(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 573 494**

(51) Int. CI.:

C07D 487/22 (2006.01)
C08G 73/06 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/787 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011 E 11833400 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2627657**

(54) Título: **Envases moleculares de tipo cucurbit[n]urilo y procedimientos de elaboración y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

13.10.2010 US 392729 P
13.10.2010 US 392722 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2016

(73) Titular/es:

UNIVERSITY OF MARYLAND, COLLEGE PARK (100.0%)
Office of Technology Commercialization, 2130 Mitchell Building, 7999 Regents Drive
College Park, MD 20742, US

(72) Inventor/es:

ISAACS, LYLE DAVID;
BRIKEN, VOLKER;
MA, DA;
HETTIARACHCHI, GAYA y
NGUYEN, DUC M.

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

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

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

Envases moleculares de tipo cucurbit[n]urilo y procedimientos de elaboración y uso de los mismos

DECLARACIÓN CON RESPECTO A UNA INVESTIGACIÓN PATROCINADA FEDERALMENTE

Esta invención se realizó con apoyo gubernamental con la subvención nº CHE0615049 concedida por la National Science Foundation. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere en general a envases moleculares. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de tipo CB[n] acíclicos, y a procedimientos de elaboración y uso de dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

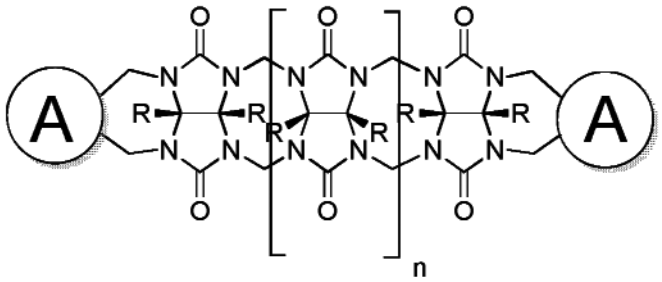
Solo 1 de cada 10.000 candidatos a fármaco novedosos supera los canales de desarrollo de fármacos para alcanzar las estanterías de la farmacia. Se estima que aproximadamente un 40 % de los candidatos a fármaco novedosos fracasa debido a una baja biodisponibilidad asociada a poca solubilidad acuosa. Muchos candidatos a fármaco que exhiben una alta potencia son abandonados por las compañías farmacéuticas debido a su poca biodisponibilidad. Uno de los problemas más comunes es que los candidatos a fármaco exhiban poca solubilidad en solución acuosa y por lo tanto sean difíciles de formular. Una solución que se ha empleado por la industria farmacéutica es encapsular los fármacos dentro de ciclodextrinas. Sin embargo, la potenciación de la solubilidad basada en ciclodextrina no es una solución universal. Por lo tanto, existe la necesidad continua de composiciones mejoradas para aumentar la solubilidad de agentes farmacéuticos. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

Da Ma y col: "Acyclic Cucurbit[n]uril Congeners Are High Affinity Hosts", The Journal Of Organic Chemistry, vol. 75, nº 14, 16 de julio de 2010, páginas 4786-4795, da a conocer el diseño, síntesis mediante elementos básicos tetraméricos de glicolurilo con puente de metileno y caracterización de congéneres de cucurbita[n] que funcionan como hospedadores para una amplia variedad de iones de amonio en agua.

Gaya Hettiarachchi y col: "Toxicology And Drug Delivery By Cucurbit[N]Uril Type Molecular Containers", PloS ONE, vol. 5, nº 5, 1 de enero de 2010, página e10514-1, da a conocer la toxicología, incorporación y bioactividad de dos cucurbit[n]urilos y tres envases de tipo CB[n].

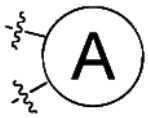
BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos que tienen la siguiente estructura:



,

donde cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo carbocíclico C_3 a C_{20}, un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, un grupo ácido carboxílico, un grupo éster, un grupo amida, hidroxilo o un grupo éter. Opcionalmente, los grupos R adyacentes forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico C_3 a C_{20}. Cada



es independientemente un sistema de anillo carbocíclico C_5 a C_{20} o un sistema de anillo heterocíclico C_2 a C_{20}, donde el sistema de anillo comprende uno o más anillos. Al menos uno de los sistemas de anillo tiene al menos un grupo solubilizante seleccionado de entre ácido sulfónico, sal sulfonato, ácido fosfónico, sal fosfonato y polietilenglicol. Opcionalmente, el sistema de anillo tiene un grupo orientador. El valor de n es de 1 a 5.

La presente invención proporciona también composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y un agente farmacéutico. El agente farmacéutico puede estar complejado no covalentemente con el compuesto.

La presente invención proporciona también un compuesto de la invención y agente farmacéutico para uso en la profilaxis y/o la terapia de una afección en individuo. Aunque no es parte de la invención reivindicada, el uso comprende administrar a un individuo necesitado de profilaxis y/o terapia una composición que comprende un compuesto de la presente invención y agente farmacéutico. Posteriormente a la administración, aparece la terapia y/o la profilaxis de la afección en el individuo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Ejemplo de la síntesis de Motor1.

Figura 2. Ejemplo de la síntesis de Motor2.

Figura 3. Ejemplo de la síntesis de hospedador de propargilo.

Figura 4. Ejemplo de la síntesis de pared de etanosulfonato.

Figura 5. Ejemplo de la síntesis de pared de butanosulfonato.

Figura 6. Ejemplo de la síntesis de pared de 2,7-naftalenosulfonato.

Figura 7. Ejemplo de las síntesis de hospedador de etanosulfonato y hospedador de butanosulfonato.

Figura 8. Ejemplo de la síntesis de hospedador de naftalenopropanosulfonato.

Figura 9. Ejemplo de la síntesis de hospedador de tetrabromo.

Figura 10. Ejemplo de la síntesis de hospedador de tetratiofenilo.

Figura 11. Ejemplo de la síntesis de hospedador de tetraoctanotioéter.

Figura 12. Ejemplo de síntesis de hospedadores de PEG350, PEG750, PEG1900 y PEG5000.

Figura 13. Ejemplo de la síntesis de hospedador de dibromodipropanosulfonato.

Figura 14. Ejemplo de la síntesis de hospedador de tetraéster.

Figura 15. Ejemplo de la síntesis de hospedador de tetrahidroxilo.

Figura 16. Ejemplo de la síntesis de hospedador de tetratioacetato.

Figura 17. Ejemplo de la síntesis de hospedador de tetratriazol.

Figura 18. Ejemplos de compuestos usados en estudios con Motor1 y Motor2 de la presente divulgación.

Figura 19. Ejemplos adicionales de compuestos usados en estudios con Motor1 y Motor2 de la presente divulgación.

Figura 20. Vista de la estructura cristalina de rayos X de Motor1 que muestra los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópicos para los átomos no de hidrógeno a un nivel de probabilidad del 30 %. Los átomos de hidrógeno se exponen con un radio arbitrariamente pequeño.

Figura 21. Vista de dos complejos de huésped-hospedador simétricamente independientes en la estructura cristalina de rayos X de Motor2 que muestra los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópicos para los átomos no de hidrógeno a un nivel de probabilidad del 30 %. Los átomos de hidrógeno se exponen con un radio arbitrariamente pequeño.

Figura 22. Ejemplo de un diagrama de fases de mezclas de Taxol (agente anticanceroso) y Motor1 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad: 2750 veces.

Figura 23. Ejemplo de un diagrama de fases de melfalán (agente anticanceroso) y Motor1 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 655 veces.

Figura 24. Ejemplo de un diagrama de fases de albendazol (diversos usos) y Motor1 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 226 veces.

Figura 25. Ejemplo de un diagrama de fases de tamoxifeno (anticanceroso) y Motor1 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 23 veces.

Figura 26. Ejemplo de un diagrama de fases de cinarizina (antihistamínico) y Motor1 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 354 veces.

Figura 27. Ejemplo de un diagrama de fases de clopidogrel (inhibidor de coágulos) y Motor1 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 1220 veces.

Figura 28. Ejemplo de un diagrama de fases de amiodarona (agente antiarrítmico) y Motor1 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 267 veces.

Figura 29. Ejemplo de un diagrama de fases del fármaco S-camptotecina solubilizado con Motor2 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 580 veces.

Figura 30. Ejemplo de un diagrama de fases del fármaco albendazol solubilizado con Motor2 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 149 veces.

Figura 31. Ejemplo de un diagrama de fases del fármaco tamoxifeno solubilizado con Motor2 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 118 veces.

Figura 32. Ejemplo de un diagrama de fases del fármaco amiodarona solubilizado con Motor2 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 340 veces.

Figura 33. Ejemplo de un diagrama de fases del fármaco indometacina solubilizado con Motor2 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 56 veces.

Figura 34. Ejemplo de un diagrama de fases del fármaco ácido tolfenámico solubilizado con Motor2 en tampón de fosfato de sodio 20 mM (pH= 7,4). Potenciación de la solubilidad= 37 veces.

Figura 35. Ejemplo de RMN-^{1}H registrado para a) Motor1 y 2 eq. de p-xilenodiamina; b) Motor1 y c) p-xilenodiamina en Na_2DPO_4 20 mM (pD 7,4).

Figura 36. Ejemplo de RMN-^{1}H registrado para a) Motor1 y 2 eq. de hexanodiamina; b) Motor1 y c) hexanodiamina en Na_2DPO_4 20 mM (pD 7,4).

Figura 37. Ejemplo de RMN-^{1}H registrado para a) Motor1y 2 eq. de espermina; b) Motor1 y c) espermina en Na_2DPO_4 20 mM (pD 7,4).

Figura 38. Toxicología de Motor1 usando la línea celular de riñón humano HEK293. (A) ensayo de MTS, (B) ensayo

de AK (AK= adenilato cinasa). Población no tratada (UT), agua destilada (D), eritromicina (E), estolato de eritromicina (EE).

Figura 39. Toxicología de Motor1 (1) usando la línea celular hepática humana HepG2. (A) MTS, (B) AK. Población no tratada (UT), agua destilada (D), eritromicina (E), estolato de eritromicina (EE).

Figura 40. Porcentaje de hemólisis a las 3 h causada por concentraciones crecientes del compuesto Motor1. Solución salina tamponada con fosfato (PBS), agua destilada (D).

Figura 41. Motor1 es bien tolerado en ratones. Se inyectaron las cantidades indicadas de Motor1 en la vena de cola de ratones Swiss Webster exogámicos los días 0, 4 y 8. Se monitorizó el peso de cada ratón con el tiempo y había 5 ratones por grupo experimental.

Figura 42. Motor1 facilita la destrucción de células cancerosas por paclitaxel. Se dejaron células cancerosas MCF-7 sin tratar (UT), se lisaron con detergente, se incubaron con tampón o Motor1 solo y se trataron con Taxol solo o Taxol más Motor1 10 mM o Taxol más 15 mM. Se usó el ensayo de MTS para determinar la viabilidad de las células después de 48 h de tratamiento como se expresa en unidades de densidad óptica a 405 nm.

Figura 43. Motor1 facilita la destrucción de células cancerosas por paclitaxel. Se dejaron células cancerosas SK-OV-3 sin tratar (UT), se lisaron con detergente, se incubaron con tampón o Motor1 solo y se trataron con Taxol solo o Taxol más Motor1 10 mM o Taxol más 15 mM. Se usó el ensayo de MTS para determinar la viabilidad de las células después de 48 h de tratamiento como se expresa en unidades de densidad óptica a 405 nm.

Figura 44. Ejemplo de una gráfica de concentración (mM) de Motor1 en plasma frente al tiempo (min) para R17.

Figura 45. Ejemplo de una gráfica de concentración (mM) de Motor1 en plasma frente al tiempo (min) para R10.

Figura 46. Ejemplo de una gráfica de concentración (mM) de Motor1 en plasma frente al tiempo (min) para R11.

Figura 47. Ejemplo de una gráfica de concentración (mM) de Motor1 en plasma frente al tiempo (min) para R21.

Figura 48. Concentraciones variables de Motor2 incubadas con células THP-1 (A) y HEK 293 (B) durante un periodo de 48 h dieron como resultado una alta supervivencia celular hasta 5 mM. Se usaron dos ensayos complementarios para analizar la toxicología, un ensayo de MTS y un ensayo de liberación de AK para las células THP-1. Se realizó el ensayo de liberación de AK usando 20 µl de sobrenadante de cada muestra estudiada usando el ensayo de MTS. Se usó el ensayo Vialight para valorar la viabilidad celular en las células HEK 293. (UT= no tratadas, Stx = estaurosporina, Triton= Trition-X-100). Se usó un análisis de prueba t desapareada con *P= 0,01-0,05; **P= 0,001-0,01; ***P, 0,001 para el análisis estadístico de todas las figuras presentadas.

Figura 49. Bioactividad *in vitro* de Motor2. Las células Hela (A) y MCF-7 (B) tratadas durante 24 horas con tamoxifeno complejado con Motor2 mostraban un aumento significativo de la muerte celular como resultado del aumento de la solubilidad de tamoxifeno (0,27 mM) una vez complejado con el envase. El tamoxifeno solo (0,01 mM) en tampón de fosfato mostró poca o ninguna muerte celular en comparación con las muestras no tratadas, así como los tratamientos con Motor2 solo (2,5 mM), indicando que el envase solo no daba como resultado la muerte de células cancerosas. El análisis de MTS de Hela (A) y MCF (B) mostraba una alta supervivencia celular para los tratamientos con M2 y tamoxifeno solos y muy baja supervivencia celular para el complejo de fármaco-envase (verde (designado por flechas aquí y en la Figura 41)= núcleos, rojo= actina, Stx= estaurosporina, tamoxifeno= T, Motor2= M2).

Figura 50. Análisis de MTS de células cancerosas SK-OV-3 después de un tratamiento de 48 h con estaurosporina (Stx), Motor2 2,5 mM (M2), tamoxifeno (0,0,1 mM) y Motor2 complejado con tamoxifeno 0,27mM (M+T).

Figura 51. Las células HeLa (A) y MCF-7 (B) tratadas con paclitaxel complejado con Motor1 mostraban una fragmentación de ADN y muerte celular aumentadas como resultado del aumento significativo de la solubilidad de paclitaxel (0,6 mM) una vez complejado con el envase. El paclitaxel solo (0,002 mM) en tampón de fosfato mostraba de poca a ninguna muerte celular en comparación con las muestras no tratadas, así como los tratamientos con Motor1 solo (5 mM), indicando que Motor1 solo no daba como resultado la muerte de células cancerosas (verde= núcleos, rojo= actina, paclitaxel= P, Motor1= M1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de tipo CB[n] acíclicos, composiciones que comprenden los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos que comprenden además agentes farmacéuticos, procedimientos de elaboración de los compuestos y composiciones que los comprenden y usos de los compuestos y composiciones dados a conocer en la presente memoria. La presente invención está basada al menos en parte en la sorprendente solubilidad acuosa de los compuestos de tipo CB[n] acíclicos descritos en la presente memoria respecto a los compuestos anteriormente disponibles. Por ejemplo, los compuestos exhiben una solubilidad mayor o igual a 100 mM en disolventes acuosos (p.ej. agua).

Los compuestos de tipo CB[n] acíclicos de la presente invención pueden usarse para una variedad de fines que incluyen, pero no necesariamente están limitados a, el uso como envases para solubilidad compuestos químicos. La mejora de la solubilidad para los compuestos, por ejemplo en soluciones acuosas, es deseable para estudiar los compuestos farmacológicos y para la mejora de la biodisponibilidad del fármaco con fines terapéuticos y/o profilácticos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse para potenciar la estabilidad de fármacos tanto en agua como en estado sólido (p.ej., reducir la degradación/aumentar la vida útil).

En ciertas realizaciones, los compuestos pueden usarse para rescatar a candidatos a fármaco prometedores que tienen una solubilidad y biodisponibilidad indeseables, y aliviar por tanto el desgaste del proceso de desarrollo de fármacos para agentes anticancerosos y agentes previstos para tratar otras enfermedades. También los envases pueden usarse para el suministro orientado de fármacos a tipos celulares particulares, tales como células tumorales, para aumentar la eficacia de fármacos existentes y/o reducir sus efectos secundarios tóxicos.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de la invención. Las composiciones que comprenden al menos un compuesto de la invención incluyen, pero sin limitación, preparaciones farmacéuticas.

En diversas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención, donde la composición comprende además un agente farmacéutico. Dichas composiciones pueden proporcionarse también en forma de preparaciones farmacéuticas.

Es importante destacar que el agente farmacéutico que puede incluirse en composiciones que comprenden un compuesto de la invención no está particularmente limitado. En relación con esto, en ciertas realizaciones el agente farmacéutico que se mezcla con un compuesto de la invención es un agente farmacéutico que es poco hidrosoluble.

La solubilidad de cualquier agente farmacéutico particular puede determinarse si se desea usando cualquiera de una variedad de técnicas que son bien conocidas por los especialistas en la materia. La solubilidad puede establecerse también si se desea a cualquier pH, tal como a un pH fisiológico, y/o a cualquier temperatura deseada. Las temperaturas adecuadas para uso en la invención incluyen, pero sin estar necesariamente limitadas a, de 4 a 70 ºC, inclusive, e incluyendo todos los grados enteros intermedios.

En relación con los agentes farmacéuticos poco solubles adecuados para uso en la invención, en un aspecto, se considera que dichos agentes son aquellos que tienen una solubilidad de menos de 100 µM en agua o un tampón acuoso.

En otra realización, se considera que los agentes farmacéuticos poco solubles incluyen compuestos que son fármacos de clase 2 o clase 4 del Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB). El SCB es bien conocido por los especialistas en la materia y está basado en la solubilidad acuosa de los fármacos reseñados en la bibliografía de referencia fácilmente disponible y, para fármacos que se administran por vía oral, incluye una correlación de la permeabilidad de membrana intestinal humana (véase, por ejemplo, Takagi y col., (2006) Molecular Pharmaceutics, vol. 3, nº 6, pág. 631-643). El especialista en la materia será por lo tanto capaz de reconocer fácilmente un fármaco como miembro de la clase 2 o la clase 4 del SCB a partir de la bibliografía publicada, o puede ensayar un fármaco con un valor de solubilidad de SCB u otro desconocido para determinar si tiene propiedades concordantes con cualquiera de esas clasificaciones, o si es adecuado de otro modo para uso en la presente invención. En una realización, la solubilidad puede determinarse según los parámetros expuestos en esta matriz:

Solubilidad	Partes de disolvente requeridas por 1 parte de soluto	Intervalo de solubilidad (mg/ml)
Muy soluble	<1	>1000
Libremente soluble	De 1 a 10	100-1000

Soluble	De 10 a 30	33-100
Escasamente soluble	De 30 a 100	10-33
Ligeramente soluble	De 100 a 1000	1-10
Muy ligeramente soluble	De 1000 a 10000	0,1-1
Prácticamente insoluble	≥10000	<0,1

Por tanto, con los fines de la presente invención, un agente farmacéutico poco soluble que puede mezclarse con un compuesto de la invención puede ser cualquier agente farmacéutico que entre dentro de las categorías de escasamente soluble, ligeramente soluble, muy ligeramente soluble y prácticamente insoluble como se expone en la matriz anterior.

De nuevo, debería destacarse que, aparte de caracterizarse por tener una baja solubilidad en solución acuosa, el agente farmacéutico con el que puede mezclarse un compuesto de la invención no está limitado. A este respecto, se demuestra al menos una utilidad de la invención mezclando una amplia variedad de distintos agentes farmacéuticos con compuestos de la invención y mostrando que, como consecuencia de mezclar los compuestos con los agentes farmacéuticos, aumenta la solubilidad de los agentes. En particular, se demuestra este aspecto de la invención preparando composiciones que comprenden un compuesto de la invención y los siguientes tipos ilustrativos de agentes farmacéuticos: un inhibidor mitótico (Taxol, un inhibidor mitótico usado en quimioterapia del cáncer); un agente alquilante de mostaza nitrogenada (melfalán, nombre comercial Alkeran, usado para quimioterapia); un bencimidazol (albendazol, comercializado como Albenza, Eskazole, Zentel y Andazol, para tratamiento de una variedad de infestaciones de gusanos); un antagonista del receptor de estrógeno en tejido de mama que se usa para tratar cánceres de mama (tamoxifeno, que es un antagonista de receptor de estrógeno cuando se metaboliza a su forma activa de hidroxitamoxifeno) y un antihistamínico (cinarizina, comercializado como Stugeron y Stunarone para el control de los síntomas de cinetosis); un agente antiplaquetario de la clase de tienopiridina (clopidogrel, comercializado como Plavix para inhibir los coágulos sanguíneos en enfermedad arterial coronaria y para otras afecciones) y un agente antiarrítmico (amiodarona, usado para el tratamiento de taquiarritmias). Están también incluidos en el alcance de la invención otros agentes farmacéuticos no enumerados expresamente aquí. Algunos ejemplos de dichos agentes incluyen, pero sin limitación, coadyuvantes para uso en la mejora de las respuestas inmunológicas, agentes analgésicos y agentes marcados detectablemente usados para imagenología de diagnóstico. Por tanto, se reconocerá por los especialistas en la materia que se ha demostrado que los compuestos de la invención pueden mezclarse con y mejorar la solubilidad de agentes farmacéuticos que son miembros de clases ampliamente diferentes de compuestos que se caracterizan por estructuras químicas y actividades biológicas dispares. La invención proporciona por consiguiente la capacidad hasta ahora sin precedentes de utilizarse en una amplia serie de modalidades de tratamiento terapéutico y/o profiláctico. Además, se demuestra que los compuestos novedosos proporcionados por la invención son no tóxicos para células humanas. Aún más, se demuestra que combinando agentes terapéuticos, tales como agentes anticancerosos, con compuestos de la invención, aumenta la actividad terapéutica de los agentes y, en algunos casos, se proporciona un aumento sinérgico (mayor que aditivo) de la actividad.

Sin pretender limitarse a la teoría, se considera que un aspecto de la invención proporciona la formación de un complejo de huésped-hospedador que comprende un complejo asociado no covalentemente de un compuesto de la invención y un agente farmacéutico. El complejo de huésped-hospedador puede considerarse por lo tanto que es una entidad química organizada resultante de la asociación de dos o más componentes del agente farmacéutico (huésped) y el hospedador mantenidos juntos por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención mezclado con agentes farmacéuticos, que pueden formar complejos de huésped-hospedador, pueden prepararse en cualquier momento antes del uso de la composición usando cualquier técnica adecuada. El complejo de compuesto-agente farmacéutico puede formarse, por ejemplo, mezclando el compuesto y el agente farmacéutico en un disolvente adecuado. Es deseable que el compuesto y el agente farmacéutico sean solubles en el disolvente, de tal modo que el compuesto y el agente formen un complejo no covalente. Puede usarse cualquier disolvente adecuado. En ciertas realizaciones, el disolvente es una solución acuosa que incluye, pero no está necesariamente limitado a, agua. Pueden usarse también disolventes no acuosos (p.ej., MeOH, EtOH o disolventes orgánicos) y retirarse después y las composiciones pueden redisolverse, si se desea, en una solución acuosa para administración. En general, puede proporcionarse una solución de un compuesto de la invención a una concentración conocida cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, de 0,1 a 90 mM, inclusive, e incluyendo todos los enteros hasta la décima posición decimal intermedios, y añadir a esto un fármaco para el que se desee una solubilidad mejorada. El fármaco puede proporcionarse, por ejemplo, en forma sólida. La mezcla puede removerse o agitarse durante un periodo de tiempo y se monitoriza la cantidad de fármaco que se disuelve. Si todo el fármaco añadido entra en solución, puede añadirse

más fármaco hasta que alguna porción detectable del mismo permanezca sólida. El complejo de compuesto-fármaco soluble puede aislarse entonces y analizarse mediante cualquier técnica adecuada, tal como recuperando una porción centrifugada y analizándola por RMN, para determinar la concentración de fármaco en solución. Como se prueba por la descripción y las figuras dadas a conocer en la presente memoria, en diversas realizaciones puede proporcionarse un compuesto de la invención en una composición que comprende el fármaco a una relación de al menos a 1 a 1, como corresponde a la estequiometría de compuesto-fármaco.

Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención y un agente farmacéutico pueden prepararse a la cabecera del paciente o mediante fabricación farmacéutica. En el último caso, las composiciones pueden proporcionarse en cualquier envase adecuado, tal como un vial o ampolla estéril sellado, y pueden empaquetarse además para incluir documentos de instrucciones para uso por un farmacéutico, médico u otro profesional sanitario. Las composiciones pueden proporcionarse en forma de líquido o liofilizada o en polvo que puede reconstituirse si es necesario cuando esté lista para usar. En particular, las composiciones pueden proporcionarse en combinación con cualquier forma de suministro o vehículo adecuado cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, líquidos, comprimidos oblongos, cápsulas, comprimidos, inhaladores o aerosoles, etc. Los dispositivos de suministro pueden comprender componentes que faciliten la liberación de los agentes farmacéuticos en ciertos periodos y/o intervalos de tiempo, y pueden incluir composiciones que mejoren el suministro de los productos farmacéuticos, tales como formulaciones de nanopartículas, microesferas o liposomas, una variedad de las cuales son conocidas en la materia y están comercialmente disponibles. Además, cada composición descrita en la presente memoria puede comprender uno o más agentes farmacéuticos.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar con uno o más vehículos estándares farmacéuticamente aceptables. Pueden encontrarse algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables en: “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” (2005) 21ª edición, Filadelfa, PA. Lippincott Williams & Wilkins.

Pueden usarse diversos procedimientos conocidos por los especialistas en la materia para introducir las composiciones de la invención en un individuo. Estos procedimientos incluyen, pero sin limitación, las vías intravenosa, intramuscular, intracraneal, intratecal, intradérmica, subcutánea y oral. La dosis de la composición que comprende un compuesto de la invención y un agente farmacéutico dependerá necesariamente de las necesidades del individuo al que se va a administrar la composición de la invención. Estos factores incluyen, pero no están necesariamente limitados a, peso, edad, sexto, historial médico y naturaleza y etapa de la enfermedad para la que se desea un efecto terapéutico o profiláctico. Las composiciones pueden usarse junto con cualquier otra modalidad de tratamiento convencional diseñada para mejorar el trastorno para el que se pretende el efecto terapéutico o profiláctico deseado, incluyendo los ejemplos no limitantes de las mismas intervenciones quirúrgicas y radioterapias. Las composiciones pueden administrarse una vez o en una serie de administraciones en diversos intervalos determinados usando los conocimientos ordinarios de la materia, y dado el beneficio de la presente divulgación.

Las composiciones de la invención pueden comprender más de un agente farmacéutico. Igualmente, las composiciones pueden comprender distintos complejos de hospedador-huésped. Por ejemplo, pueden prepararse una primera composición que comprende un compuesto de la invención y un primer agente farmacéutico separadamente de una composición que comprende el mismo compuesto de la invención y un segundo agente farmacéutico y pueden mezclarse dichas preparaciones, proporcionando un enfoque de dos vías (o más) para conseguir la profilaxis o terapia deseada en un individuo. Además, las composiciones de la invención pueden prepararse usando preparaciones mezcladas de cualquiera de los compuestos dados a conocer en la presente memoria.

Las composiciones de la invención pueden administrarse a cualquier ser humano o animal no humano necesitado de terapia o profilaxis por una o más afecciones para las que el agente farmacéutico pretende proporcionar un beneficio profiláctico o terapéutico. Por tanto, el individuo puede estar diagnosticado con, ser sospechoso de padecer o estar en riesgo de desarrollar, cualquiera de una variedad de afecciones para las que sería deseable una reducción de la gravedad. Los ejemplos no limitantes de dichas afecciones incluyen cáncer, incluyendo tumores sólidos y cánceres de sangre (leucemia, linfoma y mieloma). Los ejemplos específicos de cánceres incluyen, pero sin limitación, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, seudomixoma peritoneal, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma espinocelular, carcinoma basal, adenocarcinoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales,

hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervicouterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico pulmonar, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oliodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, timoma, macroglobulinemia de Waldenstrom y enfermedad de la cadena pesada.

Además de diversas malignidades, la invención es también adecuada para proporcionar beneficios para trastornos relacionados con el sistema cardiovascular cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, angina, arritmia, aterosclerosis, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial carótida, endocarditis, trombosis coronaria, infarto de miocardio, hipertensión, hipercolesterolemia/hiperlipidemia, prolapso de válvula mitral, enfermedad arterial periférica, apoplejía, trombosis, embolia y otras formas de daño isquémico.

Además, la invención puede usarse en conexión con el tratamiento de una variedad de enfermedades infecciosas. A este respecto, en una realización se demuestra la solubilidad aumentada del fármaco antiparasitario albendazol. Por consiguiente, se espera que podrían ser ayudados por la invención una variedad de agentes usados para tratar y/o inhibir enfermedades infecciosas causadas, por ejemplo, por orígenes bacteriano, protozoario, helmíntico, fúngico o vírico.

