamente el suministros específico al cáncer de agentes quimioterapéuticos y minimiza los efectos secundarios nocivos comúnmente encontrados con fármacos potentes para quimioterapia. Además, La utilización de químicas que pueden ser

diseñadas para disociarse 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.

5 En ciertas modalidades, las micelas comprenden un polímero de múltiples bloques entrecruzados de fórmula III:



en donde:

n es 10 - 2500;

10 m es 1 a 1000;

m' es 2 a 1000;

15 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-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -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 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^y forma un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo;

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

Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;

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

p es 0 - 10; t es 0 - 10; y

30 R³ es -N₃, -CN, una amina monoprottegida, una amina diprottegida, 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 a 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;

35 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:

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;

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

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

15 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 las clases y subclases individuales y en combinación.

20 De acuerdo a otra modalidad 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 a otra modalidad, 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 modalidad 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 modalidades, la presente invención proporciona compuestos de fórmula III que tienen un PDI de aproximadamente menos de 1.10.

30 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 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, y -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. Se apreciará que el grupo L de fórmula III representa grupos de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados. En ciertas modalidades, 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 modalidades, 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 hidrazona, un grupo de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados con éster, un grupo de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados con amida, un grupo de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados con imina (por ejemplo, una base de Schiff), o un grupo de cadena lateral de aminoácidos entrecruzados con disulfuro.

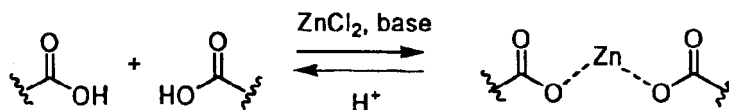
45 En ciertas modalidades, el grupo L de fórmula III incluye -M-. En otras modalidades, -M- es zinc, calcio o hierro. En aún otras modalidades, -M- es estroncio, manganeso, paladio, oro, cadmio, cromo, indio, o plomo.

50 En otras modalidades, 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-, =NHC(O)-, =N-, -N=, -M-OC(O)-, o -C(O)O-M-. De acuerdo a otra modalidad, 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 modalidades, 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 modalidad, el grupo L de fórmula III es una cadena alquileño 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 modalidad, el grupo L de fórmula III

es una cadena alqueno C_{1-12} , lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente, en donde dos unidades de metileno de L son reemplazadas por $-C(O)NHN$.

En ciertas modalidades, la fracción -M- del grupo L de fórmula III es zinc. En otras modalidades, L forma una fracción entrecruzada de dicarboxilato de zinc. En ciertas modalidades, 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. Ver 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 zinc-carboxilato se disocian fácilmente en presencia de ácido.

Esquema 1

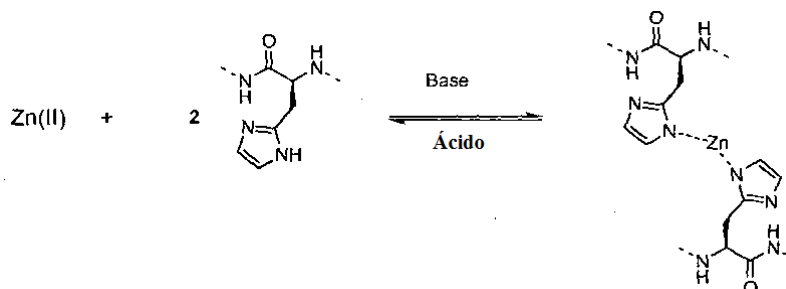


El esquema 1 anterior ilustra la reacción de un ión zinc acuoso (por ejemplo, a partir de cloruro de zinc) con dos equivalentes de un ácido carboxílico apropiado para formar el dicarboxilato de zinc. Esta reacción ocurre rápida e irreversiblemente en un ambiente de pH ligeramente básico pero por acidificación, es reversible dentro de un rango ajustable de pH 4,0 - 6,8 para reformar ZnX_2 , donde X es la base conjugada. Alguien ordinariamente capacitado en el arte se dará cuenta que una variedad de cadenas laterales de aminoácido natural y no natural tienen una fracción de ácido carboxílico que puede ser entrecruzada por zinc u otro metal adecuado.

En ciertas modalidades, L representa cadenas laterales de ácido aspártico entrecruzadas con zinc. Sin querer vincularse a ninguna teoría particular, se cree que los entrelazamientos de aspartato de zinc son estables en el compartimiento de la sangre (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 modalidades, la fracción -M- del grupo L de fórmula III es zinc. En algunas modalidades, L forma una fracción de entrelazamiento zinc-imidazol. En ciertas modalidades, el entrelazamiento utiliza acoplamiento mediado por zinc de imidazoles.

Esquema 2

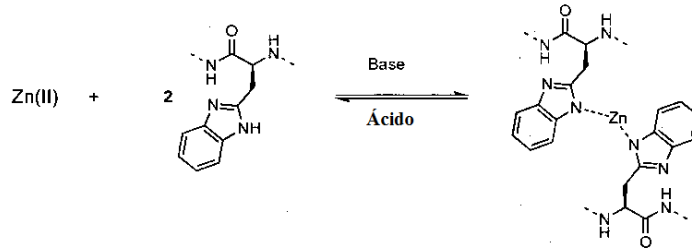


El esquema 2 anterior ilustra la reacción de un ión zinc (II) acuoso (por ejemplo, cloruro de zinc o acetato de zinc) con dos equivalentes de un imidazol apropiado (por ejemplo, histidina) para formar un complejo de zinc-histidina. Esta reacción ocurre rápidamente en un ambiente de pH ligeramente básico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

En ciertas modalidades, R^x es una cadena lateral de histidina entrelazada con zinc. Sin querer vincularse a ninguna teoría particular, se cree que los entrelazamientos de zinc-histidina son estables en el compartimiento de la sangre (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.

Esquema 3

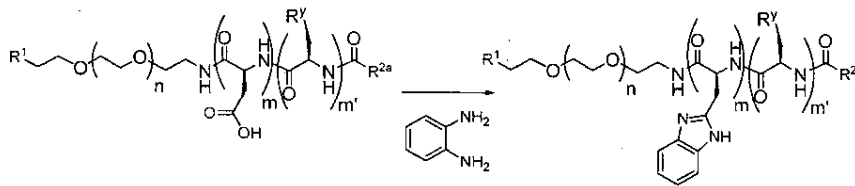


5 El esquema 3 anterior ilustra la reacción de un ión zinc (II) acuoso (por ejemplo, cloruro de zinc o acetato de zinc) con dos equivalentes de un imidazol apropiado (por ejemplo, bencimidazol) para formar un complejo de zinc-bencimidazol.

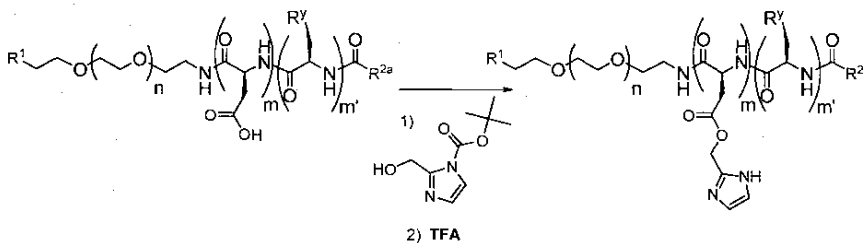
10 En ciertas modalidades, R^x es una cadena lateral de bencimidazol entrelazada con zinc. Sin querer vincularse a ninguna teoría particular, se cree que los entrelazamientos de zinc-bencimidazol son estables en el compartimiento de la sangre (pH 7,4), permitiendo la acumulación efectiva de las micelas 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.

15 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 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 posterior a 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.

Esquema 4



25 **Esquema 5**



30 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 es usado como aditivo en

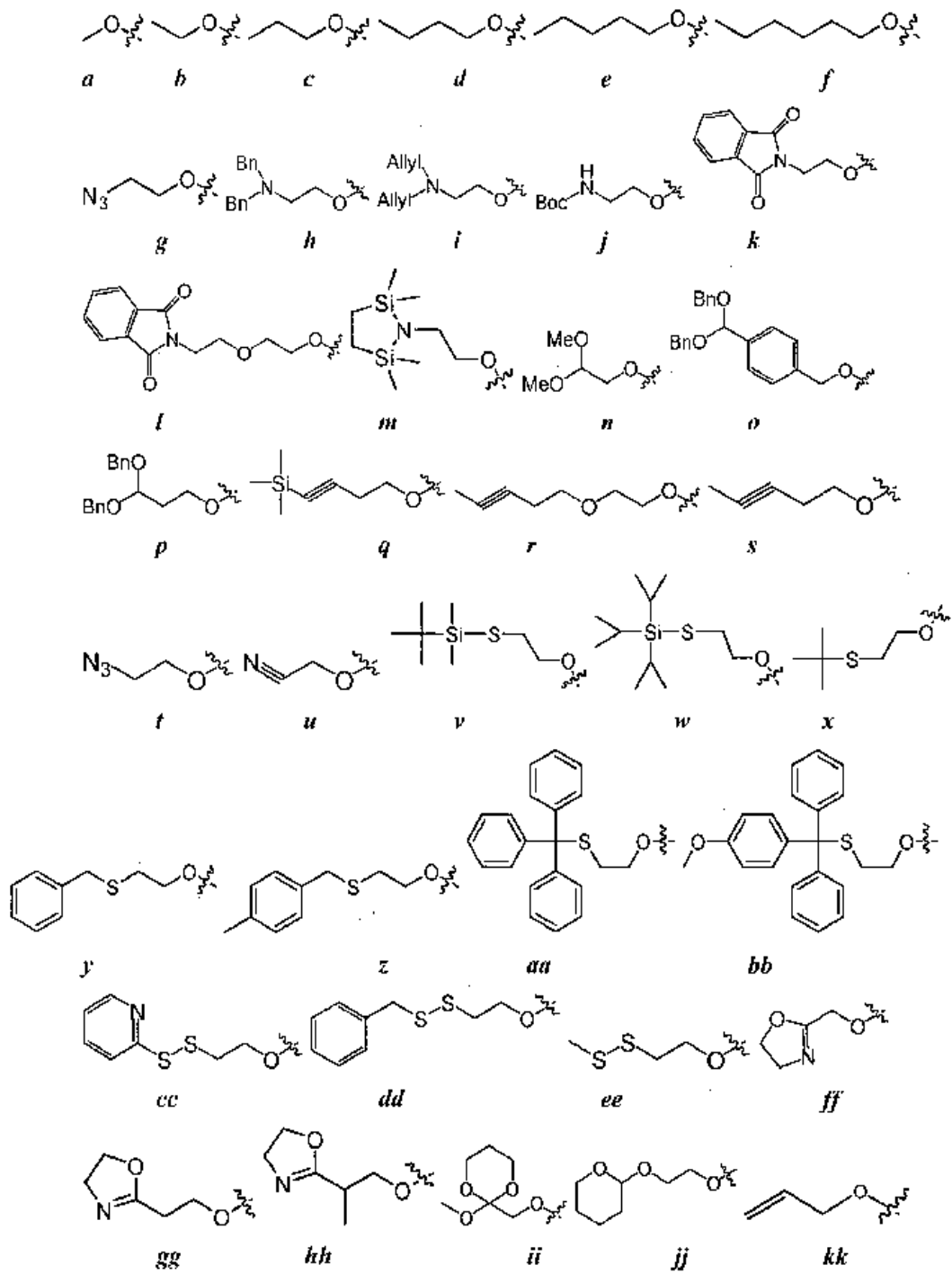
dentífricos y en la preparación de fármacos. La reacción es reversible dentro de un rango de pH ajustable, selectiva con relación a los ácidos carboxílicos, y no debe alterar los agentes de quimioterapia encapsulados. Aunque el zinc ha sido escogido como ejemplo de un metal para entrelazamiento de micelas, 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.

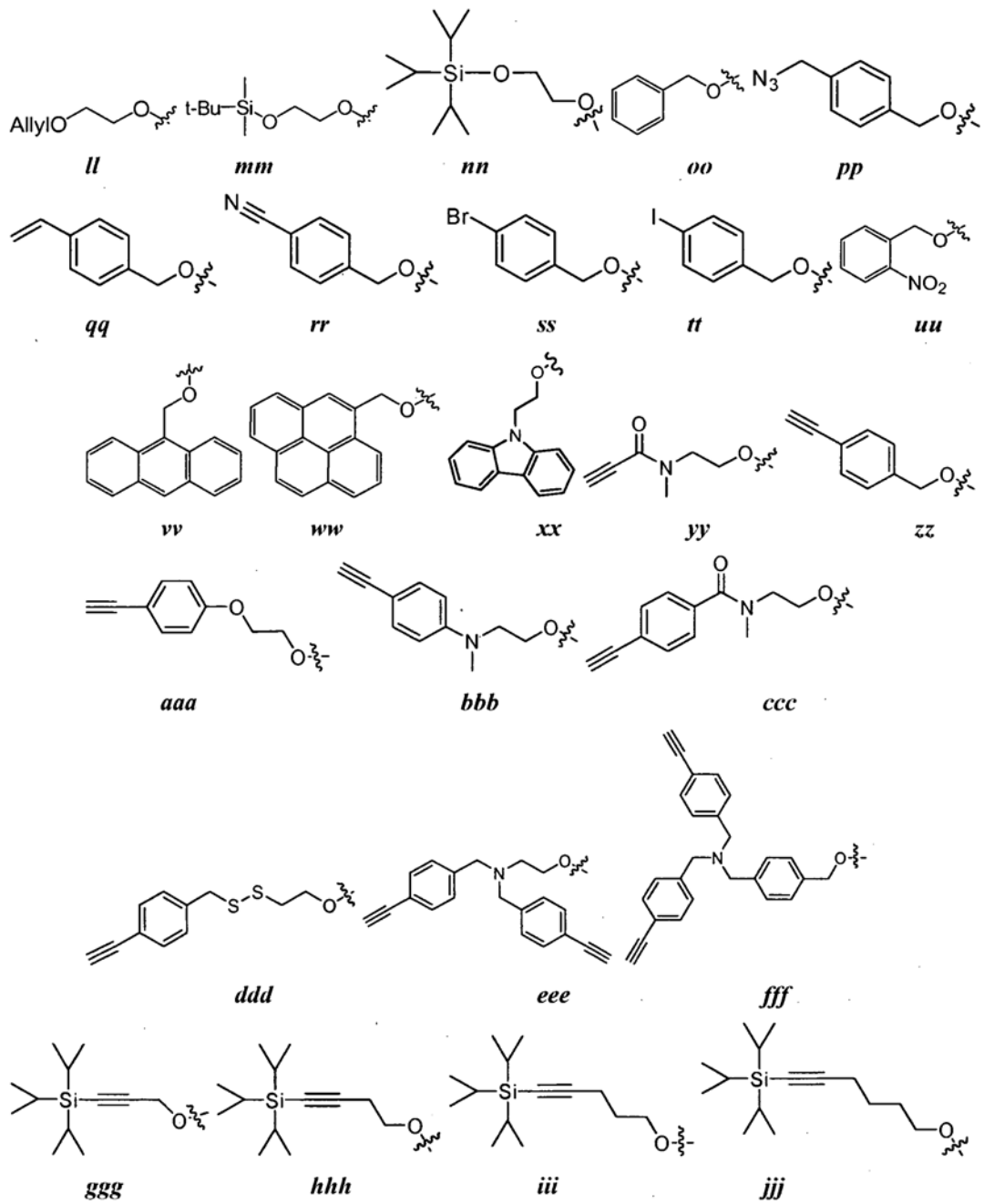
El objetivo final del entrelazamiento mediado por metal es garantizar la estabilidad de la micela cuando se diluye en la sangre (pH 7,4) seguido por una rápida disolución y liberación del medicamento en respuesta a un cambio finito de pH tal como los que se encuentran en las células cancerosas. Reportes previos sugieren una amplia disociación variable y ajustable del pH para enlaces ácido-zinc (aproximadamente desde 2,0 hasta 7,0) dependiendo del ácido carboxílico utilizado y del número de enlaces formados. Ver Cannan, R. K.; Kibrick, A. J. Am. Chem. Soc. 1938, 60, 2314 - 2320. Sin querer vincularse a ninguna teoría particular, se cree que la concentración de cloruro de zinc y el número de ácido aspártico, u otro aminoácido que contenga ácido carboxílico, las unidades repetidas 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 poli(ácido aspártico) (es decir 15 - 25 unidades repetidas) ajustan adicionalmente la reacción reversible de entrecruzamiento si es necesario.

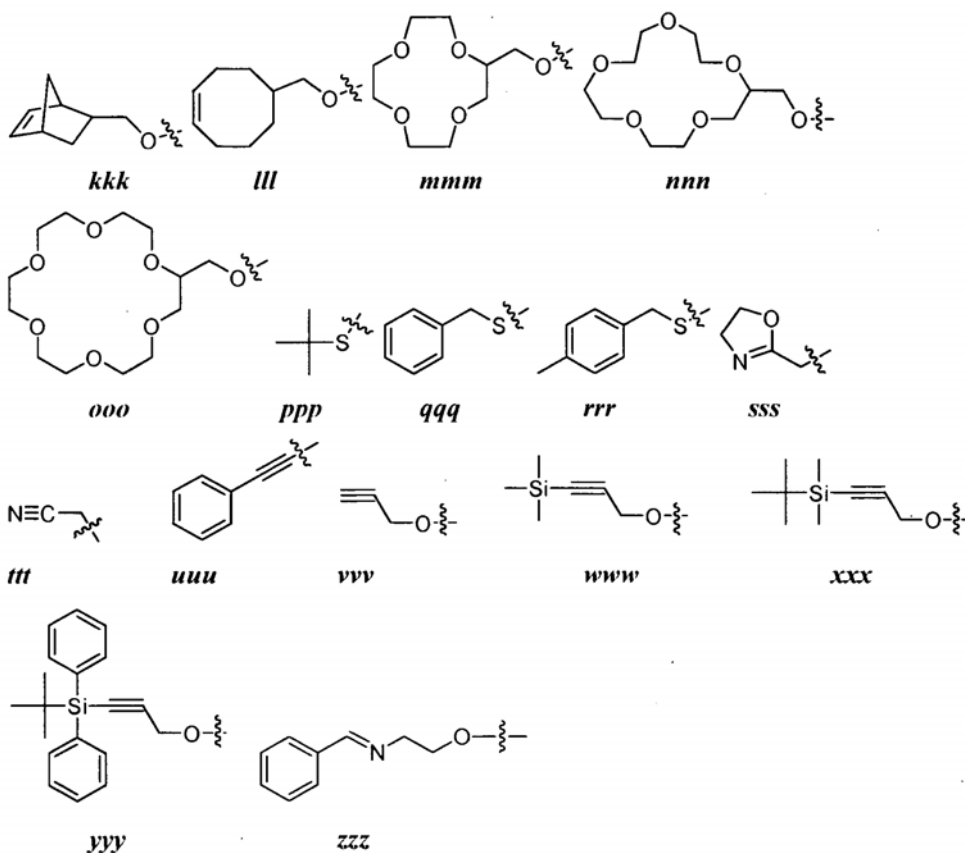
En otras modalidades, L incluye una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácido hidrofílicos entrecruzados. Tales mezclas de grupos de cadena lateral de aminoácido incluyen a aquellos que tienen una función de ácido carboxílico, una función hidroxilo, una función tiol, y/o una función amina. Se apreciará que cuando L incluye una mezcla de funciones de cadena lateral de aminoácido hidrofílico entrecruzado, 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 aminoácido 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 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 - ditiol para entrar a un ambiente ácido (por ejemplo, un tumor) y entrar a un ambiente con alta concentración de glutatona (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 aminoácido 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 que los disulfuros se reducen en el citosol por glutatona 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







