

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 079**

51 Int. Cl.:

C08G 73/02 (2006.01)

C08L 79/02 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2011 PCT/US2011/026106**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO11106548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2011 E 11706453 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2539389**

54 Título: **Polímeros de amina para su uso como secuestrantes de ácidos biliares**

30 Prioridad:

13.08.2010 US 373682 P

24.02.2010 US 307822 P

24.02.2010 US 307820 P

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

27.03.2018

73 Titular/es:

**RELYPSA, INC. (100.0%)
5301 Patrick Henry Drive
Santa Clara, CA 95054 US**

72 Inventor/es:

**CONNOR, ERIC;
BIYANI, KALPESH;
HECKER, SCOTT;
LEES, INEZ;
MANSKY, PAUL;
MU, YONGQI;
SALAYMEH, FELAH;
ZHANG, HONGMIN;
BERGBREITER, DAVID;
QUAKER, GRACE;
COPE, MICHAEL JAMES;
GOKA, ELIZABETH;
LEE, ANGELA;
MADSEN, DEIDRE;
SHAO, JUN y
ZHANG, XINNAN**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 661 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polímeros de amina para su uso como secuestrantes de ácidos biliares

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a polímeros de amina útiles para unir ácidos biliares en el tracto gastrointestinal de un paciente que necesita la eliminación de ácidos biliares. Estos polímeros y composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para reducir el colesterol, particularmente, lipoproteínas de alta densidad (no HDL), o más en particular, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), en pacientes que lo necesitan.

Antecedentes de la invención

El colesterol es utilizado por el cuerpo como componente estructural de las membranas celulares. Además, es un elemento básico para la producción de muchas hormonas, esteroides suprarrenales, vitamina D y ácidos biliares. Los niveles elevados de colesterol transportados en partículas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), o menos específicamente, colesterol no transportado en partículas de colesterol de alta densidad (no HDL-C) se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Se ha confirmado un vínculo directo entre el colesterol alto en sangre y la enfermedad cardiovascular (ECV) para los ensayos con estatinas y sin estatinas, consistente con una relación directa entre la disminución del LDL-C y la reducción de las ECV. Estos estudios y muchos otros han llevado a recomendaciones de las autoridades sanitarias para reducir los niveles elevados de colesterol total y LDL-C.

Los ácidos biliares son detergentes anfipáticos con propiedades de formación de micelas que se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y solubilizan lípidos para ayudar en su captación del lumen gastrointestinal. Los ácidos biliares comunes encontrados en el ser humano incluyen ácidos biliares no conjugados (por ejemplo, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido litocólico) y ácidos biliares conjugados (por ejemplo, ácido taurocólico, ácido glicocólico, ácido glicokenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurodesoxicólico, ácido glicolitocólico y ácido taurolitocólico). Después de una comida, los ácidos biliares se liberan por la vesícula biliar. Al pH del íleo, los ácidos biliares están predominantemente desprotonados y están en su forma de sal. La mayoría de los ácidos biliares se reabsorben, principalmente por transporte activo en el íleon distal, siendo la eliminación en las heces la vía principal de excreción de colesterol.

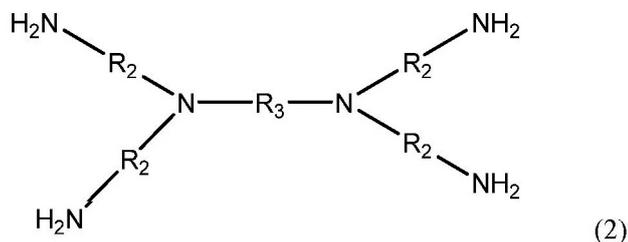
Un secuestrante de ácidos biliares puede unirse a los ácidos biliares para evitar la reabsorción de los ácidos biliares y causar que una mayor cantidad de ácidos biliares se excreten en las heces. El secuestrante reduce la cantidad de ácidos biliares reabsorbidos por el intestino y posteriormente transportados al hígado. Para compensar esta alteración en la circulación enterohepática y la consiguiente reducción de la reserva de ácidos biliares endógenos, la 7-alfa-hidroxilasa de colesterol hepática está regulada positivamente. Esto da como resultado una conversión adicional de colesterol en ácidos biliares, restaurando así la reserva de ácidos biliares. La regulación excesiva de la conversión de colesterol a ácidos biliares también implica una cascada de señalización que da como resultado la regulación positiva de los receptores LDL hepáticos y la consecuente disminución de los niveles séricos de LDL-C, entre otros efectos.

Los secuestrantes de ácidos biliares existentes no reducen la concentración sérica de LDL-colesterol lo suficiente sin requerir que el paciente tome grandes cantidades del secuestrante u otro fármaco que se combine con el secuestrante (por ejemplo, estatinas). Estos reducen el cumplimiento y la tolerancia del paciente. Por lo tanto, se necesitan secuestrantes de ácidos biliares capaces de eliminar más eficazmente las sales biliares del tracto gastrointestinal con dosis iguales o menores.

Resumen de la invención

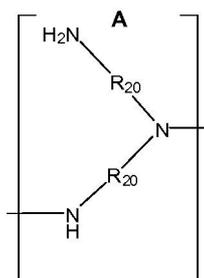
50

La presente invención se refiere a un polímero de amina que comprende unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de amina y un monómero de reticulación, en el que el monómero de amina es una amina de fórmula 2 que tiene la estructura:



en el que cada R_2 es independientemente alquileno C_2 a C_8 o alquileno C_2 a C_8 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno está sustituido por al menos un grupo funcional amida, y R_3 es alquileno C_2 a C_{12} , arileno, diformilheterociclo, o alquileno C_2 a C_8 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno está sustituido por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo; y

el monómero de reticulación es guanidina, una sal de guanidinio, un compuesto que tiene la fórmula $X-R_1-X$, o una combinación de los mismos, en el que cada X es independientemente un grupo saliente, R_1 es alquileno C_8 a C_{16} o alquileno C_5 a C_{50} en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo, o uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno está sustituido por hidroxilo; y



en el que al menos uno de R_1 o R_3 es un grupo hidrófobo que tiene un log P calculado (c Log P) superior a 4.

El polímero de amina de la invención es eficaz para unir y eliminar sales biliares del tracto gastrointestinal.

Otro aspecto en el que el polímero de amina de la invención es eficaz para unir y eliminar las sales biliares del tracto gastrointestinal es un polímero de amina que comprende las unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de amina que tiene seis, siete u ocho sitios de reacción posibles y un monómero de reticulación que tiene dos o tres posibles sitios de reacción, en el que la relación molar del monómero de amina al monómero de reticulación está en el intervalo de 1: 3 a aproximadamente 1: 1, y en el que: el polímero se une al fosfato *in vitro* en una cantidad de menos de 0,3 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando un ensayo B; y el polímero se une a los ácidos biliares con una capacidad *in vitro* superior a aproximadamente 3 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando un ensayo B.

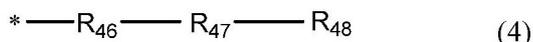
Aún otro aspecto en el que el polímero de amina de la invención es eficaz para unir y eliminar las sales biliares del tracto gastrointestinal es un polímero de amina que comprende unidades de polímero que tienen nodos de carga positiva separados por segmentos alifáticos, en el que los nodos de carga positiva tienen una densidad de carga de al menos 19,0 mEq/g y un peso molecular de al menos 200,0 g/mol y al menos un segmento alifático está unido a cada nodo de carga positiva, el al menos un segmento alifático que tiene un log P calculado (c Log P) superior a 4 y en el que cada uno de los nodos de carga positiva no contiene un segmento alifático que tiene un log P calculado (c Log P) superior a 4

Un aspecto adicional en el que el polímero de amina de la invención es eficaz para unir y eliminar sales biliares del tracto gastrointestinal es un polímero de amina que comprende unidades del polímero que tienen nodos de carga positiva separados por segmentos alifáticos, en el que los nodos de carga positiva tienen una densidad de carga superior a 17,3 mEq/g y la estructura de fórmula A

cada R_{20} es independientemente alquileno C_3 a C_8 o alquileno C_3 a C_8 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del

grupo alquileo está sustituido por un grupo funcional amida; y en el que al menos un segmento alifático está unido a cada nodo de carga positiva, cada segmento alifático que tiene un log P calculado (c Log P) superior a 4.

- Un aspecto adicional en el que el polímero de amina de la invención es eficaz para unir y eliminar las sales biliares del tracto gastrointestinal se refiere a un polímero de amina que comprende unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero amínico de fórmula 2 y un monómero de reticulación, en el que cada R₂ es independientemente alquileo C₂ a C₈ o alquileo C₂ a C₈ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileo está sustituido por un grupo funcional amida; y R₃ es alquileo C₂ a C₁₂, arileno, diformilheterociclo, o alquileo C₂ a C₁₂ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileo están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo; y una porción de los átomos de nitrógeno del polímero de amina están sustituidos por un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, oxoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, guanidino, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio) alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-arilalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoalquilo C_m, m-(alquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(alquilheterociclo) alquilo C_m, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxoalquilo C_m, m-(x-aminoalquilo C_x) heterocicloalquilo C_m, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m, m-(arilalquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(alquiltio) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-aminoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-amino-x-oxoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-carboxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-hidroxi-alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-((x-1)-hidroxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-mercaptoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-trialquilamonioalquil C_x) heterocicloalquilo C_m, m-(x-(2-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(3-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(4-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, un ligando de fórmula 4



- o una combinación de los mismos, en la que R₄₆ es alquileo C₆ a C₁₆, R₄₇ es 1,y-bis (1-metilpiperidin-4-il) alquileo C_y, R₄₈ es alquilo C₆ a C₁₆, m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

Otro aspecto más es un polímero de amina útil como secuestrante de ácidos biliares, en el que, en una solución tampón a 37 °C que contiene menos de 2,6 mM de ácido taurocólico, el polímero de amina se une más al ácido que el sevelamer y en una solución tampón a 37 °C que contiene más de 5,0 mM de ácido taurocólico, el polímero de amina se une a más ácido al biliar que el colesevelam.

Otros objetos y características serán en parte evidentes y en parte se señalarán a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es un gráfico de la concentración de ácido taurocólico libre frente a la concentración de ácido taurocólico unido para varios aglutinantes de ácidos biliares a concentraciones de ácido taurocólico de hasta 20 mM.

La Figura 1B es el mismo gráfico que la Figura 1A a concentraciones de ácido taurocólico de hasta 5 mM.

La Figura 2A es un gráfico de la concentración de ácido glicodesoxicólico no unido frente a la concentración de ácido taurocólico unido para diversos aglutinantes de ácidos biliares a concentraciones de ácido glicodesoxicólico de hasta 20 mM.

La Figura 2B es el mismo gráfico que la Figura 2A a concentraciones de ácido glicodesoxicólico de hasta 5 mM.

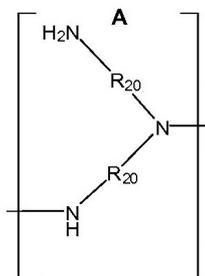
Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención es un polímero de amina útil para unir sales biliares, composiciones farmacéuticas que comprenden el polímero de amina y el uso del polímero de amina de la invención que es eficaz para unir y eliminar sales biliares del tracto gastrointestinal en el tratamiento de la hipercolesterolemia, la diabetes u otras afecciones que podrían beneficiarse del secuestro de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal y/o la excreción fecal

aumentada de ácidos biliares y/o metabolitos de ácidos biliares, administrando el polímero de amina a un sujeto animal que lo necesite. Los polímeros de amina exhiben una afinidad y/o capacidad mayores para unirse a las sales biliares y/o su retención en comparación con los secuestrantes de ácidos biliares comerciales. Los polímeros tienen una combinación de enlaces de hidrógeno y propiedades electrostáticas, átomos de nitrógeno cargados, hidrofobicidad y/o arquitectura de polímero para proporcionar una afinidad y/o capacidad mayores por las sales biliares. Los términos "ácido biliar" y "sal biliar" se usan indistintamente en este documento y los expertos en la técnica comprenderán que un ácido biliar estará presente en forma de sal y, en menor medida, en la forma protonada en el tracto gastrointestinal.

- 5
- 10 Además, el polímero de amina comprende unidades del polímero que tienen nodos de carga positiva separados por segmentos alifáticos. Los nodos de carga positiva tienen una densidad de carga de al menos 19,0 mEq/g y un peso molecular de al menos 200,0 g/mol y al menos un segmento alifático está unido a cada nodo de carga positiva, al menos un segmento alifático que tiene un log P calculado (c Log P) superior a 4 y en el que cada uno de los nodos de carga positiva no contiene un segmento alifático que tiene un log P calculado (c Log P) superior a 4.

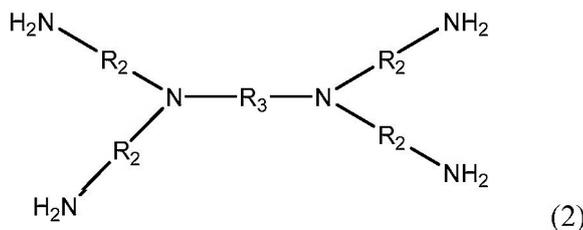
- 15 En algunos casos, el polímero de amina comprende unidades del polímero que tienen nodos de carga positiva separados por segmentos alifáticos, en los que los nodos de carga positiva tienen una densidad de carga superior a 17,3 mEq/g y la estructura de fórmula A



20

en la que cada R_{20} es independientemente alquileo C_3 a C_8 o alquileo C_3 a C_8 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileo están sustituidos por un grupo funcional amida; y en el que al menos un segmento alifático está unido a cada nodo de carga positiva, cada segmento alifático que tiene un log P (c Log P) superior a 4. Los segmentos alifáticos que separan los nodos de carga positiva pueden ser un alquileo C_8 a C_{16} , o alquileo C_8 a C_{50} en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileo están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo. Para algunos de los polímeros, el polímero se une al fosfato *in vitro* en una cantidad de menos de 0,3 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando un ensayo B; y el polímero se une a los ácidos biliares con una capacidad *in vitro* superior a aproximadamente 3 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando el ensayo B. En algunos casos, el polímero se une al fosfato *in vitro* en una cantidad de menos de 0,2 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando el ensayo B. Además, en algunos de los polímeros, cada uno de los nodos de carga positiva no contiene un segmento alifático que tenga un log P calculado (c Log P) superior a 4.

- 35 Un polímero de amina también puede comprender unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de amina y un monómero de reticulación, en el que el monómero de amina es una amina de fórmula 2 que tiene la estructura:



40

en la que cada R_2 es independientemente alquileo C_2 a C_8 o alquileo C_2 a C_8 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileo están sustituidos por al menos un grupo funcional amida, y R_3 es alquileo C_2 a C_{12} , arileno,

diformilheterociclo, o alquileno C₂ a C₈ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo; y el monómero de reticulación es guanidina, una sal de guanidinio, un compuesto que tiene la fórmula X-R₁-X, o una combinación de los mismos, en el que cada X es independientemente un grupo saliente, R₁ es alquileno C₈ a C₁₆, o alquileno C₅ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por una amida, un carbonilo, un éter, un éster, un cicloalquilo, un arilo, o un grupo funcional heterociclo, o uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por el polímero de amina de la invención que es eficaz para unir y eliminar las sales biliares del tracto gastrointestinal. En algunos casos, R₁ es alquileno C₈ a C₁₆, o alquileno C₅ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo.

Algunos de los polímeros de amina descritos en este documento anteriormente se derivan de un monómero de amina que es una amina de fórmula 2 en la que cada R₂ es independientemente alquileno C₂ a C₈ o alquileno C₂ a C₈ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, y R₃ es alquileno C₂ a C₁₂, arileno, diformilheterociclo, o alquileno C₂ a C₈ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo. En algunos casos, el monómero de reticulación usado en la obtención de los polímeros es guanidina, una sal de guanidinio, un compuesto que tiene la fórmula X-R₁-X, o una combinación de los mismos, en el que cada X es independientemente un grupo saliente, R₁ es alquileno C₈ a C₁₆, dimetilbifenilo o alquileno C₂ a C₅₀ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno está sustituido por un grupo funcional fenilo, piperidinio o imidazolio. En algunos casos, R₁ es alquileno C₈ a C₁₆, dimetilbifenilo, o alquileno C₂ a C₅₀ en el que uno o dos de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por grupos funcionales de uno o dos de fenilo, piperidinio o imidazolio.

Otros de los polímeros de amina descritos en este documento se derivan de la polimerización de una amina de fórmula 2 en la que cada R₂ es independientemente alquileno C₂ a C₈ o alquileno C₂ a C₈ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno está sustituido por un grupo funcional amida, y R₃ es alquileno C₈ a C₁₆, arileno, diformilheterociclo, o alquileno C₈ a C₁₆ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo; y un monómero de reticulación que es un compuesto que tiene la fórmula X-R₁-X, en el que cada X es independientemente un grupo saliente, R₁ es alquileno C₂ a C₆ o alquileno C₂ a C₆ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo, o uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por hidroxilo.

