



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 818**

51 Int. Cl.:

C08G 63/06 (2006.01)

C07D 317/36 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

C08G 63/688 (2006.01)

C08G 63/685 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07727728 .3**

96 Fecha de presentación : **03.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2004721**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54

Título: **Nuevos O-carboxi anhídridos (OCA) con función salificable y polímeros obtenidos a partir de dichos OCA.**

30

Prioridad: **03.04.2006 FR 06 02881**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2011

73

Titular/es: **Centre National de la Recherche
Scientifique (CNRS)
3, rue Michel Ange
75016 Paris, FR
Université Paul Sabatier (Toulouse III)**

72

Inventor/es: **Bourissou, Didier;
Thillaye du Boullay, Olivier y
Martin-Vaca, Bianca**

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 365 818 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

Nuevos O-carboxi anhídridos (OCA) con función salificable y polímeros obtenidos a partir de dichos OCA.

5 La presente invención se refiere a unas 1,3-dioxolano-2,4-dionas, denominadas asimismo O-carboxi anhídridos (OCA), que comprenden una función salificable, a un procedimiento de polimerización controlada de dichos OCA y a los poli(α -hidroxi ácidos) obtenidos a partir de dichos OCA.

10 Los poli(α -hidroxi ácidos) son unos poliésteres biodegradables y biocompatibles, particularmente interesantes para la cirugía y la vectorización de medicamentos. En particular, pueden constituir unos biomateriales, por ejemplo útiles como materia prima para la fabricación de prótesis, de implantes o también para ser utilizados como soportes que permiten la liberación de principios activos. La aplicación de los poli(α -hidroxi ácidos) a título de hilos de sutura resorbibles, de sustitutos cutáneos temporales o de fibras textiles es asimismo posible.

15 En el campo de los polímeros biodegradables destinados al campo biomédico, ya sea para la cirugía (hilos de sutura, cirugía ortopédica, etc.) o la vectorización de principios activos, la dificultad está relacionada con el control de las propiedades requeridas para una aplicación dada.

20 Para la concepción de sistemas de direccionamiento *in vivo* de moléculas activas o más precisamente de transporte y de suministro controlados de medicamentos a nivel de las dianas terapéuticas consideradas, es necesario elaborar unos materiales cuyas dimensiones, estructura física y química, permiten al mismo tiempo el paso de las diferentes barreras fisiológicas, la búsqueda y el reconocimiento de la diana y después, su tratamiento o su destrucción. La copolimerización de monómeros biocompatibles que incluyen la estereocopolimerización (copolimerización de entidades enantioméricas) y la modificación química permiten la adaptación de las propiedades de una sustancia macromolecular. (Vert, M.; l'Actualité Chimique, nov.-dic. 2003, p. 20-25).

30 Hasta ahora, los poli(α -hidroxi ácidos) más utilizados son los poli(ácido glicólico) (PGA) y poli(L-ácido láctico) (PLA), que son unos polímeros no sólo biodegradables, es decir escindibles bajo el efecto de la bioquímica del ser vivo, sino también bioasimilables debido a la naturaleza misma de los α -hidroxi ácidos liberados.

35 Los PGA y PLA pueden ser preparados mediante polimerización de los diésteres cíclicos del ácido glicólico (glicolida) o del ácido L-láctico (L-lactida) o mediante policondensación de los hidroxiácidos. La vía más explotada parece ser la copolimerización por apertura de ciclo del glicolida y de las lactidas (L y D) en presencia de 2-etilhexanoato de estaño (Kowalski, A.; Libiszowski, J.; Duda, A.; Penczek, S.; Macromolecules, 2000, 33, 1964).

40 La polimerización o copolimerización por apertura de heterociclos de tipo diésteres de α -hidroxi ácidos se limita a la práctica a los ácidos glicólicos y lácticos, lo que reduce por supuesto las posibilidades de adaptación a las propiedades requeridas y obliga a delicadas copolimerizaciones con otros monómeros cíclicos tales como los N-carboxi anhídridos derivados de aminoácidos (FR 2 838 964).

45 Si la copolimerización y la estereocopolimerización de los PLGA y PLA abren la vía a numerosos compuestos macromoleculares degradables, estos polímeros no están generalmente funcionalizados. Ahora bien, hoy en día, la diversificación de las propiedades y la necesidad de responder a unas especificaciones cada vez más exigentes y específicas requieren la síntesis de polímeros funcionalizados para cubrir un intervalo más amplio de aplicaciones terapéuticas, en particular en farmacología.

50 Las 1,3-dioxolano-2,4-dionas, comúnmente designadas con el término de O-carboxi anhídridos (abreviado OCA), son unos heterociclos de 5 picos muy estudiados en la bibliografía debido a sus numerosas aplicaciones potenciales. Por ejemplo, se utilizan para la modificación química de cadenas laterales de antibióticos (Lilly, Eli & Co; US nº 3.641.021). Su preparación mediante fosgenación de los α -hidroxi ácidos correspondientes se conoce desde hace mucho tiempo, en particular a partir de las investigaciones de W.H. Davies (J. Chem. Soc, 1951, 1357-1359).

55 Todos los ensayos de polimerización realizados sobre los OCA, en particular sobre la 5-metil-1,3-dioxolano-2,4-diona (derivada del ácido láctico), han llevado de manera aleatoria a unos oligómeros (masas molares M_n inferiores a 3.000 g/mol) tal como lo muestran bien las investigaciones de H. R. Kricheldorf y J.M. Jonté (Polym. Bulletin, 1983, 9, 276-281). A pesar de varios catalizadores básicos ensayados (piridina, trietilamina, t-butilato de potasio, titanato de tetrabutilo), los autores citados anteriormente han sintetizado solamente unos polímeros de masa molar inferior a 3.000 g/mol.

60 La publicación de Smith, J; Tighe, J.; Makromol. Chem, 1981, 182, 313, describe la polimerización de la 5-fenil-1,3-dioxolano-2,4-diona en presencia de una piridina o de una piridina sustituida. El procedimiento descrito conduce a la formación de un polímero que tiene una masa molar media en número comprendida entre 2.100 y 3.940 g/mol; estando el índice de polidispersidad comprendido entre 1,2 y 1,3. A la vista de los resultados, los autores de esta publicación han observado que la masa molar del polímero obtenido es independiente de la concentración inicial en piridina.

65

En función de la aplicación deseada de los poli(α -hidroxiácidos), se desea poder controlar la masa molar del polímero sintetizado.

5 Así, para unas aplicaciones biomédicas como soportes que permiten la liberación de principios activos, es preferible poder adaptar la masa molar del polímero al tipo de aplicación terapéutica prevista: por ejemplo, unas masas de 500 a 5.000 para unas preparaciones inyectables, unas masas de 50.000 a 100.000 para unos parches. Para unas aplicaciones biomédicas, tales como hilos de sutura resorbibles o sustitutos cutáneos temporales, es preferible que los polímeros tengan una masa molar superior a 15.000 g/mol.

10 Es asimismo importante poder funcionalizar estos polímeros con unas cadenas laterales salificables. En particular, la presencia de cadenas funcionalizadas derivadas de los aminoácidos naturales permite imitar los poliamino ácidos (o las proteínas) naturales y mejorar así la asimilación y la biocompatibilidad de estos compuestos. Se han descrito algunos polímeros que comprenden unas cadenas carboxiladas o hidroxiladas protegidas o no procedentes de la
15 polimerización de las lactidas. Los polímeros más próximos estructuralmente de OCA funcionalizados por un grupo salificable son los poli-p-malatos descritos por Ouchi y Fujino (Makromol. Chem. 1989, 190, 1523). Sin embargo, el monómero málico dibenciléster se obtiene sólo con un rendimiento de 14% y la conversión durante su homopolimerización es como máximo de 15% después sin embargo de 10 horas de calentamiento a 200°C. Además, la polimerización de las lactidas necesita generalmente la utilización de catalizadores con estaño cuya toxicidad es bien conocida.

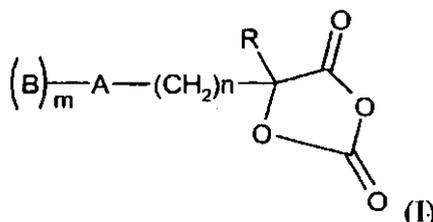
Ya se ha descrito un OCA con cadena lateral funcionalizada por un ácido (Al-Mesfer *et al.*, Biomaterials (1987), 8 (5), 353-359). Se trata del OCA del ácido tartrónico. Sin embargo, los ensayos de preparación de OCA a partir de otros ácidos tales como el ácido málico han resultado negativos y han llevado exclusivamente a la obtención del
25 anhídrido málico. Además, la síntesis descrita se puede utilizar sólo para el ácido tartrónico, para el cual no se conoce ningún anhídrido correspondiente, lo cual favorece la síntesis del OCA correspondiente.

Por último, se debe observar que la polimerización de OCA del ácido tartrónico es muy rápida e incluso demasiado rápida para ser comparada a la de los OCA no funcionales, lo cual excluye la posibilidad de prever unas copolimerizaciones. La función ácida de OCA del ácido tartrónico es muy parecida a la cadena polimérica y este OCA difiere por lo tanto de los descubiertos por los presentes inventores. Además, este documento no utiliza el procedimiento de polimerización según la presente invención y no permite por lo tanto controlar la polimerización de los α -hidroxiácidos.

35 Por consiguiente, uno de los objetivos de la invención es suministrar nuevos OCA funcionalizados por una función salificable y un procedimiento de síntesis de poli(α -hidroxiácidos) a partir de estos OCA, que permita obtener unos productos terminados, es decir unos polímeros que comprenden esta función salificable, de masa molar en número, Mn, controlable. Estos nuevos OCA pueden fácilmente ser copolimerizados con unos OCA no funcionalizados conocidos.