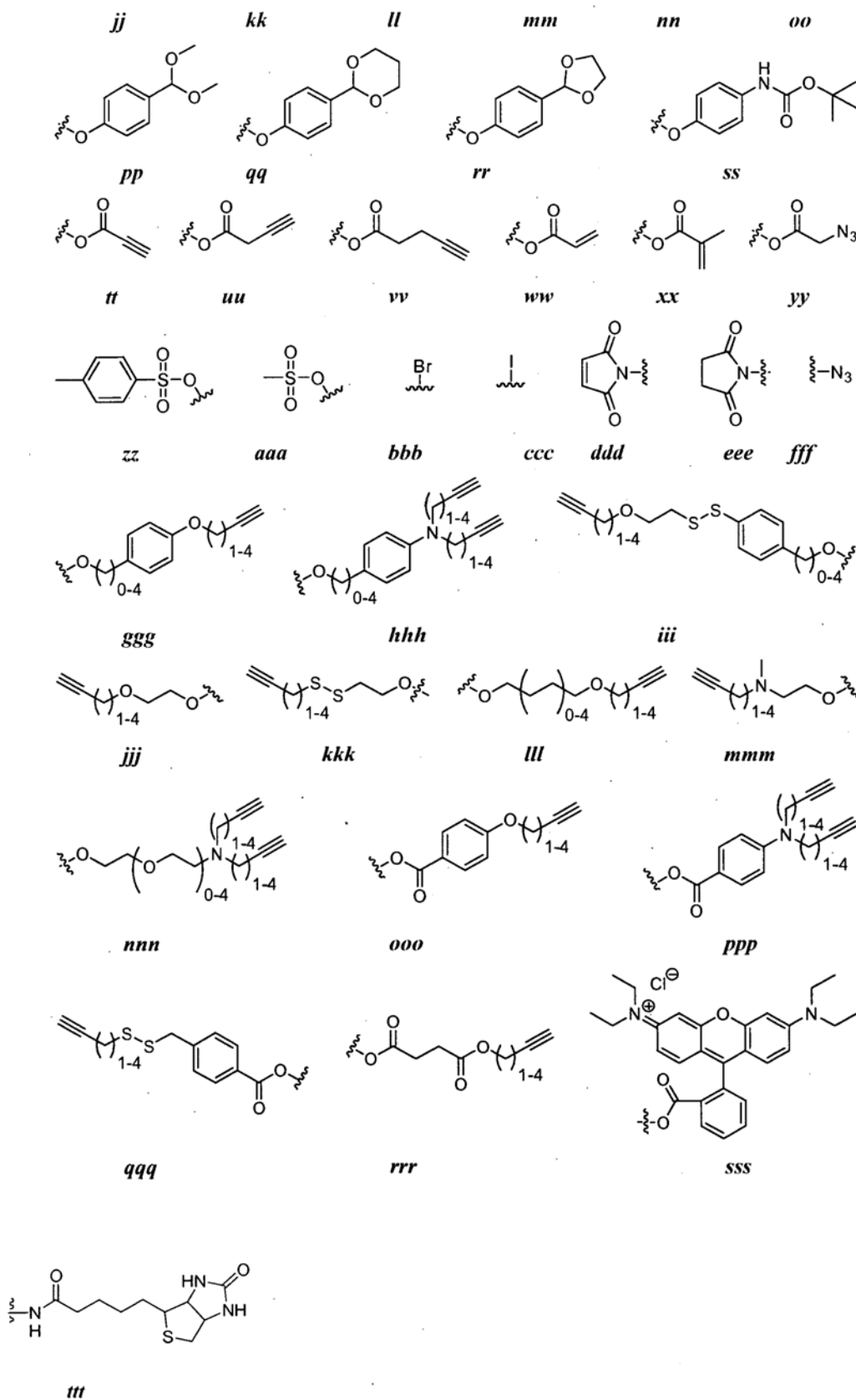
5 Alguien ordinariamente capacitado en el arte se daría cuenta que ciertos grupos R^1 descritos en las Tablas 1 - 8 son grupos protegidos, por ejemplo amina protegida, hidroxilo protegido, tiol protegido, ácido carboxílico protegido, o grupos alquino protegidos. Cada uno de estos grupos protegidos es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

Ejemplos adicionales de grupos R^1 de cualquiera de las fórmulas **I**, **I-a**, **II**, y **III** están expuestas en la Tabla 8a, abajo.

10

15

20



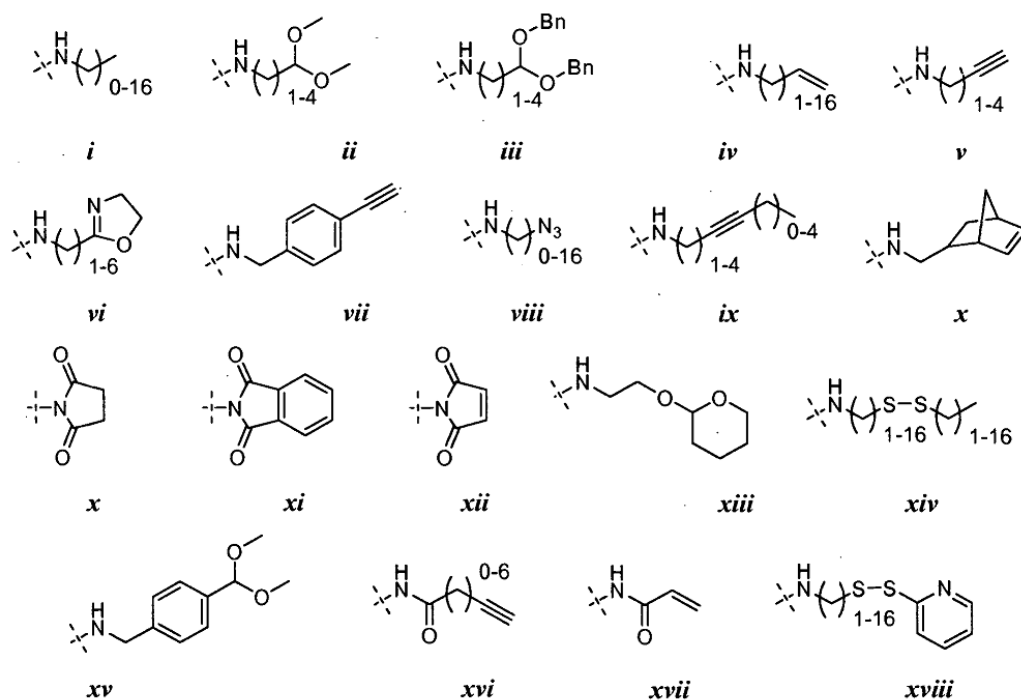
En ciertas modalidades, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se selecciona de cualquiera de estos grupos R¹ que se presentan en la Tabla 8, más arriba. En otras modalidades, el grupo R¹ de cualquiera de

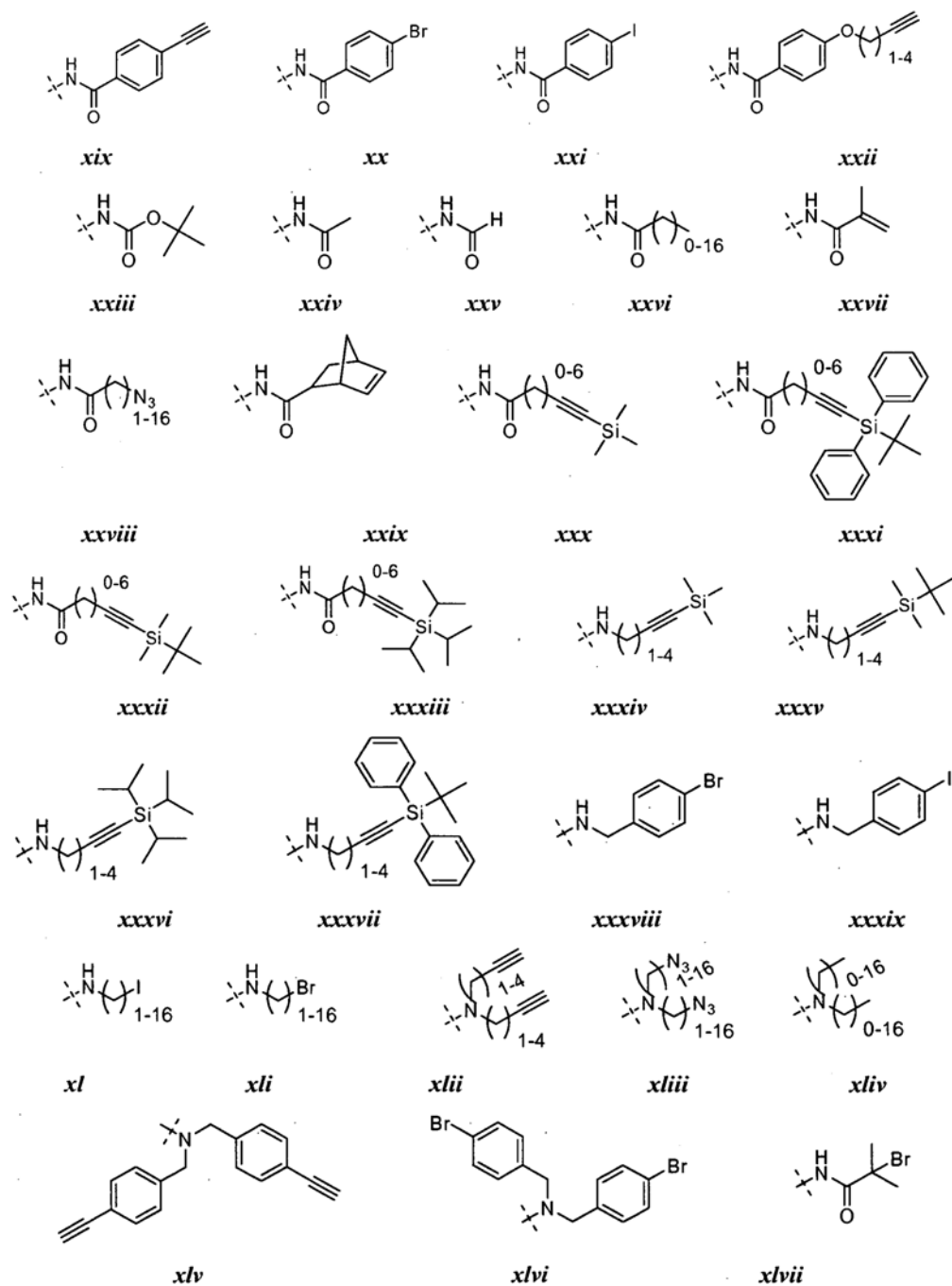
las fórmulas I, I-a, II, y III es un grupo *k* o *l*. En aún otras modalidades, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es *n*, *o*, *cc*, *ee*, *ff*, *hh*, *h*, *ii*, *jj*, *ll*, o *uu*. En aún otras modalidades, el grupo R¹ de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es *h*,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

5 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 están expuestas en la Tabla 9, a continuación.

Tabla 9: Grupos R^{2a} Representativos





En ciertas modalidades, el grupo R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III se selecciona a partir de cualquiera de estos grupos R^{2a} descritos en la Tabla 9, más arriba. En otras modalidades, 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 *xlii*. En aún otras modalidades, 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 modalidades, el grupo R^{2a} de cualquiera de las fórmulas I, I-a, II, y III es *xxxiv*.

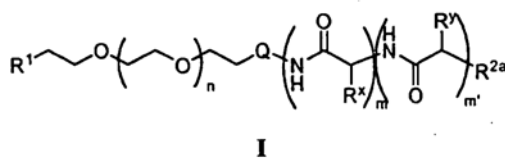
Alguien ordinariamente capacitado en el arte se daría cuenta que ciertos grupos R^{2a} descritos en la Tabla 9 son grupos protegidos, por ejemplo amina protegida, hidroxilo protegido, tiol protegido, ácido carboxílico protegido, o grupos alquino protegidos. Cada uno de estos grupos protegidos es fácilmente desprotegido (ver, por ejemplo, *Green*). Por lo tanto, también están contemplados los grupos desprotegidos correspondientes a los grupos protegidos expuestos en la Tabla 9. De acuerdo a otra modalidad, 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 modalidades 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.

C. Carga de Fármaco

5 Otro aspecto relacionado con una micela cargada con fármaco comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácido) entrecruzado o entrecruzable, y un poli(bloque de aminoácido) 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.

Otra modalidad provee una micela cargada con fármaco que incluye un copolímero en múltiples bloques de fórmula I:



en donde:

15 n es 10 - 2500;

m es 0 a 1000;

m' es 2 a 1000;

R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural entrecruzado;

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

20 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

25 R³ es hidrógeno, -N₃, -CN, una amina monoprottegida, una amina diprottegida, 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;

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-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -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;

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

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

10 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.

Las modalidades con respecto a cada uno de los grupos R¹, R^{2a}, Q, R^x, R^y, n, m, y mⁱ de fórmula I, son como se describe en diferentes clases y subclases, tanto individuales como en combinación, aquí.

Ciertas modalidades proporcionan una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es Docetaxel o taxol.

15 Ciertas modalidades proporcionan una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es SN-38.

Ciertas modalidades proporcionan una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es irinotecano.

20 Ciertas modalidades proporcionan una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es letrozol.

Ciertas modalidades proporcionan una micela cargada de fármaco, como se describe aquí, en donde el fármaco es doxorubicina.

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

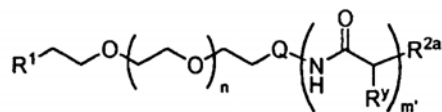
30 Sin querer vincularse a ninguna teoría particular, se cree que la acomodación de diferentes agentes terapéuticos dentro de una micela de la presente invención se efectúa por medio del ajuste del bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo, es decir, el bloque que contiene R^y. Como se discutió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

35 En ciertas modalidades, se cargan las micelas con un fármaco hidrófobo. De acuerdo con tales modalidades, R^y forma un bloque de aminoácidos mixto D,L hidrófobo. Tales grupos hidrófobos de cadena lateral de aminoácido 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 dará cuenta que la protección de una cadena lateral polar o hidrofílica de aminoácido 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.

40 En otras modalidades, 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 poli(aminoácido) 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-bencil glutamato/L-tirosina, D-bencil glutamato/L-ácido aspártico y similares. De acuerdo con otra modalidad, R^y es un grupo hidrófobo de cadena lateral de aminoácido seleccionado a partir de D-leucina, D-fenilalanina, D-alanina, D-bencil aspartato, o D-bencil glutamato, y uno o más de L-tirosina, L-cisteína, L-ácido aspártico, L-ácido glutámico, L- DOPA, L-histidina, L-lisina, o L-ornitina.

45 Los fármacos hidrófobos de molécula pequeña adecuados para ser cargados en micelas de la presente invención son bien conocidos en el arte. En ciertas modalidades, 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

Ciertas modalidades relacionadas con una micela cargada de fármaco incluyen un copolímero en doble bloque de fórmula **I-a**:



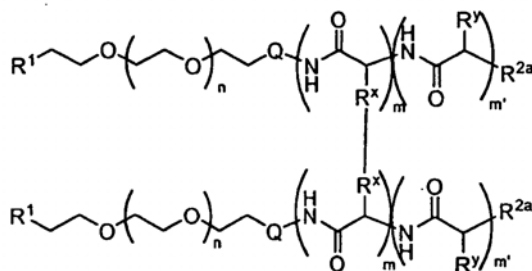
I-a

5 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 en diferentes clases y subclases, tanto individuales como en combinación, aquí.

10 En ciertas modalidades, el grupo R^y de fórmula **I-a** comprende una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácidos hidrófobos e hidrófilicos de tal manera que el bloque completo de poli(aminoácido) que incluye a R^y es hidrófobo. En otras modalidades, R^y comprende una mezcla de fenilalanina y tirosina. En otras modalidades, R^y comprende una mezcla de bencil glutamato y ácido aspártico. En aún otras modalidades, R^y comprende una mezcla de bencil glutamato 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 bencil glutamato/ácido aspártico. Aunque únicamente escasamente 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.

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

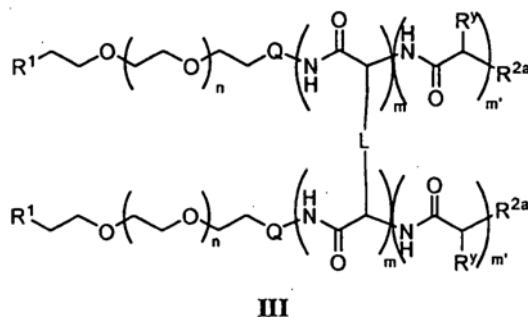
Otras modalidades proporcionan una micela cargada de fármaco que comprende un copolímero en múltiples bloques de fórmula **II**:



II

35 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 en diferentes clases y subclases, tanto individualmente como en combinación, aquí.

Otras modalidades proporcionan una micela cargada de fármaco que comprende un copolímero en múltiples bloques de fórmula **III**:



III

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

5 En otras modalidades, 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 poli(aminoácido) 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-bencil glutamato/L-tirosina, D-bencil glutamato/L-ácido aspártico y similares. De acuerdo con otra modalidad, R^y es un grupo hidrófobo de cadena lateral de aminoácido seleccionado a partir de D-leucina, D-fenilalanina, D-alanina, D-bencil aspartato, o D-bencil glutamato, y uno o más de L-tirosina, L-cisteína, L-ácido aspártico, L-ácido glutámico, L-DOPA, L-histidina, L-lisina, o L-ornitina.