Los polímeros de amina derivados de un monómero de amina de Fórmula 2 pueden tener un R₃ de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, decileno, undecileno, dodecileno, 3,3'-(1H-imidazol-3-ilo-1,3-diil) dipropilo, 1,4-fenilendimetilo, 1,6-dioxohexano-1,6-diilo o 2,6-diformilpiridina. Además, en algunos polímeros de amina derivados de un monómero de amina de Fórmula 2, R₃ es alquileno C₃ a C₁₂; particularmente, R₃ es butileno; también R₃ puede ser decileno o dodecileno. Además, para polímeros de amina derivados de un monómero de amina de Fórmula 2, cada R₂ puede ser independientemente alquileno C₂ a C₆; cada R₂ puede ser independientemente alquileno C₂ a C₄; particularmente, cada R₂ puede ser propileno.

Muchos de los polímeros de amina descritos en la presente memoria pueden experimentar una reacción de polimerización posterior, que comprende la reacción del polímero de amina con al menos un monómero de reticulación o un ligando adicionales. Cuando los polímeros de amina experimentan dicha reacción de polimerización posterior con dos monómeros de reticulación, la reacción puede proceder tanto con los monómeros de reticulación presentes (por ejemplo, usando monómeros de reticulación con diferentes tasas de reactividad) o el monómero amino puede reaccionar con un monómero de reticulación y a continuación reaccionar con el segundo monómero de reticulación (por ejemplo, los monómeros de reticulación se añaden secuencialmente al reactor o el polímero se recupera antes de la reacción con el segundo monómero de reticulación). Estas reacciones con dos o más monómeros de reticulación diferentes pueden proporcionar un rendimiento mejorado o características físicas mejoradas.

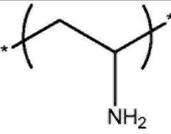
Además, el monómero de amina es distinto de un dendrímero en el que un dendrímero tiene una estructura fractal hiperramificada que emana de un núcleo central y consiste en un gran número de grupos terminales con un crecimiento geométrico definido (Peppas et al., "Dendrimers and star polymers for pharmaceutical and medical applications", *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 20:143-144 (1993)).

En algunos de los polímeros de amina, el monómero de reticulación es guanidina, un compuesto que tiene la fórmula X-R₁-X en la que R₁ es alquileno C₈ a C₁₆, o una combinación de los mismos, y el polímero comprende un comonómero, siendo el comonómero alcanano C_{m-1},m-diildiamina, alquilendicicloalcanamina, (m-aminoalquilo C_m)

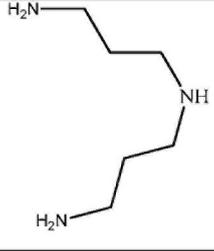
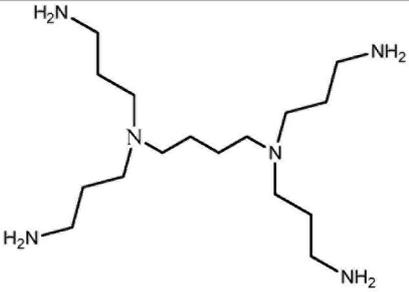
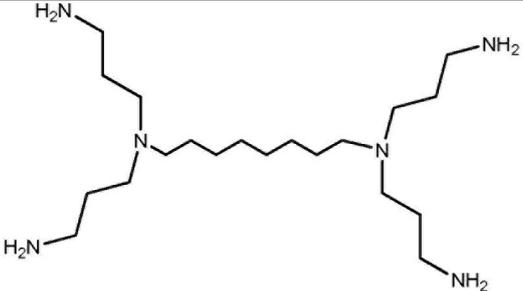
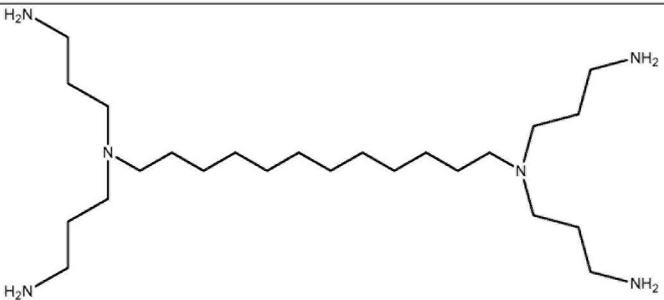
- heterociclo, 3-(m-aminoalquilo C_m)-1H-imidazol-3-io, o una combinación de los mismos, en el que m es un número entero de 2 a 16, y cada X es independientemente un grupo saliente, tal como hexano-1,6-diildiamina, heptano-1,7-diilamina, octano-1,8-diildiamina, nonano-1,9-diilamina, decano-1,10-diildiamina, undecano-1,11-diilamina, dodecano-1,12-diildiamina, 4,4'-metilendiciclohexanamina, 3-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-io, o una combinación de los mismos. En algunos de los polímeros de amina, R_1 es alquileo C_8 a C_{14} ; particularmente, R_1 es decileno o dodecileno. En otros polímeros de amina, R_1 es alquileo C_2 a C_6 o alquileo C_2 a C_6 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileo están sustituidos por hidroxilo; particularmente, R_1 es $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, y el polímero comprende el comonómero.
- 10 En los polímeros de amina en el que el monómero de reticulación es $X-R_1-X$, X es halo, epoxi, diaziridino, mesilato, sulfato, fosfato, aldehído, cetona, o una combinación de los mismos. Los grupos salientes son bien conocidos y se pueden seleccionar entre los conocidos en la técnica, tales como los de Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (VCH1989), por ejemplo, p. 397 et seq.
- 15 Los polímeros de amina pueden comprender un comonómero, el comonómero es alcano C_m-1,m -diildiamina, alquilendicicloalcanamina, (m-aminoalquilo C_m) heterociclo, 3-(m-aminoalquilo C_m)-1H-imidazol-3-io, o una combinación de los mismos, en el que m es un número entero de 2 a 16, y cada X es independientemente un grupo saliente.
- 20 Las diversas realizaciones reflejan que el polímero de amina tiene nodos de carga positiva separados por segmentos alifáticos. Los segmentos alifáticos son preferentemente hidrófobos. La hidrofobicidad se combina con suficiente carga positiva para una afinidad y retención eficiente y efectiva de las sales biliares. La combinación proporciona una mejora inesperada en la afinidad de unión a ácidos biliares, capacidad de unión, retención y eliminación en comparación con (i) aglutinantes de ácidos biliares convencionales que tienen agentes de reticulación hidrófilos que evitan el colapso de la red del polímero debido a la absorción de elementos hidrófobos, tales como ácidos biliares y ácidos grasos presentes en el tracto gastrointestinal y (ii) aglutinantes de ácidos biliares convencionales con densidad de carga insuficiente en proximidad a los elementos hidrófobos. En diversas realizaciones, un nodo de carga positiva generalmente es una colección de tres o más átomos de nitrógeno que se define por una combinación apropiada de densidad de carga, peso molecular y/o estructura. La densidad de carga de un nodo generalmente es superior a 16,5 mEq/g, superior a 17,3 mEq/g, superior a 19 mEq/g, y aún más específicamente superior a 22 mEq/g. La densidad de carga se calcula de acuerdo con las fórmulas conocidas por los expertos en la técnica, suponiendo un grado de ionización del 100 % de los átomos de nitrógeno para los fines del cálculo. La fórmula utilizada en este documento es que la densidad de carga en unidades mEq/g es igual al número de átomos de nitrógeno en el nodo multiplicado por uno sobre el peso molecular del nodo multiplicado por mil o $(n.^{\circ} \text{ de átomos de N}) \times (1/\text{molecular peso}) \times (1000)$. El peso de la fórmula del nodo de carga positiva se calcula para la amina neutra añadiendo átomos de hidrógeno a cada átomo de nitrógeno del nodo hasta que cada átomo de nitrógeno tenga tres enlaces. Los nodos de carga positiva pueden tener un peso molecular superior a 50 mol/g, superior a 100 mol/g, superior a 125 mol/g o superior a 200 mol/g. Por ejemplo, la densidad de carga y el peso molecular para varios nodos se detallan en la Tabla 1.

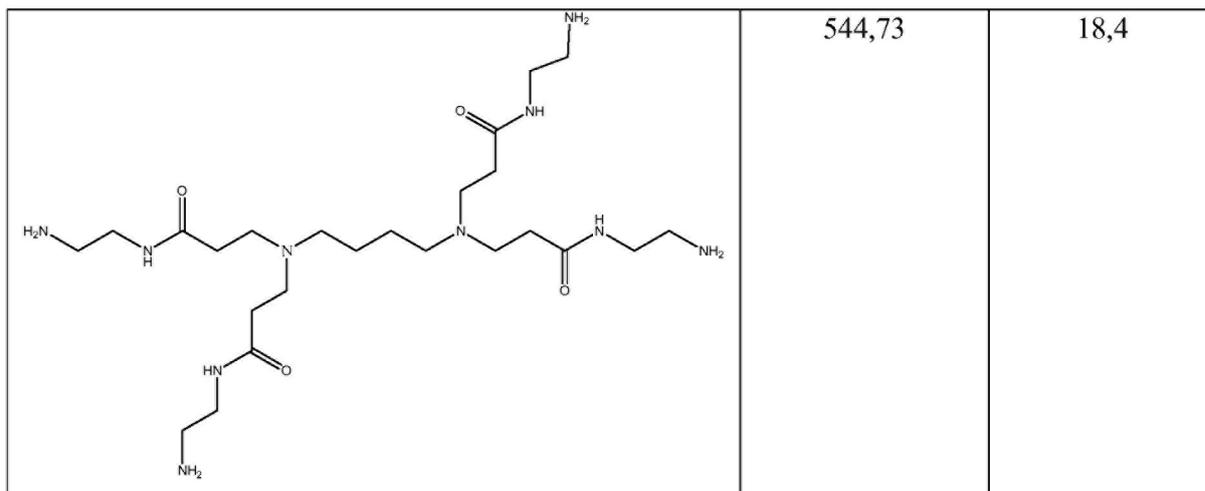
Tabla 1

Densidad de carga y peso molecular de los nodos seleccionados

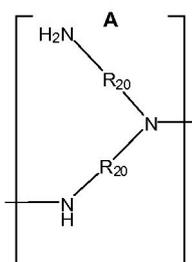
Nodo	Peso molecular	Densidad de carga (mEq/g)
	43,07	23

45

 <p>Chemical structure of N,N'-bis(3-aminopropyl)ethane-1,2-diamine, showing two 3-aminopropyl chains attached to a central ethane-1,2-diamine core.</p>	<p>131,22</p>	<p>22,9</p>
 <p>Chemical structure of 1,6-hexanediamine, showing a straight chain of six carbon atoms with primary amine groups at each end.</p>	<p>116,20</p>	<p>17,2</p>
 <p>Chemical structure of N,N'-bis(3-aminopropyl)propane-1,2-diamine, showing two 3-aminopropyl chains attached to a central propane-1,2-diamine core.</p>	<p>316,53</p>	<p>19,0</p>
 <p>Chemical structure of N,N'-bis(3-aminopropyl)hexane-1,2-diamine, showing two 3-aminopropyl chains attached to a central hexane-1,2-diamine core.</p>	<p>372,64</p>	<p>16,1</p>
 <p>Chemical structure of N,N'-bis(3-aminopropyl)undecane-1,2-diamine, showing two 3-aminopropyl chains attached to a central undecane-1,2-diamine core.</p>	<p>428,74</p>	<p>14,0</p>



Un nodo de carga positiva preferentemente tiene la estructura de fórmula A

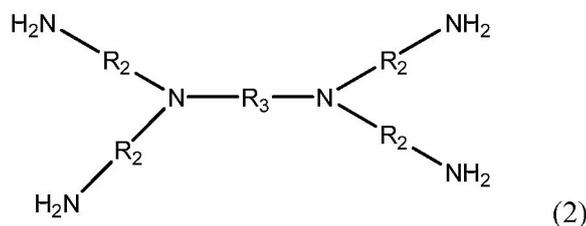


5

en la que cada R₂₀ es independientemente alquileno C₃ a C₈ o alquileno C₃ a C₈ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida.

10 En algunas realizaciones, los nodos de carga positiva están separados por segmentos alifáticos hidrófobos. La hidrofobicidad de un segmento alifático se expresa mediante el log P calculado, como se analiza en este documento.

El polímero de amina también puede comprender unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de amina de fórmula 2 y un monómero de reticulación, en el que el monómero de amina de fórmula 2 tiene la estructura:



en la que cada R₂ es independientemente alquileno C₂ a C₈ o alquileno C₂ a C₈ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida; y R₃ es alquileno C₂ a C₁₂, arileno, diformilheterociclo, o alquileno C₂ a C₁₂ en el que uno o más de los grupos -CH₂ del grupo alquileno están sustituidos por un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo; y una porción de los átomos de nitrógeno del polímero de amina están sustituidos por un ligando seleccionado entre aminoalquilo, arilo, arilalquilo, oxoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, guanidino, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio) alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-3-metil-

1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-arilalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoalquilo C_m, m-
 5 (alquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(alquilheterociclo) alquilo C_m, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxoalquilo C_m, m-(x-aminoalquilo C_x) heterocicloalquilo C_m, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m, m-(arilalquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(alquiltio) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-aminoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-amino-x-oxoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-carboxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-hidroxi-alquilamino C_x)-m-
 10 oxoalquilo C_m, m-((x-1)-hidroxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-mercaptoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-trialquilamonioalquil C_x) heterocicloalquilo C_m, m-(x-(2-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(3-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(4-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, un ligando de fórmula 4



15

o una combinación de los mismos, en la que R₄₆ es alquileo C₆ a C₁₆, R₄₇ es 1,y-bis (1-metilpiperidin-4-il) alquileo C_y, R₄₈ es alquilo C₆ a C₁₆, m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

20

Los polímeros de amina descritos en la presente memoria también pueden tener una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina sustituidos por un ligando después de la polimerización de alquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, oxoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo, guanidino, heterociclo, heterocicloalquilo, (trialquilamonio) alquilo, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, 2-
 25 (amino protegido)-3-metil-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-arilalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(aril)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoalquilo C_m, m-(alquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(alquilheterociclo) alquilo C_m, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, m-amino-2-(protegido amino)-1,m-dioxoalquilo C_m, m-(x-aminoalquilo C_x) heterocicloalquilo C_m, (m-1)-amino-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m, m-(arilalquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(alquiltio) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-aminoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-amino-x-oxoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-carboxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(heterocicloalquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-hidroxi-alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-((x-1)-hidroxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-mercaptoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-trialquilamonioalquilo C_x) heterocicloalquilo C_m, m-(x-(2-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(3-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-(4-(alcoxi) benzamido) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, un ligando de fórmula 4

40

o una combinación de los mismos, en la que R₄₆ es alquileo C₆ a C₁₆, R₄₇ es 1, y-bis (1-metilpiperidin-4-il) alquileo C_y, R₄₈ es alquilo C₆ a C₁₆, m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y es un número entero de 1 a 14, y z es un número entero de 1 a 16.

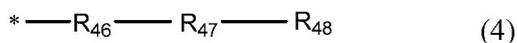
45 En algunas realizaciones, el ligando es arilalquilo seleccionado entre naftalen-2-ilalquilo o naftalen-1-ilalquilo; heterocicloalquilo seleccionado entre m-(1-metilpirrolidinio-1-il) alquilo C_m, m-(2-(1H-indol-3-il) etilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(2-metil-tiazol-3-io-3-il) alquilo C_m, m-(benzo[d]tiazol-3-io-3-il) alquilo C_m, m-(piridinio-1-il) alquilo C_m, m-(tetrahydro-1 H-tiofenio-1-ilo) alquilo C_m, z-(1,2-dialquil-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_z, m-(2,3-dialquil-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m, z-(1-alquil-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_z, m-(3-alquil-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m, o z-
 50 (tiazol-3-io-3-il) alquilo C_z; 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m seleccionado entre 2-(amino protegido)-m-(1H-indol-3-il)-1-oxoalquilo C_m o 2-(protegido amino)-m-(1H-imidazol-4-il)-1-oxoalquilo C_m; 2-(amino protegido)-1-oxo-m-fenilalquilo C_m; 2-(amino protegido)-m-(hidroxifenil)-1-oxoalquilo C_m; m-(alquilheterociclo) alquilo C_m seleccionado entre m-(3-alquil-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m, m-(1-alquil-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_m, m-(1-alquil-2-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_m, o m-(3-alquil-2-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m; m-(x-aminoalquilo C_x) heterocicloalquilo C_m seleccionado entre m-(3-(x-aminoalquil C_x)-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m o m-(1-(x-aminoalquil C_x)-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_m; (m-1)-amino-m-(1H-indol-2-il)-1-oxoalquilo C_m; m-(arilalquilamino)-m-oxoalquilo C_m seleccionado entre m-(hidroxifenalquilamino)-m-oxoalquilo C_m o m-(fenalquilamino)-m-oxoalquilo C_m; m-(x-(heterociclo) alquilo C_x) heterocicloalquilo C_m seleccionado entre m-(1-(x-(1-

55

metil-1H-imidazol-3-io-3-il) alquil C_x)-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_m, m-(1-(x-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_x)-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_m, m-(3-(x-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_x)-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m, o m-(3-(x-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) alquil C_x)-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m; m-(x-(1H-imidazol-4-il) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m; o m-(x-trialquilamonioalquilo C_x) heterocicloalquilo C_m seleccionado entre m-(3-(x-trialquilamonio) alquil C_x)-1H-imidazol-3-io-1-il) alquilo C_m o m-(1-(x-trialquilamonio) alquil C_x)-1H-imidazol-3-io-3-il) alquilo C_m en el que m es un número entero de 3 a 12, x es un número entero de 1 a 12, y z es un número entero de 1 a 16.