Como se usa en la presente memoria, “grupo alquilo” hace referencia a hidrocarburos ramificados o no ramificados. Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen grupos metilo, grupos etilo, grupos butilo, grupos nonilo, grupos neopentilo y similares. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C_1 a C_{20}, incluyendo todos los números enteros de carbonos e intervalos de números de carbonos intermedios.

Como se usa en la presente memoria, “grupo carbocíclico” hace referencia a un compuesto cíclico que tiene un anillo o múltiples anillos en que todos los átomos que forman el anillo o anillos son átomos de carbono. Los anillos del grupo carbocíclico pueden ser aromáticos o no aromáticos, e incluyen compuestos que están saturados o parcialmente insaturados y totalmente insaturados. Los ejemplos de dichos grupos incluyen benceno, naftaleno, 1,2-dihidronaftaleno, ciclohexano, ciclopenteno y similares. Por ejemplo, el grupo carbocíclico puede ser un grupo carbocíclico C_3 a C_{20}, incluyendo todos los números enteros de carbonos e intervalos de números de carbonos intermedios.

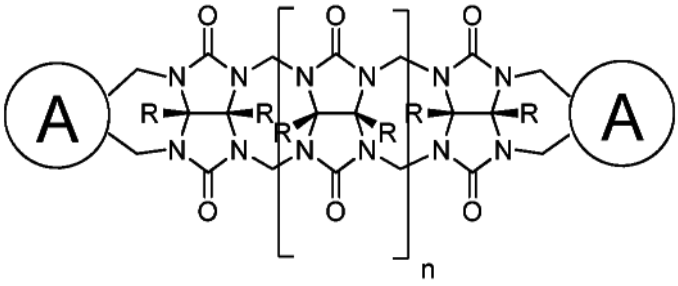
Como se usa en la presente memoria, “grupo heterocíclico” hace referencia a un compuesto cíclico que tiene un anillo o múltiples anillos donde al menos uno de los átomos que forman el anillo o anillos es un heteroátomo (p.ej., oxígeno, nitrógeno, azufre, etc.). Los anillos del grupo heterocíclico pueden ser aromáticos o no aromáticos, e incluyen compuestos que están saturados, parcialmente insaturados y totalmente insaturados. Los ejemplos de dichos grupos incluyen imidazolidin-2-ona, piridina, quinolina, decahidroquinolina, tetrahidrofurano, pirrolidina, pirrolidona y similares. Por ejemplo, el grupo heterocíclico puede ser un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, incluyendo todos los números enteros de carbonos e intervalos de números de carbonos intermedios.

Como se usa en la presente memoria, “sistema de anillo carbocíclico” hace referencia a un compuesto cíclico que tiene un anillo o múltiples anillos en que todos los átomos que forman el anillo o anillos son átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen benceno, naftaleno, 1,2-dihidronaftaleno, ciclohexano, ciclopenteno y similares. Los anillos del sistema de anillo carbocíclico o sistema de anillo heterocíclico pueden ser aromáticos o no aromáticos, e incluyen compuestos que están saturados, parcialmente insaturados y totalmente insaturados. Por ejemplo, el sistema de anillo carbocíclico puede ser un grupo carbocíclico C_3 a C_{20}, incluyendo todos los números enteros de carbonos e intervalos de números de carbonos intermedios. En otro ejemplo, el sistema de anillo carbocíclico puede ser un grupo fenilo o un grupo naftilo. El grupo fenilo o grupo naftilo está acoplado al compuesto a través de carbonos adyacentes del grupo fenilo o grupo naftilo.

Como se usa en la presente memoria, “sistema de anillo heterocíclico” hace referencia a un compuesto cíclico que tiene un anillo o múltiples anillos en que al menos uno de los átomos que forman el anillo o anillos es un heteroátomo (p.ej., oxígeno, nitrógeno, azufre, etc.). Los anillos del sistema de anillo carbocíclico o sistema de anillo heterocíclico pueden ser aromáticos o no aromáticos, e incluyen compuestos que están saturados y totalmente insaturados. Los ejemplos de sistema de anillo heterocíclico incluyen imidazolidin-2-ona, piridina, quinolina, decahidroquinolina, tetrahidrofurano, pirrolidina, pirrolidona y similares. Por ejemplo, el sistema de anillo heterocíclico puede ser un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, incluyendo todos los números enteros de carbonos e intervalos de números de carbonos intermedios.

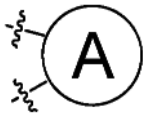
Cualquiera de estos grupos y/o anillos puede estar sustituido cada uno con grupos alquilo y otros sustituyentes tales como, por ejemplo, grupos nitro, ciano, ceto, carboxilo, alcoxilo, hidroxilo, amina, amida, haluro (p.ej., bromuro, cloruro, fluoruro y yoduro) y alcoxilo. Por ejemplo, los grupos alquilo o grupos arilo pueden estar además sustituidos. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido con haluro (p.ej., un grupo 2-cloroacetilo). Como otro ejemplo, un grupo carbocíclico puede estar sustituido con ciano (p.ej., 3-cianonaftaleno).

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de tipo CB[n] acíclicos que tienen la siguiente estructura:

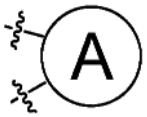


Cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo carbocíclico C_3 a C_{20}, un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, un grupo ácido carboxílico, un grupo éster, un grupo amida, hidroxilo o un grupo éter. Los grupos ácido carboxílico, éster, amida y éter pueden tener de 1 a 20 carbonos, incluyendo todos los valores enteros e intervalos intermedios. Opcionalmente, los grupos R adyacentes forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico C_3 a C_{20}, donde el anillo carbocíclico es un anillo en que todos los átomos que forman el anillo o anillos son átomos de carbono y el anillo heterocíclico es un anillo donde al menos uno de los átomos que forman el anillo o anillos es un heteroátomo (p.ej., oxígeno, nitrógeno, azufre, etc.). Estos anillos pueden estar sustituidos cada uno con grupos alquilo y otros sustituyentes tales como, por ejemplo, grupos nitro, ciano, ceto, carboxilo, alcoxilo, hidroxilo, amina, amida, haluro (p.ej., bromuro, cloruro, fluoruro y yoduro) y alcoxilo.

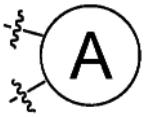
Cada



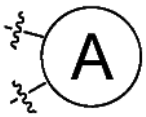
es independientemente un sistema de anillo carbocíclico C_5 a C_{20} o un sistema de anillo heterocíclico C_2 a C_{20}. Al menos un



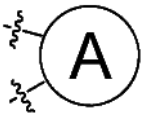
del compuesto tiene al menos un grupo solubilizante. En una realización, ambos



del compuesto tienen al menos un grupo solubilizante. En una realización, un



del compuesto tiene al menos un grupo solubilizante. En diversas realizaciones, el sistema de anillo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos solubilizantes. Opcionalmente, el sistema de anillo tiene un grupo orientador. El valor de n es de 1 a 5, incluyendo todos los valores enteros intermedios. En una realización, los grupos



son iguales.

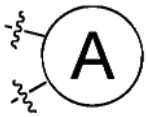
En diversas realizaciones, el compuesto es una sal, una sal parcial, un hidrato, un polimorfo, un estereoisómero o una mezcla de los mismos. Los compuestos pueden tener estereoisómeros. Por ejemplo, el compuesto puede estar presente en forma de una mezcla racémica, un enantiómero único, un diastereómero único, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

Sin pretender ligarse a teoría particular alguna, se considera que el grupo (o grupos) solubilizantes aumentan la (o confieren) solubilidad a compuestos en agua o sistemas de disolventes acuosos. El grupo solubilizante puede ser un grupo funcional que puede desprotonarse en un amplio intervalo de pH. El grupo solubilizante puede tener un grupo catiónico (p.ej., grupos amonio y sulfonio), aniónico (p.ej., grupos sulfato, sulfonato, fosfato y fosfonato) o neutro (p.ej., ácidos sulfónicos, ácidos fosfónicos, polietilenglicol(PEG)éteres (incluyendo oligómeros de PEG-éteres), éteres corona y grupos ciclamo). Es otro ejemplo de un grupo solubilizante neutro un grupo dipolar (p.ej., un grupo tanto con un grupo amonio como un grupo sulfonato), donde ambos grupos iónicos están unidos covalentemente al compuesto. Es deseable que los grupos solubilizantes catiónicos no interaccionen con la cavidad del compuesto. El compuesto puede tener mezclas de grupos solubilizantes. En una realización, el grupo solubilizante se selecciona de entre ácido sulfónico, sal sulfonato, ácido fosfónico, sal fosfonato y polietilenglicol. El grupo solubilizante puede estar conectado con el grupo ligante a través de un heteroátomo, tal como oxígeno o azufre. Por ejemplo, el grupo PEG puede estar conectado con el compuesto a través de un átomo de azufre, formando un resto tioéter. Por ejemplo, el grupo polietilenglicol puede tener un peso molecular de 107 a 100.000, incluyendo todos los valores enteros e intervalos intermedios.

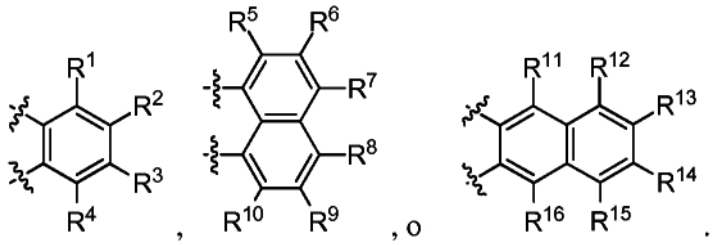
Al menos uno de los grupos solubilizantes no es un ácido carboxílico o sal de ácido carboxílico.

El grupo orientador es un resto que interacciona, por ejemplo, con una célula. Un grupo orientador (TG) es un resto que orienta, por ejemplo, a células tumorales por orientación pasiva o activa mediante procedimientos conocidos en la materia. Los ejemplos de grupos orientadores incluyen dendronas, dendrímeros, grupos PEG, péptidos, polipéptidos, folatos, amidinas, anticuerpos, proteínas, esteroides, mono- u oligosacáridos y similares.

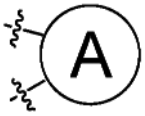
En una realización, cada



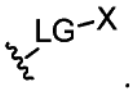
del compuesto es independientemente un sistema de anillo carbocíclico C_5 a C_{20} que tiene una de las siguientes estructuras:



En cada aparición de



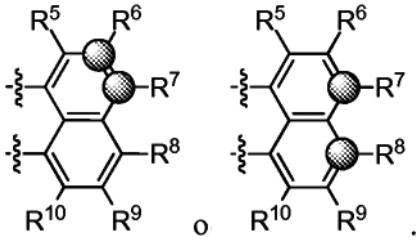
R^1 a R^{16} es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ácido carboxílico, un grupo éster, un grupo amida, un grupo éter, un grupo carbocíclico C_3 a C_{20} o un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}. Por ejemplo, el grupo ácido carboxílico, grupo éster, grupo amida y grupo éter pueden tener de 1 a 20 carbonos, incluyendo todos los valores enteros e intervalos intermedios. Al menos uno de R^1 a R^{16} en el compuesto tiene la siguiente estructura:



LG es un grupo ligante y X es el grupo solubilizante. Opcionalmente, uno o más grupos R^1 a R^{16} adyacentes están conectados formando un anillo carbocíclico o heterocíclico, y el anillo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente memoria “adyacente” hace referencia a grupos unidos a través de 2 o 3 carbonos como se representa, por ejemplo,

en las estructuras:

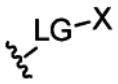


Se contempla que los grupos puedan estar acoplados a través de dos carbonos adyacentes cualesquiera.

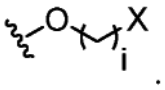
Un grupo ligante (LG) es un grupo que conecta

con un grupo solubilizante (X) o un grupo orientador (TG). El grupo ligante puede ser, por ejemplo, un resto alcoxilo o un resto alquilo. El grupo ligante puede tener independientemente en cada aparición un ligamiento tioéter, ligamiento éter, ligamiento amino, ligamiento amida, ligamiento éter, ligamiento anillo de triazol o una combinación de los mismos. Por ejemplo, estos ligamientos pueden unir el grupo ligante y el grupo solubilizante o grupo orientador. En una realización, el grupo ligante, LG, es un triazol 1-sustituido.

En una realización,

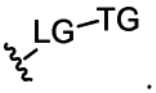


tiene la siguiente estructura:



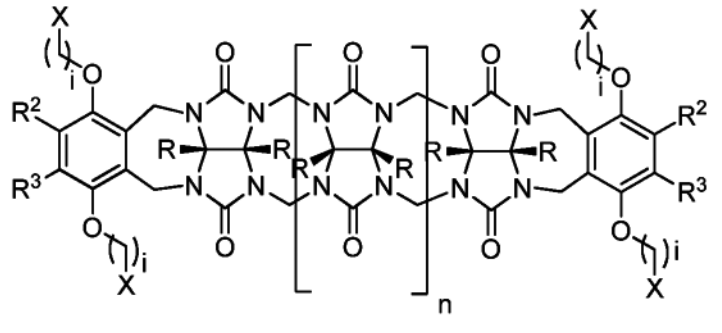
El valor de cada i es independientemente de 1 a 20, incluyendo todos los valores enteros intermedios.

En una realización, al menos uno de los grupos R^1 a R^{16} en el compuesto tiene la siguiente estructura:

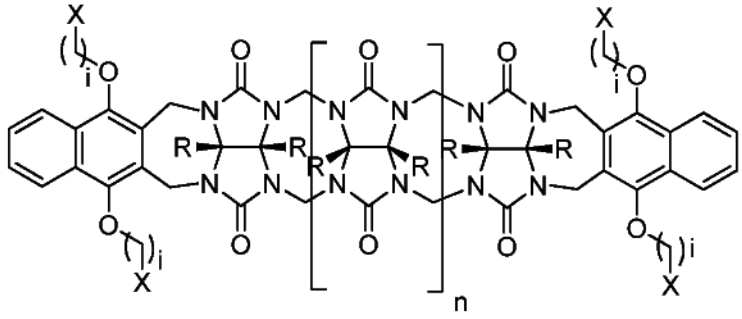


LG es un grupo ligante y TG es un grupo orientador.

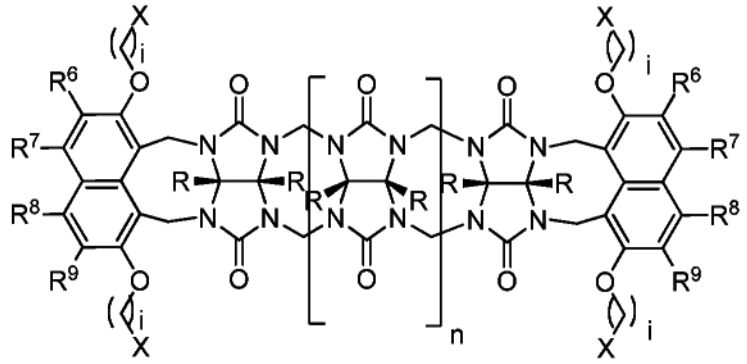
En una realización, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



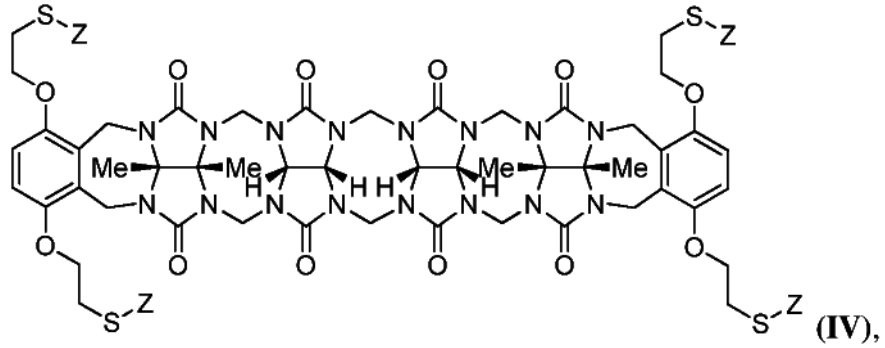
(I)



(II)



(III)



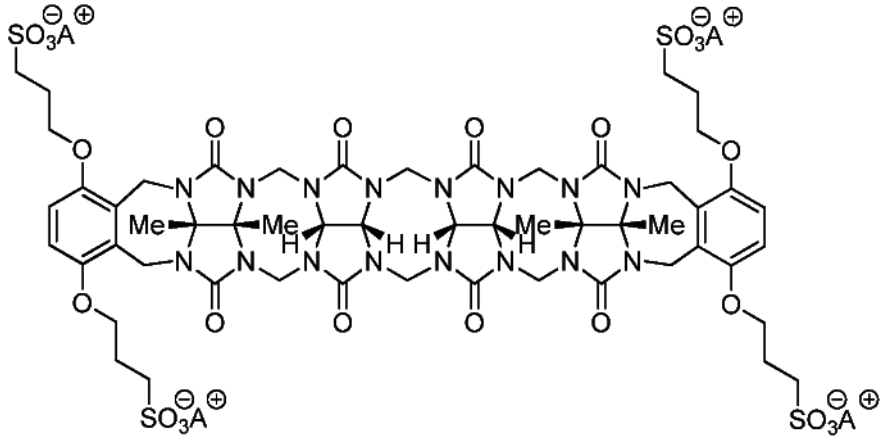
(IV),

donde Z es un grupo de PEG. En una realización, el grupo de PEG tiene un peso molecular de 200 a 10.000, incluyendo todos los enteros e intervalos intermedios. En una realización, el grupo de PEG tiene un peso molecular

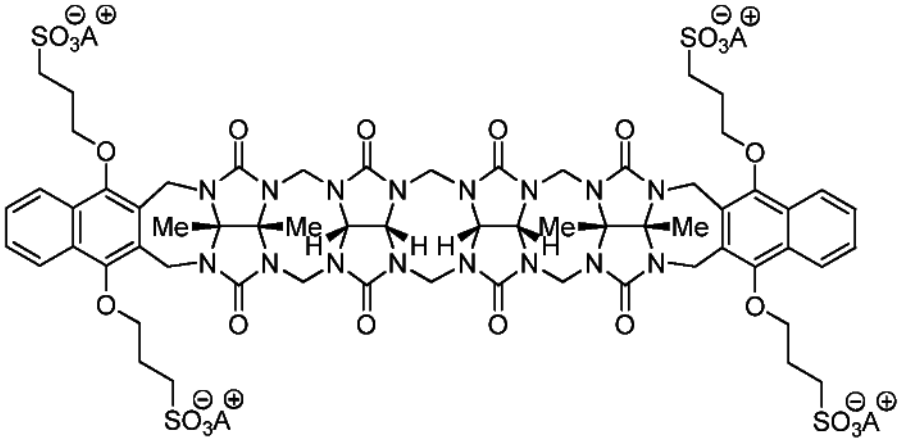
de 350 (PEG350), 750 (PEG750), 1900 (PEG1900) o 5000 (PEG5000).

Los compuestos que tienen las estructuras de fórmulas I-IV pueden prepararse, por ejemplo, mediante la metodología sintética descrita en el Ejemplo 1-2. En esta realización, R, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente memoria.

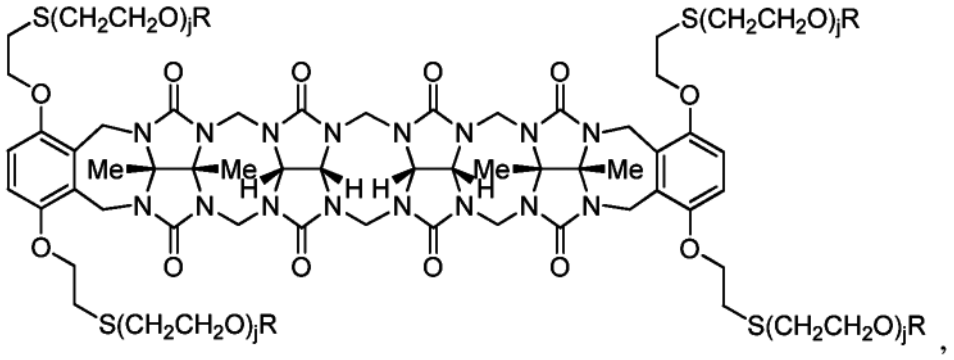
En diversas realizaciones, los compuestos tienen las siguientes estructuras:



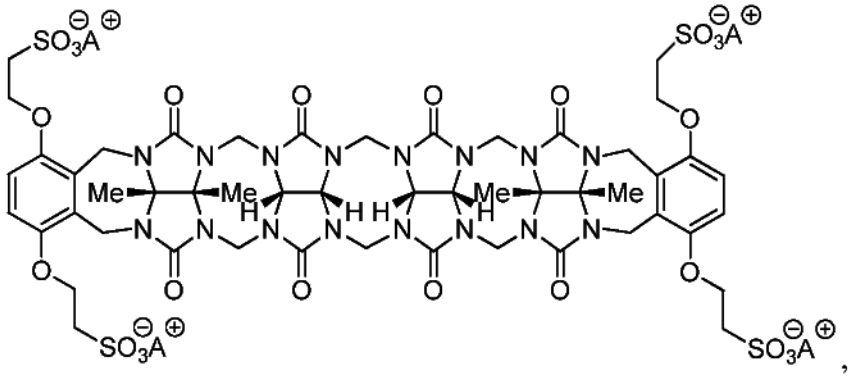
(a la que se hace referencia en la presente memoria como Motor1 o Motor 1),

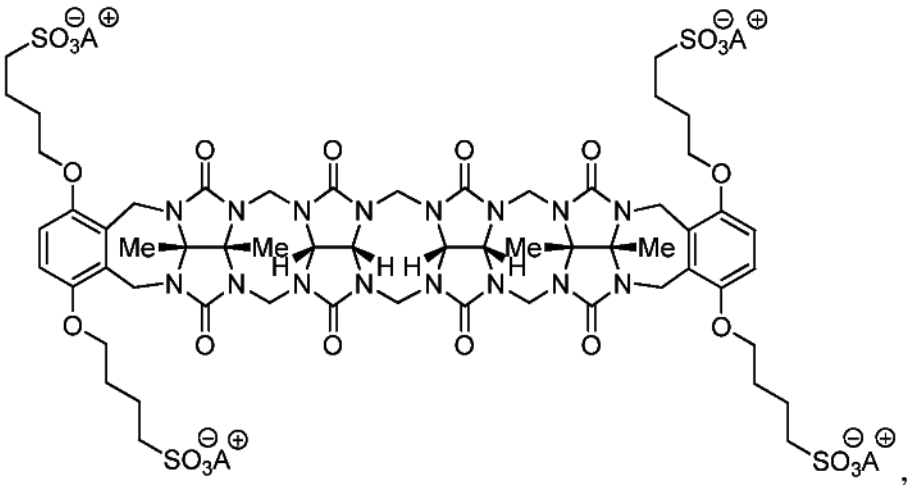


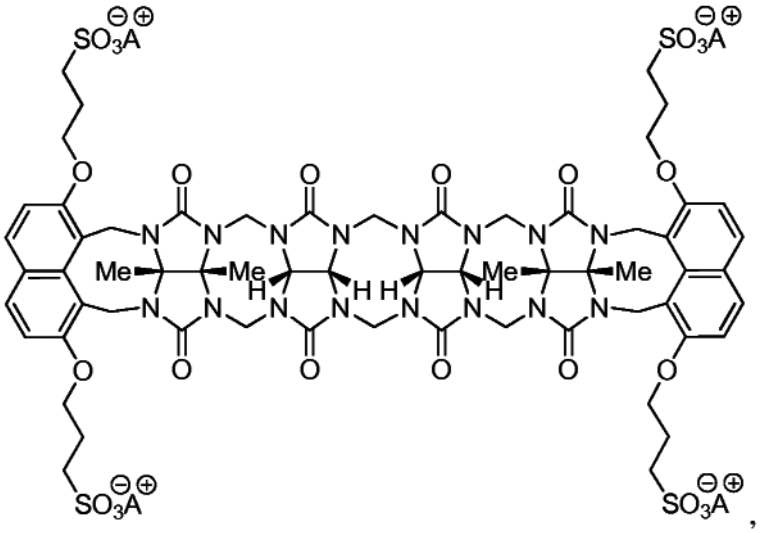
(a la que se hace referencia en la presente memoria como Motor2 o Motor 2),



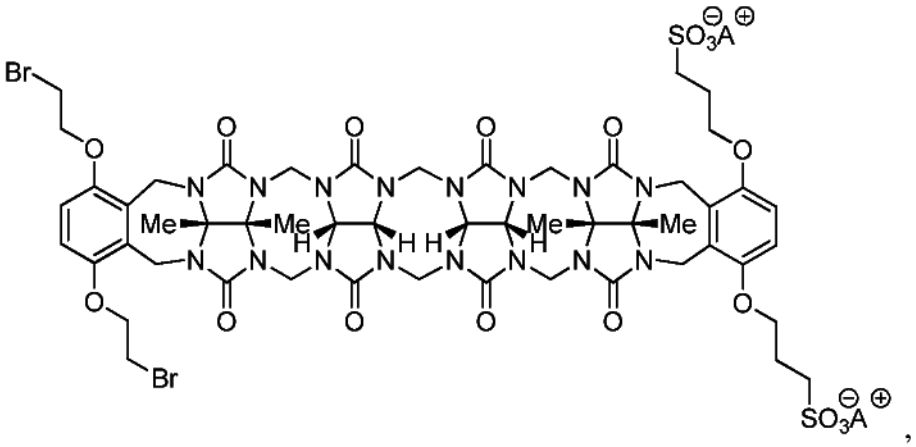
donde j es, por ejemplo, de 1 a 2250, incluyendo todos los valores enteros e intervalos intermedios, y R es en este ejemplo hidrógeno o un grupo alquilo,







y

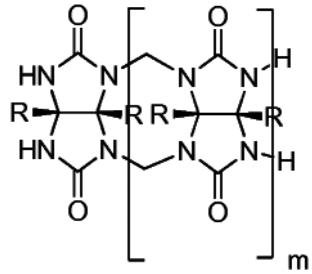


donde A^+ puede ser H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, H_4N^+, Et_3NH^+, Me_4N^+, $(HOCH_2CH_2)_3NH^+$ o una forma catiónica de etilendiamina, piperazina y trishidroximetilaminometano (TRIS).

El complejo de compuesto-agente farmacéutico puede formarse, por ejemplo, mezclando el compuesto y el agente farmacéutico en un disolvente adecuado. Es deseable que el compuesto y el agente farmacéutico sean solubles en el disolvente, de tal modo que el compuesto y el agente formen un complejo no covalente.

Se proporciona a continuación un ejemplo de un procedimiento general para la preparación de los compuestos de la presente invención. El procedimiento comprende las siguientes etapas:

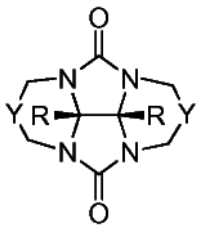
1) proporcionar un compuesto (**1**) de la siguiente estructura:



(**1**),

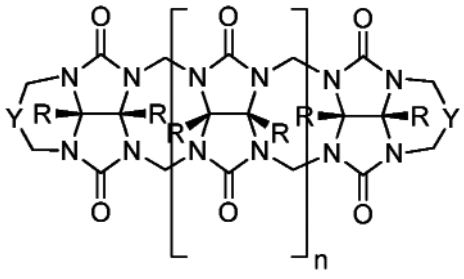
donde m es de 0 a 4,

2) formar una mezcla de reacción que comprende el compuesto (**1**), un ácido (p.ej., $MeSO_3H$, HCl, CF_3CO_2H, H_2SO_4 o TsOH) y un compuesto (**2**) que tiene la siguiente estructura:



(**2**),

donde cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo carbocíclico C_3 a C_{20}, un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, un grupo ácido carboxílico, un grupo éster, un grupo amida, un grupo hidroxilo o un grupo éter. Opcionalmente, los grupos R adyacentes forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico C_3 a C_{20}, donde el anillo carbocíclico es un anillo en que todos los átomos que forman el anillo o anillos son átomos de carbono, y el anillo heterocíclico es un anillo en que al menos uno de los átomos que forman el anillo o anillos es un heteroátomo (p.ej., oxígeno, nitrógeno, azufre, etc.). Estos anillos pueden estar sustituido cada uno con grupos alquilo y otros sustituyentes tales como, por ejemplo, grupos nitro, ciano, ceto, carboxilo, alcoxilo, hidroxilo, amina, amida, haluro (p.ej., bromuro, cloruro, fluoruro y yoduro) y alcoxilo. Y es oxígeno o nitrógeno sustituido con un grupo alquilo C_1 a C_{20}. Se añade (**2**) a la mezcla de reacción de tal modo que se forme un compuesto (**3**) de la siguiente estructura:



(**3**),

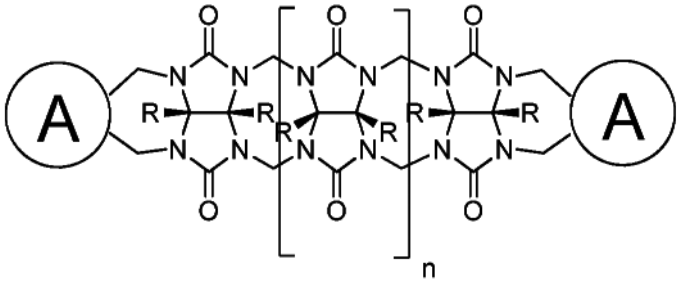
3) poner en contacto dicho compuesto (**3**) con TFA y

,

que puede ser un sistema de anillo carbocíclico C_5 a C_{20} o sistema de anillo heterocíclico C_2 a C_{20}, donde el sistema de anillo comprende uno o más anillos. El sistema de anillo, opcionalmente, tiene al menos un grupo

solubilizante. Opcionalmente, el sistema de anillo tiene un grupo orientador. Se combinan el compuesto (3), un disolvente y

de tal modo que se forme la siguiente estructura:



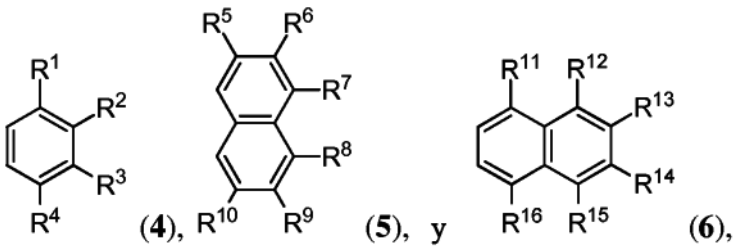
en una realización, puede derivatizarse

con el grupo solubilizante y/o grupo orientador después de la etapa 3). Por ejemplo, uno de los compuestos elementos básicos puede derivatizarse formando un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un componente de bromuro de alquilo de uno de los compuestos elementos básicos con un tiol PEGilado, elaborando un compuesto con un grupo solubilizante PEG.