15 Ciertas modalidades proporcionan una micela que comprende un compuesto de fórmula III caracterizado porque docetaxel, CPT, y paclitaxel están encapsulados en el núcleo interno hidrófobo de fenilalanina/tirosina y el núcleo exterior de poli(ácido aspártico) esta entrecruzado con zinc. En ciertas modalidades, m y m' suman aproximadamente desde 30 hasta aproximadamente 60. En aún otras modalidades, m es 1 - 20 unidades repetidas y m' es 10 - 50 unidades repetidas. En ciertas modalidades, la proporción de fenilalanina/tirosina de m' es 4:1. En aún otras modalidades la relación de fenilalanina/tirosina de m' es 9:1. En aún otras modalidades, la relación de fenilalanina/tirosina de m' es 3:1. En otras modalidades, R^y comprende 4-8 unidades repetidas de tirosina y 20-32 fenilalanina. En aún otras modalidades, 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 modalidades, se 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 antihongos, agentes contra la gota, agentes hipertensivos, contra la malaria, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes para mejorar la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes anxiolíticos, 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 antianginosos, 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 otras modalidades, el fármaco hidrófobo se selecciona a partir de uno o más entre analgésicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes hipertensivos, agentes antimigraña, inmunosupresores, agentes anxiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, bloqueadores β , agentes gastrointestinales, agentes reguladores de lípidos, agentes antianginosos, 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, una micela como la descrita aquí es cargada con un fármaco hidrófobo seleccionado a partir de uno cualquiera o más entre una Exemestance (aromasina), Camptosar (irinotecano), Ellence (epirubicina), Femara (Letrozol), Gleevac (imatinib mesilato), Lentaron (formestano), Cytadren/Orimeten (aminoglutetimida), Temodar, Proscar (finasteride), Viadur (leuprolida), Nexavar (Sorafenib), Kytril (Granisetron), Taxotere (Docetaxel), Taxol (paclitaxel), Kytril (Granisetron), Vesanoid (tretinoína) (retin A), XELODA (Capecitabina), Arimidex (Anastrozol), Casodex/Cosudex (Bicalutamida), Faslodex (Fulvestrant), Iressa (Gefitinib), Nolvadex, Istubal, Valodex (tamoxifeno citrato), Tomudex (Raltitrexed), Zoladex (acetato de goserelina), Leustatin (Cladribine), 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

Además de su morfología de capa nuclear, las micelas de polímero 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 la penetración mejorada y el efecto 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 la 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 hacia 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 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 con relación al tejido normal tal como ácido fólico, oligopéptidos, azúcares, y anticuerpos monoclonales. Ver 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 Click 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 Click procede rápida y selectivamente 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 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 modalidad 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 Click. Incluso otra modalidad 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 funciones de bloques de poli (aminoácido) 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 modalidades, 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 (RRRRRRRRR). 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 modalidades, 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 ^{18}F) o ligandos con metales radioactivos enlazados (por ejemplo ^{62}Cu). En otras modalidades, la fracción R^1 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 Fe_3O_4 y Fe_2O_3). En otras modalidades, la fracción R^1 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 telurio de cadmio o se enlaza con otras nanopartículas metálicas tales como oro coloidal. En otras modalidades, la fracción R^1 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 modalidad, la fracción R^1 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 modalidad, la fracción R^1 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 click).
- La química Click se ha convertido en un método popular de bioconjugación debido a su alta reactividad y selectividad, incluso en medios biológicos. Ver 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 soportan alquino en proteínas, células, virus, bacterias, y otras entidades biológicas que consisten de o exhiben proteínas. Ver 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 modalidad, la reacción de cicloadición [3+2] de azida o de nanovectores que soportan 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 "click" incluyen, pero no se limitan a, bromuro de cobre (CuBr), cloruro de cobre (CuCl), sulfato de cobre (CuSO_4), yoduro de cobre (CuI), $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{OTf})$, y $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$. 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(carboxioctil)fosfina (TCEP), y ligandos sulfonados de batofenantrolina.
- En otra modalidad, la fracción R^1 de cualquiera de las fórmulas **I**, **I-a**, **II**, y **III** es una hidrazina o derivados de hidrazida que son capaces de experimentar reacción con biomoléculas que contienen aldehídos o cetonas para formar enlaces hidrazona. En otra modalidad, la fracción R^1 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 hidrazona.
- En otra modalidad, la fracción R^1 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 modalidad, la fracción R^1 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 modalidad, la fracción R^1 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 modalidad, la fracción R^1 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, borhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, etc.)
- En aún otra modalidad, la fracción R^1 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 modalidades, la fracción R^1 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 modalidades, la fracción R^1 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 modalidades, la fracción R^1 de cualquiera de las fórmulas **I**, **I-a**, **II**, y **III** es una función de ácido carboxílico que se enlaza con biomoléculas que contienen 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), dicitlohexil 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 modalidad, la fracción R^1 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 modalidad, la fracción R^1 de cualquiera de las fórmulas **I**, **I-a**, **II**, y **III** es a 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.

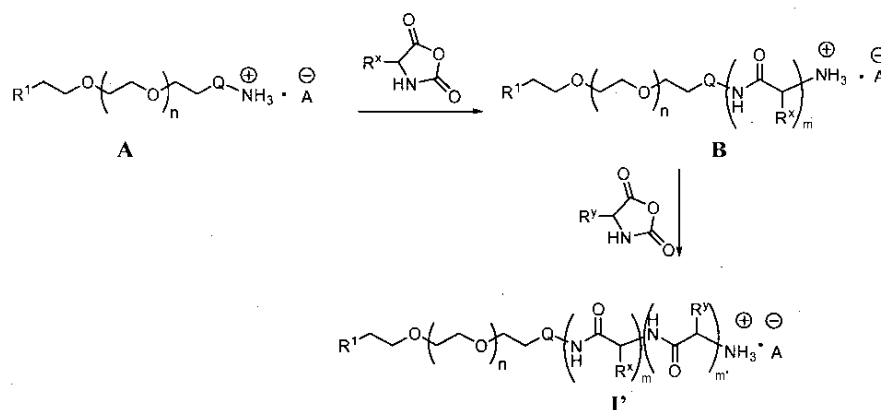
En aún otras modalidades, la fracción R^1 de cualquiera de las fórmulas **I**, **I-a**, **II**, y **III** es una fracción *orto*-piridil disulfuro que experimenta intercambio de disulfuro con biomoléculas que contienen una función tiol. En aún otras modalidades, la fracción R^1 de cualquiera de las fórmulas **I**, **I-a**, **II**, y **III** es un tiol o derivado de tiol que experimenta intercambio de disulfuro con biomoléculas que contienen función *orto*-piridil disulfuro. Se apreciará que tales reacciones de intercambio resultan en un enlace disulfuro que es reversible en presencia de un agente redactor adecuado (por ejemplo, glutatona, ditioneitol (DTT), etc.).

En ciertas modalidades, 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 R^1 , como se describe aquí, pueden estar conjugadas con otros múltiples compuestos y/o macro moléculas. Por ejemplo, una micela mixta de la presente invención puede tener un grupo R^1 adecuado para química Click y otro grupo R^1 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 R^1 . 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

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 como 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 modalidades, dicha polimerización ocurre por polimerización con apertura de anillo de los monómeros de aminoácido cíclico. En otras modalidades, el monómero de aminoácido cíclico es un aminoácido NCA, lactama, o imida.

Esquema 6



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 R^1 , A , n , Q , R^x , R^y , m , y m' descritos en el Esquema 6 son como se definió y describió en las clases y subclases, en forma individual y en combinación, aquí.

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 adecuado de polimerización 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 modalidades 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 modalidades dirigidas al terminador adecuado de polimerización, como se expuso anteriormente y aquí, están también dirigidas al grupo R^{2a} de fórmula I.

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 fórmula I'. En tales casos, y en ciertas modalidades, 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.

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 apagado para producir un grupo amino que puede ser adicionalmente derivatizado, de acuerdo con métodos conocidos, para producir un compuesto de fórmula I.

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 contiene 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.

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 modalidades, 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 modalidades, 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, ver, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 5th Ed., pp. 351 - 357, John Wiley and Sons, N.Y.

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, ver, 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, trifililoxi, nitro-fenilsulfoniloxi (nosiloxi), y bromo-fenilsulfoniloxi (brosiloxi).

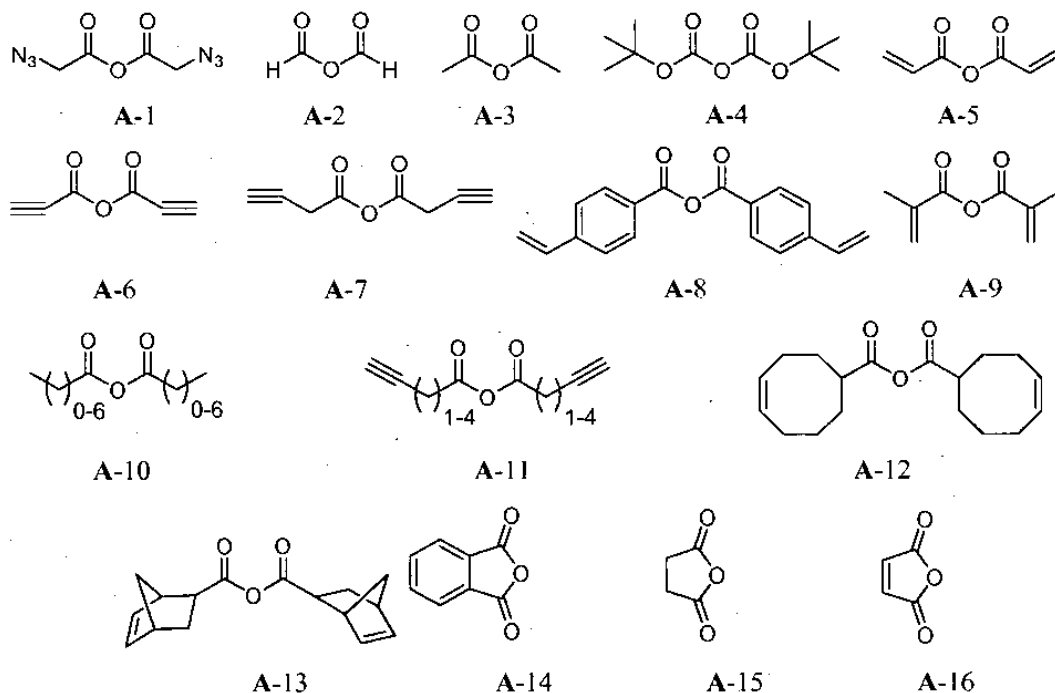
De acuerdo con una modalidad alternativa, el grupo saliente adecuado se puede generar *in situ* dentro del medio de reacción. Por ejemplo, un grupo saliente se puede generar *in situ* a partir de un precursor de ese compuesto en donde dicho precursor contiene un grupo fácilmente reemplazado por dicho grupo saliente *in situ*.

Alternativamente, cuando el grupo R^{2a} de fórmula I es una amina mono o diprotégida, el(los) grupo(s) de protección se remueve(n) y ese grupo funcional se puede derivatizar 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 son descritos en detalle en Green.

En otras modalidades, el grupo R^{2a} de fórmula I se incorpora por derivatización 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.

Tabla 10. Agentes Anhídridos Representativos de Terminación de la Polimerización

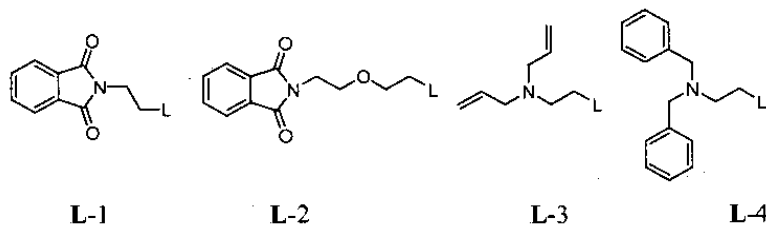


5

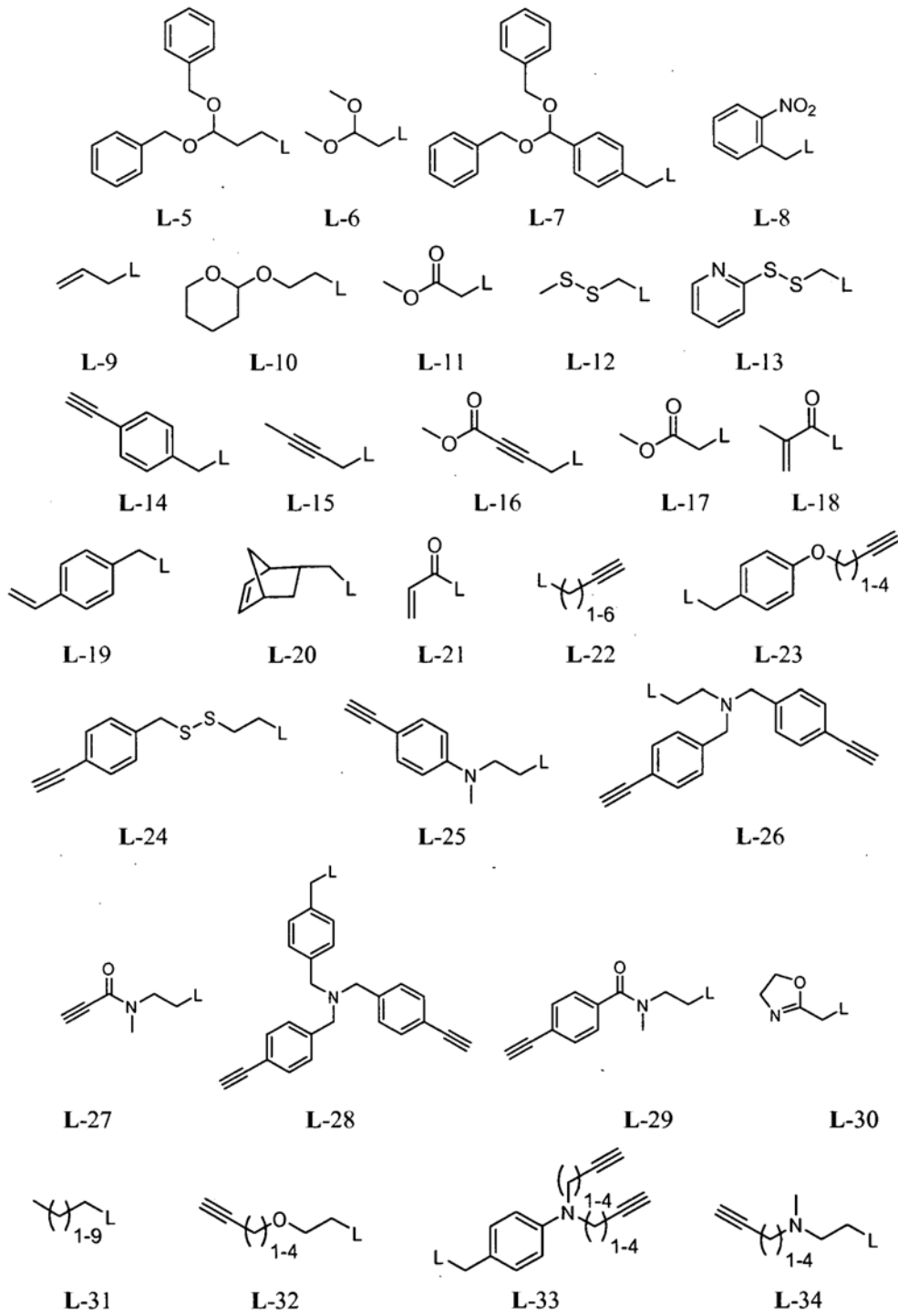
En otras modalidades, la fracción R⁴ del grupo R^{2a} de fórmula III se incorpora por derivatización del grupo amino de fórmula I', o una base libre del mismo, a través de reacción con un agente de terminación de la polimerización que tiene un grupo saliente adecuado. Se apreciará también que tales agentes 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.

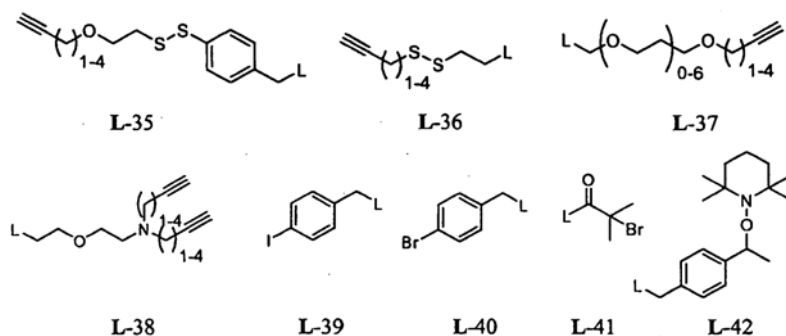
10

Tabla 11. Agentes Representativos de Terminación de la Polimerización



20





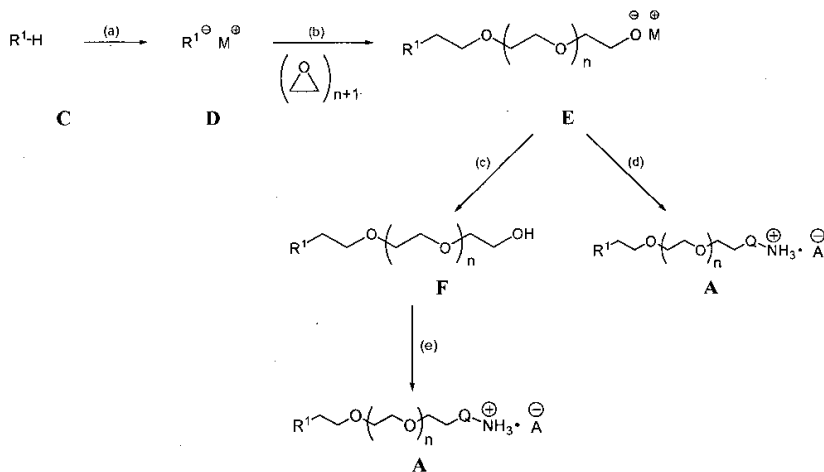
en donde cada L es un grupo saliente adecuado como se definió anteriormente y en las clases y subclases como se describió anteriormente y aquí.

5 En ciertas modalidades, el bloque de polímero hidrofílico es poli(etilén glicol) (PEG) que tiene una sal de amina terminal ("macroiniciador PEG"). Este macroiniciador 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.

15 Como se describe en US 20060142506, las aminas de PEG adecuadamente protegidas 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 modalidades, el agente de terminación tiene un grupo amino adecuadamente protegido en donde el grupo de protección es sensible al ácido.

25 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 modalidades, la conversión de los grupos funcionales terminales a las sales de amina se lleva a cabo en una etapa única de síntesis. En otras modalidades, 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



30

El Esquema 7 anterior muestra un método de ejemplo 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, naftalenida 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 **E** con un terminador adecuado de polimerización para producir un compuesto de fórmula **A**. Alternativamente, el polímero **E** puede ser apagado en la etapa (c) para formar el compuesto hidroxilo **F**. El compuesto **F** es luego derivatizado para producir un compuesto de fórmula **A** por medio de métodos conocidos en el arte, incluidos aquellos descritos aquí. Cada uno de los grupos R^1 , A, n, y Q descritos en el Esquema 7 son como se define y describe en las clases y subclases, en forma individual y en combinación, aquí.

Aunque ciertas modalidades 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 modalidades adicionales.

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 diferentes métodos 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 diálisis 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 diálisis, 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 o a otro medio acuoso. Se pueden aislar luego las micelas por medio de filtración o de liofilización.

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. Se pueden filtrar luego las micelas preparadas y aislarlas por medio de liofilización.

En una modalidad, 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 a 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 poli(ácido aspártico) debe ser rápida e irreversible.

En otra modalidad, las micelas cargadas de fármaco que poseen 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 modalidad, 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.

En otra modalidad, las micelas cargadas con fármaco que poseen funcionalidad de alcohol o de 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 modalidad, las micelas cargadas de fármaco que poseen funcionalidad 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, carbodiimidias (por ejemplo 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) (EDC), diisopropil carbodiimida (DIC), dicitclohexil carbodiimida (DCC)), derivados de aminio o de fosfonio (por ejemplo PyBOP, PyAOP, TBTU, HATU, HBTU), o una combinación de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

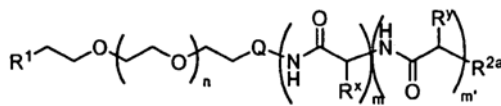
En otra modalidad, las micelas cargadas de fármaco que poseen funcionalidad de aldehído o de cetona en el núcleo exterior se entrecruzan por medio de la adición de una molécula que contiene hidracina o hidrazida bifuncional, o multifuncional para formar entrelazamientos de hidrazona reversibles con el pH. En aún otras modalidades, las micelas cargadas de fármaco que poseen funcionalidad 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 modalidad, las micelas cargadas con fármaco que poseen funcionalidad de tiol en el núcleo externo se entrecruzan por medio de la adición de un agente oxidante (por ejemplo, óxidos metálicos, halógenos, oxígeno, peróxidos, ozono, peroxoácidos, etc.) para formar entrecruzamientos de disulfuro. Se apreciará que los entrelazamientos de disulfuro son reversibles en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo glutatona, ditioneitol (DTT), etc.).

En incluso otra modalidad, las micelas cargadas con fármaco que poseen tanto funcionalidad de ácido carboxílico como de tiol en el núcleo exterior, pueden ser entrecruzadas 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 seguido 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 glutatona, ditioneitol (DTT), etc.).

