



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 122**

51 Int. Cl.:

C08G 65/10 (2006.01)

C08G 65/32 (2006.01)

C08G 81/00 (2006.01)

C08G 81/02 (2006.01)

C08H 1/00 (2006.01)

C08J 7/04 (2006.01)

C08J 7/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09150865 .5**

96 Fecha de presentación : **25.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2045282**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Método para modificar un sistema macromolecular.**

30 Prioridad: **26.08.2005 PCT/DK2005/000547**
02.03.2006 EP 06075482

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.07.2011

73 Titular/es: **NOVO NORDISK A/S**
Novo Allé
2880 Bagsvaerd, DK

72 Inventor/es: **Michael, Roice y**
Johannsen, Ib

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 363 122 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

Método para modificar un sistema macromolecular

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La invención se refiere a métodos para modificar una macromolécula, en particular una matriz polimérica, mediante la funcionalización con entidades moleculares comprendiendo una fracción reactiva, un brazo espaciador de óxido de alquileo y un grupo funcional comprendiendo una amina primaria protegida.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] Existe una necesidad cada vez mayor de realizar la funcionalización específica de varios sistemas macromoleculares (en macromoléculas pequeñas) incluyendo biomoléculas grandes y materiales poliméricos. Una amina primaria es un grupo funcional muy versátil, que puede ser usado tanto como punto de partida para varias reacciones químicas como para modificar las propiedades fisicoquímicas del sistema macromolecular.

15 [0003] Para muchas aplicaciones, es necesario además tener el grupo funcional fijado al sistema macromolecular mediante un brazo espaciador químico largo para garantizar un acceso óptimo al grupo funcional. Los óxidos de poli u oligo-alquileo representan una familia de fragmentos moleculares que se pueden usar para este tipo de brazos funcionales, mientras muestran una alta compatibilidad para con ambientes biológicos o químicos dependiendo de la aplicación.

20 [0004] Los sistemas macromoleculares en los que tales entidades moleculares son útiles para formar productos de amina funcionalizados incluyen moléculas biológicas tales como proteínas y nucleótidos, materiales reforzados para síntesis peptídica, resinas para cromatografía, materiales poliméricos para filtración, al igual que estratos de superficie para su uso en componentes medicinales, componentes de diagnóstico in vivo o in vitro, sistemas analíticos, etc.

25 [0005] En la bibliografía, existen varios métodos para introducir aminas primarias como grupos funcionales en resinas poliméricas usadas para aplicaciones tales como síntesis de fase sólida o cromatografía. La mayor parte de estos métodos unen el grupo amina a la estructura polimérica bien directamente o mediante un ligador corto (menos de 10 átomos). Ejemplos de esto son la reacción directa de una ftalimida deprotonada con un haluro de alquilo primario seguido de hidracinólisis de la imida, y la reacción de azida con haluros o tosilatos de alquilo seguida de reducción. También la reacción de bromoetil ftalimida con fracciones de alcóxido en la macromolécula seguida de hidracinólisis ha demostrado ser útil en algunos casos. En algunos casos, la funcionalidad de la amina primaria ha sido obtenida como un grupo funcional terminal en un brazo espaciador largo de alcóxido fijado a una resina polimérica. En estos casos, la fracción de brazo espaciador de alcóxido -amina primaria se forma de forma gradual, es decir, el brazo espaciador de alcóxido está unido seguido por la fijación de la amina primaria al brazo espaciador de alcóxido usando reacciones como se ha descrito anteriormente. La química implicada en los métodos anteriormente descritos requiere condiciones bastante duras que frecuentemente son incompatibles con los sistemas macromoleculares. Especialmente las macromoléculas biológicas se degradan, pero también las resinas usadas para cromatografía pueden resultar dañadas bajo tales condiciones. En el último caso esto es especialmente importante para las resinas macroporosas donde las duras condiciones alterarán la porosidad de las resinas. Además, las reacciones mencionadas raramente son cuantitativas, lo cual da lugar a subproductos indeseados.

30

35

40 [0006] Existen ejemplos de óxidos de alquileo asimétricos obtenidos a partir de etilenglicol en el que un grupo terminal es una amina y un grupo terminal es un hidróxido. Estos compuestos existen principalmente como versiones oligoméricas cortas donde la separación de los óxidos de alquileo simétricos es posible. Por otra parte, los altos costes de producción de estas moléculas y la dificultad de convertir selectivamente la funcionalidad hidroxil en un grupo reactivo al que se puede hacer reaccionar con un sistema macromolecular limita considerablemente la aplicabilidad industrial de estos compuestos para la funcionalización de sistemas macromoleculares.

