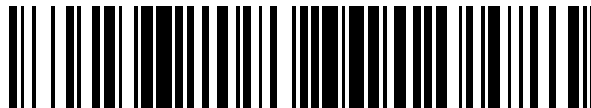


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 891**

51 Int. Cl.:

C08G 65/32 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

C07D 207/46 (2006.01)

C08G 83/00 (2006.01)

C08G 85/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2008 E 08808172 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2300514**

54 Título: **Un método de síntesis de una mezcla sustancialmente monodispersada de oligómeros**

30 Prioridad:

14.07.2008 IN CH16942008

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

02.06.2016

73 Titular/es:

**BIOCON LIMITED (100.0%)
20th K.M. Hosur Road Electronics City
Bangalore 560 100, Karnataka, IN**

72 Inventor/es:

**VIJAYARAGHAVAN, REENA;
VENKATA, SRINIVAS, PULLELA y
ASWATHANARAYANAPPA, CHANDRASHEKAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 572 891 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

Un método de síntesis de una mezcla sustancialmente monodispersada de oligómeros

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos de síntesis de compuestos oligoméricos y, más particularmente, a métodos de síntesis de compuestos oligoméricos que comprenden residuos de polietilenglicol. La presente invención proporciona métodos mejorados para la síntesis de oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol. Los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente invención pueden utilizar condiciones de reacción que son más suaves y eficaces que las enseñadas por métodos convencionales.

Antecedentes y técnica anterior de la invención

15 Una de las estrategias más importantes para mejorar la administración de polipéptidos ha sido la conjugación de polipéptidos con diversos residuos, tales como residuos poliméricos, para modificar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos polipéptidos para aumentar la resistencia a la degradación ácida y enzimática y para aumentar la penetración de tales fármacos a través de las membranas mucosas. Por ejemplo, Abuchowski y Davis han descrito varios métodos para derivar enzimas para proporcionar productos estabilizados in vivo, solubles en agua, no inmunogénicos ("Soluble polymers - Enzyme adducts", Enzymes as Drugs, Eds. Holcenberg and Roberts, J. Wiley and Sons, Nueva York, N. Y., (1981)). Abuchowski y Davis discuten varias formas de conjugar enzimas con materiales poliméricos, tales como dextranos, polivinilpirrolidonas, glicopéptidos, polietilenglicol y poliaminoácidos. Se describe que los polipéptidos conjugados resultantes retienen sus actividades biológicas y solubilidad en agua para aplicaciones parenterales.

25 Además, en la patente US-4.179.337, Davis et al. informan de que los polipéptidos pueden acoplarse a polietilenglicol o polipropileno que tiene un peso molecular de 500 a 20.000 daltons para proporcionar una composición de polipéptido soluble en agua, no inmunogénica, fisiológicamente activa. Se describe que el polietilenglicol o polipropilenglicol protege el polipéptido de la pérdida de actividad y la composición puede ser inyectada en el sistema circulatorio de los mamíferos sin sustancialmente ninguna respuesta inmunogénica. Sin embargo, estos conjugados pueden no ser adecuados para la administración oral.

Otros investigadores han demostrado que el polietilenglicol unido a una proteína mejora la estabilidad frente a la desnaturalización y digestión enzimática. (Boccu et al Pharmacological Research Communication 14,11-120 (1982)). Sin embargo, estos polímeros no contienen componentes para aumentar la interacción con la membrana. Por lo tanto, los conjugados resultantes adolecen de los mismos problemas señalados anteriormente, y no son adecuados para la administración oral. Por ejemplo, la patente US- 5.681.811, concedida a Ekwuribe et al., y relacionada con las patentes US-5.438.040 y US-5.359.030, describen complejos de polipéptidos conjugados, estabilizados que incluyen un agente terapéutico acoplado a un oligómero que incluye residuos lipófilos e hidrófilos. Un subconjunto preferido de conjugados de polipéptido-oligómero descritos en la patente '811 incluye un polímero que tiene un residuo polialquilenglicol lineal y un residuo alquilo lineal.

La solicitud de patente US2006/0018874A1 divulga la preparación de compuestos de Fórmula IV como se define a continuación por reacción de los correspondientes ácidos carboxílicos con N-hidroxisuccinimida en presencia de EDC (clorhidrato de etil dimetilaminopropil carbodiimida).