En algunos casos, el ligando se deriva de un aminoácido. Dichos ligandos incluyen, pero no se limitan a, 2-(amino protegido)-m-(heterociclo)-1-oxoalquilo C_m, m-amino-2-(amino protegido)-1,m-dioxoalquilo C_m, m-amino-2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(alquiltio)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(hidroxifenil)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-1-oxo-m-fenilalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-(1H-imidazol-4-il)-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-carboxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-3-metil-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-4-metil-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-mercapto-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-(m-1)-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-hidroxi-1-oxoalquilo C_m, 2-(amino protegido)-m-guanidino-1-oxoalquilo C_m, m-(x-(alquiltio) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(hidroxifenilalquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-oxo-m-(fenalquilamino) alquilo C_m, m-(x-(1H-imidazol-4-il) alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-carboxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(alquilamino)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-mercaptoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-((x-1)-hidroxialquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-hidroxi-alquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, m-(x-aminoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, o m-(x-amino-x-oxoalquilamino C_x)-m-oxoalquilo C_m, en el que m es un número entero de 3 a 12, y x es un número entero de 1 a 12.

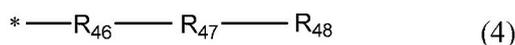
Algunos de los polímeros de amina descritos en la presente memoria tienen una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina sustituido por un ligando de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropilo, 5-(2-(4-(noniloxi) benzamido) etilamino)-5-oxopentilo, (4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 10-(piridinio-1-il) decilo, 2-(1H-indol-3-ilo) etilo, 5-(2-(1H-indol-3-il) etilamino)-5-oxopentilo, 2-amino-3-(1H-indol-2-il)-1-oxopropilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 3-(tiazol-3-io-3-il) propilo, 3-aminopropilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-fenilpropilo, 3-(trimetilamonio) propilo, 3-(1-metilpirrolidinio-1-il) propilo, 3-(2-metiltiazol-3-il-3-il) propilo, 3-(benzo[d]tiazol-3-il-3-il) propilo, 3-(tetrahydro-1H-tiofenio-1-il) propilo, 3-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 3-(1-metil-1H-imidazol-3-il-3-il) propilo, 3-(3-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-il-1-il) propilo, 3-(1-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(3-(5-trimetilamonio) pentil)-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 3-(1-(5-trimetilamonio) pentil)-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(3-decil-1H-imidazol-3-il-1-il) propilo, 3-(1-decil-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(3-(9-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) nonil)-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 3-(1-(9-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) nonil)-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(1-(9-(3-metil-1H-imidazol-3-il-1-il) nonil)-1H-imidazol-3-il-3-il) propilo, 3-(3-(9)-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) nonil)-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 4-(3-decil-1H-imidazol-3-io-1-il) butilo, 4-(1-decil-1H-imidazol-3-io-3-il) butilo, 10-(1-decil-2-metil-1H-imidazol-3-io-3-ilo) decilo, 10-(3-decil-2-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 10-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 10-(1-butyl-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(3-butyl-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 10-(piridinio-1-il) decilo, 10-(1-metilpirrolidinio-1-il) decilo, naftalen-2-ilmetilo, naftalen-1-ilmetilo, 4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1,4-dioxobutilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-oxoetilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutilo, 5-(3-(metiltio) propilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropilo, 5-(4-hidroxifenetilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-oxo-3-fenilpropilo, 5-oxo-5-(fenetilamino) pentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropilo, 5-(2-(1H-imidazol-4-il) etilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butilo) butoxicarbonilamino)-3-carboxi-1-oxopropilo, 5-(2-carboxietil-amino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-1-oxobutilo, 5-(isobutilamino)-5-oxopentilo, (3R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-1-oxopentilo, (R)-5-(2-metilbutilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-mercapto-1-oxopropilo, 5-(2-mercaptoetilamino)-5-oxopentilo, (3R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1-oxobutilo, (R)-5-(2-hidroxi-propilamino)-5-oxopentilo, 6-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-oxohexilo, 5-(5-aminopentilamino)-5-oxopentilo, 5-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1,5-dioxopentilo, 5-(4-amino-4-oxobutilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-guanidino-1-oxopentilo, 5-(4-guanidinobutilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1-oxopropilo, 5-(2-hidroxi-etilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-1-oxopentilo, 5-(isopentilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxi-1-oxobutilo, 5-(3-carboxi-propilamino)-5-oxopentilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-oxopropilo, 5-(etilamino)-5-oxopentilo, un ligando de fórmula 4



o una combinación de los mismos, en la que R₄₆ es decileno, R₄₇ es 1,3-bis (1-metilpiperidin-4-il) propano, y R₄₈ es

decilo.

Algunos de los polímeros de amina descritos en la presente memoria tienen una parte de los átomos de nitrógeno del polímero de amina sustituido por un ligando de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropilo, 5-(2-
 5 (4-(noniloxi) benzamido) etilamino)-5-oxopentilo, (4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 10-(piridinio-1-il) decilo, 2-(1H-indol-3-
 ilo) etilo, 5-(2-(1H-indol-3-il) etilamino)-5-oxopentilo, 2-amino-3-(1H-indol-2-il)-1-oxopropilo, 3-(1,2-dimetil-1H-
 imidazol-3-io-3-il) propilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 3-
 (tiazol-3-io-3-il) propilo, 3-aminopropilo, 3-ciclohexilpropilo, 3-fenilpropilo, 3-(trimetilamonio) propilo, 3-(1-
 metilpirrolidinio-1-il) propilo, 3-(2-metiltiazol-3-il-3-il) propilo, 3-(benzo[d]tiazol-3-il-3-il) propilo, 3-(tetrahidro-1H-
 10 tiofenio-1-il) propilo, 3-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 3-(1-metil-1H-imidazol-3-il-3-il) propilo, 3-(3-(3-
 aminopropil)-1H-imidazol-3-il-1-il) propilo, 3-(1-(3-aminopropil)-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(3-(5-trimetilamonio)
 pentil)-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 3-(1-(5-trimetilamonio) pentil)-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(3-decil-1H-
 imidazol-3-il-1-il) propilo, 3-(1-decil-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(3-(9-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) nonil)-1H-
 imidazol-3-io-1-il) propilo, 3-(1-(9-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) nonil)-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo, 3-(1-(9-(3-metil-
 15 1H-imidazol-3-il-1-il) nonil)-1H-imidazol-3-il-3-il) propilo, 3-(3-(9)-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) nonil)-1H-imidazol-3-
 io-1-il) propilo, 4-(3-decil-1H-imidazol-3-io-1-il) butilo, 4-(1-decil-1H-imidazol-3-io-3-il) butilo, 10-(1-decil-2-metil-1H-
 imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(3-decil-2-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-io-3-il) propilo,
 3-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io-1-il) propilo, 10-(2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 10-(1,2-dimetil-1H-imidazol-3-
 io-3-il) decilo, 10-(1-metil-1H-imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(3-metil-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 10-(1-butyl-1H-
 20 imidazol-3-io-3-il) decilo, 10-(3-butyl-1H-imidazol-3-io-1-il) decilo, 10-(piridinio-1-il) decilo, 10-(1-metilpirrolidinio-1-il)
 decilo, naftalen-2-ilmetilo, naftalen-1-ilmetilo, un ligando de fórmula 4



25 o una combinación de los mismos, en la que R_{46} es decileno, R_{47} es 1,3-bis (1-metilpiperidin-4-il) propano, y R_{48} es decilo.

En los ligandos anteriores que tienen grupos amino protegidos, el grupo protector es independientemente -
 C(O)OR₄₉, -C(O)R₅₀, en la que R_{49} es alquilo o arilo, y R_{50} es amino, hidrógeno, alquilo o haloalquilo. Los grupos
 30 protectores son bien conocidos en la técnica, y se pueden usar los conocidos en la técnica.

Los polímeros de amina que tienen una porción de los átomos de nitrógeno del polímero de amina sustituido por un
 ligando pueden tener de aproximadamente 5 % molar a aproximadamente 60 % molar de ligando basado en los
 moles de monómero de amina, de aproximadamente 5 % molar a aproximadamente 50 % molar de ligando basado
 35 en los moles de monómero de amina, o de aproximadamente 10 % molar a aproximadamente 30 % molar de ligando
 basado en los moles de monómero de amina.

La relación de aminas primarias, secundarias y terciarias puede calcularse suponiendo una reacción completa entre
 el monómero de amina y el monómero de reticulación y comparando el número de moles del monómero de amina y
 40 el monómero de reticulación junto con el número de sitios de reacción posibles en el monómero de reticulación. Por
 ejemplo, cuando el polímero de amina es N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (BTA), la amina
 tiene dos aminas terciarias y cuatro aminas primarias antes de reaccionar con un monómero de reticulación. Si el
 monómero de reticulación es dibromodecano y la relación molar de BTA a dibromodecano es de 1 a 1, dos de los
 45 átomos de amina primaria reaccionarán con el monómero de reticulación para convertir dos de las aminas primarias
 en dos aminas secundarias. Por lo tanto, la relación de las aminas primarias a las secundarias a las terciarias es de
 1 a 1 a 1.

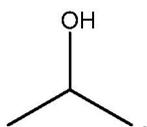
Además, los polímeros de amina de la invención pueden unirse a diversos ácidos biliares de manera que la
 concentración de ácido taurocólico unido sea superior a 1,5 mmol/g de polímero y la concentración de ácido
 50 taurocólico libre sea inferior a 1,0 mmol/g de polímero cuando el polímero se ponga en una solución tampón que
 tiene una concentración de ácido taurocólico 2,5 mM a 37 °C y la concentración de ácido taurocólico unido es
 superior a 5,0 mmol/g de polímero y la concentración de ácido taurocólico libre es superior a 4,0 mmol/g de polímero
 cuando el polímero se pone en una solución tampón que tiene una concentración de ácido taurocólico de al menos
 10 mM a 37 °C. Además, los polímeros de amina de la invención pueden unirse a ácidos biliares de manera que la
 55 concentración de glicodesoxicolato unido sea superior a 1,0 mmol/g de polímero y la concentración de
 glicodesoxicolato no unido es inferior a 0,1 mmol/g de polímero cuando el polímero se pone en una solución tampón
 que tiene una concentración de glicodesoxicolato 1,25 mM a 37 °C y la concentración de glicodesoxicolato unido es
 superior a 6,0 mmol/g de polímero y la concentración de glicodesoxicolato no unido es superior a 2,0 mmol/g de
 polímero cuando el polímero se pone en una solución tampón que tiene una concentración de glicodesoxicolato de

al menos 10 mM a 37 °C.

Además, el polímero de amina puede ser útil como secuestrante de ácidos biliares, en el que, en una solución tampón a 37 °C que contiene menos de 2,6 mM de ácido taurocólico, el polímero de amina se une más al ácido que el sevelamer y en una solución tampón a 37 °C. Si contiene más de 5,0 mM de ácido taurocólico, el polímero de amina se une a más ácido biliar que el colesevelam. El polímero de amina puede tener la estructura de uno cualquiera de los polímeros de amina descritos en este documento. Específicamente, el polímero de amina se deriva de la polimerización de un monómero de amina y un monómero de reticulación en el que el monómero de amina comprende N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-diaminododecano y el monómero de reticulación comprende 1,3-dicloropropanol.

Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, la presente invención usa una combinación de densidad de carga positiva e hidrofobicidad para lograr una afinidad de unión a ácido biliar, capacidad de unión, retención y eliminación inesperadas. La densidad de carga proviene de una concentración de átomos de nitrógeno cargados positivamente que están separados por un segmento hidrófobo. La hidrofobicidad se expresa mediante el log P calculado, como se analiza en el presente documento. Además, como se muestra en las Figuras 1 y 2, la presente invención tiene una combinación única de alta afinidad de unión a bajas concentraciones de ácidos biliares y alta capacidad de unión para ácidos biliares a altas concentraciones de ácidos biliares. Más específicamente, a 37 °C, en una solución tampón que contiene menos de 2,6 mM de ácido taurocólico, los polímeros de la presente invención se unen a más ácido biliar que el sevelamer, y en una solución tampón que contiene más de 5,0 mM de ácido taurocólico, los polímeros de la presente invención se unen a más ácido biliar que el colesevelam. Incluso más específicamente, a 37 °C, en una solución tampón que contiene menos de 2,0 mM de ácido taurocólico, los polímeros de la presente invención se unen a más ácido biliar que el sevelamer, y en una solución tampón que contiene más de 7,0 mM de ácido taurocólico, los polímeros de la presente invención se unen a más ácido biliar que el colesevelam. Aún más específicamente, a 37 °C, en una solución tampón que contiene menos de 1,5 mM de ácido taurocólico, los polímeros de la presente invención se unen a más ácido biliar que el sevelamer, y en una solución tampón que contiene más de 10,0 mM de ácido taurocólico, los polímeros de la presente invención se unen a más ácido biliar que el colesevelam. En algunas realizaciones, la ecuación de Langmuir conocida por los expertos en la técnica se puede usar en un análisis de regresión lineal para determinar las constantes de unión en equilibrio que reflejan la mayor afinidad que el sevelamer y la mayor capacidad de unión que el colesevelam. Las Figuras 1 y 2 muestran gráficos de los datos del Ejemplo 50 representados como el ácido biliar no unido en mmol de ácido biliar por g de polímero en el eje x y ácido biliar unido en mmol de ácido biliar por g de polímero en el eje y. Con estos datos representados de esta manera, la tendencia de la unión de ácidos biliares muestra que el polímero de la Muestra 99 se une a más ácido biliar que los secuestrantes de ácidos biliares comerciales con la excepción de colesevelam a bajas concentraciones de ácido biliar (es decir, menos de 2,5 mM) y se une a más ácido biliar que todos los secuestrantes de ácidos biliares comerciales excepto sevelamer a altas concentraciones de ácido biliar (es decir, superior a 5,0 mM).

Además, el log P calculado (c Log P) de al menos uno de R₁ o R₃ de Fórmula 2 de los polímeros de amina puede ser superior a 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 u 8. El log P calculado (c Log P) (Clog P) se determina dibujando la estructura del agente de reticulación sin los grupos salientes en Chemdraw Ultra 11,0 (CambridgeSoft, Cambridge Mass.) y reemplazando los grupos salientes con hidrógeno, y seleccionando la herramienta de propiedades químicas para calcular el c Log P. Por ejemplo, para el agente de reticulación 1,10-dibromodecano, se introduciría la estructura de decano en Chemdraw y seleccionaría "mostrar propiedades químicas" desde la barra de herramientas "vista" para calcular su c Log P como 5,984. Si el agente de reticulación es una estructura de anillo que se abre durante la reticulación, como la epiclohidrina, el c Log P se determina dibujando la estructura de anillo abierto como se muestra a continuación para la epiclohidrina:

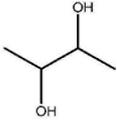
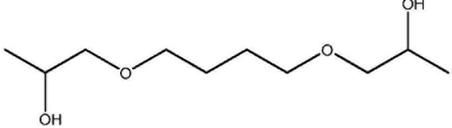


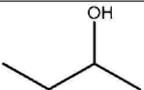
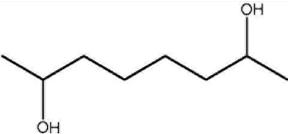
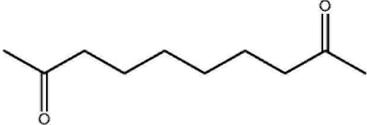
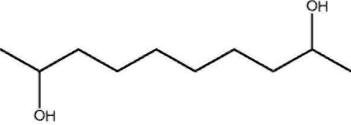
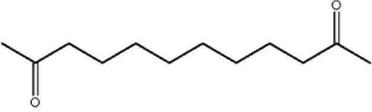
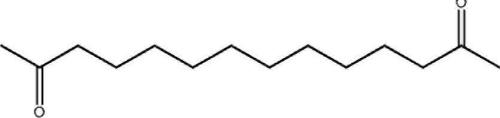
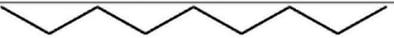
50

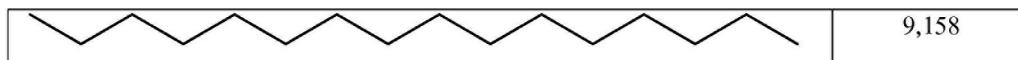
Por ejemplo, el log P calculado (c Log P) para varios segmentos se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2