Los ejemplos de

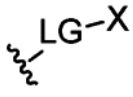
,

incluyen, pero sin limitación:

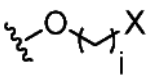


(**4**), (**5**), y (**6**),

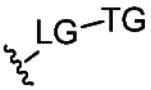
donde cada R^1 a R^{16} es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ácido carboxílico, un grupo éter, un grupo amida, un grupo éter, un grupo carbocíclico C_3 a C_{20} o un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}. Por ejemplo, el grupo ácido carboxílico, grupo éster, grupo amida y grupo éter pueden tener de 1 a 20 carbonos, incluyendo todos los valores enteros e intervalos intermedios. Al menos uno de los grupos R^1 a R^{16} en la estructura tiene la siguiente estructura:



donde LG es el grupo ligante y donde X es el grupo solubilizante. En una realización, LG puede tener la fórmula:



donde cada i es de 1 a 20. Opcionalmente, uno o más grupos R^1 a R^{16} adyacentes están conectados, formando un anillo carbocíclico o heterocíclico. En una realización, al menos uno de los grupos R^1 a R^{16} en la estructura tiene la siguiente estructura:



donde LG es un grupo ligante y donde TG es el grupo orientador.

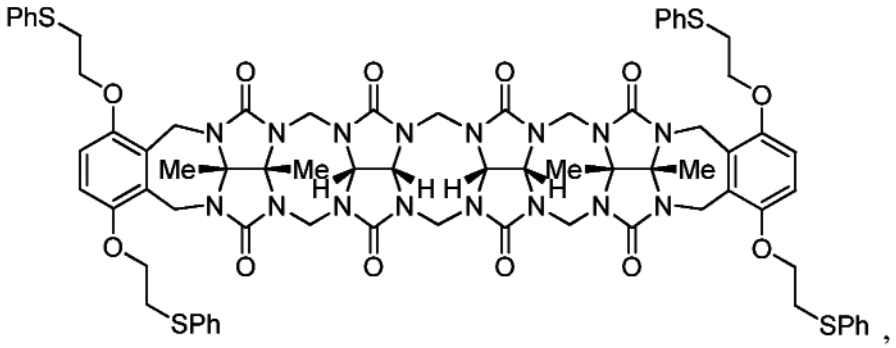
Es deseable que el grupo

sea reactivo en reacciones de sustitución aromática electrófila. Por tanto, en una realización, el grupo

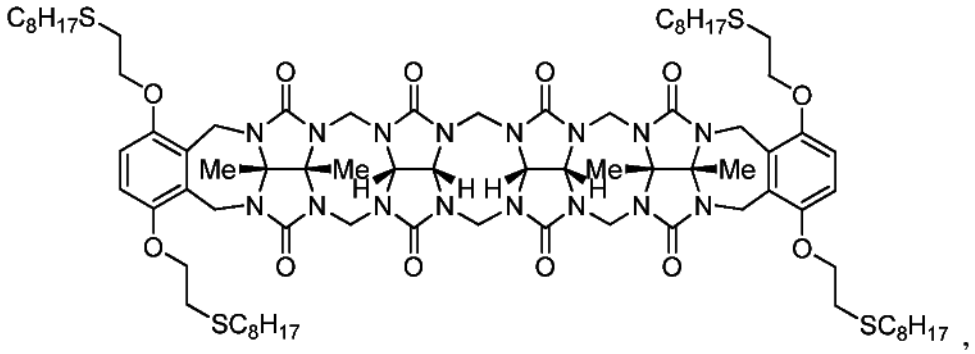
es un anillo aromático que tiene al menos un resto alquiléter.

La determinación de las condiciones de reacción adecuadas (p.ej., disolvente, tiempo y temperatura de reacción) está dentro del alcance de los especialistas en la materia. Puede usarse un amplio intervalo de disolventes. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen TFA, HCl, H_2SO_4, TsOH, HBr, CH_3SO_3H y mezclas de los mismos. Por ejemplo, puede ser deseable añadir anhídrido acético como codisolvente. El tiempo de reacción puede variar. Generalmente, es suficiente un tiempo de reacción de 3 horas para proporcionar la extensión de reacción deseada. Puede usarse un amplio intervalo de temperaturas de reacción. Por ejemplo, pueden usarse temperaturas de reacción de 25 a 100 ºC.

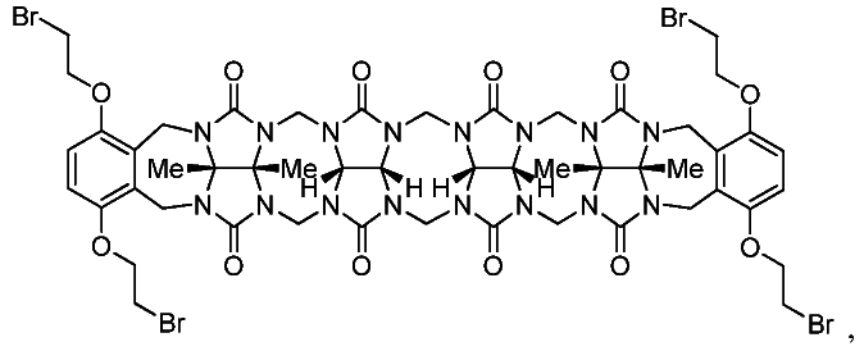
En una realización, los compuestos pueden elaborarse a partir de compuestos elementos básicos (concretamente, intermedios). Los compuestos elementos básicos tienen grupos funcionales (p.ej., grupos halógeno (p.ej., fluoro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, ácido carboxílico, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, ceto, amino, amido, tioéter, tioato y triazol) que pueden hacerse reaccionar para acoplar covalentemente grupos solubilizantes o grupos orientadores. Los ejemplos de compuestos elementos básicos incluyen:


PhS
PhS
O
O
Me
Me
H
H H
H
Me
Me
O
O
SPh
SPh

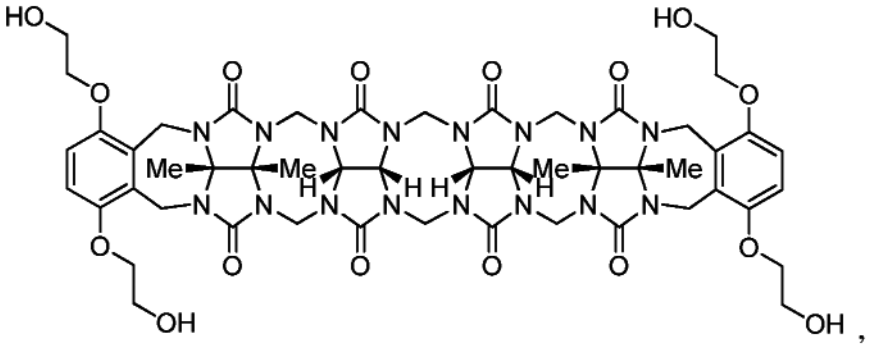
,


C8H17S
C8H17S
O
O
Me
Me
H
H H
H
Me
Me
O
O
SC8H17
SC8H17

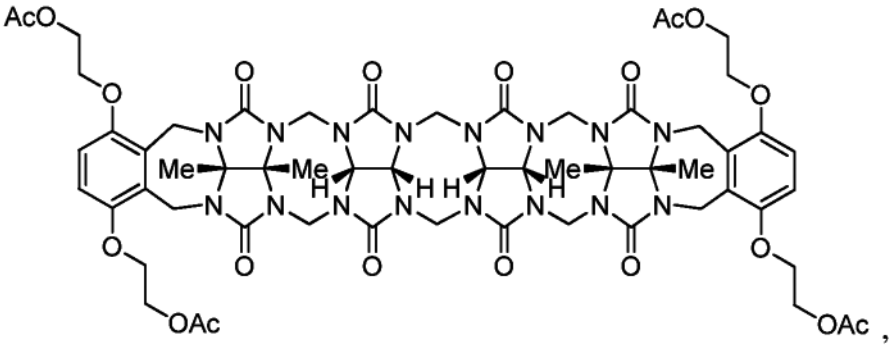
,


Br
Br
Me
Me
Me
Me
Br
Br

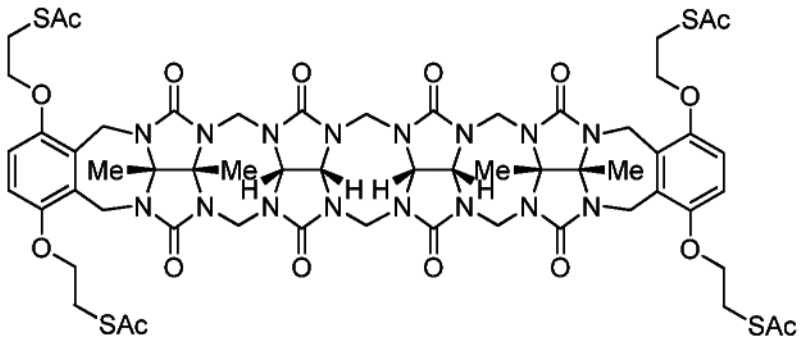
,


HO
HO
Me
Me
Me
Me
OH
OH

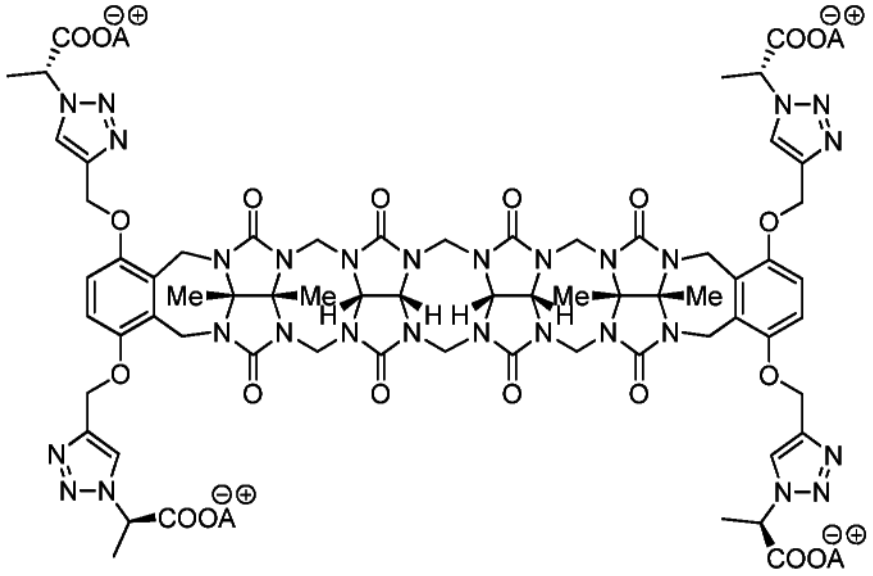
,


AcO
AcO
Me
Me
Me
Me
OAc
OAc

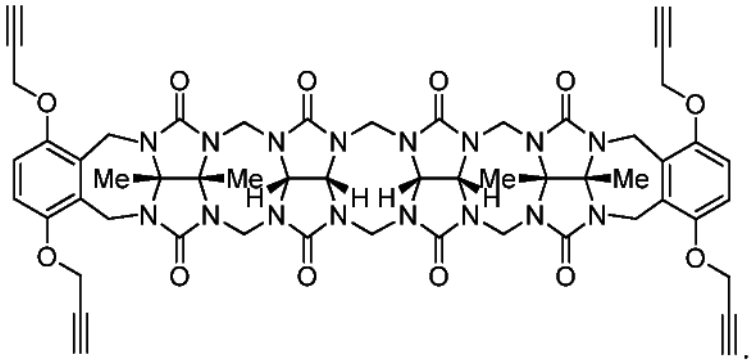
,


SAc
SAc
Me
Me
Me
Me
SAc
SAc

,



y



.

Por ejemplo, el compuesto de tetrapropargilo puede hacerse reaccionar con azidas, formando por ejemplo un compuesto de triazol.

Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención. No se pretende que la limiten de ninguna manera.

EJEMPLO 1

Parte general experimental. Se adquirieron los materiales de partida de suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional o se prepararon mediante procedimiento bibliográficos. Se midieron los puntos de fusión en un aparato Meltemp en tubos capilares abiertos y no están corregidos. Se registraron los espectros de IR en un espectrómetro JASCO FT/IR 4100 y se reseñan en cm^{-1}. Se midieron los espectros de RMN en un instrumento Bruker DRX-400 que funciona a 400 MHz para ^{1}H y a 100 MHz para ^{13}C. Se efectuó la espectrometría de masas usando un instrumento de electropulverización (ESI) JEOL AccuTOF. Se midió la absorbancia UV-Vis en un espectrofotómetro UV Varian Cary 100.

Procedimientos sintéticos y caracterización. Dímero de glicolurilo. Se calentó a 50 ºC durante 48 h una mezcla de glicolurilo (500 g, 3,51 mol) y paraformaldehído (105 g, 3,51 mol) en HCl (8 M, 70 ml). Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró. Se lavó el sólido con agua (500 ml) y se recristalizó entonces con TFA (1,5 l), procurando el dímero de glicolurilo en forma de un sólido blanco (334 g, 62 %).

Dimetilglicolurilo. Se añadió 2,3-butanodiona (500 g, 5,8 mol) a una solución de urea (1140 g, 19,0 mol) en HCl (0,3 M, 2,8 l). Se agitó la solución a TA durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el sólido con agua (2,0 l x 2) y después etanol (2,0 l), procurando dimetilglicolurilo en forma de un sólido blanco (749 g, 76 %).

Dimetilglicolurilbis(éter cíclico). Se agitó durante 24 h una mezcla de dimetilglicolurilo (749 g, 4,4 mol) y paraformaldehído (650 g, 21,7 mol) en HCl (9 M, 3,8 l). Se añadió agua (14,0 l) y se agitó la mezcla durante 12 h adicionales. Se filtró entonces la mezcla y se lavó con agua (2 l) y etanol (2 l), procurando dimetilglicolurilbis(éter cíclico) en forma de un sólido blanco (719 g, 65 %).

Tetrámero de metilo (Figura 1). Se añadió dimetilglicolurilbis(éter cíclico) 304 g, 1,20 mol) a una solución de dímero de glicolurilo (84 g, 0,27 mol) en $MeSO_3H$ anhidro (600 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a 50 ºC durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (6,0 l). Después de la filtración, se secó el sólido bruto a alto vacío. Se recristalizó el sólido bruto con TFA (350 ml) y agua (1,4 l), procurando tetrámero de metilo en forma de un sólido blanco (76 g, 36 %).

Pared de propanosulfonato. Se añadió una solución de propanosultona (275 g, 2,25 mol) en 1,4-dioxano (1,8 l) a una solución de hidroquinona (100 g, 0,91 mol) en solución acuosa de NaOH (2,5 M, 1,4 l). Se agitó la mezcla a TA durante 12 h. Se filtró la mezcla. Se lavó el sólido con acetona (2 l x 2), procurando ácido 3,3'-(1,4-fenilenbis(oxi))bis(propano-1-sulfónico)) en forma de un sólido blanco (294 g, 81 %).

Motor1 (Figura 1). Se añadió pared de propanosulfonato (154 g, 387 mmol) a una solución de tetrámero de metilo (76 g, 97 mmol) en TFA (700 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a 70 ºC durante 3 h. Se retiró el disolvente por rotavapor y se secó el sólido a alto vacío. Se lavó el sólido con una mezcla de agua y acetona (1:2, v/v, 1,5 l x 2). Se disolvió el sólido en agua (500 ml) y se ajustó a pH= 7 añadiendo NaOH acuoso 1 M. Se retiró el disolvente por rotavapor y se secó entonces además el sólido a alto vacío, procurando Motor1 en forma de un sólido blanco (60 g, 40 %). P.f. > 320 ºC (descompuesto). IR (ATR, cm-1): 3000w, 1711s, 1456s, 1313m, 1225s, 1178s, 1076s, 972m, 920m, 822m, 797s, 756m, 665m. RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,72 (s, 4H), 5,50 (d, *J*= 15,2, 2H), 5,38 (d, *J*= 15,7, 4H), 5,31 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,25 (d, *J*= 8,9, 2H), 5,19 (d, *J*= 16,2, 4H), 4,10 (d, *J*= 11,1, 4H), 4,06 (d, *J*= 11,7, 4H), 3,97 (d, *J*= 15,4, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 2,98 (m, 8H), 2,06 (m, 8H), 1,64 (m, 6H), 1,61 (s, 6H). RMN-^{13}C (100 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 157,5, 157,3, 150,8, 128,3, 115,3, 79,7, 78,6, 72,3, 72,1, 69,2, 53,8, 49,4, 49,0, 35,9, 25,5, 17,1, 16,0. EM (ESI): *m*/*z* 1473,3232 ($[M-H]^-$), calculada 1473,3216.

Pared de 1,4-naftalenopropanosulfonato (Figura 2). Se añadió una solución de propanosultona (3,8 g, 31,2 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) a una solución de 1,4-dihidroxinafteleno (2,0 g, 12,5 mmol) en NaOH (10 % en peso, 16 ml). Se agitó esta solución a TA durante 12 h. Después de la filtración, se disolvió el sólido en H2O (10 ml) y se precipitó entonces con MeCN (60 ml), procurando un sólido azul (1,5 g, 3,3 mmol, 27 %). P.f. > 227 ºC (desc.). IR (ATR, cm^{-1}): 2988w, 2902w, 1597w, 1462w, 1377w, 1273m, 1240m, 1222m, 1183s, 1155m, 1100m, 946s, 800w, 765m, 613m. RMN-^{1}H (600 MHz, D2O): 8,01 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,63 (s, 2H), 4,02 (t, 4H), 3,02 (t, 4H), 2,16 (m, 4H). RMN-^{13}C (125 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 148,0, 126,4, 125,9, 121,4, 106,3, 67,5, 48,1, 24,2. EM de alta res. (ESI): *m*/*z* 427,0528 ($[M+Na]^+$), calculada 427,0497.

Motor2 (Figura 2). Se añadió pared de 1,4-naftalenopropanosulfonato (6,13 g, 13,7 mmol) a una solución de tetrámero de metilo (2,67 g, 3,42 mmol) en TFA (25 ml). Se agitó esta solución y se calentó a 70 ºC durante 3 h. Se retiró el disolvente con rotavapor y se secó el sólido a alto vacío. Se calentó a reflujo la mezcla bruta en EtOH (60 ml) durante una noche y después se filtró. Se disolvió el sólido en agua caliente (20 ml). Se ajustó la solución a pH= 7 con NaOH 1 M. Se enfrió la solución a TA y se filtró, procurando Motor2 en forma de un sólido blanco (1,7 g, 30 %). P.f.. > 196 ºC (descompuesto). IR (ATR, cm^{-1}): 3433w, 1717s, 1471s, 1425m, 1383m, 1349m, 1317m, 1179s, 1082s, 1036s, 922w, 881w, 827m, 801s, 757m, 728m, 676m. RMN-^{1}H (600 MHz, D_2O): 7,72 (m, 4H), 7,27 (m, 4H), 5,48 (d, *J*= 15,3, 2H), 5,42 (d, *J*= 15,7, 4H), 5,31 (d, *J*= 8,9, 2H), 5,25 (d, *J*= 8,9, 2H), 5,12 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,30 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,12 (d, *J*= 15,7, 4H), 4,00 (m, 4H), 3,96 (d, *J*= 15,3, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,08 (m, 8H), 2,13 (m, 8H), 1,66 (s, 6H), 1,61 (s, 6H). RMN-^{13}C (125 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 156,7, 156,3, 148,2, 127,7, 127,0, 126,1, 122,3, 78,6, 77,6, 74,1, 71,5, 71,2, 52,9, 48,5, 36,5, 25,1, 16,4, 15,2. RM de alta res. (ESI): *m*/*z* 777,1986 ($[M+2H]^{2+}$), calculada 777,1972.

EJEMPLO 2

Hospedador de propargilo (Figura 3). Se añadió 1,4-bis(prop-2-in-1-iloxi)benceno (1,62 g, 8,71 mmol) a tetrámero de metilo (1,70 g, 2,18 mol) en TFA (5 ml). Se calentó la solución a 50 ºC durante 4 h. Se retiró el disolvente por

rotavapor. Se secó además el producto bruto a alto vacío y se lavó después con agua (50 ml). Se lavó el sólido con acetona (50 ml x 2) y se filtró. Se disolvió entonces este solido en HCl concentrado (50 ml) y se precipitó después añadiendo agua (100 ml), procurando un sólido blanco (1,1 g, 1,0 mmol, 45 %). P.F. > 260 ºC (descompuesto). IR (ATR, cm^{-1}): 2939w, 1721m, 1463m, 1380m, 1314w, 1231m, 1211m, 1186m, 1090m, 941s, 848w, 796m, 758m, 616m. RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,92 (s, 4H), 5,54 (d, *J*= 14,9, 2H), 5,45 (d, *J*= 15,0, 4H), 5,34 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,23 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,15 (d, *J*= 15,8, 4H), 4,79 (d, *J*= 15,0, 4H), 4,72 (d, *J*= 15,0, 4H), 4,10 (d, *J*= 15,8, 4H), 4,03 (d, *J*= 15,0, 4H), 4,03 (d, *J*= 14,9, 2H), 3,52 (s, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,61 (s, 6H). RMN-^{13}C (125 MHz, DMSO-d^6): δ 156,6, 155,2, 150,7, 129,6, 115,6, 81,3, 79,1, 78,5, 77,5, 71,9, 71,5, 59,0, 54,2, 49,4, 35,6, 18,0, 169. EM-AR (ESI): *m*/*z* 1117,4007 ($[M+H]^+$), calculada 1117,4029.

Pared de etanosulfonato (Figura 4). Se mezclaron 1,4-bis-(2-bromoetoxi)benceno (2,00 g, 6,13 mmol) y sulfito de sodio (3,10 g, 24,5 mmol) y se disolvieron en DMF (20 ml). Se agitó la mezcla a 100 ºC bajo atmósfera de N_2 durante 12 h y se añadió después agua (20 ml). Se dejó enfriar la mezcla a TA y se precipitó el producto en forma de cristales blancos. Se recogió el sólido por filtración y se purificó después por recristalización con agua. El secado a alto vacío dio 2,2'-(1,4-fenilenbis(oxi))dietanosulfonato de sodio en forma de un sólido blanco (2,01 g, 88 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 7,03 (s, 4H), 4,39 (t, *J*= 6,2, 4H), 3,36 (t, *J*= 6,2, 4H). RMN-^{13}C (125 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 151,5, 115,5, 63,3, 49,3.

Pared de butanosulfonato (Figura 5). Se añadió una solución de butanosultona (24,5 g, 200 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml) a una solución de hidroquinona (8,80 g, 80,0 mmol) en solución acuosa de NaOH (10 % en peso, 120 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 12 h y se filtró después, recogiendo el sólido bruto. Se agitó el sólido con acetona (200 ml) y se secó entonces a alto vacío, procurando 4,4'-(1,4-fenilenbis(oxi))dibutano-1-sulfonato de sodio en forma de un sólido blanco (25,1 g, 80 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 7,02 (s, 4H), 4,09 (t, *J*= 5,7, 4H), 2,99 (t, *J*= 7,4, 4H), 1,85-2,00 (m, 8H). RMN-^{13}C (125 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 152,1, 115,8, 68,3, 50,2, 26,8, 20,4.

Pared de 2,7-naftalenosulfonato (Figura 6). Se añadió una solución de propanosultona (38,0 g, 300 mmol) en 1,4-dioxano (240 ml) a una solución de naftaleno-2,7-diol (20,0 g, 124 mmol) en NaOH (10 % en peso, 160 ml). Se agitó esta solución a TA durante 12 h. Después de la filtración, se recogió el sólido, se disolvió después en H_2O (100 ml) y se precipitó después mediante la adición de CH_3CN (600 ml). Se recogió el sólido por filtración y se secó después a alto vacío, procurando un sólido verde pálido (23,2 g, 41 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 7,77 (d, *J*= 8,9, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (dd, *J*= 8,9, 2,4, 2H), 4,24 (t, *J*= 6,4, 4H), 3,05-3,15 (m, 4H), 2,15-2,30 (m, 4H). RMN-^{13}C (125 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 156,2, 135,0, 128,9, 123,9, 115,8, 106,3, 66,0, 47,4, 23,7.

Hospedador de etanosulfonato a (Figura 7). Se añadió 2,2'-(1,4-fenilenbis(oxi))dietanosulfonato de sodio (1,81 g, 0,23 mmol) a una solución de tetrámero de metilo (0,64 g, 0,77 mmol) en TFA (2 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a 70 ºC durante 4 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se secó además el sólido a alto vacío. Se lavó el sólido con una mezcla de agua y acetona (1:2, v/v, 30 ml) dos veces, se disolvió después en agua y se ajustó a pH= 7 añadiendo NaOH acuoso 1 M. Se retiró el disolvente a presión reducida y se secó después adicionalmente el sólido a alto vacío, procurando el producto **a** en forma de un sólido blanco (0,72 g, 61 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,94 (s, 4H), 5,67 (d, *J*= 15,5, 2H), 5,56 (d, *J*= 16,0, 4H), 5,44 (d, *J*= 7,6, 2H), 5,38 δ (d, *J*= 7,6, 2H), 5,35 (d, *J*= 16,3, 4H), 4,45-4,25 (m, 8H), 4,24 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,21 (d, *J*= 16,3, 4H), 4,10 (d, *J*= 15,5, 2H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,35-3,20 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,75 (s, 6H). RMN-^{13}C (125 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 156,4, 155,9, 149,6, 127,8, 114,4, 78,4, 77,1, 70,9, 70,8, 65,2, 52,2, 50,1, 48,0, 34,8, 15,6, 14,6.

Hospedador de butanosulfonato b (Figura 7). Se añadió 4,4'-(1,4-fenilenbis(oxi))bis(butano-1-sulfonato) de sodio (6,50 g, 15,4 mmol) a una solución de tetrámero de metilo (3,00 g, 3,84 mmol) en TFA (30 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a 70 ºC durante 4 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se secó adicionalmente el sólido a alto vacío. Se lavó el sólido dos veces con una mezcla de agua y acetona (1:2, v/v, 300 ml), se disolvió después en agua y se ajustó a pH= 7 añadiendo NaOH acuoso 1 M. Se retiró el disolvente a presión reducida y se secó después adicionalmente el sólido a alto vacío, procurando el producto **b** en forma de un sólido blanco (2,33 g, 40 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 7,01 (s, 4H), 5,62 (d, *J*= 15,2, 2H), 5,51 (d, *J*= 16,0, 4H), 5,45 (d, *J*= 8,9, 2H), 5,35 (d, *J*= 8,9, 2H), 5,24 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,30 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,25 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,04 (d, *J*= 15,2, 2H), 3,90-3,75 (m, 8H), 2,90-2,75 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 4H), 1,79 (s, 12H), 1,79-1,30 (m, 16H).