En la presente invención los inventores discuten nuevos métodos de síntesis para la fabricación de monometil éteres de PEG (también conocidos como PEG o mPEG terminados con metilo). La presente invención se refiere a la síntesis de compuestos oligoméricos que son convenientes debido al menor número de etapas de reacción que se incluyen con las condiciones de reacción deseables y con métodos de purificación sencillos. Los compuestos de la presente invención abordan los problemas discutidos, además los conjugados resultantes de la presente invención son adecuados para la administración oral con una mayor biodisponibilidad in vivo y otros atributos ventajosos.

55 Objetivos de la presente invención

El objeto principal de la presente invención es proporcionar un método mejorado para la síntesis de compuestos oligoméricos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método mejorado para la síntesis de oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol.

Declaración de la invención

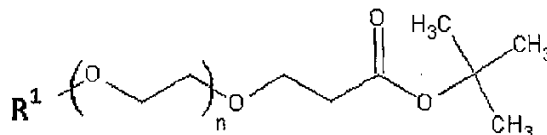
En consecuencia, la presente invención proporciona un método de síntesis de una mezcla sustancialmente monodispersada de oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol de compuestos representados por la Fórmula IV, comprendiendo dicho método las etapas de:

a. hacer reaccionar una mezcla sustancialmente monodispersada de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I



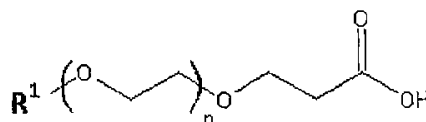
FÓRMULA I

5 en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20 y X⁺ es un ion positivo con acrilato de terc-butilo en la presencia de una base en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula II



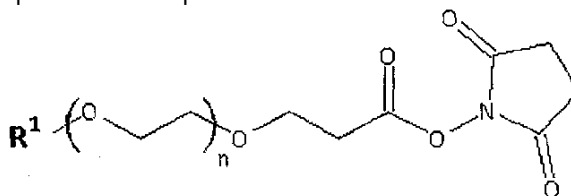
FÓRMULA II

10 en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20
b. convertir a su vez el compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula III en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (PTSA) y agua.



FÓRMULA III

15 en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20; y
c. Tratar el compuesto de Fórmula III con cloruro de tionilo en un disolvente aprótico y activarlo en presencia de N-hidroxisuccinimida y trietilamina para dar el compuesto de Fórmula IV



FÓRMULA IV

Descripción detallada de la invención

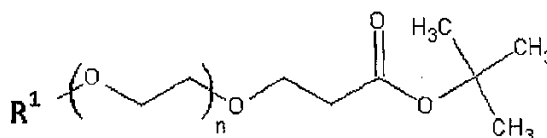
20 La presente invención se refiere a un método de síntesis de una mezcla sustancialmente monodispersada de oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol de compuestos representados por la Fórmula IV, comprendiendo dicho método las etapas de:

25 a. hacer reaccionar una mezcla sustancialmente monodispersada de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I



FÓRMULA I

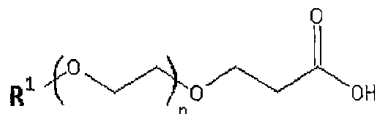
30 en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20 y X⁺ es un ion positivo con acrilato de terc-butilo en la presencia de una base en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula II



FÓRMULA II

en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20

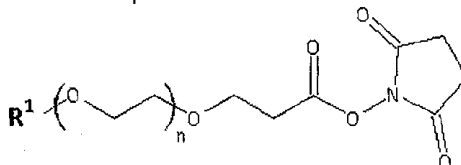
b. convertir a su vez el compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula III en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (PTSA) y agua.



FÓRMULA III

en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20; y

c. Tratar el compuesto de Fórmula III con cloruro de tionilo en un disolvente aprótico y activarlo en presencia de N-hidroxisuccinimida y trietilamina para dar el compuesto de Fórmula IV



FÓRMULA IV

En otra realización de la presente invención, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

En otra realización de la presente invención, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

En otra realización más de la presente invención, la base empleada en la etapa (a) se selecciona del grupo que comprende metóxido de sodio, etóxido de sodio (NaOEt), sodio metálico (metal Na), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH), hidruro de sodio (NaH), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), carbonato de sodio (Na₂CO₃) e hidróxido de bario (Ba(OH)₂).

En otra realización más de la presente invención, la base empleada en la etapa (a) es metóxido de sodio.