40 Los inventores han descubierto nuevos OCA funcionalizados y un nuevo sistema catalítico que permite la preparación de poliésteres de α -hidroxiácidos mediante polimerización controlada de OCA funcionalizados. La invención proporciona una alternativa técnica más general al procedimiento clásico de fabricación de estos polímeros mediante la apertura de ciclo de los diésteres cíclicos de seis picos.

45 La invención tiene por objeto un OCA de fórmula general I siguiente:



50 en la que

- n es un número entero comprendido entre 1 y 10, ventajosamente entre 1 y 6, de manera ventajosa entre 1 y 4, de manera todavía más ventajosa entre 2 y 4;

55 - A representa un heteroátomo seleccionado de entre O, N y S o un radical -COO o un radical -NH;

- B representa un grupo protector de A;
 - m tiene el valor de 1 ó 2;
 - 5 - R representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por:
 - * el hidrógeno,
 - * un radical $(\text{CH}_2)_n\text{-A-(B)}_m$ en el que n, m, A y B son tal como se han definido anteriormente,
 - * los radicales alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, lineales o ramificados, saturados o insaturados,
 - 10 * los radicales aralquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{20}$,
 - * los radicales cicloalquilo, simples o fusionados, de $\text{C}_3\text{-C}_{14}$,
 - * los radicales heterocicloalquilo, simples o fusionados, de $\text{C}_2\text{-C}_{14}$,
 - * los radicales aromáticos, simples o fusionados, de $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, y
 - * los radicales heteroaromáticos, simples o fusionados de $\text{C}_3\text{-C}_{14}$
- 15 o sus sales de adición, sus isómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, o sus mezclas.

El radical R representa ventajosamente un radical seleccionado de entre el grupo constituido por el hidrógeno, los radicales alquilo, lineales o ramificados, saturados o insaturados, de $\text{C}_1\text{-C}_6$, los radicales (hetero)cicloalquilo de 5 ó 6 cadenas y los radicales (hetero)aromáticos de 5 ó 6 cadenas. El radical R representa todavía más ventajosamente un átomo de hidrógeno.

En el sentido de la presente invención, se entiende por "grupo protector de A" cualquier grupo que protege la función AH contra las reacciones indeseables durante la polimerización de los OCA.

25 La expresión "grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo (en este caso el sitio A) en un compuesto multifuncional de tal manera que una reacción química puede ser efectuada selectivamente a nivel de otro sitio reactivo no protegido en el significado clásicamente asociado a éste en química de síntesis.

30 En el caso en el que A representa un átomo de oxígeno o un grupo $-\text{COO}$, el grupo protector de A es un grupo O-protector. En este caso, m tiene como valor 1.

35 Mediante la expresión "grupo O-protector" se entiende en el sentido de la presente invención cualquier sustituyente que protege el grupo hidroxilo o carboxilo, es decir un átomo de oxígeno reactivo, contra las reacciones indeseables durante la polimerización de los OCA tales como los grupos O-protectores descritos en Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos O-protectores comprenden los éteres o los ésteres de metilo o de alquilo sustituidos o no, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoxietilo, 40 2-(trimetilsilil)etoximetilo, t-butilo, bencilo y trifenilmetilo, los éteres de bencilo (sustituidos o no), los tetrahidropirano éteres, los éteres de alilo, los etilo éteres sustituidos, por ejemplo 2,2,2-tricloroetilo, los éteres de heterociclo; y los ésteres preparados mediante la reacción del grupo hidroxilo con un ácido carboxílico por ejemplo, los ésteres de terc-butilo, de bencilo o de metilo, los carbonatos, en particular el carbonato de bencilo o de halogenoalquilo, el acetato, el propionato, el benzoato, y similares. Ventajosamente, se trata del grupo bencilo.

45 En el caso en el que A representa un grupo NH o el heteroátomo N, el grupo protector de A es un grupo N-protector. En este caso, m tiene el valor de 1 ó 2.

50 Mediante la expresión "grupo N-protector", se entiende en el sentido de la presente invención cualquier sustituyente que protege el grupo NH_2 contra las reacciones indeseables durante la polimerización de los OCA tales como los grupos N-protectores descritos en Green, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos N-protectores comprenden los carbamatos, las amidas, los derivados n-alquilados, los derivados amino acetal, los derivados N-bencilados, los derivados imina, los derivados enamina y los derivados N-heteroátomos. En particular, el grupo N-protector comprende el formilo, el acetilo, el benzoilo, el pivaloilo, el fenilsulfonilo, el bencilo (Bn), el t-butiloxicarbonilo (BOC), el benciloxicarbonilo (Cbz), el p-metoxibencilcarbonilo, el p-nitrobencil-oxicarbonilo, el tricloroetoxicarbonilo (TROC), el aliloxicarbonilo (Alloc), el 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), el trifluoroacetilo, los carbamatos de bencilo (sustituidos o no), y similares. Es ventajoso utilizar BOC o Cbz como grupo N-protector debido a la facilidad relativa de eliminación, por ejemplo mediante unos ácidos moderados en el caso de BOC, por ejemplo el ácido trifluoroacético o el ácido clorhídrico en el acetato de etilo, o mediante una hidrogenación catalítica en el caso de Cbz. Ventajosamente, se trata del grupo Cbz.

60 En el caso en el que A representa un átomo de azufre, el grupo protector de A es un grupo S-protector. En este caso, m tiene el valor de 1.

65 Mediante la expresión "grupo S-protector" se entiende en el sentido de la presente invención cualquier sustituyente

que protege el grupo tiol contra las reacciones indeseables durante la polimerización de los OCA tales como los grupos S-protectores descritos en Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)). Los grupos S-protectores comprenden los éteres de bencilo (sustituídos o no), por ejemplo el p-metoxibencilo o el p-nitrobencilo, los éteres de trillilo, los tioacetatos, y los tioéteres.

En la presente invención, se entiende designar por "isómeros" unos compuestos que tienen unas fórmulas moleculares idénticas pero que difieren por la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio son designados mediante "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son unas imágenes en un espejo entre sí son designados mediante "diaestereoisómeros" y los estereoisómeros que son unas imágenes en un espejo no superponibles son designados mediante "enantiómeros", o a veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

El "isómero quiral" significa un compuesto con un centro quiral. Comprende dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir en forma de enantiómero individual o bien en forma de mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene unas cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se designa mediante "mezcla racémica".

En la presente invención, se entiende designar mediante "sales de adición" de un compuesto unas sales de este compuesto formado de la manera siguiente:

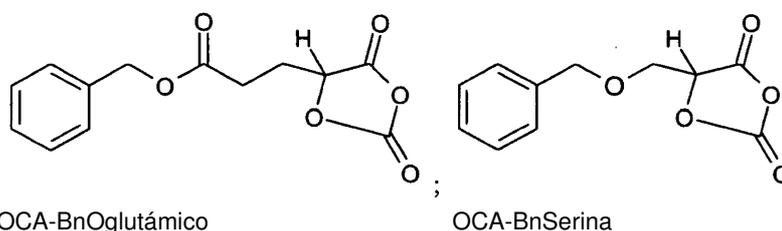
(1) las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con unos ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido camforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etano-sulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tártrico, el ácido tártrico, el ácido p-tolueno-sulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético, y similares; o

(2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental o bien está sustituido por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas ventajosas comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina, y similares. Las bases inorgánicas ventajosas comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

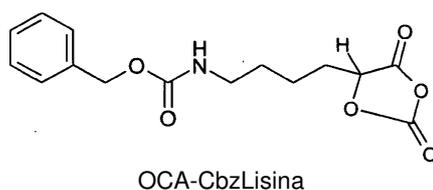
Las sales de adición preferidas son las sales formadas a partir de ácido clorhídrico, de ácido trifluoroacético, de ácido dibenzoil-L-tártrico y de ácido fosfórico.

Ventajosamente, el OCA según la presente invención es tal como en la fórmula (1), en la que B representa un grupo benciloxicarbonilo y A representa NH, o B representa un grupo bencilo y A representa O o un grupo -COO.

De manera ventajosa, el OCA según la presente invención se selecciona de entre:

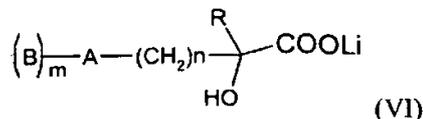


y



Los OCA según la presente invención pueden ser obtenidos mediante fosgenación del α -hidroxiácido correspondiente, según unos procedimientos de síntesis conocidos por el experto en la materia.

Según una primera variante, los OCA se obtienen mediante fosgenación de la sal de litio del α -hidroxiácido de fórmula (VI) siguiente:



5

en la que n, A, B, m y R son tal como se han definido en la fórmula general (I),

10 mediante reacción con un agente de fosgenación, sin adición de una base amina terciaria, en presencia de un disolvente orgánico no reactivo con el agente de fosgenación y a una temperatura comprendida entre -20°C y +40°C, ventajosamente entre -5°C y +30°C, de manera ventajosa entre -20°C y -5°C.

Al contrario de los procedimientos descritos en la técnica anterior, la presencia de una base amina terciaria de tipo N-metilmorfolina para atrapar el ácido clorhídrico es inútil en el procedimiento según esta variante.

15

Así, en el marco del procedimiento según esta variante, sólo son necesarios el agente de fosgenación, el compuesto de fórmula (VI) y el disolvente para obtener el OCA deseado.