Hospedador de naftalenopropanosulfonato (Figura 8). Se añadió 3,3'-(naftaleno-2,7-diilbis(oxi))dipropano-1-sulfonato de sodio (229 mg, 0,152 mmol) a una solución de tetrámero de metilo (100 mg, 0,128 mmol) en una mezcla de TFA/Ac_2O (1:1, 2 ml). Se agitó la mezcla, se calentó a 70 ºC durante 3 h y se vertió después en acetona (30 ml). Se recogió el sólido por filtración. Se disolvió el sólido bruto en H_2O (10 ml) y se precipitó después mediante

la adición de acetona (30 ml). Se recogió entonces el producto por filtración y se recristalizó después con agua y acetona (1:1, v/v, 5 ml). Se obtuvo el producto purificado en forma de un sólido beis pálido después de secar a alto vacío (112 mg, 53 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,95 (d, *J*= 8,9, 4H), 6,48 (d, *J*= 8,9, 4H), 5,60 (d, *J*= 16,3, 4H), 5,58 (d, *J*= 15,4, 6H), 5,30 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,20 (d, *J*= 9,0, 2H), 4,72 (d, *J*= 16,3, 4H), 4,16 (d, *J*= 15,4, 4H), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,30-3,05 (m, 8H), 2,35-2,10 (m, 8H), 1,76 (s, 12H). RMN-^{13}C (125 MHz, D_2O, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 156,4, 156,1, 155,0, 131,6, 127,3, 116,3, 112,6, 76,8, 75,4, 70,8, 68,1, 52,2, 48,0, 47,9, 33,1, 29,7, 24,4, 16,6, 15,2, (solo se observaron 19 de las 20 resonancias esperadas).

Hospedador de tetrabromo (Figura 9). Se mezclaron 1,4-bis(2-bromoetoxi)benceno (1,70 g, 5,21 mmol) y tetrámero de metilo (1,20 g, 1,53 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se añadió TFA (12 ml) y se agitó la mezcla a 70 ºC durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en MeOH (100 ml) y se recogió el sólido por filtración. Se agitó el producto bruto con agua (150 ml) y después acetona (150 ml) a TA y se aisló el sólido por filtración. El secado a alto vacío dio el producto en forma de un polvo blanco (1,71 g, 79 %). P.f. 283-285 ºC. IR (ATR, cm^{-1}): 3000br, 1704m, 1456m, 1311m, 1225s, 1177s, 1080s, 966m, 922m, 818m, 794s, 754m, 666m. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO): 6,91 (s, 4H), 5,59 (d, *J*= 14,4, 2H), 5,51 (d, *J*= 15,2, 4H), 5,38 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,30-5,25 (m, 6H), 4,50-4,40 (m, 4H), 4,25-4,20 (m, 10H), 4,06 (d, *J*= 15,2, 4H), 3,90-3,80 (m, 8H), 1,69 (s, 6H), 1,66 (s, 6H). RMN-^{13}C (125 MHz, DMSO, 1,4-dioxano como referencia interna): δ 156,0, 154,6, 151,0, 129,5, 116,7, 78,0, 76,8, 71,5, 71,4, 71,0, 53,6, 48,9, 35,2, 33,5, 17,2, 16,3.

Hospedador de tetratiofenilo (Figura 10). Se disolvió bencenotiolato de sodio (48 mg, 0,36 mmol) en EtOH (2 ml). Se añadió hospedador de tetrabromo (100 mg, 0,072 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 12 h. Se centrifugó la mezcla de reacción para recoger el producto bruto. Se lavó el sólido con EtOH (10 ml) y después H_2O (10 ml). Se obtuvo un sólido amarillo pálido después de secar a alto vacío (63 mg, 58 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO): 7,45-7,05 (m, 20H), 6,68 (s, 4H), 5,62 (d, *J*= 15,3, 2H), 5,51 (d, J= 14,8, 4H), 5,39 (d, *J*= 8,0, 2H), 5,27 (d, *J*= 8,0, 2H), 5,24 (d, *J*= 15,7, 4H), 4,25-4,10 (m, 4H), 4,10-3,85 (m, 14H), 3,45-3,30 (m, 8H), 1,69 (s, 6H), 1,63 (s, 6H).

Hospedador de tetraoctanotioéter (Figura 11). Se disolvió octano-1-tiol (53 mg, 0,36 mmol) en EtOH (2 ml). Se añadió hospedador de tetrabromo (100 mg, 0,072 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se centrifugó la mezcla de reacción para recoger el sólido bruto. Se lavó el sólido con EtOH (10 ml) y después H_2O (10 ml). Se obtuvo un sólido blanco después de secar a alto vacío (103 mg, 72 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO): 6,82 (s, 4H), 5,59 (d, *J*= 12,2, 2H), 5,48 (d, *J*= 14,8, 4H), 5,35 (d, *J*= 8,6, 2H), 5,24 (d, *J*= 8,6, 2H), 5,24 (d, *J*= 16,4, 4H), 4,25-4,20 (m, 4H), 4,08 (d, *J*= 16,4, 4H), 4,04 (d, *J*= 14,8, 4H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,99 (d, *J*= 12,2, 2H), 2,88 (t, *J*= 5,6, 8H), 2,63 (t, *J*= 7,2, 8H), 1,66 (s, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,56 (m, 8H), 1,40-1,15 (m, 40H), 0,83 (t, *J*= 7,2, 12H).

Hospedador de PEG 350 (Figura 12). Se disolvieron PEG 350 (176 mg, 0,43 mmol) y NaOEt (29 mg, 0,43 mmol) en etilenglicol (2 ml). Se añadió hospedador de tetrabromo (100 mg, 0,072 mmol), se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 50 ºC durante 12 h. Se centrifugó la mezcla de reacción para retirar el material insoluble, se concentró la solución transparente y se vertió en dietiléter (10 ml). Se recogió el precipitado blanco por centrifugación. Se obtuvo un gel amarillo oscuro después de secar a alto vacío (150 mg, 82 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,64 (s, 4H), 5,64 (d, *J*= 16,0, 4H), 5,60-5,35 (m, 8H), 5,34 (d, *J*= 8,4, 2H), 4,35 (d, J= 16,0, 4H), 4,20-4,10 (m, 12H), 4,05, (d, *J*= 12,3, 2H), 3,95-3,55 (m, 160H), 3,38 (s, 12H), 3,11 (t, *J*= 6,0, 8H), 2,96 (t, J= 6,0, 8H), 1,89 (s, 6H), 1,86 (s, 6H).

Hospedador de PEG 750 (Figura 12). Se disolvieron PEG 750 (349 mg, 0,43 mmol) y NaOEt (29 mg, 0,43 mmol) en etilenglicol (2 ml). Se añadió hospedador de tetrabromo (100 mg, 0,072 mmol), se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 70 ºC durante 12 h. Se centrifugó la mezcla de reacción para retirar el material insoluble y se añadió una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH (5 ml, 4:1) al sobrenadante. Se añadió dietiléter (10 ml) y se centrifugó después la mezcla, aislando un precipitado blanco. Se obtuvo un sólido amarillo pálido después de secar a alto vacío (172 mg, 58 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 7,03 (s, 4H), 5,68 (d, *J*= 16,2, 2H), 5,56 (d, *J*= 15,6, 4H), 5,45-5,25 (m, 8H), 4,30-4,00 (m, 18H), 3,95-3,55 (m, 320H), 3,32 (s, 12H), 3,00-2,75 (m, 8H), 2,65 (t, *J*= 6,0, 8H), 1,76 (s, 6H), 1,72 (s, 6H).

Hospedador de PEG 1900 (Figura 12). Se disolvieron PEG 1900 (823 mg, 0,43 mmol) y NaOEt (29 mg, 0,43 mmol) en etilenglicol (2 ml). Se añadió hospedador de tetrabromo (100 mg, 0,072 mmol), se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 70 ºC durante 12 h. Se centrifugó la mezcla de reacción para retirar el material insoluble y se añadió una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH (5 ml, 4:1) al sobrenadante. Se añadió dietiléter (10 ml) y se centrifugó después la mezcla, aislando un precipitado blanco. Se purificó adicionalmente el producto por GPC usando Sephadex-G25. Se obtuvo un sólido amarillo pálido después de secar a alto vacío (213 mg, 34 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,49 (s, 4H), 5,46 (d, *J*= 16,4, 4H), 5,40-5,20 (m, 8H), 5,19 (d, *J*= 8,4, 2H), 4,15 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,10-3,85 (m, 16H), 3,95-3,55 (m, 800H), 3,22 (s, 12H), 2,96 (t, *J*= 6,2, 8H), 2,81 (t, J= 6,2, 8H), 1,73 (s, 6H), 1,71 (s, 6H).

Hospedadore de PEG 5000 (Figura 12). Se disolvieron PEG 5000 (2,16 g, 0,43 mmol) y NaOEt (29 mg, 0,43 mmol) en etilenglicol (4 ml). Se añadió hospedador de tetrabromo (100 mg, 0,072 mmol), se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 70 ºC durante 12 h. Se centrifugó la mezcla de reacción para retirar el material insoluble y se añadió una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH (5 ml, 4:1) al sobrenadante. Se añadió dietiléter (10 ml) y se centrifugó después la mezcla, aislando un precipitado blanco. Se purificó adicionalmente el producto por GPC usando Sephadex-G25. Se obtuvo un sólido amarillo pálido después de secar a alto vacío (351 mg, 23 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 7,05 (s, 4H), 5,71 (d, *J*= 15,5, 2H), 5,62 (d, *J*= 15,6, 4H), 5,60-5,25 (m, 8H), 4,30-4,00 (m, 18H), 3,95-3,55 (m, 1840H), 3,32 (s, 12H), 3,00-2,75 (m, 8H), 2,66 (t, *J*= 6,0, 8H), 1,76 (s, 6H), 1,74 (s, 6H).

Hospedador de dibromodipropanosulfonato (Figura 13). Se añadieron 1,4-bis(2-bromoetoxi)benceno (250 mg, 0,768 mmol) y 3,3'-(1,4-fenilenbis(oxi))bis(propano-1-sulfonato) de sodio (102 mg, 0,256 mmol) a una solución de tetrámero de metilo (200 mg, 0,256 mmol) en TFA (2,5 ml). Se agito la mezcla, se calentó a 70 ºC durante 3 h y se vertió después en acetona (150 ml). Se recogió el sólido por filtración. Se agitó el sólido bruto con agua (30 ml x 3) a TA durante 4 h. Se recogió el filtrado y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto por recristalización con H_2O y MeOH (1:1, 15 ml). Se obtuvo el producto en forma de un sólido blanco después de secar a alto vacío (112 mg, 53 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,97 (s, 2H), 6,72 (s, 2H), 5,62 (d, *J*= 15,9, 2H), 5,60 (d, *J*= 15,9, 2H), 5,53 (d, *J*= 16,4, 2H), 5,45 (d, *J*= 5,8, 2H), 5,43 (d, *J*= 15,9, 2H), 5,40 (d, *J*= 5,0, 2H), 5,21 (d, *J*= 10,8, 2H), 4,27 (d, *J*= 16,4, 2H), 4,25-4,20 (m, 8H), 4,15-4,05 (m, 8H), 3,95-3,75 (m, 4H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,14 (t, *J*= 7,7, 4H), 2,35-2,15 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,81(s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

Hospedador de tetraéster (Figura 14). Se mezclaron 2,2'-(1,4-fenilenbis(oxi))dietanol (1,02 g, 5,12 mmol) y tetrámero de metilo (1,00 g, 1,28 mmol) en forma sólida y se disolvieron después en una mezcla de TFA y Ac_2O (1:1, 10 ml). Se agitó la mezcla a 70 ºC durante 3,5 h y se vertió después en MeOH (150 ml). Se recogió el sólido por filtración y se lavó con acetona (100 ml) y agua (100 ml). Después de secar a alto vacío, se obtuvo el producto en forma de un polvo blanco (1,51 g, 90 %). P.f. > 300 ºC. IR (ATR, cm^{-1}): 3000w, 1711s, 1456s, 1313m, 1225s, 1178s, 1076s. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO): 6,85 (s, 4H), 5,58 (d, *J*= 16,3, 2H), 5,48 (d, *J*= 15,6, 4H), 5,37 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,27 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,23 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,45-4,30 (m, 4H), 4,30-4,05 (m, 14H), 3,50-3,45 (m, 8H), 2,06 (s, 12H), 1,76 (s, 12H).

Hospedador de tetrahidroxilo (Figura 15). Se añadió hospedador de tetraéster (0,400 g, 0,305 mmol) a una solución acuosa de LiOH (2,5 M, 7,5 ml). Se agitó la mezcla a 50 ºC durante 0,5 h y se recogió después el sólido por filtración. Se lavó el sólido con HCl 0,1 M hasta neutralidad y se agitó entonces con EtOH (30 ml) y agua (30 ml). Después de secar a alto vacío, se obtuvo un sólido blanco (0,234 g, 67 %). RMN-^{1}H (400 MHz, D_2O): 6,95 (s, 4H), 5,62 (d, *J*= 15,3, 2H), 5,52 (d, *J*= 15,7, 4H), 5,43 (d, *J*= 8,0, 2H), 5,20 (d, *J*= 8,0, 2H), 4,72 (d, *J*= 16,2, 4H), 4,28 (d, *J*= 15,7, 4H), 4,23 (d, *J*= 16,2, 4H), 4,19 (d, *J*= 15,3, 2H), 3,85-3,50 (m, 8H), 3,45-2,85 (m, 8H), 1,76 (s, 12H).

Hospedador de tetratioacetato (Figura 16). Se añadieron K_2CO_3 (99 mg, 0,43 mmol) y S-ácido etanotioico (55 mg, 0,43 mmol) a DMF (2 ml) y se agitó a TA durante 15 min bajo atmósfera de N_2. Se añadió hospedador de tetrabromo (100 mg, 0,072 mmol) en forma de un sólido. Se agitó la mezcla a 50 ºC durante 12 h y se vertió después en H_2O (6 ml). Se recogió el sólido por filtración y se lavó entonces con H_2O (5 ml) y acetona (5 ml). Se obtuvo un sólido beis después de secar a alto vacío (73 mg, 74 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO): 6,85 (s, 4H), 5,58 (d, *J*= 16,3, 2H), 5,48 (d, *J*= 15,6, 4H), 5,38 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,27 (d, *J*= 9,0, 2H), 5,22 (d, *J*= 16,0, 4H), 4,25-4,10 (m, 4H), 4,15-3,90 (m, 14H), 3,35-325 (m, 8H), 2,37 (s, 12H), 1,68 (s, 6H), 1,64 (s, 6H).

Hospedador de tetratriazol (Figura 17). Se mezclaron ácido ascórbico (7 mg, 0,04 mmol), NaOH (2 mg, 0,04 mmol) y $CuSO_4$ (2 mg, 0,01 mmol) y se disolvieron después en una mezcla de H_2O y EtOH (1 ml, 1:1). Se añadieron hospedador de alquino (26 mg, 0,024 mmol) y ácido (R)-2-azidopropanoico (22 mg, 0,19 mmol) en forma de sólido. Se calentó la mezcla con microondas a 80 ºC durante 30 min y se retiró después el disolvente a presión reducida. Se lavó el sólido bruto con MeOH (2 ml). Se obtuvo un sólido amarillento después de secar a alto vacío (15 mg, 40 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO): 8,44 (s, 2H), 8,34 (s, 2H), 6,97 (m, 4H), 5,65-5,45 (m, 12H), 5,39 (d, *J*= 8,4, 2H), 5,25-5,05 (m, 18H), 4,25-4,00 (m, 4H), 1,72 (m, 12H), 1,69 (s, 6H), 1,64 (s, 6H).

EJEMPLO 3

Se muestran las estructuras cristalográficas de rayos X de los ejemplos de los compuestos de la presente invención en las Figuras 20-21. Se hicieron crecer los cristales disolviendo los compuestos en mezclas de TFA y agua, filtrando en un vial de tapa a rosca limpio de 4 ml y dejando reposar en una cámara de desecación de vidrio a temperatura ambiente hasta que se formaron cristales.

(Figura 20). Se usó un prisma incoloro de $Na_4(C_{54}H_{64}N_{16}O_{24}S_4)$•5,32$CF_3COOH$-14,29$H_2O$ de dimensiones aproximadas 0,26 x 0,365 x 0,365 mm^3 para el análisis cristalográfico de rayos X. Se midieron los datos de intensidad de rayos X a 150(2) K en un sistema difractómetro de tres círculos equipado con un detector del área de CCD Bruker Smart Apex II que usa un monocromador de grafito y un tubo sellado de foco fino de MoKα (λ= 0,71073 Å). Se dispuso el detector a una distancia de of 6,000 cm del cristal. Se recogieron un total de 3180 imágenes con un anchura de barrido de -0,30° en CD y un tiempo de exposición de 40 s/imagen usando Apex2 (Bruker, 2005). El tiempo de recogida de datos total era de 40,6 horas. Se integraron las imágenes con el paquete de software Apex2 usando un algoritmo de integración de imagen estrecha. La integración de los datos usando una celda unitaria monoclínica procuró un total de 53.424 reflexiones a un ángulo θ máximo de 25,00°, de las cuales 8.787 eran independientes (finalización= 99,9 %, R_{int} = 2,91 %, R_{sig}= 1,84%) y 8.368 eran mayores de 2σ(1). Las dimensiones de celda final de *a*= 23,4856(10) Å, *b*= 24,7081(11) Å, *c*= 19,3126(8) Å, *a* = 90°, 13= 117,1930(10)°, γ= 90° y V= 9968,1(7) $Å^3$ están basadas en el refinamiento de los centroides de XYZ de 33.943 reflexiones con 2,3 < θ < 28,3° usando Apex2. El análisis de los datos mostró una degradación de 0 % durante la recogida de datos. Se corrigieron los datos por los efectos de absorción con el procedimiento semiempírico de equivalentes usando SADABS (Sheldrick, 1996). Los coeficientes de transmisión mínimo y máximo eran de 0,840 y 0,936. Se resolvió la estructura y se refinó usando el software SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) y SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) en el grupo espacial *C2/c* con Z= 4 para la unidad fórmula $Na_4(C_{54}H_{64}N_{16}O_{24}S_4)\cdot 5{,}32CF_3COOH.14{,}29H_2O$. El refinamiento por mínimos cuadrados de matriz completa anisotrópica final en F^2 con 908 variables convergía a R_1= 8,55 % para los datos observados y a wR_2= 16,67 % para todos los datos. La bondad del ajuste era de 1,000. El pico mayor en el mapa de diferencias final era de 0,822 ē/$Å^3$ y el hueco mayor era de -0,668 ē/A^3. Basándose en el modelo final, la densidad calculada era de 1,651 g/cm^3 y el F(000) de 5082 e.

(Figura 21) Se usó un prisma incoloro de $Na_4[(C_2HF_3O_2)@(C_{62}H_{68}N_{16}O_{24}S_4)]\cdot\sim$ 1 O $(C_2HF_3O_2)\cdot\sim 12{,}5H_2O$, de dimensiones aproximadas 0,52 x 0,53 x 0,59 mm^3, para el análisis cristalográfico de rayos X. Se midieron los datos de intensidad de rayos X a 100(2) K en un sistema difractómetro de tres círculos equipado con detector del área de CCD Bruker Smart Apex II usando un monocromador de grafito y un tubo sellado de foco fino de MoKα (λ= 0,71073 Å). Se dispuso el detector a una distancia de 6,0000 cm del cristal. Se recogieron un total de 2.480 imágenes con una anchura de barrido de -0,299988° y un tiempo de exposición de 30 s/imagen usando Apex2 (Bruker, 2005). El tempo de recogida de datos total era de 24,8 horas. Se integraron las imágenes con el paquete de software Apex2 usando una celda unitaria triclínica usando un algoritmo de integración de imagen estrecha. La integración de los datos usando una celda unitaria triclínica procuró un total de 119.514 reflexiones a un ángulo θ máximo de 25,00°, de las cuales 46.074 eran independientes (finalización= 99,6 %, R_{int}= 2,53 %, R_{sig}= 3,84 %) y 35.361 eran mayores de 2σ(1). Las dimensiones de celda final a= 19,457(2) A, b= 23,652(2) Å, c= 29,876(3) Å, a= 80,7050(10)°, ~= 87,9730(10)°, Y= 75,3600(10)° y V = 13127(2) $Å^3$, están basadas en el refinamiento de los centroides de XYZ de 63.011 reflexiones con 2,2 < θ < 28,2° usando el software Apex2. El análisis de los datos mostró un 0 % de degradación durante la recogida de datos. Se corrigieron los datos por los efectos de absorción con el procedimiento semiempírico de equivalentes usando SADABS (Sheldrick, 1996). Los coeficientes de transmisión mínimo y máximo eran de 0,795 y 0,887. Se resolvió la estructura y se refinó usando el software SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) y SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) en el grupo espacial P-1 con Z= 8 para la unidad fórmula $Na_4[(C_2HF_3O_2)@(C_{62}H_{68}N_{16}O_{24}S_4)]\cdot\sim 10(C_2HF_3O_2)\cdot\sim 12{,}5H_2O$ 2. El refinamiento por mínimos cuadrados de la matriz completa anisotrópica final en F^2 con 2.219 variables convergía a R_1= 10,80 % para los datos observados y a wR_2= 23,75 % para todos los datos. La bondad del ajuste era de 1.000. El pico mayor en el mapa de diferencia final era de 1,05 ge/A3 y el hueco mayor era de -1,071e/A3. Basándose en el modelo final, la densidad calculada era de 1,579 g/cm^3 y el F(000) de 6372 e.

EJEMPLO 4

Procedimiento para medir la solubilidad de agentes farmacéuticos con Motor1 o Motor2. Se añadió una cantidad en exceso de agente farmacéutico a una solución de **Motor1** o **Motor2** en tampón de fosfato de sodio deuterado (20 mM, pD= 7,4) a una concentración conocida. Se agitó magnéticamente la mezcla suspendida a temperatura ambiente durante 12 h. Durante este periodo, se monitorizó el valor de pD de la solución y se volvió a ajustar a 7,4 si cambiaba. Se centrifugó entonces la mezcla dos veces (4200 rpm, 10 min). Se determinó la concentración del agente farmacéutico en la solución sobrenadante por espectroscopia de RMN-^{1}H (400 MHz) comparando la integral de una concentración conocida de ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico como patrón interno con resonancias de RMN-^{1}H seleccionadas del agente farmacéutico.

Procedimiento para medir la solubilidad de agentes farmacéuticos solos. Se añadió una cantidad en exceso de agente farmacéutico a tampón de fosfato de sodio (20 mM, pH= 7,4, 100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se centrifugó entonces la mezcla dos veces (4200 rpm, 10 min). Se retiró el disolvente del

sobrenadante por rotavapor y se secó adicionalmente después el sólido resultante a alto vacío durante 6 h. Se disolvió el sólido residual en DMSO-d_6 o $CDCl_3$. Se midió la concentración de agente farmacéutico por espectroscopia de RMN-^{1}H (400 MHz) comparando la integral de una concentración conocida de ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico o 1,4-dioxano como patrón interno con resonancias de RMN-^{1}H seleccionadas del agente farmacéutico. Se repitieron estos procedimientos a una serie de concentraciones de **Motor1** o **Motor2** para construir diagramas de solubilidad de fases (figuras 22-34).

Determinación de la solubilidad de Motor1 en agua y tampón neutro. Se añadió **Motor1** en exceso a 1 ml de óxido de deuterio o D_2O tamponado con fosfato de sodio 20 mM (pD= 7,4). Para el D_2O tamponado con fosfato, se ajustó la suspensión a pD= 7,4. Se agitó magnéticamente esta suspensión a temperatura ambiente durante una noche y se centrifugó después (4300 rpm) dos veces durante 10 minutos cada vez. Se añadieron sobrenadante (10 µl) y ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico (100 mM, 20 µl en D_2O o 10 µl en D_2O tamponado con fosfato) a 0,6 ml de disolvente óxido de deuterio (D_2O). Se midió la concentración de **Motor1** con RMN-^{1}H y se calculó usando ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico como referencia interna. Se usaron procedimientos similares para determinar la solubilidad intrínseca de **Motor2** y la mejora de la solubilidad de **Motor2** por agentes farmacéuticos.

EJEMPLO 5

Determinación de la solubilidad de Motor1 en agua. El uso de envases moleculares de tipo CB[n] en una variedad de aplicaciones se ha obstaculizado por su poca solubilidad en solución acuosa. Por ejemplo, de los compuestos de CB[n] que exhiben buenas propiedades de unión (CB[6], CB[7], CB[8] y CB[10]), solo CB[7] tiene una solubilidad que supera 100 µM (solubilidad de CB[7] ≈ 20 mM). Se ha determinado la solubilidad inherente de **Motor1** en agua pura (346 mM) y en 20 mM.

Procedimiento experimental: Se añadió Motor1 sólido a 1 ml de óxido de deuterio o D_2O tamponado con fosfato 20 mM (pD= 7,4) hasta que el Motor1 sólido permaneció insoluble. Para el D_2O tamponado con fosfato, se ajustó la suspensión a pD= 7,4. Se agitó magnéticamente esta suspensión a temperatura ambiente durante una noche y se centrifugó después (4300 rpm) dos veces durante 10 minutos cada vez. Para cuantificar la concentración de Motor1 en el sobrenadante, se usó espectroscopia de RMN-^{1}H. Se añadieron alícuotas de sobrenadante (10 µl) y ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico (100 mM, 20 µl en D_2O o 10 µl en D_2O tamponado con fosfato) a 0,6 ml de disolvente deuterado. Se calculó la concentración de Motor1 midiendo las integrales relativas de Motor1 frente a la concentración conocida de ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico por RMN-^{1}H.

Determinación de la K_a entre Motor1 y diversos compuestos. Una vez se determinó la solubilidad extremadamente alta de Motor1 en agua, se decidió medir su unión por huéspedes, incluyendo rodamina 6G, tinte violeta cristal, 1,4-fenilendiamina, 1,4-butanodiamina y succinilcolina. Es generalmente posible medir los valores de K_a hasta 10^4 M^{-1} mediante procedimientos espectroscópicos de RMN-^{1}H. Para valores que superen este nivel, es necesario usar otras técnicas como UV/vis, fluorescencia o calorimetría de titulación isotérmica. Se decidió usar espectroscopia UV/Vis. La titulación directa de concentraciones fijas de rodamina 6G o tinte violeta cristal de UV/vis con Motor1 permitió determinar sus valores de K_a dados en la Tabla 1 ajustando a un modelo de unión 1:1. Para determinar el valor de K_a para Motor1 por los huéspedes benceno, 1,4-diamna, butano-1,4-diamina y cloruro de succinilo, que no son activos para UV/vis, se usó un ensayo de desplazamiento de indicador que implica la adición del huésped a una solución de Motor1 y rodamina 6G o tinte violeta cristal. El cambio de absorbancia UV/vis a medida que aumenta la concentración de huésped puede ajustarse a un modelo de unión competitiva que permite la determinación de los valores de K_a restantes dados en la Tabla 1.

Tabla 1. Constantes de unión de huéspedes con Motor1 (fosfato de sodio 20 mM, pH= 7,4)

Huésped	**Ka**
Rodamina 6G	$4,8 \pm 0,1 \times 10^5$
Tinte violeta cristal	$5,2 \pm 0,8 \times 10^6$
Benceno-1,4-diamina	$3,5 \pm 0,2 \times 10^5$
Butano-1,4-diamina	$1,2 \pm 0,1 \times 10^5$
Succinilcolina	$1,9 \pm 0,1 \times 10^5$
a) Obtenido mediante el ensayo competitivo de desplazamiento de indicador con rodamina 6G	

EJEMPLO 6

Determinación de la constante de unión de Motor1 con Taxol. Se calculó la constante de unión basándose en la

formación de un complejo de inclusión de fármaco/excipiente 1:1 según el procedimiento bibliográfico. Se usó la ecuación S1 para calcular K_a. (S1) K_a= pendiente/[S_0(1-pendiente)] donde S_0 es la solubilidad intrínseca del agente farmacéutico y pendiente es la pendiente de la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases. Se usó la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases para determinar la pendiente. El valor de pendiente junto con la concentración intrínseca da un valor de K_a de 1,9 x 10^4 M^{-1}.

Determinación de la constante de unión de Motor1 con tamoxifeno. Se calculó la constante de unión basándose en la formación de un complejo de inclusión de fármaco/excipiente 1:1 según el procedimiento bibliográfico. Se usó la ecuación S1 para calcular K_a. (S1) K_a= pendiente/[S_0(1-pendiente)] donde So es la solubilidad intrínseca del agente farmacéutico y pendiente es la pendiente de la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases. Se usó la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases para determinar la pendiente. El valor de pendiente junto con la concentración intrínseca da un valor de K_a de 3,7 x 10^3 M^{-1}.

Determinación de la constante de unión de Motor2 con Taxol. Se calculó la constante de unión basándose en la formación de un complejo de inclusión de fármaco/excipiente 1:1 según el procedimiento bibliográfico. Se usó la ecuación S1 para calcular K_a. (S1) K_a= pendiente/[S_0(1-pendiente)] donde So es la solubilidad intrínseca del agente farmacéutico y pendiente es la pendiente de la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases. Se usó la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases para determinar la pendiente. El valor de pendiente junto con la concentración intrínseca da un valor de K_a de 3,1 x 10^4 M^{-1}.