En otra realización más de la presente invención, la conversión de un compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula III en la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de compuestos seleccionados del grupo que comprende ácido p-tolueno sulfónico (PTSA), p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), ácido trifluoroacético (TFA), ácido metano sulfónico (MeSO₃H), ácido etano sulfónico (EtSO₃H), ácido benceno sulfónico (PhSO₃H), ácido sulfúrico (H₂SO₄).

En otra realización más de la presente invención, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 80 °C.

En otra realización más de la presente invención, la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

En otra realización más de la presente invención, la conversión de un compuesto de Fórmula III en un compuesto de Fórmula IV en la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de cloruro de tionilo.

En otra realización más de la presente invención, la conversión de un compuesto de Fórmula III en un compuesto de Fórmula IV en la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico.

En otra realización más de la presente invención, el disolvente aprótico empleado en la etapa (c) se selecciona del grupo que comprende N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dietílico, metil t-butil éter (MTBE), tolueno, benceno, hexano, pentano, N-metilpirrolidinona, diclorometano, cloroformo, tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o una mezcla de los mismos

En otra realización más de la presente invención el disolvente aprótico es N,N-dimetilformamida.

En otra realización más de la presente invención, la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

En otra realización más de la presente invención, el compuesto de Fórmula III se activa en la presencia de N-hidroxisuccinimida

En otra realización más de la presente invención, la activación como en la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de una amina alifática seleccionada del grupo que comprende monometilamina, dimetilamina, trimetilamina, monoetilamina, dietilamina, trietilamina, monoisopropilamina, diisopropilamina, mono-n-butilamina, di-n-butilamina, tri-n-butilamina, monociclohexilamina, diciticlohexilamina o sus mezclas.

En otra realización más de la presente invención, la amina alifática es trietilamina.

Las realizaciones de la presente invención proporcionan métodos mejorados para la síntesis de oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol. Los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente invención utilizan condiciones de reacción más eficaces que las de los métodos convencionales conocidos. Por ejemplo, muchas, si no todas, de las etapas de los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente invención se pueden llevar a cabo empleando condiciones de reacción deseables reduciendo considerablemente el tiempo de reacción. Además, los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente invención pueden ser más eficientes que los métodos convencionales. Por ejemplo, los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente invención requieren menos etapas y/o menos tiempo que los métodos convencionales y también emplean nuevos intermedios. Los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente invención proporcionan la capacidad de fabricar oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol.

La invención se describirá ahora con respecto a realizaciones preferidas descritas en la presente memoria. Se debe apreciar, sin embargo, que estas realizaciones son con el propósito de ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sustancialmente monodispersadas" se usa para describir una mezcla de compuestos en la que al menos aproximadamente el 95 por ciento de los compuestos en la mezcla tienen el mismo peso molecular.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "monodispersada" se usa para describir una mezcla de compuestos en la que aproximadamente el 100 por cien de los compuestos en la mezcla tienen el mismo peso molecular.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "PEG" se refiere a polímeros de polietilenglicol lineales o ramificados e incluye el monometiléter de polietilenglicol (mPEG). Las expresiones "subunidad PEG" y "subunidad de polietilenglicol" se refieren a una sola unidad de polietilenglicol, es decir, $-(CH_2CH_2O)-$.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a residuos alquilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo superior" se refiere a alquilo sustituido o no sustituido, teniendo los residuos 6 o más átomos de carbono.

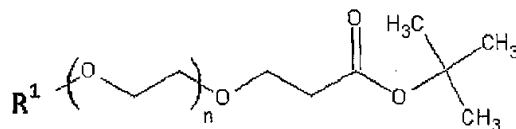
De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención un método de síntesis de mezclas sustancialmente monodispersadas de oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol comprende:

a. hacer reaccionar una mezcla sustancialmente monodispersada de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I



FÓRMULA I

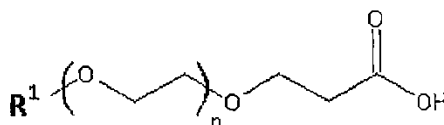
en la que R^1 es un alquilo inferior o superior, $n = 1$ a 20 y X^+ es un ion positivo con acrilato de terc-butilo en la presencia de una base en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula II



FÓRMULA II

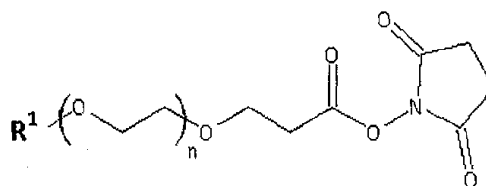
en la que R^1 es un alquilo inferior o superior, $n = 1$ a 20

El compuesto de Fórmula II se convierte a su vez en un compuesto de Fórmula III en la presencia de ácido p-tolueno sulfónico (PTSA) y agua.