20

Según una segunda variante, los OCA se obtienen por fosgenación del α -hidroxiácido correspondiente, o de una de sus sales, en presencia de una base inorgánica amina terciaria, que puede eventualmente estar soportada (sobre poliestireno por ejemplo).

La base orgánica amina terciaria es preferentemente la diisopropiletilamina.

25

Las siguientes características del procedimiento de síntesis de los OCA, se refieren tanto a la primera variante del procedimiento como a la segunda variante del procedimiento. Ventajosamente, el agente de fosgenación se selecciona de entre el fosgeno, el difosgeno o el trifosgeno, ventajosamente el fosgeno. De manera ventajosa, las cantidades de agente de fosgenación y de compuestos de fórmula (VI) son equimolares, o de manera menos ventajosa el agente de fosgenación está presente con un ligero exceso con respecto al compuesto de fórmula (VI), no superando este exceso 10 a 50% del compuesto de fórmula (VI).

30

De manera ventajosa, el disolvente se selecciona de entre los éteres tales como el éter dietílico o el THF, los hidrocarburos aromáticos tales como el tolueno y los ésteres tales como el formiato de metilo. De manera aún más ventajosa, se trata del THF o del éter dietílico.

35

Ventajosamente, el tiempo de reacción es inferior a 20 h, de manera ventajosa está comprendido entre 2 h y 6 h.

Los compuestos de fórmula (VI) se obtienen fácilmente a partir de los aminoácidos correspondientes mediante unos métodos bien conocidos por el experto en la materia.

40

La presente invención tiene además por objeto la utilización de un OCA de fórmula general (I) según la presente invención para la preparación de un poli(α -hidroxiácido).

La presente invención tiene además por objeto un procedimiento de preparación de poli(α -hidroxiácido) que comprende las etapas siguientes:

45

i) polimerizar de manera controlada unos monómeros de OCA de fórmula (I) según la presente invención en un disolvente orgánico, ventajosamente anhidro, a una temperatura comprendida entre -20°C y 200°C, ventajosamente entre 0 y 100°C, todavía más ventajosamente entre 20 y 50°C, en presencia de un sistema catalítico que comprende una base, siendo dicha base un heterociclo aromático de 5 ó 6 cadenas que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno endocíclico, con la condición de que cuando la base se utiliza sola en el sistema catalítico, ésta no representa la piridina, la 2-metilpiridina, la 2,6-dimetilpiridina o la 2-metoxipiridina; y después

50

55 ii) llegado el caso, purificar el polímero obtenido en la etapa i);

iii) recuperar el polímero obtenido en la etapa i) o ii);

60 iv) eventualmente proteger el grupo OH terminal del polímero obtenido en la etapa iii) con un grupo O-protector diferente de B;

v) eventualmente, desproteger el o los grupo(s) A del polímero obtenido en la etapa iv) con el fin de obtener el o los grupo(s) AH;

5 vi) eventualmente desproteger el grupo OH terminal del polímero obtenido en la etapa v).

El término "desprotección" o "desproteger" significa el procedimiento mediante el cual un grupo protector se elimina después de que haya terminado una reacción selectiva sobre un grupo no protegido. Ciertos grupos protectores pueden ser preferidos con respecto a otros debido a su comodidad o su facilidad relativa de eliminación. Los agentes reactivos desprotectores para unos grupos hidroxilo o carboxilo protegidos comprenden los carbonatos de potasio o de sodio, el hidróxido de litio en unas disoluciones alcohólicas, el zinc en metanol, el ácido acético, el ácido trifluoroacético, los catalizadores de paladio, el hidrógeno en presencia de catalizadores de paladio, el ácido clorhídrico o sulfúrico, la sosa y las bases orgánicas (por ejemplo la piperidina para retirar el grupo Fmoc), o el tribromuro de boro, y similares.

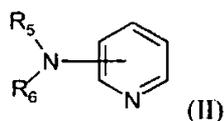
15 Según una característica esencial de la invención, la reacción de polimerización de la etapa i) se lleva a cabo de manera controlada, es decir que la masa molar, en número o en peso, del polímero obtenido al final de la reacción de síntesis puede ser determinada previamente ajustando la cantidad molar introducida de sistema catalítico con respecto a la cantidad molar inicial de monómero, es decir ajustando la relación molar inicial de monómero/(sistema catalítico). En efecto, los inventores han descubierto que la masa molar, en número o en peso, del polímero obtenido es una función casi lineal de la relación molar inicial de monómero/(sistema catalítico), dependiendo el coeficiente director del disolvente en el que se desarrolla la reacción (efecto disolvente). Se puede sintetizar así fácilmente unos polímeros de masa molar en número superior a 3.000 g/mol introduciendo la cantidad molar necesaria de sistema catalítico, con respecto a la cantidad molar inicial de monómero.

25 Cuanto más se desea obtener un polímero de masa molecular elevada, más elevada deberá ser la relación molar inicial de monómero/(sistema catalítico), es decir que la cantidad molar introducida de sistema catalítico debe ser baja con respecto a la cantidad molar inicial de monómero.

30 Según una variante ventajosa de la invención, el procedimiento de polimerización se caracteriza porque la relación molar de monómero/(sistema catalítico) es superior a 10, ventajosamente está comprendida entre 20 y 1.000, todavía más ventajosamente está comprendida entre 50 y 1.000, y aún más ventajosamente está comprendida entre 120 y 1.000, todavía más ventajosamente está comprendido entre 200 y 1.000.

35 La base presente en el sistema catalítico según la invención es ventajosamente un heterociclo aromático de 5 ó 6 cadenas que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno endocíclico conjugado con otro átomo de nitrógeno endo o exocíclico.

40 Según una variante de la invención, dicha base es una amino-piridina de fórmula (II)

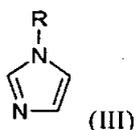


45 en la que R₅ y R₆ representan independientemente entre sí un radical alilo de C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o R₅ y R₆ forman juntos un heterocicloalquilo de 5 ó 6 cadenas, estando el grupo -NR₅R₆ en la posición 2 ó 4.

El núcleo de las piridinas puede ser sustituido asimismo por uno o más radicales alquilos de C₁-C₆.

50 En particular, dicha base es la 4-dimetilamino-piridina (DMAP).

Según otra variante de la invención, dicha base es ventajosamente un imidazol de fórmula (III)



55 en la que R representa un radical alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado.

El núcleo imidazol puede ser sustituido asimismo con uno o más radicales alquilo de C₁-C₆.

En particular, dicha base es el N-metil-imidazol.

5 Según una variante ventajosa de la invención, el sistema catalítico según la invención comprende únicamente una base. En este caso, el radical Z, en la fórmula semi desarrollada del polímero, representa el átomo de hidrógeno y X representa el átomo de oxígeno.

10 La relación molar inicial monómero/base es ventajosamente superior a 10, aún más ventajosamente está comprendida entre 20 y 1.000, todavía más ventajosamente está comprendida entre 50 y 1.000, aún más ventajosamente está comprendida entre 120 y 1.000, todavía más ventajosamente está comprendida entre 200 y 1.000.

Según otra variante ventajosa de la invención, el sistema catalítico comprende además un agente reactivo prótico.

15 En el sentido de la presente invención, se entiende mediante la expresión "agente reactivo prótico" cualquier agente reactivo que comprende unos átomos de hidrógeno susceptibles de ser liberados en forma de protones.

20 El agente reactivo permite, gracias a la liberación de por lo menos un protón, iniciar la reacción de polimerización. Una vez iniciada la reacción de polimerización, ésta se autoalimenta gracias a la función alcohol del oligómero así formado.

La reacción de polimerización hasta la etapa i) puede entonces escribirse:



25 representando Z el resto del agente reactivo prótico y representando X un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por N, O y S.

30 En el marco de la presente invención, el agente reactivo prótico se selecciona ventajosamente de entre el grupo constituido por el agua, los alcoholes, las aminas primarias y secundarias, los tioles y los polímeros con funcionalidad alcohol, amino o tiol.

35 En el marco de la presente invención, cualquier alcohol, primario, secundario o terciario, puede ser utilizado como agente reactivo prótico. Por ejemplo, se puede utilizar el etanol, el pentanol, la Boc-etanolamina, el alcohol neopentílico o unos alcoholes de estructura más compleja. Asimismo, cualquier amina primaria o secundaria puede ser utilizada en el marco de la presente invención. Por ejemplo, se puede citar la bencilamina, la hexilamina, la oleilamina, la etanolamina, los aminoácidos básicos tales como la lisina o los péptidos C-protectidos o unas aminas de estructura más compleja. Se puede utilizar asimismo cualquier tiol como agente reactivo prótico. Por ejemplo, se puede utilizar el benciltiol, y los derivados de la cisteína.

40 En el marco de la presente invención, la expresión "polímeros con funcionalidad alcohol, amino o tiol" designa todos los polímeros portadores de sustituyentes que comprenden por lo menos una función reactiva seleccionada de entre el grupo constituido por las funciones -OH, -NH₂ y -SH.

45 El agente reactivo prótico se selecciona ventajosamente de entre el grupo constituido por el agua, los alcoholes alifáticos de C₁-C₁₂, los poli(ácido glicólico), los poli(ácido láctico), y sus copolímeros.

50 Según una variante ventajosa de la invención, el agente reactivo prótico se selecciona de entre el grupo constituido por los poli(ácido glicólico), los poli(ácido láctico), y sus copolímeros. Se obtienen entonces unos copolímeros bloques (lactida y/o glicolida)-OCA.