Determinación de la constante de unión de Motor2 con tamoxifeno. Se calculó la constante de unión basándose en la formación de un complejo de inclusión de fármaco/excipiente 1:1 según el procedimiento bibliográfico. Se usó la ecuación S1 para calcular K_a. (S1) K_a = pendiente/[S_0(1-pendiente)] donde So es la solubilidad intrínseca del agente farmacéutico y pendiente es la pendiente de la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases. Se usó la parte lineal del diagrama de solubilidad de fases para determinar la pendiente. El valor de pendiente junto con la concentración intrínseca da un valor de K_a de 1,2 x 10^4 M^{-1}.

EJEMPLO 7

Estudios de toxicidad: Para medir la toxicidad celular de **Motor1**, se usan dos ensayos complementarios: un ensayo de MTS (CellTiter 96 AQueous Kit®) que mide el metabolismo celular y un ensayo de citotoxicidad (Toxilight® BioAssay Kit) que mide la muerte celular mediante la liberación de la enzima citosólica adenilato cinasa (AK) en el sobrenadante. Se usaron ambos ensayos con dos líneas celulares diferentes usadas comúnmente en los estudios de toxicidad de fármaco, las líneas celulares HEK293 y HepG2. Se usa HEK293, una línea celular de riñón humano, para valorar el efecto del candidato a fármaco sobre el sistema renal, y se usa HepG2, una línea celular de hepatocito humano, para valorar la respuesta de células hepáticas donde se metabolizan los fármacos. Ambos ensayos incluían el uso de una población no tratada y se trataron las células con agua destilada, eritromicina y estolato de eritromicina y compuestos de ensayo durante 48 h. La eritromicina es un fármaco comercialmente disponible ampliamente usado para tratar infecciones bacterianas. El estolato de eritromicina, sin embargo, es un derivado con alta toxicidad. La eritromicina, con un valor de CE_{50} de 594 (±194) µM, es significativamente menos tóxica en comparación con el estolato de eritromicina, que tiene una CE_{50} de 109 (±7) µM. Se eligieron estos dos fármacos específicamente para servir como punto de comparación para los niveles de toxicidad resultantes de Motor1.

Se incubaron ambas líneas celulares con los envases (0,01, 0,1, 1 y 10 mM) durante 2 días antes del análisis con los dos ensayos. Se normalizaron los datos de absorbancia relativa y luminiscencia a la viabilidad celular porcentual (MTS) y la muerte celular (AK). Para el ensayo de MTS, se fijó la viabilidad celular de las células no tratadas a 100 %, mientras que la población celular tratada con agua destilada se fijó a 100 % de muerte celular para el ensayo de AK.

El ensayo de MTS realizado en la línea celular HEK293 (Figura 38A) mostraba una alta supervivencia celular para tres concentraciones diferentes de Motor1 a 92, 96, 89 y 79 % de viabilidad celular. Sin embargo, las poblaciones celulares tratadas con agua destilada (0,2 %), eritromicina 1 mM (47 %) y estolato de eritromicina (11 %) mostraban un descenso significativo de la viabilidad celular. El ensayo de AK (Figura 38B) efectuado en esta línea celular reflejaba estos resultados. El porcentaje de muerte celular observado en las células tratadas con eritromicina y estolato de eritromicina 1 mM era de 25 y 49 %, respectivamente. Sin embargo, la muerte celular en la población no tratada y a todas las concentraciones de Motor1 estaba por debajo de 5 %.

Se observaron resultados similares en la línea celular HepG2 (Figura 39). Las células HepG2 tratadas con

concentraciones crecientes de Motor1 mostraban una alta viabilidad celular de 104, 100, 102 y 82 %, respectivamente, en el ensayo de MTS (Figura 39A). Estos resultados eran comparables con la viabilidad celular observada en la población no tratada. Sin embargo, las célula HepG2 tratadas con agua destilada (1 %), eritromicina 1 mM (36 %) y estolato de eritromicina (10 %) mostraban descensos significativos de la viabilidad celular. Se confirmaron estos resultados en el ensayo de AK (Figura 39B) efectuado usando la línea celular HepG2. Se observó un alto porcentaje de muerte celular con muestras tratadas con estolato de eritromicina 1 mM (100 % de muerte celular). Las células HepG2 exhibían altos niveles de fondo en este ensayo, como se indica por el 60 % de muerte celular en la población no tratada. Todas las muestras celulares tratadas con concentraciones crecientes de Mort1 muestran baja citotoxicidad (55, 56, 50 y 17 % de muerte celular) en comparación con las muestras no tratadas.

Se encontró que globalmente Mort1 era no tóxico tanto para células de riñón humano como de hígado hasta una concentración de 10 mM.

Se realizó un ensayo de hemólisis (Figura 40) para valorar cualquier efecto tóxico de Motor1 sobre eritrocitos humanos. Estos ensayos usaban sangre combinada de dos donantes sanos de la que se aislaron los glóbulos rojos mediante centrifugación. Se expusieron los eritrocitos a solución salina tamponada con fosfato (PBS), agua destilada y concentraciones crecientes de Motor1 (0,01, 0,1, 1 y 10 mM). Se incubaron los eritrocitos agitando a 37 ºC durante 3 horas después del tratamiento. Se cuantificó la liberación de hemoglobina de los glóbulos rojos dañados midiendo la absorbancia relativa de las muestras a 405 nm. Se convirtieron los datos recogidos en porcentaje de hemólisis fijando la población celular tratada con agua destilada como 100 % de hemólisis.

Este ensayo mostraba que, aunque los eritrocitos tratados con agua destilada daban como resultado un alto porcentaje de hemólisis, las muestras incubadas con PBS y concentraciones crecientes de Motor1 no daban como resultado una hemólisis superior al 20 %.

Los datos del ensayo de hemólisis apoyan la conclusión de que Motor1 es no tóxico para eritrocitos humanos hasta una concentración de 10 mM. La Figura 41 muestra que Motor1 es bien tolerado en ratones. Se inyectaron las cantidades indicadas de Motor1 en la vena de cola de ratones Swiss Webster exogámicos los días 0, 4 y 8. Se monitorizó el peso de cada ratón con el tiempo, y había 5 ratones por grupo experimental. La Figura 42 muestra que Motor1 facilita la destrucción de células cancerosas por paclitaxel. Se dejaron células cancerosas MCF-7 sin tratar (UT), se lisaron con detergente, se incubaron con tampón o Motor1 solo y se trataron con Taxol solo o Taxol más Motor1 10 mM o Taxol más Motor1 15 mM. Se usó el ensayo de MTS para determinar la viabilidad de las células después de 48 h de tratamiento como se expresa en unidades de densidad óptica a 405 nm. La Figura 43 muestra que Motor1 facilita la destrucción de células cancerosas por paclitaxel. Se dejaron células cancerosas SKOV-3 sin tratar (UT), se lisaron con detergente, se incubaron con tampón o Motor1 solo y se trataron con Taxol solo o Taxol más Motor1 10 mM o Taxol más 15 mM. Se usó el ensayo de MTS para determinar la viabilidad de las células después de 48 h de tratamiento como se expresa en unidades de densidad óptica a 405 nm.

Se midió la eliminación *in vivo* de los compuestos de la invención por la orina. Para muestras de orina (Tabla 2), se tomaron 0,1 ml de cada muestra de orina y se secaron a alto vacío. Se disolvieron entonces en 0,5 ml de D_2O y se añadió 0,1 ml de solución de referencia 60 mM (1,3,5-tricarboxilatobenceno). Se tomaron los espectros de RMN y se calculó la concentración de Motor1 en orina a partir de la relación entre la integración del pico de diagnóstico para referencia (8,3 ppm, 3H) y Motor1 (1,9-1,5 ppm, 12H).

Tabla 2

Nº de muestra	Volumen de orina (µl)	Integral *	[Motor1] (mM)	[Motor1] (mg/mL)	Masa [Motor1] (mg)	Notas
R1U	930	3,34	6.958	10.723	9.972	
R2U	530	0,06	0,125	0,193	0,102	Sangre en orina
R3U	580	10,25	21.354	32.907	19.086	
R4U	240	8,88	18.500	28.509	6.842	Precipitado en orina
R5U	1350	0,00	0,000	0,000	0,000	
R6U	415	0,00	0,000	0,000	0,000	
R7U	725	5,72	11.917	18.364	13.314	
R8U	610	13,78	28.708	44.240	26.986	
R9U	950	4,21	8.771	13.516	12.840	
R10U	315	8,70	18.125	27.931	8.798	
R11U	560	1,03	2.146	3.307	1.852	
R12U						N/A
R13U	815	0,00	0,000	0,000	0,000	
R14U	355	10,62	22.125	34.095	12.104	
R15U	305	6,88	14.333	22.088	6.737	Sangre en orina
R16U	455	12,28	25.583	39.424	17.938	
R17U	255	10,74	22.375	34.480	8.792	
R18U	610	0,00	0,000	0,000	0,000	
R19U	615	1,27	2.646	4.077	2.507	Precipitado en orina
R20U	190	5,39	11.229	17.304	3.288	Precipitado en orina
R21U	585	2,40	5.000	7.705	4.507	
R22U	390	0,00	0,000	0,000	0,000	Precipitado en orina

Para las muestras de plasma, se han ensayado en total 4 ratas: rata 10, rata 17, rata 11 y rata 21. Para cada muestra de plasma, se tomaron 10 µl de plasma y se secaron a alto vacío. Se añadió una cantidad en exceso de solución en investigación (495 µl de p-xilenodiamina 38 µM) para disolver el residuo y después la referencia (5 µl de ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico 600 µM). Se tomaron los espectros de RMN con supresión de agua y se calculó la concentración de Motor1 a partir de la relación entre las integraciones de los picos para la referencia (8,2 ppm, 3H) y Motor1 (6,5 ppm, 4H). Para la rata 17, no se usó ácido bencen-1,3,5-tricarboxílico, sino que se usó p-xilenodiamina como referencia (figuras 44-47).

La Figura 48 muestra estudios de toxicología efectuados usando Motor2. Concentraciones variables de Motor2 incubadas con células THP-1 (A) y HEK 293 (B) durante un periodo de 48 h dieron como resultado una alta supervivencia celular hasta Motor2 5 mM. Se usaron dos ensayos complementarios para analizar la toxicología: un ensayo de MTS y un ensayo de liberación de AK para las células THP-1. Se realizó el ensayo de liberación de AK usando 20 µl de sobrenadante de cada muestra estudiada usando el ensayo de MTS. Se usó el ensayo Vialight para valorar la viabilidad celular en las células HEK 293. (UT= no tratadas, Stx = estaurosporina, Triton = Trition-X-100). Se usó el análisis de la prueba de t desapareada con *P= 0,01-0,05; **P= 0,001-0,01 y ***P, 0,001 para el análisis estadístico de todas las figuras presentadas. La Figura 49 muestra estudios de bioactividad *in vitro* que usan Motor2. Las células Hela (A) y MCF-7 (B) tratadas durante 24 h con tamoxifeno complejado con Motor2 mostraban un

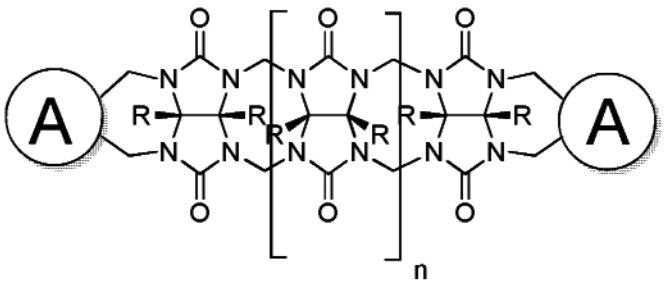
aumento significativo de la muerte celular como resultado del aumento de la concentración de tamoxifeno (0,27 mM) una vez complejado con el envase. El tamoxifeno solo (0,01 mM) en tampón de fosfato mostraba poca o ninguna muerte celular en comparación con las muestras no tratadas, así como el tratamiento con Motor2 (2,5 mM) solo, lo que indica que el envase solo no daba como resultado la muerte de células cancerosas. El análisis de MTS de los datos obtenidos para células Hela (A) y MCF (B) mostraba una alta supervivencia celular para el tratamiento con Motor2 o tamoxifeno solos, mientras que el tratamiento con tamoxifeno complejado con Motor2 mostraba muy baja supervivencia celular (verde) núcleos; rojo: actina; Stx= estaurosporina, tamoxifeno= T, Motor2 = M2). La Figura 50 muestra el análisis de MTS de SK-OV-3 después de un tratamiento de 48 h. **MTS** = (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2*H*-tetrazolio).

La Figura 51 muestra la bioactividad *in vitro*. Las células Hela (A) y MCF-7 (B) tratadas con paclitaxel complejado con Motor1 mostraban una fragmentación de ADN y muerte celular aumentadas como resultado del aumento significativo de la solubilidad de paclitaxel (0,6 mM) una vez complejado con el envase. El paclitaxel solo (0,002 mM) en tampón de fosfato mostraba poca a ninguna muerte celular en comparación con las muestras no tratadas, así como los tratamientos con Motor1 solo (5 mM), indicando que el envase solo no daba como resultado la muerte celular (verde= núcleos; rojo= actina; paclitaxel= P; Motor1= M1). La Figura 54 muestra la toxicología usando Motor2. Concentraciones variables de Motor 2 incubadas con células THP-1 (A) y HEK 293 (B) durante un periodo de 48 horas daban como resultado una alta supervivencia celular hasta 5 mM. Se usaron dos ensayos complementarios para analizar la toxicología: un ensayo de MTS y un ensayo de liberación de AK para las células THP-1. Se realizó el ensayo de liberación de AK usando 20 µl de sobrenadante de cada muestra estudiada usando el ensayo de MTS. Se usó el ensayo Vialight para valorar la viabilidad celular en las células HEK 293. (UT = no tratadas, Stx= estaurosporina, Triton= Trition-X-100). Se usó el análisis de prueba de t desapareada con *P= 0,01-0,05; **P= 0,001-0,01; ***P, 0,001 para el análisis estadístico de todas las figuras presentadas.

Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones específicas (algunas de las cuales son realizaciones preferidas), debería entenderse por los especialistas en la materia que pueden hacerse diversos cambios en la forma y los detalles de la misma sin apartarse del alcance de la presente invención como se da a conocer en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

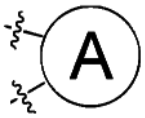


,

donde cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo carbocíclico C_3 a C_{20}, un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, un grupo ácido carboxílico, un grupo éster, un grupo amida, hidroxilo o un grupo éter;

donde, opcionalmente, los grupos R adyacentes forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico C_3 a C_{20};

donde cada



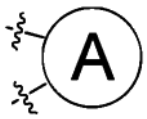
es independientemente un sistema de anillo carbocíclico C_5 a C_{20} o un sistema de anillo heterocíclico C_2 a C_{20}, donde el sistema de anillo comprende uno o más anillos;

donde al menos uno de los sistemas de anillo tiene al menos un grupo solubilizante seleccionado de entre un grupo ácido sulfónico, un grupo sal sulfonato, un grupo ácido fosfónico, un grupo sal fosfonato y un grupo polietilenglicol;

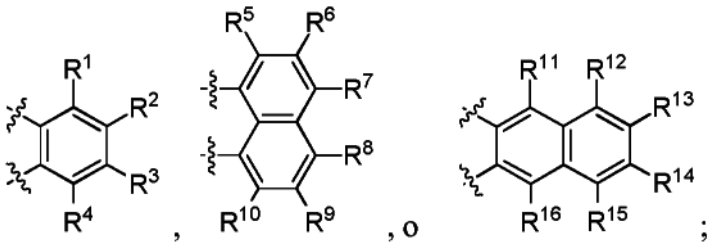
donde, opcionalmente, el sistema de anillo tiene un grupo orientador; y

donde n es de 1 a 5.

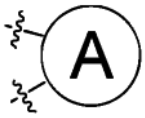
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada



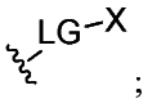
es independientemente un anillo carbocíclico C_5 a C_{20} que tiene una de las siguientes estructuras:



donde en cada aparición de



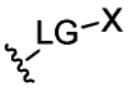
R^1 a R^{16} es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ácido carboxílico, un grupo éster, un grupo amida, un grupo éter un grupo carbocíclico C_3 a C_{20} o un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, a condición de que al menos uno de R^1 a R^{16} en el compuesto tenga la siguiente estructura:



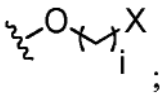
donde LG es un grupo ligante y X es el grupo solubilizante; y

donde opcionalmente uno o más grupos R^1 a R^{16} adyacentes están conectados, formando un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde

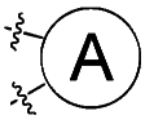


tiene la siguiente estructura:

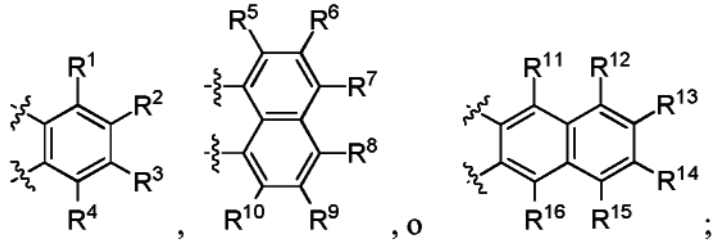


donde cada i es de 1 a 20.

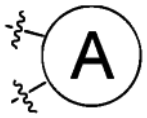
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el sistema de anillo tiene un grupo orientador y donde cada



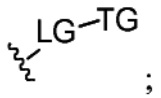
es independientemente un anillo carbocíclico C_5 a C_{20} que tiene una de las siguientes estructuras:



donde en cada aparición de

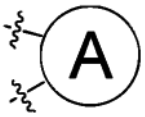


R^1 a R^{16} es independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{20}, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ácido carboxílico, un grupo éster, un grupo amida, un grupo éter, un grupo carbocíclico C_3 a C_{20} o un grupo heterocíclico C_1 a C_{20}, a condición de que al menos uno de R^1 a R^{16} en el compuesto tenga la siguiente estructura:



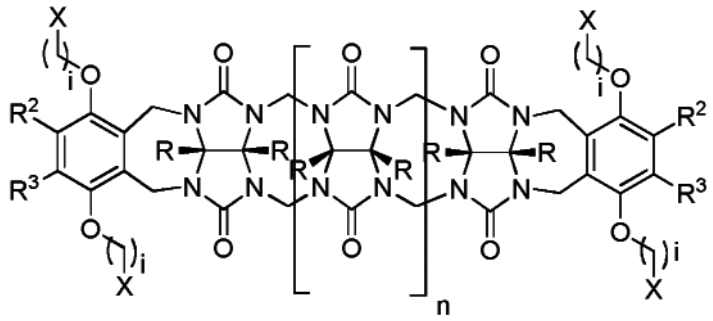
donde LG es un grupo ligante y donde TG es el grupo orientador seleccionado de entre dendronas, dendrímeros, grupos PEG, péptidos, polipéptidos, folatos, amidinas, anticuerpos, proteínas, esteroides y mono- u oligosacáridos.

5. El compuesto de la reivindicación 2, donde los grupos

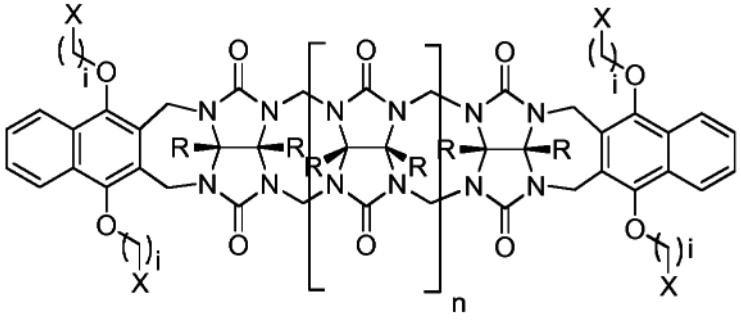


son iguales

6. El compuesto de la reivindicación 2, donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:

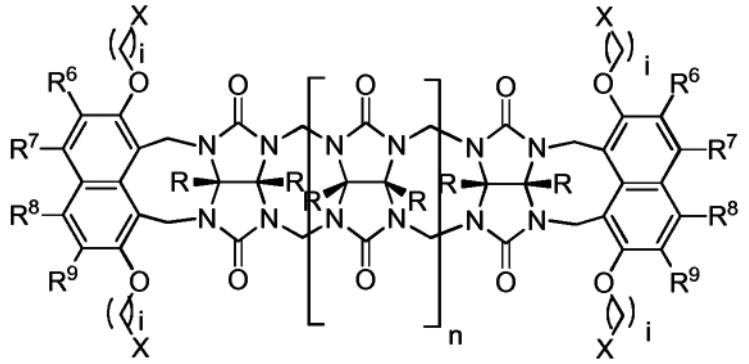


,



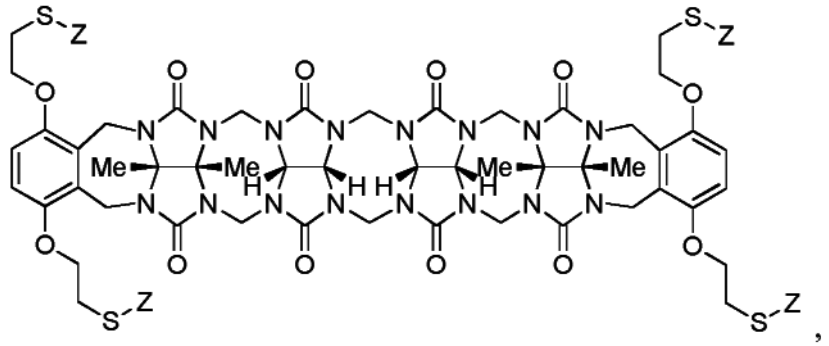
,

o



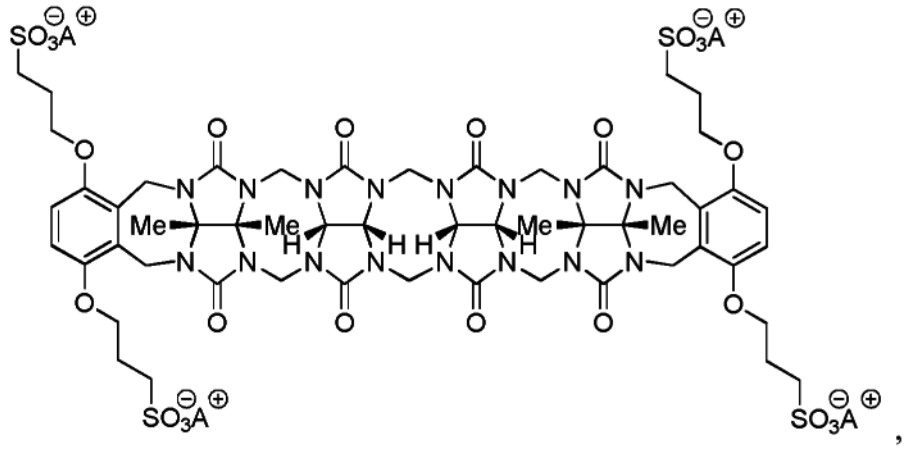
,

o

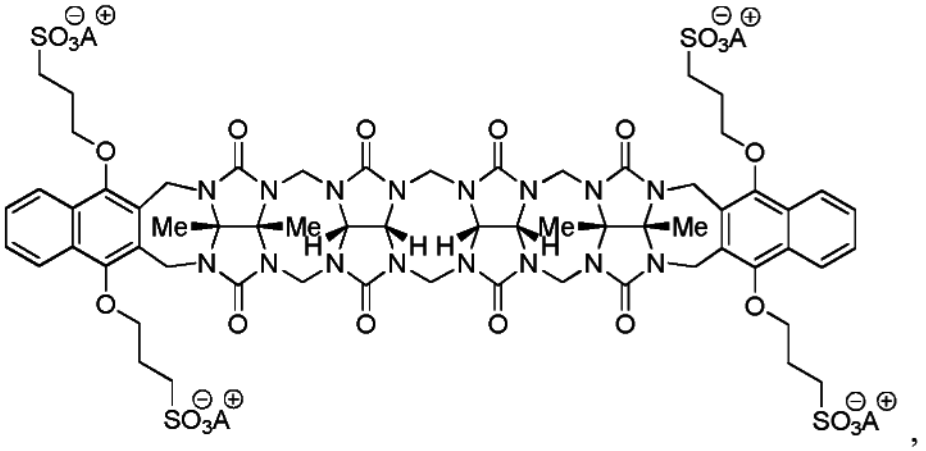


donde Z es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 200 to 10.000.

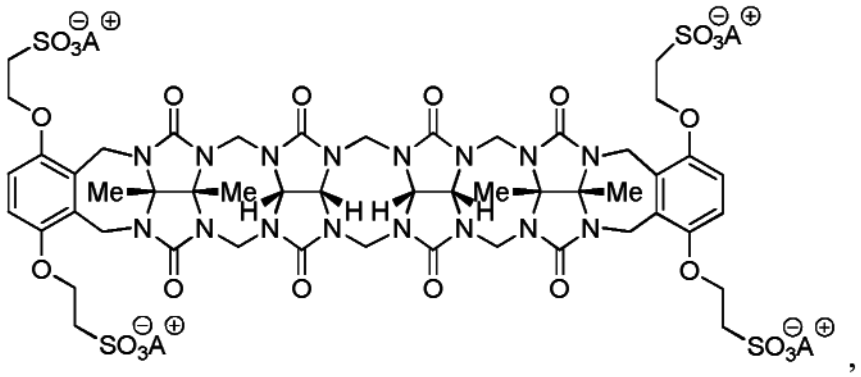
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:


SO3A
Me
H

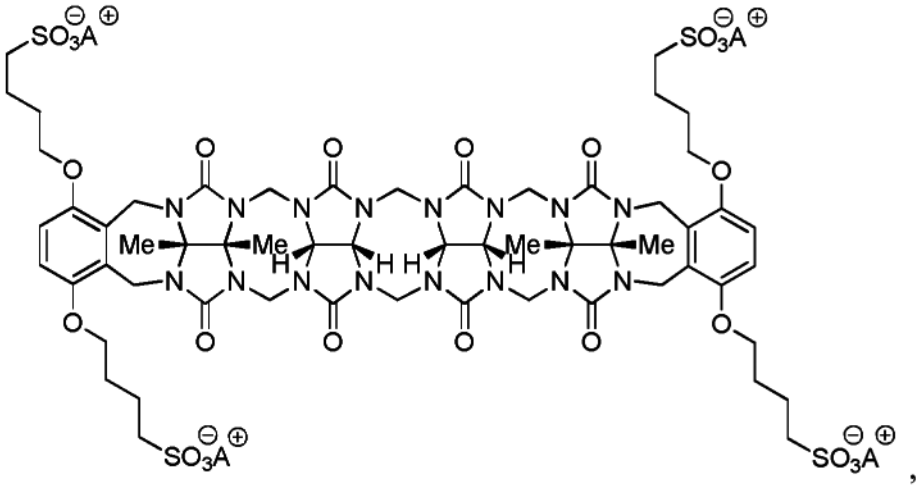
,

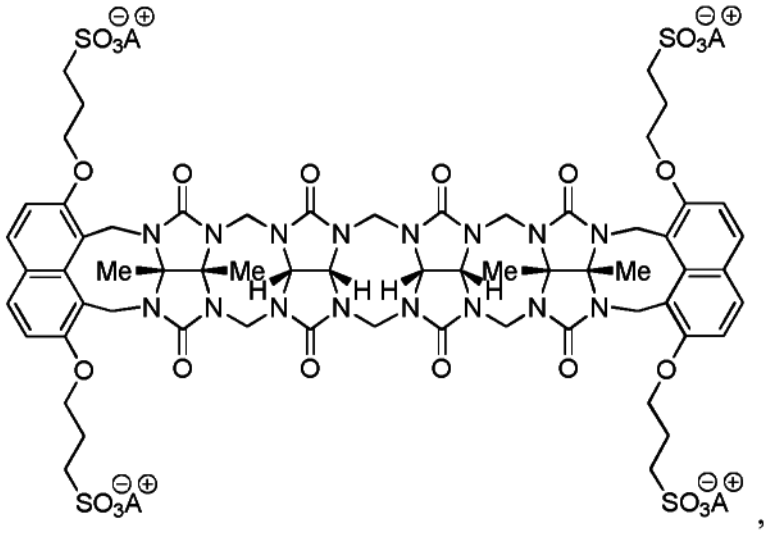

SO3A
Me
H

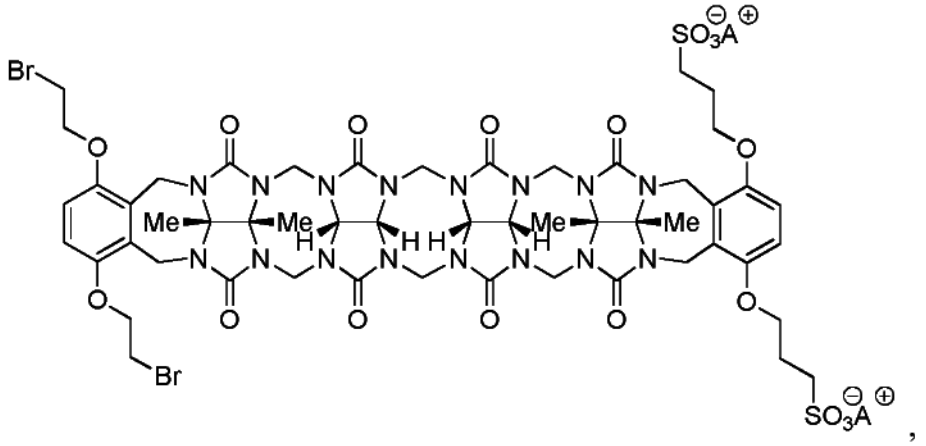
,


SO3A
Me
H

,







donde A^+ es H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, H_4N^+, Et_3NH^+, Me_4N^+, $(HOCH_2CH_2)_3NH^+$, o una forma catiónica de etilendiamina, piperazina y trishidroximetilaminometano (TRIS).