FÓRMULA III

en la que R^1 es un alquilo inferior o superior, $n = 1$ a 20 y el compuesto de Fórmula III se trata con cloruro de tionilo en un disolvente aprótico y se activa en la presencia de N-hidroxisuccinimida y trietilamina para dar el compuesto de Fórmula IV

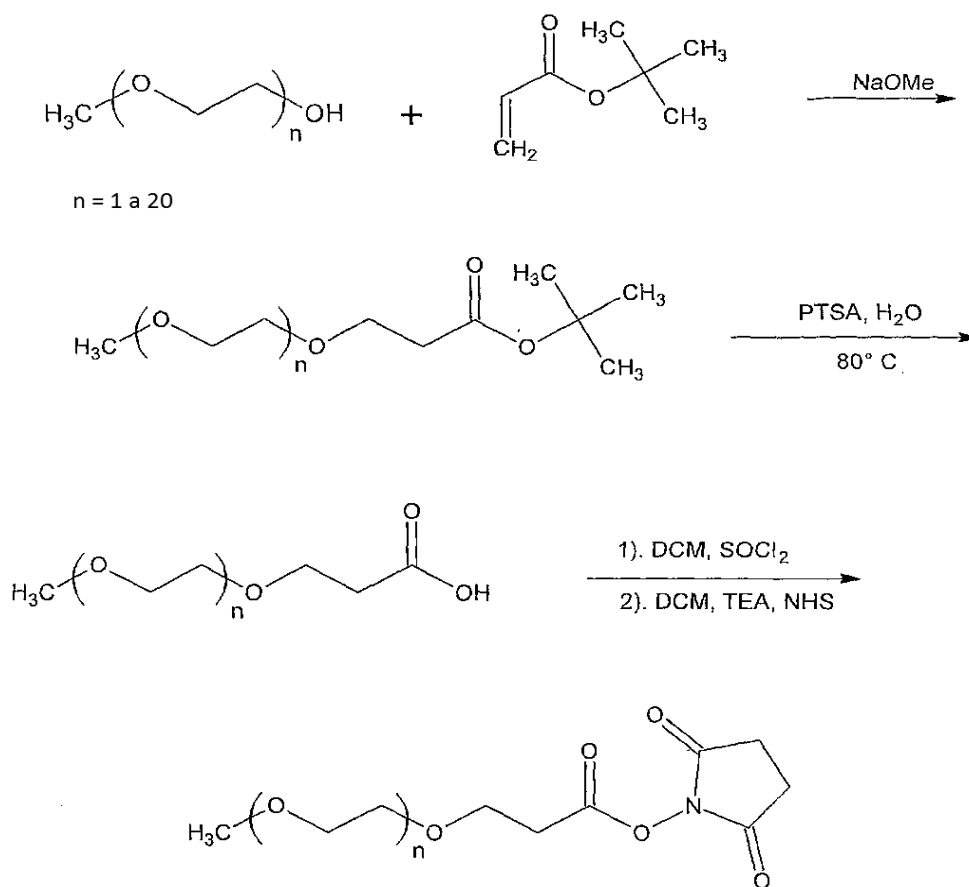


FÓRMULA IV

De acuerdo con aspectos específicos de la presente invención, una mezcla sustancialmente monodispersada de oligómeros es como se ilustra en el Esquema I:

5

ESQUEMA I



10 La Reacción 1 para obtener el compuesto de Fórmula II se lleva a cabo preferentemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C, más preferentemente se lleva a cabo entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 35 °C y lo más preferentemente se lleva a cabo a temperatura ambiente aproximadamente a 25 °C. La Reacción 1 se puede realizar durante varios periodos de tiempo como se entenderá por los expertos en la técnica. La Reacción 1 se puede llevar a cabo preferentemente durante un periodo de tiempo entre
15 aproximadamente 0,25, 0,5 o 0,75 horas y aproximadamente 2, 4, 8 a 10 horas.