Otro aspecto se relaciona con un método para la preparación de una micela que comprende un copolímero en múltiples bloques que incluye un bloque polimérico hidrofílico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácido) entrecruzado o entrecruzable, y un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior, un núcleo exterior entrecruzado u opcionalmente entrecruzable, y una capa hidrofílica, comprendiendo dicho método las etapas de:

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



I

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

(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 .

En una modalidad, 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 modalidad, 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 en solvente. En otra modalidad, se disuelve el fármaco con el copolímero en un solvente orgánico polar común y se dializa contra agua u otro medio acuoso. Ver Allen, C.; Maysinger, D.; Eisenberg A. Colloid Surface B 1999, 16, 3 - 27.

En aún otra modalidad, la carga y el entrecruzamiento de micelas llenas de 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

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 modalidades, 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 modalidad, 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 tiroides, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con hormonas,

5 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, taupatía, una lesión de la medula
 10 espinal o los nervios periféricos, infarto al miocardio, hipertrofia de los cardiomiocitos, 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 poli(bloque de aminoácidos) entrecruzado o entrecruzable, y un poli (bloque de aminoácido) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior cargado con fármaco, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado o entrecruzable, y una capa hidrofílica, en donde dicha micela encapsula un agente terapéutico adecuado para tratar dicho trastorno.

15 En otras modalidades, 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, taupatía, 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 entrecruzable, y un poli (bloque de aminoácido) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior cargado con fármaco, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado o entrecruzable, y una capa hidrofílica, en donde dicha micela encapsula un agente terapéutico
 20 adecuado para tratar dicho trastorno.

25 En ciertas modalidades, 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 entrecruzable, y un poli (bloque de aminoácido) mixto D,L hidrófobo, caracterizado porque dicha micela tiene un núcleo interior cargado con fármaco, opcionalmente un núcleo exterior entrecruzado o entrecruzable, y una capa hidrofílica, en donde dicha micela encapsula un agente quimioterapéutico. De acuerdo con otra modalidad, 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 epidemoide, 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, células peludas de Hodgkin, 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.
 30
 35

40 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 con base en hidrólisis de ATP de moléculas hidrófobas. En animales, Pgp juega un papel importante en la excreción y protección de 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.
 45

Composiciones

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

55 El término "paciente", como se lo utilice 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, intercambiables iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, las proteínas del suero, tal 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, tal como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, triclicato 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 orgánico e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenesulfonato, 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 and undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, mientras no sean por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

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 $N+(alquilo C_{1-4})_4$. Esta invención también prevé volver cuaternarios 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 proceso para volverlos cuaternarios.

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 reservorio 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, for ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables y solventes que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluidos mono y diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones oleosas o suspensiones pueden contener también 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 utilizadas también para los propósitos de formulación.

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 modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención están recubiertas entéricamente.

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.

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.

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

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

20 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular como suspensiones 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, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular un ungüento tal como vaselina.

25 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.

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

30 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.

35 Se apreciará que se contemplan dosis típicamente empleadas para el fármaco encapsulado por la presente invención. En ciertas modalidades, se 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 modalidades, 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.

40 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, periodo 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.

45 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

Preparación de los PEG Bifuncionales y Copolímeros en Múltiples Bloques de la Presente Invención

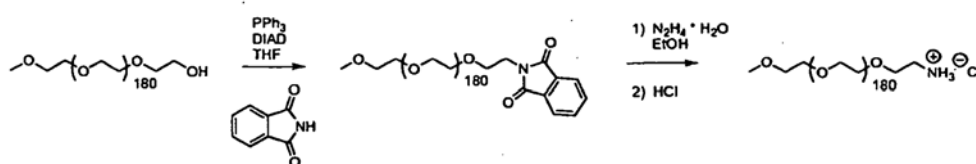
50 Como se describió anteriormente en forma general, los copolímeros en múltiples bloques de la presente invención se preparan utilizando los PEG heterobifuncionales descritos aquí y en la solicitud de patente

estadounidense con serial número 11/256.735, presentada el 24 de octubre de 2005, publicada como WO2006/047419 el 4 de mayo de 2006 y publicada como US 20060142506 el 29 de junio de 2006.

5 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 WO2006/74202 el 13 de julio de 2006 y publicada como US 20060172914 el 3 de agosto de 2006.

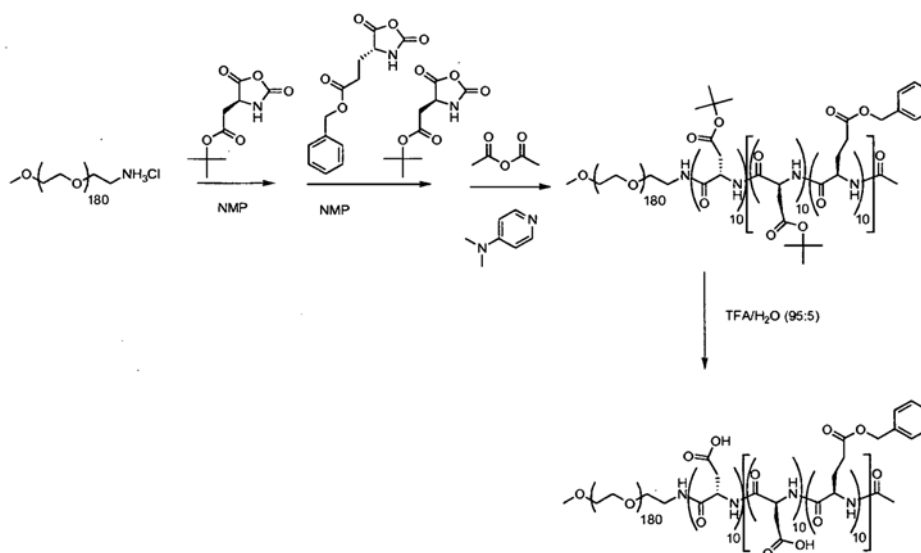
En cada uno de los **Ejemplos** a continuación, donde un aminoácido o NCA correspondiente, se designa como "D", entonces ese aminoácido, o NCA correspondiente es de configuración D. En donde no se menciona tal designación, entonces ese aminoácido, o NCA correspondiente, es de configuración L.

10 Ejemplo 1



15 **Síntesis de clorhidrato de mPEG** - A un balón fondo redondo de dos bocas de 500 mL se le añadió mPEG (40 g, 5 mmol), ftalimida (4,41 g, 30 mmol) y trifenil fosfina (6,55 g, 25 mmol). Se disolvieron los reactivos en THF anhidro (300 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez se tenía una solución homogénea, se añadió DIAD (4,04 g, 20 mmol) y se agitó la solución durante 16 h. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo por extracción en base
 20 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 reflujo 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 dietil éter. 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) Mn = 7.800; PDI = 1.03.

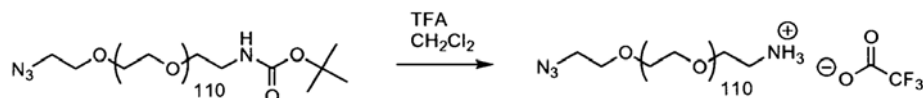
Ejemplo 2



25 **Síntesis de mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac** - A un balón de fondo redondo de 100 mL se le añadió clorhidrato de mPEG (1,0 g, 0,13 mmol) y ácido t-butil aspártico NCA (0,28 g, 1,3 mmol). 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. Después de 48 h, se disolvieron D-bencil glutamato NCA (0,34 g, 1,3 mmol) y ácido t-butil aspártico NCA (0,28 g, 1,3 mmol) en NMP (5 mL) y se añadió a la reacción. Después de 48 h adicionales, se permitió que se enfriara la solución, luego se añadieron DMAP (0,16 g, 1,3 mmol) y anhídrido acético (0,13 g, 1,3 mmol) a la solución agitada.
 30 Después de 1 hora, se precipitó la solución en dietil éter /hexanos (3:2, 300 mL). Se recuperó un sólido de color

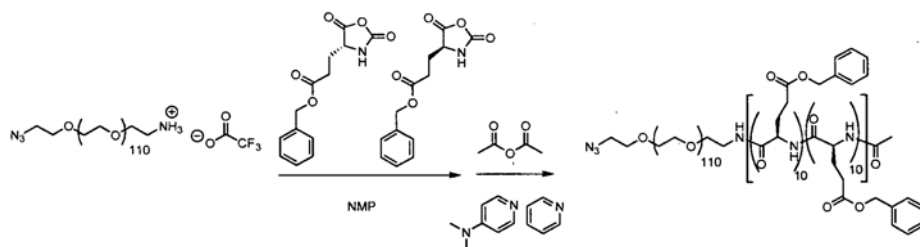
blanco después de filtración, que fue disuelto en TFA/H₂O (95:5, 40 mL) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y se precipitó el residuo en éter (300 mL). Se recuperó un polvo de color blanco después de filtración (0,7 g, rendimiento del 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 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.

5 Ejemplo 3



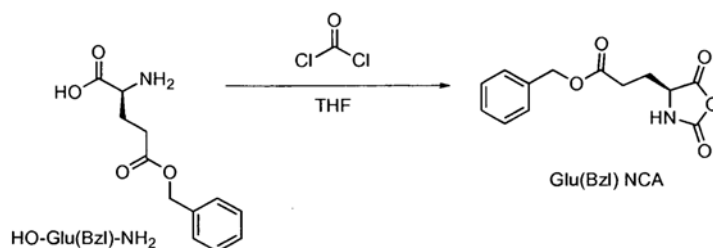
Síntesis de sal de Azida-PEG-TFA - Se disolvió Azida-PEG-BOC en 1:1 TFA/CH₂Cl₂ (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el solvente y se precipitó el residuo en éter. Se recuperó un polvo de color blanco por filtración, que fue disuelto nuevamente en una cantidad mínima de 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-*d*₆, δ) 7.72, 3.3 - 3.7, 2.98. GPC (Estándares de DMF, PEG) Mn = 4.800; PDI = 1.04.

Ejemplo 4



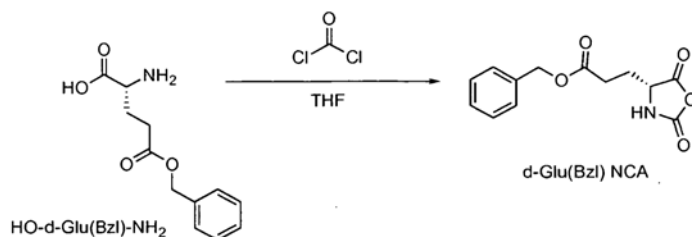
Síntesis de Azida-PEG-P(D/LBzGlu)-Ac - A un balón de fondo redondo de 100 mL se le añadió sal de Azida-PEG-TFA (1,89 g, 0,38 mmol), D-bencil glutamato NCA (1 g, 3,8 mmol), y L-bencil glutamato NCA (1 g, 3,8 mmol). Se secaron los reactivos al vacío durante 1 hora, luego se añadió NMP (40 mL). Se desgasificó 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 mmol), piridina (1 mL) y anhídrido acético (1 mL) a la solución agitada. Después de 1 hora, se precipitó la solución en dietil éter/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-*d*₆, 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



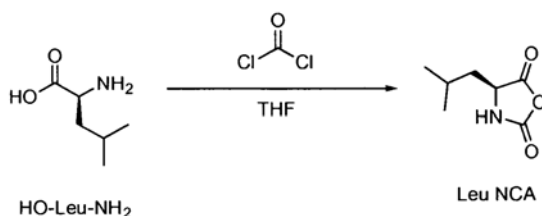
Síntesis de Glu(Bzl) NCA - Se suspendió HO-Glu(Bzl)-NH₂ (30,0 g, 126,0 mmol) en 300 mL de THF anhidro y se calentó a 50 °C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (81,3 mL, 164,6 mmol) a la suspensión de aminoácido por medio de una jeringa, y se disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 30 minutos, 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 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



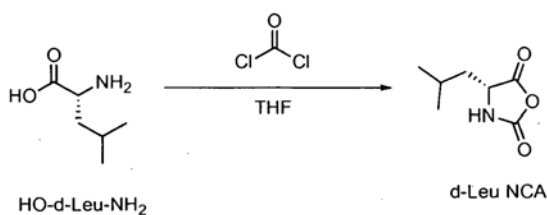
Síntesis de d-Glu(Bzl) NCA – se sintetizó d-Glu(Bzl) NCA como se describe en el Ejemplo 3 de HO-d-Glu(Bzl)-NH₂ (30,7 g, 129,2 mmol) y 83,1 mL (168,0 mmol) de fosgeno (20% en tolueno). Se aislaron 31,8 g (rendimiento del 94%) del producto como un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.36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

Ejemplo 7



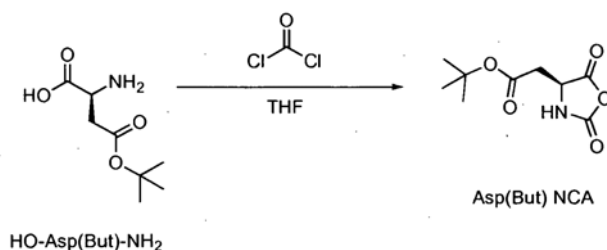
Síntesis de Leu NCA - Se suspendió HO-Leu-NH₂ (10,0 g, 76,2 mmol) en 150 mL de THF anhidro y se calentó a 50°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (76,0 mL, 152,4 mmol) a la suspensión de aminoácido. Se disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 1 h, formando una solución clara. Se concentró 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 (1H), 4.44 (1H), 1.74 (1H), 1.55 (2H), 0.90 (6H) ppm.

Ejemplo 8



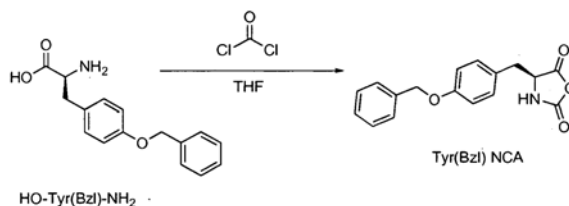
Síntesis de d-Leu NCA - Se sintetizó d-Leu NCA como se describe en el Ejemplo 1 de HO-d-Leu-NH₂ (20,0 g, 152,5 mmol) y 99,3 mL (198,3 mmol) de fosgeno (20% en tolueno). Se aislaron 13,8 g (rendimiento del 58%) de NCA como un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 9.13 (1H), 4.44 (1H),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

Ejemplo 9



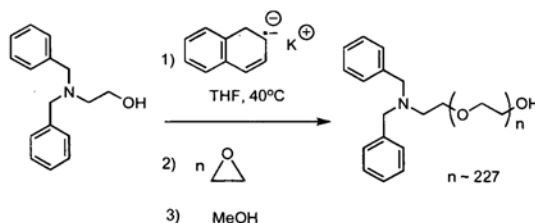
Síntesis de Asp(But) NCA - Se suspendió HO-Asp(But)-NH₂ (20,0 g, 105,7 mmol) en 300 mL de THF anhidro y se calentó a 50°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (105 mL, 211,4 mmol) a la suspensión de aminoácido, y se disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 1 h, formando una solución clara. 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 blanco por filtración y se disolvió en THF anhidro. 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 (d₆-DMSO) δ 8.99 (1H), 4.61 (1H), 2.93 (1H), 2.69 (1H), 1.38 (9H) ppm.

10 Ejemplo 10



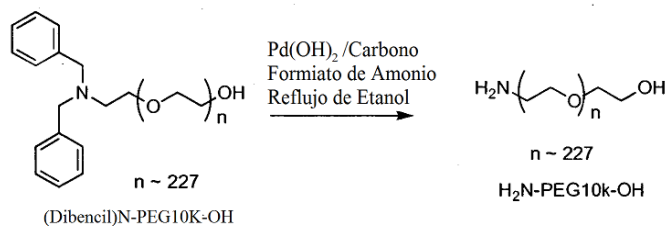
Síntesis de Tyr(Bzl) NCA - Se suspendió HO-Tyr(Bzl)-NH₂ (20,0 g, 105,7 mmol) en 300 mL de THF anhidro y se calentó a 50°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno) (73,7 mL, 147,4 mmol) a la suspensión de aminoácido. Se disolvió el aminoácido en el transcurso de aproximadamente 1 h, formando una solución de 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 anhidro. Se agitó la solución sobre negro de carbono 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 ¹H (d₆-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 (1H), 3.05 - 2.88 (2H) ppm.

Ejemplo 11



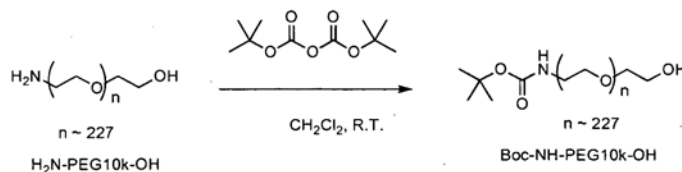
Síntesis de (Dibencil)-N-PEG10K-OH - Se pesó N,N-dibencil-2-aminoetanol (4,3 g, 17,6 mmol) en un balón fondo redondo enchaquetado de 2 L secado al horno. Se añadió un embudo de adición enchaquetado secado al horno al balón de reacción y se aplicaron ciclos de tres vacío/argón a la instalación. Se introdujo tetrahydrofurano anhidro (THF) (1,2 L) al balón 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 titulación por medio de naftalenida 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 enchaquetado 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 se la utilizó como tal para la desprotección del grupo terminal amina (**ver el Ejemplo 12**). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7.4 - 7.2 (10H), 4.55 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H) ppm

Ejemplo 12



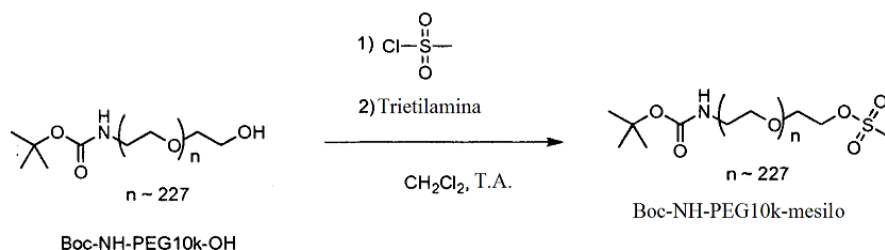
5 **Síntesis de H₂N-PEG10K-OH** - Se combinaron (Bzl)₂-N-PEG10K-OH (176,0 g, 17,6 mmol), Pd(OH)₂/C (32,0 g, 45,6 mmol), formiato de amonio (80,0 g, 1,3 mol), y etanol (1,2 L) en un balón fondo redondo de 2 L, se calentó hasta 80°C, y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente 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. 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 MgSO₄, y se concentró hasta un volumen aproximadamente de 800 ml por medio de evaporación rotatoria y se utilizó tal como está para protección Boc (ver el **Ejemplo 13**). RMN ¹H (d₆-DMSO) 4.55 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H), 2.96 (2H) ppm

Ejemplo 13



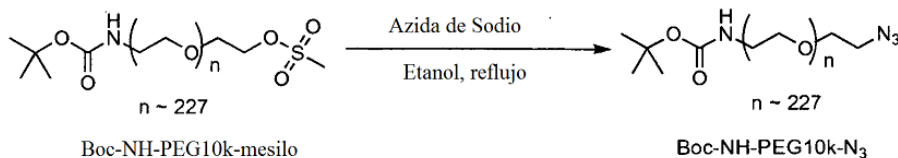
15 **Reacción de di-*tert*-butil dicarbonato con H₂N-PEG10K-OH** - Se añadió di-*tert*-butil dicarbonato (38,4 g, 176,0 mmol) a una solución de H₂N-PEG10K-OH (-175 g, 17,5 mmol) en diclorometano (-800 mL) y se permitió agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el product resultante 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%) of Boc-HN-PEG10K-OH como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 6.75 (1H), 4.55 (1H), 3.83 - 3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm

Ejemplo 14



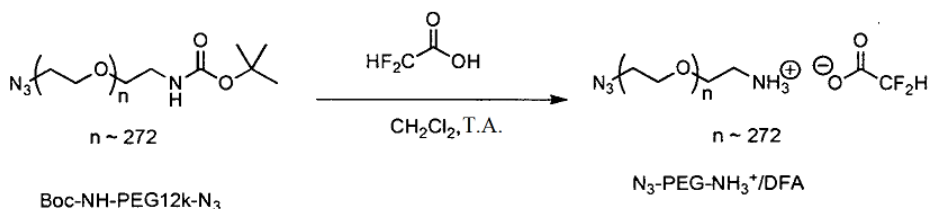
25 **Síntesis de Boc-HN-PEG10K-Mesilato** - Se secó BocHN-PEG10K-OH (104 g, 10,4 mmol) por medio de destilación azeotrópica a partir de tolueno y se disolvió en 600 mL de diclorometano seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a 0°C utilizando un baño de hielo/agua y se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,4 mL, 31,2 mmol) por medio de una jeringa. Se añadió posteriormente trietilamina (2,9 mL, 20,8 mmol) 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 para sustitución en azida de sodio (ver el Ejemplo 11). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 6.75 (1H), 4.36 (2H), 3.83 - 3.21 (910 H), 3.06 (2H), 1.37 (9H) ppm.