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal, una sal parcial, un hidrato, un polimorfo o una mezcla de los mismos y un estereoisómero y todas las mezclas de los mismos.

9. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un agente farmacéutico.

10. La composición de la reivindicación 9, donde el agente farmacéutico está complejado no covalentemente con el compuesto.

11. Una composición como en la reivindicación 10, donde el agente farmacéutico tiene una solubilidad de menos de 100 µM en un disolvente acuoso.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 y un agente farmacéutico para uso en la profilaxis y/o la terapia de una afección en un individuo.

13. Un compuesto y un agente farmacéutico para uso de la reivindicación 12, donde la afección se selecciona de tumores sólidos, cánceres de sangre seleccionados de entre leucemia, linfoma y mieloma, trastornos relacionados con el sistema cardiovascular y enfermedades infecciosas.

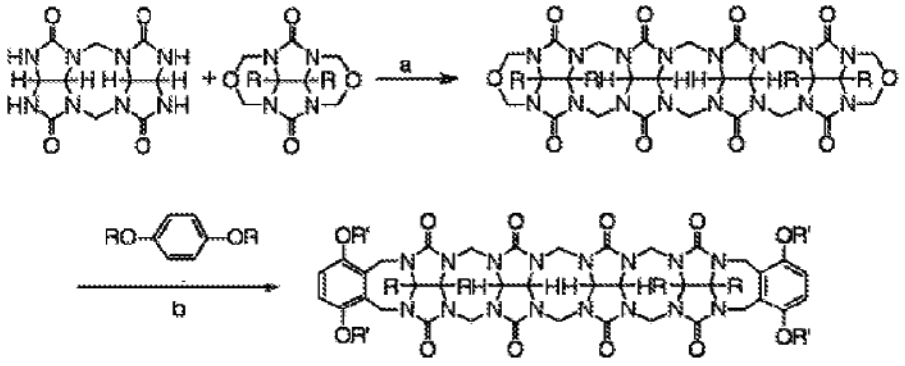


Figura 1

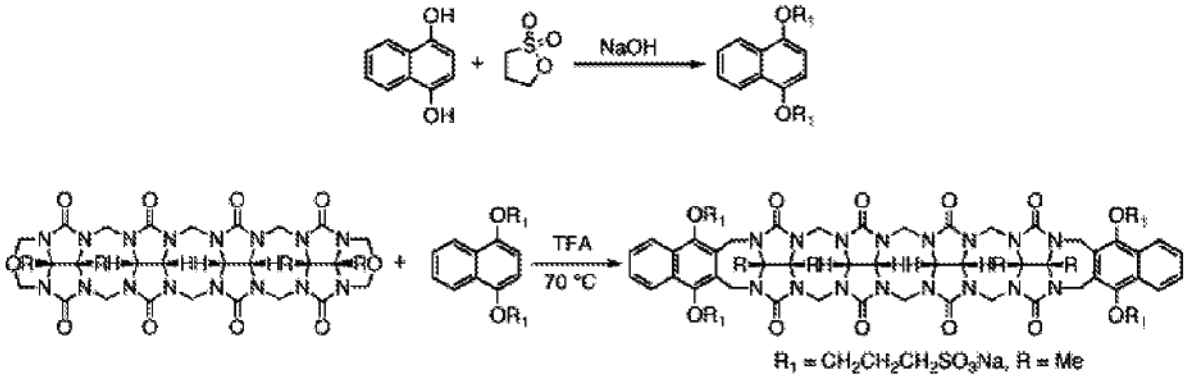


Figura 2

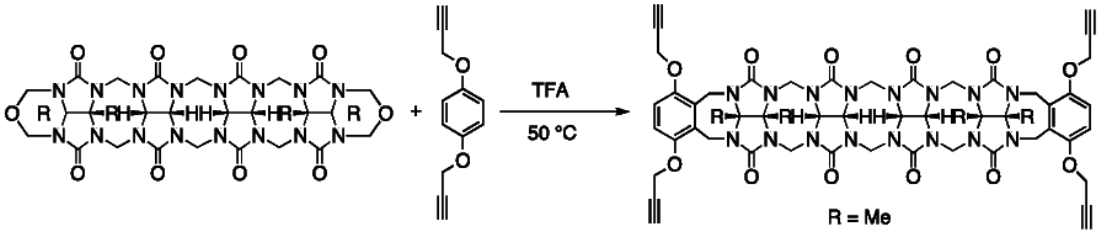


Figura 3

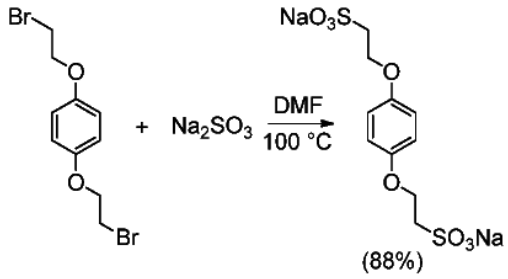


Figura 4

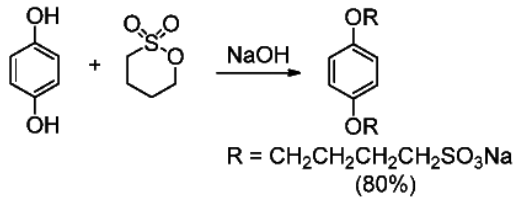


Figura 5

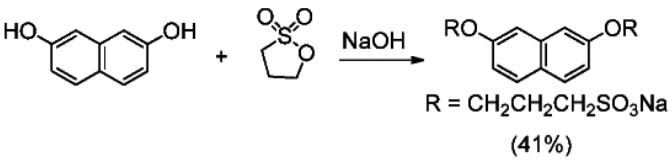


Figura 6

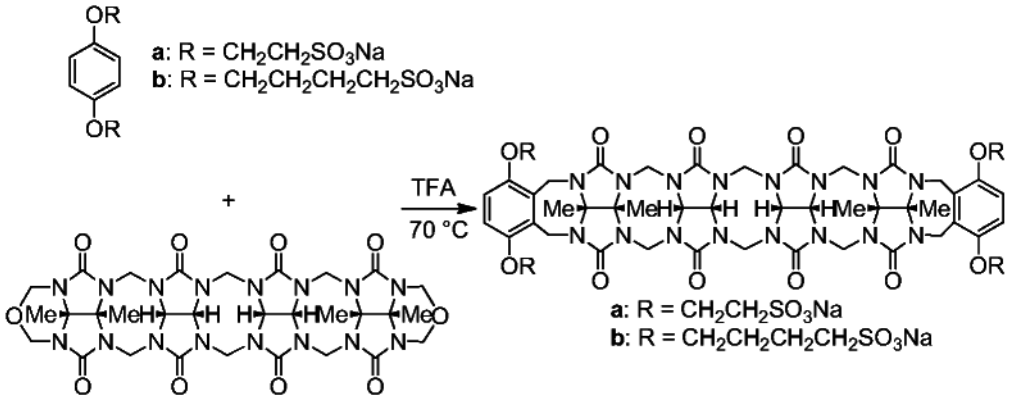


Figura 7

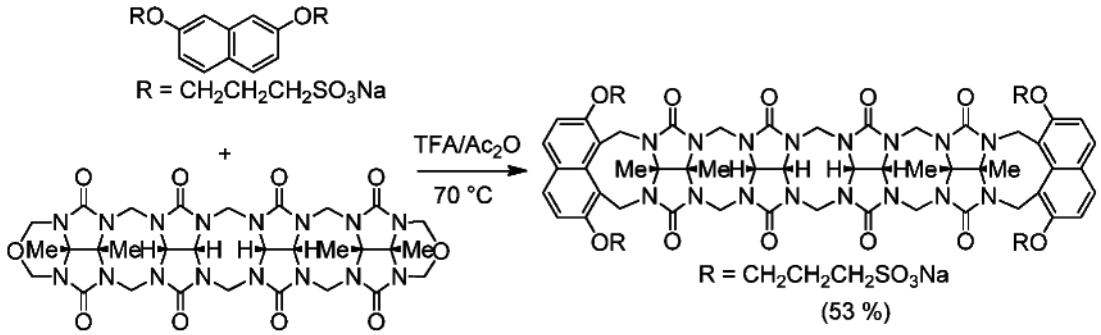


Figura 8