La reacción 1 se puede realizar en la presencia de una base tal como metóxido de sodio, pero sin limitarse a etóxido de sodio (NaOEt), sodio metálico (metal Na), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH), hidruro de sodio (NaH), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), carbonato de sodio (Na₂CO₃), hidróxido de bario (Ba(OH)₂) y similares.
20

La Reacción 2 para convertir el compuesto de la Fórmula II en el compuesto de Fórmula III puede llevarse a cabo en presencia de ácido p-tolueno sulfónico (PTSA), p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), ácido trifluoroacético (TFA), ácido metano sulfónico (MeSO₃H), ácido etano sulfónico (EtSO₃H), ácido benceno sulfónico (PhSO₃H), ácido sulfúrico (H₂SO₄).
25

La Reacción 2 puede llevarse a cabo durante diversos períodos de tiempo como se entenderá por los expertos en la técnica. La Reacción 2 se lleva a cabo preferentemente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 0,25, 0,5 o 0,75 horas y aproximadamente 2, 4, 8 a 10 horas.

5 La Reacción 2 para obtener el compuesto de Fórmula II se lleva a cabo preferentemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C, más preferentemente se lleva a cabo entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C - 35 °C y lo más preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80 °C.

10 La Reacción 3 para convertir el compuesto de Fórmula III en la Fórmula IV se lleva a cabo preferentemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C, más preferentemente se lleva a cabo entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 35 °C y lo más preferentemente se lleva a cabo a temperatura ambiente a aproximadamente 25 °C.

15 La Reacción 3 se puede llevar a cabo durante varios períodos de tiempo como se entenderá por los expertos en la técnica. La Reacción 1 se lleva a cabo preferentemente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 0,25, 0,5 o 0,75 horas y aproximadamente 2, 4, 8 a 10 horas.

20 La Reacción 3 se puede llevar a cabo en la presencia de cloruro de tionilo (SOCl₂) o cloruro de oxalilo ((COCl)₂), pero preferentemente cloruro de tionilo (SOCl₂).

25 La Reacción 3 se puede llevar a cabo preferentemente en un disolvente aprótico tal como, pero sin limitarse a, N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dietil éter, metil t-butil éter (MTBE), tolueno, benceno, hexano, pentano, N-metilpirrolidinona, diclorometano, cloroformo, tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o una mezcla de los mismos. Más preferentemente, el disolvente es DMF, diclorometano o tolueno.

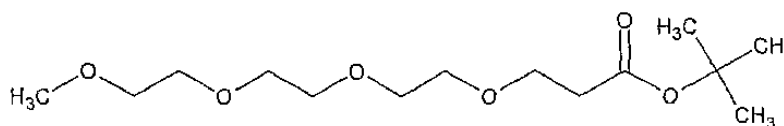
30 Aunque el oligómero representado como Fórmula III se activa con N-hidroxisuccinimida, se entiende que se pueden usar diversos reactivos para activar los oligómeros de la presente invención.

35 La activación se lleva a cabo preferentemente en la presencia de una amina alifática, incluyendo, pero sin limitarse a, monometilamina, dimetilamina, trimetilamina, monoetilamina, dietilamina, trietilamina, monoisopropilamina, diisopropilamina, mono-n-butilamina, di-n-butilamina, tri-n-butilamina, monociclohexilamina, diciclohexilamina o sus mezclas. Más preferentemente, la amina alifática es una amina terciaria tal como trietilamina.

40 Aunque estas descripciones se describen directamente las realizaciones anteriores, se entiende que los expertos en la técnica pueden concebir modificaciones y/o variaciones a las realizaciones específicas mostradas y descritas en la presente memoria. Cualquiera de tales modificaciones o variaciones que entran dentro del ámbito de esta descripción están destinadas a ser incluidas también en el mismo. A menos que se indique específicamente, es la intención del inventor que las palabras y frases en la memoria y reivindicaciones se entiendan en el sentido ordinario y habitual para los expertos normales en la(s) técnica(s) aplicable(s). Se ha presentado la descripción de una realización preferida y el mejor modo de la invención conocido por el solicitante en el momento de la presentación de la solicitud y está destinada solamente a fines de ilustración y descripción. No se pretende que sea exhaustiva ni limite la invención a la forma precisa divulgada y son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. La realización fue elegida y descrita con el fin de explicar mejor los principios de la invención y su aplicación práctica y para permitir a otros expertos en la técnica utilizar mejor la invención en varias realizaciones y con varias modificaciones que sean adecuadas al uso particular contemplado.