45 [0007] Ejemplos de PEG asimétrico preparado mediante etoxilación directa de una etanolamina con un grupo protector de amida o de imida han sido descritos en la bibliografía.

[0008] Lange y Wahl (Bull. Chim. Soc. Fr. 1951, 340-342) describen la etoxilación de N-acetil-etanolamina formando derivados mono y dietoxilados. Lontjens et al. (Polym. Bull. 30, 1993 págs. 489-494) describen la síntesis de monoamino polietilenglicoles en un proceso de etoxilación a alta temperatura, que crea varios subproductos. Y-I Huang (J. Polym. Sci. 23, 1985, págs. 795-799) describen la etoxilación de una base de Schiff de etanolamina-benzaldehído seguida de hidrólisis al polietilenglicol sustituido con monoamina. En estos dos últimos ejemplos, el producto fue reaccionado mediante la amina primaria para formar las entidades poliméricas dejando un grupo hidróxilo libre. En ningún caso se obtuvo un derivado de amina primaria.

50

[0009] El documento US 2003/0083389 A1 divulga hidrogeles en los que un polímero es modificado para contener una molécula bifuncional de poli(alquileo glicol) unida de manera covalente a la matriz polimérica.

55

[0010] El documento EP 1 167 418 A1 divulga derivados de polioxietileno teniendo diferentes grupos funcionales en ambos extremos de la molécula.

[0011] Yokoyama et al., Bioconj. Chem. 3 (1992) Julio/Agosto, n°. 4, Washington, D.C., divulga la síntesis de poli(etileno óxido) con grupos reactivos heterobifuncionales en sus terminales mediante un iniciador aniónico.

[0012] Por tanto, existe una necesidad en la técnica de entidades moleculares, que permitan la funcionalización eficaz y económica de sistemas macromoleculares con un brazo espaciador de alcóxido y una funcionalidad de amina primaria.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

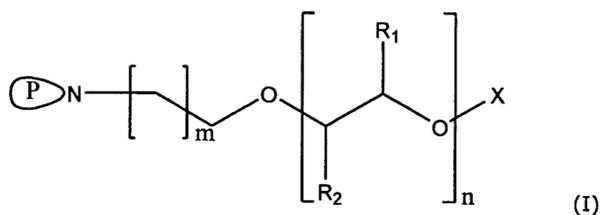
[0013] La Figura 1 ilustra la preparación del compuesto de la fórmula general (I); m es 1, n en la figura 1 corresponde a n-1 en la fórmula (I), y Z en la figura 1 corresponde a X en la fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0014] La presente invención se refiere a un método para modificar una macromolécula, en particular una matriz polimérica, por ejemplo, matrices poliméricas usadas como soportes sólidos para síntesis, al igual que para objetivos cromatográficos.

[0015] En particular, la presente invención se refiere a un método de modificación de una macromolécula, en particular una matriz polimérica, incluyendo el método los pasos de

- (i) suministrar la macromolécula (p. ej. matriz polimérica);
- (ii) proporcionar un compuesto de la fórmula general (I):



donde

N es un grupo amino primario protegido con el grupo protector P, donde el grupo protector es un grupo ftalimido,

m es un número entero de 1-12 y n es un número entero de 1-2000;

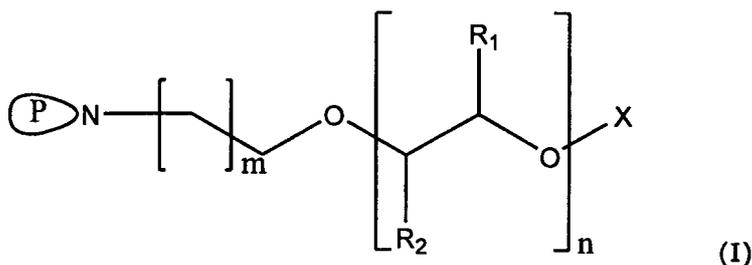
R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

X es un grupo reactivo seleccionado de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido; y

(iii) permitir al compuesto de la fórmula general (I) reaccionar con la macromolécula (p. ej. matriz polimérica) para formar injertos en dicha macromolécula.