55 Log P calculado (cLog P) de los segmentos seleccionados

Segmento	Log P calculado
 <p>Chemical structure of 2,3-butanediol, showing a central carbon-carbon bond with two methyl groups and two hydroxyl groups attached.</p>	-0,7512
 <p>Chemical structure of 1,6-hexanediol, showing a six-carbon chain with hydroxyl groups at the first and sixth positions.</p>	-0,5108

	0,0740
	0,603
	0,512
	1,752
	2,28
	1,006
	1,57
	2,81
	3,339
	2,064
	3,868
	4,397
	3,122
	4,926
	5,455
	4,67
	5,984
	7,042
	8,1



- Un método para preparar los polímeros de amina descritos en la presente memoria es poner en contacto un monómero de amina de Fórmula 2 con un monómero de reticulación. El monómero de amina y el monómero de reticulación pueden ponerse en contacto en presencia de un disolvente; el disolvente es preferentemente un disolvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida (DMAC), tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano, dimetilsulfóxido), 1,4-dioxano, 2-pirrolidinona, o 1-metil-2-pirrolidinona. También se pueden usar disolventes próticos polares (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, pentanol o etilenglicol). Una vez que el monómero de amina y el monómero de reticulación se ponen en contacto, la mezcla de reacción se calienta de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 120 °C o de aproximadamente 60 °C a 70 °C durante aproximadamente 12 a 24 horas. Después de que se completa la reacción, el producto de gel de polímero se lava con una solución básica, seguido de agua, y a continuación se liofiliza hasta que se seca.
- 15 Los monómeros de la amina como se definen en la fórmula 2 pueden prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, con ejemplos específicos de dichas síntesis en los ejemplos a continuación. Sin embargo, en general, el núcleo deseado (R_3) está preparado o está disponible en el mercado y se convierte en un tetranitrilo usando vías sintéticas conocidas. Para ciertas realizaciones, se prepara un alquil-tetranitrilo mediante la adición de acrilonitrilo a una alquildiamina a través de una reacción de tipo Michael. También se puede preparar un alquil-tetranitrilo mediante la adición de un dihaloalquilo a 3,3'-iminodipropionitrilo. Otro enfoque para preparar un alquil-tetranitrilo es a través de la síntesis de la forma protegida de amina primaria de la bis (3-aminopropil) amina (por ejemplo, bis (3-(t-butoxicarbonilamino) propil) amina o bis ((3-benciloxicarbonilamino) propil) amina) seguido de la adición del dihaloalcano y la posterior desprotección (véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis de Theodore Greene, Wiley-Interscience, 1999). A continuación, el intermedio de alquiltetranitrilo se hidrogena. La hidrogenación se puede lograr utilizando una variedad de técnicas que incluyen catalizadores de níquel Raney y/o cobalto Raney seguido de lavado. Un procedimiento de hidrogenación general con cobalto Raney combinaría el alquil tetranitrilo con hidrógeno a una presión de 100 a 5000 psi (por ejemplo, aproximadamente 1300-1500 psi) con o sin NH_3 (por ejemplo, aproximadamente 40 psi de NH_3) a una temperatura de 50 a 120 °C, (por ejemplo, aproximadamente 100 °C) en un disolvente (por ejemplo, agua, metanol, etanol, tolueno, etc.) con agitación y un tiempo de reacción adecuados.

Los polímeros de amina de la invención tienen diversas propiedades químicas, estructurales y físicas que contribuyen a su capacidad para unir ácidos biliares y/o su afinidad por unir ácidos biliares preferentemente sobre ácidos grasos, fosfatos y/u otros compuestos presentes en el tracto gastrointestinal.

- 35 El polímero de amina se puede administrar en forma de una sal, o como una sal parcial, o como una base libre de sal. La "sal" tiene átomos de nitrógeno o grupos en todas o algunas de las unidades de repetición que están protonadas para crear un átomo de nitrógeno cargado positivamente asociado con un contraión cargado negativamente. Los contraiones aniónicos se pueden seleccionar para minimizar los efectos adversos en el paciente. Los ejemplos de contraiones adecuados incluyen Cl^- , Br^- , $CH_3OSO_3^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} , nitrato, HCO_3^- , CO_3^{2-} , acetato, lactato, fosfato, hidrofosfato, fumarato, malato, piruvato, malonato, benzoato, glucuronato, oxalato, acetilglicinato, succinato, propionato, butirato, ascorbato, citrato, tartrato, maleato, folato, un derivado de aminoácido, un nucleótido, un lípido, un fosfolípido o una combinación de los mismos. Los contraiones pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, el producto de reacción puede contener dos tipos diferentes de contraiones. En la mayoría de los casos, no todos los átomos de nitrógeno estarán en forma de sal, y el porcentaje de átomos de nitrógeno en forma de sal estará dictado por ciertas propiedades, como la fluidez, el tiempo de almacenamiento y el peso.

- Para determinar la afinidad de unión *in vitro* para sales biliares en condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones que se encuentran en el intestino delgado inferior, el polímero de amina se analiza usando el ensayo A. El ensayo A combina el polímero que se analizará en una concentración deseada con una solución que imita ciertas condiciones presentes en el intestino delgado inferior como se describe en el Protocolo 1 en los ejemplos. Después de un periodo de tiempo, los polímeros se recuperan por centrifugación y se toman muestras de los sobrenadantes, se filtran para eliminar cualquier partícula restante y se analizan las concentraciones de iones por cromatografía líquida (LC). Al comparar las concentraciones de equilibrio de glicocolato (GC_{eq}), glicodesoxicolato (GDC_{eq}), oleil glicerol (OG_{eq}) y/o ácido oleico (OA_{eq}) en presencia del polímero a sus concentraciones en solución de ensayo en ausencia del polímero, se calcula la cantidad de cada componente unido en estas condiciones experimentales en mmol/g de polímero. La afinidad de unión a la sal biliar *in vitro* bajo las condiciones del ensayo A

en el Protocolo 1 da como resultado un máximo de aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero. Por lo tanto, la afinidad de unión a la sal biliar *in vitro* para los polímeros de amina de esta invención es de aproximadamente 0,34 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero, particularmente de aproximadamente 0,46 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero, y más en particular, de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,75 mmol/gramo de polímero cuando se mide en la solución del ensayo A. Además, en algunas realizaciones, la afinidad de unión a la sal biliar *in vitro* para los polímeros de amina de esta invención es superior a 0,55 mmol/gramo de polímero, superior a 0,60 mmol/gramo de polímero, o superior a 0,65 mmol/gramo de polímero.

En algunos casos, la concentración de iones fosfato también se determinó en una columna de intercambio aniónico fuerte mediante cromatografía líquida usando una fase móvil básica para medir la afinidad de unión al fosfato. Los polímeros de la invención unen fosfato *in vitro* en una cantidad de menos de 0,3 mmol/gramo de polímero, particularmente menos de 0,2 mmol/gramo de polímero, más en particular hasta aproximadamente 0,15 mmol/gramo de polímero, y aún más en particular, hasta aproximadamente 0,10 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando un ensayo B.

Para determinar la capacidad de unión *in vitro* para sales biliares en condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones que se encuentran en el intestino delgado superior después de una comida, el polímero de amina se analiza usando el Ensayo B. En el Ensayo B, el polímero a analizar se combina en una concentración deseada con una solución que imita ciertas condiciones presentes en el intestino delgado superior como se describe en el Protocolo 2 en los ejemplos. Se utilizó el mismo procedimiento general descrito anteriormente para calcular la cantidad de cada componente unido. La capacidad de unión de la sal biliar *in vitro* bajo las condiciones del ensayo B en el Protocolo 2 da como resultado un máximo de aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero. Por lo tanto, la capacidad de unión de la sal biliar *in vitro* para los polímeros de amina es de aproximadamente 0,28 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero, particularmente de aproximadamente 2,22 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero, y más en particular de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,7 mmol/gramo de polímero cuando se mide usando un ensayo B.

Para determinar la retención de unión *in vivo* para sales biliares, el polímero de amina se analiza en un modelo de hámster. El modelo de hámster proporciona una medida compleja y relevante de la capacidad de unión del polímero para ácidos biliares, su afinidad de unión para ácidos biliares con respecto a otros aniones y su capacidad para retener ácidos biliares unidos y para aumentar la excreción de ácidos biliares y metabolitos de ácidos biliares del tracto gastrointestinal en las heces. Preferentemente, se pueden usar hámsteres Golden Syrian ya que tienen un perfil de ácidos biliares similar al de los seres humanos. Los hámsteres machos de Golden Syrian se aclimatan y a continuación se ponen en una dieta occidental alta en grasas y alta en sacarosa, D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) durante varios días antes de que comience el estudio. Los polímeros de amina a analizar se mezclan en la dieta occidental a la dosis deseada para preparar las dietas de prueba. Los hámsteres se mantienen en jaulas metabólicas individuales que permiten la separación y recolección de las heces. Los animales de los grupos de prueba se cambian a las dietas de prueba, mientras que los animales del grupo no tratado se mantienen en la dieta occidental sin polímero amínico añadido. La ingesta de alimentos se mide durante cuatro días consecutivos. Para cada hámster, las heces de los últimos tres días del periodo de tratamiento se recogen, se agrupan, se liofilizan y a continuación se homogeneizan moliendo con un mortero y una mano de mortero. Las muestras de heces se extraen luego para el análisis de sales biliares fecales. En algunos casos, se lleva a cabo un periodo de tratamiento inicial en el que todos los grupos de animales se ponen en jaulas metabólicas como se ha descrito anteriormente y se alimentan solo con la dieta occidental sin un artículo de prueba añadido. Las heces se recogen como se ha descrito anteriormente y el efecto del polímero de amina sobre la excreción fecal de sal biliar se determina comparando los periodos de referencia con los periodos de tratamiento. Por lo demás, el efecto de los polímeros de amina en la excreción fecal de sal biliar se determina comparando los grupos no tratados con los grupos de prueba. Las sales biliares fecales de hámster se analizan como se describe en los ejemplos. Los polímeros de amina pueden tener una capacidad de unión *in vivo* calculada de al menos un 25 %, 50 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 % o 200 % superior al clorhidrato de colesvelam cuando se mide a una dosis del 0,5 % de la ingesta total de alimento en hámsteres Golden Syrian macho alimentados con una dieta occidental.

Los polímeros de amina pueden tener una capacidad de unión de sal biliar *in vivo* calculada de al menos aproximadamente 0,35 mmol de sal biliar/gramo de polímero cuando se mide en seres humanos. Los polímeros de amina pueden tener una capacidad de unión *in vivo* en un ser humano de al menos 0,35 mmol de sal biliar por gramo de polímero, al menos 0,4 mmol de sal biliar por gramo de polímero, al menos 0,5 mmol de sal biliar por gramo de polímero, al menos 0,6 mmol de sal biliar por gramo de polímero, o más.

Los polímeros de la invención son materiales reticulados, lo que significa que generalmente no se disuelven en disolventes, sin embargo pueden hincharse con disolventes o absorber el disolvente. Como se usa en el presente

documento, "relación de hinchamiento" se refiere a la cantidad de gramos de disolvente absorbido por gramo de polímero reticulado cuando se equilibra en un entorno acuoso. La relación de hinchamiento es sensible al parámetro de interacción del disolvente del polímero como se describe en Flory Huggins (Flory PJ "Principles of Polymer Chemistry", Cornell Ithica Pub. 1953). Cuando se toma más de una medición de hinchamiento para un polímero dado, la media de las mediciones se toma como la relación de hinchamiento. La relación de hinchamiento en agua, o en tampón fisiológico isotónico, que es representativo del tracto gastrointestinal (por ejemplo Fluido intestinal simulado o Fluido gástrico simulado de la farmacopea de los Estados Unidos), normalmente está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g de solución de hinchamiento (disolvente)/g de polímero, en particular de aproximadamente 2 a 6, y más en particular de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. El contenido de 5
10
15
20
25

Los polímeros de amina pueden ser partículas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros. En algunas de las realizaciones, las partículas de polímero de amina son cuentas sustancialmente esféricas. Estas cuentas pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente" significa partículas generalmente redondeadas que tienen una relación de aspecto promedio de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0. La relación de aspecto es la relación entre la dimensión lineal más grande de una partícula y la dimensión lineal más pequeña de la partícula. Las relaciones de aspecto se pueden determinar fácilmente por los expertos en la materia. Esta definición incluye partículas esféricas, que por definición tienen una relación de aspecto de 1,0. En algunas realizaciones, las partículas tienen una relación de aspecto promedio de aproximadamente 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 o 2,0. Las partículas pueden ser redondas o elípticas cuando se observan a un aumento en el que el campo de visión es al menos el doble del diámetro de la partícula.

Las cuentas sustancialmente esféricas se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un modo preferido de síntesis es un proceso heterogéneo. Dichos procesos también se denominan polimerización en medios dispersos e incluyen suspensión directa o inversa, emulsión, precipitación, dispersión o polimerización en microemulsión, reacción en aerosol o uso de métodos de polimerización en masa. En suspensión inversa, la fase continua se puede seleccionar a partir de disolventes apolares tales como silicona, tolueno, benceno, disolventes o aceites hidrocarbonados, disolventes halogenados, dióxido de carbono supercrítico y similares. La fase discreta para el sistema de suspensión inversa comprende solubilizar el monómero y el agente de reticulación en agua; esto se puede lograr mediante la adición de un ácido como ácido clorhídrico para formar la sal de amina, que hace que la amina orgánica sea sustancialmente más soluble en agua y dispersa la solución de amina en un disolvente inmiscible en agua para formar una emulsión. Con una suspensión directa o un proceso de emulsión, se puede usar agua como fase continua, aunque las salmueras salinas también son útiles para "salificar" el monómero y el agente de reticulación en la fase discreta, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.414.068. Los monómeros se pueden dispersar puros o como una solución en la fase continua utilizando un codisolvente. El monómero de reticulación se puede añadir a la reacción de forma semicontinua (adición escalonada) permitiendo que tenga lugar la reacción de polimerización. El aislamiento de las cuentas se puede llevar a cabo por filtración, lavado y secado. El tamaño puede controlarse o modificarse adicionalmente mediante procesos de reducción tales como extrusión y molienda.

El rendimiento y la eficacia de la reacción de agente de reticulación y monómero de amina pueden aumentarse mediante la adición de un proceso Dean-Stark a una reacción de polimerización en suspensión. Durante el proceso Dean-Stark se elimina el agua, que concentra la mezcla de reacción (por ejemplo, amina y agente de reticulación). Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, el proceso de concentración permite que cualquier extremo de la cadena reactiva en la red en crecimiento reaccione, llevando a la reacción hasta su finalización. En general, la temperatura también aumenta a medida que se elimina el agua. Una mayor eficacia en la reacción puede permitir el uso de cantidades más bajas de agente de reticulación y puede producir un producto que tenga una mayor pureza.

Por lo tanto, cuando se preparan cuentas de polímero, la relación del agente de reticulación a monómero de amina puede cambiar dependiendo de las condiciones del proceso (por ejemplo, condiciones de salado o Dean-Stark), pureza del monómero y las propiedades físicas deseadas (por ejemplo, relación de hinchamiento, tamaño de partícula, etc.). En diversas realizaciones, la relación molar del monómero de amina (por ejemplo, de fórmula 2) al monómero de reticulación es de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 5; preferentemente, de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 3 y más específicamente de aproximadamente 1: 1,1 a aproximadamente 1: 3.

Los polímeros se pueden obtener mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, cuyos ejemplos se

ilustran en los ejemplos de este documento. La partícula de polímero de amina reticulada generalmente es un producto de reacción de una mezcla de reacción que se somete a condiciones de reacción. La mezcla de reacción generalmente también puede contener componentes que no están incorporados químicamente en el producto. La mezcla de reacción normalmente comprende monómeros.

5

En general, las reacciones se llevan a cabo de tal manera que se genera una red polimérica, que es insoluble pero puede solvataarse en un gel. Cuando el disolvente interpenetrante es agua, el material insoluble se describe como un hidrogel. La reacción se lleva a cabo en solución, en masa (es decir, usando los monómeros puros y los compuestos de reticulación) o en medios dispersos. La reacción puede comenzar con la introducción de, por ejemplo, cambio de temperatura o irradiación. En general, los polímeros de amina se pueden preparar por crecimiento de cadena o crecimiento por etapas. La polimerización por crecimiento por etapas implica la polimerización de monómeros que contienen grupos funcionales insaturados, que incluye polimerización por radicales, polimerización catiónica y polimerización aniónica. La polimerización por crecimiento por etapas implica la reacción de monómeros bifuncionales o polifuncionales que crecen a través de dímeros y trímeros hasta oligómeros más largos. Cuando se usa un monómero que contiene amina polifuncional, el crecimiento da como resultado un polímero ramificado. La formación de la red ocurre cuando las cadenas del polímero reaccionan entre sí. Los parámetros que efectúan la reacción de formación de red incluyen la temperatura, la elección del disolvente, las concentraciones de monómeros y agentes de reticulación, y la relación del monómero al monómero de reticulación. Para poliaminas tales como la formada a partir de un monómero de amina y agente de reticulación de bromuro de alquilo multifuncional, los disolventes deseables tienen una alta constante dieléctrica e incluyen, entre otros, agua, metanol (y disolventes alcohólicos), N,N-dimetilformamida, metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y acetonitrilo. La adición de una base puede desearse en algunos casos.