50 La tecnología de la presente solicitud se elabora adicionalmente con la ayuda de los ejemplos siguientes. Sin embargo, los ejemplos no se deben interpretar que limitan el alcance de la invención.

EJEMPLO 1: Preparación de 2,5,8,11 tetraoxatetradecan-14-oato de *terc*-butilo



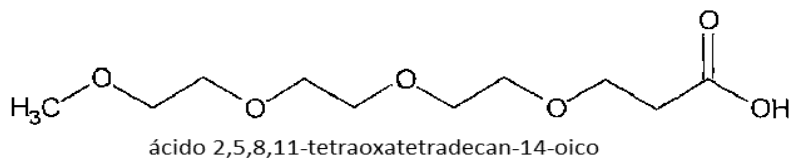
2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oato de *terc*-butilo

55 Se añadió trietilenglicol monometil éter (50 g, 304,5 mmol) en acrilato de *terc*-butilo (35,1 g, 274 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió metóxido de sodio (1,97 g, 36,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8-10 horas. La terminación de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina (TLC). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se lavó con agua, solución saturada de

60

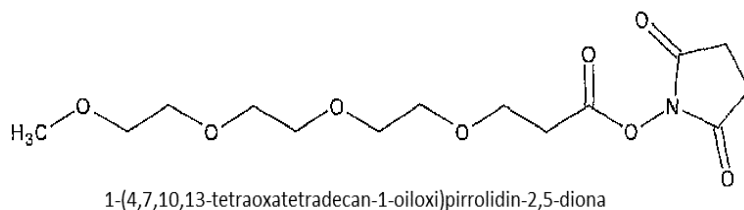
salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,5,8,11 tetraoxatetradecan-14-oato de terc-butilo (67 g, 75,3 %).

Ejemplo 2: Preparación del ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oico



Al 2,5,8,11 tetraoxatetradecan-14-oato de terc-butilo (65 g, 222,6 mmol) (Ejemplo 1), se añadió ácido p-tolueno sulfónico (21,16 g, 111 mmol) y agua (31,7 ml). El contenido se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La finalización de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se alcalinizó hasta pH 10 a 11 utilizando una solución de hidróxido de sodio (17,7 g disueltos en 65 ml de agua). El contenido se agitó a 25-30 °C durante minutos. Se añadió acetato de etilo (65 ml x 2), se agitó y se separó la capa. La capa acuosa se enfrió a 0-5 °C y el pH se ajustó a 3,5 a 4 utilizando una solución de HCl 11 N y el producto se extrajo con cloruro de metileno (120 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oico (40,5 g, 77,1 %).

Ejemplo 3: Preparación de 1-(4,7,10,13-tetraoxatetradecan-1-oiloxi)pirrolidin-2,5-diona



El ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oico (40 g, 169 mmol) (Ejemplo 2) se disolvió en cloruro de metileno (200 ml), se enfrió a 0-5 °C y se añadió N,N'-dimetil formamida (5 ml). Se añadió lentamente cloruro de tionilo (26,2 g, 220 mmol) manteniendo la temperatura de a 0 a 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 40 a 45 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el jarabe (cloruro de ácido) obtenido se disolvió en cloruro de metileno (40 ml). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml diferente se añadió N-hidroxisuccinimida (13,6 g, 118 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), la masa se enfrió a 0 a 5 °C y se añadió trietilamina (22,2 g, 220 mmol). Se añadió lentamente el cloruro de ácido obtenido anteriormente a 0 a 5 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La terminación de la reacción se controló por TLC (cromatografía en capa fina). La masa se acidificó a pH 4-5 y se extrajo el producto con cloruro de metileno (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con solución de HCl 1,5 M y agua seguido de solución de bicarbonato de sodio al 10 % y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se trató con alúmina neutra (10 % con respecto al material de partida) y carbón vegetal (10 % con respecto al material de partida) y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró al vacío para eliminar el disolvente por completo para obtener 1-(4,7,10,13-tetraoxatetradecan-1-oiloxi)pirrolidin-2,5-diona (40 g, 71 %).