30 Ejemplo 15



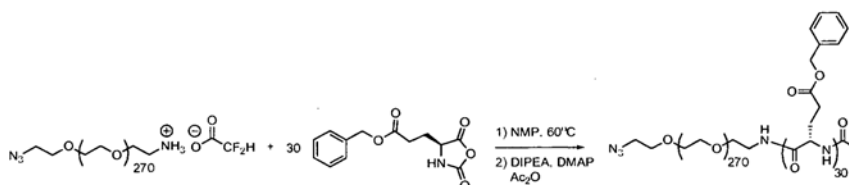
- 5 **Síntesis de Boc-NH-PEGIOK-N₃** - Se disolvieron BocHN-PEG10K-Mesilato (□ 104 g, 10,4 mmol) y azida de sodio (6,8 g, 104,0 mmol) en 800 mL de etanol, se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentraron los contenidos hasta sequedad por medio 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 dietil éter. 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 Ejemplo 16



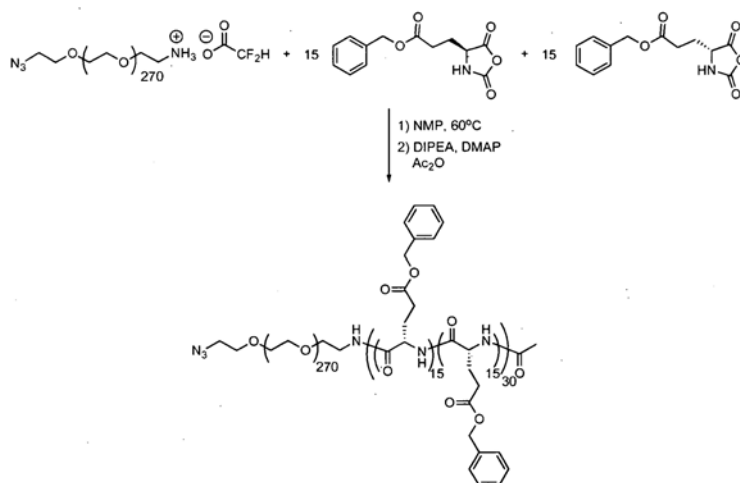
- 15 **Síntesis de sal N₃-PEG12K-NH₃ DFA** - se disolvió N₃-PEG12K-NHBoc (15,0 g, 1,3 mmol) en 100 mL de una solución de CH₂Cl₂/DFA (70/30) y se permitió agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se precipitó el producto en dietil éter, se disolvió en diclorometano, y se precipitó nuevamente en dietil éter. Se aisló el producto por medio de filtración y se secó al vacío para producir 13,5 g (rendimiento del 90%) 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



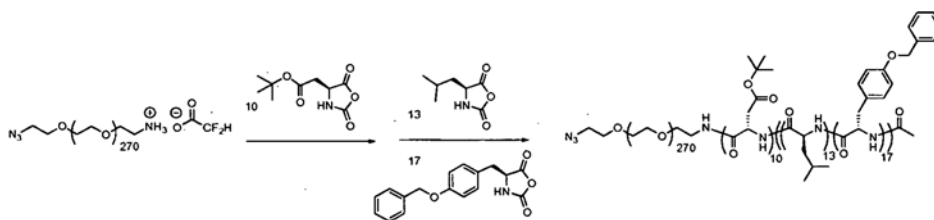
- 20 **Síntesis de N₃-PEG12K-b-P(L-Glu(Bzl))₃₀-Ac** - Se pesó una sal N₃-PEG-NH₃ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmol) en un balón fondo redondo secado en horno, disuelta en tolueno, y se secó por medio de destilación azeotrópica. Se removió el exceso de tolueno al vacío. Se añadió L-Glu(Bzl) NCA (3,3 g, 12,5 mmol) al balón, que fue evacuado a presión reducida, y posteriormente relleno 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 dietil éter 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 Ejemplo 18



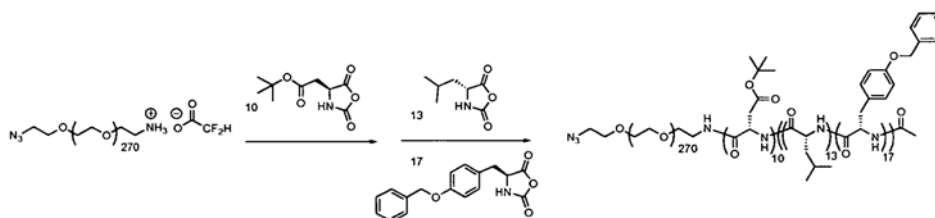
Síntesis de N₃-PEG12K-*b*-Poli(L-Glu(Bzl)₁₅-*co*-D-Glu(Bzl)₁₅)-Ac - Se sintetizó N₃-PEG12K-*b*-Poli(L-Glu(Bzl)₁₅-*co*-D-Glu(Bzl)₁₅) como se describe en el Ejemplo 13 a partir de la sal N₃-PEG-NH₃ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmol), L-Glu(Bzl) NCA (1,7 g, 6,3 mmol), y D-Glu(Bzl) NCA (1,7 g, 6,3 mmol). Se aislaron 6,2 g (rendimiento del 82%) de copolímero en bloque como un polvo de color blancuzco. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.10, 7.30, 5.03, 4.30, 3.30 - 3.70, 2.33, 1.75 - 2.00 ppm.

Ejemplo 19



Síntesis de N₃-PEG12K-*b*-Poli(Asp(But)₁₀)-*b*-Poly(L-Leu₁₃-*co*-L-Tyr(Bzl)₁₇)-Ac - se pesó una sal de N₃-PEG-NH₃ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmol) en un balón 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 mmol) al balón, que fue evacuado a presión reducida, y rellenado con gas nitrógeno. Se introdujo NMP (29,0 mL) seco 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 balón fondo redondo secado en horno, se combinaron L-Leu NCA (0,9 g, 5,4 mmol) y Tyr(Bzl) NCA (2,1 g, 7,1 mmol) 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.

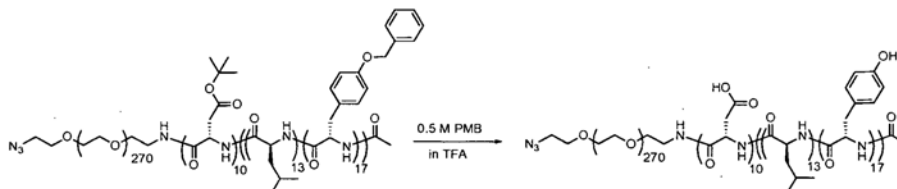
Ejemplo 20



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 de N₃-PEG-NH₃ DFA, 12 kDa (5,0 g, 0,42 mmol), Asp(But) NCA (0,9 g, 4,2 mmol), D-Leu NCA (0,9 g, 5,4 mmol), y Tyr(Bzl) NCA (2,1

g, 7,1 mmol). 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

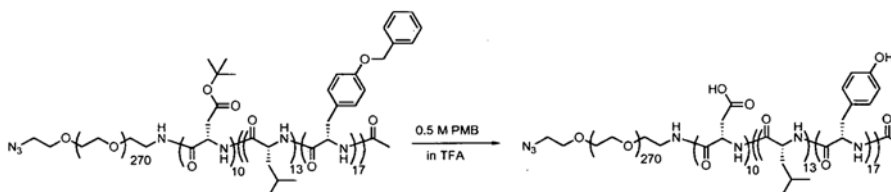


5

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 pentametilbenzo (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 filtró, 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.

10

Ejemplo 22



Síntesis de N₃-PEG12K-*b*-Poli(Asp)₁₀-*b*-Poli(D-Leu₁₃-*co*-L-Tyr₁₇)-Ac - se sintetizó N₃-PEG12K-*b*-Poli(Asp)₁₀-*b*-Poli(D-Leu₁₃-*co*-L-Tyr(Bzl)₁₇) 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 pentametilbenzo (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, 4.40, 4.10 - 4.25, 3.20 - 3.70, 2.85, 2.70, 0.40 - 1.40 ppm.

15

Ejemplo 23

Encapsulación de Fe₃O₄ - Se disolvió 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 se añadió mPEG-PAsp-(PAsp-*co*-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en CHCl₃ (1 mL) gota a gota a un balón 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**) se liofilizó luego y se almacenó el polvo seco a 4 °C. A 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.

25

Ejemplo 24

Encapsulación de Fe₃O₄ - Se añadió gota a gota una solución que consiste de nanopartículas de Fe₃O₄ de 4 nm (1,25 mg) en CHCl₃ (1 mL) a un balón con agitación tipo vórtice que contiene mPEG-PAsp-(PAsp-*co*-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en agua (20 mL). La mezcla fue agitada 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.

30

Ejemplo 25

Encapsulación de Docetaxel - Se añadió gota a gota una solución que consiste de Docetaxel (2,5 mg) y se disolvió mPEG-PAsp-(PAsp-*co*-DBzGlu)-Ac (25 mg) en CHCl₃ (1 mL) en un balón con agitación tipo vórtice que contiene agua (20 mL). La mezcla fue agitada 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

35

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

- 5 **Encapsulación de Docetaxel** - Se añadió gota a gota una solución que consiste de Docetaxel (1,25 mg) en CHCl_3 a un balón con agitación tipo vórtice que contiene mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en agua (20 mL). La mezcla fue agitada 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

- 10 **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 a un balón con agitación tipo vórtice que contiene mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en una solución acuosa 10^{-4} de ZnCl_2 (20 mL). La mezcla fue agitada 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

- 15 **Encapsulación de Letrozol** - Se añadió gota a gota una solución que consiste de Letrozol (1,25 mg) in CHCl_3 a un balón con agitación tipo vórtice que contiene mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac (25 mg) disuelto en agua (20 mL). La mezcla fue agitada 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

- 25 **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 estreptomocina/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 estreptomocina/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 estreptomocina/mL. Se mantuvieron las células a 37 grados Celsius con 5% de CO_2 y se las subcultivó semanalmente.

- 30 **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 a una concentración final de 0, 100, 250, 500, 750, 1000, 2500 ó 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de mPEG-PAsp-(PAsp-co-DBzGlu)-Ac. Después de 72 horas, se determine 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 los presenta en la **Figura 5**.

Ejemplo 30

- 40 **Determinación de CMC** - Se determinaron los 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 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 registró el espectro 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 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 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 poli(bencil glutamato), mientras que valores de - 0,35 corresponden a un ambiente acuoso. Graficando esta relación versus el logaritmo de la concentración del copolímero en bloque permite la interpretación gráfica del valor 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 $-0,35$). El CMC se puede encontrar 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 x 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 x 10⁻⁶ M

5 CMC de N₃-PEG12K-*b*-Poli(L-Glu(Bzl)₃₀)-Ac (**Ejemplo 17**) = 0,0054 mg/mL = 2,8 x 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 x 10⁻⁷ M

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 I₃₃₈/I₃₃₃ más alta correspondiente a un núcleo de micela más hidrófobo. Estos datos están representados en la **Tabla 12**.

10 Ejemplo 31

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 excímero intramolecular cuando la atmósfera que rodea la molécula es suficientemente móvil. La relación entre la emisión del complejo excímero a 480 nm y la emisión del monómero pireno a 398 nm produce información relacionada con la movilidad, donde una relación muy baja (0,0 - 0,2) representa un núcleo rígido de movilidad baja, y un valor más alto de la relación (0,4 - 0,7) representa un núcleo flexible móvil. Se disolvieron copolímeros en bloque en solución salina amortiguada con fosfato a 5 mg/mL y equilibrados con 5,5 x 10⁻⁶ M de dipireno durante 16 horas. Se registró el espectro de emisión de fluorescencia (registrado sobre 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 intensidades de pico a 398 y 480 nm. Se puede inferir la movilidad a partir de la relación I₄₈₀/I₃₉₈ como se describió anteriormente, y se registró en la **Tabla 12**.

Ejemplo 32

25 Se determinaron los diámetros de las micelas de polímero por medio de dispersión dinámica de la luz. Se disolvieron los polímeros liofilizados a 5 mg/mL en solución salina amortiguada con fosfato a pH 7,4 y equilibrada 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 tamaño de DLS fueron registrados a partir del volumen pesado de la distribución Gausiana. Los resultados se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12

Polímero	CMC (ug/mL)	Valor de Hidrofobicidad (I338/I333)	Movilidad (I480/I398)	Diámetro de Micela (nm)
Ejemplo 17- isotáctico	5,4	2,02	0,23	87,3
Ejemplo 18 - atáctico	6,8	2,08	0,61	42,1
Ejemplo 21 - isotáctico	6,1	1,83	0,33	40,1
Ejemplo 22 - atáctico	20,7	1,82	0,51	19,2

30 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

Los análisis de RMN ¹H en solución de estos polímeros se llevaron a cabo en un RMN de 400 MHz de un Varian VNMRS. Se prepararon las muestras a razón de 40 mg/mL en DMSO-d₆. Los ejemplos de espectros se muestran 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 una conformación aleatoria de espiral en el polímero atáctico.

Ejemplo 34

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 CD/UV sobre 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 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 CD, consistente con la ruptura de cualquier estructura secundaria.

Ejemplo 35

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% para irinotecano, y 2% en peso para SN-38. Se encapsularon los fármacos con el siguiente procedimiento general:

Se añadió gota a gota una solución que consiste del compuesto activo deseado (por ejemplo 10 mg de docetaxel, 15 mg irinotecano, ó 2 mg SN-38) y el polímero deseado (aproximadamente 100 mg) in CHCl₃ a un balón con agitación tipo vórtice que contiene agua (20 mL). Se agitó la mezcla en forma de 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 determine la carga real de fármaco por medio de HPLC con los siguientes métodos:

Se determinó la carga de docetaxel pesando aproximadamente 10 - 20 mg de micela cargada con fármaco en un balón 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 (300mm) eluyendo con acetonitrilo al 35% en agua a razón de 1 mL/min. El docetaxel eluyó a 20,5 minutos bajo estas condiciones. Se llevó a cabo la formación de un compuesto cuaternario a partir de una curva de calibración construida a partir de concentraciones conocidas de inyecciones estándar de docetaxel de cromatogramas extractados a 227 nm. Se puede convertir el área bajo la curva (AUC) en concentración con la siguiente ecuación:

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

Se determinó la carga de irinotecano pesando aproximadamente 10 - 20 mg de micela cargada con fármaco en un balón 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:

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

- 5 Se determinó la carga de SN-38 pesando aproximadamente 10 - 20 mg de micela cargada con fármaco en un balón volumétrico de 10 mL y llevando a volumen con 2 mL de MSO y 8 mL de acetonitrilo. Se inyectaron 10 μ L 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 \square 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:

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

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

Tabla 13**Docetaxel**

Polímero	Alimentación %	Final %	% Eficiencia
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	Alimentación %	Final %	% Eficiencia
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

15

SN-38

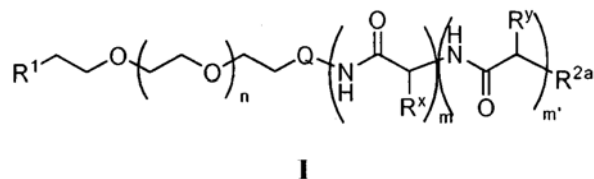
Polímero	Alimentación %	Final %	% Eficiencia
Ejemplo 17- isotáctico	2,3	0,02	0,7
Ejemplo 18 - atáctico	2,1	0,02	0,8
Ejemplo 21 - isotáctico	2,5	0,03	1,2
Ejemplo 22 - atáctico	2,0	0,03	1,2

REIVINDICACIONES

1. Una micela que comprende un copolímero en múltiples bloques que contiene un bloque hidrofílico polimérico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácido) entrecruzado o entrecruzable,

5 y un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo, en donde dicha micela tiene un núcleo interno, opcionalmente un núcleo externo entrecruzado o entrecruzable, y una capa hidrofílica,

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;

Rˣ es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural que es capaz de entrecruzamiento;

Rʸ forma un bloque de poli(aminoácido) 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 monoprottegida, una amina diprottegida, 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 de alifático, un anillo 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 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:

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; R²ᵃ

35 es una amina monoprottegida, una amina diprottegida, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁴, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)OR⁴, o -NR⁴SO₂R⁴; y

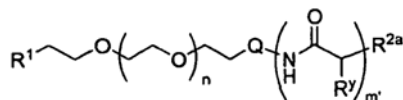
5 cada R⁴ es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alifático, un anillo parcialmente insaturado, saturado de 5 - 8 miembros, o anillo arilo que tiene 0 - 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo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

10 **caracterizada porque** R^y consiste de una mezcla de una mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácido L-hidrofilico y D-hidrófobo de tal manera que el bloque completo de poli(aminoácido) que comprende R^y es hidrófobo

- 15 2. La micela de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R³ es un grupo alifático opcionalmente sustituido, preferiblemente un grupo alifático sustituido con uno o más de CN, N₃, trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, N-metil propiolamido, N-metil-4-acetilenilnilino, 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-pent-4-inilamino, N-metil-but-3-inil-amino, 2-hex-5-inildisulfanilo, 2-pent-4-inildisulfanilo, 2-but-3-inildisulfanilo y 2-propargildisulfanilo, o en donde R³ es un grupo arilo opcionalmente sustituido; preferiblemente fenilo o piridilo sustituido con uno o más de CN, N₃, NO₂, -CH₃, -CH₂N₃, -CH=CH₂, -C≡CH, Br, I, F, 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, 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, o [1,3]dioxan-2-ilo, o en donde R³ es un grupo que contiene azida o un grupo que contiene alquino.
- 20 3. La micela de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es un enlace de valencia, o en donde Q es una cadena de alquileo 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.
- 25 4. La micela de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^x es un grupo de cadena lateral de aminoácido natural o no natural seleccionado 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 bencilimidazol o una cadena lateral de histidina.
- 30 5. La micela de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^y consiste de una mezcla de un grupo de cadena lateral de aminoácido hidrófobo seleccionado a partir de D-leucina, D-fenilalanina, D-alanina, D-bencil aspartato, o D-bencil glutamato, 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.
- 35 6. La micela de acuerdo a la reivindicación 5, en donde la mezcla de grupos de cadena lateral de aminoácido L-hidrofilico 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-bencil glutamato, L-tirosina y D-bencil aspartato, L-serina y D-bencil glutamato, L-serina y D-bencil aspartato, L-ácido aspártico y D-bencil glutamato, L-ácido aspártico y D-bencil aspartato, L-ácido glutámico y D-bencil glutamato, L-ácido glutámico y D-bencil aspartato, L-ácido glutámico y D-leucina, y L-ácido glutámico y D-leucina.
- 40 7. 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, o 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-ilo)etilo, piridin-2-ildisulfanilmetilo, metildisulfanilmetilo, (4-acetilenilfenil)metilo, 3-(metoxicarbonil)-prop-2-inilo, metoxicarbonilmetilo, 2-(N-metil-N-(4-acetilenilfenil)carbonilamino)-etilo, 2-ftalimidoetilo, 4-bromobencilo, 4-cloro bencilo, 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, 2-(2-dipropargilaminoetoxi)-etilo, vinilo, alilo, crotilo, 2-propenilo, but-3-enilo, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH(OCH₃)₂, 4-(bisbenciloximetil)fenilmetilo, -CC=CH, -CH₂C=CH, -CH₂C≡CCH₃, o -CH₂CH₂C≡CH.
- 45 50 55