55 El agente reactivo prótico, presente en el sistema catalítico, permite un mejor control del índice de polidispersidad (I_p) (dispersión en masa alrededor de la masa media), que es más próxima de 1, y favorece asimismo el control de la masa del polímero.

Durante la etapa i), el disolvente se selecciona ventajosamente de entre el grupo constituido por los disolventes

alifáticos clorados, los éteres, los éteres cíclicos, los aromáticos, las amidas o los lactamos (por ejemplo la N-metilpirrolidona).

5 El polímero obtenido tras la etapa i) puede, llegado el caso, ser purificado durante la etapa ii) y después, el polímero se recupera durante la etapa iii).

10 Estas operaciones de purificación y de recuperación del polímero se realizan de manera clásica, por ejemplo mediante la eliminación del disolvente, mediante evaporación a presión reducida o mediante concentración o no del medio de reacción, seguida de una precipitación por adición de un no disolvente tal como un alcano de C₁-C₆ o mediante lavado bifásico.

Las etapas iv) a vi) permiten la escisión de los grupos protectores de las funciones salificables (A-(B)_m) con el fin de obtener un polímero cuyas funciones salificables ya no están protegidas (AH).

15 En particular, con el fin de desproteger estas funciones salificables (etapa v), conviene ventajosamente proteger antes la función hidroxilo terminal del polímero obtenido en la etapa iii) (etapa iv). Esta protección debe ser efectuada con un grupo O-protector diferente de B, ventajosamente con un acetilo. Esta etapa de protección se realiza por lo tanto mediante unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

20 Según el grupo protector B utilizado, la etapa v) se realiza mediante unos métodos bien conocidos por el experto en la materia. Así, en el caso en el que B representa el grupo Bn, la desprotección se puede realizar mediante hidrogenación catalítica del polímero obtenido en la etapa iv), ventajosamente en presencia del catalizador Pd/C a 10%.

25 La etapa facultativa vi) permite recuperar un polímero cuya función terminal OH ya no está protegida. Esta se realiza mediante unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

30 La presente invención se refiere por lo tanto a los polímeros poli(α -hidroxiácido) obtenidos mediante el procedimiento según la presente invención.

Se obtienen así unos polímeros y unos materiales que poseen las características dimensionales, mecánicas, químicas, bioquímicas y biológicas requeridas para todas las aplicaciones previstas de los poliésteres derivados de los α -hidroxiácidos:

35 - implantes, odontología, endoprótesis, cirugía ortopédica,
- sistemas de direccionamiento *in vivo* de moléculas activas, es decir de transporte y de suministro controlados de principios activos a nivel de las dianas biológicas seleccionadas, ya sea en el campo médico como cosmético.

40 La invención permite resolver de manera eficaz los problemas planteados por la realización obligada del método de la técnica anterior.

45 - posibilidad de polimerizar y copolimerizar un gran número de α -hidroxiácidos que comprenden unos grupos funcionales convenientemente protegidos.

- aumentación y armonización de las velocidades de polimerización, lo cual se busca, no sólo por cuestiones de coste, sino también para preparar unos copolímeros "estadísticos" o "bloques".

50 - acceso a unos polímeros "a medida", es decir que poseen las características físicas y las estructuras químicas deseadas y cuyos grupos colgantes son salificables.

55 Los polímeros obtenidos mediante el procedimiento según la invención tienen ventajosamente un índice de polidispersidad comprendido entre 1 y 2, más ventajosamente comprendido entre 1 y 1,5 y aún más ventajosamente comprendido entre 1 y 1,4. Los polímeros obtenidos mediante el procedimiento según la invención tienen por lo tanto una curva de distribución de las masas molares estrecha, estando las masas molares por lo tanto poco dispersadas. Cuanto más próximo a 1 es el índice de polidispersidad, más importante es el número de macromoléculas formadas que tienen la misma masa molar.

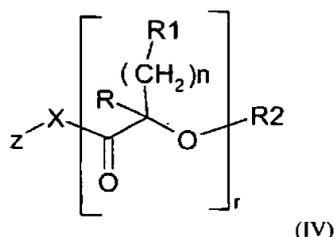
60 En el caso de utilización de polímeros obtenidos mediante el procedimiento según la invención en unos sistemas de direccionamiento *in vivo* de moléculas activas, es particularmente ventajoso que estos polímeros tengan un índice de polidispersidad próximo a 1.

65 Un índice de polidispersidad próximo a 1 confirma el carácter "vivo" de la polimerización, es decir la ausencia de reacciones secundarias y la buena definición de los polímeros que comprenden unas terminaciones activas. La estrechez de la distribución molecular puede permitir además ajustar más precisamente la composición en masa de la preparación medicamentosa en función de la diana deseada y de los mecanismos biológicos implicados. Por

ejemplo, en las preparaciones inyectables, es preferible que las moléculas sean del mismo tamaño, en particular para facilitar el paso en los capilares. Por último, desde un punto de vista reglamentario, es más fácil homologar por parte de las agencias de medicamentos unos principios activos monomoleculares.

5 Según una variante de la invención, los polímeros obtenidos mediante el procedimiento según la invención tienen ventajosamente una masa molar media en número superior a 1.000 g/mol, todavía más ventajosamente superior a 2.000 g/mol.

10 La presente invención se refiere asimismo a nuevos polímeros, susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento según la invención, de fórmula (IV)



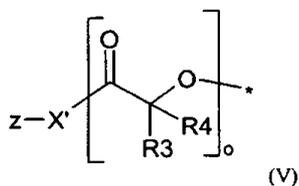
en la que

- 15 * n y R tienen el mismo significado que para el OCA de fórmula (I);
- * R1 representa el grupo -A-(B)m o el grupo -A-H-, en los que A, B y m tienen la misma definición que para el OCA de fórmula (I);
- 20 * R2 representa un grupo O-protector diferente de B o un átomo de hidrógeno;
- * X representa un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo constituido por O, N y S, ventajosamente O, o un polímero seleccionado de entre el grupo constituido por los poli(ácido glicólico), los poli(ácido láctico), y sus copolímeros, siendo dicho polímero terminado por un radical -X' en el que X' representa un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por O, N y S, ventajosamente O;
- 25 * Z representa un radical alquilo de C₁-C₁₂, lineal o ramificado, saturado o insaturado;
- 30 * r es superior o igual a 1.

r está ventajosamente comprendido entre 1 y 500, todavía más ventajosamente comprendido entre 1 y 400, aún más ventajosamente comprendido entre 11 y 350.

35 Según una variante ventajosa de la invención, en la fórmula (IV), X representa el heteroátomo O, y Z representa un radical alquilo de C₁-C₆.

Según otra variante ventajosa de la invención, en la fórmula (IV), -X-Z representa un radical de fórmula (V)



40 en la que o es superior o igual a 1, R3 y R4 representan H o un radical alquilo de C₁-C₆, ventajosamente CH₃, cicloalquilo de C₃-C₆ o aril-(alquilo de C₁-C₆, X' representa un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por O, N y S, ventajosamente O, y Z representa un radical alquilo de C₁-C₁₂, lineal o ramificado, saturado o insaturado. Ventajosamente, X' representa el heteroátomo O, y Z representa un radical alquilo de C₁-C₆.

Los polímeros de fórmula (IV) tienen ventajosamente un índice de polidispersidad comprendido entre 1 y 2, más ventajosamente comprendido entre 1 y 1,5 y aún más ventajosamente comprendido entre 1 y 1,4.

50 Según una variante de la invención, los polímeros de fórmula (IV) tienen ventajosamente una masa molar media en

número superior a 1.000 g/mol, todavía más ventajosamente superior a 2.000 g/mol.

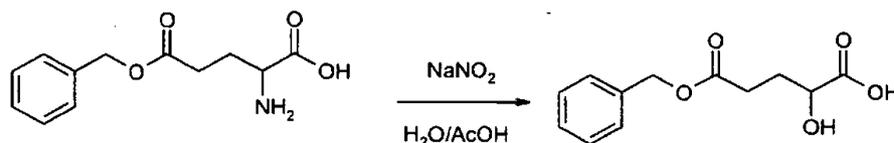
La presente invención se refiere por último a la utilización de los polímeros susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento según la invención para la vectorización de principios activos y para la fabricación de biomateriales.

5 Los ejemplos siguientes permiten ilustrar la invención y no son limitativos, Salvo que se indique lo contrario, en los ejemplos siguientes:

- 10 - el pentanol y el THF utilizados han sido destilados sobre sodio. El DCM ha sido destilado sobre P_2O_5 . LA DMAP ha sido recristalizada en el tolueno; el Lac-OCA se recristaliza en éter etílico y después se sublima. El BnGlu-OCA se recristaliza en una mezcla iPr_2O/Et_2O 2/1.
- 15 - las masas medias en número (M_n) y en peso (M_w) han sido determinadas mediante GPC en THF (bomba Waters 600; detector por índice de refracción Waters 2410; columna Waters Styragel HR1). Se han utilizado unos patrones de poliestireno de bajo índice de polidispersidad para establecer la curva de intervalo;
- los espectros de RMN 1H son registrados en el $CDCl_3$ (espectrómetro Bruker a 300 MHz).