Las reacciones de polimerización para preparar los polímeros de amina incluyen preparar una solución acuosa del monómero de amina, opcionalmente con un tensioactivo, y añadir una fase orgánica que contiene un disolvente orgánico y opcionalmente un tensioactivo a la fase acuosa. El agente de reticulación se puede añadir de forma discontinua o semicontinua. Por ejemplo, el agente de reticulación se puede añadir a la polimerización todo de una vez o se puede añadir lentamente durante un periodo de tiempo.

Las partículas de polímero de amina tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 200 μm . Los intervalos específicos son aquellos en los que las partículas de polímero de amina tienen un diámetro medio de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 150 μm , o de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 125 μm . Otros intervalos incluyen de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 125 μm , de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 125 μm , o de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 100 μm . Los tamaños de partícula, que incluyen diámetros medios, distribuciones, etc. se pueden determinar usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) <429> describe métodos para determinar los tamaños de partícula.

Diversas partículas de polímero de amina también tienen menos de aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm ; particularmente, menos de aproximadamente el 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm ; más en particular, menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm ; y aún más en particular, menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm . En otros casos, los intervalos específicos son menores que aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 40 μm ; o menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 40 μm . En diversas realizaciones, el polímero de amina tiene una distribución de tamaño de partícula en el que no más de aproximadamente el 5 % en volumen de las partículas tienen un diámetro inferior a aproximadamente 30 μm (es decir, $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$), no más de aproximadamente el 5 % en volumen de las partículas tienen un diámetro

superior a aproximadamente 250 μm (es decir, $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$), y al menos aproximadamente el 50 % en volumen de las partículas tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 150 μm .

- La distribución de partículas del polímero de amina puede describirse como la extensión. La extensión de la distribución de partículas se define como $(D(0,9) - D(0,1)) / D(0,5)$, en el que $D(0,9)$ es el valor en el que el 90 % de las partículas tienen un diámetro por debajo de ese valor, $D(0,1)$ es el valor en el que el 10 % de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor, y $D(0,5)$ es el valor en el que el 50 % de las partículas tienen un diámetro superior a ese valor y el 50 % de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor medido por difracción láser. La extensión de la distribución de partículas normalmente es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,95, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,90, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,85. Las distribuciones del tamaño de partícula se pueden medir usando el Método Niro n.º A 8 d (revisado en septiembre de 2005), disponible en GEA Niro, Dinamarca, usando el Malvern Mastersizer.
- 15 Ahora se ha encontrado que cuando se usan los polímeros de amina y las composiciones de la presente invención, una dosis de una vez al día es sustancialmente equivalente a una dosis de dos veces al día, que también es sustancialmente equivalente a una dosis de tres veces al día. Generalmente, la administración de una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una eliminación de ácidos biliares que no es estadísticamente significativamente diferente de la eliminación del mismo polímero o composición en la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

Además, la invención es útil en métodos para eliminar ácidos biliares de un animal sujeto mediante la administración de un polímero de amina o una composición farmacéutica que comprende un polímero de amina, en el que menos del 25 % de los sujetos que toman el polímero o la composición una vez al día experimentan eventos gastrointestinales adversos de leves o moderados en una dosis de 6,0 gramos/día o menos. Los eventos gastrointestinales adversos pueden incluir flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos. En algunos aspectos, el polímero o composición se administra dos veces al día y menos del 25 % de los sujetos que toman el polímero o la composición dos veces al día experimentan efectos gastrointestinales adversos leves o moderados. En ciertas ocasiones, los sujetos que toman el polímero o la composición una vez al día o dos veces al día no experimentan efectos gastrointestinales adversos graves. Los polímeros de amina o composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen aproximadamente el 50 % o más de tolerabilidad en comparación con el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. Por ejemplo, por cada dos pacientes en los que se tolera bien la administración del polímero tres veces al día, hay al menos un paciente en el que la administración del polímero una vez al día o dos veces al día es bien tolerada.

35 Cuando la administración es bien tolerada, el sujeto debe modificar poco o nada la dosis o suspender la dosis. En algunas realizaciones, los medios bien tolerados no muestran una relación de respuesta a la dosis aparente para los eventos adversos gastrointestinales. En algunas de estas realizaciones, bien tolerado significa que los siguientes efectos gastrointestinales adversos no se informan a partir de un número estadísticamente significativo de sujetos, incluidos los efectos seleccionados del grupo que consiste en flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y vómitos.

45 En otras realizaciones, la presente invención es útil en un método para eliminar ácidos biliares del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un polímero de amina o una composición que comprende un polímero de amina, en el que el polímero o composición también es bien tolerado ya que se administra sustancialmente la misma cantidad del mismo polímero o composición tres veces al día. En algunos casos, el sujeto experimenta hipercolesteremia y, por lo tanto, la invención es útil en un método que trata la hipercolesteremia. En otros casos, la invención es útil en un método que reduce el colesterol sérico

50 Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, la tolerabilidad del polímero o composición que comprende los polímeros resulta de las propiedades físicas que los polímeros de amina pueden poseer, incluida una viscosidad cuando se hidrata y se sedimenta desde aproximadamente 10.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 2.500.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, de aproximadamente 10.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 2.000.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, de aproximadamente 10.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 1.500.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, de aproximadamente 10.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 1.000.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, de aproximadamente 10.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 500.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, o de aproximadamente 10.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 250.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, de aproximadamente 30.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 3.000.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, de aproximadamente 30.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 2.000.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, o de aproximadamente 30.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ a aproximadamente 1.000.000 $\text{Pa} \cdot \text{s}$, la viscosidad se mide a una velocidad de cizallamiento de 0,01 s^{-1} . Esta viscosidad se mide utilizando un polímero húmedo preparado mezclando a fondo el polímero con un ligero exceso de fluido intestinal simulado (por USP <26>), permitiendo que la mezcla sedimente durante 3 días a 37 °C, y

5 decantando el líquido libre del polímero húmedo sedimentado. La viscosidad de cizallamiento en estado estable de este polímero húmedo puede determinarse utilizando un reómetro Bohorn VOR (disponible en Malvern Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido) o equivalente con una geometría de placa paralela (placa superior de 15 mm de diámetro y placa inferior de 30 mm de diámetro, y espacio entre placas de 1 mm) y la temperatura mantenida a 37 °C.

10 Los polímeros de amina pueden tener además un límite elástico hidratado y sedimentado de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 4000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 3000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 2500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 750 Pa, o de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 4000 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 2500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 1000 Pa, o de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 750 Pa. Las mediciones dinámicas de barrido de tensión (es decir, límite de fluencia) se pueden realizar usando un reómetro Reologica STRESSTECH (disponible en 15 Reologica Instruments AB, Lund, Suecia) o equivalente de una manera conocida por los expertos en la técnica. Este reómetro también tiene una geometría de placa paralela (placa superior de 15 mm de diámetro, placa inferior de 30 mm de diámetro, y espacio entre placas de 1 mm) y la temperatura se mantiene a 37 °C. Se puede usar una frecuencia constante de 1 Hz con dos periodos de integración mientras que la tensión de corte aumenta de 1 a 10⁴ Pa.

20 Los polímeros de amina usados en esta invención también pueden tener una compresibilidad y una densidad aparente deseables cuando están en forma de polvo seco. Algunas de las partículas de los polímeros de amina en forma seca tienen una densidad aparente de aproximadamente 0,8 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,82 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,84 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,86 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,8 g/cm³ a aproximadamente 1,2 g/cm³, o de aproximadamente 0,86 g/cm³ a aproximadamente 1,2 g/cm³. La densidad aparente afecta al volumen de polímero de amina necesario para la administración a un paciente. Por ejemplo, una mayor densidad aparente significa que un volumen menor proporcionará el mismo número de gramos de polímero de amina. Este volumen más bajo puede mejorar el cumplimiento del paciente al permitir que el paciente perciba que 25 está consumiendo menos cantidad debido al menor volumen.

30 Un polvo compuesto de las partículas del polímero de amina en forma seca tiene un índice de compresibilidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 30, de aproximadamente 3 a aproximadamente 25, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15, de aproximadamente 3 a aproximadamente 13, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15. El índice de compresibilidad se define como 100 * (TD-BD)/TD, en la que BD y TD son la densidad aparente y densidad aparente con vibración, respectivamente. La densidad aparente (BD) y la densidad aparente con pulsación (TD) se utilizan para calcular un índice de compresibilidad (CI). Los procedimientos estandarizados para esta medición se especifican como USP <616>. Una cantidad del polvo se pesa 35 en un cilindro graduado. La masa M y el volumen inicial (poco compactado) V₀ se registran. El cilindro se pone entonces sobre un aparato que eleva y a continuación deja caer el cilindro, desde una altura de 3 mm ± 10 %, a una velocidad de 250 veces (pulsaciones) por minuto. El volumen se mide después de 500 pulsaciones y a continuación nuevamente después de 750 pulsaciones adicionales (1250 en total). Si la diferencia en los volúmenes después de 500 y 1250 pulsaciones es inferior al 2 %, el volumen final se registra como V_f y el experimento se completa. Por lo 40 demás, se repiten las pulsaciones en incrementos de 1250 pulsaciones a la vez, hasta que el cambio de volumen antes y después de las pulsaciones sea inferior al 2 %. A partir de los datos se calculan las siguientes cantidades:

Densidad aparente (BD) = M/V₀

Densidad taponada (TD) = M/V_f

50 Índice de compresibilidad (IC, también llamado índice de Carr) = 100 * (TD-BD)/TD.

La forma en polvo de los polímeros de amina se asienta en su volumen más pequeño más fácilmente que los polímeros usados convencionalmente para tratar la hipercolesterolemia. Esto hace que la diferencia entre la densidad aparente y la densidad aparente con pulsación (densidad de polvo medida después de pulsar varias veces) sea de 55 aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 35 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 % de la densidad aparente.

60

Los polímeros y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria retienen una cantidad significativa de sales biliares unidas en todo el intestino delgado, y específicamente, las sales biliares unidas al polímero no se liberan antes de la entrada en el colon o la excreción del polímero en las heces. El término "cantidad significativa" como se usa en la presente memoria no pretende indicar que la cantidad completa de la sal biliar unida se retiene antes de la excreción fecal o la entrada en el colon. Se retiene una cantidad suficiente de las sales biliares unidas, de modo que se obtiene un beneficio terapéutico y/o profiláctico. Por ejemplo, puede ser suficiente que un polímero retenga ácidos biliares de manera que haya un aumento significativo en la cantidad de ácidos biliares que entran en el colon. Los ácidos biliares luego pueden liberarse del polímero pero todavía pueden excretarse sustancialmente intactos o como metabolitos en las heces y, por lo tanto, para los propósitos de esta invención se han retenido suficientemente. La retención de ácidos biliares se puede medir midiendo las cantidades de ácidos biliares en las heces o en aspirados o extractos colónicos por encima de los niveles basales (es decir, por encima de la cantidad de ácidos biliares retenidos en las heces cuando no se administra polímero al sujeto animal). Cantidades particulares de sales biliares unidas que pueden retenerse varían de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 100 % por encima de los niveles basales. El polímero o composición farmacéutica debe retener al menos aproximadamente el 5 % de las sales biliares unidas, más en particular al menos aproximadamente el 10 %, incluso más en particular al menos aproximadamente el 25 % y más en particular al menos aproximadamente el 50 % de las sales biliares unidas por encima de los niveles basales. La retención de ácidos biliares por el polímero puede calcularse directamente mediante métodos *in vitro* o indirectamente mediante métodos *in vivo*. El periodo de retención generalmente es durante el tiempo en que el polímero o la composición se usa terapéutica o profilácticamente. Cuando el polímero o la composición se usa para unir y eliminar sales biliares del tracto gastrointestinal, el periodo de retención es el tiempo de residencia del polímero o composición en el tracto gastrointestinal o el tiempo de residencia promedio del polímero o composición en el intestino delgado.

Los polímeros y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden dar como resultado una relación incrementada de ácidos biliares primarios a secundarios excretados en las heces. Los ácidos biliares se pueden caracterizar por su sitio de síntesis y modificación; los ácidos biliares primarios (por ejemplo, ácido cólico y ácido quenodesoxicólico) se sintetizan en los hepatocitos del colesterol y los ácidos biliares secundarios o terciarios (por ejemplo, ácido desoxicólico y ácido litocólico) son los productos de la deshidroxilación bacteriana en el íleon terminal y el colon. Los ácidos biliares primarios se pueden desconjugar y/o deshidroxilar para convertirlos en ácidos biliares secundarios o terciarios; por ejemplo, desoxicolato (de colato) y litocolato (de quenodesoxicolato). Un cambio en la relación de ácidos biliares excretados hacia los ácidos biliares primarios o no metabolizados es una medida de la retención *in vivo* de los ácidos biliares por polímeros. Los polímeros de amina, en una medición *in vivo*, pueden producir en promedio de al menos el 11 % de ácidos biliares primarios en las heces basados en ácidos biliares totales en las heces. En diversas realizaciones, los polímeros de amina se unen al menos al 15 % o al menos al 20 % de ácidos biliares primarios en las heces en base a los ácidos biliares totales en las heces.

En general, los polímeros de amina no se absorben significativamente del tracto gastrointestinal. Dependiendo de la distribución del tamaño de las partículas de polímero de amina, pueden absorberse cantidades clínicamente insignificantes de los polímeros. Más específicamente, aproximadamente el 90 % o más del polímero no se absorbe, aproximadamente el 95 % o más no se absorbe, incluso más específicamente, aproximadamente el 97 % o más no se absorbe, y más específicamente, aproximadamente el 98 % o más del polímero no se absorbe.

Los polímeros de amina se pueden usar para eliminar sales biliares de un animal sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz del polímero a un sujeto animal que lo necesite. Las sales biliares pueden ser unidas y retenidas por el polímero de amina y a continuación eliminadas del tracto gastrointestinal en las heces. Además, los polímeros de amina se pueden usar para reducir el colesterol LDL sérico, o colesterol no HDL en suero, en un sujeto animal. En algunos casos, la LDL sérica media puede reducirse en al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 % o más después de 2, 4, 12, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero de amina a una dosis diaria en la que el sujeto no experimenta eventos gastrointestinales adversos graves. En algunos casos, la dosis diaria del polímero de amina es de aproximadamente 6,0 g/día, 5,0 g/día, 4,0 g/día, 3,0, 2,5 o 2,0 g/día o menos.

Además, los polímeros de amina se pueden administrar para mejorar el control glucémico en un sujeto humano con diabetes mellitus tipo II. Preferentemente, cuando se trata un sujeto humano con diabetes mellitus tipo II, la hemoglobina glicosilada (Hb_{A1c}) puede disminuirse en al menos un 0,5 %, al menos un 0,6 %, al menos un 0,7 %, al menos un 0,8 %, al menos un 0,9 %, al menos un 1,0 % o más después de 18, 26, 52 o más semanas de tratamiento con la amina polímero en una dosis diaria en la que el sujeto no experimenta eventos gastrointestinales adversos graves. En algunos casos, la dosis diaria del polímero de amina es de aproximadamente 6,0 g/día, 5,0 g/día, 4,0 g/día, 3,0, 2,5 o 2,0 g/día o menos. Además, la glucosa en plasma en ayunas puede disminuirse en al menos 14 mg/dl (0,8 mmol/l), al menos 16 mg/dl (0,9 mmol/l), al menos 18 mg/dl (1 mmol/l), en al menos 20 mg/dl

(1,1 mmol/l) o más después de 2, 4, 12, 26, 52 o más semanas de tratamiento con el polímero de amina en una dosis diaria en la cual el sujeto no experimenta eventos gastrointestinales adversos severos. En algunos casos, la dosis diaria del polímero de amina es de aproximadamente 6,0 g/día, 5,0 g/día, 4,0 g/día, 3,0, 2,5 o 2,0 g/día o menos.

5

Además, los polímeros de amina se pueden usar para mejorar, tratar o ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Los polímeros de amina también se pueden usar para tratar la esteatohepatitis no alcohólica, prurito colestático, síndrome de intestino irritable con diarrea (IBS-D), malabsorción idiopática de ácidos biliares, deficiencia genética o congénita del Factor de Crecimiento de Fibroblastos 19 (FGF19) o una combinación de los mismos. Cuando los polímeros de amina se usan para tratar el prurito colestático, se pueden usar en combinación con un antipruriginoso oral o tópico que contenga, por ejemplo, un antihistamínico, un corticosteroide, un anestésico local, un antirretroviral, un opioide, un antagonista del receptor opioide u otras terapias que incluyen pero no se limitan a crotamitón, doxepina, mirtazapina, capsaicina, tacrolimus, ácido linoleico, gabapentina, carbón activado, talidomida, naltrexona, eritropoyetina, nicergolina, naltrexona, nalmefeno, butorfanol, naloxona, rifampina, ondansetrón, ursodesoxicolato, S-adenosil-l-metionina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fenobarbital, dronabinol, fototerapia o una combinación de los mismos

20 Cuando los polímeros de amina se usan para tratar IBS-D, se pueden usar en combinación con antidiarreicos como opiáceos, opioides o análogos de opioides que incluyen loperamida, codeína, difenoxilato, antagonistas del receptor de serotonina como alosetrón, ramosetrón y cilansetrón, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, antidepresivos tricíclicos como amitriptilina y desipramina o fármacos que reducen los niveles de serotonina (5-HT), medicamentos antiespasmódicos que incluyen anticolinérgicos como la hiosciamina o dicitolmina, bloqueadores de la secreción de cloruro como crofelemer y probióticos.