Compuestos de la fórmula general (1)

[0016] El compuesto útil para la modificación de macromoléculas, en particular matrices poliméricas, puede ser representado por compuestos de la fórmula general (I):



donde

N es un grupo amino primario protegido con el grupo protector P, donde el grupo protector es un grupo ftalimido,

m es un número entero de 1-12 y n es un número entero de 1-2000;

5 R^1 y R^2 son seleccionados independientemente del grupo consistiendo en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y

X es un grupo reactivo seleccionado de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido.

10 [0017] Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) son del tipo poli(oxalquileno) "amino protegido". Por lo tanto, los métodos son adecuados para introducir un grupo amino primario en macromoléculas (p. ej. matrices poliméricas) mediante un enlazador hidrofílico generalmente.

m es un número entero de 1-12, por ejemplo 1-6, tal como 1-4, o 1-3, o 1-3, o 1-2, en particular 1. n es un número entero de 1-2000, más típicamente 1-100, o 1-50, o 1-10 o 1-8, tal como 1-6, o 1-5, o 1-4, o 1-3, 1-2, o 2-6, o 2-4, o 1.

R^1 y R^2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

15 alquilo C_{1-4} contiene metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, terbutil y (2-metil)-prop-1-ilo.

20 [0018] Ejemplos particulares son aquellos en donde R^1 y R^2 son seleccionados independientemente a partir de hidrógeno y metilo, de ahí que los compuestos contengan fragmentos de etilenglicol y de propilenglicol. Las formas de realización más preferidas habitualmente son aquellas donde todos los R^1 y R^2 son hidrógeno, es decir, que corresponden a compuestos teniendo fragmentos de etilenglicol.

[0019] El grupo reactivo es diseñado para poder reaccionar con funcionalidades simples en la macromolécula (p. ej. matriz polimérica), por ejemplo, funcionalidades de aminas, alcohol y de tiol, posiblemente después de la activación de tales grupos.

25 [0020] Un ejemplo de un grupo reactivo es un grupo reactivo con ácido carboxílico, por ejemplo como se ilustra en el ejemplo 7. Un grupo de CH_2 es incluido como parte del grupo reactivo X, cf. $HOOCCH_2$ - en el Ejemplo 7.

Preparación de compuestos de la fórmula general (I)

30 [0021] En una forma de realización preferida de la invención, la entidad molecular se forma mediante la polialcoxilación de una hidroxialquilamina N-protegida, seguida de la fijación de la fracción reactiva mediante un enlace C-O. Esta es una vía rentable para óxidos de polialquileno asimétricos, mediante la selección cuidadosa de los catalizadores y el tiempo de reacción se puede obtener un buen control de la longitud y pureza de la cadena. Por otra parte, mediante la variación del contenido de óxidos de alquileno tales como óxido de etileno y óxido de propileno se puede controlar la estructura molecular y la hidrofiliidad del producto.

Síntesis de polietilenglicol-alquilaminas protegidas

[0022] El punto de partida para esta síntesis es la hidroxialquilamina protegida (b). Ejemplos de alquilaminas simples y útiles incluyen la etanolamina, 3-hidroxi-propilamina, 2-hidroxi-propilamina. Aminas más complejas tales como 3-oxi-5-hidroxi-1-pentanamina o 4-hidroximetil-bencilamina también pueden ser usadas.

40 [0023] El grupo amino en la hidroxialquilamina (a) está protegido con un grupo protector que permite la etoxilación y la posterior fijación de la fracción reactiva. Grupos de protección tales como imidas, amidas, iminas o derivados de la úrea son bastantes útiles para este propósito. La amina protegida con ftalimida formada a partir de etanolamina y anhídrido ftálico está disponible comercialmente al por mayor. En comparación con la protección de amida simple, tiene la ventaja de que no queda ningún hidrógeno en el átomo de nitrógeno y como resultado es estable frente a un ataque nucleofílico en transformaciones posteriores. Esto es particularmente importante ya que el protón en aminas normales protegidas con amida tiene una resistencia ácida similar a la del grupo hidroxil terminal en el polialcóxido, lo cual da lugar a reacciones de sustitución mal definidas.