20 Ejemplo 1: Síntesis de BnOGlu-OCA

Síntesis del ácido γ -bencil-2-hidroxi-glutámico: (Deechongkit, S. et al., *Org. Lett* 2004, 6, 497-500; Civitello, E. R. et al., *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3775-3782)



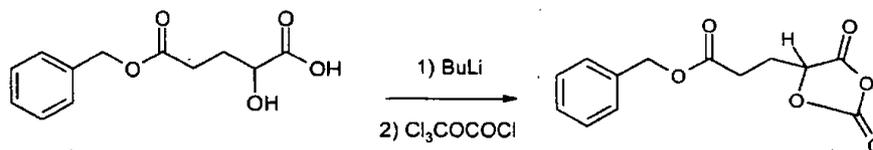
25 Añadir en 30 minutos a $0^\circ C$ 10 ml de disolución de $NaNO_2$ 2M (20,0 mmoles) a una suspensión de L-BnOGlu (2,37 g; 10,0 mmoles) en 100 ml de una mezcla de $H_2O/AcOH$ 8/2. Agitar durante 4 h a temperatura ambiente, el medio de reacción es entonces homogéneo. Añadir 100 ml de agua y extraer con AcOEt (3 x 50 ml). Lavar con salmuera y después secar sobre sulfato de sodio. Evaporar el disolvente para obtener 2,70 g de aceite viscoso. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (100 g de sílice). Eluyente: DCM 95/MeOH 4,5/AcOH 0,5. Recuperar un aceite ligeramente coloreado (1,38 g, 58%).

30 RMN 1H ($CDCl_3$ - 300 MHz): 7,35 (m, 5H); 5,13 (s, 2H); 4,31 (dd, 1H, $J_{HH} = 7,6$ y 3,9 Hz); 2,6 (m, 2H); 2,0-2,3 (m, 2H).

35 RMN ^{13}C ($CDCl_3$ -75 MHz): 171,2; 166,6; 147,9; 135,2; 128,7-128,2; 78,0; 67,1; 28,4; 26,0.

Síntesis de OCA-glutámico:

40 Protocolo nº 1:



45 A una disolución de hidroxiácido (4,20 mmoles; 1,0 g) en éter dietílico anhidro se añade en 15 minutos y a $-30^\circ C$ una disolución de BuLi (4,20 mmoles). El medio de reacción se vuelve rápidamente heterogéneo. Agitar durante 1 hora a $-20^\circ C$. Añadir a $-20^\circ C$ el difosgeno (4,2' mmoles; 0,50 ml) a la suspensión de sal de litio. Agitar el medio de reacción durante 2,5 horas a $-20^\circ C$ y después controlar mediante RMN 1H . Las sales de litio insolubles son eliminadas mediante filtración bajo atmósfera inerte y se aclaran con 10 ml de éter dietílico anhidro. Los disolventes son eliminados bajo presión reducida y el aceite obtenido se aclara con pentano (2 x 10 ml). El residuo oleoso se tritura en éter diisopropílico. El producto esperado cristaliza en el medio en forma de cristales blancos (0,41 g, 37%).

Protocolo nº 2:

55 Añadir a $0^\circ C$ la diisopropiletilamina (6,30 mmoles; 1,10 ml) a una disolución de hidroxiácido (6,30 mmoles; 1,50 g) en THF anhidro. Agitar el medio de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Añadir a $0^\circ C$ el difosgeno

(6,30 mmoles; 0,76 ml) a la disolución anterior. Agitar el medio de reacción durante 1 hora a 0°C y después 3 horas a temperatura ambiente. Evaporar el THF. Lavar el aceite obtenido con pentano (2 x 15 ml). Recoger el residuo oleoso con éter dietílico y eliminar los insolubles. Evaporar el éter dietílico bajo presión reducida para obtener un aceite que se cristaliza (0,99 g, 59%).

5

Protocolo nº 3:

Añadir a 0°C el difosgeno (3,0 mmoles, 0,36 ml) a una suspensión de sal de dicitclohexilamina del hidroxiaácido (3,0 mmoles, 1,26 g) y de diisopropiletilamina injertada sobre poliestireno (1,0 g, 3,0 mmoles) en 20 ml de éter dietílico anhidro. Agitar el medio de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Filtrar la resina, aclarar mediante 15 ml de éter dietílico anhidro. Reunir las fases eterificadas y después evaporar el disolvente. Lavar el aceite obtenido con pentano (2x10 ml). Secar el producto bajo presión reducida para obtener un aceite que se cristaliza en el congelador (0,53 g, 67%).

15 RMN ¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 2,44-2,22 (m, 2H); 2,63 (t, 2H, J_{HH} = 6,7 Hz); 5,14 (s, 2H); 5,21 (dd, 1H, J_{HH} = 7,8 y 5,4 Hz); 7,36 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃ - 75 MHz): 26,0; 28,3; 67,1; 78,0; 128,2-128,7; 135,2; 147,9; 166,6; 171,2.

20 Punto de fusión: 59-60°C

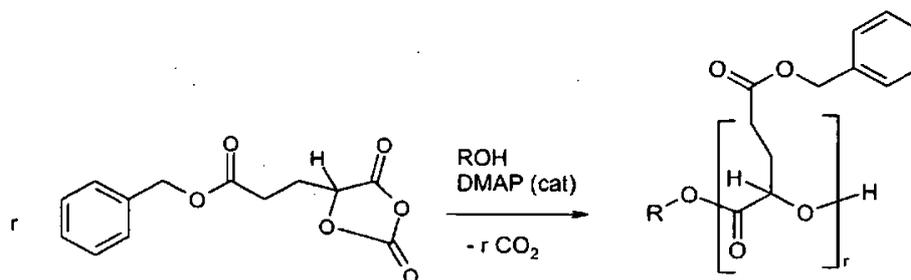
IR(KBr): 1891; 1805; 1740

MS (IE) : 264; 236; 210; 174; 108; 91; 65. (M = 264,23)

25

Ejemplo 2: Polimerización de BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1

Homopolimerización:



30

- poli(BnGlu)₂₀

En un tubo de schlenk previamente secado al vacío, poner en disolución el BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1 (1,58 mmoles, 370 mg) en 5 ml de DCM. Añadir bajo agitación y a temperatura ambiente el n-pentanol (0,079 mmoles, 9 µl) y después la DMAP (0,079 mmoles, 10 mg). Después de 5 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de monómero se confirma mediante RMN ¹H. Añadir 5 ml de DCM y lavar el medio de reacción 2 veces con 10 ml de HCl 2N y 10 ml de salmuera. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad para obtener un aceite viscoso (120 mg, 75%).

40

RMN ¹H: 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, CH₂Ar + CHOCO); 4,29 (dd, J_{HH}=4,2Hz, J_{HH}=7,8Hz, CHOH); 4,04 (t, J_{HH}=6,8Hz, OCH₂CH₂); 2,0-2,6 (m, CH₂CH₂CO₂Bn); 1,50 (m, OCH₂CH₂CH₂); 1,23 (m, CH₂CH₂CH₃); 0,83 (t, J_{HH}=6,8Hz, CH₂CH₂CH₃). Incorporación de un motivo n-pentanol para 20 motivos glutámicos.

45 GPC: Mn=2700; Mw=3380; IP=1,25

- poli(BnGlu)₅₀

En un tubo de schlenk previamente secado a vacío, poner en disolución el BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1 (1,05 mmoles, 277 mg) en 4 ml de DCM. Añadir bajo agitación y a temperatura ambiente una disolución de 0,05M de alcohol neopentílico en DCM (21 µmoles, 140 µl) y después una disolución de 0,066M de DMAP en el DCM (21 µmoles, 140 µl). Después de 15 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de monómero se confirma mediante RMN ¹H. Añadir ml de DCM y lavar el medio de reacción 2 veces con 10 ml de HCl 2N y 10 ml de salmuera. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad para obtener un aceite viscoso (210 mg, 91%).

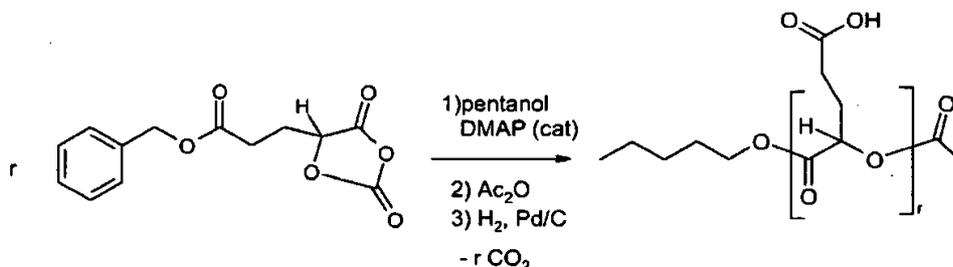
55

RMN ^1H : 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, CH_2Ar + CHOCO); 3,82 (s, OCH_2tBu); 2,0-2,6 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$); 0,90 (s, OCH_2tBu). Incorporación de un motivo alcohol para 50 motivos glutámicos.

GPC: Mn=6290; Mw=7440; IP=1,18

5

- poli(Glu) $_{10}$ OAc



10 1) Polimerización

En un tubo de schlenk previamente secado al vacío, poner en disolución el BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1 (0,81 mmoles, 215 mg) en 5 ml de DCM. Añadir bajo agitación y a temperatura ambiente el n-pentanol (0,08 mmoles), 9 μl) y después la DMAP (0,08 mmoles, 10 mg). Después de 5 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de monómero se confirma mediante RMN ^1H .

15

RMN ^1H : 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, CH_2Ar + CHOCO); 4,30 (dd, $J_{\text{HH}}=4,2\text{Hz}$, $J_{\text{HH}}=7,8\text{Hz}$, CHOH); 4,05 (m, OCH_2CH_2); 2,10-2,50 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$); 1,760 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,30 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,88 (t, $J_{\text{HH}}=6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Incorporación de un motivo n-pentanol para 9 motivos glutámicos.