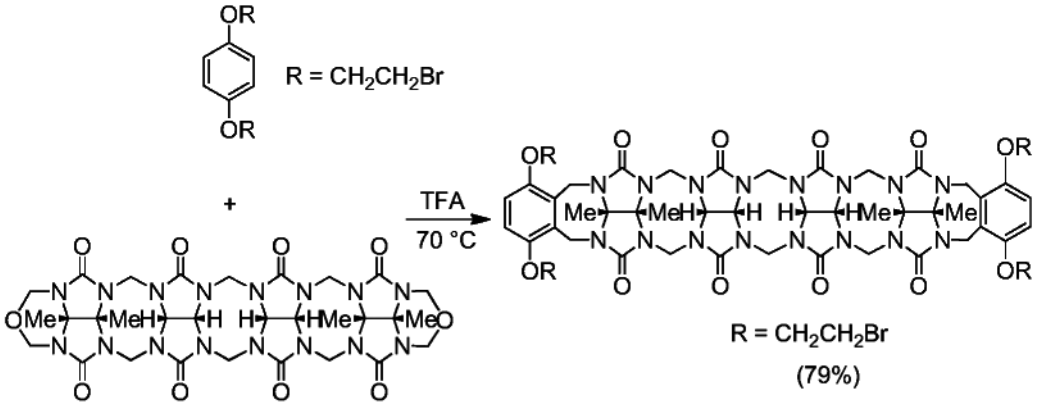


Figura 9

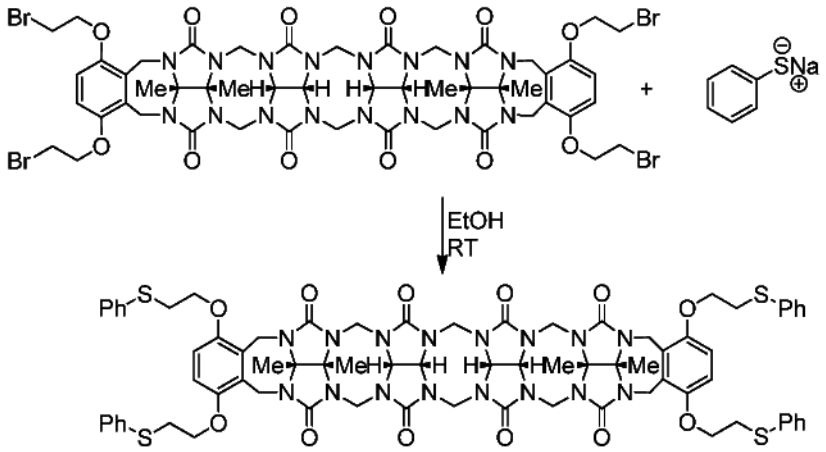


Figura 10

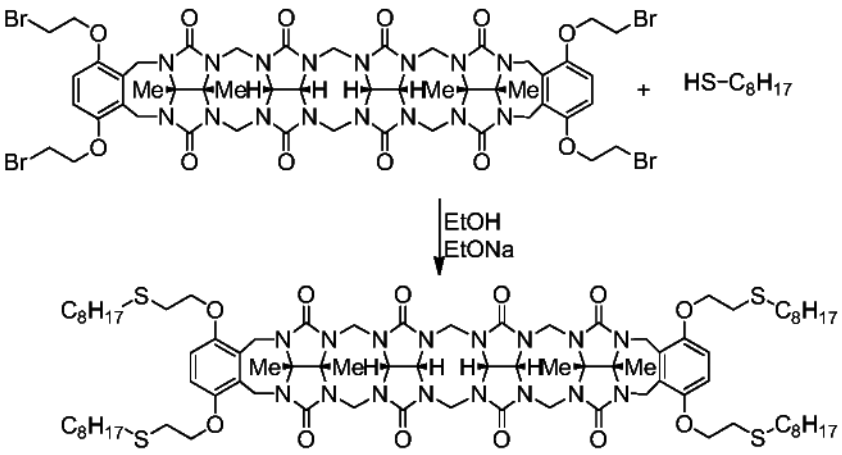


Figura 11

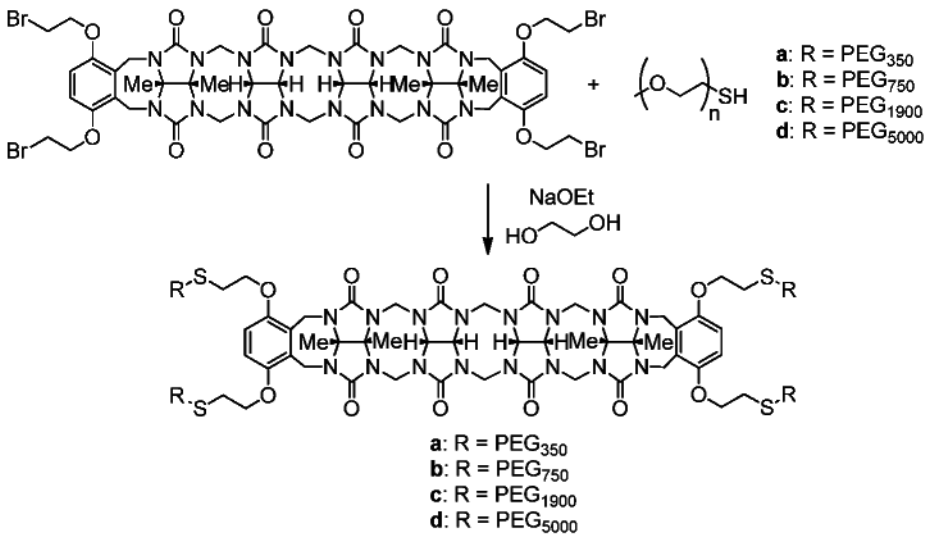


Figura 12

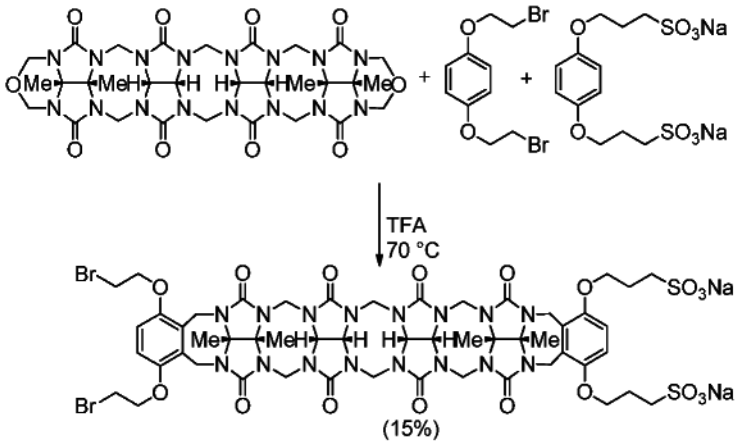


Figura 13

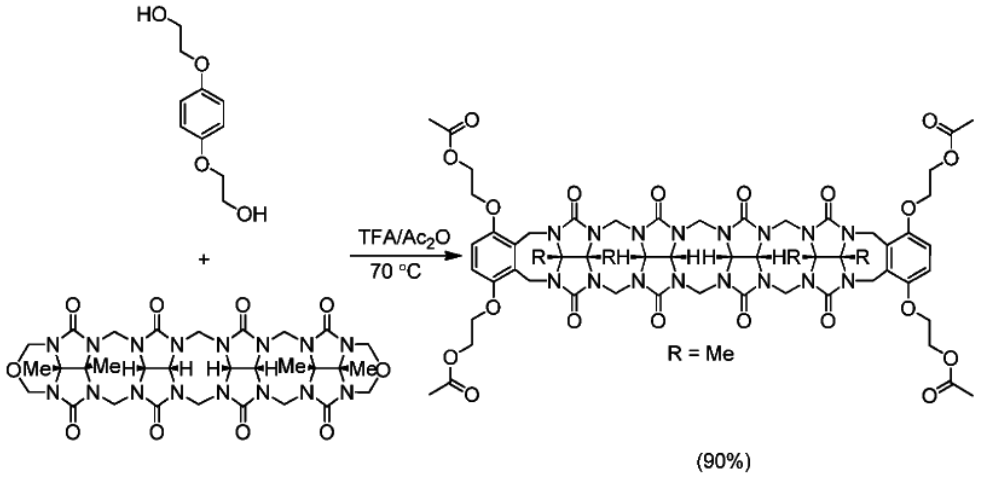


Figura 14

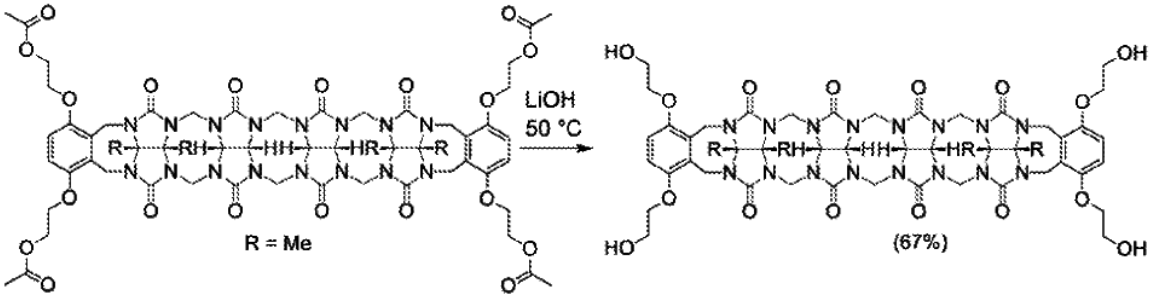


Figura 15

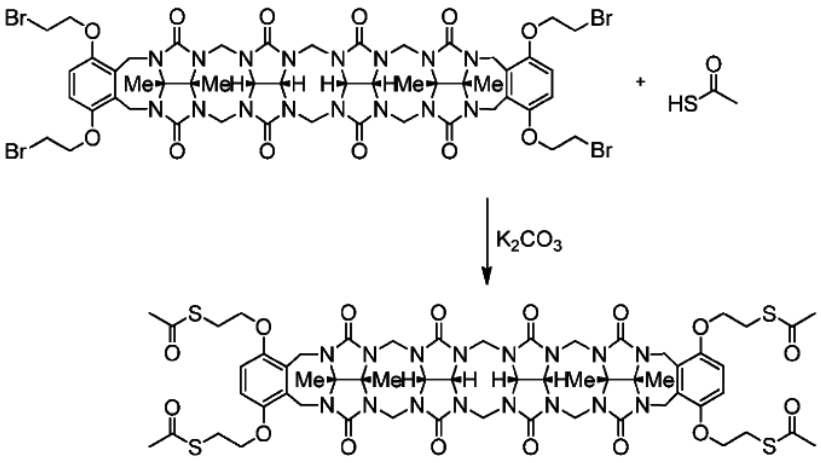


Figura 16

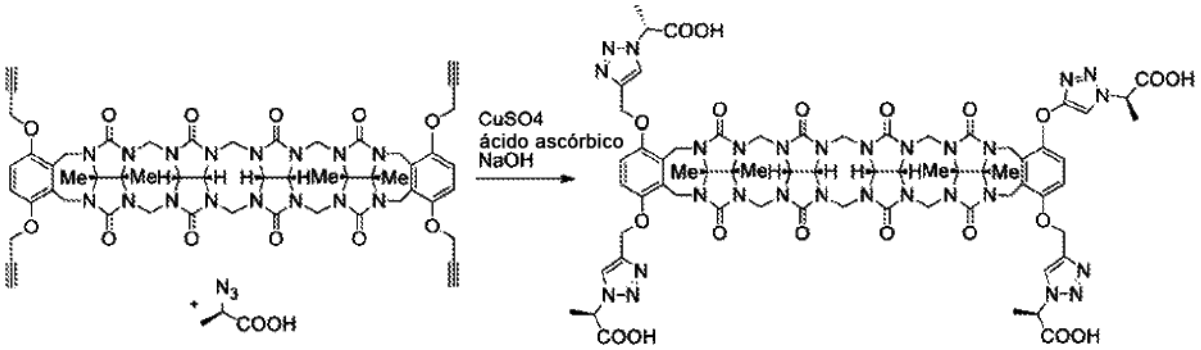


Figura 17

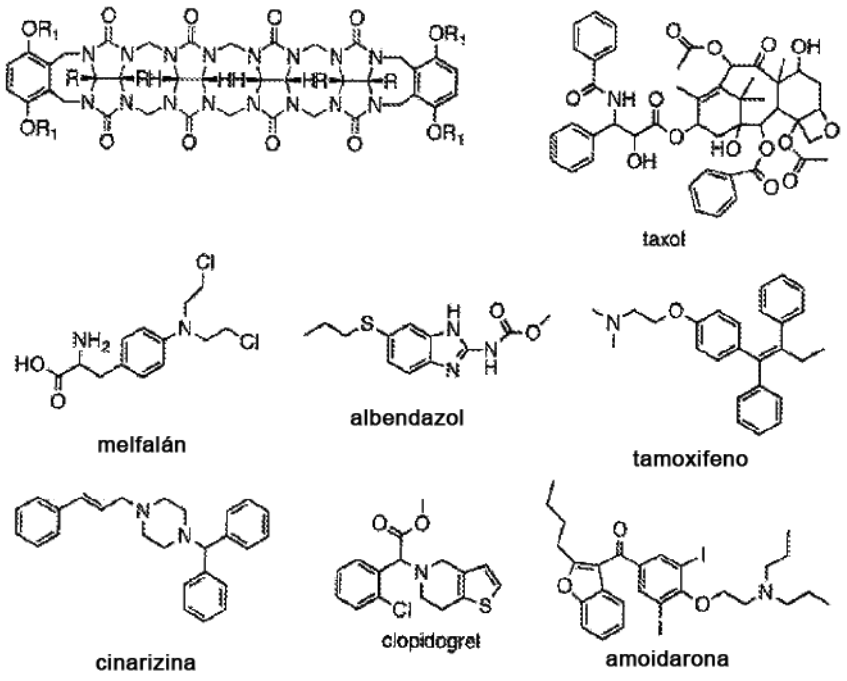


Figura 18

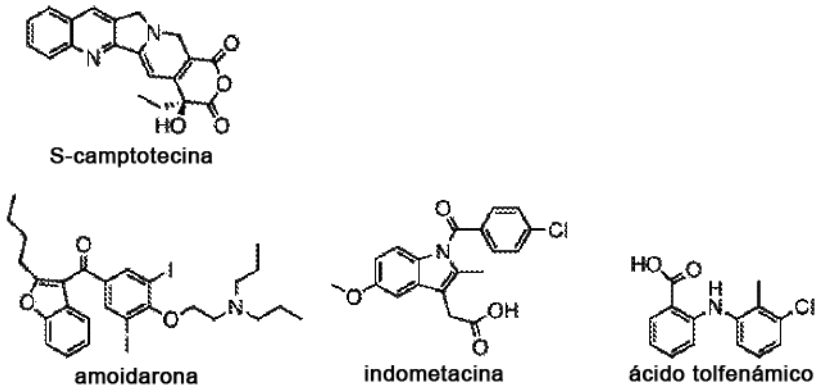


Figura 19

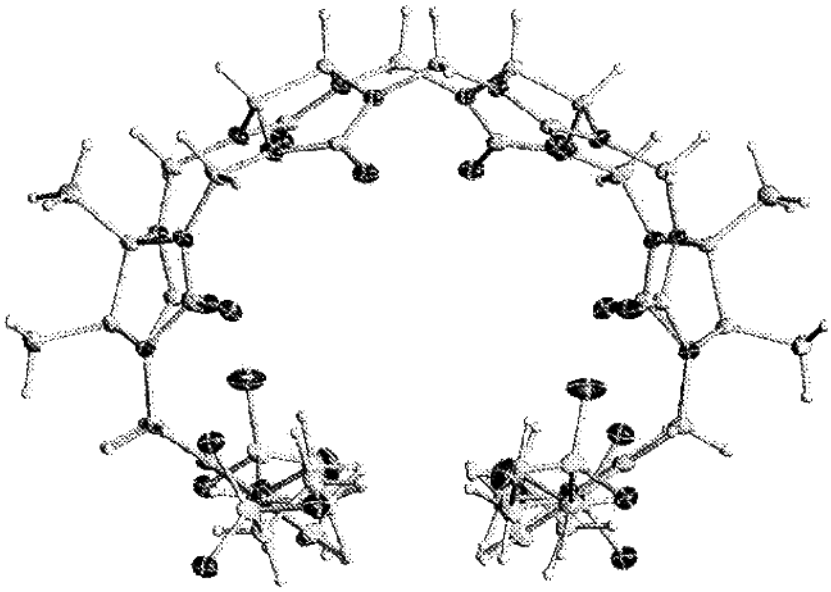


Figura 20

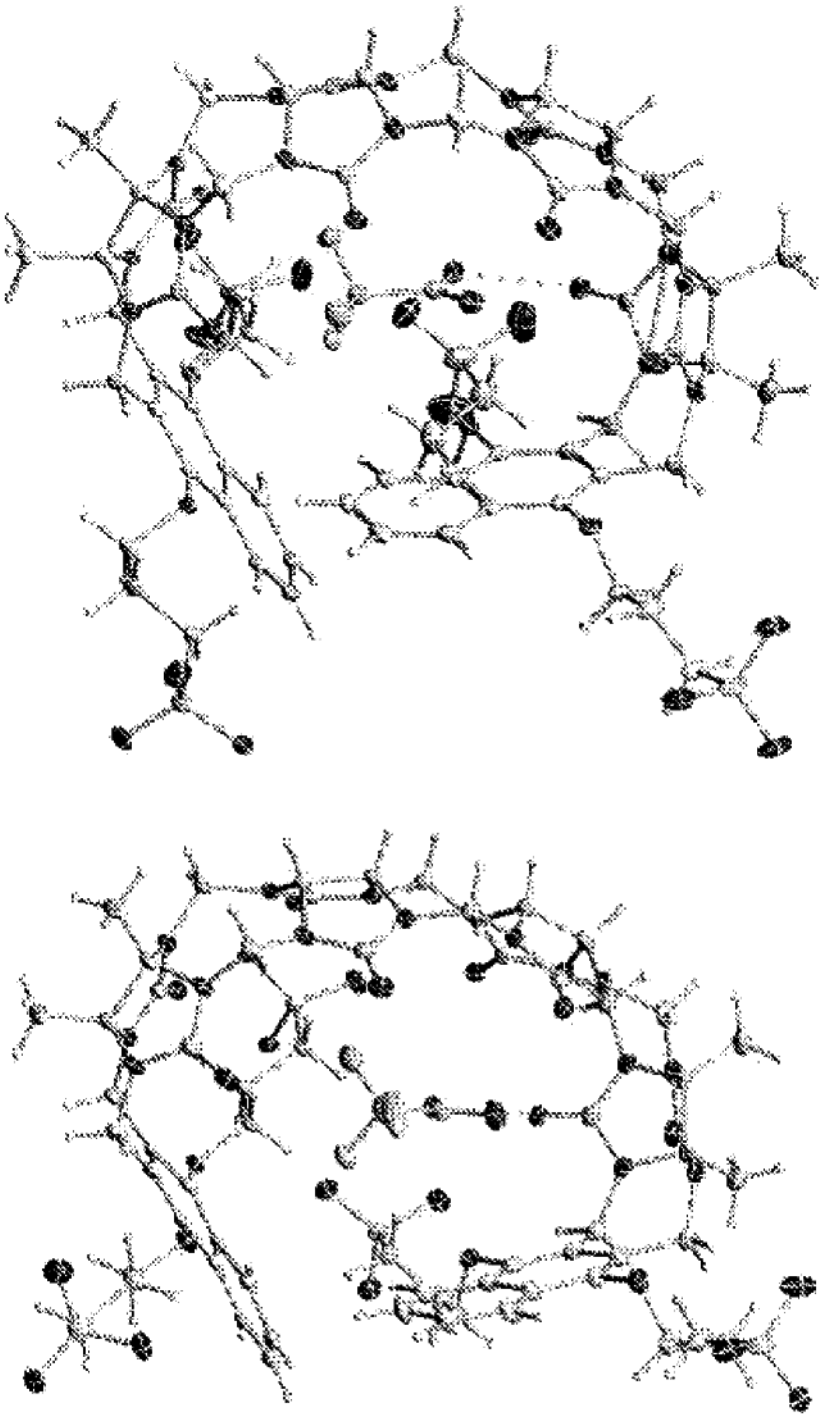


Figura 21

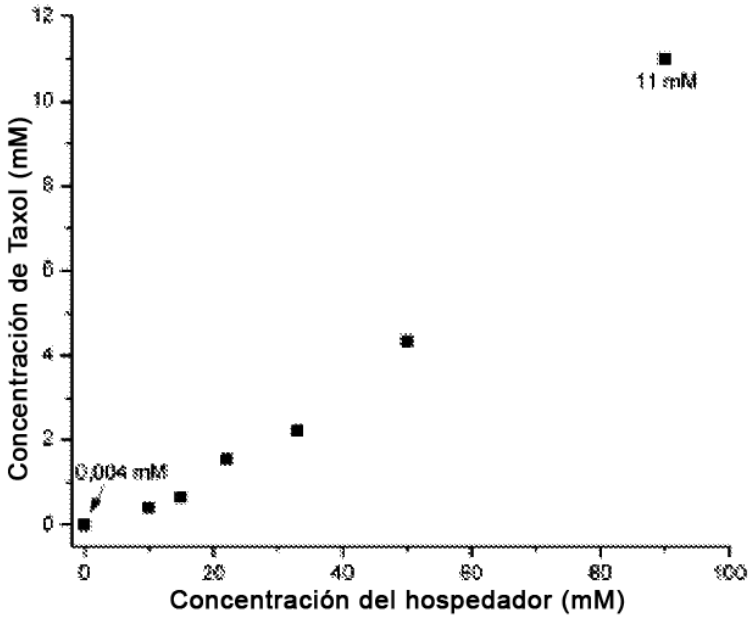


Figura 22

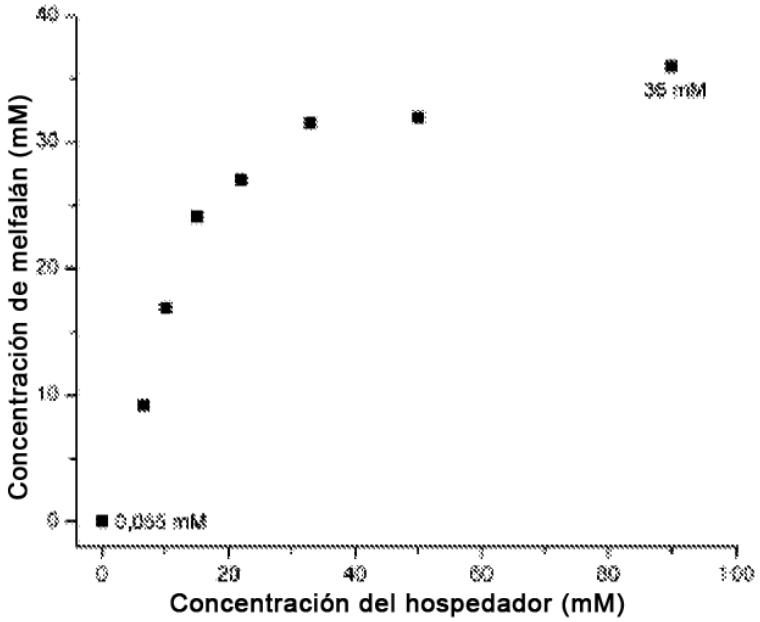


Figura 23

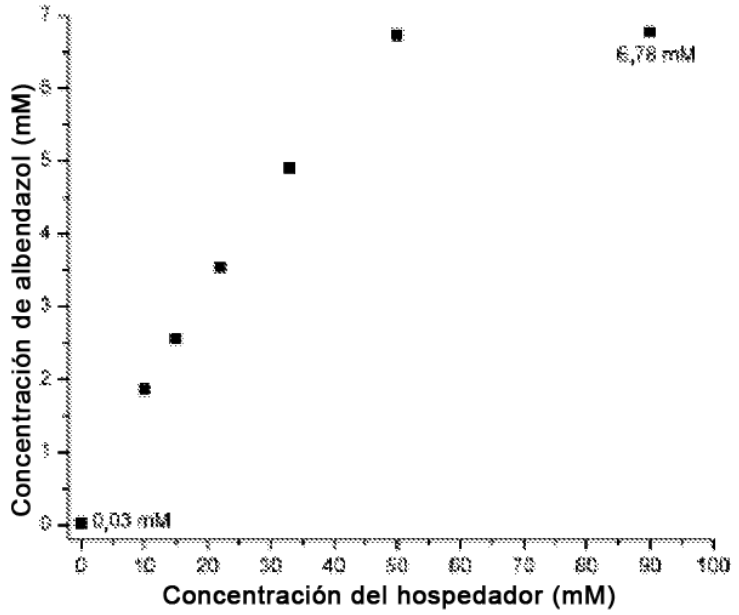


Figura 24

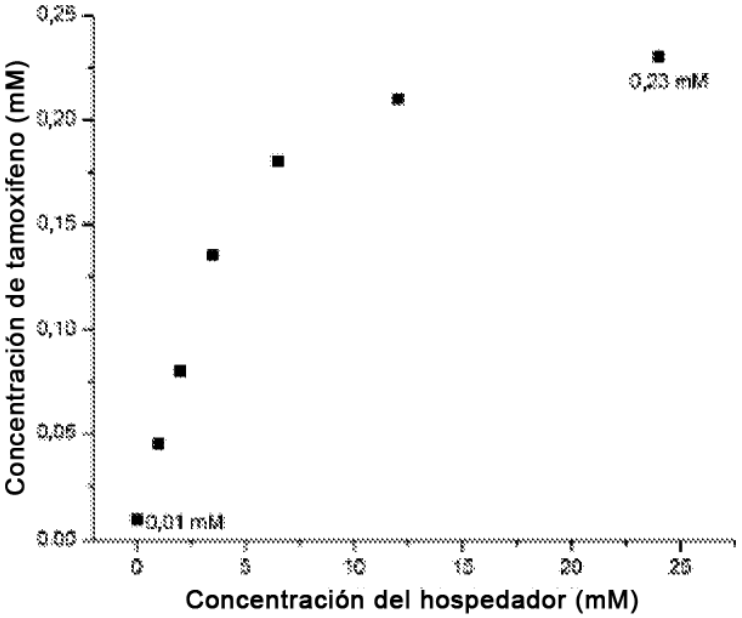


Figura 25

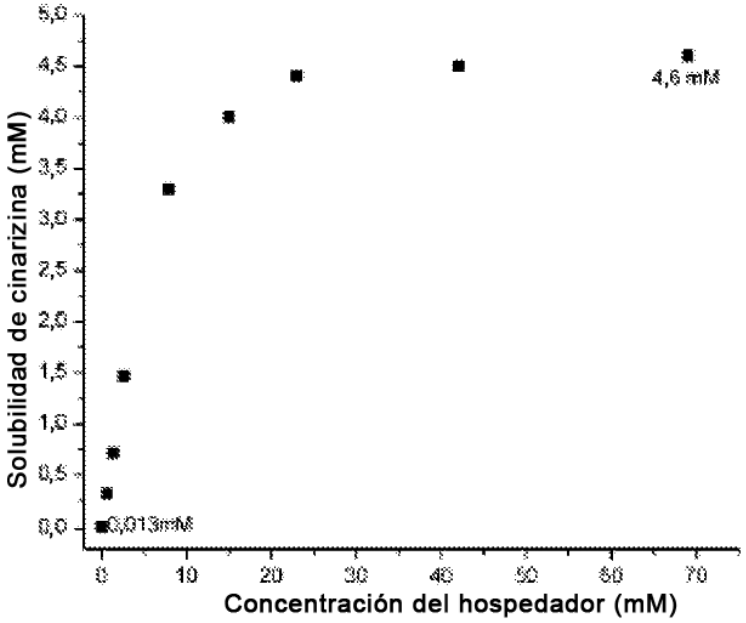


Figura 26

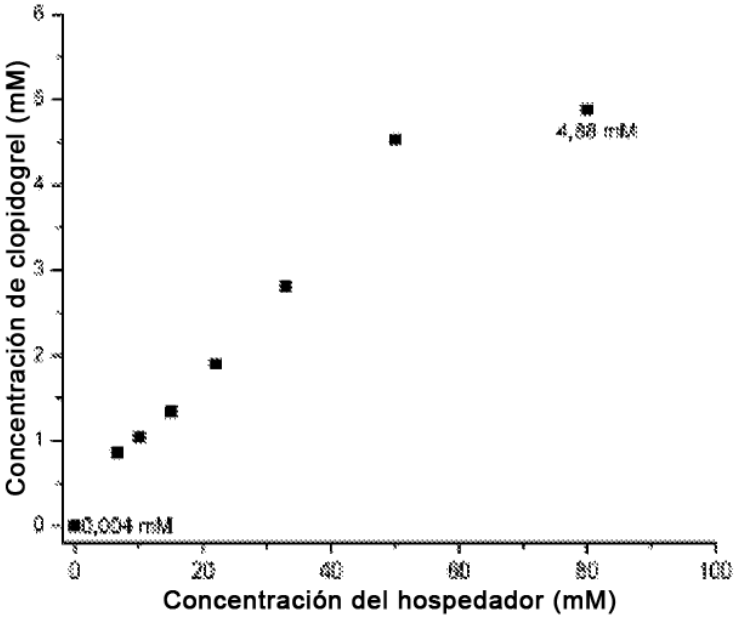


Figura 27

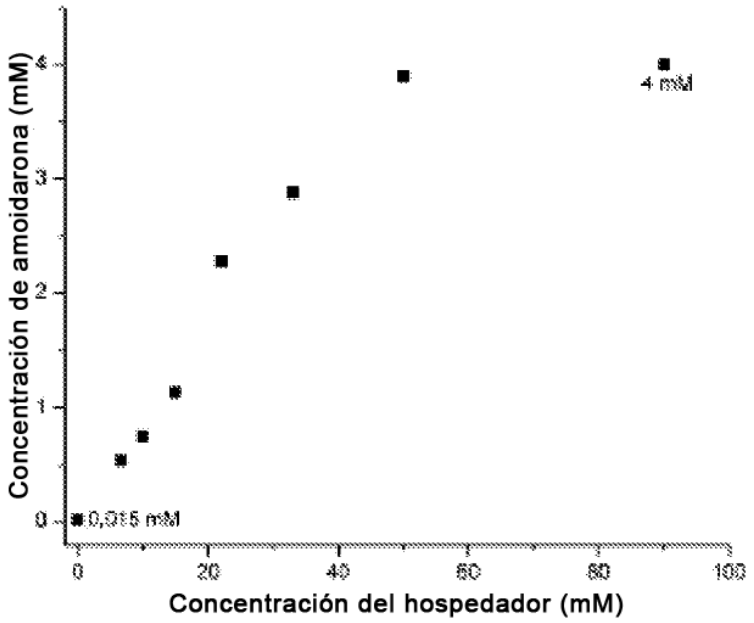


Figura 28

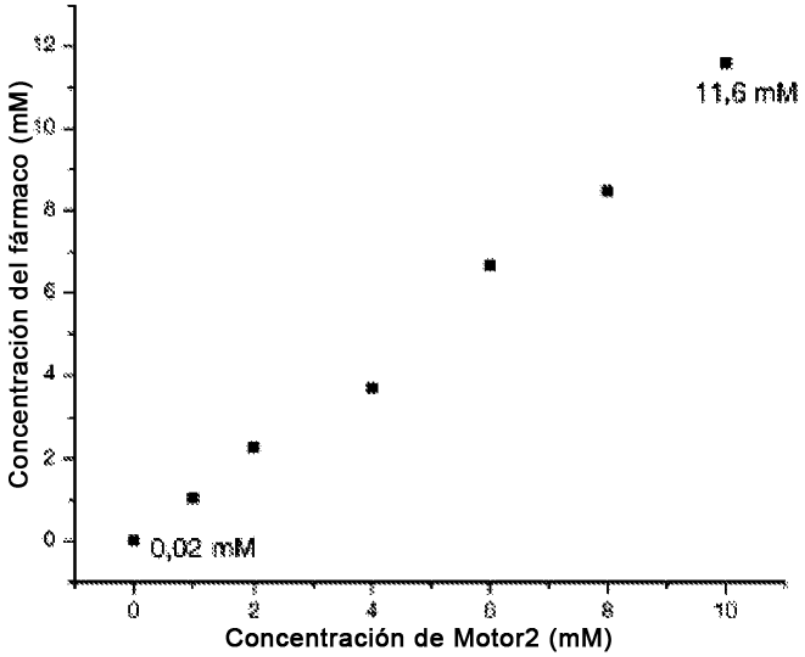


Figura 29

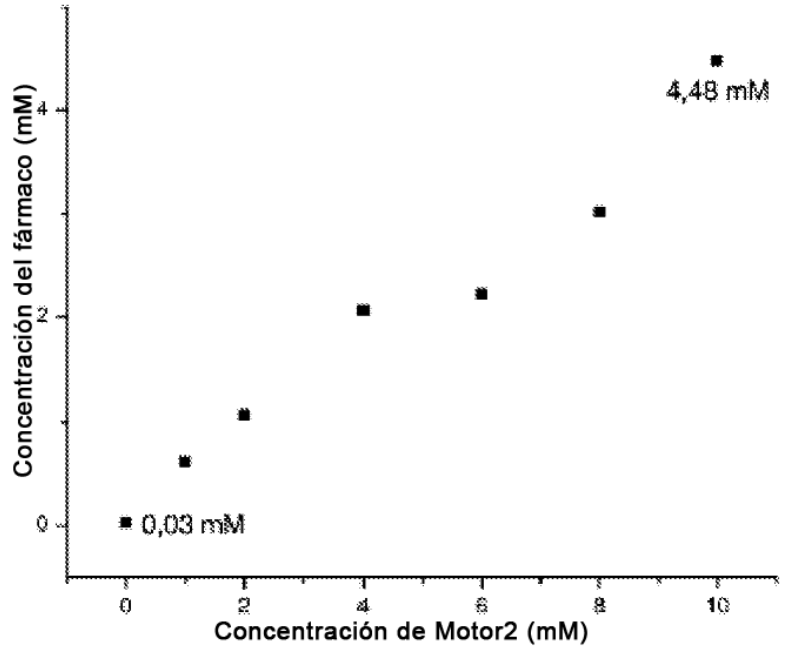


Figura 30

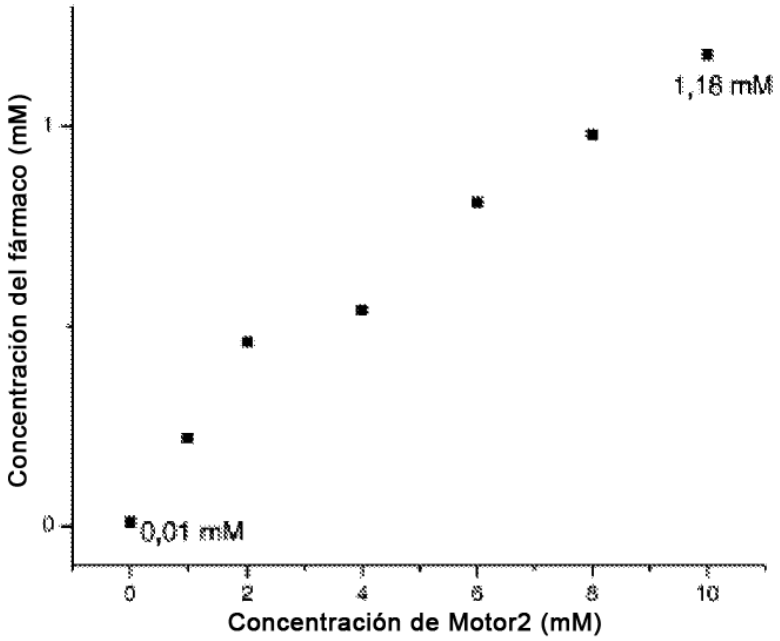


Figura 31

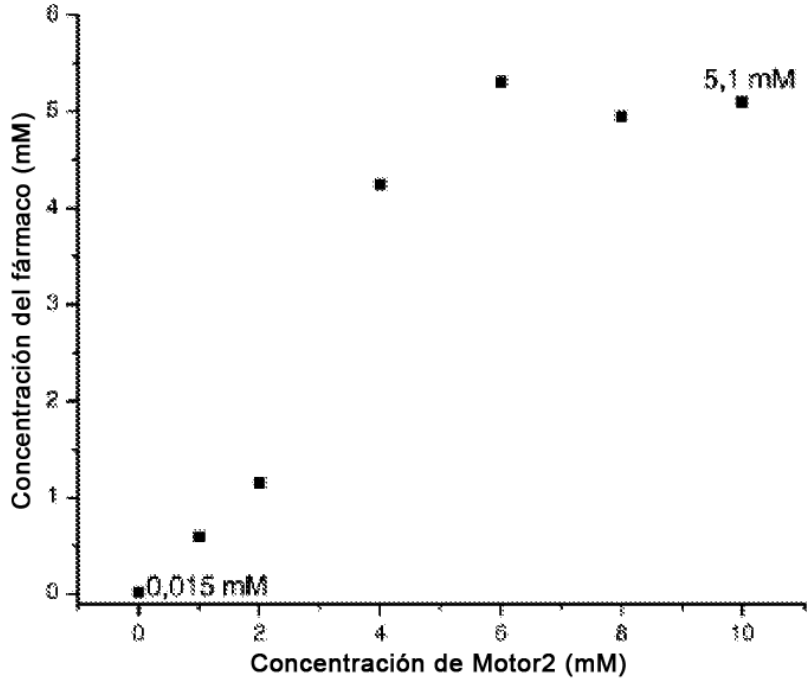


Figura 32

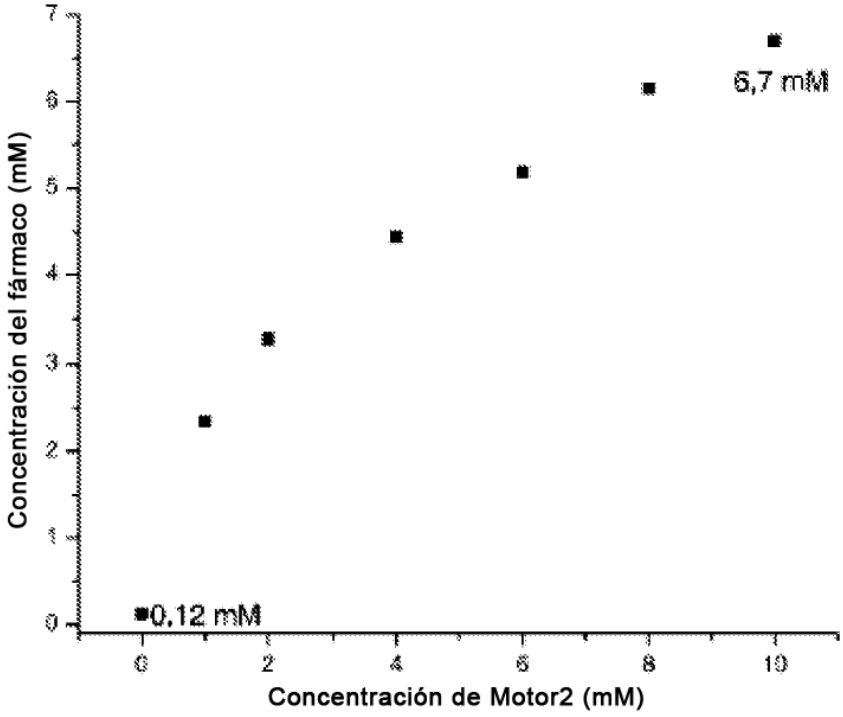


Figura 33

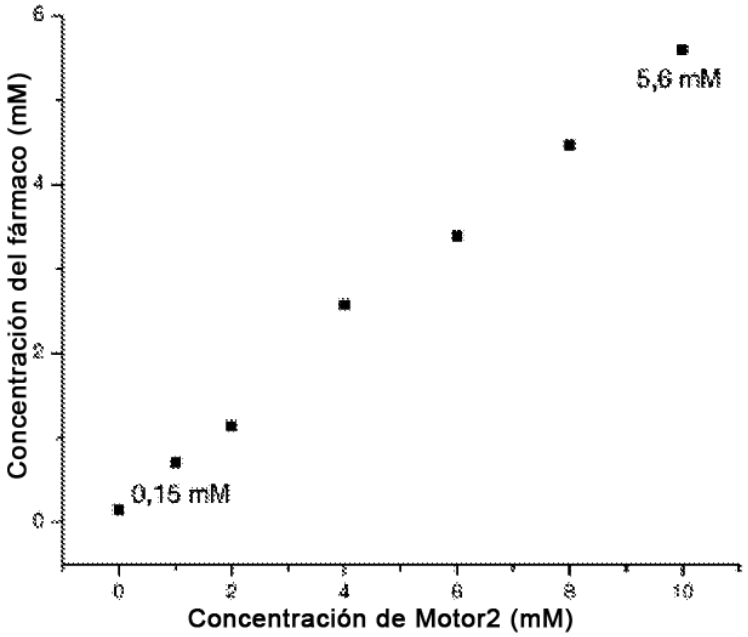


Figura 34