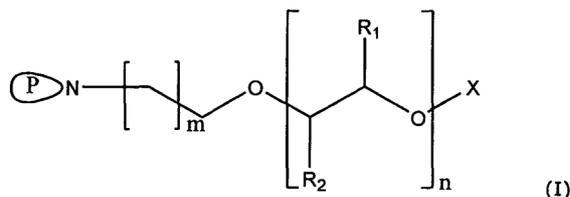
50 [0024] Una vez el grupo amino es protegido, el grupo hidroxil libre puede ser reaccionado con oxiranos en presencia de un catalizador para formar el derivado de polialcoxi (c). Oxiranos usados comúnmente incluyen el óxido de etileno y el óxido de propileno o mezclas de los mismos. La selección del catalizador y las condiciones de reacción son particularmente importantes. Las condiciones previamente proporcionadas para la reacción entre la 2-hidroxi-etilftalimida y el óxido de etileno implican grandes concentraciones catalíticas de hidróxido sódico y temperaturas superiores a los $160^\circ C$, condiciones que invariablemente dan lugar a productos altamente coloreados con unas variaciones de peso molecular grandes y niveles altos de impurezas. Como se demuestra en esta patente, con la disminución de la temperatura y la concentración del catalizador se obtienen productos de pureza aceptable.

La aplicación de catalizadores con base de lantano o lantánido proporciona productos muy puros, casi incoloros, con una distribución del peso molecular estrecha.

[0025] Los polialcóxidos basados en óxido de etileno son muy hidrofílicos y biocompatibles. El uso de óxido de propileno en vez de óxido de etileno da como resultado moléculas que son comparativamente menos solubles en agua y muestran algún grado de interacción hidrofóbica con las biomoléculas. Los dos monómeros se pueden copolimerizar para adaptar aún más la hidrofiliidad.

[0026] El derivado de polialcoxi es luego funcionalizado con una fracción reactiva para formar la entidad molecular deseada, que se utiliza para modificar sistemas macromoleculares. La fracción reactiva debería ser capaz de reaccionar con grupos funcionales en el sistema macromolecular tales como aminas, alcoholes, tioles, etc. como se ha mencionado anteriormente.

[0027] La presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I)



donde {P}-N es un grupo ftalimido, m es un número entero de 1-12, n es un número entero de 1-2000, R¹ y R² son ambos hidrógeno, y X es un grupo reactivo seleccionado a partir de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido, comprendiendo dicho método los pasos de:

- (a) proporcionar un α -hidroxi- ω -amino-C₂₋₁₃ alcano N-prottegido de ftalimido;
- (b) reaccionar dicho alcano con óxido de etileno en presencia de un catalizador; y
- (c) convertir o funcionalizar el grupo OH terminal del producto obtenido en la fase (b).

[0028] La reacción en el paso (b) es llevada a cabo preferiblemente en ausencia de aire atmosférico (oxígeno en particular). Por otra parte, la reacción es llevada a cabo típicamente bajo presión, por ejemplo 2-10 bar, y a temperatura elevada, por ejemplo 80-200°C, tal como 100-190°C. La cantidad de catalizador es típicamente 0,1-3% basado en la cantidad de α -hidroxi- ω -amino-C₂₋₁₃ alcano N-prottegido de ftalimido, donde la cantidad necesaria tiene correlación con los equivalentes de óxido de etileno usados, es decir, cuanto más equivalentes de óxido de etileno se usen, mayor será la cantidad de catalizador. El número de equivalentes de óxido de etileno usados corresponde a la longitud de cadena deseable, es decir, el número "n" en la fórmula general (I). Catalizadores adecuados son, por ejemplo, aquellos seleccionados a partir de NaOH, hidróxido de potasio, KOCH₃, MEO-3, y MEO-LA.

[0029] La conversión en el paso (c) se lleva a cabo para introducir el grupo reactivo X, bien acoplado un grupo reactivo a la molécula mediante el átomo de oxígeno, o convirtiendo la funcionalidad de hidróxilo terminal, por ejemplo, mediante oxidación al ácido carboxílico correspondiente. Esto se ilustra en la sección de Ejemplos.

