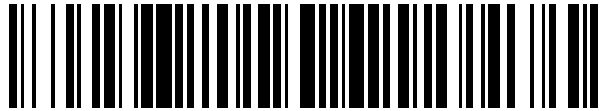


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 916**

51 Int. Cl.:

**C07D 323/00** (2006.01)

**C07D 493/10** (2006.01)

**C07D 493/20** (2006.01)

**C07D 495/10** (2006.01)

**A61K 31/365** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2010 E 10784504 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2504327**

54 Título: **Derivados de ortoéster de éteres corona como portadores para composiciones farmacéuticas y de diagnóstico**

30 Prioridad:

**25.11.2009 EP 09014693**

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

**29.01.2016**

73 Titular/es:

**ARISGEN SA (100.0%)  
Chemin des Aulx 14  
1228 Plan-Les Ouates (GE), CH**

72 Inventor/es:

**BOTTI, PAOLO;  
TCHERTCHIAN, SYLVIE y  
THEURILLAT, DORIANE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

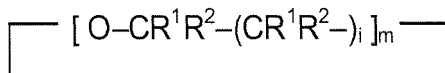
**ES 2 557 916 T3**

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).

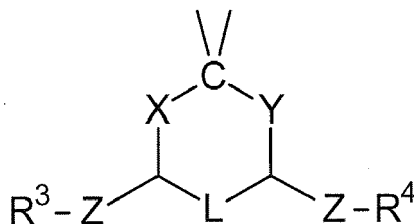
## DESCRIPCIÓN

Derivados de ortoéster de éteres corona como portadores para composiciones farmacéuticas y de diagnóstico

Esta invención se refiere a un éter corona de fórmula (I)



- 5 en la que m es 4, 5, 6, 7 u 8 e i es, independientemente para cada aparición, 1 ó 2; cada aparición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo oxo; al menos un aparición en el éter corona de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el carbono al que están unidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, estando dicho carbono unido directamente a un oxígeno de éter de fórmula (I), forman juntos un grupo de fórmula (II)



- 10 en la que L es un grupo de unión que está ausente o se selecciona de un enlace covalente y (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>, seleccionándose cada aparición R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> independientemente de hidrógeno; alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; siendo n 1, 2 ó 3; X e Y, independientemente entre sí, se seleccionan de O y S; Z, independientemente para cada aparición, está ausente o es un grupo electroatractor seleccionado de -O-(C=O)-, -C(=O)-O- y -C(=O)-; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente para cada aparición, se seleccionan de hidrógeno; alquilo, alqueno y alquino C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>- y H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>O-, en los que k es un número entero de desde 1 hasta 10; en los que los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan de OH, O-CH<sub>3</sub> y halógenos.

- 20 En esta memoria descriptiva, se mencionan varios documentos incluyendo solicitudes de patentes y manuales de fabricantes.

Un número creciente de fármacos son de naturaleza peptídica o proteica. Estos fármacos en muchos casos tienen una vida útil limitada y/o su administración sólo puede realizarse de manera invasiva.

- 25 A su vez, la administración intravenosa a menudo conlleva degradación significativa del fármaco en el hígado. Esto último podría evitarse si fuera posible administrar el fármaco de una manera que sortee el sistema de degradación del hígado. Además, la administración no invasiva es menos molesta y más conveniente para pacientes y personal médico. Sin embargo, la administración no invasiva, por ejemplo por vía oral, bucal, sublingual, nasal, pulmonar, dérmica o transdérmica se descarta para muchos fármacos, en particular péptidos y proteínas, porque portan cargas electrostáticas. La presencia de cargas electrostáticas convierte a las membranas celulares en una barrera insuperable para estos fármacos. La modificación covalente para eliminar las cargas puede tener efectos perjudiciales, incluyendo el plegamiento erróneo de la estructura del polipéptido. Otra desventaja de la modificación covalente es que mediante dicha modificación se obtiene un compuesto que es distinto del fármaco para el que se obtuvo la aprobación.

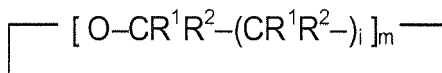
- 35 Los poliésteres cíclicos (polilactonas) se conocen en la bibliografía como cationes ionóforos. Por ejemplo, nonactina y tetranactina son antibióticos macrotetróidos que se coordinan con iones metálicos. Otros tipos de poliésteres cíclicos (ésteres poliglicólicos o lácticos) se han estudiado mediante cálculo orbital molecular *ab initio* y se ha encontrado, dependiendo del número de unidades (tamaño del anillo) que alojan ciertos cationes con algo de selectividad (McGeary and Bruget (2000), Lifson *et al.* (1983), Lifson *et al.* (1984)).

- 40 En la bibliografía se sabe que los poliéteres cíclicos o éteres corona se complejan con cationes. Por ejemplo, 18-corona-6 es un poliéter cíclico que se sabe que se compleja con muchos cationes incluyendo Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

- 45 Existe una necesidad no solucionada de modificar fármacos, en particular fármacos peptídicos y proteicos, fármacos que son ácidos nucleicos tales como ARN<sub>i</sub> así como también fármacos que comprenden cationes, para potenciar su formulación y, relacionado con ello, sus propiedades de administración. Se entiende que el término "propiedades de administración" incluye las vías de administración disponibles para un principio activo dado en una formulación dada.

El problema técnico que subyace a la presente invención fue proporcionar medios y métodos para modificar las propiedades de formulación de principios activos desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico.

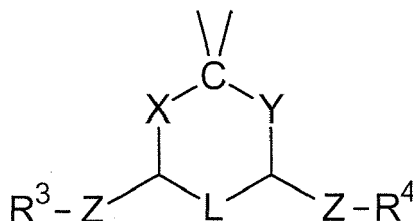
Por consiguiente, esta invención se refiere a un éter corona de fórmula (I)



en la que m es 4, 5, 6, 7 u 8 e i es, independientemente para cada aparición, 1 ó 2;

- 5 cada aparición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo, alquenilo y alquinilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo oxo;

al menos un aparición en el éter corona de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el carbono al que están unidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, estando dicho carbono unido directamente a un oxígeno de éter de fórmula (I), forman juntos un grupo de fórmula (II)



- 10 en la que

L es un grupo de unión que está ausente o se selecciona de un enlace covalente y (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>, seleccionándose cada aparición R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> independientemente de hidrógeno; alquilo, alquenilo y alquinilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; siendo n 1, 2 ó 3;

X e Y, independientemente entre sí, se seleccionan de O y S;

- 15 Z, independientemente para cada aparición, está ausente o es un grupo electroatractor seleccionado de -O-(C=O)-, -C(=O)-O- y -C(=O)-;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente para cada aparición, se seleccionan de hidrógeno; alquilo, alquenilo y alquinilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>- y H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>O-, en los que k es un número entero de desde 1 hasta 10;

- 20 en los que los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan de OH, O-CH<sub>3</sub> y halógenos. Los halógenos preferidos son F, Cl y Br.

La línea rectangular en la fórmula (I) representa un enlace sencillo covalente que conecta el átomo de oxígeno de la primera aparición del resto entre corchetes con el último átomo de carbono de la última aparición del resto entre corchetes.

- 25 El elemento estructural entre corchetes se repite m veces. Un valor preferido de m es 6. Valores preferidos adicionales son 5 y 7. Cada elemento estructural, dependiendo del valor de i, comprende dos o tres átomos de carbono que forman el anillo del éter corona, en el que se da preferencia a i=1, es decir, contribuyendo dos átomos de carbono de cada elemento estructural al anillo de éter corona. Los términos "anillo de éter corona", "macrociclo de éter corona" y "estructura de anillo de dicho éter corona" se refieren al anillo o macrociclo formado por todos los oxígenos y carbonos mostrados en la fórmula (I). En el caso de la realización preferida en la que m es 6 e i es 1, este anillo o macrociclo es el anillo o macrociclo de 18-corona-6, es decir, comprende 6 oxígenos y 12 carbonos, dando lugar a un macrociclo de 18 miembros.

- 35 Además de la funcionalidad ortoéster, el éter corona puede modificarse adicionalmente mediante R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tal como se definió anteriormente. Dentro de la definición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, se prefieren grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales más que grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ramificados. Además, se prefieren grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no sustituidos. El término "sustituido" se refiere a la presencia de sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes de OH y halógeno. Dentro de alquilo, alquenilo y alquinilo, se da preferencia a alquilo. La longitud de cadena preferida del alquilo, alquenilo, alquinilo es de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, más preferencia C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. El arilo es preferiblemente un anillo de cinco a seis miembros. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo.

- 40 Se da preferencia a realizaciones en las que cada aparición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, en la medida en que no forman un grupo de fórmula (II), es hidrógeno. En una realización preferida adicional, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, en la medida en que no forman un grupo de fórmula (II) ni un grupo oxo, es hidrógeno.

En los éteres corona de fórmula (I), al menos un átomo de carbono que está unido directamente a un oxígeno de éter de fórmula (I) se modifica según se requiera por la fórmula (II). Como consecuencia, el éter corona comprende

al menos un ortoéster o un análogo tio del mismo. En los análogos tio, uno o ambos de X e Y son S. Tal como se usa a continuación, el término "ortoéster" abarca dichos análogos tio. El ortoéster puede considerarse como un derivado de un equivalente de un éter corona que tiene un grupo carbonilo adyacente a un oxígeno de éter (comprendiendo tal éter corona un grupo éster) y dos equivalentes de un alcohol o tiol. Se entiende que el átomo de carbono con dos valencias libres tal como se muestra en la fórmula (II) es parte del anillo de éter corona.

Si el grupo de unión L está presente, el ortoéster es cíclico. El ciclo comprende X e Y. Los ortoésteres cíclicos pueden considerarse como derivados de un éter corona que comprende un grupo éster, pudiendo obtenerse dicho derivado tratando dicho éter corona que comprende un grupo éster con un diol (o glicol) o un análogo tio del mismo tal como un ditio. También se consideran alcoholes con un grupo hidroxilo y uno tiol y se incluyen bajo el término "análogo tio de un diol". En el caso de un diol vecinal o análogo tio del mismo tal como etilenglicol o propilenglicol, L en el ortoéster cíclico resultante es un enlace covalente. En el caso de un N,N+2 diol (siendo N y N+2 los números de los átomos de carbono que portan los grupos hidroxilo) o análogos tio del mismo, no superando N+2 el número de átomos de carbono en dicho diol o análogo tio del mismo, L en el ortoéster cíclico resultante es un grupo metileno o  $CR^5R^6$ , definiéndose  $R^5$  y  $R^6$  anteriormente y especificándose adicionalmente a continuación. De manera similar, en el caso de un N,N+3 diol o análogo tio del mismo, no superando N+3 el número de átomos de carbono en dicho diol o análogo tio del mismo, L en el ortoéster cíclico resultante es  $CH_2CH_2$  o  $CR^5R^6CR^5R^6$ , definiéndose  $R^5$  y  $R^6$  anteriormente. Dicho tiol o análogo tio del mismo puede comprender grupos funcionales adicionales. Dentro de la definición de  $R^5$  y  $R^6$ , se prefieren grupos alquilo, alqueno y alquino lineales más que grupos alquilo, alqueno y alquino ramificados. Además, se prefieren grupos  $R^5$  y  $R^6$  no sustituidos. El término "sustituido" se refiere a la presencia de sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes de OH y halógeno. Dentro de alquilo, alqueno y alquino, se da preferencia a alquilo. La longitud de cadena preferida de alquilo, alqueno, alquino es de  $C_1$  a  $C_6$ , más preferida  $C_1$  a  $C_4$ . El arilo es preferiblemente un anillo de cinco a seis miembros. Los grupos de arilo preferidos incluyen fenilo. Tal como se indicó anteriormente, se da preferencia adicionalmente a realizaciones en las que cada aparición de  $R^5$  y  $R^6$  es hidrógeno.

Un diol vecinal preferido que comprende grupos funcionales adicionales es ácido tartárico; véanse, por ejemplo, las fórmulas (III) a (VI), (VIII) y (IX). Tal como se muestra en estructuras particularmente preferidas a continuación, los grupos carboxílicos del resto de ácido tartárico de un ortoéster pueden esterificarse con un alcohol, por ejemplo glicerol o etanol; véanse, por ejemplo las fórmulas (VIII) y (IX). En este caso los grupos electroattractores Z son grupos éster. Los grupos hidroxilo libre del glicerol están disponibles para su derivatización adicional, si se desea. Tal derivatización adicional puede incluir la unión de polímeros u oligómeros tales como polietilenglicol (PEG), o la esterificación con ácidos grasos, siendo preferiblemente dichos ácidos grasos ácidos alcanoicos  $C_4$  a  $C_{20}$  saturados o insaturados. Tal derivatización adicional puede ser útil para potenciar o modificar la biocompatibilidad y/o liberación a través de membranas, mucosas, o para seleccionar como diana sitios dentro de una célula o un organismo.

Un diol vecinal preferido adicional que comprende grupos funcionales adicionales es ácido 2,3-dihidroxi-propanoico; véase por ejemplo, la fórmula (XI). El grupo carboxílico de ácido 2,3-dihidroxi-propanoico puede derivatizarse adicionalmente, por ejemplo esterificarse; véase, por ejemplo, la opción para R en la fórmula (XI).

Si L está ausente, X e Y no forman parte de un ciclo. En este caso, las valencias libres de los átomos de carbono unidos a X o Y, respectivamente y que portan Z (o  $R^3$  y/o  $R^4$  en caso de ausencia de Z) están saturadas con hidrógenos. Si L está ausente, los ortoésteres pueden considerarse como derivados de un éter corona que comprende un grupo éster y un alcohol o tiol o mezclas de los mismos. Éteres corona preferidos de la invención que comprenden ortoésteres acíclicos son los éteres corona de fórmulas (VII) y (X). Un ejemplo de compuesto de fórmula (X) se muestra en la fórmula (XII) a continuación.

Z es un grupo electroattractor que puede estar ausente en una o ambas apariciones. Si Z está ausente,  $R^3$  y/o  $R^4$  se unen directamente al átomo de carbono que a su vez se une a X o Y, respectivamente. Se le da preferencia a que una o dos apariciones de Z estén presentes dentro de un grupo de fórmula (II).

Dentro de la definición de  $R^3$  y  $R^4$ , se prefieren grupos alquilo, alqueno y alquino lineales más que grupos alquilo, alqueno y alquino ramificados. Además, se prefieren grupos  $R^5$  y  $R^6$  no sustituidos. El término "sustituido" se refiere a la presencia de sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes de OH y halógeno. Dentro de alquilo, alqueno y alquino, se le da preferencia a alquilo. La longitud de cadena preferida del alquilo, alqueno, alquino es de  $C_1$  a  $C_6$ , más preferida  $C_1$  a  $C_4$ . El arilo es preferiblemente un anillo de cinco a seis miembros. Los grupos de arilo preferidos incluyen fenilo. Con respecto a  $H(OCH_2CH_2)_k$  y  $H(OCH_2CH_2)_kO$ , se le da preferencia a los siguientes valores de k: 1, 2, 3, 4 y 5. Valores particularmente preferidos de k son 3 y 5.

En realizaciones preferidas,  $R^3$  y  $R^4$ , independientemente para cada aparición, se seleccionan de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y  $(H(OCH_2CH_2)_5)$ . Se prefiere particularmente que  $R^3$  y/o  $R^4$  sean etilo.

Si Z está presente,  $H(OCH_2CH_2)_k$  es la opción preferida de  $H(OCH_2CH_2)_k$  y  $H(OCH_2CH_2)_kO$ . Se entiende que los éteres corona de la invención no comprenden grupos peróxido. Si Z está ausente,  $H(OCH_2CH_2)_kO$  es la opción preferida de  $H(OCH_2CH_2)_k$  y  $H(OCH_2CH_2)_kO$ .