Como se usa en el presente documento, un sujeto animal puede ser un ser humano u otro mamífero que necesite eliminación de una sal biliar, reducción del colesterol LDL en suero o concentración de colesterol no HDL, aumento en HDL-C o control glucémico mejorado.

30

La invención, por ejemplo, los polímeros y composiciones descritos en la presente memoria, es adecuada para la eliminación de sales biliares de un sujeto animal en el que el sujeto necesita dicha eliminación de sal biliar. Por ejemplo, los pacientes que experimentan hipercolesterolemia o hiperlipidemia se benefician de dicha eliminación de sal biliar. La invención descrita en este documento es aplicable a estos pacientes, independientemente de la afección subyacente que está causando los altos niveles de colesterol en suero o la necesidad de eliminación de ácidos biliares.

Los polímeros de amina pueden administrarse una, dos o tres veces al día. Si el polímero de amina se administra una vez al día, se puede administrar justo antes, junto con o justo después de la comida más abundante del día. Además, si se administra una vez al día, se puede administrar en relación con la mayor liberación de ácidos biliares, en promedio durante un periodo de veinticuatro horas, de la vesícula biliar, que generalmente es por la mañana. Además, se prefiere que el polímero de amina se administre al menos 3 horas antes o después de cualquier agente que pueda tener una interacción adversa con los polímeros de amina.

45 El régimen de dosificación para tratar la hipercolesterolemia, aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, esteatohepatitis no alcohólica, prurito colestático, IBS-D, malabsorción de ácidos biliares idiopáticos o reducir el colesterol en plasma con la terapia de combinación y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede seleccionar usando un variedad de factores. Estos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, la consideración farmacológica, como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles toxicológicos del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de administración de fármacos y si el polímero de amina se administra como parte de una combinación de fármacos. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente.

El tratamiento inicial de un paciente que padece un trastorno hiperlipidémico como hipercolesterolemia y/o aterosclerosis puede comenzar con las dosis indicadas anteriormente. El tratamiento generalmente debe continuarse según sea necesario durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que la afección se haya controlado o eliminado. Los pacientes sometidos a tratamiento con los polímeros de amina descritos en la presente memoria se pueden controlar rutinariamente, por ejemplo, midiendo los niveles de LDL y colesterol total en suero por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, para determinar la eficacia de la terapia de combinación. El análisis repetido de dichos datos permite la modificación del régimen de tratamiento

60

durante la terapia de modo que las cantidades eficaces óptimas de cada tipo de agente se administren en cualquier punto en el tiempo, y de modo que también se pueda determinar la duración del tratamiento.

Si es necesario, los polímeros de amina o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. La elección de agentes terapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención dependerá, en parte, de la afección que se trate. Por ejemplo, se pueden coadministrar diversos agentes con el polímero de amina, incluidos los agentes utilizados para reducir el colesterol LDL o colesterol no HDL sérico, que comprenden un inhibidor de la hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG CoA) reductasa, un fibrato, un inhibidor de la absorción del colesterol, niacina (es decir, ácido nicotínico o sus derivados), un fitoesterol, un inhibidor de la lipasa intestinal, un inhibidor de fosfolipasa A2 intestinal o secretada, inhibidores de la síntesis o actividad normal de Apo-B100, agonistas de la síntesis o actividad normal de ApoA, o cualquier agente que modula la absorción o el metabolismo del colesterol, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el inhibidor de HMG CoA reductasa comprende una estatina, tal como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina o una combinación de los mismos. El inhibidor de la absorción del colesterol puede comprender ezetimiba. El fibrato puede ser benzaifibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato o una combinación de los mismos. El inhibidor de la lipasa intestinal puede comprender orlistat. En algunos casos, los polímeros de amina o composiciones farmacéuticas pueden administrarse en combinación con un inhibidor de HMG CoA reductasa y niacina (por ejemplo, lovastatina y niacina), o un inhibidor de HMG CoA reductasa y un inhibidor de la absorción de colesterol (por ejemplo, simvastatina y ezetimiba), o un inhibidor de HMG CoA reductasa y un inhibidor de la lipasa intestinal.

En otro ejemplo, otros agentes pueden coadministrarse con el polímero de amina, incluidos los agentes utilizados para prevenir o tratar la diabetes, la obesidad u otras dislipidemias, tales como una sulfonilurea, una biguanidina, una glitazona, una tiazolidindiona, un activador de los receptores activados por el poliferator de peroxisoma (PPAR), un inhibidor de la alfa-glucosidasa, un antagonista del canal de potasio, un inhibidor de la aldosa reductasa, un antagonista del glucagón, un antagonista del receptor X retinoide (RXR), un agonista del receptor X farnesoide (FXR), un antagonista FXR, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), un análogo de GLP-1, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), amilina, un análogo de amilina, un inhibidor de SGLT2, insulina, un secretagogo de insulina, una hormona tiroidea, un análogo de la hormona tiroidea, un inhibidor de alfa glucosidasa o una combinación de los mismos. La biguanidina puede ser metformina, buformina, fenformina, o una combinación de los mismos. La tiazolidindiona puede ser pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, troglitazona o una combinación de las mismas. La sulfonilurea puede ser acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida, gliquidona, glicidopramida, glimepirida o una combinación de las mismas. El inhibidor de DPP-IV puede ser alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina o una combinación de los mismos. El análogo de GLP-1 puede ser exenatida, liraglutida, albiglutida o una combinación de los mismos. El inhibidor de alfa glucosidasa puede ser acarbosa, miglitol o voglibosa.

El término dislipidemia se entiende como una desviación en al menos uno de los niveles séricos de colesterol total, colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol HDL o triglicéridos de los considerados normales por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol u otros cuerpos adecuados. En otro ejemplo, otros agentes se pueden coadministrar con el polímero de amina, que incluye un agente antiplaquetario, un betabloqueante, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), un modulador RAAS (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor de angiotensina, antagonistas de aldosterona o bloqueadores de canales de sodio, que incluyen amilorida, triamtereno, trimetoprima y pentamidina) o una combinación de los mismos.

Los polímeros de amina también se pueden administrar con otros agentes reductores del colesterol como acifrán, azacosterol, benfluorex, β -benzalbutiramida, carnitina, sulfato de condroitina, clomestrona, detaxtran, sulfato de dextrano sódico, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, eritadenina, furazabol, meglutol, melinamida, mytatrienediol, ornitina, γ -orizanol, pantetina, tetraacetato de pentaeritritol, α -fenibutiramida, priozadil, probucol, β -sitosterol, ácido sultosílico, sal de piperazina, tiadenol, triparanol, xenbucina, o una combinación de los mismos.

Otros agentes que se pueden usar ventajosamente para el tratamiento en combinación con los polímeros de amina son un inhibidor de escualeno epoxidasa, un inhibidor de escualeno sintetasa (o inhibidor de escualeno sintasa), un inhibidor de acilcoenzima A, colesterol aciltransferasa (ACAT) (incluidos inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2, así como inhibidores duales de ACAT-1 y ACAT-2), un inhibidor microsomal de la proteína de transferencia de triglicéridos (MTP), probucol, un inhibidor de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimiba y 1-(4-fluorofenil)-3(R)-3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil), 4(S)-4-hidroxifenol-(2-azetidina) descrito en las patentes de EE.UU. n.º 5.727.115 y 5.846.966), un inductor del receptor de LDL, un inhibidor de la agregación plaquetaria (por ejemplo, un antagonista de los receptores de fibrinógeno de la glucoproteína IIb/IIIa), aspirina, vitamina B₆ (o piridoxina), vitamina

B₁₂ (o cianocobalamina), una sal farmacéutica soluble en agua o éster de ácido fólico (por ejemplo, sal de sodio y la sal de metilglucamina), una vitamina antioxidante (por ejemplo, vitamina C y E y betacaroteno), o una combinación de los mismos.

5 El término "tratar" como se usa en la presente memoria incluye lograr un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación, mejora o prevención del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un paciente con hipercolesterolemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o la mejora de la hipercolesterolemia subyacente. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación, mejora o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de modo que se observa una
10 mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. En algunos regímenes de tratamiento, el polímero o composición de amina de la invención se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar hipercolesterolemia o diabetes o a un paciente que presente uno o más de los síntomas fisiológicos de hipercolesterolemia o diabetes, incluso aunque no se haya podido hacer un diagnóstico de hipercolesterolemia o diabetes.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que los polímeros de amina están presentes en una cantidad efectiva, es decir, en una cantidad efectiva para lograr un beneficio terapéutico o profiláctico. La cantidad real efectiva para una aplicación en particular dependerá del paciente (por ejemplo, edad, peso, etc.), la afección que se está tratando y la vía de administración. La determinación de una
20 cantidad efectiva está dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la descripción en este documento. La cantidad efectiva para su uso en seres humanos se puede estimar a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para seres humanos se puede formular para alcanzar concentraciones gastrointestinales que se ha encontrado que son efectivas en animales. En diversas realizaciones, el paciente humano toma de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10 g al día, preferentemente de aproximadamente 0,5
25 g a aproximadamente 5 g al día, más preferentemente de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 3 g al día, de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 2,5 g al día, y lo más preferentemente de aproximadamente 0,5 g a alrededor de 2,0 g al día.

Los polímeros y composiciones descritos en la presente memoria se pueden usar como productos alimenticios y/o
30 aditivos alimentarios. Se pueden añadir a los alimentos antes del consumo o durante el envasado.

Los polímeros de amina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las composiciones descritas en este documento, pueden administrarse al paciente usando una amplia variedad de vías o modos de administración. Las vías más preferidas para la administración son la vía oral, intestinal o rectal. Las vías rectales de administración
35 son conocidas por los expertos en la técnica. Las vías de administración intestinal generalmente se refieren a la administración directamente en un segmento del tracto gastrointestinal, por ejemplo, a través de un tubo gastrointestinal o a través de un estoma. La vía más preferida para la administración es la vía oral.

Los polímeros (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar per se o en forma de
40 una composición farmacéutica en la que el compuesto o compuestos activos están en mezcla o mixtura con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden vehículos, diluyentes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar fisiológicamente. La composición adecuada
45 depende de la vía de administración elegida.

Para administración oral, los polímeros o composiciones de la invención se pueden formular fácilmente combinando el polímero o la composición con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos excipientes permiten que las composiciones de la invención se formulen como polvos, comprimidos, píldoras,
50 grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones, obleas, y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse como un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa o sacarosa; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de
55 tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP); y diversos agentes aromatizantes conocidos en la técnica. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

60 Adicionalmente, la composición de polímero de amina puede comprender una o más vitaminas liposolubles tales

como vitamina A, D, E, K o una combinación de las mismas. Se puede añadir a la composición una cantidad de vitamina liposoluble suficiente para suministrar aproximadamente el nivel diario de ingesta dietética (es decir, la Ingesta diaria de referencia (RDI)), que actualmente es de 3000 UI, 400 UI, 30 UI, 80 µg, respectivamente, para la vitamina A, D, E y K.

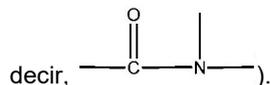
5 En diversas realizaciones, el principio activo (por ejemplo, polímero) constituye por encima de aproximadamente el 20 %, más en particular por encima de aproximadamente el 50 %, incluso más en particular por encima de aproximadamente el 75 %, y lo más en particular por encima de aproximadamente el 90 % en peso de la forma de dosificación oral, el resto que comprende excipiente o excipientes adecuados.

10 Los polímeros de amina o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de una tableta masticable o que se desintegra en la boca, un líquido, un polvo, un polvo contenido en una bolsita, una cápsula de gelatina blanda o una cápsula de gelatina dura. En algunas realizaciones, los polímeros de la invención se proporcionan como composiciones farmacéuticas en forma de composiciones líquidas. En diversas realizaciones, la
15 composición farmacéutica contiene un polímero de amina dispersado en un excipiente líquido adecuado. Los excipientes líquidos adecuados son conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences.

20 Una cantidad eficaz de los polímeros de la invención se puede administrar al sujeto animal en menos de cuatro dosis unitarias al día, tal como en menos de cuatro comprimidos al día. La "unidad de dosificación" o "dosis unitaria" es una tableta, cápsula u otra forma de dosificación oral que contiene una cantidad del polímero de amina. El polímero se administra generalmente en 4, 3, 2 o 1 dosis unitaria en un periodo de 24 horas, que proporciona una dosis diaria del polímero al sujeto bajo tratamiento.

25 A menos que se indique lo contrario, un grupo "alquilo" como se describe en el presente documento solo o como parte de otro grupo es un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal opcionalmente sustituido que contiene de uno a veinte átomos de carbono y preferentemente de uno a doce átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado opcionalmente sustituido que contiene de tres a veinte átomos de carbono, y preferentemente de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo no sustituidos
30 incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, s-pentilo, t-pentilo, y similares.

El término "amida", como se usa en este documento, representa un enlace amido bivalente (es decir, difuncional) (es



35 El término "arilo" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo representa un radical hidrocarbonado aromático monovalente opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo monocíclico monovalente o bicíclico que contiene de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los grupos arilo más
40 preferidos. El término "arilo" también incluye heteroarilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento indica opcionalmente un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico puente o no puente opcionalmente sustituido que contiene de tres a ocho átomos de carbono en un anillo y hasta 20 átomos de carbono en un grupo de anillo múltiple. Los ejemplos de grupos
45 cicloalquilo no sustituidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, norbornilo y similares.

El término "-eno" utilizado como sufijo como parte de otro grupo representa un radical bivalente en el que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos carbonos terminales del grupo, o si el grupo es cíclico, de cada uno
50 de dos átomos de carbonos diferentes en el anillo. Por ejemplo, alquileno indica un grupo alquilo bivalente, tal como metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂CH₂-), y arileno significa un grupo arilo bivalente tal como o-fenileno, m-fenileno, o p-fenileno. Para mayor claridad, la adición del sufijo -eno no tiene la intención de alterar la definición de la palabra principal más que para representar un radical bivalente. Por lo tanto, continuando con el ejemplo anterior, alquileno representa un radical hidrocarburo bivalente saturado lineal opcionalmente sustituido.

55 El término "éter" como se usa en la presente memoria representa un enlace éter bivalente (es decir, difuncional) (es decir, -O-).

El término "éster" como se usa en la presente memoria representa un enlace éster bivalente (es decir, difuncional) (es decir, -C(O)O-).

El término "heteroarilo" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, representa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente opcionalmente sustituido de 5 a 10 átomos de anillo en forma protonada o no protonada, en el que uno o más, preferentemente uno, dos o tres de los átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y los átomos restantes del anillo son carbono. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen benzofuranilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolio, isoquinolinilo, isoquinolinio, quinolinilo, quinolinio, tiofenilo, imidazolilo, imidazolio, oxazolilo, oxazolio, furanilo, tiazolilo, tiazolio, piridinilo, piridinio, furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirrolidinio, indolilo, indolinio y similares.

El término "heterociclo" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, representa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo en forma protonada o no protonada, en el que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomo(s), independientemente seleccionados entre N, O y S, y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono. Adicionalmente, el anillo heterocíclico puede estar condensado a un anillo de fenilo o heteroarilo, con la condición de que el anillo heterocíclico completo no sea completamente aromático. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen los grupos heteroarilo descritos anteriormente, pirrolidino, pirrolidinio, piperidino, piperidinio, morfolino, morfolinio, piperazino, piperazinio y similares.

El término "hidrocarburo" como se usa en este documento describe un compuesto o radical que consiste exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno.

El término "sustituido" como en "arilo sustituido", "alquilo sustituido" y similares, significa que en el grupo en cuestión (es decir, el grupo alquilo, arilo u otro que sigue al término), al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido por uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo (-OH), alquiltio, fosfino, amido (-CON(R_A)(R_B), en la que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), amino (-N(R_A)(R_B), en la que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), halo (fluoro, cloro, bromo o yodo), sililo, nitro (-NO₂), un éter (-OR_A en el que R_A es alquilo o arilo), un éster (-OC(O)R_A en el que R_A es alquilo o arilo), ceto (-C(O)R_A en el que R_A es alquilo o arilo), heterociclo y similares. Cuando el término "sustituido" introduce una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a cada miembro de ese grupo. Es decir, la frase "alquilo o arilo opcionalmente sustituido" se debe interpretar como "alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido".