Injerto de un compuesto de la fórmula general (I) en macromoléculas

[0030] La entidad molecular completa es luego usada para modificar sistemas macromoleculares (macromoléculas) tales como matrices de polímero, biomoléculas (enzimas, proteínas, etc.), y superficies materiales. En los casos en los que el grupo reactivo en el sistema macromolecular es un grupo amino, la reacción procederá con bastante frecuencia sin un catalizador, mientras que algunos catalizadores son necesarios frecuentemente en la reacción con grupos hidróxilos (es decir, alcoholes).

[0031] Ejemplos ilustrativos de matrices poliméricas adecuadas son aquellos seleccionados de PS, POEPS, POEPOP, SPOCC, PEGA, CLEAR, HYDRA, copolímeros de poliacrilato PEG, copolímeros de poliamina-poliéter, y diaminas de polietileno reticulado, expansina, poliamida, Jandagel, PS-BDODMA, PS-HDODA, PS-TTEGDA, PS-TEGDA, GDMA-PMMA, PS-TRPGDA, ArgoGel, resinas Argopore, Toyopearl, otros poliacrilatos reticulados de alta capacidad PEGA, Fractogel, Sephadex, Sepharose, otras agarosas reticuladas, y derivados de los anteriores.

[0032] En una fase final, el grupo protector de la amina primaria terminal en la cadena lateral de alcóxido puede ser eliminado. Grupos protectores de ftalimida se eliminan mediante el tratamiento con soluciones conteniendo hidracina o etilendiamina, mientras que grupos protectores tipo imina pueden ser hidrolizados en condiciones aún más suaves usando concentraciones pequeñas de ácidos o bases en agua. Grupos protectores tipo amida requieren con mucha frecuencia un tratamiento de base fuerte a temperaturas elevadas y son, por tanto, menos favorables.

[0033] Usando el procedimiento anterior, a los sistemas macromoleculares se les puede proporcionar brazos laterales funcionales de la hidrofiliidad deseada con una amina primaria fácilmente accesible como un grupo final.

Tales sistemas macromoleculares se pueden utilizar como tal o modificados aún más mediante la modificación química del grupo amino.

[0034] El grupo amina puede ser utilizado como punto de partida para química de fase sólida o puede ser utilizado como punto de fijación para moléculas más complejas, tales como proteínas, nucleótidos o ligandos de afinidad.

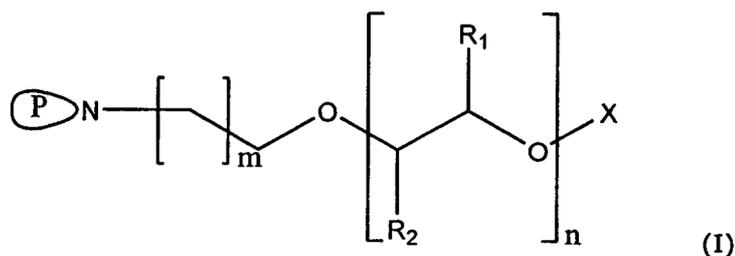
5 [0035] En resumen, la invención consiste en la formación de entidades moleculares específicas y el uso de estas entidades para la modificación de sistemas macromoleculares. La formación consiste en 4 pasos:

1. Alcoxilación de una hidroxialquilamina N-prottegida.
2. Fijación de una fracción reactiva mediante el terminal hidroxilo libre del óxido de polialquileo.
3. Reacción de la fracción reactiva con grupos funcionales del sistema macromolecular.
- 10 4. Eliminación del grupo protector N para liberar una amina primaria.

Formas de realización específicas

[0036] En una forma de realización particular, la presente invención se refiere a un método de modificación de una macromolécula, en particular una matriz polimérica, incluyendo el método los pasos de

- 15 (i) suministrar la macromolécula (p. ej. matriz polimérica);
 (ii) proporcionar un compuesto de la fórmula general (I):



donde

{P}-N es un grupo ftalimido;

20 m es 1 y n es un número entero de 1-100;

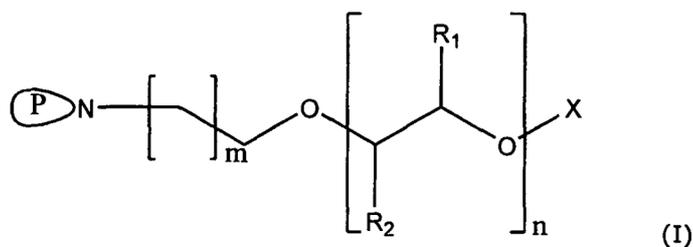
R¹ y R² son ambos hidrógeno; y

X es un grupo reactivo seleccionado a partir de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido; y

(iii) permitir que el compuesto de la fórmula general (I) reaccione con la macromolécula (p. ej. matriz polimérica) para formar injertos en dicha macromolécula.