20

GPC: Mn=2060; Mw=2560; IP= 1,24

2) Protección de las funciones alcoholes terminales

Añadir al medio de reacción 2 equivalentes de anhídrido acético (0,16 mmoles, 16 μl) y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El espectro de RMN ^1H confirma la protección total de las funciones alcoholes terminales (desaparición de la señal CHOH). Lavar el medio de reacción 2 veces con 5 ml de HCl 2N y después 5 ml de salmuera. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad (después de la coevaporación con tolueno) para obtener un aceite viscoso.

30

RMN ^1H : 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, CH_2Ar + CHOCO); 4,10 (m, OCH_2CH_2); 2,05-2,50 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$); 2,06 (s, OCOCH_3); 1,60 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,30 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,86 (t, $J_{\text{HH}}=6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Desaparición de la señal CHOH e incorporación del motivo acetilo, singlete a 2,06 ppm.

35

GPC: Mn=1960; Mw=2430; IP= 1,24

3) Desprotección de las funciones de ácidos carboxílicos

Hidrogenolizar el copolímero acetilado en disolución en 25 ml de acetato de etilo bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd/C 10% (10 mg) y a presión atmosférica durante 1 hora. Filtrar sobre celite, aclarar con acetato de etilo y evaporar el disolvente. Recoger con THF y evaporar hasta sequedad. Triturar el polímero en cloroformo, eliminar el cloroformo y evaporar hasta sequedad para obtener una "espuma" blanca.

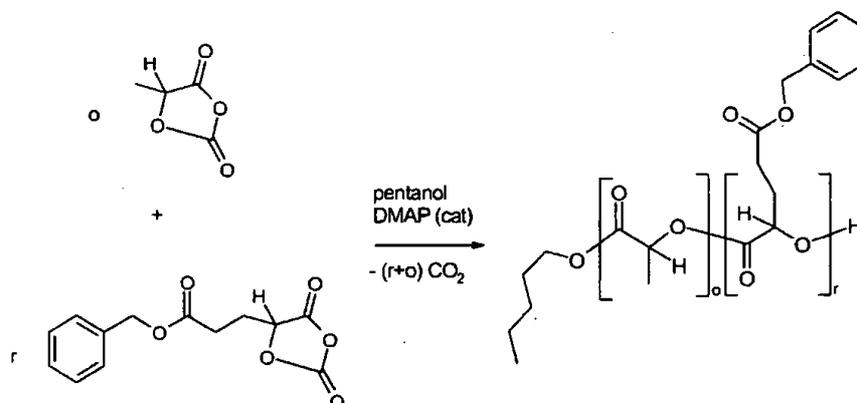
40

RMN ^1H : 5,00-5,30 (m, CHOCO); 4,02 (m, OCH_2CH_2); 1,90-2,50 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 2,05 (s, OCOCH_3); 1,55 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,77 (t, $J_{\text{HH}}=6,8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Desbencilación total.

45

GPC: Mn=1860; Mw=2230; IP= 1,19

Copolimerización estadística lac-OCA / BnGlu-OCA:



5 - poli(Lac)₁₀Poli(BnGlu)¹⁰

En un tubo de schlenk previamente secado al vacío, poner en disolución el BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1 (0,95 mmoles, 250 mg) y el Lac-OCA (0,95 mmoles, 110 mg) en 3 ml de DCM. Añadir bajo agitación y a temperatura ambiente el n-pentanol (0,095 mmoles, 10 μ l) y después la DMAP (0,095 mmoles, 12 mg). Después de 5 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de los dos monómeros se confirma mediante ¹H. Volver a añadir 5 ml de DCM y después lavar el medio de reacción 2 veces con 5 ml de HCl 2N y 5 ml de salmuera. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad para obtener un aceite viscoso (250 mg, 87%).

15 RMN ¹H : 7,30 (m, Ar); 5,07 (m, CH₂Ar + CHOCO); 4,30 (m, CHOH); 4,05 (m, OCH₂CH₂); 2,10-2,50 (m, CH₂CH₂CO₂Bn); 1,53 (m, CH₃CH + OCH₂CH₂CH₂); 1,23 (m, CH₂CH₂CH₃); 0,80 (t, J_{HH}=6,8Hz, CH₂CH₂CH₃). Incorporación de un motivo n-pentanol para 10 motivos glutámicos y 10 motivos lácticos.

GPC: Mn=2800; Mw=3860; IP=1,38

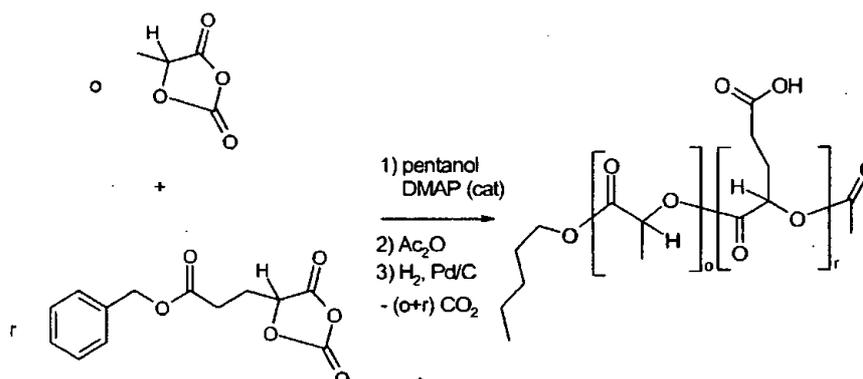
20 - poli(Lac)₁₀poli(BnGlu)₁

En un tubo de schlenk previamente secado al vacío, poner en disolución el BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1 (0,12 mmoles, 32 mg) y el Lac-OCA (1,20 mmoles, 140 mg) en 5 ml de DCM. Añadir bajo agitación y a temperatura ambiente el n-pentanol (0,12 mmoles, 12 μ l) y después la DMAP (0,12 mmoles, 14 mg). Después de 5 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de los dos monómeros se confirma mediante RMN ¹H. Lavar el medio de reacción 2 veces con 5 ml de HCl 2N y 5 ml de salmuera. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad para obtener un aceite viscoso (90 mg, 81%).

30 RMN ¹H: 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, CH₂Ar + CHOCO); 4,30 (m, CHOH); 4,05 (m, OCH₂CH₂); 2,10-2,50 (m, CH₂CH₂CO₂Bn); 1,50 (m, CH₃CH + OCH₂CH₂CH₂); 1,20 (m, CH₂CH₂CH₃); 0,80 (t, J_{HH}=6,8Hz, CH₂CH₂CH₃). Incorporación de un motivo pentanol para 1 motivo glutámico y 10 motivos lácticos.

GPC: Mn=1125; Mw=1550; IP=1,38

35 - poli(Lac)₁₀poli(Glu)₂OAc



1) Polimerización

5 En un tubo schlenk previamente secado a vacío, poner en disolución el BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1 (0,45 mmol, 119 mg) y el Lac-OCA (2,33 mmoles, 270 mg) en 10 ml de DCM. Añadir bajo agitación y a temperatura ambiente el n-pentanol (0,23 mmol, 26 μ l) y después la DMAP (0,23 mmoles, 28 mg). Después de 5 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de los monómeros se confirma mediante RMN ¹H.

10 RMN ¹H: 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, **CH₂Ar** + **CHOCO**); 4,30 (m, **CHOH**); 4,05 (m, **OCH₂CH₂**); 2,10-2,50 (m, **CH₂CH₂CO₂Bn**); 1,50-1,20 (m, **CH₃CH** + **OCH₂CH₂CH₂**, **CH₂CH₂CH₃**) 0,80 (t, J_{HH}=6,8Hz, **CH₂CH₂CH₃**). Incorporación de un motivo n-pentanol para 1,8 motivos glutámicos y 10 motivos lácticos.

GPC: Mn=1560; Mw=2070; IP=1,33

15 2) Protección de las funciones alcoholes terminales

Añadir al medio de reacción 2 equivalentes de anhídrido acético (0,46 mmoles, 44 μ l) y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El espectro de RMN ¹H confirma la protección total de las funciones alcoholes terminales (desaparición total de la señal **CHOH**). Lavar el medio de reacción 2 veces con 10 ml de HCl 2N y después 5 ml de salmuera. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad (después de la co-evaporación con tolueno) para obtener un aceite viscoso (250 mg, 91%).

25 RMN ¹H: 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, **CH₂Ar** + **CHOCO**); 4,05 (m, **OCH₂CH₂**); 2,05-2,50 (m, **CH₂CH₂CO₂Bn**); 2,05 (s, **OCOCH₃**); 1,50-1,20 (m, **CH₃CH** + **OCH₂CH₂CH₂**, **CH₂CH₂CH₃**); 0,80 (t, J_{HH}=6,8Hz, **CH₂CH₂CH₃**). Desaparición de la señal **CHOH** e incorporación de un motivo acetilo, singlete 2,05 ppm.