Como se usa en este documento, los "posibles sitios de reacción" en los monómeros de amina son átomos de nitrógeno unidos a uno o más átomos de hidrógeno.

Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

40 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Los siguientes ensayos se usaron para las pruebas *in vitro* e *in vivo* detalladas en los ejemplos a continuación.

45 Protocolo 1: Condiciones que imitan el intestino delgado inferior (ensayo A).

Los polímeros de amina se midieron en condiciones similares a las encontradas en el intestino delgado inferior (Northfield, TC y McColl, I (1973) "Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human small intestine", Gut 14: 513-518, Borgstrom, B, et al. (1957) "Studies of intestinal digestion and absorption in the human", J Clin Invest 36: 1521-1536.

Se preparó la siguiente solución de ensayo: 50 mM de ácido N,N-bis (2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico (BES), BES de sodio 50 mM, fosfato de sodio 6,5 mM, glicocolato de sodio 0,93 mM, glicodesoxicolato de sodio 0,93 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH 7,0. La solución de prueba se almacenó a -20 °C. Antes de usar, la solución de prueba se descongeló en un baño de agua a 37 °C, se agitó vigorosamente en una placa de agitación durante más de 20 minutos y se filtró a través de una unidad de filtro de nitrato de celulosa Nalgene de 0,45 micrómetros. Se encontró que esto proporcionaba resultados reproducibles. Los polímeros de amina a analizar se liofilizaron un mínimo de 18 horas y se dispensaron con precisión en tubos de ensayo de borosilicato de 16 × 100 mm, conteniendo cada tubo entre 23 y 28 mg de muestra de prueba. Se anotó el peso preciso y la solución anterior se añadió con una pipeta desechable de 10 ml, de modo que la concentración de polímero fue de 2,5 mg/ml. Los tubos se cubrieron con una

lámina de teflón, se sujetaron y se voltearon de extremo a extremo (30-40 revoluciones por minuto) dentro de una cámara atmosférica a 37 °C durante tres horas. Los polímeros se recuperaron mediante centrifugación a 500 × g durante 10 minutos y se tomaron muestras de los sobrenadantes, se filtraron a través de un Whatman Unifilter 800 de 0,45 micrómetros de 96 pocillos por centrifugación a 1000 × g durante 10 minutos para eliminar cualquier partícula restante. Los filtrados se transfirieron a viales IC de vidrio con tabiques de goma o placas de muestras de pocillos profundos de polipropileno de 96 pocillos.

Para determinar la concentración de glicocolato (GC) y glicodesoxicolato (GDC) en el filtrado, se inyectaron 50 µl de la solución de muestra en un sistema de HPLC, equipado con columna Phenomenex Luna C₈ (2) (100 Å, 5 µm, 50 × 2,00 mm) y un detector de UV. La muestra se analizó usando un gradiente de agua, tampón de fosfato 25 mM (pH = 3) y acetonitrilo a un caudal de 0,4 ml/min. La señal de GC y GDC se detectó a una longitud de onda de 205 nm desde el detector UV. Las soluciones de calibración compuestas por los patrones de GC y GDC de diferentes concentraciones también se inyectaron en el mismo sistema de HPLC. La curva de calibración de cada componente se construyó trazando el área del pico frente a la concentración. Basado en el área de los picos de GC y GDC encontrados en la muestra y la curva de calibración correspondiente, se calculó la concentración de cada componente en la muestra en mM.

Al comparar las concentraciones de equilibrio de glicocolato (GC_{eq}) y glicodesoxicolato (GDC_{eq}), en presencia del polímero con sus concentraciones en solución de prueba en ausencia del polímero, se calculó la cantidad de cada componente unido bajo estas condiciones experimentales en mmol/g de polímero.

En algunos casos, también se determinó la concentración de fosfato mediante la inyección de 20 µl de filtrado en columnas de intercambio aniónico fuerte (Dionex AG11-HC 50 × 4 mm ID y Dionex AS11-HC 250 × 4 mm ID) usando un Módulo de separación Waters Alliance 2795 equipado con una válvula de conmutación de 6 columnas instalada dentro de un horno de columna y un detector de conductividad Dionex CD25 (con célula de flujo DS3 y supresor ASRS Ultra 11,4 mm). La fase móvil fue tampón de KOH 30 mM con un caudal de 1 ml/min y un tiempo de funcionamiento de 15 minutos por muestra. También se inyectaron patrones de fosfato de diferentes concentraciones en el mismo sistema y a continuación se construyó la curva de calibración trazando el área del pico frente a la concentración. En base al área del pico encontrada en la muestra y la curva de calibración correspondiente, se calculó la concentración de fosfato en la muestra en mM.

Comparando las concentraciones de equilibrio de fosfato (P_{eq}) y en presencia del polímero con sus concentraciones en solución de prueba en ausencia del polímero, se calculó la cantidad de fosfato unido en estas condiciones experimentales en mmol/g de polímero.

35 Protocolo 2: Condiciones que imitan el intestino delgado superior (ensayo B).

Los polímeros de amina también se midieron en condiciones similares a las encontradas en el intestino delgado superior después de una comida (Fordtran, J S y Locklear, T W (1966) "Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating", *Am J Dig Dis* 11: 503-521; Northfield, T C and McColl, I (1973) "Postprandial concentrations of free and conjugated bile salts down the length of the normal human small intestine", *Gut* 14: 513-518; Evans, D F, et al. (1988) "Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects", *Gut* 29: 1035-1041). El rendimiento de unión de sal biliar de los polímeros de prueba se evaluó a una concentración de polímero de 2,5 mg/ml de la manera descrita en el Protocolo 1 anterior, con la excepción de que se utilizó la siguiente solución de prueba: ácido N,N-bis (2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfónico (BES) 50 mM, BES de sodio 50 mM, fosfato sódico 6,5 mM, glicocolato sódico 4,6 mM, glicodesoxicolato sódico 4,6 mM, oleil glicerol 1,2 mM, ácido oleico 9 mM, cloruro sódico 150 mM, pH 7,0. El polímero liofilizado se dispensó con precisión en los tubos de ensayo de borosilicato de 16 × 100 mm, con cada tubo que contiene entre 28 y 33 mg de muestra de prueba. En ciertos casos, la concentración de polímero se ajustó de 2,5 mg/ml a 1 mg/ml. Por lo demás, el procedimiento fue idéntico al descrito en el Protocolo 1 anterior, excepto que los filtrados enviados para el análisis analítico solo se dispensaron en viales IC de vidrio.

Para determinar la concentración de glicocolato (GC), glicodesoxicolato (GDC), oleil glicerol (OG) y ácido oleico (OA) en muestras de filtrado, se inyectaron 20 µl en un sistema de HPLC que estaba equipado con una columna Phenomenex Luna C₈ (2) (100 Å, 5 µm, 50 × 2,00 mm) y un detector de UV. La muestra se analizó usando un gradiente de agua, tampón de fosfato 25 mM (pH = 3) y acetonitrilo a un caudal de 0,4 ml/min. La señal de GC, GDC, OG y OA se detecta a una longitud de onda de 205 nm desde el detector UV. Las soluciones de calibración compuestas por los patrones de GC, GDC, OG y OA de diferentes concentraciones también se inyectaron en el mismo sistema de HPLC. La curva de calibración de cada componente se construyó trazando el área del pico frente a la concentración. En función del área del pico del GC, GDC, OG u OA que se encuentra en la muestra y la curva

de calibración correspondiente, se calcula la concentración de cada componente en la muestra en mM.

Al comparar las concentraciones de equilibrio de glicocolato (GC_{eq}), glicodesoxicolato (GDC_{eq}), oleil glicerol (OG_{eq}) y/o ácido oleico (OA_{eq}) en presencia del polímero a sus concentraciones en solución de prueba en ausencia del polímero, se calculó la cantidad de cada componente unido en estas condiciones experimentales en mmol/g de polímero.

Modelo de hámster. Para recopilar datos *in vivo*, se obtuvieron hámsteres Golden Syrian macho (8-9 semanas de edad) de Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Al llegar, los animales se pusieron en la dieta para roedores Teklad 2018 (Madison, Wisconsin). Se proporcionaron alimentos y agua a voluntad a lo largo del curso del estudio. Los animales se aclimataron durante al menos siete días, y a continuación se separaron aleatoriamente por peso corporal en grupos de al menos cinco animales cada uno. Todos los animales se pusieron en una dieta occidental alta en grasas y alta en sacarosa, D12079B (Research Diet, New Brunswick, NJ) durante tres días antes de que comenzara el estudio. Los polímeros de amina se mezclaron en la dieta occidental a una dosis del 0,5 % para preparar las dietas de prueba. Para iniciar el estudio, todos los hámsteres fueron trasladados a jaulas metabólicas individuales que permiten la separación y recolección de las heces. Los animales de los grupos de prueba se cambiaron a las dietas de prueba, mientras que los animales del grupo no tratado se mantuvieron en la dieta occidental sin polímero de amina añadido. La ingesta de alimentos se midió durante los siguientes cuatro días consecutivos. Para cada hámster, se recogieron las heces de los últimos tres días del periodo de tratamiento, se combinaron, se liofilizaron y a continuación se homogeneizaron mediante molienda en un mortero y mano de mortero. Las muestras de heces se extrajeron para el análisis de sal biliar fecal.

En algunos casos, se realizó un periodo de tratamiento inicial en el que todos los grupos de animales se pusieron en jaulas metabólicas como se ha descrito anteriormente y se alimentaron solo con la dieta occidental sin un artículo de prueba añadido. Se recogieron las heces como se ha descrito anteriormente y se determinó el efecto del polímero de amina sobre la excreción fecal de sal biliar comparando los periodos de referencia frente a los periodos de tratamiento. Por lo demás, el efecto del polímero de amina sobre la excreción fecal de sal biliar se determinó comparando los grupos no tratados con los grupos de prueba.

Las sales biliares fecales de hámsteres se analizaron usando una modificación del procedimiento reportado por Porter y colegas (Porter, J I. et al. 2003. Accurate enzymatic measurement of fecal bile salts in patients with malabsorption. *J Lab Clin Med.* 141: 411-8). Para cada extracción, se pesó una alícuota de 100 mg de heces secas en un tubo de ensayo Pyrex de 16 x 100 mm. Luego se añadió etilenglicol (1 ml) con NaOH 0,7N. El tubo de ensayo se tapó con una canica y se calentó a 190-200 °C durante 2 h. Después de enfriar, se añadieron 1 ml de NaCl al 20 % y 0,2 ml de HCl 6N. Después de una breve mezcla, se añadieron 6 ml de éter dietílico. El tubo se tapó, se sometió a agitación con vórtex durante 5 minutos y a continuación se centrifugó a 1000 x g durante 5 minutos. La fase de éter dietílico se transfirió a un vial de vidrio de 20 ml. Se realizaron dos extracciones adicionales con 6 ml de éter dietílico y los extractos se combinaron. El éter se evaporó completamente bajo una corriente de aire. El residuo se disolvió luego en 3 ml de metanol y las sales biliares (ácido cólico, ácido 3-OH-12-oxo-colánico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico y ácido litocólico) se cuantificaron por LC-MS.

Ejemplo 1: Polímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C_4 BTA) con agentes de reticulación de dihaloalcano

La síntesis de materiales de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina reticulados se realizó usando síntesis paralela. Se dispuso una solución de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C_4 BTA) (40 % en peso de una solución de N,N-dimetilformamida (DMF)) en viales de vidrio de 40 ml. El monómero de reticulación de fórmula $X-R_1-X$, en el que X era bromo y R_1 era como se enumera en la tabla a continuación, se añadieron a cada vial. Se añadieron DMF y metanol (MeOH) adicionales dando como resultado un contenido total de sólidos del 40 % en peso en el que los disolventes están en una proporción de 1: 1 (por volumen). Los viales se taparon y se calentaron durante 17 horas a 58 °C. El gel de polímero resultante se hinchó y se molió en MeOH, se lavó en MeOH (dos veces), hidróxido de amonio (10 % en volumen, dos veces) y a continuación en agua (tres veces) y se liofilizó hasta que se seque. La capacidad de unión del ácido biliar (BA), la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se presentan a continuación.

Síntesis de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina. A una mezcla de 1,4-diaminobutano y acrilonitrilo en dioxano se le añadió una solución de KOH al 40 % en nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se usó HPLC para controlar la reacción. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de

sodio anhidro. Después de la concentración de la solución, se obtuvieron 3,3',3'',3'''-(butano-1,4-diilbis (azanetriil)) tetrapropanonitrilo. Se puso una suspensión de 3,3',3'',3'''-(butano-1,4-diilbis (azanetriil)) tetrapropanonitrilo en metanol: agua 1: 1 en un aparato de hidrogenación Parr. A la mezcla se le cargó un catalizador de cobalto Raney húmedo. La mezcla se hidrogenó a 700 psi a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la
5 reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para producir N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) como un aceite amarillo pálido.

Se sintetizaron N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,8-octandiamina (C₈ BTA), N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-decanodiamina (C₁₀ BTA), y N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-dodecanodiamina (C₁₂ BTA) siguiendo el
10 mismo procedimiento.

Muestra n.º	Monómero de reticulación (R ₁)	Relación molar	Monómero de reticulación (mg)	C ₄ BTA (µl)	MeOH (µl)	DMF (µl)	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Referencia de unión de BA	Unión de BA	Hinchamiento (g/g)
							Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	
1-A1	Alquileo C ₈	1: 1,6	6705	5080	11126	11126	0,44	3,34	0,41	5,9	1,42
1-A2	Alquileo C ₈	1: 2,2	6358	3503	9338	9338	0,50	3,29			0,79
1-A3	Alquileo C ₁₀	1: 1,6	6868	4717	10947	10947	0,58	3,24	0,66	13,9	0,67
1-A4	Alquileo C ₁₀	1: 2,2	6537	3265	9291	9291	0,65	2,95	0,52	25,0	0,60
1-A5	Alquileo C ₁₀	1: 2,8	6083	2387	8045	8045	0,64	1,86			1,13
1-A6	Alquileo C ₁₂	1: 1,6	7011	4403	10795	10795	0,68	3,25	0,77, 0,81	23,4, 20,0	0,41
1-B1	Alquileo C ₁₂	1: 2,2	6694	3057	9250	9250	0,68	2,66	0,47	22,1	0,50

† promedio de 2 estudios

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 2: Polímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) con agentes de reticulación de bisacrilamida

La síntesis de materiales de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina reticulados se realizó usando 5 síntesis paralela. Se dispensó una solución de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (40 % en peso de una solución de dimetilsulfóxido (DMSO)) en viales de vidrio de 40 ml. El monómero de reticulación de bisacrilamida enumerado en la tabla siguiente se añadió a cada vial. Se añadió DMSO adicional dando como resultado un contenido total de sólidos del 40 % en peso. Los viales se taparon y se calentaron durante 17 horas a 58 °C. El gel de polímero resultante se hinchó y se trituró en MeOH, se lavó en MeOH (dos veces), NaOH (0,5 M 10 una vez) y a continuación en agua (tres veces) y se liofilizó hasta que se secó. La capacidad de unión del ácido biliar (BA), la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Monómero de reticulación de Bisacrilamida	Monómero: Relación molar de monómero de reticulación	Monómero de reticulación (mg)	C ₄ BTA (µl)	DMSO (µl)
2-C3	N,N'-Octileno bis (acrilamida)	1: 2,2	1911	1135	5450
2-D2	N,N'-Decileno bis (acrilamida)	1: 1,6	1759	1293	5450

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Unión de BA	Hinchamiento
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	(g/g)
2-C3	0,60	2,97	0,39	21,5	2,00
2-D2	0,69	3,00	0,44	49,7	1,52

15

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 3: Polímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) con epíclorohidrina (ECH) - 20 Examen comparativo

La síntesis de materiales de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina reticulados se realizó usando 25 síntesis paralela. Se dispensó una solución de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (40 % en peso de una solución de N,N-dimetilformamida (DMF)) en viales de vidrio de 40 ml. Se añadió epíclorohidrina (ECH) a cada vial. Se añadieron DMF y metanol adicionales dando como resultado un contenido total de sólidos del 40 % en peso en el que los disolventes están en una proporción de 1: 1 (por volumen). Los viales se taparon y se calentaron durante 17 horas a 58 °C. El gel de polímero resultante se hinchó y se trituró en MeOH, se lavó en MeOH (dos veces), NaOH (0,5 M una vez) y a continuación en agua (tres veces) y se liofilizó hasta que se secó. La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo 30 A, el ensayo B y el modelo de hámster tal como se ha descrito anteriormente, y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Monómero de reticulación	Monómero: Relación molar de monómero de reticulación	Monómero de reticulación (mg)	C ₄ BTA (µl)	Metanol (µl)	DMF (µl)
3-A1	ECH	1: 1,6	39829	88720	72046	72046

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Unión de BA	Hinchamiento
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	(g/g)

3-A1	0,34	3,15	0,12	4,7	52,06
------	------	------	------	-----	-------

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

5 Ejemplo 4: Polímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-dodecandiamina (C₁₂ BTA) con 1,3-bis (3-yodopropil)-1H-imidazol-3-io