25

[0037] En otra forma de realización particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I):



donde

{P}-N es un grupo ftalimido;

30 m es 1 y n es un número entero de 1-100;

R¹ y R² son ambos hidrógeno; y

X es un grupo reactivo seleccionado de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido.

Formas de realización alternativas

- 5 [0038] Aunque las macromoléculas aquí nombradas se basan principalmente en estructuras derivadas de moléculas orgánicas, está previsto - en forma de realización alternativa - que el método aquí definido pueda ser útil para modificar sustratos de vidrio (p. ej. placas, perlas, palancas, etc.). En tales ejemplos, el grupo reactivo (X en el compuesto de la fórmula general (I)) debería ser capaz de reaccionar con grupos superficiales de Si-OH del sustrato de vidrio en cuestión o grupos superficiales de los sustratos de vidrio ya derivatizados.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Alcoxilación de N-(2-hidroxiethyl)-ftalimida

[0039] La síntesis fue realizada en un autoclave de 3 litros equipado con manto calefactor, serpentín de enfriamiento interno y agitador mecánico.

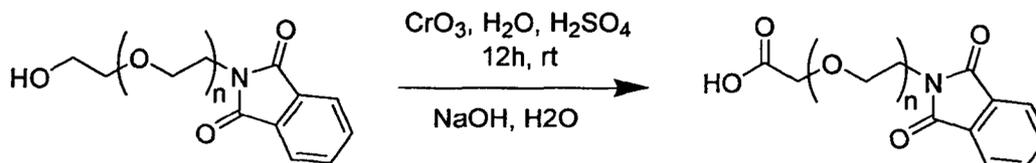
- 15 [0040] El catalizador se añadió a 300 g de N-(2-hidroxiethyl)-ftalimida (HPI, Katwijk Chemie bv, NL). La carga de reactor fue secada a 130°C mediante purga de nitrógeno durante 20 minutos. Después, se añadió óxido de etileno a la temperatura seleccionada de tal manera que se mantuviera la sobrepresión al nivel entre 3-5 bar. (Véase la tabla más abajo). Después de la introducción de 640 g de óxido de etileno (OE), el producto fue esterilizado a vapor 30 minutos a la temperatura de reacción. El etoxilato obtenido fue descargado a 40°C y pesado.

| | Catalizador | Cantidad | Temperatura | OE eq. | Rendimiento | Pureza | Apariencia |
|---|-------------------|----------|-------------|---------|-------------|-----------|------------------------------|
| 1 | NaOH | 0,5 g | 170°C | 15,7 | 970 g | +85% | Liq. marrón |
| 2 | KOH | 5 g | 160°C | App. 15 | 950 g | ~50% | Liq. marrón oscuro |
| 3 | KOCH ₃ | 1,6 g | 130°C | 15,2 | 970 g | +60% | Liq. marrón |
| 4 | MEO-3 | 1,5 g | 130°C | 14,5 | 940 g | +95% | Liq. tostado claro |
| 5 | MEO-LA | 0,9 | 140°C | 2,5 | 470 g | +95% | Liq. tostado |
| 6 | MEO-LA | 2,0 g | 140°C | 10 | No data | +95% | Liq. tostado |
| 7 | MEO-LA | 2,9 g | 140°C | 33,6 | 2600 g | Sin datos | Sólido de color crema oscuro |

- 20 [0041] Los catalizadores MEO-3 y MEO-LA son catalizadores de lantano heterogéneos desarrollados por Mexeo, PI. Las purezas son estimadas basándose en espectros MALDI-TOF.