GPC: Mn=1530; Mw=2020; IP=1,32

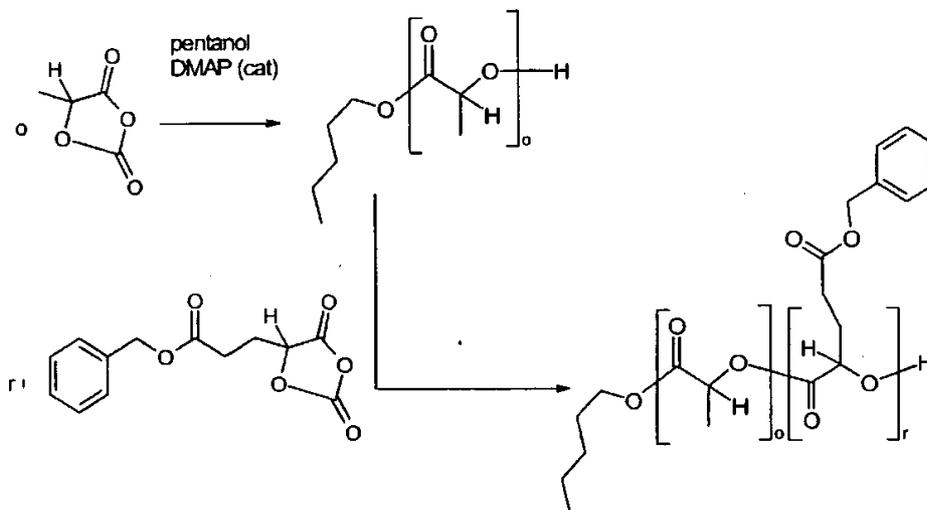
30 3) Desprotección de las funciones de ácidos carboxílicos

35 Hidrogenolizar el copolímero cetilado (220 mg) en disolución en 25 ml de acetato de etilo bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd/C 10% (10 mg) y a presión atmosférica durante 1 hora. Filtrar sobre celite, aclarar con acetato de etilo y evaporar el disolvente. Recoger con THF y evaporar hasta sequedad para obtener una "espuma" blanca (190 mg).

40 RMN ¹H: 5,10 (m, **CHOCO**); 4,05 (m, **OCH₂CH₂**); 2,05-2,50 (m, **CH₂CH₂CO₂H**); 2,07 (s, **OCOCH₃**); 1,50-1,20 (m, **CH₃CH** + **OCH₂CH₂CH₂** + **CH₂CH₂CH₃**); 0,80 (t, J_{HH}=6,8Hz, **CH₂CH₂CH₃**). Desbencilación total.

GPC: Mn=1370; Mw=1790; IP=1,30

40 Copolimerización por bloques lac-OCA / BnGlu-OCA:



45 - poli(Lac)₂₀poli(BnGlu)₁₀

En un tubo schlenk previamente secado al vacío, poner en disolución el Lac-OCA (1,77 mmoles, 205 mg) en 3 ml de

DCM. Añadir bajo agitación y a temperatura ambiente el n-pentanol (0,088 mmoles, 10 μ l) y después la DMAP (0,088 mmoles, 10 mg). Después de 5 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de monómero se confirma mediante RMN ¹H.

5 RMN ¹H: 5,15 (m, **CHOCO**); 4,30 (m, **CHOH**); 4,10 (m, **OCH₂CH₂**); 1,50 (m, **CH₃CH** + **OCH₂CH₂CH₂**); 1,30 (m, **CH₂CH₂CH₃**); 0,90 (t, J_{HH}=6,8Hz, **CH₂CH₂CH₃**). Incorporación de un motivo n-pentanol para 20 motivos lácticos.

GPC: Mn=1440; Mw=1780; IP=1,24

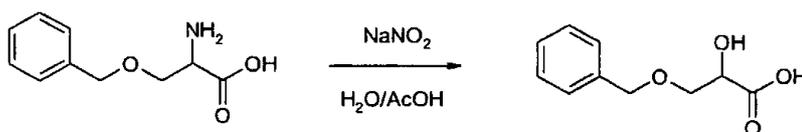
10 A la disolución anterior de poli(lac)₂₀ se añade una disolución de BnGlu-OCA obtenido en el ejemplo 1 en 2 ml de DCM. Después de 5 minutos (final de la liberación de CO₂) el consumo total de monómero se confirma nuevamente mediante RMN ¹H. La desaparición de la señal **CHOH** a 4,30 ppm confirma que el poli(lac)₂₀ desempeña bien su papel de marco-iniciador. Lavar el medio de reacción 2 veces con 10 ml de HCl 2N y 10 ml de salmuera. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar hasta sequedad para obtener una espuma blanca (330 mg, 88%).

15 RMN ¹H: 7,30 (m, Ar); 5,10 (m, **CH₂Ar** + **CHOCO**); 4,30 (m, **CHOH**); 4,10 (m, **OCH₂CH₂**); 2,10-2,50 (m, **CH₂CH₂CO₂Bn**); 1,50 (m, **CH₃CH** + **OCH₂CH₂CH₂**); 1,30 (m, **CH₂CH₂CH₃**); 0,90 (t, J_{HH}=6,8Hz, **CH₂CH₂CH₃**). Incorporación del alcohol terminal del poli(lac)₂₀ en la cadena del poli(BnGlu). Presencia de un motivo n-pentanol para 10 motivos glutámicos y 20 motivos lácticos.

20 GPC: Mn=2540; Mw=3120; IP=1,23

Ejemplo 3: Síntesis de OCA-Bnserina

25 Diazotación de la L-Bn-serina (Deechongkit, S. et al., *Org. Lett* 2004, 6, 497-500)



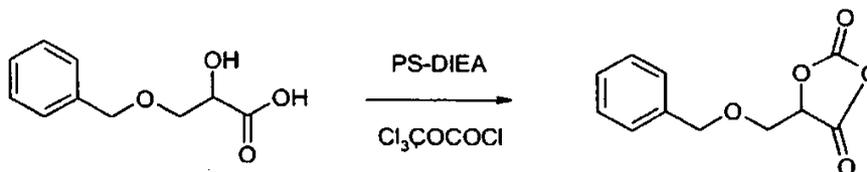
30 Añadir en 30 minutos y a 0°C 20 ml de disolución acuosa de NaNO₂ 2M (40,0 mmoles) a una suspensión de L-BnSerina (3,92 g; 20,0 mmoles) en 200 ml de una mezcla H₂O/AcOH 8/2. El medio de reacción se homogeneiza después de 1 h a 0°C. Agitar durante 5 h a temperatura ambiente para terminar la reacción (control CCM: DCM 90 - MeOH 9 - AcOH 1). Añadir 250 ml de agua y extraer con AcOEt (4 x 100 ml). Reunir las fases orgánicas y lavarlas con salmuera y después secar sobre sulfato de sodio. Evaporar el disolvente para obtener 3,85 g de aceite. Purificar mediante cromatografía (DCM 95 - MeOH 4,5 - AcOH 0,5). Recuperar un aceite que se cristaliza (3,15 g; 82%).

35 RMN¹ H (CDCl₃ - 300 MHz): 3,80 (m, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,57 (d, 1H, J_{HH} = 12,3 Hz); 4,62 (d, 1H, J_{HH} = 12,3 Hz); 7,33 (m, 5H)

40 RMN ¹³C. (CDCl₃ - 75 MHz) : 70,4; 71,0; 73,6; 127,9-128,5; 137,2; 176,2.

Punto de fusión: 55-56 °C

Síntesis de OCA BnSerina:



45 Añadir a una disolución de hidroxiaácido (240 mg; 1,22 mmoles) en 5 ml de THF anhidro la diisopropiletilamina soportada (400 mg; 1,22 mmoles). Añadir a 0°C el difosgeno (1,22 mmoles; 0,15 ml) y agitar el medio de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Filtrar y aclarar la resina y después evaporar el THF. Lavar el residuo mediante pentano (2 x 5 ml) y evaporar hasta sequedad para obtener un aceite incoloro (240 mg; 88%).

50 RMN ¹H (CDCl₃ - 300 MHz): 3,84 (m, 2H); 4,49 (d, 1H, J_{HH} = 12,1 Hz); 4,54 (d, 1H, J_{HH} = 12,1 Hz); 5,03 (m, 1H); 7,17-7,31 (m, 5H).

55 RMN ¹³C (CDCl₃ - 75 MHz): 66,1; 73,8; 79,6; 127,7; 128,3; 128,7; 136,2; 148,4; 165,5.

Punto de fusión: 63-64 °C.

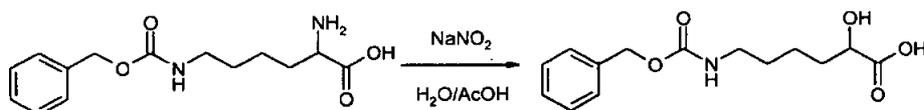
IR (cm⁻¹; CCl₄): 1905, 1815.

5

MS (DCI, CH₄): 222; 198; 181; 131; 119; 107. (M=222,19)

Ejemplo 4: Síntesis de OCA-CbzLisina

10 Diazotación de la L-CbzLisina (Deechongkit, S. et al., *Org. Lett.* 2004, 6, 497-500; Shin, I, et al. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7667-7675).



15 Añadir en 30 minutos 400 ml de disolución de NaNO₂ 2M (5,0 g; 70,0 mmoles) a una suspensión de L-CBzLisina (10,0 g; 35,7 mmoles, Bachem) en 200 ml de una mezcla H₂O/AcOH 1/1 enfriada en baño de hielo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y es entonces homogéneo.

20 Añadir 200 ml de agua y extraer con acetato de etilo (3 x 150 ml). Reunir las fases orgánicas y lavarlas con salmuera (3 x 100 ml). Secar sobre sulfato de sodio. Evaporar los disolventes y después recoger el residuo oleoso con tolueno para eliminar el máximo de ácido acético. Evaporar hasta sequedad para obtener 11,5 g de aceite amarillo (en su mayoría el derivado O-acetilado).

25 Realizar la desacetilación en 100 ml de una mezcla MeOH-H₂O 1/1 en presencia de 6,0 g de carbonato de potasio (pH 9-10). La reacción se termina después de 3 h 30. Añadir 50 ml de agua y evaporar el metanol. Extraer la fase acuosa mediante 100 ml de acetato de etilo. Acidificar la fase acuosa (pH 2) y extraer con acetato de etilo (2 x 100 ml). Lavar con salmuera y secar sobre sulfato de sodio. Evaporar para obtener 8,70 g de polvo blanquecino pegajoso. Triturar en 100 ml de pentano. Eliminar el disolvente para obtener un polvo blanco (7,22 g; 72%).