Los éteres corona de fórmula (I) muestran grupos funcionales éter y al menos un grupo funcional ortoéster. Pares de

electrones sueltos de los oxígeno están disponibles para formar un complejo con un ligando. Los ligandos considerados se detallan adicionalmente a continuación. Son de particular relevancia para la complejación los oxígenos de éter los que no tienen un grupo electroattractor (tal como un grupo carbonilo) en su proximidad inmediata. A este respecto, los compuestos cíclicos de la invención se parecen a éteres corona de la técnica anterior (véase anteriormente). Éteres corona de la técnica anterior, en particular aquellos en los que los grupos éter son los únicos grupos funcionales que contienen oxígeno, aunque son adecuados para la complejación, sin embargo, tienen la desventaja de que no son biodegradables o no son biodegradables hasta un grado suficiente.

Con respecto al/a los grupo(s) funcional(es) ortoéster, se observa que los ortoésteres son susceptibles a la hidrólisis en organismos y por consiguiente son biodegradables. La eliminación (también denominada "aclaramiento") de los ortoésteres se ve favorecida adicionalmente en presencia de uno o dos grupos electroattractores (designados "Z"). Grupos Z particularmente preferidos son ésteres, que tras la hidrólisis producen grupos que tienen carga negativa a pH fisiológico, permitiendo por tanto una eliminación más rápida del ortoéster. Para explicarlo adicionalmente, dos grupos éster (estando el grupo carbonilo del grupo éster directamente unido a la estructura cíclica indicada en la fórmula (II)) generan dos carboxilatos con carga negativa, facilitando así adicionalmente la eliminación. La degradación del éter corona según la invención puede facilitarse aún más por la presencia de uno o más grupos oxo tal como se definió anteriormente.

Como tales, los éteres corona según la invención proporcionan un compromiso ventajoso entre capacidad de complejación y biodegradabilidad conferida por uno o más grupos funcionales ortoéster.

Por consiguiente, los compuestos según la invención son biodegradables y biocompatibles. El término "biodegradable" se refiere a sustancias que son degradables en organismos vivos. El término "biocompatible" indica sustancias que no dan lugar a reacciones adversas del cuerpo humano o animal, preferiblemente ni en su forma intacta ni cuando se degradan. El término "biocompatible" es equivalente a "generalmente reconocido como seguro (GRAS)". En la técnica se conocen bien medios para evaluar la biocompatibilidad, incluyendo pruebas *in vitro* realizadas en líneas celulares, pruebas *in vivo* en animales así como pruebas clínicas en seres humanos, y no necesitan detallarse adicionalmente aquí. Preferiblemente se emplea cualquier prueba requerida o recomendada por autoridades reguladoras para la evaluación de si un compuesto se reconoce generalmente como seguro (GRAS).

La biodegradabilidad puede expresarse en términos cuantitativos, por ejemplo en términos de semivida de un éter corona de la invención en plasma. En la técnica se conocen medios y métodos para determinar la semivida en plasma. Por ejemplo, se mezcla un éter corona con plasma a partir de una reserva de plasma y posteriormente se incubaba a 37°C mientras se agita. A puntos de tiempos dados, se extraen alícuotas y se analizan mediante HPLC.

El término "semivida" se refiere a periodos de tiempo requeridos para la apertura de la estructura de anillo de fórmula (I). Normalmente, se produce la siguiente serie de reacciones en el plasma o en condiciones fisiológicas. En primer lugar, se hidrolizan grupos hidrolizables Z tales como grupos éster si están presentes. Si el grupo carbonilo del grupo éster está unido directamente a la estructura cíclica de fórmula (II), la hidrólisis genera un carboxilato unido al ortoéster. Posteriormente, y facilitado por el carboxilato, se elimina el ortoéster. Como consecuencia, la estructura de anillo de fórmula (I) se abre. Si Z está ausente en todas las apariciones, la eliminación del ortoéster será generalmente la primera reacción que se producirá (en este caso sin facilitarse por un grupo electroattractor). En cualquier caso, la apertura del anillo es el acontecimiento que se determina cuando se determina la semivida en plasma o en otras condiciones fisiológicas. Por consiguiente, la biodegradabilidad se refiere a la capacidad del anillo de abrirse en un entorno biológico, más específicamente en plasma o en condiciones fisiológicas. A continuación se facilitan ejemplos de condiciones fisiológicas.

Tras la apertura del anillo, seguirán reacciones adicionales que conducen a degradación adicional. Si está presente más de un ortoéster y todos los ortoésteres tienen la misma estructura, se espera que la eliminación de los ortoésteres restantes seguirá rápidamente a la eliminación del primer ortoéster. En el caso de que los ortoésteres tengan diferentes estructuras, la eliminación de los ortoésteres más estables, por ejemplo aquellos con tan sólo uno o ningún grupo Z presente, se produce de manera retardada en promedio. Si sólo está presente un ortoéster, la degradación adicional puede facilitarse por la presencia de uno o más grupos oxo tal como se definieron anteriormente. Según una realización preferida, el átomo de carbono que porta el grupo oxo es directamente adyacente a un oxígeno de éter de la estructura de anillo del éter corona, dando así lugar a un grupo éter. Tal grupo éster es hidrolizable en plasma y en condiciones fisiológicas.

En una realización preferida, la semivida de un éter corona de la invención en plasma es menor de 24 horas, más preferiblemente menor de 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 min, 20 min, 10 min o 5 min. El término "biodegradable" se refiere a la degradación de dicho éter corona, en el que se entiende que la degradación consiste en, o incluye, la escisión o hidrólisis de al menos un grupo de ortoéster de dicho éter corona.

Los términos "complejo" y "complejación" se conocen bien en la técnica y se refieren a una asociación reversible de moléculas, átomos, o iones a través de enlaces químicos no covalentes. Habitualmente participan dos parejas de interacción, un agente de complejación que tiene una pluralidad de grupos funcionales y una molécula pequeña, átomo o ión al que se une dicha pluralidad de grupos funcionales. Tal como se usa en el presente documento, el término complejo no está limitado a metales iónicos unidos a un agente de complejación. Se refiere en general a

complejos entre un compuesto de la invención y un catión o grupo catiónico también denominado ligando. Los éteres corona de la invención proporcionan grupos funcionales que contienen oxígeno, estando el oxígeno disponible para la formación de complejo.

5 A continuación, los éteres corona según la invención se denominan a veces “compuestos” de la invención o “compuestos cíclicos” de la invención. Además, se entiende que se le da preferencia a los éteres corona que pueden mejorar al menos una de las siguientes: (a) administración transmembrana y/o transmucosa; (b) solubilidad en disolventes no acuosos; y (c) estabilidad de un agente, definiéndose adicionalmente dicho agente a continuación. Además, se entiende que cualquier descripción o representación gráfica de compuestos de la invención se refiere a tales compuestos en la medida en que lo permiten la valencia y la estabilidad.

10 El término “administración transmembrana” se refiere a la capacidad de dicho principio activo de atravesar membranas celulares. Dado que las membranas celulares comprenden una capa hidrófoba formada por partes lipófilas de lípidos de membrana, las moléculas cargadas no atraviesan fácilmente la membrana. Como consecuencia, la administración a través de membranas es insignificante o nula. Se entiende que una mejora de la administración transmembrana también conlleva una mejora, por ejemplo, de la administración transdérmica y la administración transepitelial.

15 El término “administración transmucosa” se refiere a la capacidad de dicho principio activo de atravesar la mucosa. Se considera cualquier mucosa, incluyendo la mucosa de la boca, estómago, intestino, nariz y pulmones. Dado que cualquier mucosa comprende membranas celulares, las consideraciones anteriores relativas a membranas celulares también se aplican a la mucosa.

20 El término “solubilidad mejorada” se refiere a cualquier aumento de solubilidad en dicho disolvente no acuoso. Preferiblemente, el aumento de solubilidad es de 1,2 veces; 1,5 veces, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, diez veces, cien veces o mil veces. También se consideran deliberadamente los aumentos de solubilidad en más de tres órdenes de magnitud.

25 El término “disolvente no acuoso” tal como se usa en el presente documento se refiere a disolventes que no tienen una base acuosa. El término “disolvente no acuoso” incluye disolventes anhidros, pero no se limita a los mismos. En otras palabras, el disolvente no acuoso puede comprender trazas de agua. Preferiblemente, la cantidad de agua es inferior al 5% en volumen, al 2% en volumen, al 1% en volumen, más preferiblemente inferior al 0,5% en volumen, inferior al 0,1% en volumen, inferior al 0,01% en volumen o inferior al 0,001% en volumen. El término incluye disolventes orgánicos, en particular disolventes orgánicos apolares, disolventes orgánicos con un momento dipolar menor que el agua como también disolventes orgánicos que son hidrófobos, es decir disolventes que casi no son miscibles con agua o no son miscibles con agua en absoluto. El término “disolvente orgánico” se conoce en la técnica y se refiere a sustancias a base de carbono comúnmente usadas en la industria química, que pueden disolver o dispersar una o más sustancias. En general, los disolventes orgánicos son más lipófilos o hidrófobos que el agua. Como consecuencia, sus valores de logP son generalmente mayores que cero. Disolventes orgánicos según la invención se refieren a disolventes de hidrocarburos no sustituidos tales como hidrocarburos parafínicos, alifáticos y aromáticos y sus derivados que contienen heteroátomos, tales como oxígeno (por ejemplo alcoholes, cetonas, ésteres de glicol), halógenos (por ejemplo tetracloruro de carbono), nitrógeno (por ejemplo DMF, dimetilformamida y acetonitrilo) o azufre (por ejemplo DMSO: dimetilsulfóxido). Disolventes orgánicos usados comúnmente son metanol, etanol, propilenglicol (PG), glicerol, alcoholes de desde C<sub>3</sub> hasta C<sub>10</sub>, acetonitrilo, butanona, 1,1,1-trifluoroetanol (TFE), hexafluoroisopropanol (HFIP), acetato de etilo, tetracloruro de carbono, butanol, dibutil éter, dietil éter, ciclohexano, cloruro de metileno (diclorometano), hexano, acetato de butilo, diisopropil éter, benceno, dipentil éter, cloroformo, heptano, tetracloroetileno, tolueno, hexadecano, dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF) y dioxano.

35 Los disolventes no acuosos preferidos según la invención incluyen disolventes que pueden usarse como constituyentes en una composición farmacéutica o de diagnóstico y/o disolventes que pueden usarse durante el transcurso de la fabricación y formulación de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico. En otras palabras, el uso médico de tales disolventes está aprobado y/o su uso no plantea una amenaza a la salud de un individuo que va a tratarse. Los disolventes no acuosos específicos que se consideran deliberadamente incluyen disolventes orgánicos descritos anteriormente. El término “disolvente no acuoso” también incluye productos naturales tales como aceites incluyendo aceite de oliva y ácidos grasos, que pueden estar saturados o no saturados. Otro disolvente no acuoso preferido es un diluyente o vehículo hidrófobo aprobado por la FDA, tal como por ejemplo, pero sin limitarse a, Cremofor EL y acilgliceroles, en particular acilgliceroles C<sub>6</sub> a C<sub>24</sub> o acilgliceroles C<sub>6</sub> a C<sub>20</sub>. Según la invención, los acilgliceroles pueden estar saturados e insaturados. Son de particular interés monoacilgliceroles C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub> y monoacilgliceroles insaturados C<sub>21</sub>-C<sub>24</sub>.

45 El término “estabilidad” incluye la vida útil del principio activo en forma pura o de formulaciones que comprenden el principio activo. Como tales, el término “estabilidad” se refiere a estabilidad tanto en forma sólida (complejo puro o composición farmacéutica o de diagnóstico sólida) del principio activo así como también en forma líquida/disolución (incluyendo formulaciones líquidas). Además incluye termoestabilidad así como estabilidad contra la degradación enzimática. El término “estabilidad” incluye mantenimiento de la actividad biológica, farmacéutica y/o de diagnóstico. El término “estabilidad” también se refiere a estabilidad de los constituyentes o alimento funcional o suplementos

5 alimenticios descritos a continuación en el presente documento. Ha de entenderse que la mejora de la estabilidad de dicho principio activo no es una consecuencia obvia o extrapolación de una mejora de la administración transmembrana o transmucosa. De hecho, para la mejora de estabilidad la modulación por el compuesto cíclico de la interacción entre moléculas del principio activo es relevante en contraposición a la modulación de la interacción  
entre el principio activo y el entorno en una membrana o mucosa. Esto es particularmente ventajoso para moléculas activas fácilmente degradables, incluyendo ácidos nucleicos tales como agentes de iARN.

10 Los éteres corona según la invención tienen la ventaja adicional de que su interacción (formación de complejo) con un principio activo (detallado adicionalmente a continuación) es transitoria. El término "transitorio" tal como se usa en el presente documento se refiere a la reversibilidad en condiciones fisiológicas. Tras el paso de la membrana celular, mucosa y/o piel, los compuestos cíclicos se separan del principio activo, por ejemplo como consecuencia de la presencia de ligandos competidores tales como iones amonio o amidas primarias o secundarias, y/o se degradan.

En una realización preferida, al menos una aparición en el éter corona de  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un grupo oxo.

15 Se entiende que (i) no está presente ningún anhídrido de ácido en aquellos casos en los que está presente más de un grupo oxo, y (ii) no están presentes un grupo oxo y un grupo de fórmula (II) en las dos posiciones adyacentes al mismo oxígeno de éter, indicando que en tal caso se formará un anhídrido tras la hidrólisis del ortoéster que comprende el grupo de fórmula (II).

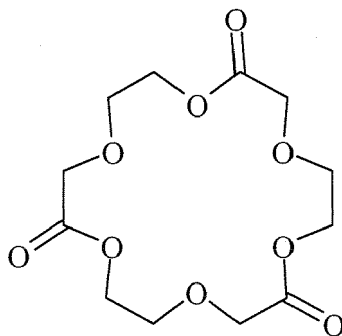
En una realización preferida adicional, la estructura de anillo de dicho éter corona se proporciona por 18-corona-6, 12-corona-4, 13-corona-4, 14-corona-4, 15-corona-5, 16-corona-5, 17-corona-5, 20-corona-6, 21-corona-7 ó 24-corona-8. Se prefiere particularmente 18-corona-6.

20 En una realización preferida adicional, están presentes uno o dos grupos oxo.

Se prefiere que el átomo de carbono que porta el grupo oxo esté directamente adyacente a un átomo de oxígeno de éter de la estructura de anillo de dicho éter corona, dando así lugar a un grupo éster.

En una realización preferida adicional, el número de átomos de oxígeno de éter en el anillo es un número par y está presente un grupo oxo adyacente a uno de cada dos átomos de oxígeno de éter.

25 En una realización preferida adicional, están presentes (a) un grupo de fórmula (II) y dos grupos oxo; (b) dos grupos de fórmula (II) y un grupo oxo; o (c) tres grupos de fórmula (II) y ningún grupo oxo. En una realización particularmente preferida, la estructura de anillo de dicho éter corona se proporciona por 18-corona-6 y los tres grupos según cualquiera de las opciones (a) a (c) están localizados en uno de cada dos elementos estructurales, siendo dicho elemento estructural el grupo entre corchetes de fórmula (I) anterior. Más preferiblemente, los tres  
30 grupos según cualquiera de las opciones (a) a (c) están localizados de tal manera que está presente una simetría triple. A continuación se muestra un ejemplo de simetría triple.



Según la realización descrita anteriormente, uno, dos o tres de los grupos oxo presentados se reemplazan por un grupo de fórmula (II).

35 En una realización preferida alternativa, (a) están presentes un grupo de fórmula (II) y un grupo oxo, en los que el átomo de carbono de dicho grupo de fórmula (II), siendo dicho átomo de carbono parte de la estructura de anillo del éter corona, está directamente unido al átomo de carbono que porta el grupo oxo; o (b) están presentes dos grupos de fórmula (II), en los que los dos átomos de carbono de dichos dos grupos de fórmula (II), siendo dichos átomos de carbono parte de la estructura de anillo del éter corona, están directamente unidos entre sí.

40 Esta realización incluye realizaciones en las que puede considerarse que el éter corona comprende un resto de ácido oxálico, en las que ambos grupos carboxilo de dicho resto de ácido oxálico participan en enlaces éster dentro del anillo de éter corona, y además uno o dos de dichos enlaces de éster se modifican para ser un ortoéster. Éteres corona particularmente preferidos de este tipo son los éteres corona de fórmulas (V) a (VII).