8. La micela de acuerdo a la reivindicación 1, en donde m es 0 y el copolímero en múltiples bloques es de fórmula I-a:

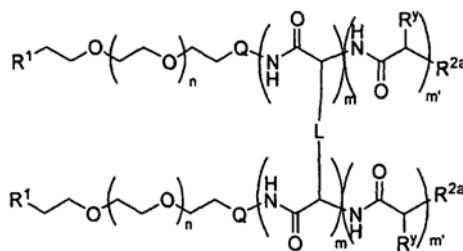


I-a

en donde:

- 5 n es 10 - 2500;
- m' es 2 a 1000;
- R^y forma un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo;
- R¹ es -Z(CH₂CH₂Y)_p(CH₂)_tR³, en donde:
- Z es -O-, -S-, -C≡C-, o -CH₂-;
- 10 cada Y es independientemente -O- o -S-;
- p es 0 - 10;
- t es 0 - 10; y
- 15 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 de alifático, un anillo 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 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 hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alifático, un anillo parcialmente insaturado, saturado 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 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.
9. Una micela que comprende un copolímero en múltiples bloques que contiene un bloque polimérico hidrófilico, opcionalmente un poli(bloque de aminoácido) entrecruzado o entrecruzable, y un bloque de poli(aminoácido) mixto D,L hidrófobo, en donde dicha micela tiene un núcleo interior, opcionalmente un núcleo exterior

entrecruzado o entrecruzable, y una capa hidrofílica, en donde el polímero en múltiples boques es de fórmula III:



en donde:

5 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-, -NHSO₂-, -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 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^y forma un bloque de poli(aminoácido) 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- o -S-;

p es 0 - 10; t es 0 - 10; y

25 R³ es -N₃, -CN, una amina monoprottegida, una amina diprottegida, 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 a 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;

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-, -C(O)-, -SO-, -SO₂-, -NHSO₂-, -SO₂NH-, -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

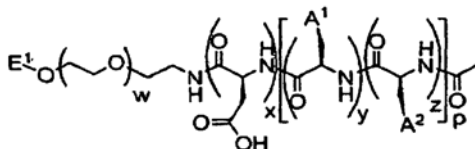
nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^{2a} es una amina monoprotectada, una amina diprotectada, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)OR^4$, o $-NR^4SO_2R^4$; y cada R^4 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de hidrógeno, alifático, un anillo 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 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.

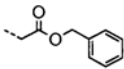


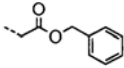

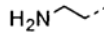
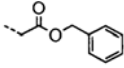

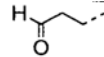











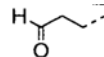








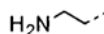
10. La micela de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el copolímero en múltiples bloques es seleccionado a partir de cualquiera de los siguientes:

compuestos que tienen la fórmula:



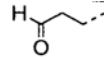








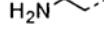


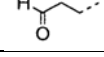
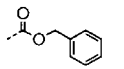


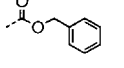




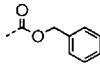
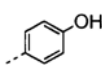
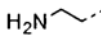
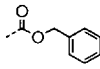
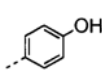
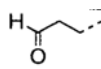
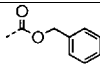


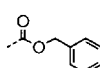


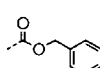

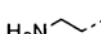
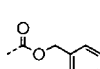

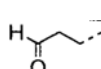
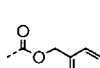


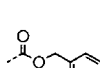


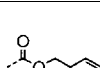


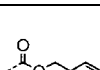

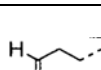
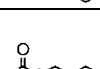


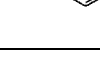


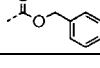


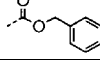

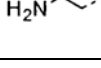






15 en donde w es 50 a 400, x es 0 a 30, y es 1 a 50, y p es la suma de y y z, con

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

10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			






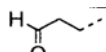








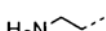


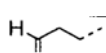























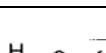











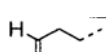
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			

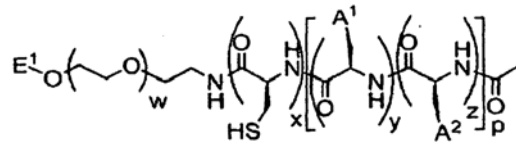
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
-----------	----------------	----------------	----------------

43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			


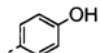


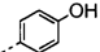
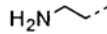

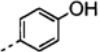
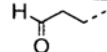








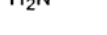


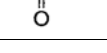









o compuestos que tienen fórmula:





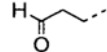

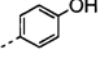


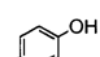


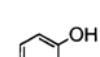
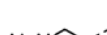

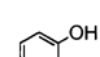
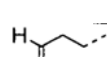



en donde w es 50 a 400, x es 0 a 30, y es 1 a 50, z es 1 a 50, y p es la suma de y y z, con

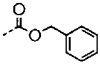


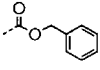

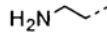
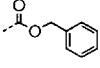

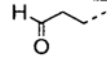
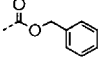


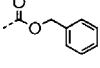


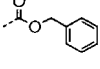

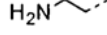
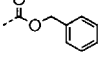

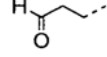
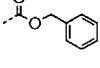


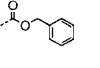


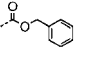

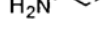
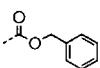

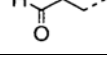








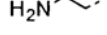


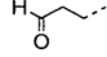



5

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

74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			

(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
84			
85			
86			
87			
88			
89			

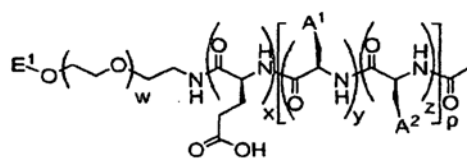
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			

(continuación)

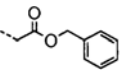
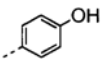

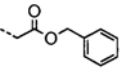
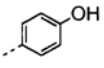

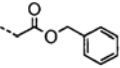
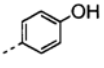

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
-----------	----------------	----------------	----------------

106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			

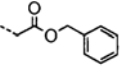
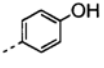

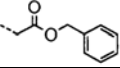


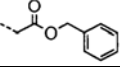


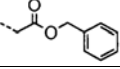


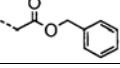


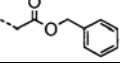


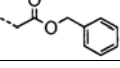


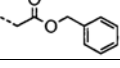


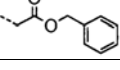



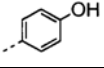


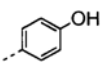


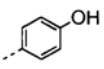

o compuestos que tienen la fórmula:


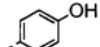
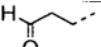











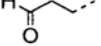











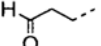

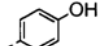



en donde w es 50 a 400, x es 0 a 30, y es 1 a 50, z es 1 a 50, y p es la suma de y y z, con


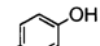


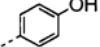



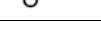









Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
121			
122			
123			

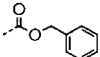

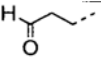
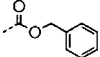


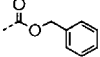


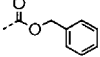


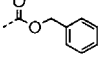

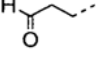
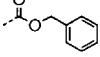


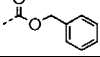


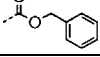


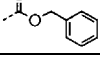

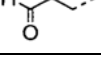











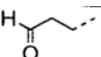









(continuación)

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

136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			



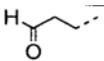











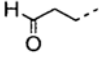











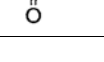












(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
146			
147			
148			
149			
150			
151			

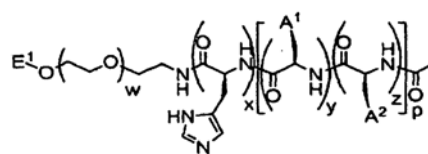
152			
153			
154			
155			
156			
157			
158			
159			
160			
161			
162			
163			
164			
165			
166			
167			

(continuación)

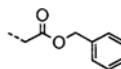


Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
-----------	----------------	----------------	----------------

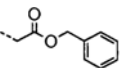
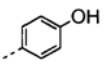

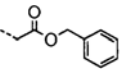
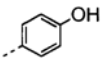
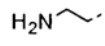
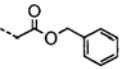
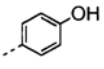
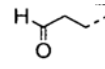
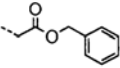


168			
169			
170			
171			
172			
173			
174			
175			
176			
177			
178			
179			
180			

o compuestos que tienen la fórmula:

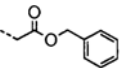


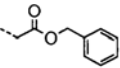

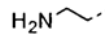
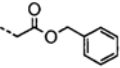

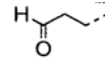
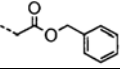


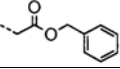


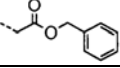

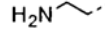
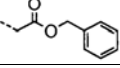

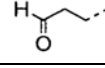

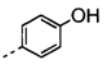


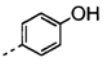


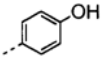
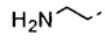

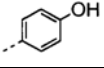
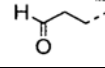


























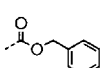


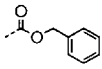


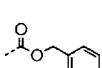


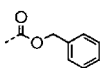


en donde w es 50 a 400, x es 0 a 30, y es 1 a 50, z es 1 a 50, y p es la suma de y y z, con

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
181			

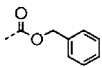


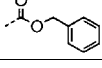


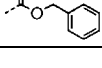


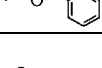


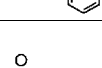





182			
183			
184			
185			

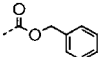

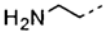
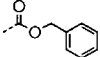

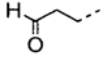
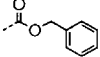


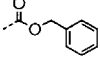


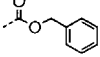

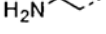
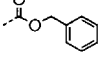

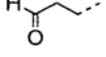








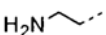


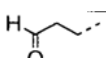








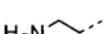


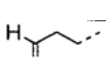

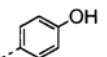


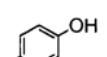

(continuación)

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

198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			


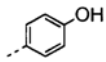
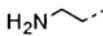

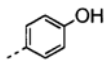
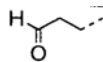








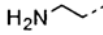


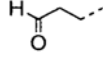








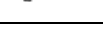


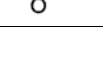
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
209			
210			
211			
212			
213			
214			

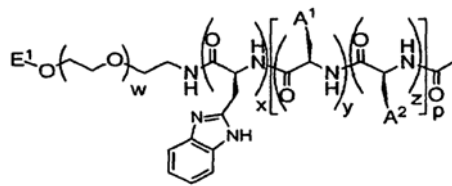
215			
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
223			
224			
225			
226			
227			
228			
229			
230			

(continuación)

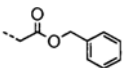
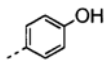

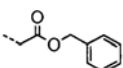
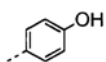

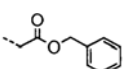
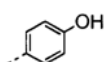
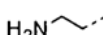
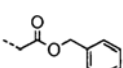
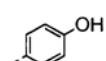
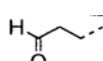
Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
-----------	----------------	----------------	----------------

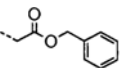


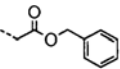


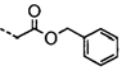


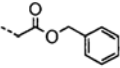


231			
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

o compuestos que tienen la fórmula:

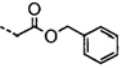


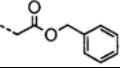


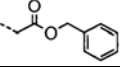


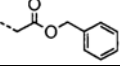




































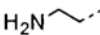


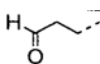








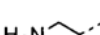


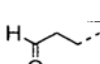






en donde w es 50 a 400, x es 0 a 30, y es 1 a 50, z es 1 a 50, y p es la suma de y y z, con

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
241			
242			
243			
244			



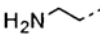


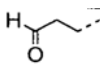








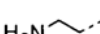


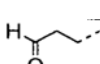
245			
246			
247			
248			

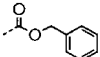


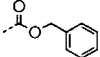


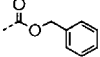

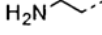
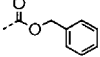

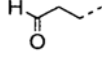








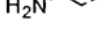


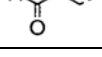








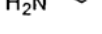


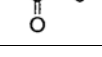

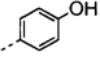


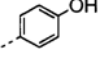


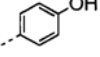


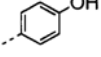
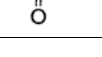
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			
256			
257			
258			
259			
260			




261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			






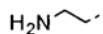


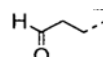


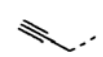





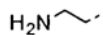


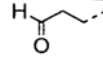
(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
271			
272			
273			
274			
275			
276			

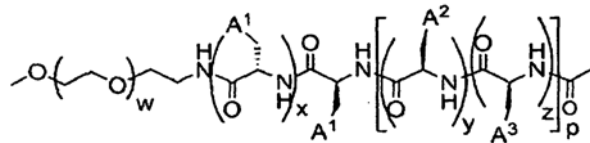
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			

(continuación)


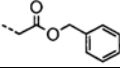


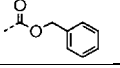





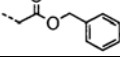


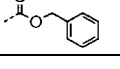





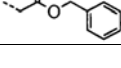

Compuesto	A ¹	A ²	E ¹
293			

294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

o compuestos que tienen la fórmula:




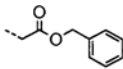


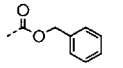





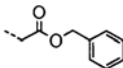


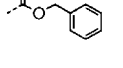





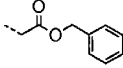


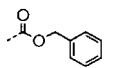




en donde w es 50 a 400, x es 0 a 30, y es 1 a 50, z es 1 a 50, y p es la suma de y y z, con

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
301			
302			
303			
304			
305			
306			
307			


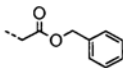
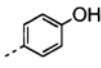

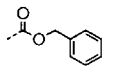
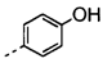


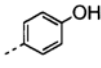

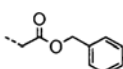


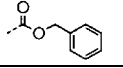





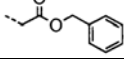

308			
309			
310			
311			


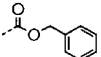





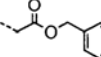


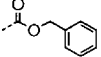





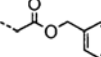


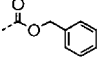
















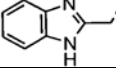








(continuación)

Compuesto	A ¹	A ²	A ³
312			
313			
314			
315			
316			
317			
318			
319			
320			
321			
322			
323			
324			




325			
326			
327			
328			
329			
330			
331			
332			
333			



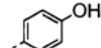
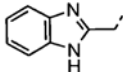

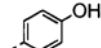












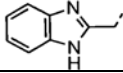














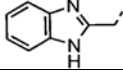


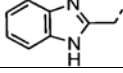
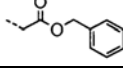

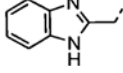
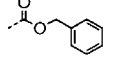

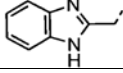


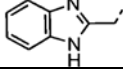
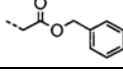

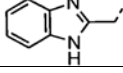
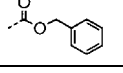

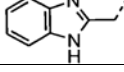


(continuación)

Compuesto	A1	A2	A3
334			
335			
336			
337			
338			
339			
340			

341			
342			
343			
344			
345			
346			
347			
348			
349			
350			
351			
352			
353			
354			
355			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	A3
356			

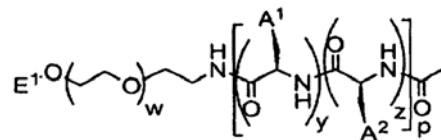
357			
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			
371			
372			
373			
374			

375			
376			
377			

(continuación)

Compuesto	A1	A2	A3
378			
379			
380			

o que tienen la fórmula:



5

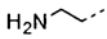





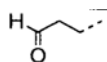





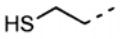




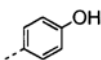


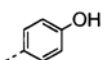
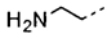

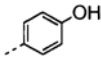


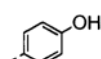
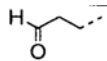

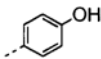


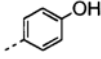
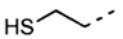

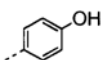






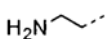


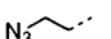


en donde w es 50 a 400, y es 1 a 50, z es 1 a 50, y p es la suma de y y z, con

Compuesto	E ¹	A ¹	A ²
381			
382			
383			
384			
385			

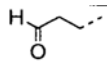


386			
387			
388			
381			
382			
383			
384			
385			
386			
387			













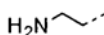


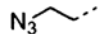


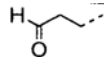





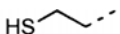








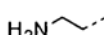





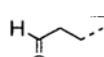





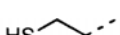



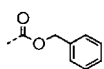
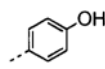

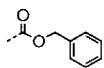
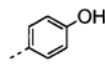
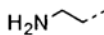
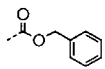
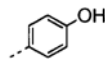
(continuación)

Compuesto	E ¹	A ¹	A ²
388			
389			
390			
391			
392			
393			
394			
395			

396			
397			
398			
399			
400			
401			
402			
403			
404			
405			
406			
407			
408			
409			
410			
411			

(continuación)

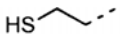
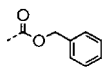


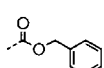


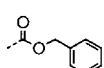

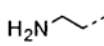
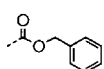

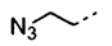
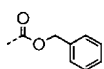

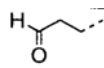
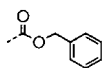


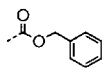


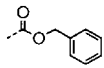


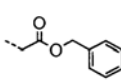

Compuesto	E1	A1	A2
412			

413			
414			
415			
416			
417			
418			
419			
420			
421			
422			
423			
424			
425			
426			
427			
428			
429			
430			
431			


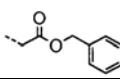

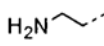
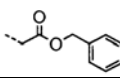