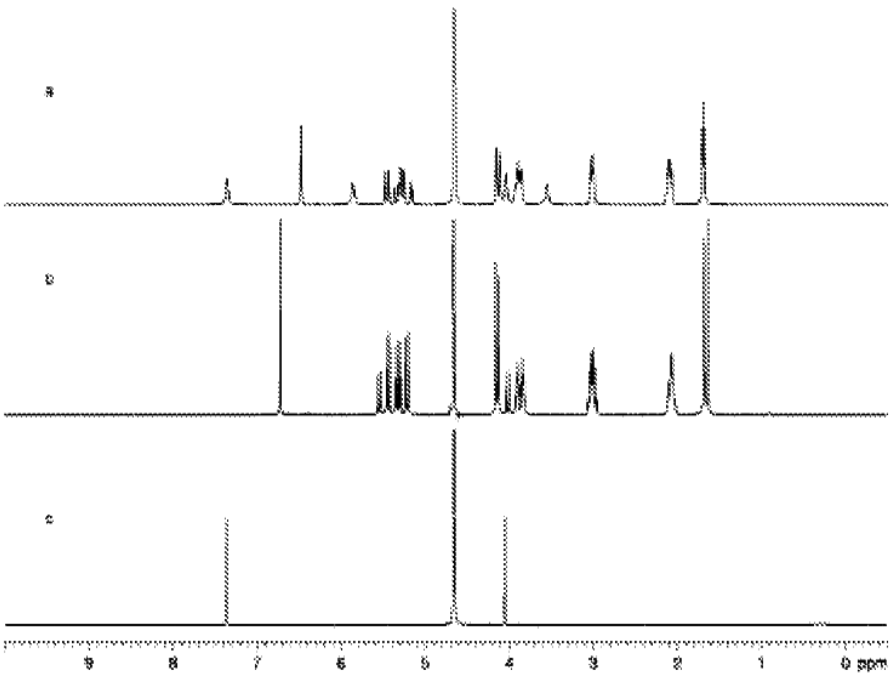


Figura 35

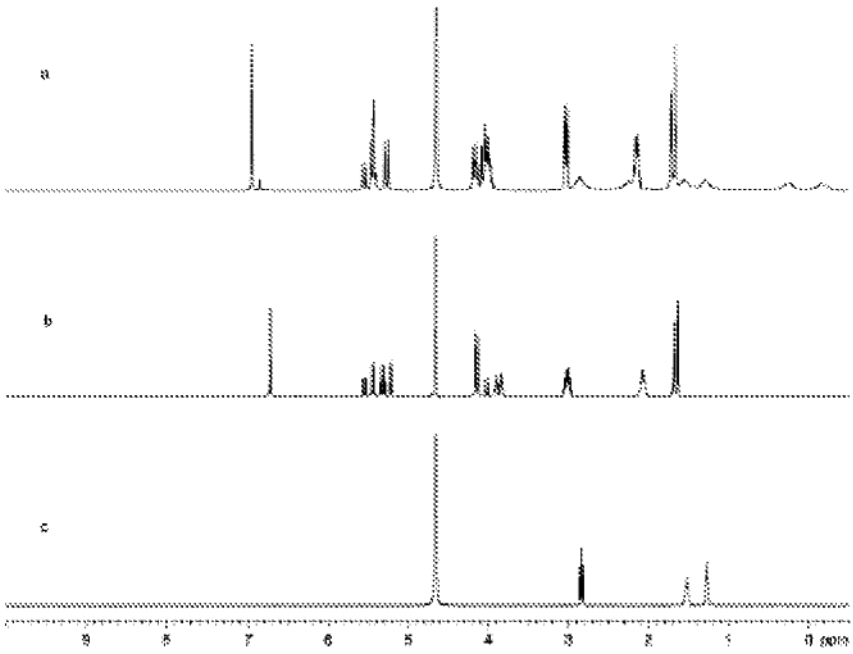


Figura 36

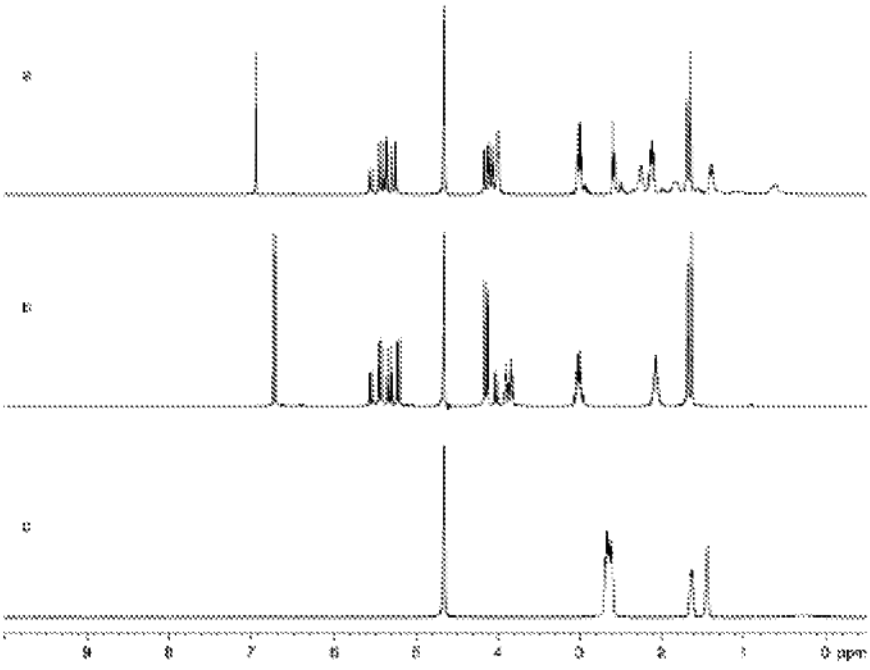


Figura 37

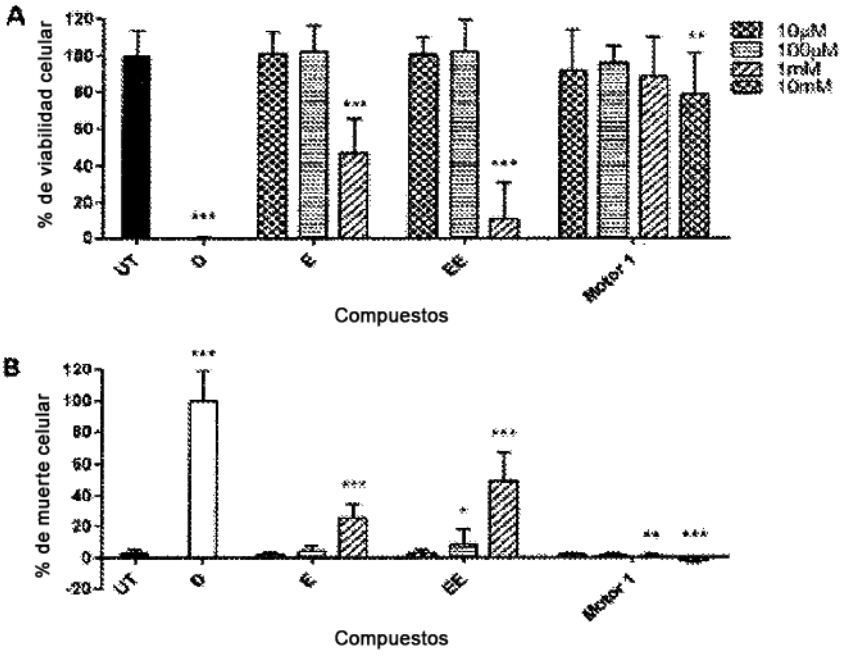


Figura 38

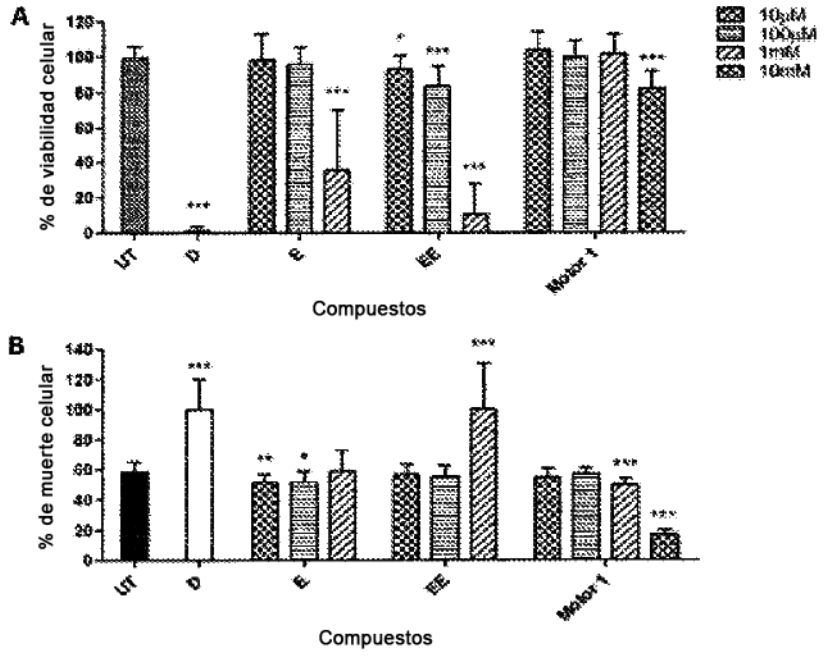


Figura 39

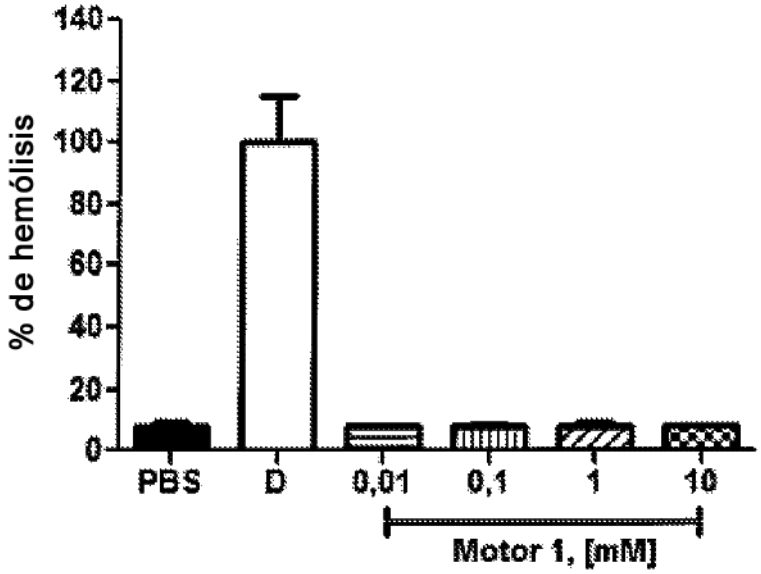


Figura 40

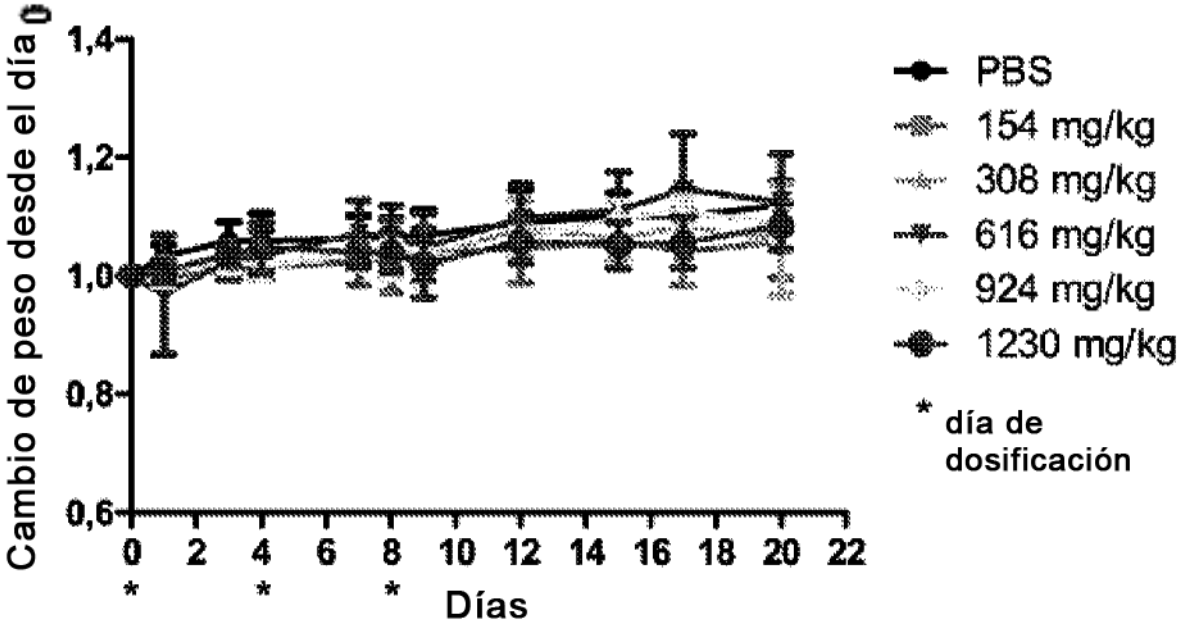


Figura 41

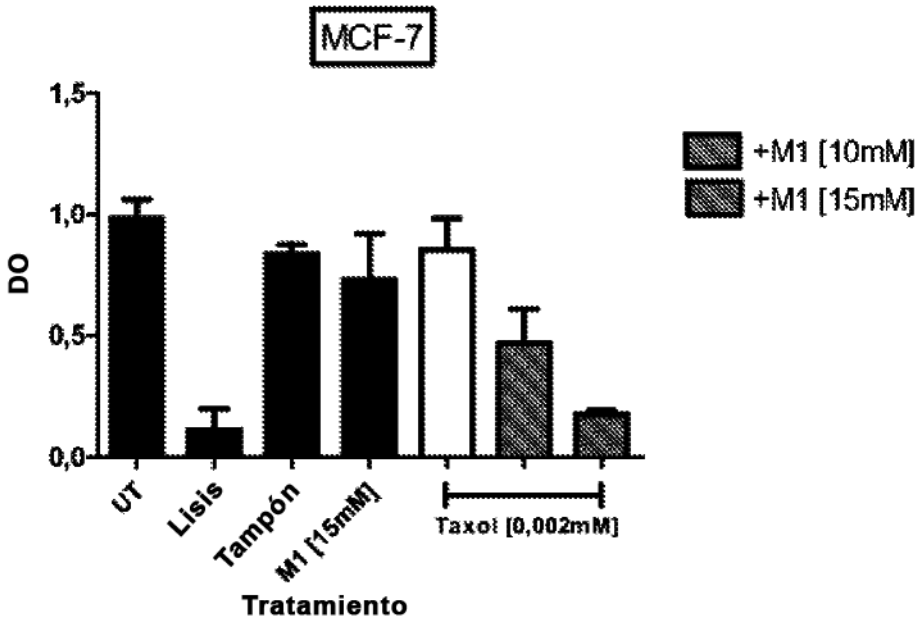


Figura 42

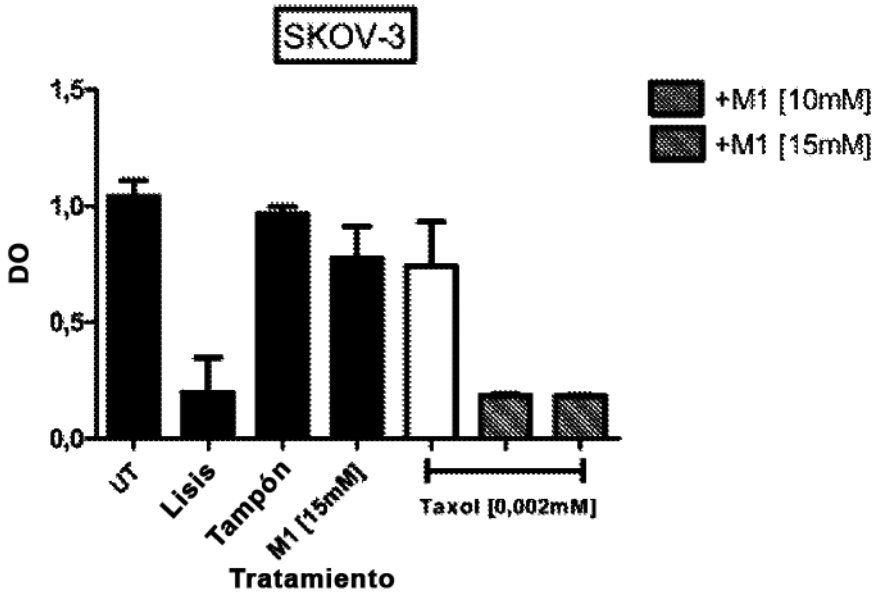


Figura 43

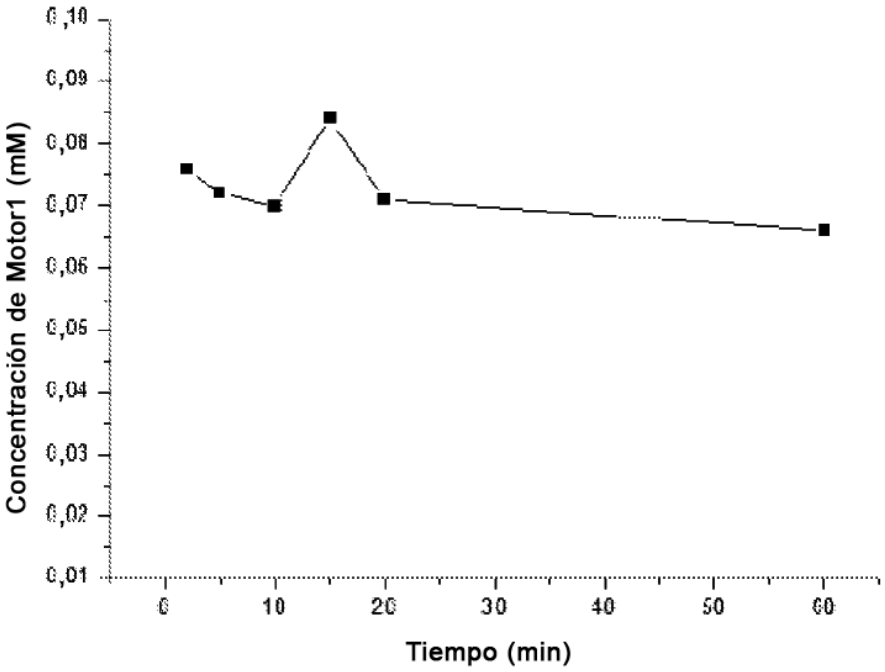


Figura 44

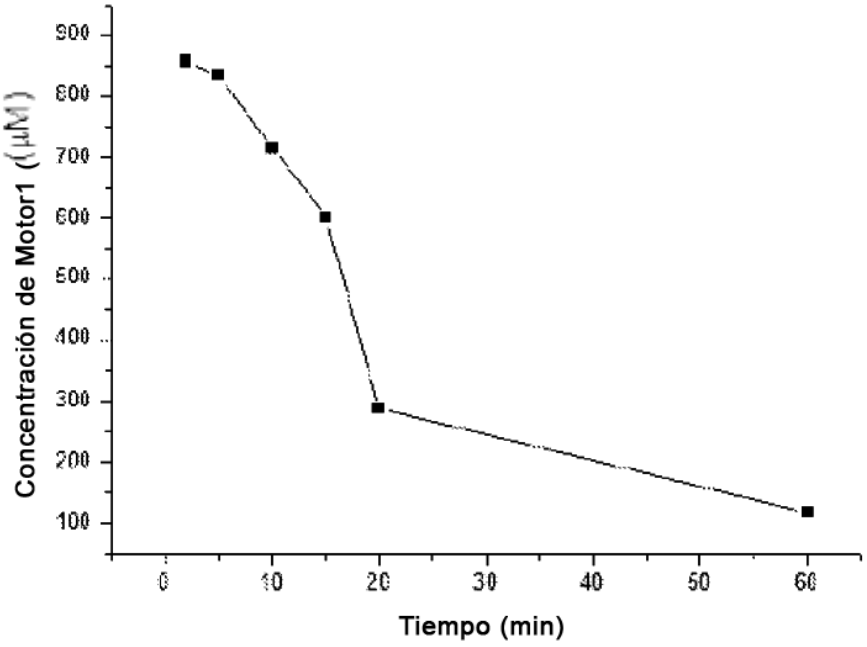


Figura 45

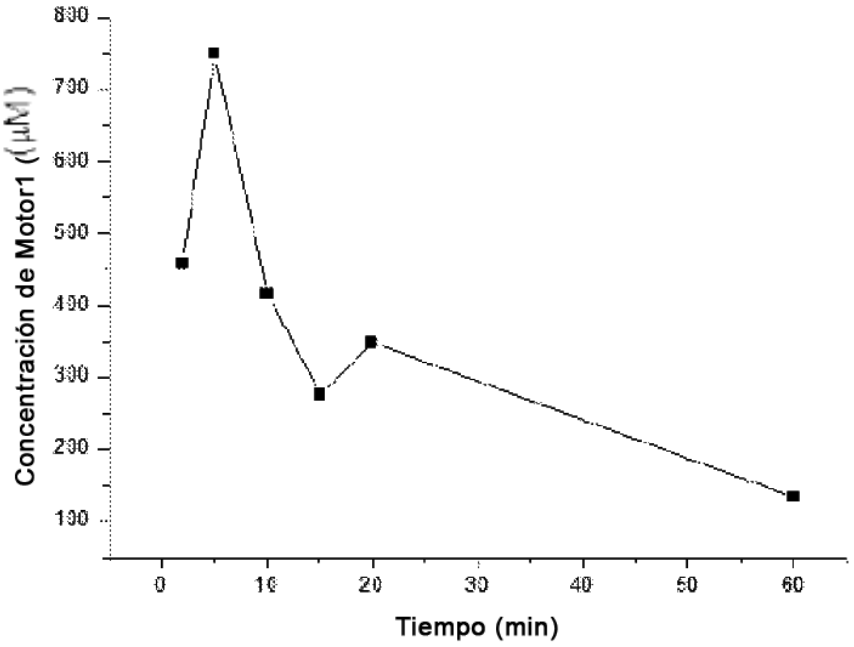


Figura 46

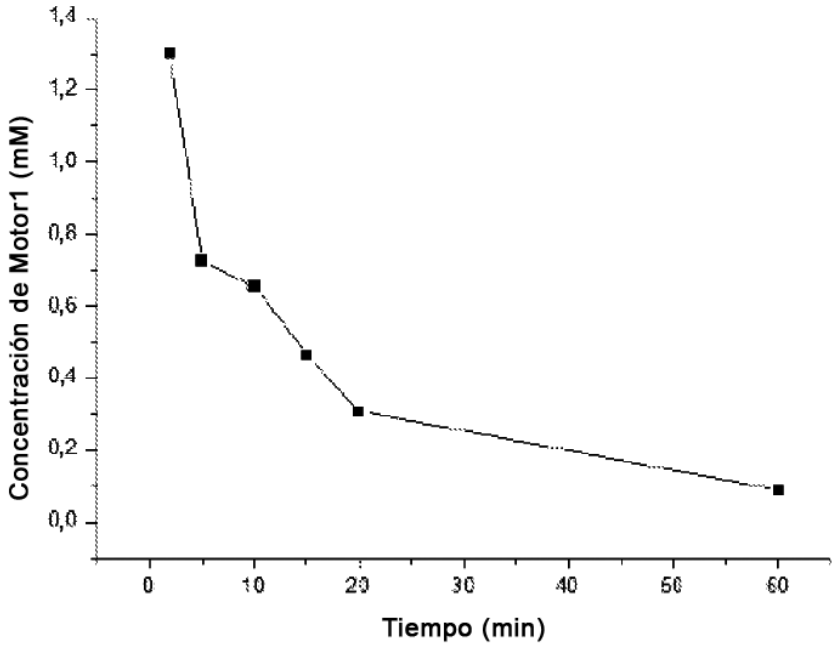


Figura 47

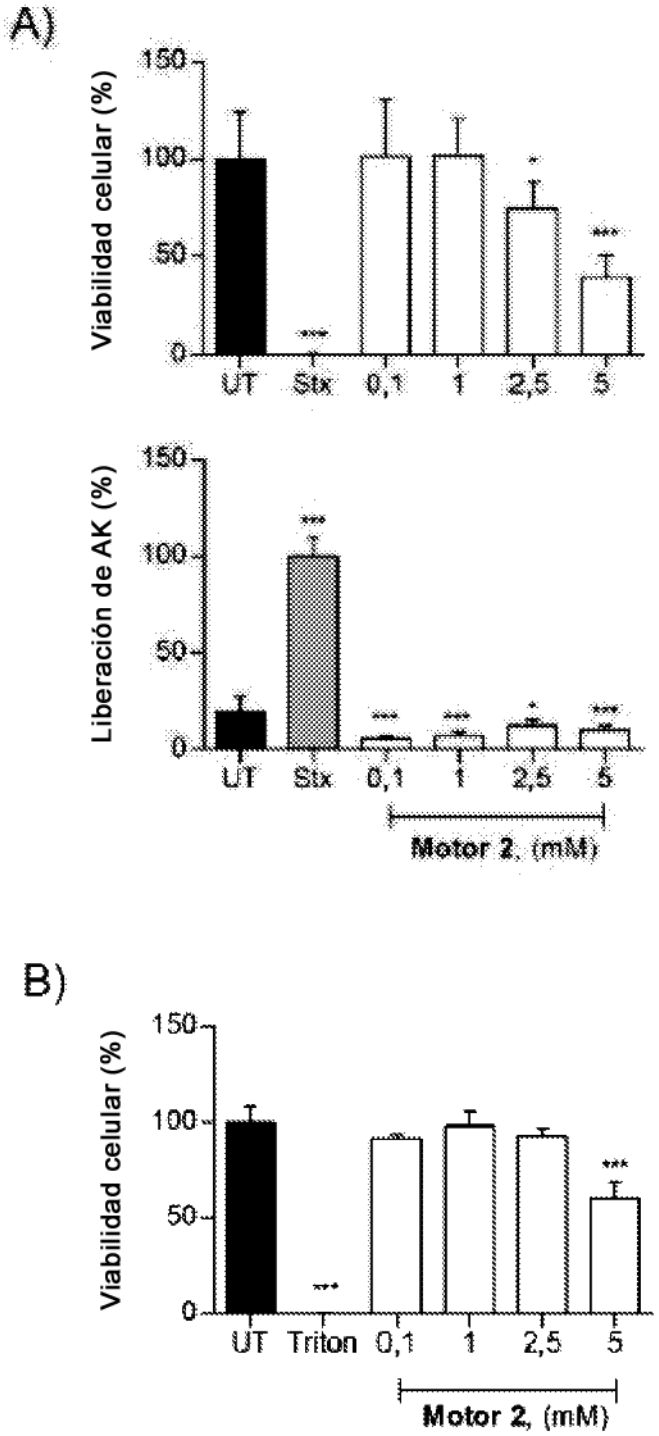

A)
Viabilidad celular (%)
150
100
50
0
UT
Stx
0,1
1
2,5
5
Liberación de AK (%)
Motor 2, (mM)
B)
Viabilidad celular (%)
Triton
Motor 2, (mM)

Figura 48

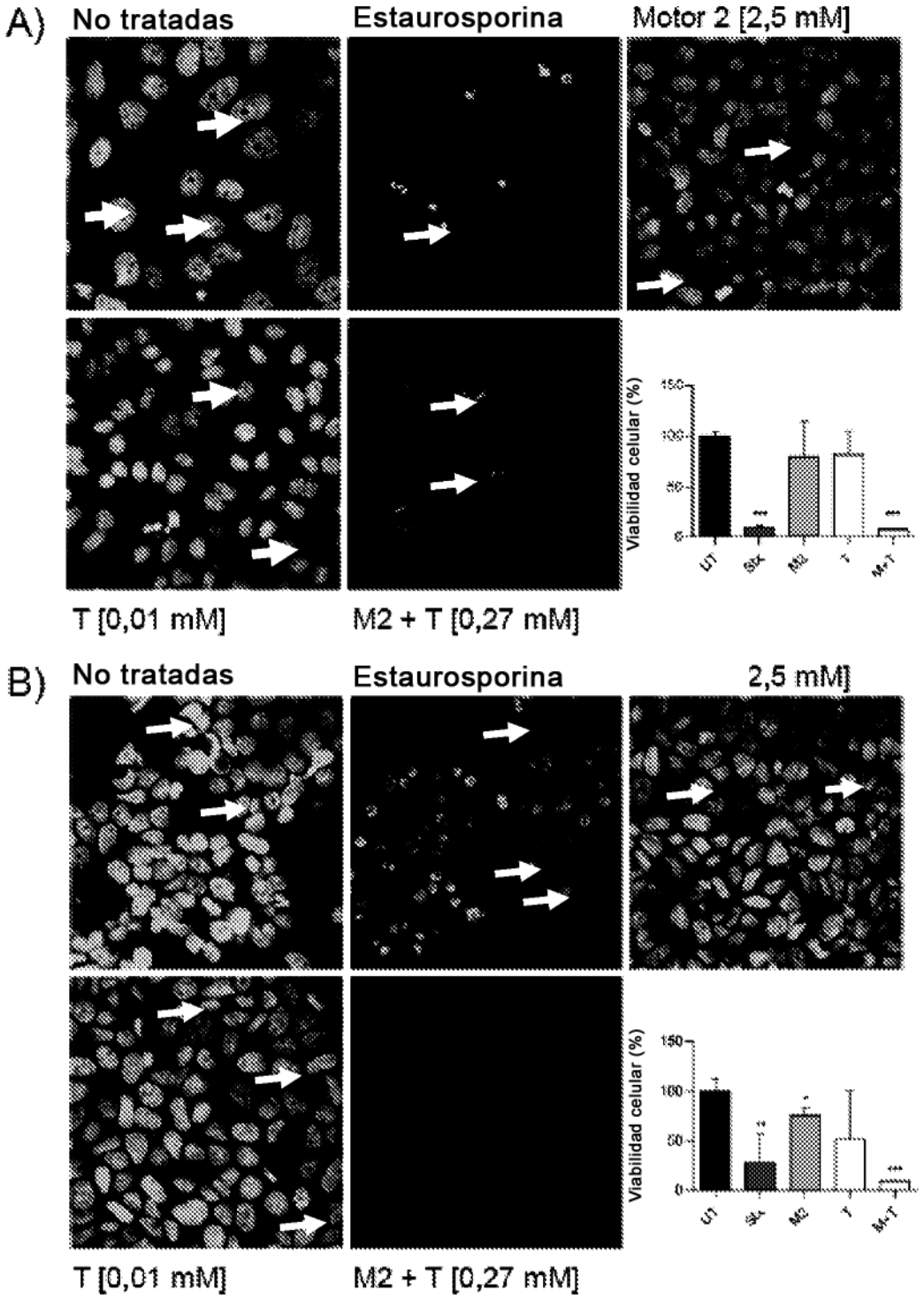

A)
No tratadas
Estaurosporina
Motor 2 [2,5 mM]
Viabilidad celular (%)
T [0,01 mM]
M2 + T [0,27 mM]
B)
No tratadas
Estaurosporina
2,5 mM]
Viabilidad celular (%)
T [0,01 mM]
M2 + T [0,27 mM]

Figura 49

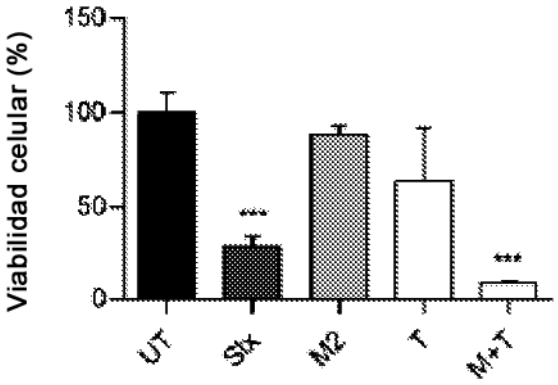


Figura 50

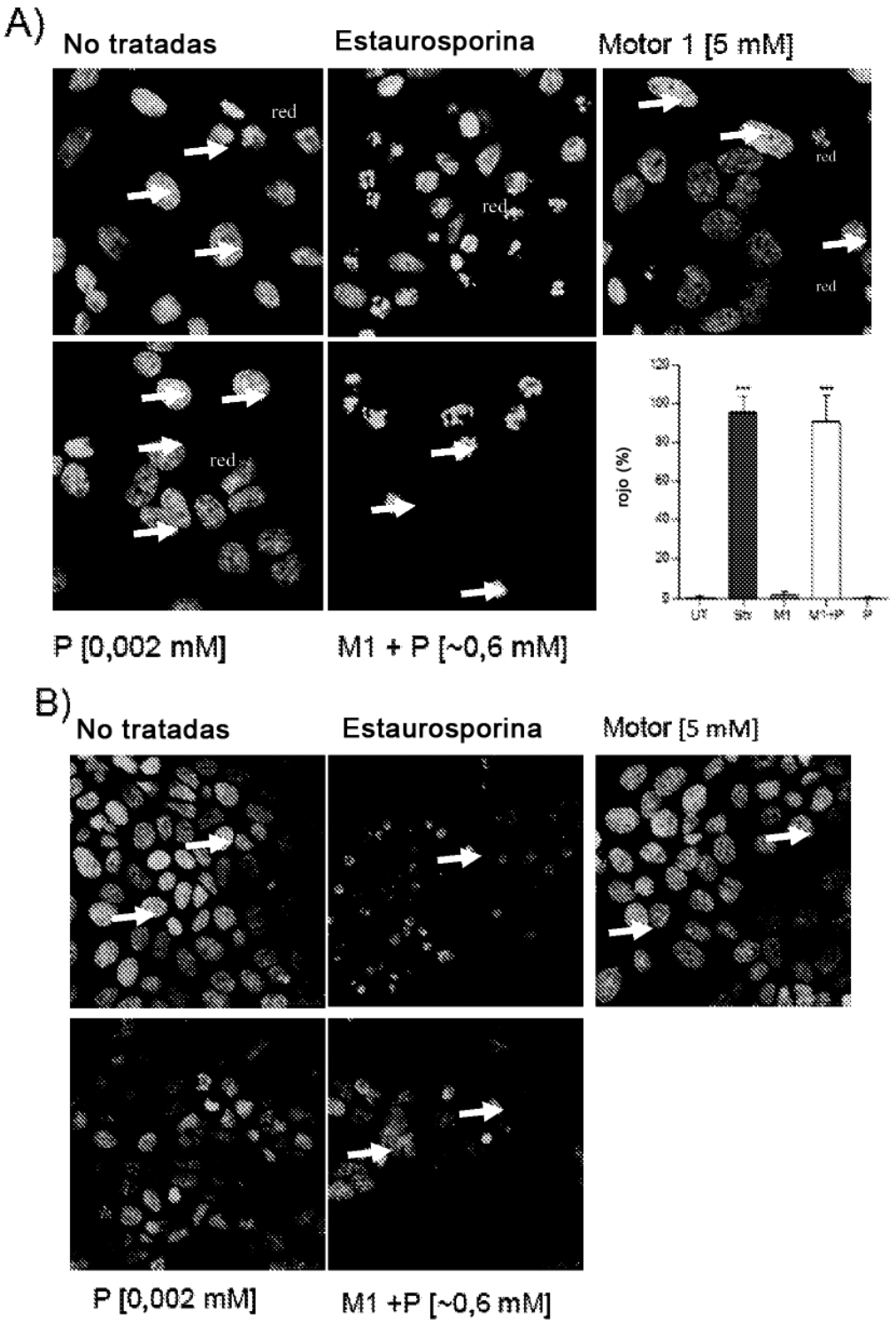

A)
No tratadas
Estaurosporina
Motor 1 [5 mM]
red
red
red
red
red
rojo (%)
P [0,002 mM]
M1 + P [~0,6 mM]
B)
No tratadas
Estaurosporina
Motor [5 mM]
P [0,002 mM]
M1 +P [~0,6 mM]

Figura 51