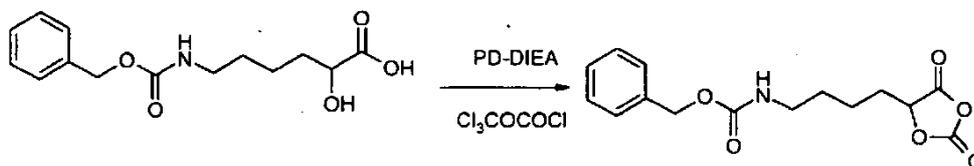
30 RMN ¹H (CDCl₃ - 300 MHz): 1,51 (m, 4H), 1,72-1,76 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 4,25 (m, 1 H), 5,11 (s, 2H), 7,34 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃ - 75 MHz): 21,9; 29,3; 33,5; 40,9; 66,9; 70,1; 128,0-128,5; 136,4; 158,0; 177,7.

Punto de fusión: 74-76 °C (lecho a 79-81 °C).

35

Síntesis de OCA-CbzLisina:



40 Añadir a una disolución de hidroxilácido (160 mg; 0,57 mmoles) en 3 ml de THF anhidro la diisopropiletamina soportada (380 mg; 1,14 mmoles). Añadir a 0 °C el difosgeno (0,57 mmoles; 70 µl) y agitar el medio de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Filtrar y aclarar la resina y después evaporar el THF. Lavar el residuo con pentano (2 x 5 ml) y evaporar hasta sequedad para obtener un aceite incoloro (160 mg; 91%).

45 RMN ¹H (CDCl₃ - 300 MHz): 1,55 (m, 4H); 2,10 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 4,95 (m, 1H), 5,10 (s, 2H); 7,35 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃ - 75 MHz): 21,3; 29,1; 30,3; 40,3; 66,7; 79,6; 128,1; 128,2; 128,6; 136,6; 148,3; 156,6; 167,1.

50 Punto de fusión: 57-58 °C.

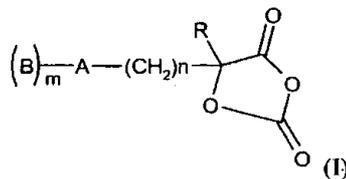
JR (cm⁻¹; CCl₄): 1896, 1812, 1718.

MS (DCI, CH₄): 354; 325; 308; 290; 264; 218; 192; 174; 156; 119. (M = 307,29)

55

REIVINDICACIONES

1. OCA de fórmula general I siguiente:



5

en la que

- n es un número entero comprendido entre 1 y 10, ventajosamente entre 1 y 6;
- A representa un heteroátomo seleccionado de entre O, N y S o un radical -COO o un radical -NH, en particular A representa NH, O o un radical -COO;
- B representa un grupo protector de A, en particular B representa un grupo benciloxycarbonilo cuando A representa NH, o B representa un grupo benzoilo cuando A representa O o un grupo -COO;
- m tiene el valor de 1 ó 2;
- R representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por:
 - * el hidrógeno,
 - * un radical $(CH_2)_n-A-(B)_m$ en el que n, m, A y B son tal como se han definido anteriormente,
 - * los radicales alquilo de C_1-C_{12} , lineales o ramificados, saturados o insaturados,
 - * los radicales aralquilo de C_7-C_{20} ,
 - * los radicales cicloalquilo, simples o fusionados, de C_3-C_{14} ,
 - * los radicales heterocicloalquilo, simples o fusionados, de C_2-C_{14} ,
 - * los radicales aromáticos, simples o fusionados, de C_6-C_{14} , y
 - * los radicales heteroaromáticos, simples o fusionados de C_3-C_{14}

20

25

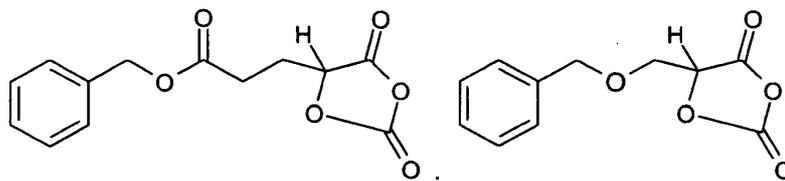
30

en particular R representa H,

o sus sales de adición, sus isómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, o sus mezclas.

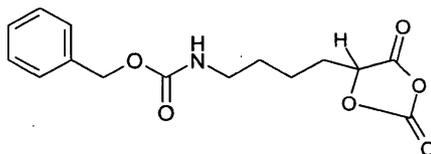
35

2. OCA según la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de entre:



OCA-BnOglutámico

OCA-Bnserina



OCA-Cbzlisina

40

3. Utilización de un OCA de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de un poli(α -hidroxiácido).

45

4. Procedimiento de preparación de poli(α -hidroxiácidos) que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- i) polimerizar de manera controlada monómeros de OCA de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1

a 3 en un disolvente orgánico, ventajosamente anhidro, a una temperatura comprendida entre -20°C y 200°C, ventajosamente entre 0 y 100°C, todavía más ventajosamente entre 20 y 50°C, en presencia de un sistema catalítico que comprende una base, siendo dicha base un heterociclo aromático de 5 ó 6 cadenas que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno endocíclico, con la condición de que cuando la base se utiliza sola en el sistema catalítico, ésta no representa la piridina, la 2-metilpiridina, la 2,6-dimetilpiridina o la 2-metoxipiridina; y después

ii) llegado el caso, purificar el polímero obtenido en la etapa i);

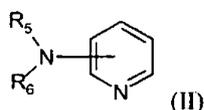
iii) recuperar el polímero obtenido en la etapa i) o ii);

iv) eventualmente, proteger el grupo OH terminal del polímero obtenido en la etapa iii) con un grupo O-protector diferente de B;

v) eventualmente, desproteger el grupo A del polímero obtenido en la etapa iv) con el fin de obtener el grupo AH;

vi) eventualmente, desproteger el grupo OH terminal del polímero obtenido en la etapa v).

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha base es una amino-piridina de fórmula (II)



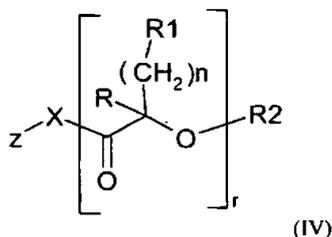
en la que R₅ y R₆ representan independientemente entre sí un radical alilo de C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, o R₅ y R₆ forman juntos un heterocicloalquilo de 5 ó 6 cadenas, estando el grupo -NR₅R₆ en la posición 2 ó 4, en particular dicha base es la 4-dimetilamino-piridina.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado porque el sistema catalítico de la etapa i) comprende además un agente reactivo prótico, siendo dicho agente reactivo prótico ventajosamente seleccionado de entre el grupo constituido por el agua, los alcoholes, las aminas primarias y secundarias, los tioles y los polímeros con funcionalidad alcohol, amino y tiol.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el agente reactivo prótico se selecciona de entre el grupo constituido por el agua, los alcoholes alifáticos de C₁-C₁₂, los poli(ácido glicólico), los poli(ácido láctico), y sus copolímeros.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado porque, durante la etapa i), el disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por los disolventes alifáticos clorados, los éteres, los éteres cíclicos, los aromáticos, las amidas o los lactamos.

9. Poli(α-hidroxiácido) de fórmula (IV)



en la que

* n y R son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2;

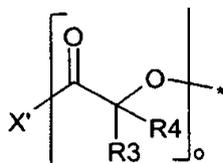
* R1 representa el grupo -A-(B)_m o el grupo -A-H-, en los que A, B y m son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

* R2 representa un grupo O-protector diferente de B o un átomo de hidrógeno;

* X representa:

- un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo constituido por O, N y S, ventajosamente O, o
- un polímero seleccionado de entre el grupo constituido por los poli(ácido glicólico), los poli(ácido láctico), y sus copolímeros, estando dicho polímero terminado por un radical -X' en el que X' representa un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo constituido por O, N y S, ventajosamente O

o que responde a la fórmula siguiente:



en la que O es superior o igual a 1, R3 y R4 representan H o un radical alquilo de C₁-C₆, ventajosamente CH₃, cicloalquilo de C₃-C₆ o aril-(alquilo de C₁-C₆), X' representa un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por O, N y S, ventajosamente O, estando X' unido al radical Z en la fórmula (IV);

- * Z representa un radical alquilo de C₁-C₁₂, lineal o ramificado, saturado o insaturado;
- * r es superior o igual a 1.

10. Poli(α-hidroxiácido) según la reivindicación 9, caracterizado porque r está comprendido entre 1 y 500, ventajosamente entre 1 y 400, todavía más ventajosamente entre 1 y 50.

11. Poli(α-hidroxiácido) según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque X representa el heteroátomo O, y Z representa un radical alquilo de C₁-C₆.

12. Poli(α-hidroxiácido) según la reivindicación 9, caracterizado porque X' representa el heteroátomo O, y Z representa un radical alquilo de C₁-C₆.

13. Poli(α-hidroxiácido) según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque dicho poli(α-hidroxiácido) tiene un índice de polidispersidad comprendido entre 1 y 1,5.

14. Utilización de un poli(α-hidroxiácido) según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, para la vectorización de principios activos.

15. Utilización de un poli(α-hidroxiácido) según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, para la fabricación de biomateriales.