En una realización preferida adicional, L es un enlace covalente.

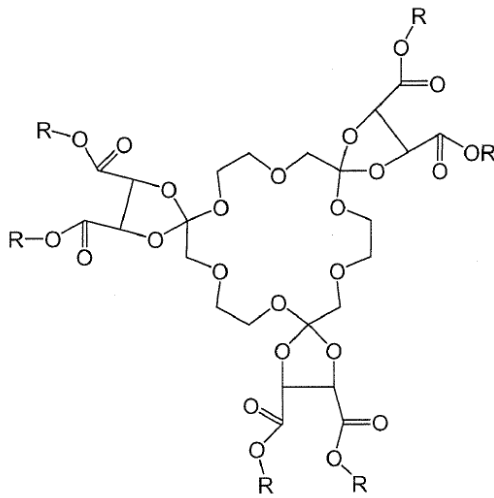
En una realización preferida adicional, tanto X como Y son O.

Una realización preferida es que R<sup>3</sup>Z y/o R<sup>4</sup>Z son R<sup>3</sup>-O-C(=O)- y/o R<sup>4</sup>-O-C(=O)-.

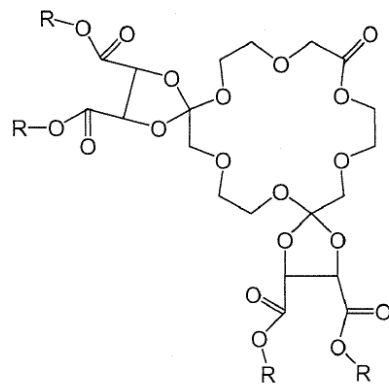
5 En una realización preferida adicional, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo, y H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-. En una realización más preferida, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan para ser iguales.

En una realización preferida adicional, R<sup>3</sup>Z e independientemente R<sup>4</sup>Z se seleccionan de etil-oxi-carbonilo, 2,3-dihidroxi-propil-oxi-carbonilo, y H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O-C(=O)-. Preferiblemente, R<sup>3</sup>Z y R<sup>4</sup>Z son iguales. Se prefiere particularmente que R<sup>3</sup>Z y/o R<sup>4</sup>Z sean etil-oxi-carbonilo.

A continuación se muestran éteres de corona particularmente preferidos de la invención,

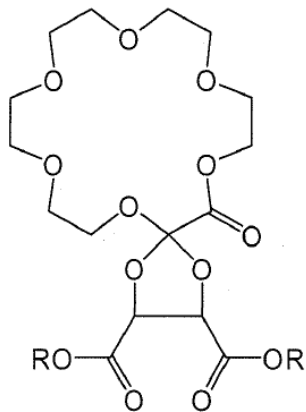


Fórmula (III)

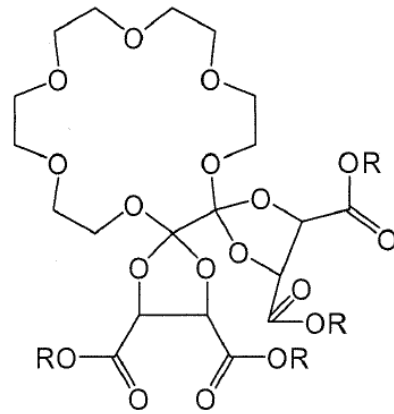


Fórmula (IV)

10

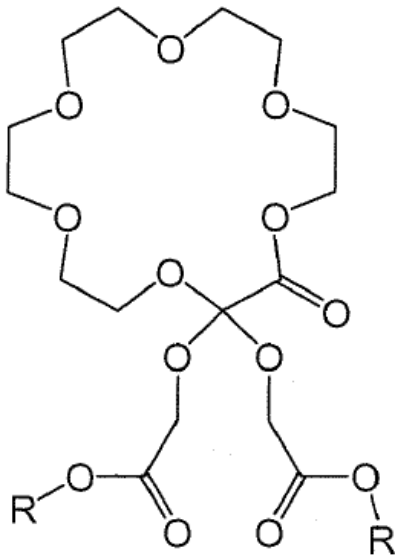


Fórmula (V)

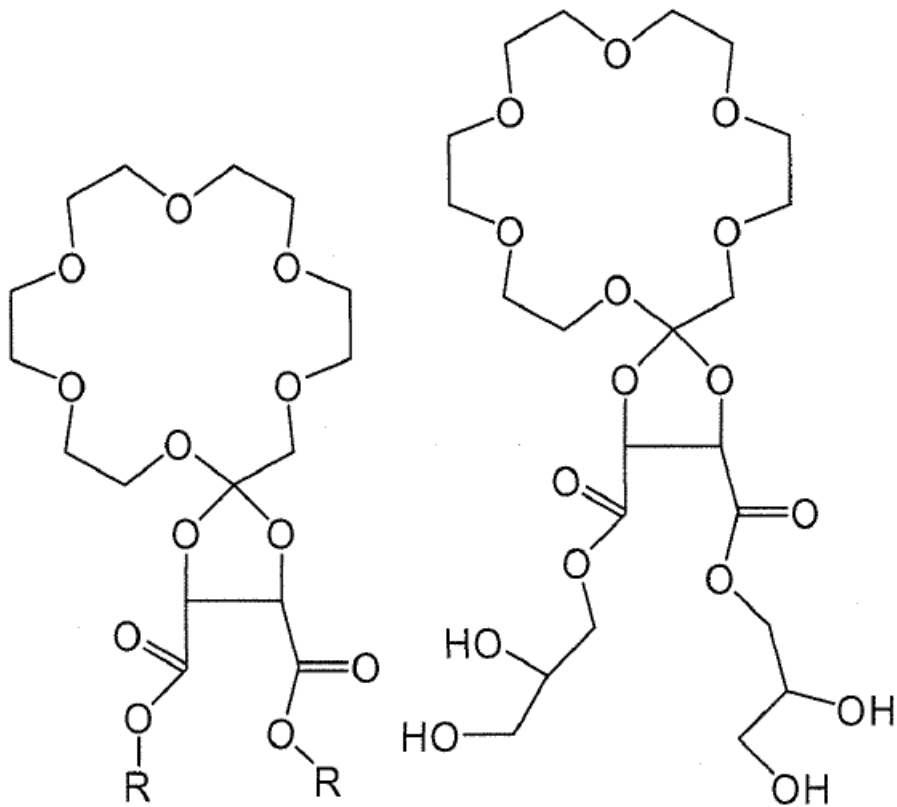


Fórmula (VI)



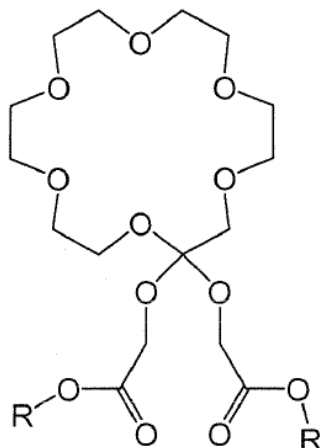


Fórmula (VII)

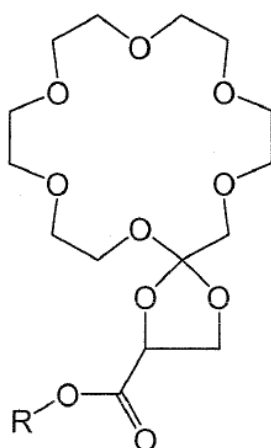


Fórmula (VIII)

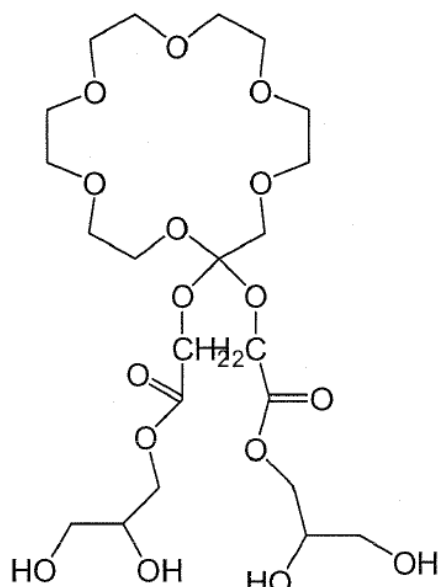
Fórmula (IX)



Fórmula (X)



Fórmula (XI)



Fórmula (XII)

en los que R, independientemente para cada aparición, se selecciona de hidrógeno; alquilo, alquenoilo y alquiniilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; y H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, en el que k es un número entero de desde 1 hasta 10; en los que los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan de OH, y halógeno.

En realizaciones preferidas, R, independientemente para cada aparición, se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y (H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-). Se prefiere particularmente que R sea etilo.

Además se prefiere que en las realizaciones con más que una aparición de R, todas las apariciones de R se seleccionen para ser iguales.

En el caso de fórmula (VII), un grupo R particularmente preferido es etilo.

La presente invención también se refiere a una composición que comprende uno o más éteres corona tal como se define en el presente documento.

Una composición preferida (para detalles adicionales sobre composiciones véase a continuación) que comprende éteres corona según la invención es levemente ácida, teniendo preferiblemente un pH en el intervalo de desde aproximadamente 3 hasta 5, más preferiblemente desde aproximadamente 3,5 hasta 4.

Tal se menciona adicionalmente a continuación, también se proporciona una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende uno o más éteres corona según la invención y un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico tal como se define adicionalmente a continuación. Un ejemplo preferido de tal principio activo es un péptido. Para péptidos que no son solubles y/o no son estables a pH ácido inferior a 6,5, las composiciones preferidas no son iónicas. Preferiblemente tal composición no iónica comprende, o consiste en, además de uno o más péptidos como se definieron anteriormente, monoacilgliceroles, un disolvente orgánico neutro (es decir, ni ácido ni básico) y opcionalmente un tensioactivo no iónico.

Preferiblemente tal composición comprende adicionalmente lípidos. Son de interés particular lípidos en los que una molécula de lípido comprende uno o más restos de ácidos grasos. Ejemplos de tales lípidos son triacilgliceroles, diacilgliceroles, monoacilgliceroles y fosfolípidos. Ácidos grasos preferidos son ácidos grasos potenciadores de la permeabilidad tales como ácidos carboxílicos alifáticos, que pueden estar saturados o insaturados, ser ramificados o lineales. También se considera la presencia de restos de ácidos grasos diferentes dentro de una molécula de lípido que comprende más de un resto de ácido graso. Además, se consideran mezclas de diferentes lípidos como constituyentes de la composición definida anteriormente. Los ejemplos de ácidos grasos de interés particular incluyen ácidos grasos saturados que tienen 7-19 átomos de carbono, preferiblemente seleccionados de ácido caprílico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido undecanoico, ácido dodecanoico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, y ácido arquídico. Los ejemplos de ácidos grasos insaturados incluyen aquellos que tienen 7-19 átomos de carbono, seleccionados preferiblemente de ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, y ácido alfa-linoleico.

Lípidos adicionalmente preferidos son aceite de ricino (Cremophor EL, d- $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), beta-caroteno y vitamina A.

5 Una formulación preferida es en la que el vehículo hidrófobo no acuoso comprende al menos un acilglicerol, al menos un lípido, y opcionalmente, al menos un disolvente orgánico, tal como un disolvente orgánico soluble en agua. Otra formulación preferida es en la que el vehículo hidrófobo no acuoso comprende al menos un acilglicerol, al menos un disolvente orgánico soluble en agua, opcionalmente un tensioactivo no iónico, y opcionalmente un lípido.

10 En una realización adicional preferida, el principio activo según la invención, preferiblemente un péptido, puede formularse únicamente con uno o más éteres corona de la invención. En otras palabras, se proporcionan composiciones farmacéuticas y de diagnóstico que consisten preferiblemente en uno o más principios activos, preferiblemente uno o más péptidos, y uno o más éteres corona de la invención. En tales realizaciones, el éter corona también puede funcionar como vehículo.

15 Los ejemplos del tensioactivo no iónico incluyen, pero no se limitan a, polioxilo 35, aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40 (Cremophor RH 40), y aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 60 (Cremophor RH 60), así como d- $\alpha$ -tocoferol, succinato de polietilenglicol 1000, polisorbato 20, polisorbato 80, monolaurato de sorbitano (Span 20), monopalmitato de sorbitano (Span 40); monoestearato de sorbitano (Span 60); monooleato de sorbitano (Span 80), Solutol HS 15, monooleato de sorbitano, poloxámero 407, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/1.

20 Una formulación preferida adicional es en la que el lípido es un ácido graso. Anteriormente se facilitaron ácidos grasos preferidos. En tales condiciones, la presencia de uno o dos grupos Z electroattractor en el ortoéster tiene un efecto estabilizante sobre el éter corona de la invención. Una composición preferida es una composición farmacéutica o de diagnóstico tal como se detalla adicionalmente a continuación.

25 En condiciones que son de pH aproximadamente neutro, incluyendo condiciones fisiológicas, los éteres corona según la invención son más lábiles. De manera generalmente, los ortoésteres son más estables a pH básico, disminuyendo la estabilidad hacia pH neutro. Cuando están presentes uno o más grupos Z, siendo el grupo Z un éster estando el grupo carbonilo directamente unido a la estructura cíclica de fórmula (II), el éster se escindiría a pH neutro y en condiciones fisiológicas, desencadenando así la eliminación del ortoéster que lleva el grupo Z. La labilidad de los éteres corona de la invención en condiciones fisiológicas es deseable, observándose que tras la administración de un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico complejo con uno o más éteres corona de la invención, dichos éteres corona generalmente ya no se necesitan y se prefiere su degradación.

30 Las condiciones fisiológicas según la presente invención pueden variar significativamente, por ejemplo al comparar el interior de una célula con el espacio extracelular. Las condiciones intracelulares a modo de ejemplo comprenden  $\text{Na}^+$  14 mM,  $\text{K}^+$  140 mM,  $\text{Ca}^{2+}$   $10^{-7}$  mM,  $\text{Mg}^{2+}$  20 mM,  $\text{Cl}^-$  4 mM,  $\text{HCO}_3^-$  10 mM,  $\text{HPO}_4^{2-}$  y  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  11 mM,  $\text{SO}_4^{2-}$  1 mM, fosfocreatina 45 mM, carnosina 14 mM, aminoácidos 8 mM, creatina 9 mM, lactato 1,5 mM, ATP 5 mM, monofosfato de hexosa 3,7 mM, proteína 4 mM y urea 4 mM. Las condiciones intersticiales a modo de ejemplo comprenden  $\text{Na}^+$  140 mM,  $\text{K}^+$  4 mM, mM  $\text{Ca}^{2+}$  1,2, mM  $\text{Mg}^{2+}$  0,7,  $\text{Cl}^-$  108 mM,  $\text{HCO}_3^-$  28,3 mM,  $\text{HPO}_4^{2-}$  y  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  2 mM,  $\text{SO}_4^{2-}$  0,5 mM, aminoácidos 2 mM, creatina 0,2 mM, lactato 1,2 mM, glucosa 5,6 mM, proteína 0,2 mM y urea 4 mM.

35 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende uno o más éteres corona según la invención y un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico, comprendiendo dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico uno o más grupos amino protonado primario y/o secundario y/o grupos guanidinio protonado y/o dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico es una sal con un ion metálico o con un ion amonio ( $\text{NH}_4^+$ ). El término "principio activo desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a cualquier agente que puede provocar efectos farmacéuticos. El término "fármaco" se usa de manera equivalente en el presente documento. Una composición farmacéutica según la invención comprende uno o más principios activos desde el punto de vista farmacéutico. También puede comprender más de un éter corona según la invención.

40 Características y constituyentes preferidos adicionales de composiciones farmacéuticas y de diagnóstico según la invención se describieron anteriormente en el presente documento junto con composiciones según la invención. En particular, composiciones levemente ácidas, que tienen preferiblemente un pH en el intervalo de desde aproximadamente 3 hasta 5, más preferiblemente desde aproximadamente 3,5 hasta 4.