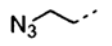
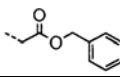

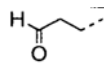
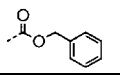


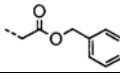

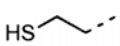
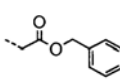


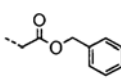

432			
433			
434			
435			

(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
436			
437			
438			
439			
440			
441			
442			
443			
444			
445			
446			
447			
448			

449			
450			
451			
452			
453			
454			
455			
456			
457			


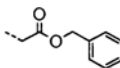


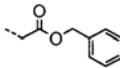


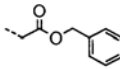

(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
458			
459			
460			
461			
462			
463			
464			

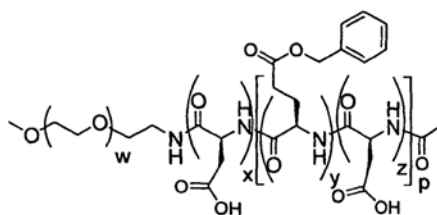
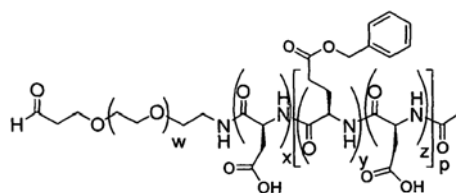
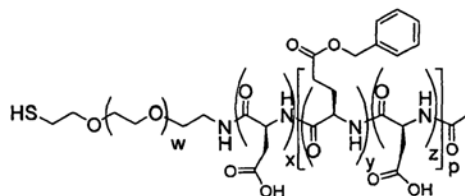
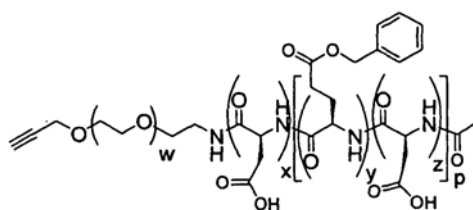
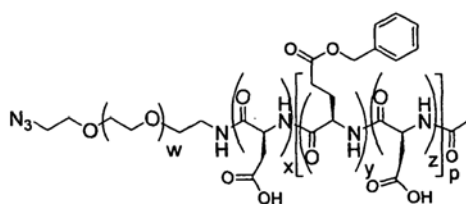
465			
466	H_2N		
467	N_3		
468			
469	H		
470	HS		
471	H_3C		
472			
473	H_2N		
474	N_3		
475			
476	H		
477	HS		
478	H_3C		
479			

(continuación)

Compuesto	E1	A1	A2
480	H_2N		
481	N_3		

482			
483			
484			

11. La micela de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el copolímero en múltiples bloques es seleccionado a partir del grupo que consiste de:



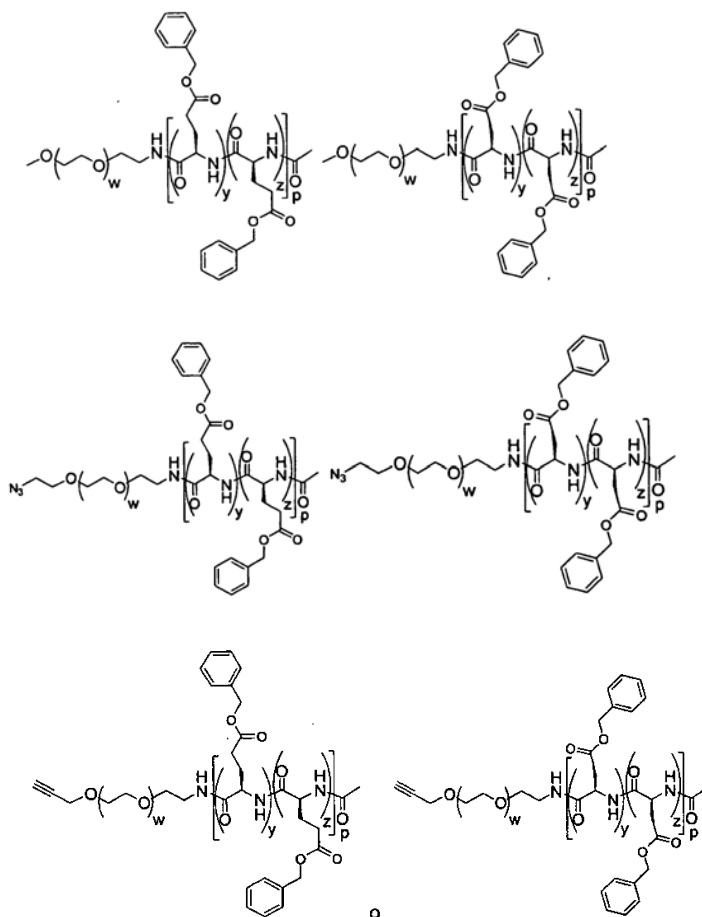
5

10

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

12. La micela de acuerdo a cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en donde la micela tiene un fármaco hidrófobo encapsulado allí dentro, preferiblemente en donde el fármaco es un agente quimioterapéutico, en donde preferiblemente además el agente quimioterapéutico es docetaxel, taxol, SN-38, irinotecano, letrozol, o doxorubicina.
- 5 13. La micela de acuerdo a cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en donde R¹ está conjugado a un grupo seleccionado a partir de marcadores primarios, colorantes, proteínas, oligopéptidos, anticuerpos, monosacáridos, oligosacáridos, vitaminas, u otras biomoléculas pequeñas.
- 10 14. Una composición farmacéuticamente aceptable que contiene la micela de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, en particular para tratamiento del cáncer en un paciente.
15. La micela de acuerdo a la reivindicación 8, en donde R^y consiste de una mezcla de aminoácidos D-hidrófobos y L-hidrófobos seleccionados a partir de D-bencil glutamato y L-bencil glutamato, D-bencil aspartato y L-bencil aspartato, D-bencil aspartato y L-bencil glutamato, o D-bencil glutamato y L-bencil aspartato, preferiblemente en donde el copolímero en múltiples bloques se selecciona a partir de