Ejemplo 2 - Preparación de carboxilo PEG-ftalimida

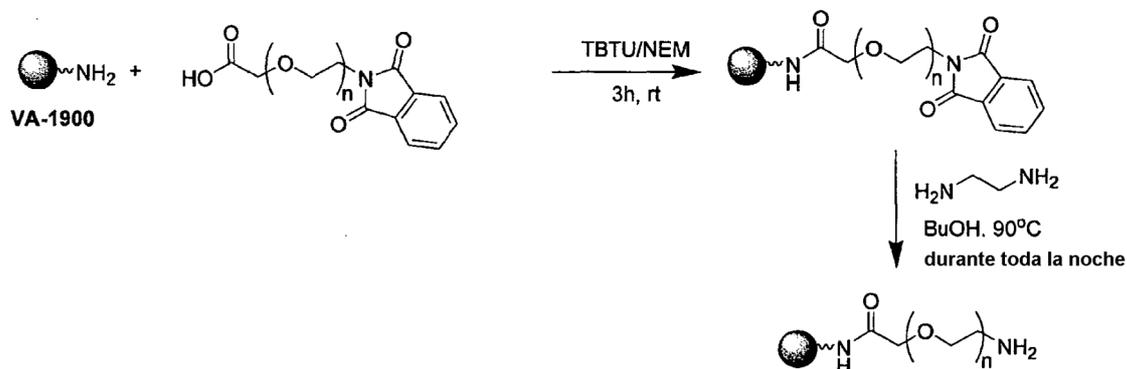
- 25 [0042]



- 30 [0043] Disolver PEG-ftalimida preparada como se describe en el Ejemplo 1 usando el catalizador MEO-3 (1 equiv) en 25 mL de agua/8 mL de conc. de H₂SO₄ y añadir CrO₃ en 5 mL de agua. Agitar la solución durante 16h a temperatura ambiente. Añadir 25 mL de agua a la mezcla reactiva y extraída con DCM (3x). Combinar las capas orgánicas y lavadas con agua (2x) y NaOH (2x) saturado y secar la fracción orgánica sobre Na₂SO₄ y concentrar en vacío.

Ejemplo 3 - Preparación de PEG-amina VA-1900

[0044]



- 5 [0045] La resina VA-1900 (una resina reticulada de acrilamida a base de PEG con una longitud media de cadena de PEG es 1900 Dalton, comercializada por VersaMatrix A/S) (0,017 mmol NH₂) fue lavada con DMF y se añadió a la resina carboxilo-PEG ftalimida preparada como se describe en el ejemplo 7 (10 equiv), TBTU (9,6 equiv) y NEM (13,3 equiv) en DMF y la reacción permitió continuar durante 3h. Filtrar la resina, lavar con DMF, etanol, agua, etanol y butanol. Añadir etilendiamina (5 equiv) a la resina en butanol y mantener la mezcla reactiva a 90°C durante toda la noche. Lavar la resina con butanol, etanol, agua, etanol, DMF y DCM.

- 10 [0046] *Análisis*: La prueba de Kaiser es positiva.

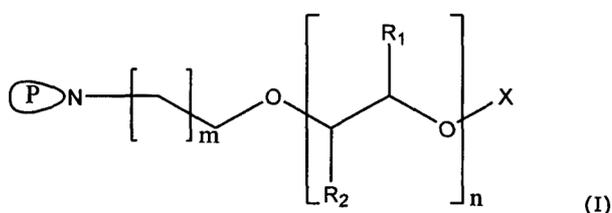
[0047] *Carga*: Fmoc-Gly-OH fue fijada a la resina con método de activación TBTU/NEM. El grupo Fmoc en la resina prepesada fue separado con un 20% de piperidina en DMF y la absorbencia del aducto de piperidina-fulveno fue medida a 290 nm y la carga de amino de la resina, calculada a partir del valor OD. Carga medida = 0,27 mmol/g

REIVINDICACIONES

1. Método para modificar una macromolécula, incluyendo el método los pasos de

(i) suministrar la macromolécula;

5 (ii) proporcionar un compuesto de la fórmula general (I):



donde

N es un grupo amino primario protegido con el grupo protector P, donde el grupo protector es un grupo ftalimido;

10 m es un número entero de 1-12 y n es un número entero de 1-2000;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo consistiendo en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

X es un grupo reactivo seleccionado a partir de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido; y

(iii) permitir al compuesto de la fórmula general (I) reaccionar con la macromolécula para formar injertos en la macromolécula.

15 2. Método según la reivindicación 1, donde la macromolécula es una matriz polimérica.

3. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde m es 1, n es 1-10.