45 En dicha composición, (a) la administración transmembrana y/o transmucosa; (b) la solubilidad en disolventes no acuosos; y/o (c) la estabilidad de dicho agente se mejoran debido a la presencia de uno o más éteres corona según la invención. Por consiguiente, se considera que, según una realización preferida, dicha composición se fabrica para administración transdérmica y/o transmucosa.

55 El término "formulación" se refiere a la preparación o fabricación de una composición farmacéutica o de diagnóstico.

La invención se refiere además al uso de un éter corona según la invención en la formulación de un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico, comprendiendo dicho principio activo uno o más grupos

amino primario protonado y/o secundario protonado y/o grupos guanidinio protonado y/o dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico es una sal con un ion metálico o con un ion amonio.

5 También se proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende la etapa de poner en contacto un éter corona según la invención con un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico, comprendiendo dicho agente uno o más grupos amino protonado primario y/o secundario y/o grupos guanidinio protonado y/o siendo una sal con un ion metálico o con un ion amonio.

La “puesta en contacto” según la invención debe realizarse en condiciones adecuadas para la formación de un complejo entre el uno o más grupos amino protonado primario y/o secundario y/o grupos guanidinio protonado con dicho éter corona.

10 Las condiciones adecuadas para la formación de complejo incluyen una disolución de dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico y de dicho éter corona en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos (por ejemplo una mezcla de agua, acetonitrilo y alcohol), un disolvente orgánico que contiene del 1 al 10% en volumen de agua, o un disolvente orgánico. Disolventes orgánicos preferidos son disolventes polares y/o próticos tales como metanol o etanol. Alternativamente, también pueden usarse disolventes apolares y apróticos tales como diclorometano. En una realización preferida del método de la invención, dicha puesta en contacto se produce en una disolución de dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico y de dicho éter corona en un disolvente polar y/o prótico. En una realización adicional preferida, posteriormente se elimina dicho disolvente polar y/o prótico, por ejemplo mediante evaporación. En una realización más preferida, el complejo obtenido tras la evaporación se capta en un disolvente apolar o una mezcla hidrófoba, que preferiblemente es una mezcla de lípidos.

15 La mezcla de lípidos puede incluir diferentes lípidos. Tal como se mencionó adicionalmente con anterioridad, el término “lípidos” comprende, pero no se limita a, un ácido graso. Ácidos grasos preferidos son ácidos grasos que potencian la permeabilidad tales como ácidos carboxílicos alifáticos, acil-gliceroles, y lípidos no ácidos tales como vitaminas A y E. La mezcla de lípidos contiene opcionalmente un disolvente orgánico. Anteriormente se definieron adicionalmente ácidos carboxílicos alifáticos preferidos. Este procedimiento en dos etapas de preparación de un complejo disuelto en un disolvente apolar y aprótico puede proporcionar disoluciones de dicho principio activo de concentración superior en comparación con el procedimiento “directo” de combinación del principio activo, el éter corona, y un disolvente apolar y aprótico.

20

25

Preferiblemente, dicho principio activo es un péptido, un polipéptido, una proteína, una molécula pequeña, un sacárido, un polisacárido o un ácido nucleico, más preferiblemente un agente de iARN.

30 El término “péptido” se refiere a un polímero de aminoácidos que consiste en hasta 30 aminoácidos. El término “polipéptido” se refiere a polímeros de aminoácidos que comprenden más de 30 aminoácidos. El término “polipéptido” comprende además proteínas, siempre que las proteínas consistan en un único polipéptido. Las proteínas también pueden comprender en general más de una cadena de polipéptido. También se usa en el presente documento el término (poli)péptido. Este término abarca tanto péptidos como polipéptidos.

35 Los términos “péptido”, “polipéptido” y “proteína” incluyen compuestos que comprenden uno o más aminoácidos que no se producen de manera natural tales como beta-alanina, ácido alfa-aminobutírico, ácido gamma-aminobutírico ácido, ácido alfa-aminoisobutírico, norvalina, norleucina, epsilon-lisina, ornitina, homoserina y hidroxiprolina. Además, grupos reactivos incluyendo el extremo N y C-terminal pueden bloquearse mediante grupos de protección. Además, se incluyen deliberadamente derivatizaciones adicionales de péptidos, polipéptidos y proteínas tal como se conocen en la técnica, incluyendo modificaciones postraduccionales que se producen de manera natural.

40

Una “molécula pequeña” tiene un peso molecular que es preferiblemente inferior a 1000, más preferiblemente inferior a 900, inferior a 800, inferior a 700 o inferior a 600 g·mol<sup>-1</sup>. También se prefiere un peso molecular de aproximadamente 500 o menos. Sin embargo, también se consideran principios activos que no son necesariamente biomoléculas seleccionadas de péptidos, polipéptidos, proteínas, sacáridos y ácidos nucleicos y que tienen un peso molecular de entre 500 y 5000 g·mol<sup>-1</sup>.

45

El término “molécula pequeña” comprende moléculas pequeñas orgánicas e inorgánicas.

Una “molécula orgánica pequeña” es una molécula pequeña que comprende un esqueleto de carbono y, opcionalmente uno o más heteroátomos, preferiblemente seleccionados de O, N, S y P.

50 Resulta que los efectos ventajosos de los éteres corona de la presente invención, incluyendo la mejora de la administración transmembrana y/o transmucosa, de solubilidad en disolventes no acuosos, y/o de estabilidad de los principios activos que están complejados con un éter corona de la invención, no sólo se observan con principios activos que son moléculas pequeñas, sino también con principios activos que son péptidos, polipéptidos o proteínas. Esto es particularmente sorprendente, ya que mecanismos o efectos totalmente diferentes son responsables de dicha mejora en cada caso. En el caso de las moléculas pequeñas, la complejación con éteres corona de la invención normalmente conduce a un apantallamiento sustancial de dicha molécula pequeña. Esto se debe a que,

55 en cuanto al tamaño, es una molécula pequeña (el éter corona) la que se compleja con otra molécula pequeña (el principio activo desde el punto de vista farmacéutico). Además, las moléculas pequeñas, debido a su pequeño tamaño (por ejemplo en el intervalo de 500 Dalton o menos) también pueden absorberse mediante un mecanismo

paracelular, es decir, a través de los pequeños poros o canales entre las células que componen el tejido. Si además la molécula pequeña en cuestión presenta otras características específicas una hidrofobia pronunciada, la molécula también se absorbe a través de una ruta transcelular, es decir, mediante absorción pasiva. Además, tiene que entenderse que cualquier propiedad, en particular propiedades fisicoquímicas de dicha molécula pequeña, poniendo dichas propiedades en peligro por ejemplo la administración transmembrana y/o transmucosa, se vuelve menos relevante tras la complejación, ya que la complejación conlleva el apantallamiento de esencialmente la totalidad de la molécula pequeña debido a la similitud de tamaño.

Por otro lado, en el caso de biopolímeros tales como por ejemplo péptidos, polipéptidos, proteínas, sacáridos, polisacáridos y ácidos nucleicos, normalmente no se produce el apantallamiento de la totalidad de la molécula mediante el éter corona de la invención ya que en general el tamaño de un polipéptido o una proteína superará significativamente el tamaño de dicho éter corona; no obstante, todavía se produce dicha mejora. Sorprendentemente, resulta que al contrario que las moléculas pequeñas que se sabe que atraviesan las membranas, el apantallamiento local de cargas en dichos péptidos, polipéptidos o proteínas, que por el contrario se sabe que no atraviesan las membranas, es suficiente para conllevar dicha mejora. Resulta sorprendentemente que un apantallamiento global de la totalidad del péptido, polipéptido o proteína no es la fuerza motriz principal cuando debe lograrse dicha mejora.

En las realizaciones descritas anteriormente, puede usarse una mezcla de éteres corona según la invención. Sin embargo, preferiblemente sólo se usa una especie química.

La capacidad de los éteres corona de la invención para formar un complejo con dicho grupo amino primario protonado o grupo amino secundario protonado o grupo guanidinio protonado puede verificarla de una manera directa el experto en la técnica.

Un ensayo adecuado comprende la evaluación de la solubilidad de un principio activo tal como un péptido o una proteína, por ejemplo insulina o eritropoyetina, en disolvente orgánico, por ejemplo metanol, etanol o diclorometano. En un primer experimento, se determina la solubilidad del péptido, polipéptido o proteína en el disolvente orgánico. En un segundo experimento, se añade un exceso molar de 1,1 a diez veces, más preferiblemente un exceso molar de 1,5 a cinco veces de un éter corona de la invención al péptido o la proteína junto con el disolvente orgánico. El término "exceso molar" se refiere a una cantidad del éter corona que supera la cantidad de grupos amino primario protonado, grupos amino secundario protonado y grupos guanidinio protonado del péptido o la proteína o cualquier resto con carga positiva incluyendo contraiones orgánicos e inorgánicos en carboxilatos con carga negativa. En ausencia de un éter corona de la invención, el péptido/proteína genera una suspensión, suspensión coloidal o se deposita en forma de partículas.

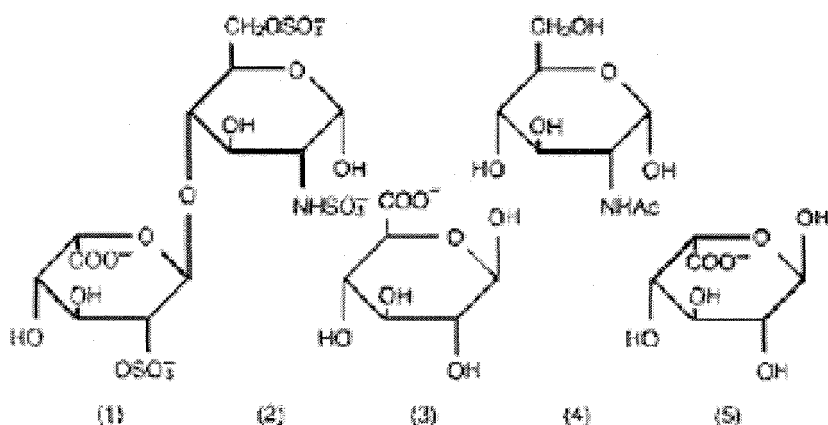
En una realización adicional del ensayo, cualquier material insoluble todavía presente en cualquier experimento puede eliminarse mediante centrifugación y posteriormente determinarse la concentración de péptido/proteína en disolución mediante medios conocidos en la técnica. Tales medios incluyen análisis mediante HPLC del sobrenadante de la centrifugación y determinación de la cantidad de péptido o proteína mediante determinación del área del pico de péptido/proteína en el cromatograma.

Preferiblemente, la constante de disociación  $K_D$  de dicho complejo es de menos de  $10^{-3}$ , más preferiblemente menos de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  ó  $10^{-6}$  mol<sup>-1</sup>·l.

El término "ion metálico" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier ion metálico. Preferiblemente se refiere a iones de los metales que están presentes en el cuerpo humano. Los iones metálicos preferidos específicos incluyen Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Li<sup>+</sup> y Mg<sup>2+</sup>.

Preferiblemente, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico debe administrarse de una manera no invasiva tal como por vía oral, bucal, sublingual, nasal, pulmonar, dermal, transdérmica, ocular y/o rectal. El término "por vía bucal" incluye composiciones que se absorben en la boca. Tal como se mencionó anteriormente, una de las ventajas de la presente invención es que principios activos que hasta ahora sólo podían administrarse de una manera invasiva ahora, a la vista de las enseñanzas de la presente invención, pueden obtenerse en su forma complejada con éteres corona de la invención y administrarse de una manera no invasiva. También se prefiere, por los motivos expuestos anteriormente, la administración subcutánea.

Sacáridos y polisacáridos preferidos son sacáridos y polisacáridos que tienen uno o más grupos ácido sulfónico (-SO<sup>3</sup>) tales como heparina. La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena lineal, denominados glicosaminoglicanos que tienen propiedades anticoagulantes. Aunque puede haber otros presentes, los principales azúcares que se producen en la heparina son: (1) 2-sulfato de ácido  $\alpha$ -L-idurónico, (2) 6-sulfato de 2-desoxi-2-sulfamino- $\alpha$ -D-glucosa, (3) ácido  $\beta$ -D-glucurónico, (4) 2-acetamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucosa, y (5) ácido  $\alpha$ -L-idurónico. Estos azúcares están presentes en cantidades decrecientes, habitualmente en el orden (2) > (1) > (4) > (3) > (5), y están unidos mediante enlaces glicosídicos, formando polímeros de diversos tamaños. La heparina es fuertemente ácida debido a su contenido en grupos ácido carboxílico y sulfato unidos con enlaces covalentes. En la heparina sódica, los protones ácidos de las unidades de sulfato están parcialmente sustituidos por iones de sodio. A continuación se muestra un fragmento representativo de heparina sódica:



La heparina sódica y la heparina cálcica se han aprobado como medicamentos. Se espera que los usos de la presente invención permitan una potenciación de la absorción, la administración y/o la estabilidad (semivida) de la heparina sódica y la heparina cálcica. Se espera que lo mismo se aplique a la sal de lisina de la heparina.

5 En el caso de principios activos desde el punto de vista farmacéutico que son ácidos nucleicos se considera usar los éteres corona para el apantallamiento de las cargas positivas de contraiones de los fosfatos con carga negativa. Dichos contraiones (con carga positiva) incluyen amonio, aminoácidos tales como Lys y derivados de los mismos, e iones metálicos. También se incluyen ácidos nucleicos en los que el fosfato está esterificado con un grupo alquilamino o alquilguanidino. Los ácidos nucleicos según la presente invención incluyen ADN, tal como ADNc o ADN genómico, y ARN. Además, el término "ácido nucleico" incluye oligonucleótidos monocatenarios y bicatenarios. Se entiende que el término "ARN" tal como se usa en el presente documento comprende todas las formas de ARN incluyendo ARNm, ARNnc (ARN no codificante), ARNt y ARNr. El término "ARN no codificante" incluye ARNip (ARN de interferencia pequeño), miARN (microARN), ARNipar (ARN asociado a repeticiones), ARNpno (ARN pequeño nucleolar), y ARNpn (ARN pequeño nuclear).

15 Un ácido nucleico preferido es un agente de iARN. El agente de iARN son agentes que pueden desencadenar la interferencia de ARN. Los agentes de iARN incluyen ARN de interferencia pequeños. El término "ARN de interferencia pequeño" (ARNip), algunas veces conocido como ARN de interferencia corto o ARN de silenciamiento, se refiere a una clase de moléculas de ARN bicatenario y generalmente corto que desempeñan una variedad de papeles en biología y, cada vez en mayor medida, en el tratamiento de una variedad de enfermedades y estados. De la manera más notable, el ARNip participa en la ruta de interferencia de ARN (iARN) en la que el ARNip interfiere con la expresión de un gen específico (véase, por ejemplo Zamore *Nat Struct Biol* 2001, 8(9):746-50; Tuschl T. *CHEMBIOCHEM*. 2001, 2:239-245; Scherr y Eder, *Cell Cycle*. febrero de 2007; 6(4):444-9; Leung y Whittaker, *Pharmacol Ther*. agosto de 2005; 107(2):222-39; de Fougerolles *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov*. 2007, 6: 443-453). Quedan comprendidos además ácidos ribonucleicos bicatenarios que, tras procesarse dentro de una célula u organismo, por ejemplo por la enzima Dicer, dan lugar a ARNip.

Polipéptidos o proteínas preferidos son anticuerpos. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos de cadena sencilla, o fragmentos de los mismos, incluyendo también anticuerpos biespecíficos, anticuerpos sintéticos, fragmentos de anticuerpo, tales como fragmentos Fab, F(ab<sub>2</sub>)', Fv o scFv, etc., o un derivado químicamente modificado de cualquiera de ellos. Los anticuerpos que van a emplearse según la invención o su(s) correspondiente(s) cadena(s) de inmunoglobulina pueden modificarse adicionalmente usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, usando delección/delecciones, inserción/inserciones, sustitución/sustituciones, adición/adiciones, y/o recombinación/recombinaciones de aminoácidos y/o cualquier otra modificación conocida en la técnica o bien sola o bien en combinación. El experto en la técnica conoce bien métodos para introducir tales modificaciones en la secuencia de ADN subyacente a la secuencia de aminoácidos de una cadena de inmunoglobulina; véase, por ejemplo, Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1989.