15



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

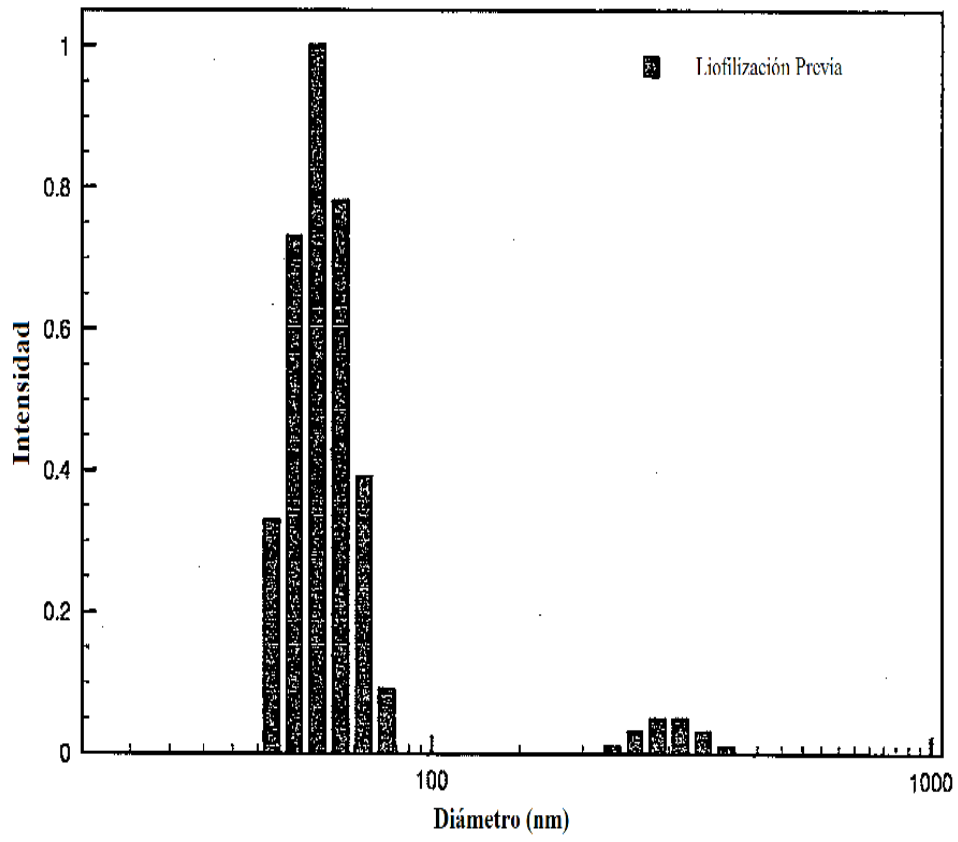


FIGURA 1

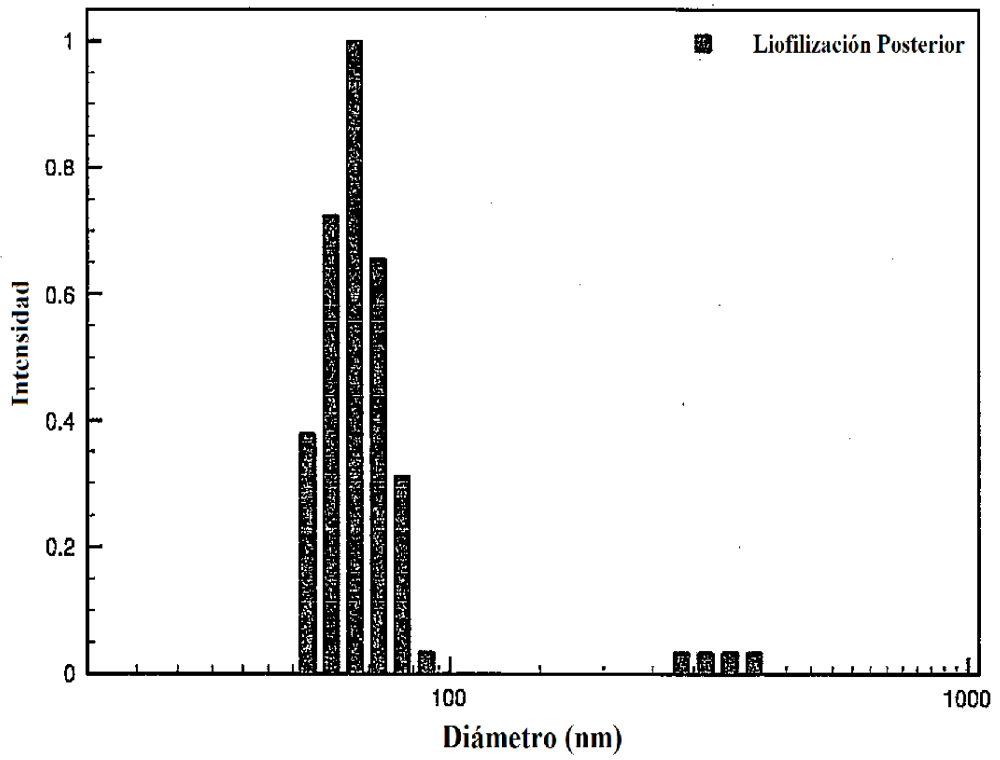


FIGURA 2

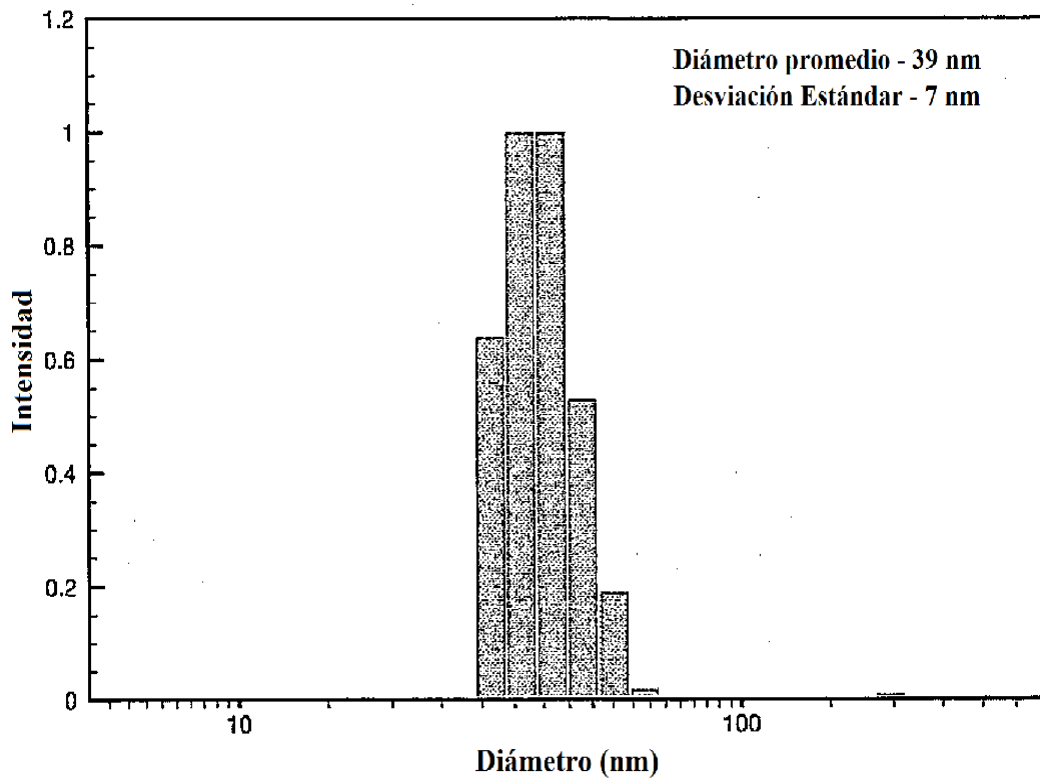


FIGURA 3

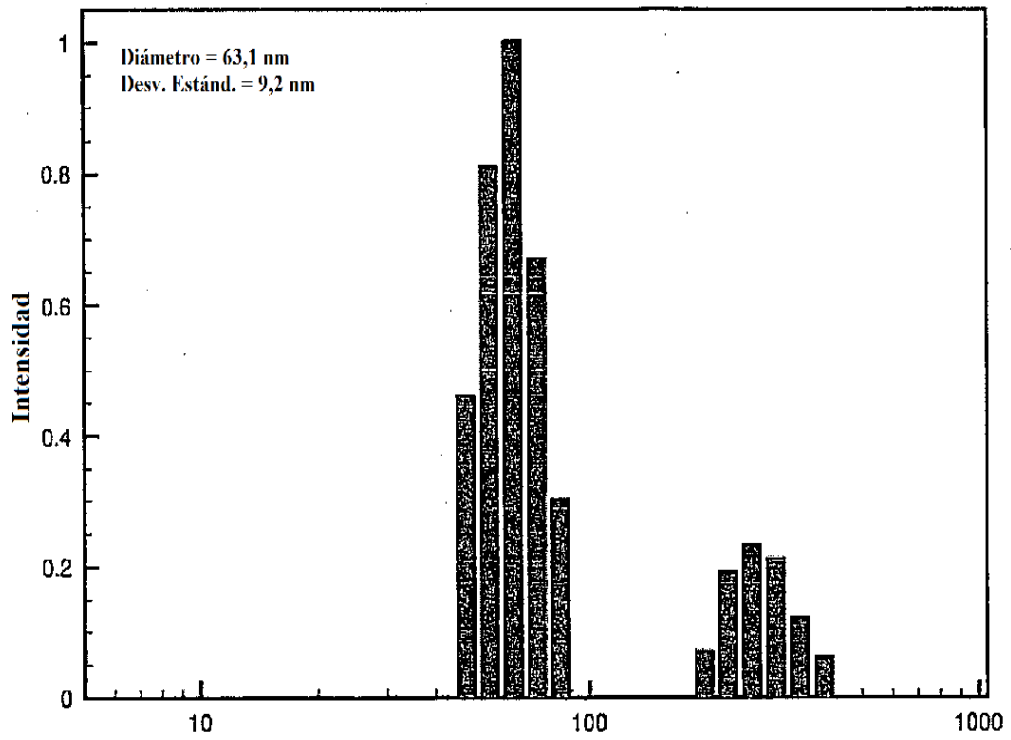


FIGURA 4

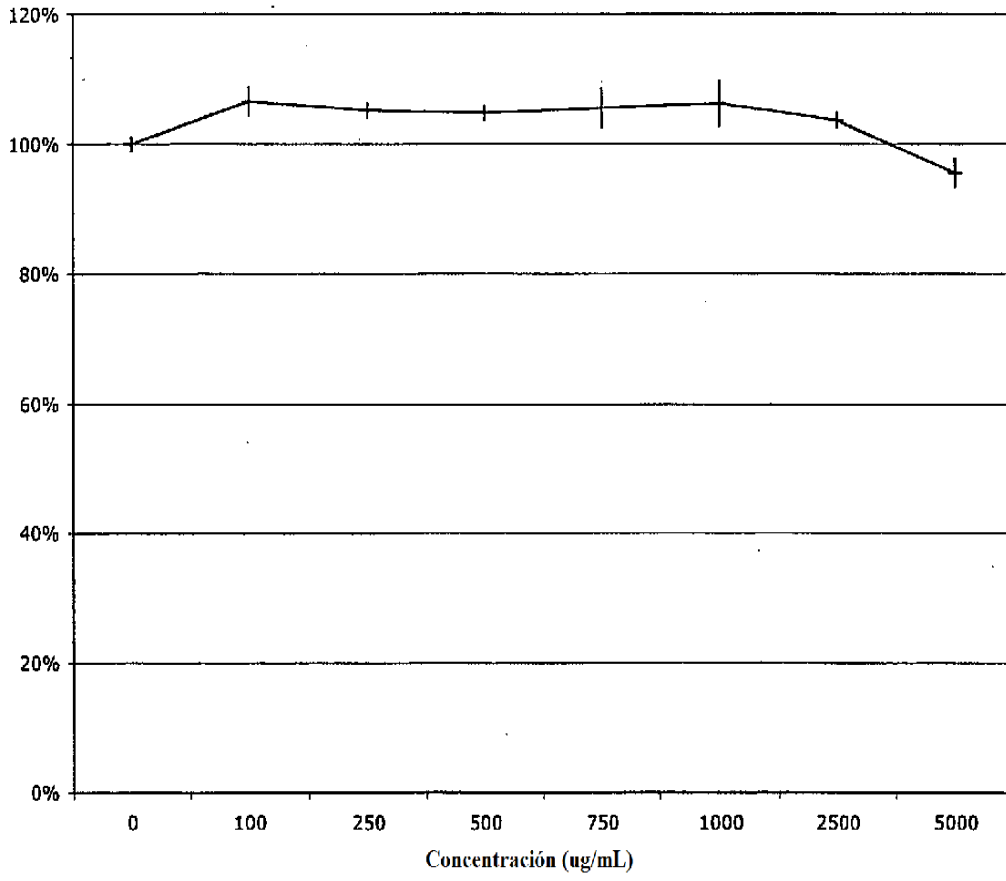


FIGURA 5

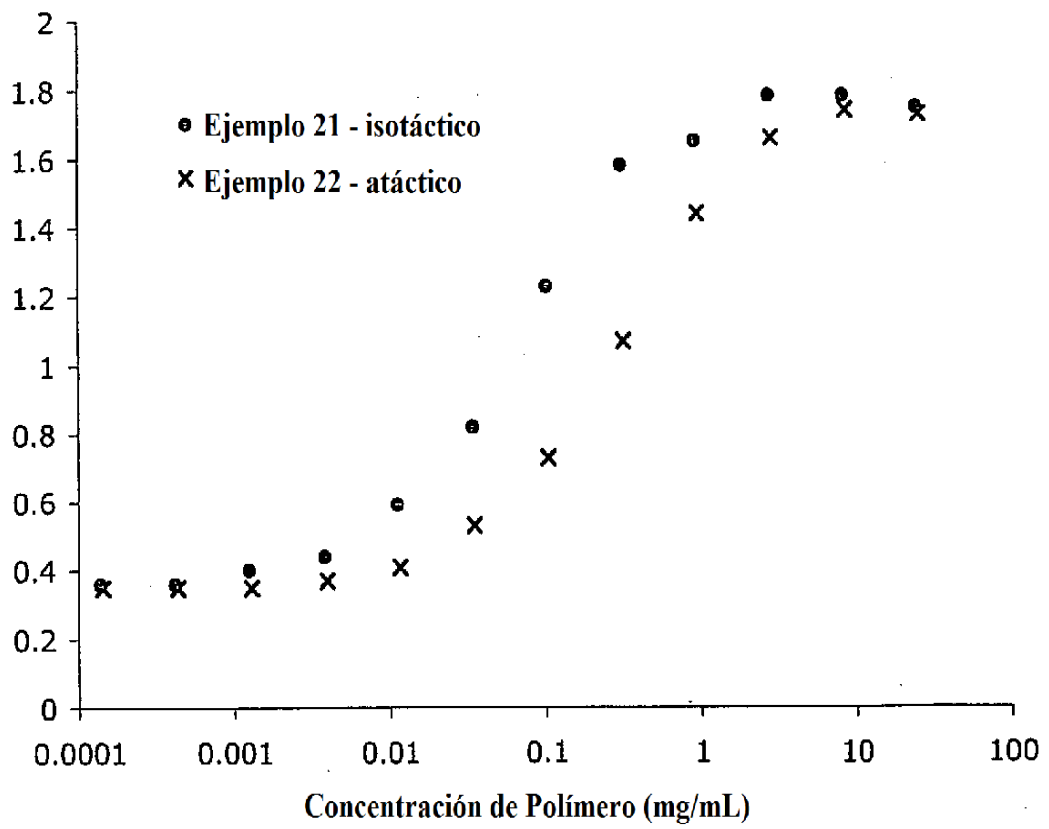


FIGURA 6

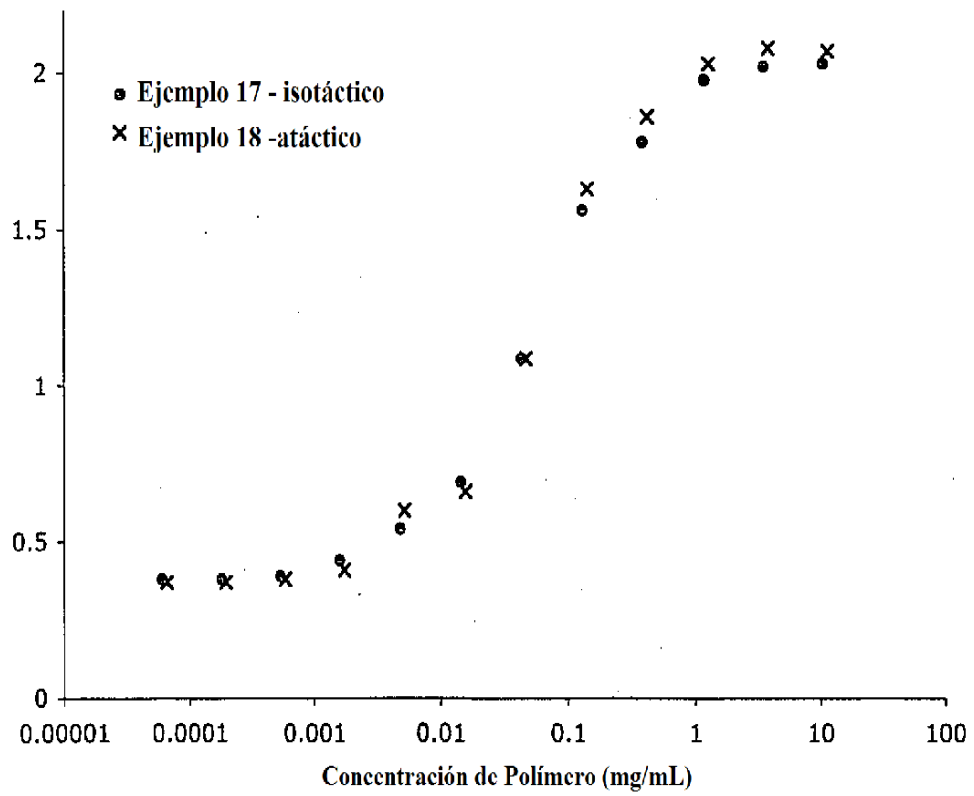


FIGURA 7

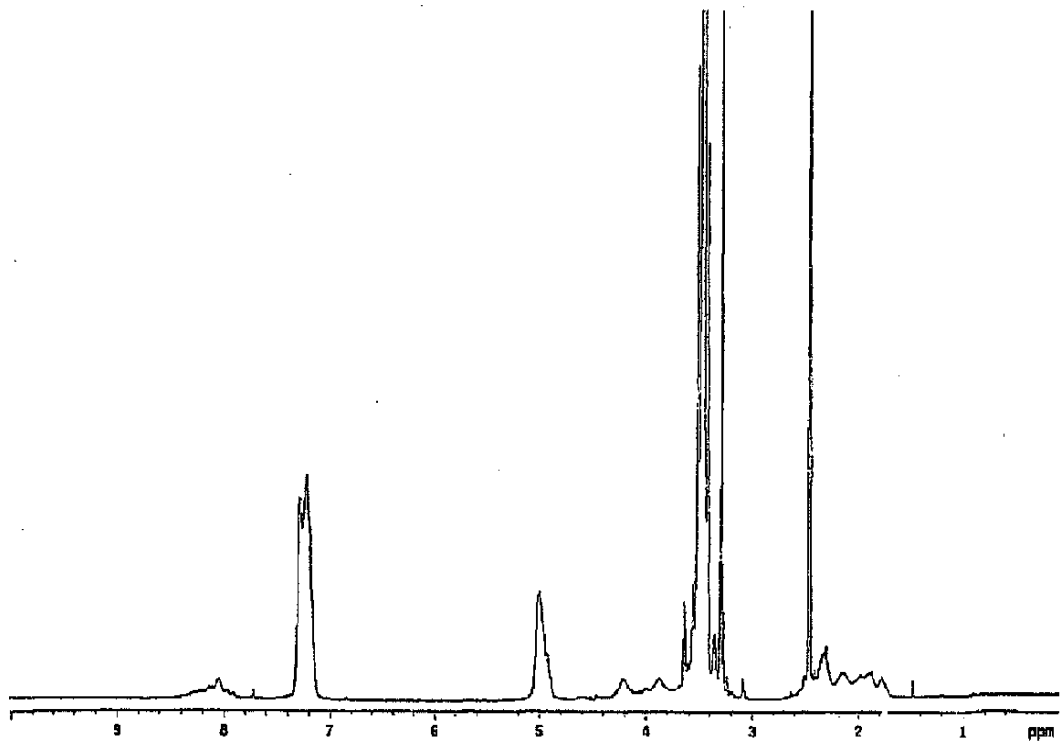


FIGURA 8

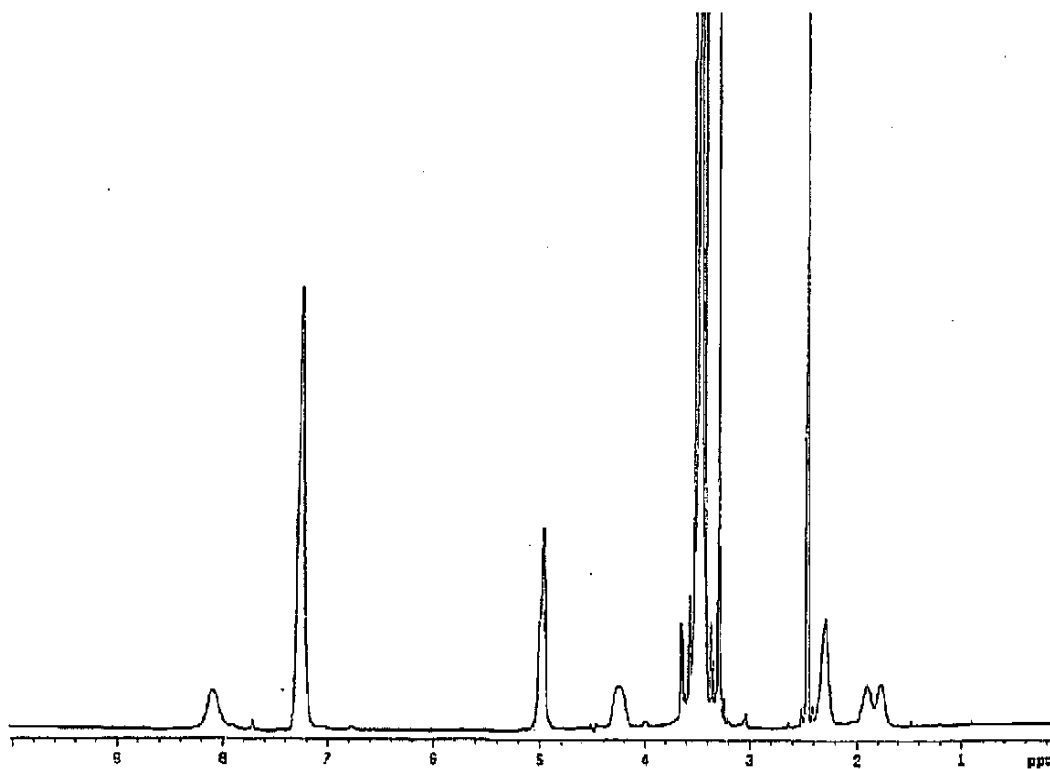


FIGURA 9

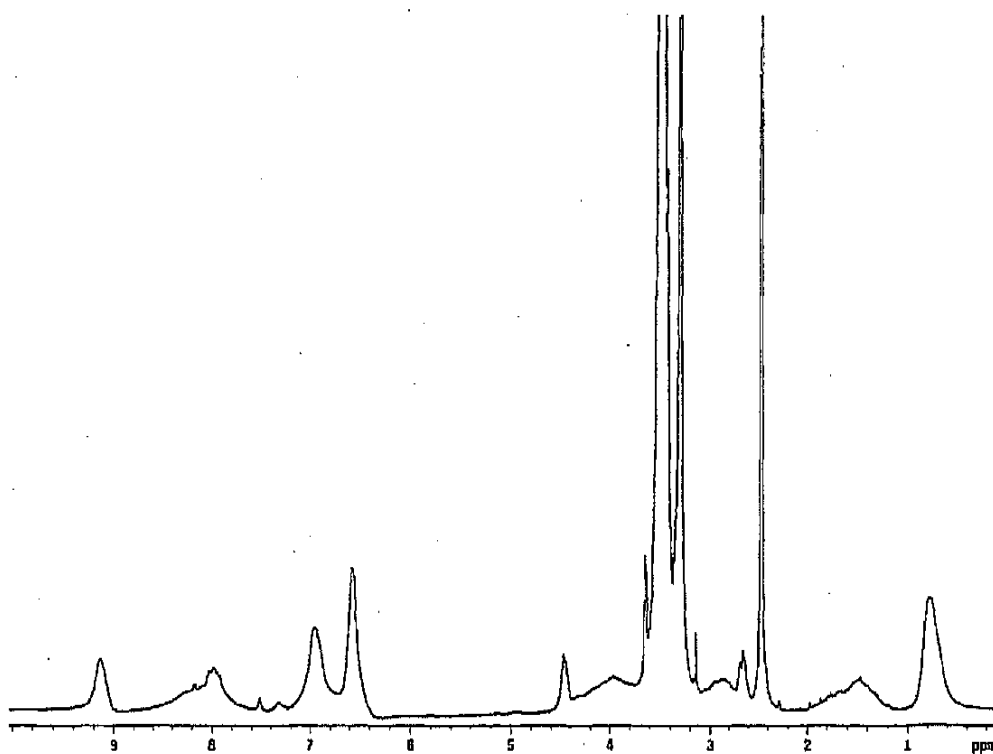


FIGURA 10

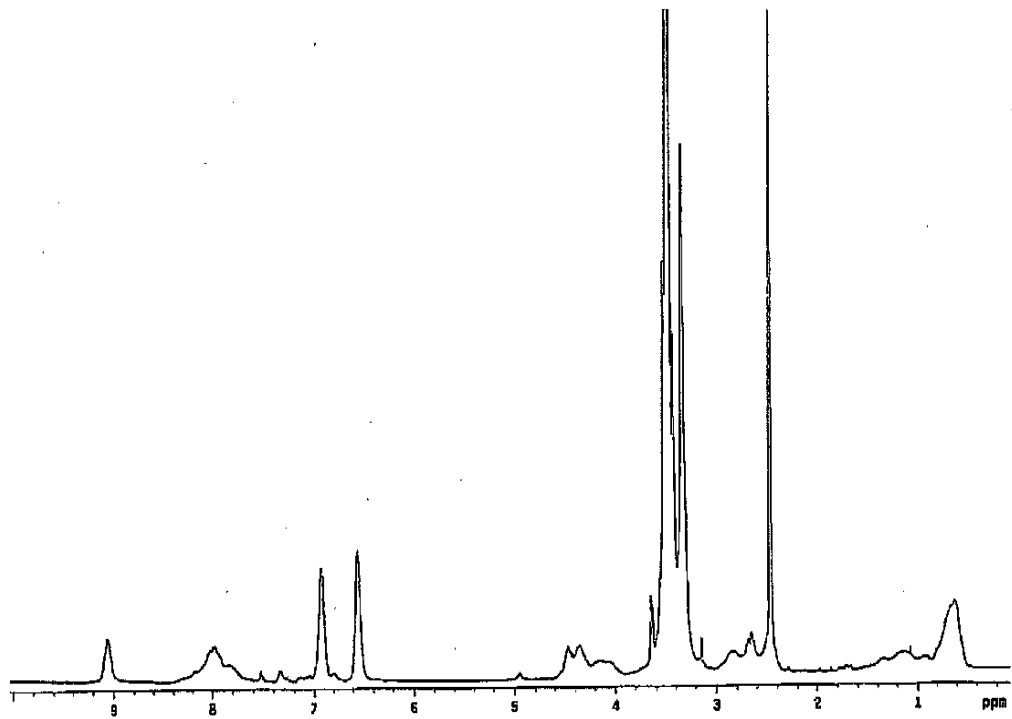


FIGURA 11

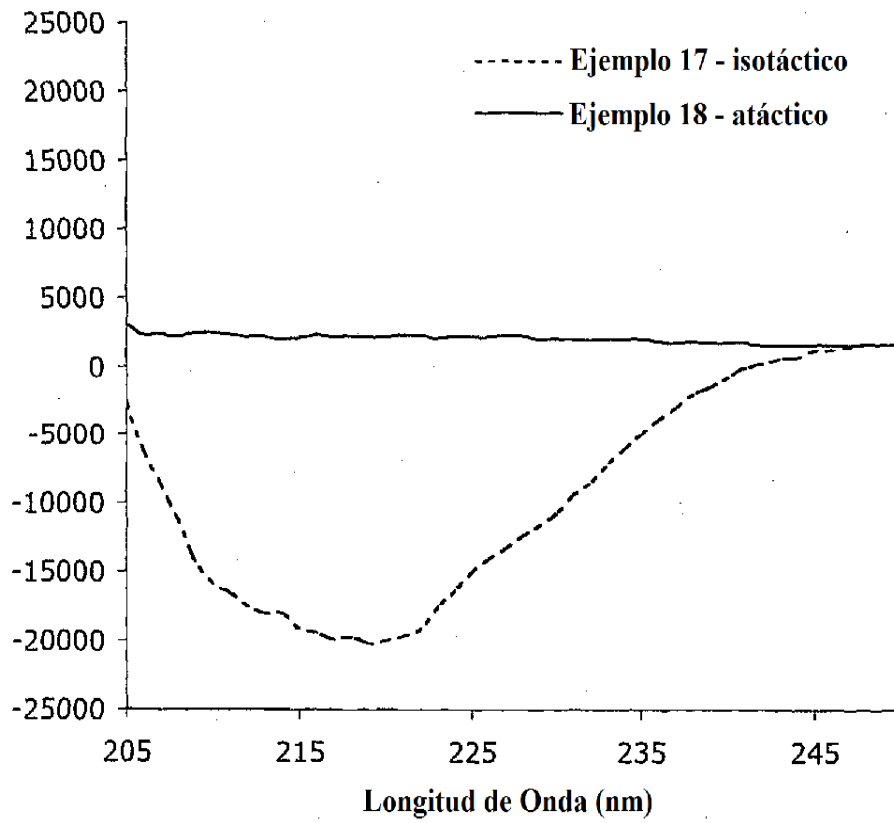


FIGURA 12

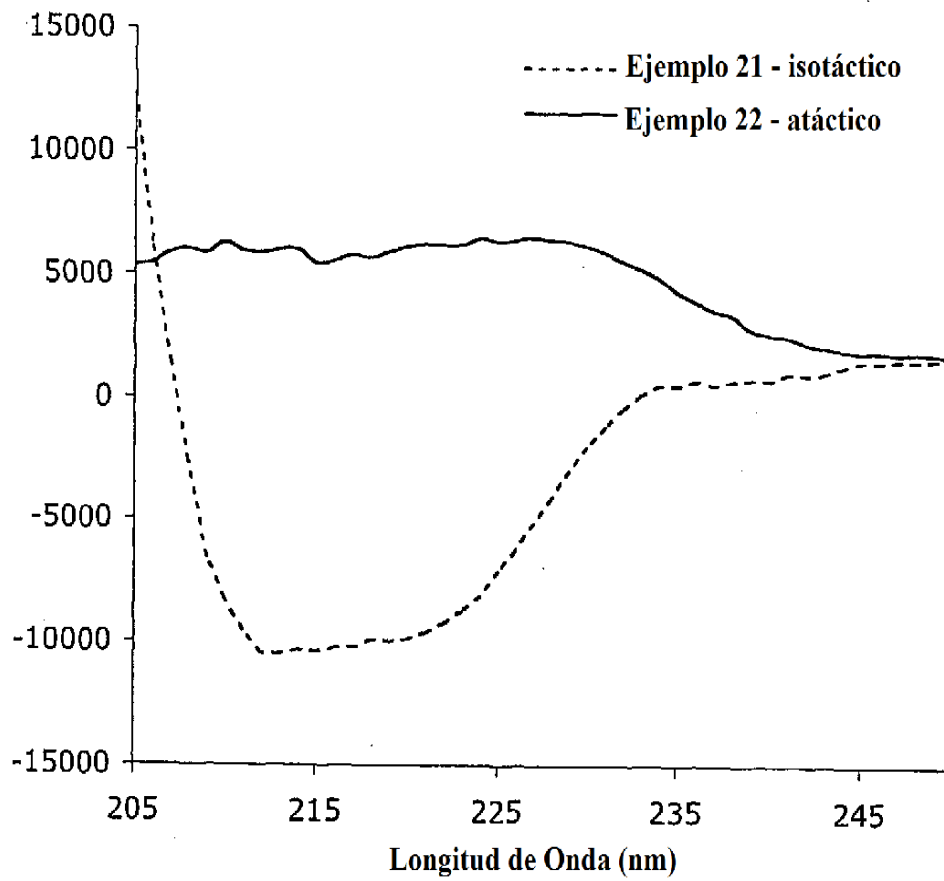


FIGURA 13