La descripción y los ejemplos anteriores se han ofrecido solamente para facilitar la comprensión. No deben entenderse limitaciones innecesarias de la misma, ya que las modificaciones serán obvias para los expertos en la técnica que reconocerán que la invención puede ponerse en práctica con modificaciones y variaciones dentro del espíritu de las reivindicaciones adjuntas.

Los aspectos técnicos descritos en la presente memoria superan los problemas de la técnica anterior y avanzan en la técnica proporcionando un método de reacción que inhibe la pérdida de producto y tiene la comodidad de uso en relación con otros métodos conocidos. Este sistema reduce los costes mediante el uso de metodologías descritas para lograr una determinada mayor eficiencia de conversión en relación con cualquier proceso conocido, superando así las principales desventajas conocidas en este campo de la técnica.

REIVINDICACIONES

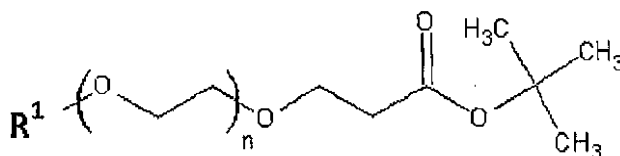
1. Un método de síntesis de una mezcla sustancialmente monodispersada de oligómeros que comprenden residuos de polietilenglicol de compuestos representados por la Fórmula IV, comprendiendo dicho método las etapas de:

a. hacer reaccionar una mezcla sustancialmente monodispersada de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I



FÓRMULA I

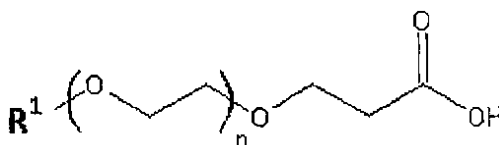
en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20 y X⁺ es un ion positivo con acrilato de terc-butilo en la presencia de una base en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula II



FÓRMULA II

en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20

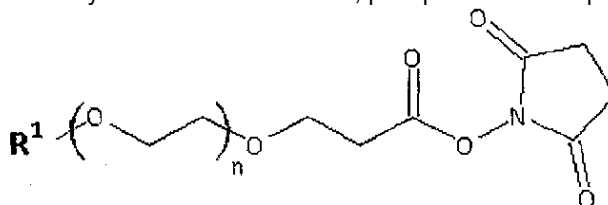
b. convertir el compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula III en la presencia de un ácido y agua, en el que el ácido se selecciona de un grupo que consiste en ácido p-tolueno sulfónico (PTSA), p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), ácido trifluoro acético (TFA), ácido metano sulfónico (MeSO₃H), ácido etano sulfónico (EtSO₃H), ácido benceno sulfónico (PhSO₃H) y ácido sulfúrico (H₂SO₄).



FÓRMULA III

en la que R¹ es un alquilo inferior o superior, n = 1 a 20 y

c. disolver el compuesto de Fórmula III en un disolvente aprótico y añadir cloruro de tionilo a una temperatura de 0 a 40 °C para formar un cloruro de ácido y activar el cloruro de ácido en la presencia de N-hidroxisuccinimida y una amina alifática seleccionada del grupo que consiste en monometilamina, dimetilamina, trimetilamina, monoetilamina, dietilamina, trietilamina, monoisopropilamina, diisopropilamina, mono-n-butilamina, di-n-butilamina, tri-n-butilamina, monociclohexilamina, dicitlohexilamina y mezclas de las mismas, para producir el compuesto de Fórmula IV



FÓRMULA IV

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 40 °C.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base empleada en la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en metóxido de sodio, etóxido de sodio (NaOEt), sodio metálico (metal Na), hidróxido de sodio (NaOH),

hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de litio (LiOH), hidruro de sodio (NaH), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), carbonato de sodio (Na₂CO₃) e hidróxido de bario (Ba(OH)₂).

- 5 El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la base empleada en la etapa (a) es metóxido de sodio.
- 6 El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 80 °C.
- 10 7. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80 °C.
- 15 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente aprótico empleado en la etapa (c) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dietílico, metil t-butil éter (MTBE), tolueno, benceno, hexano, pentano, N-metilpirrolidinona, diclorometano, cloroformo, tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y una mezcla de los mismos.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente aprótico es N,N-dimetilformamida.
- 20 10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (c) comprende además combinar la N-hidroxisuccinimida en cloruro de metileno y enfriar a una temperatura de 0 a 5 °C y después añadir la amina alifática.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la amina alifática es trietilamina.