El término "anticuerpo monoclonal" o "anticuerpo policlonal" (véase Harlow y Lane, (1988), *loc. cit.*) también se refiere a derivados de dichos anticuerpos que conservan o conservan esencialmente su especificidad de unión.

El término "fragmento de scFv" (fragmento de Fv de cadena sencilla) se entiende bien en la técnica y se prefiere debido a su pequeño tamaño y la posibilidad de producir fácilmente tales fragmentos mediante medios recombinantes.

En una realización particularmente preferida del uso o el método de la invención, dicho anticuerpo o parte de unión de anticuerpo es o se deriva de un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado.

El término "anticuerpo humanizado" significa, según la presente invención, un anticuerpo de origen no humano, en el que al menos una región determinante de complementariedad (CDR) en las regiones variables tales como CDR3 y

preferiblemente las 6 CDR se ha sustituido por CDR de un anticuerpo de origen humano que tiene una especificidad deseada. Opcionalmente, el/las región/regiones constante(s) no humana(s) del anticuerpo se ha(n) sustituido por una(s) región/regiones constante(s) de un anticuerpo humano. Se describen métodos para la producción de anticuerpos humanizados, por ejemplo, en los documentos EP-A1 0 239 400 y WO90/07861.

- 5 Los términos “molécula pequeña” o, cuando sea aplicable, “molécula orgánica pequeña” tal como se usan en el presente documento incluyen los agentes indicados a continuación, en los que también se proporciona la indicación médica correspondiente: (a) antibióticos sintéticos y naturales: derivados de anillo piridónico (ácido nalidíxico, ácido oxolínico), derivados de penicilina (bencil-penicilina, fenoximetil-penicilina, meticilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, talampicilina, carbenicilina, ticarcilina), derivados de cefalosporina (cefalosporina C, cefaloglicina, cefotaxima, cefmetazol, cefradina, cefalexina, cefalotina, cefaloridina, cefazolina, cefsulodina, cefacetilo, cefapirina, cefuroxima, cefamandol, cefoxitina, cefazol, cefoperazona, ceftriaxona), antibióticos de aminoglicósido (estreptomina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina), polienos (nistatina, amfotericina b), agentes anti-tuberculosis (ácido para-amino-salicílico) (b) neurotransmisores: catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, l-dopamina, levodopa, malevodopa (éster metílico de levodopa y análogos del mismo), dopamina, carbidopa, serotonina, ácido  $\gamma$ -amino-butírico (gaba); (c) agentes anti-inflamatorios y analgésicos no esteroideos: ácido salicílico, ácido acetilsalicílico; ácidos fenilacéticos: ibuprofeno, fenoxiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco; ácidos acéticos heterocíclicos: indometacina, clometacina, sulindaco, zomepirac, ácido tiaproféico; ácidos antranílicos: ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido tolfenámico, ácido niflúmico; (d) anticoagulantes: heparina (derivados o bien de sodio o bien de calcio), sulfato de dermatano, enoxaparina sódica, dalteparina sódica; (e) diuréticos: furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, ácido tienílico, triamtereno, amilorida; (e) diversos: ácido valproico (anti-epiléptico), ácido clavulánico (inhibidor de  $\beta$ -lactamasas), sales de litio (anti-psicóticos).

Se entiende que la invención también se refiere a moléculas pequeñas terapéuticamente relevantes adicionales que se modifican según usos y métodos de la invención, es decir mediante formación de complejos. En este caso, la indicación médica considerada es la indicación que puede prevenirse, mejorarse o curarse con la molécula pequeña en consideración.

El término “péptido” según la presente invención y enfermedades asociadas que van a tratarse incluyen: (a) el péptido es lisinopril también conocido como privinil y la enfermedad es hipertensión; (b); el péptido es goserelina, análogo decapeptídico sintético de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y la enfermedad es cáncer de próstata; (c) el péptido es calcitonina y la enfermedad es osteoporosis; (d) el péptido es leuprolida y la enfermedad es cáncer de próstata; (e) el péptido es glucagón y la enfermedad es hipoglucemia; (f) el péptido es integrilina y la enfermedad es anti-coagulación; (g) el péptido es hirudina y se usa como agente anticoagulante y antitrombótico, (h) el péptido es desmopresina, que es un análogo de vasopresina y se usa terapéuticamente como antidiurético y en el tratamiento de hemorragias en individuos con algunas formas de hemofilia y enfermedad de von Willebrand, y en los que el (poli)péptido se modifica tal como se definió anteriormente en el presente documento, es decir mediante formación de un complejo con compuestos cíclicos de la invención.

Se entiende que la invención también se refiere al uso de péptidos terapéuticamente relevantes adicionales que se modifican (es decir se complejan) según la invención. En este caso, la indicación médica considerada es la indicación que puede prevenirse, mejorarse o curarse con el péptido o polipéptido en consideración.

El término “(poli)péptido” según la presente invención y enfermedades asociadas que van a tratarse incluyen: (a) el (poli)péptido es insulina (incluyendo insulina lispro, insulina aspart, y la enfermedad es diabetes; (b) el (poli)péptido es epoetina alfa y la enfermedad es anemia; (c) el (poli)péptido es epoetina beta y la enfermedad es anemia; (d) el (poli)péptido es darbepoetina y la enfermedad es anemia; (e) el (poli)péptido es eritropoyetina y la enfermedad es anemia o insuficiencia renal crónica; (f) el (poli)péptido es filgrastim y las indicaciones son trastornos inmunitarios, leucemia, úlceras de pie diabético; leucopenia, y enfermedades neoplásicas; (g) el (poli)péptido es lenograstim y la indicación es leucopenia; (h) el (poli)péptido es sargramostina y la indicación es leucopenia; (i) el (poli)péptido es molgramostina y la indicación es leucopenia; (j) el (poli)péptido es mirimostim y la indicación es leucopenia; (k) el (poli)péptido es nartograstim y la indicación es leucopenia; (l) el (poli)péptido es GCSF y la enfermedad es neutropenia inducida por quimioterapia; (m) el (poli)péptido es GMCSF y la indicación es trasplante de médula ósea autólogo; (n) el (poli)péptido es una asparaginasa y la enfermedad es cáncer; formas preferidas de cáncer que pueden someterse a tratamiento con asparaginasa son leucemias linfoblásticas y linfoma de células grandes; (o) el (poli)péptido son productos de factor VIIa, factor VIII, factor IX (factores de coagulación sanguínea) y la enfermedad es hemofilia A, hemofilia b; (p) el (poli)péptido es interferón  $\alpha$ -alfa (incluye interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, interferón alfa 3n) y la enfermedad es hepatitis B o C crónica y algunos tipos de cáncer; (q) el (poli)péptido es interferón  $\beta$  (en el que beta incluye Interferón beta-1a, e interferón beta 1b) para tratar esclerosis múltiple y hepatitis; (r) el (poli)péptido es interferón  $\gamma$  (en el que gamma incluye interferón gamma-1b) y la enfermedad es fibrosis, tuberculosis, meningitis o cáncer; (s) el (poli)péptido es hormona del crecimiento humana (hGH) y la enfermedad es deficiencia de crecimiento humana en niños; (t) el (poli)péptido es somatrem/somatropina y la enfermedad es deficiencia de crecimiento humana en niños; (u) el (poli)péptido es una superóxido dismutasa y la enfermedad es una lesión cerebral; (v) el (poli)péptido es interleucina-2 y la enfermedad es cáncer (cáncer renal metastásico) o un estado que requiere inmunestimulación; (w) el antagonista de la hormona del crecimiento

humana (hGH), B2036, se conoce bien en la técnica. B2036 se obtiene a partir de hGH mediante la introducción de nueve sustituciones de aminoácido que confieren propiedades antagonistas y una afinidad aumentada por el receptor (véase la patente estadounidense 5.849.535). Con el fin de tratar la acromegalia se considera cualquier otro antagonista del receptor de la hormona del crecimiento (GH) (alternativamente al o además del antagonista del receptor de GH, B2036); (x) el (poli)péptido es transtuzumab y la enfermedad es cáncer; (y) el (poli)péptido es exendina-4 y la enfermedad es diabetes II u obesidad; (z) el péptido es PTH 1-34 (teriparatida) y la enfermedad es osteoporosis; (aa) el péptido es taspoglutida y la enfermedad es diabetes II u obesidad; (bb) el péptido es liraglutida y la enfermedad es diabetes II u obesidad; (cc) el péptido es albiglutida y la enfermedad es diabetes II u obesidad; (dd) el péptido es taspoglutida y la enfermedad es diabetes II u obesidad; (ee) el péptido es ZP10 (AVE0010) y la enfermedad es diabetes II u obesidad; (ff) el péptido es OP-286 y la enfermedad es diabetes II u obesidad. Se entiende que el término (poli)péptido tal como se usa en el presente documento incluye péptidos, polipéptidos y proteínas.

Se entiende que la invención también se refiere al uso de (poli)péptidos terapéuticamente relevantes adicionales que se modifican (es decir, se complejan) según la invención. En este caso, la indicación médica considerada es la indicación que puede prevenirse, mejorarse o curarse con el (poli)péptido en consideración.

El término "principio activo desde el punto de vista de diagnóstico" se refiere a cualquier agente adecuado para poner en práctica un método de diagnóstico. Los ejemplos incluyen péptidos, polipéptidos, anticuerpos o moléculas orgánicas pequeñas que se unen a una molécula diana cuya presencia, ausencia y/o cantidad debe determinarse. La molécula diana a su vez puede ser cualquier molécula que se produce en el cuerpo humano o animal en un estado sano y/o enfermo. El término "molécula diana" incluye péptidos, polipéptidos y proteínas. Preferiblemente, dicho principio activo desde el punto de vista de diagnóstico está marcado de manera detectable.

El principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico según la invención muestra uno o más grupos seleccionados de grupos amino primario protonado ( $-\text{NH}_3^+$ ), grupos amino secundario protonado ( $-\text{NH}_2^+$ ) y grupos guanidinio protonado ( $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH}_2^+)-\text{NH}_2$ ). La presencia de una o más cargas positivas limita las posibilidades de formular y administrar dicho agente en ausencia de éteres corona de la invención. En una realización preferida, dicho grupo amino primario o secundario es un grupo amino alifático primario o secundario, respectivamente. Además, dicho grupo guanidinio es preferiblemente un grupo guanidinio alifático, es decir, un grupo guanidinio unido a un resto alifático. En aquellos casos en los que dicho principio activo es un péptido, polipéptido, proteína o anticuerpo, se entiende que "grupo amino alifático primario" incluye o se refiere al grupo amino de Lys, "grupo guanidinio alifático" incluye o se refiere al grupo guanidinio de Arg y "grupo amino secundario" se refiere a His y Trp.

Además de principios activos desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico, constituyentes de alimentos funcionales o suplementos alimenticios pueden complejarse con los compuestos de la invención, siempre que el constituyente de un alimento funcional o el constituyente de un suplemento alimenticio porte uno o más de grupos amino primario protonado, grupos amino secundario protonado y grupos guanidinio protonado y/o sea una sal con un ion metálico. Tal constituyente (también denominado principio activo) puede ocupar el lugar de los principios activos desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico en los usos y métodos de la invención. Un ejemplo de constituyente de alimento funcional es creatina.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere al uso de un éter corona de la invención; en el que dicho éter corona puede formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o secundario protonado y/o un grupo guanidinio protonado y/o con una sal con un ion metálico para mejorar (a) la administración transmembrana y/o transmucosa; (b) la solubilidad en disolventes no acuosos; y/o (c) la estabilidad de un principio activo, en el que dicho principio activo comprende uno o más grupos amino primario protonado y/o secundario protonado y/o grupos guanidinio protonado. El término principio activo comprende principios activos desde el punto de vista farmacéutico o fármacos, principios activos desde el punto de vista de diagnóstico así como constituyentes de alimento funcional y constituyentes de suplementos alimenticios.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además portadores, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En la técnica se conocen bien ejemplos de portadores, excipientes y/o diluyentes farmacéuticos adecuados e incluyen soluciones salinas tamponadas con fosfato, agua, emulsiones, tales como emulsiones de aceite/agua, diversos tipos de agentes humectantes, disoluciones estériles, etc. Los portadores preferidos para la administración transmembrana o transmucosa o diluyentes para formulación según la invención incluyen los disolventes no acuosos comentados adicionalmente a continuación. Composiciones que comprenden tales portadores pueden formularse mediante métodos convencionales bien conocidos. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al sujeto a una dosis adecuada. La pauta posológica la determinará el médico encargado dependiendo de factores clínicos. Tal como se conoce bien en las técnicas médicas, las dosificaciones para cualquier paciente dependen de muchos factores, incluyendo el tamaño, área de superficie corporal, edad del paciente, el compuesto particular que va a administrarse, el sexo, el tiempo y la vía de administración, el estado de salud general, y otros fármacos que estén administrándose de manera concurrente. Puede estar presente material proteico farmacéuticamente activo en cantidades de entre 1 ng y 10 mg/kg de peso corporal por dosis; sin embargo, se consideran dosis por debajo o por encima de este intervalo a modo de ejemplo, especialmente teniendo en cuenta los factores mencionados anteriormente. Las formulaciones consideradas comprenden además microesferas,



liposomas, microcápsulas, y nanopartículas o nanocápsulas.

Para explicarlo adicionalmente, el aumento de la hidrofobia mediante el apantallamiento de la(s) carga(s) positiva(s) presente(s) en el principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico según las composiciones, usos y métodos de la presente invención abre posibilidades para el diseño de nuevos enfoques de administración: por ejemplo, atrapar el principio activo en (i) liposomas, (ii) microesferas, (iii) microcápsulas, (iv) nanopartículas/nanocápsulas compuestas, por ejemplo, pero sin limitarse a, por poli(ácidos acrílicos) (PAA), poli(ácidos metacrílicos) (PMAA), poli(ácidos lácticos y glicólicos) (PLGA), gabexato-mesilato (GM), quitosano, almidón, cloruro de tereftaloilo (TC), ciclodextrinas reticuladas, poli(cianoacrilato de etilo) (PECA), PEG, y similares.

Los constituyentes considerados adicionales de las composiciones farmacéuticas o de diagnóstico según la invención incluyen ciclodextrinas (véase, por ejemplo, Irie y Uekama (1999) o Challa *et al.* (2005)) y/o quitosano. Las composiciones que comprenden ciclodextrinas o quitosano pueden mostrar características de retardo, es decir, proporcionan una liberación retrasada y/o una liberación a lo largo de un periodo de tiempo prolongado del principio activo. Las ciclodextrinas forman complejos de inclusión con restos hidrófobos presentes en un compuesto. Se sabe que las ciclodextrinas tienen cavidades internas lipófilas y superficies externas hidrófilas y que pueden interactuar con un gran número de moléculas. Las ciclodextrinas se usan en la formulación para mejorar la solubilidad de fármaco aparente de fármacos hidrófobos (escasamente solubles en agua) y por tanto potenciar la biodisponibilidad de fármacos insolubles aumentando la solubilidad de fármaco, disolución, y/o permeabilidad de fármaco. En el contexto de la presente invención, la hidrofobia potenciada del principio activo debido al apantallamiento de la(s) carga(s) positiva(s) mediante éteres corona de la invención permite una incorporación más directa y más profunda en el núcleo lipófilo de la estructura de ciclodextrina. En otras palabras, un principio activo hidrófilo que se compleja de manera no covalente y temporal con compuestos de la invención cambia sus propiedades biofísicas y se vuelve hidrófobo de tal manera que éste, o partes hidrófobas del mismo, puede insertarse en una parte interna (núcleo lipófilo) de ciclodextrinas. Como resultado, el principio activo puede complejarse en primer lugar con compuestos cíclicos de la invención que apantallan la(s) carga(s) positiva(s) presente(s) y después, en una segunda etapa, puede dejarse que el complejo formado por el principio activo y dicho(s) compuesto(s) cíclico(s) forme un complejo con una o más ciclodextrinas, proporcionando así en total dos capas de complejación. Se espera que el doble complejo sea adecuado para la administración de fármacos no invasiva, incluyendo administración ocular, rectal, dérmica y transdérmica, además en la administración de fármacos parenteral (inyecciones), para seleccionar como diana la administración al cerebro mediante potenciación del paso de la barrera hematoencefálica (BBB), y en la administración de fármacos controlada para actuar como materiales portadores funcionales en la formulación farmacéutica para obtener una administración eficaz y precisa.