4. Método según la reivindicación 1,

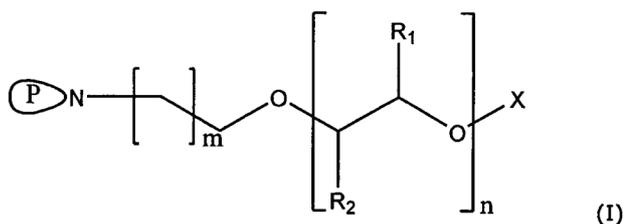
donde

{P}-N es un grupo ftalimido;

20 m es 1 y n es un número entero de 1-100 y

R¹ y R² son ambos hidrógeno.

5. Compuesto de la fórmula general (I):



donde

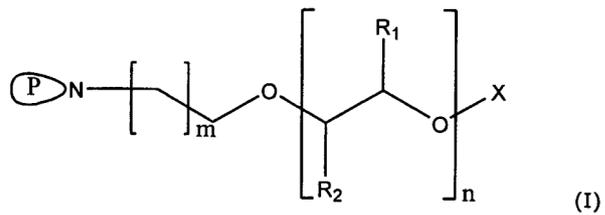
25 {P}-N es un grupo ftalimido;

m es 1 y n es un número entero de 1-100;

R¹ y R² son ambos hidrógeno; y

X se selecciona a partir de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido.

6. Método para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I)



donde {P}-N es un grupo ftalimido, m es un número entero de 1-12, n es un número entero de 1-2000, R¹ y R² son ambos hidrógeno, y X es un grupo reactivo seleccionado a partir de ácidos carboxílicos y cloruros de ácido, incluyendo dicho método los pasos de:

- 5
- (a) proporcionar un α-hidroxi-ω-amino-C₂₋₁₃ alcano N-protegido de ftalimido;
 - (b) reaccionar dicho alcano con óxido de etileno en presencia de un catalizador; y
 - (c) convertir o funcionalizar el grupo terminal OH del producto obtenido en el paso (b).

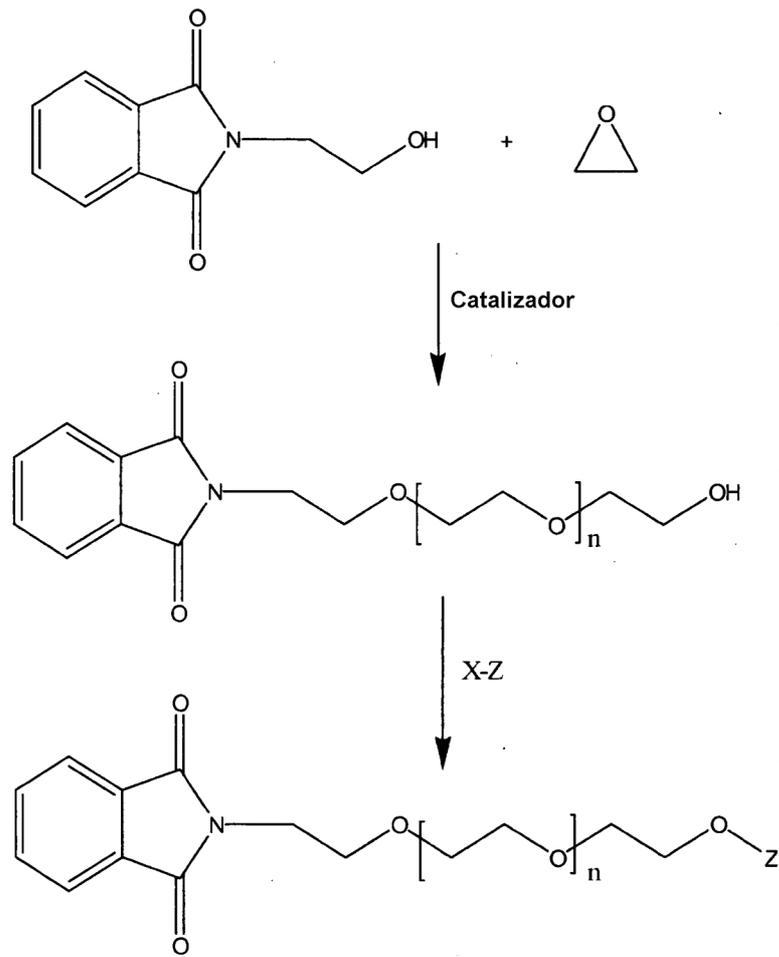


Figura 1