Por consiguiente, en otra realización preferida, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico que va a fabricarse comprende además una o más ciclodextrinas. Las ciclodextrinas se conocen en la técnica e incluyen alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina. Además, este enfoque abre posibilidades al diseño de nuevos enfoques de administración: por ejemplo, atrapar el principio activo en (i) liposomas, (ii) microesferas, (iii) microcápsulas, (iv) nanopartículas/ nanocápsulas.

Además, la complejación de principios farmacéuticamente activos con éteres corona de la invención proporciona ventajas significativas en el campo de la galénica y las técnicas farmacéuticas. De hecho, especialmente en el caso de biopolímeros tales como por ejemplo péptidos, polipéptidos, proteínas y ácidos nucleicos que pueden manipularse principalmente en medios acuosos, la opción doble y concomitante de hacer que un principio farmacéutico sea soluble tanto en agua como también en disolventes orgánicos (como complejo con éteres corona de la invención) puede permitir formas galénicas mejoradas incluyendo, pero sin limitarse a: pastillas, comprimidos, cápsulas, supositorios, elixires, aerosoles, gotas, polvos, liofilizados, emulsiones, geles, cremas, parches y coloides. Tiene que entenderse que la mejora de las formas galénicas de dicho principio activo no es una consecuencia o extrapolación obvia de una mejora de administración transmembrana o transmucosa. Los éteres corona según la invención conducen a un aumento de la hidrofobia de un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico tras la complejación con el compuesto cíclico. De manera concomitante, se produce un apantallamiento de la carga positiva del grupo amino primario o secundario protonado o grupo guanidinio protonado. El aumento de la hidrofobia y el apantallamiento de la(s) carga(s) positiva(s) presente(s) en el principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico abre posibilidades de formulación no disponibles anteriormente. Por ejemplo, principios activos predominantemente hidrófilos tales como péptidos, polipéptidos o proteínas incluyendo anticuerpos pueden disolverse (en su forma complejada) en disolventes en los que su solubilidad en su forma no complejada es baja o nula. Tales disolventes incluyen disolventes no acuosos. Además, la hidrofobia aumentada del principio activo en su forma complejada abre nuevas vías de administración para principios activos que hasta ahora sólo podían administrarse de una manera invasiva tal como por vía intravenosa. A pesar de que tal administración invasiva (incluyendo administración intravenosa) muestra desventajas conocidas tales como degradación parcial o significativa del principio activo en el hígado, no se disponía de otras opciones hasta ahora para varios principios activos incluyendo en particular principios activos proteicos. Tras la complejación con éteres corona según la invención el principio activo se vuelve lo suficientemente hidrófobo como para garantizar una penetración suficiente a través de membranas celulares tales como las membranas celulares presentes en la mucosa o la piel. Como consecuencia, pueden considerarse para tales principios activos vías de administración no invasivas que se detallan adicionalmente a continuación. Alternativamente, la administración no invasiva también puede ser una opción para la forma no complejada del principio activo, sin embargo, con la desventaja de una penetración limitada de la mucosa o

la piel. En tal caso, la complejación con los éteres corona según la invención potencia la administración y hace que la administración no invasiva sea la vía de administración preferida. Las composiciones farmacéuticas o de diagnóstico obtenidas según el uso de la invención son preferiblemente hidrófobas, observando que el complejo hidrófobo del principio activo permite el uso de portadores hidrófobos. Debido a la hidrofobia (y lipofilia) de la composición, la liberación del principio activo tras la administración al sujeto puede retardarse en comparación con una formulación convencional, menos hidrófoba. En otras palabras, determinadas composiciones obtenidas según la invención son formas de retardo del principio activo comprendido.

Una ventaja adicional de la presente invención se refiere a la administración invasiva, en particular a la administración subcutánea. El volumen de una composición farmacéutica o de diagnóstico para administración subcutánea es inherentemente limitado. Si la formulación convencional no permite obtener una disolución para inyección, en la que el volumen limitado para inyección subcutánea comprenda la dosis requerida, el tratamiento es molesto (intervalos cortos entre administraciones) o imposible. Observando que los usos de la invención permiten la preparación de composiciones con concentraciones elevadas del principio activo, estos problemas de la técnica anterior pueden superarse.

En una realización preferida, el éter corona de la invención tiene un valor de logP que es superior a 1, más preferiblemente superior a 2 y aún más preferiblemente superior a 3.

Los términos "hidrófobo" y "hidrofobia" se conocen bien en la técnica y designan una miscibilidad baja o nula con agua y medios acuosos. Los términos "lipófilo" y "lipofilia" se usan con significado equivalente en el presente documento. Un parámetro comúnmente usado para cuantificar la hidrofobia es el valor de logP.

El flujo másico de una molécula en la interfase entre dos disolventes inmiscibles o sustancialmente inmiscibles está regido por su lipofilia. Cuanto más lipófila es una molécula, más soluble es en la fase orgánica lipófila. El coeficiente de reparto de una molécula que se observa entre agua y n-octanol se ha adoptado como medida convencional de la lipofilia. El coeficiente de reparto P de una especie A se define como la razón  $P = [A]_{n\text{-octanol}} / [A]_{\text{agua}}$ . Una cifra comúnmente notificada es el valor de logP, que es el logaritmo del coeficiente de reparto. En el caso de que una molécula sea ionizable, en principio estará presente una pluralidad de microespecies diferenciadas (formas ionizadas y no ionizadas de la molécula) en ambas fases. La cantidad que describe la lipofilia global de una especie ionizable es el coeficiente de distribución D, definido como la razón  $D = [\text{suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{n\text{-octanol}} / [\text{suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{\text{agua}}$ . De manera similar a logP, con frecuencia se notifica el logaritmo del coeficiente de distribución, logD.

Si el carácter lipófilo de un sustituyente en una primera molécula tiene que evaluarse y/o determinarse de manera cuantitativa, puede evaluarse una segunda molécula correspondiente a ese sustituyente, en la que dicha segunda molécula se obtiene, por ejemplo, rompiendo el enlace que conecta dicho sustituyente al resto de la primera molécula y conectando la(s) valencia(s) libre(s) obtenida(s) de ese modo a hidrógeno(s). Alternativamente, puede determinarse la contribución del sustituyente al logP de una molécula. La contribución  $\pi X$  de un sustituyente X al logP de una molécula R-X se define como  $\pi X = \log P_{R-X} - \log P_{R-H}$ , en la que R-H es el compuesto original no sustituido.

Valores de P y D superiores a uno así como valores de logP, logD y  $\pi X$  superiores a cero indican carácter lipófilo/hidrófobo, mientras que valores de P y D inferiores a uno así como valores de logP, logD y  $\pi X$  inferiores a cero indican carácter hidrófilo de las moléculas o sustituyentes respectivos.

Los parámetros descritos anteriormente que caracterizan la lipofilia del grupo lipófilo según la invención pueden determinarse mediante medios experimentales y/o predecirse mediante métodos computacionales conocidos en la técnica (véase por ejemplo Sangster, Octanol-water Partition Coefficients: fundamentals and physical chemistry, John Wiley & Sons, Chichester (1997)).

En la práctica, los valores de logP, logD y  $\pi X$  variarán en cierta medida según las condiciones específicas en las que se miden.

Se ha mostrado que para que fármacos o principios activos tengan una probabilidad razonable de absorberse bien su valor de logP no debe ser superior a 5. La densidad de probabilidad de los valores de logP de fármacos en el mercado (véase, por ejemplo, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/cLogP.html>) muestra un máximo a un valor de logP de aproximadamente 3.

En una realización adicional preferida de los usos y métodos de la invención, la formación de complejo de dicho éter corona con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado es selectiva. La selectividad puede evaluarla el experto de una manera directa. Para ello, se ponen en contacto un ligando candidato y un éter corona de la invención en condiciones que permiten la formación de un complejo. Se determinan las formas complejada y/o libre de ligando y/o compuesto cíclico con cualquier medio adecuado. Tales ensayos se realizan repetidamente (o en paralelo), en los que una implementación del ensayo va dirigida a determinar la formación de complejo de dicho compuesto con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado y al menos una implementación adicional del ensayo va dirigida a determinar la formación de

- complejo de dicho compuesto con una especie competidora. Las especies competidoras incluyen iones metálicos tales como  $K^+$  y  $Na^+$ . La selectividad significa que la mayoría de dichos compuestos forman un complejo con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado ("complejo A"; en el que "complejo A" designa la cantidad o concentración del complejo formado entre dicho compuesto cíclico por un lado y dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado por otro lado), mientras que el resto (o una fracción del resto) forma un complejo con una o más especies competidoras ("complejo B"; en el que "complejo B" designa la suma de las cantidades o concentraciones de los complejos con las especies competidoras). En otras palabras, la razón complejo A/complejo B es superior a 1. Preferiblemente, dicha razón es de 1,2; 1,5; 2; 3; 4; 5; 10; 100, 1000 o más.
- En una realización adicional preferida de los usos y métodos de la invención, se añade un contraión a la composición. Los contraiones preferidos para un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico que comprende uno o más grupos amino primario y/o secundario protonado y/o uno o más grupos guanidinio protonado, en particular para péptidos, polipéptidos y proteínas, incluyen trifluoracetato (TFA) y sales de ácidos alcanoicos, preferiblemente de ácidos alcanoicos que tienen entre 2 y 30, más preferiblemente entre 2 y 20, aún más preferiblemente entre 2 y 10 átomos de carbono. En otras realizaciones preferidas tal contraión puede comprender un grupo aromático. Estos contraiones pueden usarse para sustituir a otros contraiones que forman una sal con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado. Las sales de ácidos alcanoicos son más lipófilas que los contraiones que se producen de manera general tales como fosfato. TFA muestra además un valor de pKa inferior, siendo la consecuencia un enlace de sal más fuerte entre el grupo amino protonado primario o secundario o grupo guanidinio protonado por un lado y TFA por otro lado. Arilcarboxilatos, tales como benzoato y salicilato, son ejemplos adicionales de contraiones adecuados. Otra clase preferida de contraiones en particular para péptidos, polipéptidos y proteínas son ácidos alquil o aril-sulfónicos. Los ácidos alquil-sulfónicos preferidos tienen una cadena alquilo con entre 1 y 30, más preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono. Ácidos aril-sulfónicos con uno o más sustituyentes alquilo en el anillo aromático, teniendo preferiblemente cada sustituyente alquilo entre 2 y 30, más preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono, son ejemplos adicionales de contraiones adecuados. Ejemplos son metanosulfónico (contraión mesilato) y ácido p-toluenosulfónico (contraión tosilato). Otra clase de contraiones preferidos, en particular para péptidos, polipéptidos y proteínas, son fosfolípidos con al menos un protón ácido en el fosfato, tales como a fosfatidil-glicerol o azúcar de fosfatidilo con un protón ácido, o un ácido fosfatídico con dos protones ácidos. Los ácidos alcanoicos comprendidos en dichos fosfolípidos o los restos fosfatidilo, respectivamente, tienen preferiblemente entre 4 y 30 cada uno, más preferiblemente entre 6 y 20, aún más preferiblemente entre 8 y 18 átomos de carbono. Los fosfolípidos que comprenden dos ácidos alcanoicos pueden ser o bien simétricos o bien asimétricos. En este último caso, una molécula de fosfolípido comprende dos ácidos grasos diferentes. En otra realización preferida, los fosfolípidos son de origen natural, tal como por ejemplo fosfatidilinositol.
- Por otro lado, contraiones preferidos para polímeros ácidos (por ejemplo heparina) u otros principios activos desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico ácidos son fosfolípidos que portan una carga positiva. Preferiblemente tienen un grupo amino primario libre tal como. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfatidil-serina y fosfatidil-etanolamina.
- Un aumento de la lipofilia del contraión aumenta la estabilidad del complejo entre un compuesto cíclico de la invención con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado.
- Ejemplos de principios activos desde el punto de vista farmacéutico que son sales que comprenden una amina primaria o secundaria son lisinato de ibuprofeno, es decir, la sal de lisina de ibuprofeno, y procaína-penicilina. En el caso del lisinato de ibuprofeno, el ibuprofeno es el componente de dicha sal que proporciona un carboxilato y la lisina es el componente que proporciona un grupo amino primario. De manera similar, en el caso de la procaína-penicilina, la penicilina es el componente de dicha sal que proporciona un carboxilato y la procaína es el componente que proporciona un grupo amino primario y uno secundario. Aunque estos son sólo ejemplos específicos, se considera que cualquier fármaco que (i) comprende un grupo funcional ácido carboxílico y (ii) es una sal con un compuesto que comprende una amina primaria o secundaria o un grupo guanidinio, puede formularse como un complejo con un compuesto de la invención. Tales fármacos incluyen fármacos antiinflamatorios que cumplen estos dos requisitos incluyendo lisinato de ibuprofeno así como antibióticos tales como procaína-penicilina o aminoglicósidos.
- En una realización preferida de los usos y métodos de la invención, dicho principio activo que es un péptido, polipéptido o proteína comprende uno o más aminoácidos seleccionados de Asp y Glu.
- En una realización más preferida, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico es ácida. Esta realización va dirigida a principios activos que además de grupos amino primario protonado y/o secundario protonado y/o grupos guanidinio protonado comprenden grupos que tienen carga negativa a pH neutro tales como los carboxilatos de Asp y Glu en péptidos, polipéptidos y proteínas. En tal caso, el objetivo de formar un complejo con compuestos de la invención, que es aumentar la hidrofobia y el apantallamiento de cargas, puede ser más difícil de lograr, dada la presencia de dichos grupos que tienen carga negativa a pH neutro tales como los carboxilatos de Asp y Glu. Una opción es eliminar las cargas para acidificar la composición a un pH en el que una fracción significativa de dichos grupos que tienen carga negativa a pH neutro se desprotonan y en consecuencia no tienen carga.

Más preferiblemente, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico tiene un valor de pH de entre 2 y 6. Aún más preferiblemente, el valor de pH es de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5. Incluso más preferiblemente es un valor de pH de entre 3,5 y 4.

5 Alternativamente a que dicha composición farmacéutica o de diagnóstico sea ácida, además de ello, uno o más de los residuos Asp o Glu se esterifican con un aminoalcohol y/o guanidinio-alcohol, en el que el grupo amino de dicho aminoalcohol es un grupo amino primario o secundario. Preferiblemente, la mayoría (es decir más del 50%), más preferiblemente el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 95%, el 98%, el 99% o la totalidad de dichos residuos Asp o Glu se esterifican. La esterificación conduce a la formación de un profármaco. Un "profármaco" es un compuesto que generalmente no es biológica y/o farmacológicamente activo. Sin embargo, cuando se activa, normalmente *in vivo* mediante escisión enzimática o hidrolítica para convertir el profármaco en un compuesto biológico y/o farmacológico, la administración del profármaco tendrá el efecto médico previsto. Los profármacos se forman normalmente mediante modificación química tal como mediante la esterificación descrita anteriormente de compuestos biológicos y/o farmacológicos. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

15 Preferiblemente, dicho aminoalcohol es un omega-amino-alquil-ol.

Preferiblemente, dicho aminoalcohol es 4-amino-1-butanol o 6-amino-1-hexanol. La forma esterificada de Asp y/o Glu se denomina en el presente documento "pseudo-lisina", ya que se genera una estructura que es similar a Lys en cuanto a que una cadena de alquilo lineal está unida en uno de sus extremos terminales al carboxilato (mediante un enlace éster), en la que la cadena de alquilo porta un grupo amino primario en el otro extremo terminal. Alternativa o adicionalmente, pueden usarse omega-guanidinio-alcoholes, generando así "pseudo-argininas", que tienen una cadena de carbono entre el grupo guanidinio y la función éster de desde 10 hasta 2 carbonos, más preferiblemente desde 4 hasta 2. Opcionalmente, el grupo guanidinio puede estar N-metilado en el nitrógeno que forma parte de la amina secundaria con dicho grupo guanidinio (como es el caso en la creatina). En una realización adicional puede usarse un grupo de unión de poliol (1,1,1-tris-(hidroximetil)etano, glicerol o estructura similar) para unir dos grupo guanidinio a un único residuo Asp o Glu. En este último caso, se esterifica un grupo hidroxilo del grupo de unión de glicerol o poliol con el ácido carboxílico de la cadena lateral de Asp o Glu, y los restos hidroxilo restantes pueden esterificarse con una, dos o más moléculas de un ácido guanidinio-alcanoico.

De manera general, dicho principio activo que es un péptido, polipéptido o proteína (a) puede esterificarse o tioesterificarse (i) en el carboxilato del extremo C-terminal con un guanidinio-alcohol, un guanidinio-alcanotiol, un polietilenglicol (PEG) sustituido con un grupo guanidinio y que tiene un grupo hidroxilo libre, o un PEG sustituido con un grupo guanidinio y un grupo sulfhidrilo; (ii) en un carboxilato de cadena lateral de uno o más residuos Asp o Glu, si están presentes, con un guanidinio-alcohol, un guanidinio-alcanotiol, un PEG sustituido con un grupo guanidinio y que tiene un grupo hidroxilo libre, o un PEG sustituido con un grupo guanidinio y un grupo sulfhidrilo grupo; (iii) en un grupo hidroxilo de uno o más residuos Ser, Thr o Tyr, si están presentes, con un ácido guanidinio-alcanoico o un PEG sustituido con un grupo guanidinio y un grupo carboxilo; (iv) en un grupo sulfhidrilo de uno o más residuos Cys, si están presentes, con un ácido guanidinio-alcanoico o un PEG sustituido con un grupo guanidinio y un grupo carboxilo; y/o (v) en el extremo N-terminal con un ácido guanidinio-alcanoico o un PEG sustituido con un grupo guanidinio y un grupo carboxilo, en el que dicho extremo N-terminal se amida previamente con un alfa o beta-hidroxiácido, y en el que el éster se forma entre el grupo hidroxilo de dicho alfa o beta-hidroxiácido y el grupo carboxílico de dicho ácido guanidinio-alcanoico o dicho PEG sustituido con un grupo guanidinio y un grupo carboxilo; y/o (b) puede contener uno o más disulfuros, formándose el disulfuro entre el grupo sulfhidrilo de un residuo Cys, si está presente, y un guanidinio-alcanotiol o un PEG sustituido con un grupo guanidinio y un grupo sulfhidrilo.

En una realización preferida, (i) se usa un exceso de dicho éter corona; y/o (ii) se usa un segundo éter corona según la invención, en el que dicho segundo éter corona forma preferiblemente un complejo con un catión, siendo dicho catión un contraión del carboxilato de dicho Asp y/o Glu. El término "catión" incluye cationes inorgánicas. Los cationes inorgánicos incluyen iones metálicos tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Alternativa o adicionalmente a las opciones de acidificar la composición, esterificando dicho Asp y/o Glu, esta realización proporciona dos opciones adicionales. Cualquiera de estas cuatro opciones puede usarse sola o en combinación.

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del método de preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico de la invención, dicho principio activo es un péptido, polipéptido o proteína que comprende uno o más aminoácidos seleccionados de Asp y Glu y el método comprende la(s) etapa(s) adicional(es) de (b) acidificar dicha composición farmacéutica o de diagnóstico; (c) esterificar uno o más de los residuos Asp o Glu con un aminoalcohol, en el que el grupo amino de dicho aminoalcohol es un grupo amino primario; y/o (d) poner en contacto con dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico uno o más compuestos adicionales de la invención, en el que dicho(s) compuesto(s) adicional(es) forma(n) preferiblemente un complejo con un ion metálico, siendo dicho ion metálico un contraión del carboxilato de dicho Asp y/o Glu.

El término "exceso" se refiere a cantidades de dicho compuesto que superan una cantidad equimolar de dichos grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio que van a complejarse. Tal exceso puede usarse para garantizar la complejación de una fracción sustancial o la totalidad de dichos grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio que van a complejarse. Aunque cantidades equimolares pueden ser suficientes para este fin,

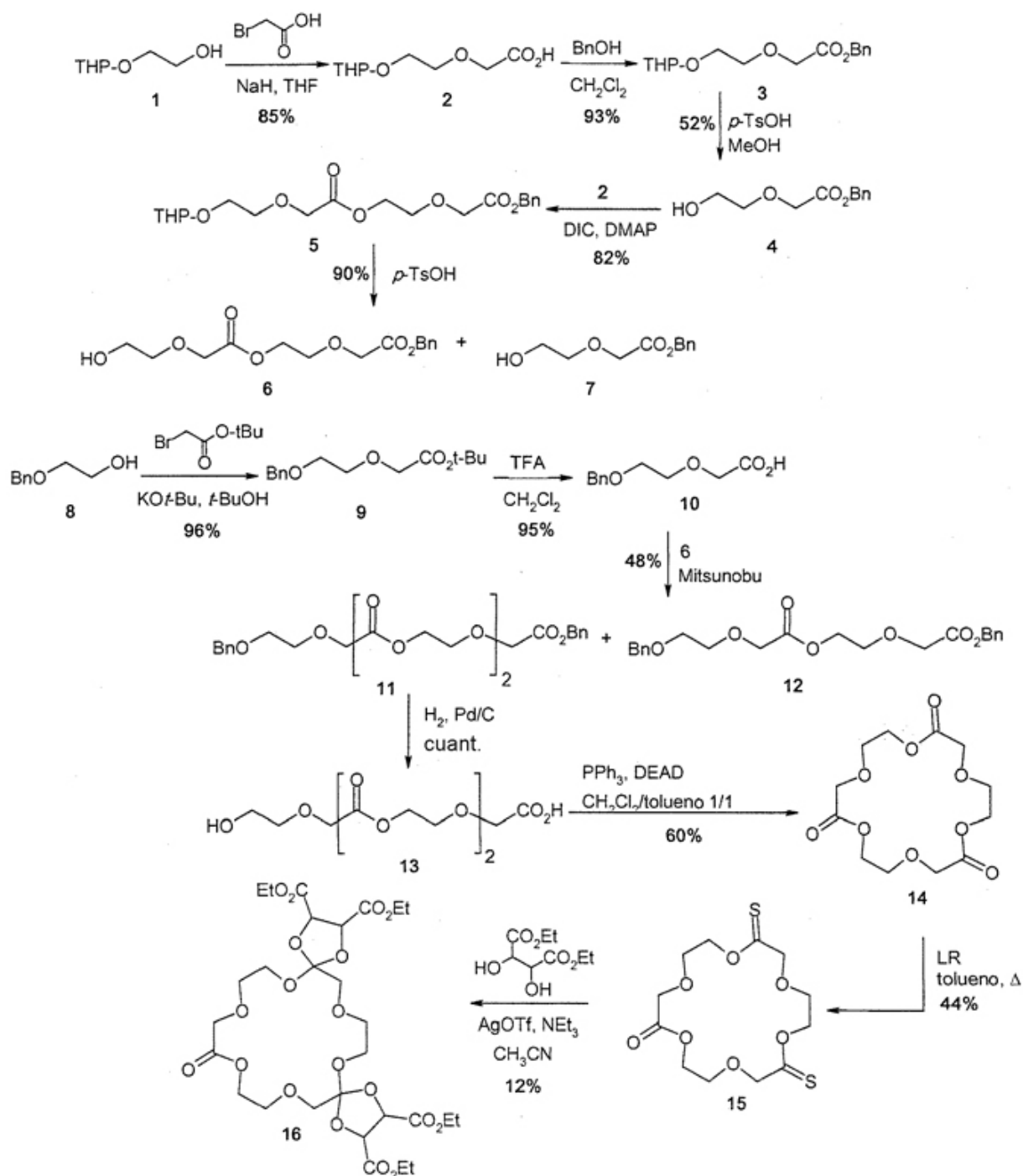
se prefiere usar un exceso tal como un exceso molar de tres a diez veces o más preferiblemente un exceso molar de tres a cinco veces.

- 5 Cualquier cantidad en exceso no implicada en complejos con grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio estará disponible para la complejación de cationes que sirven como contraiones de los carboxilatos con carga negativa presentes en dichos residuos Asp y/o Glu. Para garantizar también la complejación de estos contraiones (además de la complejación de una fracción sustancial o la totalidad de dichos grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio), una cantidad preferida de éter corona de la invención es un exceso molar de cinco a siete veces de la cantidad de carboxilatos. Como consecuencia, se prefiere usar una cantidad de dicho éter corona que es una suma de un exceso molar de tres a cinco veces de la cantidad de grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio y un exceso molar de cinco a siete veces de la cantidad de carboxilatos. Tal complejación de cationes mediante éteres corona de la invención diseñados para complejar grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio funcionará mejor cuanto menos específica sea la complejación de dichos grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio con un alto grado de especificidad, se prefiere usar un segundo éter corona de la invención, en el que dicho segundo éter corona forma preferiblemente un complejo con dicho catión, siendo dicho catión por ejemplo un ion metálico. En esos casos dicho compuesto que compleja dichos grupos amino primario y/o secundario y/o grupos guanidinio se denomina "primer" compuesto. En una realización adicional preferida, el primer compuesto cíclico y/o el segundo compuesto cíclico pueden formar un complejo con un ion amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).
- 10
- 15
- 20 Los ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

#### Síntesis de compuestos según la invención

- En el esquema 1 se representa una ruta de síntesis para obtener compuestos de la invención. Se prepararon derivados de HEAA 3 y 10 partiendo respectivamente de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol 1 (comercialmente disponible u obtenido a partir de monoprotección selectiva con THP de dietilenglicol) y 2-(benciloxi)etanol 8 comercialmente disponible. Se obtuvo 3 completamente protegido mediante un procedimiento en dos etapas que incluía la formación de ácido 2 mediante reacción de alcohol 1 con ácido bromoacético, seguido por acoplamiento fomentado por DIC/DMAP con alcohol bencilico. La eliminación adicional del grupo protector THP proporcionó el alcohol 4 que se acopló con el ácido 2 para dar el dímero 5 con un rendimiento del 82%. La desprotección final mediante tratamiento ácido condujo a la obtención del alcohol 6 deseado, primer elemento estructural para la obtención del compuesto trimérico clave 11. Esta conversión también condujo a la formación de pequeñas cantidades del alcohol 7, reflejando así la inestabilidad de este último en estas condiciones (probable transesterificación intramolecular del alcohol dimérico 6). Los intentos por obtener dímero puro 6 mediante cromatografía ultrarrápida sólo dieron escasos rendimientos y finalmente se usó el residuo en bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25
- 30
- 35



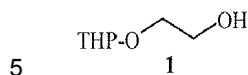
Esquema 1

Se preparó el segundo precursor clave 10 acoplado en primer lugar 2-(benzyloxi)etanol 8 con éster t-bútilico del ácido bromoacético usando t-BuOK como base. El posterior tratamiento con TFA proporcionó de manera limpia el ácido 10 tras un tratamiento final acuoso (extracción con ácido-base). Esta secuencia de síntesis produjo el ácido deseado con un rendimiento del 91% para las 2 etapas. En una última etapa, se hicieron reaccionar ácido 10 y alcohol 6 en un procedimiento de esterificación de Mitsunobu. La conversión dio una mezcla del trímero completamente protegido deseado 11 y dímero 12. La formación de dímero se debe en parte a la presencia de alcohol 7 en pequeñas cantidades en los reactantes, pero probablemente también a la transesterificación intramolecular del alcohol dimérico antes del acoplamiento en estas condiciones. Por tanto, la purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó los compuestos 11 y 12 en una razón de 75/25, y se aisló el compuesto clave deseado 11 con un rendimiento del 48%. La eliminación final de grupos protectores mediante hidrogenación proporcionó el seco-ácido 13 de manera cuantitativa, que se cicló mediante un procedimiento de Mitsunobu para dar el compuesto 14 con un rendimiento del 60%. Esta secuencia de síntesis permitió la obtención de derivado de HEAA cíclico 14 con un rendimiento global del 8% para 10 etapas. La posterior ditionación selectiva de este último usando

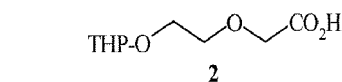
reactivo de Lawesson en tolueno a reflujo dio ditiolactona 15 que se hizo reaccionar con *L*-tartrato de dietilo en un procedimiento de desulfurización/condensación proporcionando así el bis-ortoéster objetivo 16.

## Ejemplo 2

## Procedimientos de síntesis adicionales (Referencia)

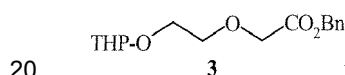


2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol 1. Se agitó una disolución de etilenglicol (22,3 ml, 0,40 mol), DHP (0,1 mol, 9 ml) y 4 gotas de HCl concentrado durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se disolvió la mezcla en disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 20% (100 ml), se extrajo con éter (2x50ml) hasta que se eliminó el compuesto di-THP (CCF). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto puro 3 usado para la siguiente etapa sin purificación adicional.



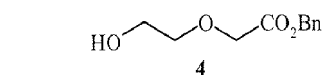
15

Ácido [2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]acético 2. A una suspensión con agitación de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 4,80 g, 120 mmol) en THF, a 0°C, se le añadió una disolución en THF (15 ml) de ácido bromoacético (6,11 g, 44 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadió gota a gota una disolución en DMF (15 ml) de alcohol 1 (5,84 g, 40 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h, después se extinguió con H<sub>2</sub>O y se extrajo dos veces con éter. Se acidificó la fase acuosa a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto puro 2 como un aceite de color amarillo pálido (6,93 g, 85%) usado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

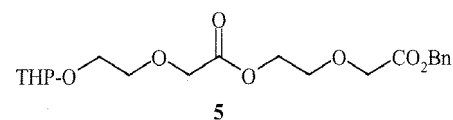


25

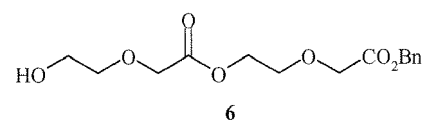
[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]acetato de bencilo 3. A una disolución con agitación de ácido 4 (3g, 14,71 mmol) en diclorometano (26 ml) se le añadieron a temperatura ambiente alcohol bencilico (760 µl, 7,35 mmol), DIC (2,18 ml, 14,71 mmol) y DMAP (90 mg, 0,74 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con EtOAc/pentano 1/1 proporcionó el éster 3 (2 g, 93%) como un aceite.



(2-hidroxietoxi)acetato de bencilo 4. A una disolución con agitación de éster hidroxílico protegido con THP 3 (2 g, 6,8 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió p-TsOH (80 mg, 1 mg/ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 min, se concentró y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica dos veces con NaHCO<sub>3</sub> y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo obtenido o bien se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa o bien, si era necesario, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/pentano 1/1) para dar el éster hidroxílico 4 como un aceite.

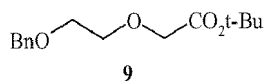


2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)acetato de 2-(2-(benciloxi)-2-oxoetoxi)etilo 5. Se agitó una disolución del alcohol 4 (685 mg, 3,26 mmol), el ácido 2 (932 mg, 4,57 mmol), DIC (680 ml, 4,57 mmol) y DMAP (39 mg, 0,32 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se filtró la mezcla y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/pentano 1/1) proporcionó el compuesto 5 como un aceite (1,06 g, 82%).

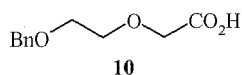


2-(2-hidroxietoxi)acetato de 2-[2-(benciloxi)-2-oxoetoxi]etilo 6. A una disolución con agitación de éster hidroxílico protegido con THP 5 (1 g, 2,53 mmol) en metanol (35 ml) se le añadió p-TsOH (30 mg, 1mg/ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica dos veces con NaHCO<sub>3</sub> y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se usó el residuo aceitoso obtenido

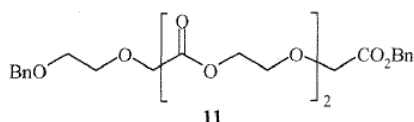
(712 mg, 90%) para la siguiente etapa sin purificación adicional.



5 [2-(benziloxi)etoxi]acetato de terc-butilo 9. A una disolución con agitación de 2-(benziloxi)etanol 8 (1,7 g, 11,17 mmol) en t-BuOH (25 ml) se le añadió a temperatura ambiente t-BuOK (1,38 g, 12,29 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Entonces se añadió bromoacetato de t-butilo (2,7 ml, 20,11 mmol) mientras se enfriaba la mezcla con un baño de agua. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/pentano 1/4) proporcionó el éster 9 como un aceite (1,749 g, 59%).

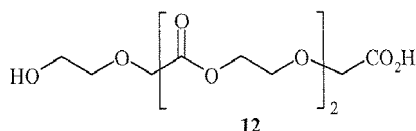


15 Ácido [2-(benziloxi)etoxi]acético 10. A una disolución con agitación de éster 9 (2,66 g, 10 mmol) en diclorometano (91 ml) se le añadió TFA (9 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró la mezcla. Se diluyó el residuo obtenido en agua y se basificó con una disolución de NaOH 1 N. Se extrajo esta fase acuosa con éter, después se acidificó y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar ácido 10 (2 g, 95%) como un aceite, usado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

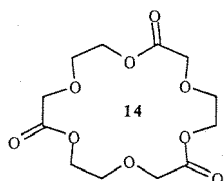


20 2-(2-(benziloxi)etoxi)acetato de 3,9-dioxo-1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo 11. A una disolución con agitación de trifetilfosfina (1,175 g, 4,48 mmol) en tolueno (18 ml) a 0°C se le añadió DEAD (820 µl, 4,48 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 10 min, después se añadió gota a gota una disolución en tolueno (500 µl) de ácido 10 (235 mg, 1,12 mmol), seguido por una disolución en tolueno (500 µl) de alcohol 6 (350 mg, 1,12 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min a 0°C y se concentró. La cromatografía ultrarrápida con cuidado sobre gel de sílice (EtOAc/pentano 1/) proporcionó el trímero 11 como un aceite (273 mg, 48%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,36-7,31 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 4H), 3,78-3,73 (m, 6H), 3,68-3,63 (m, 2H).



30 Ácido 17-hidroxi-7,13-dioxo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-oico 12. A una disolución con agitación de trímero 11 (168 mg) en metanol (2 ml) se le añadió Pd al 10%/C (17 mg, al 10% en peso). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de un lecho de Celite y se concentró la disolución restante, proporcionando el hidroxácido 12 como un aceite incoloro (110 mg, cuant.), usado para la siguiente etapa sin purificación adicional.



35 1,4,7,10,13,16-hexaoxociclooctadecano-2,8,14-triona 14. A una disolución con agitación de trifetilfosfina (4,68 g, 17,85 mmol) en una mezcla de diclorometano/tolueno 1/1 (1,5 l) se le añadió a temperatura ambiente DEAD (8,2 ml, 44,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadió una disolución en tolueno de hidroxácido 12 (1,18 g, 3,57 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía ultrarrápida con cuidado sobre gel de sílice (EtOAc/pentano 1/1, después 2/1, después EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto cíclico 14 como un sólido de color blanco (670 mg, 60%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4,38-4,36 (m, 6H), 4,22 (s, 6H), 3,82-3,80 (m, 6H).



Procedimiento general para reacciones de tionación.

5 Se calentó una disolución de lactona (1 mmol) y reactivo de Lawesson (1,5, 7 u 8 mmol) a reflujo (temperatura del baño de aceite de 125°C) durante 24 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavaron los sólidos con mezclas de diclorometano/pentano y se concentró el filtrado. La purificación con cuidado mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó derivados de tiolactona.

Procedimiento general para la formación de ortoéster.

10 A una disolución con agitación vigorosa de tiolactona (1 mmol) en acetonitrilo se le añadieron a temperatura ambiente tartrato de dietilo (3 ó 6 mmol), seguido por AgOTf (2,5 ó 5 mmol, en una porción) seguido inmediatamente por la adición gota a gota de trietilamina (4 ó 6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30-45 min, después se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó derivados de ortoéster.

Bibliografía adicional

Irie y Uekama (1999), *Advanced Drug Delivery Reviews* 36: 101-123.

Lifson, S., Felder, C.E. y Shanzer, A. (1983), *J. Am. Chem.* 1996, 105, 3866-3875.

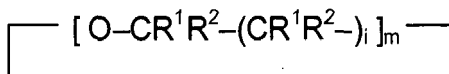
Lifson, S., Felder, C.E. y Shanzer, A. (1984), *J. Am. Chem.* 1996, 23, 2577-2590.

15 McGeary y Bruget (2000). *Tetrahedron* 56: 8703-8713.

Challa *et al.* (2005). *AAPS PharmSciTech* 6: E329-E357.

REIVINDICACIONES

1. Éter corona de fórmula (I)

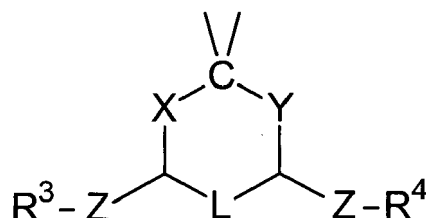


en la que

5 m es 4, 5, 6, 7 u 8 e i es, independientemente para cada aparición, 1 ó 2;

cada aparición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno; alquilo, alqueniilo y alquinilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo oxo;

10 al menos un aparición en el éter corona de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el carbono al que están unidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, estando dicho carbono unido directamente a un oxígeno de éter de fórmula (I), forman juntos un grupo de fórmula (II)



en la que

15 L es un grupo de unión que está ausente o se selecciona de un enlace covalente y (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>, seleccionándose cada aparición de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> independientemente de hidrógeno; alquilo, alqueniilo y alquinilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; siendo n 1, 2 ó 3;

X e Y, independientemente entre sí, se seleccionan de O y S;

Z, independientemente para cada aparición, está ausente o es un grupo electroattractor seleccionado de -O-(C=O)-, -C(=O)-O- y -C(=O)-;

20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente para cada aparición, se seleccionan de hidrógeno; alquilo, alqueniilo y alquinilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>- y H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>O-, en los que k es un número entero de desde 1 hasta 10;

en los que los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan de OH, O-CH<sub>3</sub> y halógenos.

25 2. Éter corona según la reivindicación 1, en el que al menos una aparición en el éter corona de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo oxo.

3. Éter corona según la reivindicación 1 ó 2, en el que la estructura de anillo de dicho éter corona se proporciona por 18-corona-6, 12-corona-4, 13-corona-4, 14-corona-4, 15-corona-5, 16-corona-5, 17-corona-5, 20-corona-6, 21-corona-7 ó 24-corona-8.

30 4. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que están presentes uno o dos grupos oxo.

5. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el número de átomos de oxígeno de éter en el anillo es un número par y un grupo oxo está presente adyacente a uno de cada dos átomos de oxígeno de éter.

35 6. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que todas las apariciones de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, en la medida en que no forman un grupo oxo o un grupo de fórmula (II), son hidrógeno.

7. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que están presentes

(a) un grupo de la fórmula (II) y dos grupos oxo;

(b) dos grupos de fórmula (II) y un grupo oxo; o

(c) tres grupos de fórmula (II) y ningún grupo oxo.

8. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

(a) están presentes un grupo de fórmula (II) y un grupo oxo, en los que el átomo de carbono de dicho grupo de fórmula (II), siendo dicho átomo de carbono parte de la estructura de anillo del éter corona, está directamente unido al átomo de carbono que porta el grupo oxo; o

(b) están presentes dos grupos de fórmula (II), en los que los dos átomos de carbono de dichos dos grupos de fórmula (II), siendo dichos átomos de carbono parte de la estructura de anillo del éter corona, están directamente unidos entre sí.

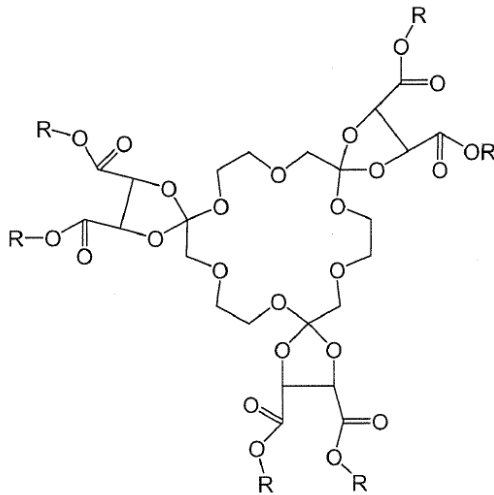
9. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L es un enlace covalente.

10. Éter corona según una cualquiera de reivindicaciones anteriores, en el que tanto X como Y son O.

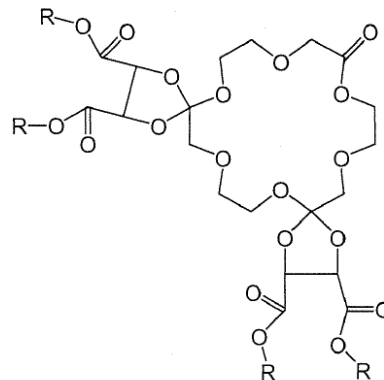
11. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo, y  $H(OCH_2CH_2)_5-$ .

12. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^3-Z$  e independientemente  $R^4-Z$  se seleccionan de etil-oxi-carbonil-, 2,3-dihidroxi-propil-oxi-carbonil-, y  $H(OCH_2CH_2)_5-O-C(=O)-$ .

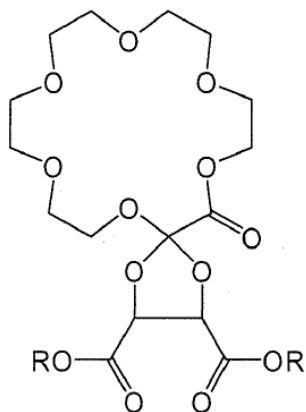
13. Éter corona según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho éter corona tiene una de las siguientes fórmulas:



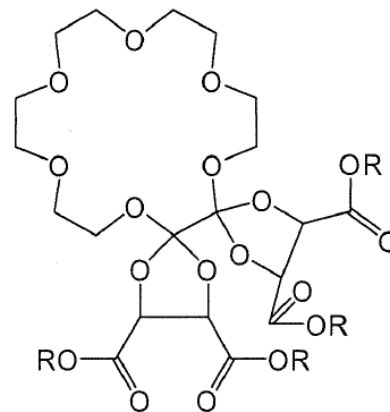
Fórmula (III)



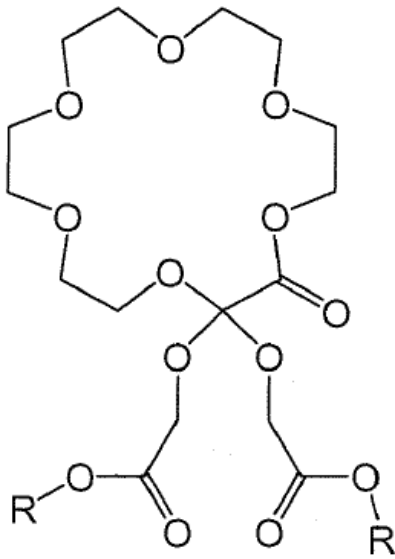
Fórmula (IV)



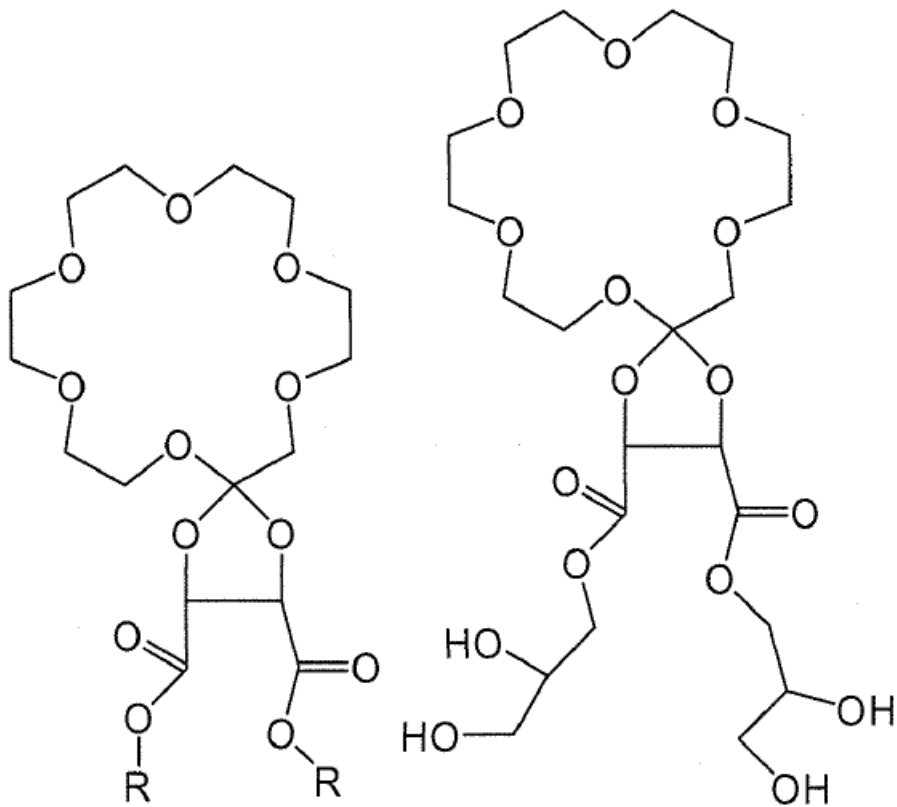
Fórmula (V)



Fórmula (VI)

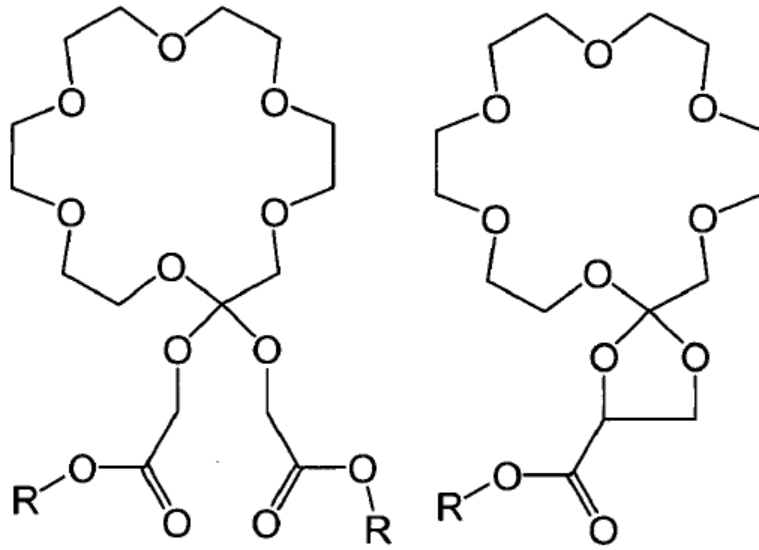


Fórmula (VII)



Fórmula (VIII)

Fórmula (IX)



Fórmula (X)

Fórmula (XI)

5 en el que R, independientemente para cada aparición, se selecciona de hidrógeno; alquilo, alquenilo y alquinilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos de anillo; y H((OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, en el que k es un número entero de desde 1 a 10; en los que los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan de OH y halógeno.

- 10 14. Composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende uno o más éteres corona tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico, comprendiendo dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico uno o más grupos amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado y/o dicho principio activo desde el punto de vista farmacéutico o de diagnóstico es una sal con un ión metálico o con un ión amonio.
15. Composición farmacéutica o de diagnóstico según la reivindicación 14, para la administración transdérmica y/o transmucosa.