La síntesis de materiales de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina reticulados se realizó usando síntesis paralela. Se dispensó N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-dodecandiamina en un vial de vidrio de 40 ml. Se añadió 1,3-bis (3-yodopropil)-1H-imidazol-3-io y N-metilpirrolidona (NMP) al vial. El vial se tapó y se calentó durante 17 horas a 58 °C. El gel de polímero resultante se hinchó y se trituró en MeOH, se lavó en MeOH (dos veces), ácido clorhídrico (1 M, tres veces) y a continuación en agua (tres veces) y se liofilizó hasta sequedad. La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster como se ha descrito anteriormente, y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Monómero: Relación molar de monómero de reticulación	C ₁₂ BTA (mg)	Monómero de reticulación de 1,3-bis (3-yodopropil)- 1H-imidazol-3-io (mg)	NMP (µl)
4-B3	1: 1,26	2080	3253	5666

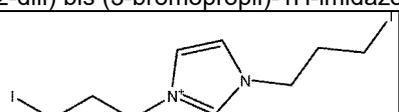
Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Unión de BA	Hinchamiento
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	(g/g)
4-B3	0,51	2,99	0,48	18,5	11,45

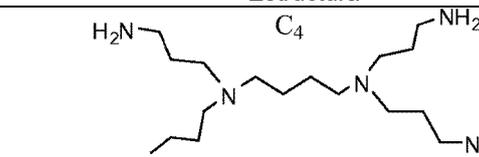
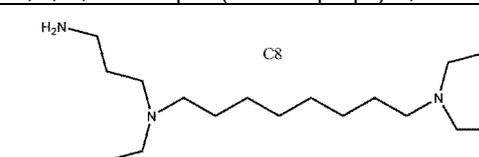
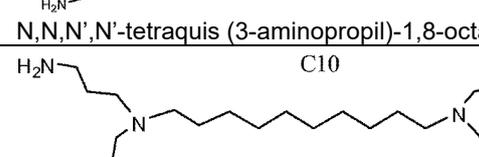
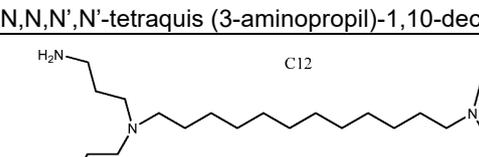
* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 5: Preparación de 1,3-bis (3-yodopropil)-1H-imidazol-3-io

Una suspensión de sal sódica de imidazol (18,3 g, 0,2 mol) y 1-bromo-3-cloropropano (50 ml, 0,5 mol) en 200 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y se concentró a sequedad. Se añadió acetona (250 ml) al residuo, seguido de yoduro sódico (150 g, 1 mol). La suspensión se agitó a reflujo durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadieron 300 ml de metanol al 10 % en diclorometano. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 10-15 % en diclorometano). Se obtuvieron 11,5 g del producto deseado como un aceite marrón. MS m/e (MH⁺), calculado 404,93, encontrado 404,73. La 1H RMN confirmó la estructura.

Monómero de reticulación	Estructura
C ₁₀ bis-imidazolio	<p>1,1'-(decano-1,10-diil) bis (10-bromodecil)-1H-imidazol-3-io</p>
C ₁₂ bis-imidazolio	<p>1,1'-(dodecano-1,12-diil) bis (12-bromododecil)-1H-imidazol-3-io</p>
Núcleo C ₁₂ , C ₃ bis-imidazolio	<p>C12, C3 bis-imidazolium core</p>

	1,1'-(dodecano-1,12-diil) bis (3-bromopropil)-1H-imidazol-3-io
C ₃ bis-imidazolio	 1,3-bis (3-yodopropil)-1H-imidazol-3-io

Monómero de amina	Estructura
C ₄ BTA	 N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina
C ₈ BTA	 N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,8-octandiamina
C ₁₀ BTA	 N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-decanodiamina
C ₁₂ BTA	 N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-dodecandiamina

Ejemplo 6: Monómeros C₄ BTA y C₁₀ BTA con monómeros de reticulación de bis imidazolio

- 5 Las síntesis de los materiales de polímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA), N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-decandiamina (C₁₀ BTA) se llevaron a cabo utilizando robots dispensadores con capacidades de dispensación de líquido y polvo. El monómero C₄ BTA o C₁₀ BTA se dispensó en viales de vidrio de 8 ml. Las soluciones del monómero de reticulación de fórmula X-R₁-X en la que X es halo tal como cloro o bromo y R₁ es una cadena de hidrocarburo de imidazolio enumerada en los ejemplos a continuación. Los agentes de reticulación se dispensaron como el 40 % en peso en dimetilsulfóxido (DMSO). Se añadió disolvente a cada vial para obtener la concentración de contenido sólido final al 40 % en peso. Los viales se equiparon con un agitador magnético, se taparon y se calentaron durante 17 horas a 70 °C. La mayoría de los viales contenían un tapón sólido de polímero. El polímero estaba hinchado y se molió en dimetilformamida (DMF), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 M), agua, bicarbonato de solución de sodio saturado (NaHCO₃) tres veces, agua (dos veces) y se liofilizó hasta sequedad.
- 15

Muestra n.º	Relación molar monómero/agente de reticulación	Monómero	Peso (mg)	Monómero de reticulación (R ₁)	Peso (mg)	DMSO (mg)	Unión de BA			Unión de BA % de ácidos biliares primarios en las heces *
							Ensayo B Capacidad (mmol/g)	Ensayo A Afinidad (mmol/g)	Hámster Retención (mmol/g)	
5-A1	1: 1,6	C ₄ BTA	200,0	C ₁₀ bisimidazolio	879,7	1619,6				
5-A2	1: 2,2	C ₄ BTA	200,0	C ₁₀ bisimidazolio	1209,6	2114,4	2,59	0,59		
6-A1	1: 1	C ₄ BTA	200,0	C ₁₀ bisimidazolio	549,8	1124,7	2,68	0,58		
6-A2	1: 1,3	C ₄ BTA	200,0	C ₁₀ bisimidazolio	714,8	1372,1	2,57	0,50		
6-A3	1: 1,6	C ₄ BTA	200,0	C ₁₀ bisimidazolio	879,7	1619,6	2,82	0,54		
7-A1	1: 1,3	C ₄ BTA	1049,4	C ₁₀ bisimidazolio	3750,6	7200,0	2,71	0,57		
7-A2	1: 1,6	C ₄ BTA	1037,3	C ₁₀ bisimidazolio	4562,7	8400,0	2,91	0,56	0,48	12,1
8-A1	1: 1	C ₄ BTA	200,0	C ₁₂ bisimidazolio	603,0	1084,0	2,82	0,58		
8-A2	1: 1,6	C ₄ BTA	200,0	C ₁₂ bisimidazolio	964,7	1572,4	2,69	0,66		
8-B1	1: 1	C ₁₀ BTA	200,0	C ₁₂ bisimidazolio	476,3	913,0	2,61	0,67		
8-B2	1: 1,6	C ₁₀ BTA	200,0	C ₁₂ bisimidazolio	762,1	1298,9	2,61	0,62		
8-B3	1: 1,6	C ₁₀ BTA	200,0	C ₁₂ bisimidazolio	762,1	1298,9	2,68	0,66		
9-A1	1: 1	C ₄ BTA	1494,5	C ₁₂ bisimidazolio	4505,0	8100,0	2,62	0,67		

9-A2	1: 1,6	C ₄ BTA	786,9	C ₁₂ bisimidazoljo	3796,2	6187,3	2,62	0,66	0,44	10
9-B1	1: 1	C ₁₀ BTA	1537,7	C ₁₂ bisimidazoljo	3662,3	7020,0	2,70	0,68		
9-B2	1: 1,6	C ₁₀ BTA	838,9	C ₁₂ bisimidazoljo	3197,0	5448,6	3,17	0,56		
9-B3	1: 1,6	C ₁₀ BTA	838,9	C ₁₂ bisimidazoljo	3197,0	5448,6	2,7	0,63	0,47	16,4
10-A1	1: 1,6	C ₄ BTA	1138,0	núcleo C ₁₂ , C ₃ bisimidazoljo	4062,0	7800,0	3,17	0,59	0,47	17,5
10-A2	1: 1,6	C ₁₀ BTA	1361,3	núcleo C ₁₂ , C ₃ bisimidazoljo	3838,7	7800,0	3,12	0,58	0,47	27,5

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 7: Terpolímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) con 1-(3-aminopropil)imidazol (API) como comonomero, y 1,10-dibromodecano (DBD), como monómero de reticulación

La síntesis de materiales de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina reticulados se realizó usando síntesis paralela. Se dispensó una solución de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (40 % en peso de una solución de N,N-dimetilformamida (DMF)) en viales de vidrio de 40 ml. Se añadieron 1,10-dibromodecano (DBD), el monómero de reticulación, y 1-(3-aminopropil)imidazol (API), el comonomero, a cada vial en las cantidades descritas en la tabla siguiente. Se añadieron DMF y metanol adicionales dando como resultado un contenido total de sólidos del 40 % en peso en el que los disolventes estaban en una proporción de 1: 1 (en volumen). Los viales se taparon y se calentaron durante 17 horas a 58 °C. El gel de polímero resultante se hinchó y se trituró en MeOH, se lavó en MeOH (dos veces), NaOH (0,1 M tres veces) y a continuación en agua (tres veces) y se liofilizó hasta sequedad. La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster, y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

15

Muestra n.º	Monómero: Comonomero: Relación molar de monómero de reticulación	DBD (mg)	C ₄ BTA (µl)	API (µl)	DMF (µl)	Metanol (µl)
11-D1	0,75: 0,25: 1,6	2588	1421	129	3426	3426
11-D2	0,5: 0,5: 1,6	3261	1119	405	3758	3758
11-D3	0,25: 0,75: 1,6	4406	605	876	4323	4323

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Unión de BA	Hinchariento (g/g)
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	
11-D1	0,52	3,00	0,56	7,6	63,63
11-D2	0,56	2,92	0,62	10,4	49,36
11-D3	0,58	2,66	0,52	10,7	

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

20

Ejemplo 8: N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) con clorhidrato de guanidina como monómero de reticulación

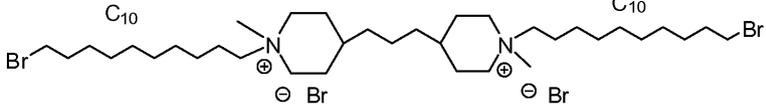
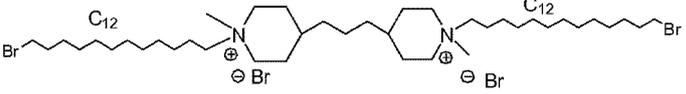
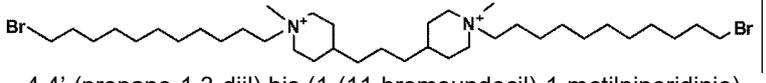
La síntesis de polímeros con clorhidrato de guanidina como agente de reticulación consistió en tres componentes: monómero de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA), clorhidrato de guanidina y un comonomero. Todas las reacciones se llevaron a cabo usando un matraz de fondo redondo de tamaño apropiado con un puerto de entrada de nitrógeno y placas calientes equipadas con baños de aceite de silicona.

En una reacción típica, se dispensó monómero de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina en un matraz de fondo redondo con un puerto de entrada de nitrógeno. A continuación, se añadieron clorhidrato de guanidina y comonomero (si estaban presentes) al matraz. Los matraces de reacción se taparon usando un tabique de caucho y se introdujo un flujo de nitrógeno desde el puerto de entrada de nitrógeno. El matraz de reacción se calentó luego durante 18 horas a 120 °C y a continuación durante 4 horas a 180 °C. El polímero formado se hinchó y se molió en una solución de ácido clorhídrico 1 M y a continuación se lavó con etanol (dos veces), agua, hidróxido de sodio 3 M (dos veces) y agua (tres veces) y se liofilizó hasta que se seque. La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

35

Muestra n.º	Monómero de reticulación	Comonomero	Relación agente reticulación BTA:Comonomero	C ₄ BTA (g)	Agente de reticulación (g)	Comonomero (g)	Unión de BA Ensayo A (mmol/g)	Unión de BA Ensayo B (mmol/g)	Unión de BA Hámster (mmol/g)	Unión de BA % de ácidos biliares primarios en las heces *	Hinchamiento g/g
13-A1	HCl de guanidina	1,6-diamino-hexano	1: 1,56: 1,56	3,49	1,64	2,00	0,48	3,27	0,5	15,5	4,03
13-A2	HCl de guanidina	1,8-diamino-octano	1: 1,56: 1,56	2,81	1,32	2,00	0,54	3,2	0,495	20,8	2,76
13-A3	HCl de guanidina	1,10-diamino-decano	1: 1,56: 1,56	2,36	1,11	2,00	0,60	3,08	0,46	25,3	2,44
13-A4	HCl de guanidina	1,12-diamino-dodecano	1: 1,56: 1,56	2,03	0,95	2,00	0,65	3,21	0,595	22,2	2,41
13-B1	HCl de guanidina	1,12-diamino-dodecano	1: 3,57: 3,57	1,33	1,43	3,00	0,69	2,17	0,37	52,3	1,05

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Monómero de reticulación	Estructura
TMBMP-DBD	 <p>Bis-1-bromodecano-4,4'-trimetilenebis (1-metilpiperidina)</p>
TBMP-DBDD	 <p>Bis-1-bromododecano-4,4'-trimetilenebis (1-metilpiperidina)</p>
TMBMP-DBUD	 <p>4,4'-(propano-1,3-diil) bis (1-(11-bromoundecil)-1-metilpiperidinio)</p>

Ejemplo 9 Síntesis de polímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) y con dihalo bis piperidinio como agentes de reticulación y ligandos

5

La síntesis de polímeros con dihalobis piperidinio como agentes de reticulación consistió en dos componentes: monómero de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-decanodiamina (C₁₀ BTA) o N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) y dihalobis piperidinio (TMBMP-DBD). Las reacciones se llevaron a cabo usando un matraz de fondo redondo de tamaño de 250 ml con un puerto de entrada de nitrógeno y placas calientes equipadas con baños de aceite de silicona.

10

En una reacción típica, se disolvió un monómero de BTA en metanol para obtener un 50 % en peso de solución y a continuación se dispensa en un matraz de fondo redondo. Luego se añadió TMBMP-DBD o TMBMP-DBDD al matraz como solución en metanol al 50 % en peso. Los matraces de reacción se taparon usando un tabique de caucho y se introdujo un flujo de nitrógeno desde el puerto de entrada de nitrógeno. Los matraces de reacción se calentaron luego durante 18 horas a 55 °C. Los polímeros formados con C₄ BTA se hincharon y se molieron en metanol y se lavaron con metanol (dos veces), ácido clorhídrico 1 M y agua (tres veces) y se liofilizaron hasta que se secaron. Los polímeros formados con C₁₀ BTA se hincharon y se molieron en metanol y se lavaron con metanol (dos veces), ácido clorhídrico 0,5 M, agua, bicarbonato de sodio 0,5 M (dos veces) y agua (tres veces) y se liofilizaron hasta que se secaron. La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

15

20

Muestra n.º	Monómero de amina	Monómero de reticulación	Monómero: Relación molar de monómero reticulación	BTA (g)	CH ₃ OH (g)	Monómero de reticulación (g)
14-A1	C ₄ BTA	TBMP-DBD	1: 2	1,58	9,96	8,38
15-A1	C ₁₀ BTA	TBMP-DBD	1: 1,6	1,2	5,22	4,02
15-A2	C ₁₀ BTA	TBMP-	1: 1,6	1,2	5,49	4,29

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Unión de BA	Hinchamiento (g/g)
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	
14-A1	0,55	2,73	0,37	14,0	7,6
15-A1	0,54	2,90			11,18
15-A2	0,66	2,79	0,53	18,8	1,83

25

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 10: Modificación del ligando

El polímero sintetizado con BTA y el agente de reticulación de dihalobispiperidinio se modificaron adicionalmente por reacción con haluros de alquilo para unir un ligando de alquilo pendiente al andamio. En una reacción típica, el andamio de polímero se remojó primero en metanol en un matraz de fondo redondo de 250 ml y a continuación se añadió al matraz una cantidad diferente de ligando de haluro de alquilo (como se enumera en la tabla a continuación). Las reacciones se llevaron a cabo a 55 °C durante 18 horas. El polímero se lavó después con metanol (2 veces), ácido clorhídrico 1 M, cloruro de sodio 1 M (2 veces) y agua (3 veces) y se liofilizó hasta que se secó. La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Andamio de polímero	Ligando	Relación molar de andamio de polímero:ligando	Andamio de polímero (g)	CH ₃ OH (g)	Ligando (g)
16-A1	C ₄ BTA/TMBMP/DBD	C ₁₀ alquilo	1: 0,95	2,8	31,6	1,2
16-A2	C ₄ BTA/TMBMP/DBD	C ₁₀ alquilo	1: 1,75	2,2	27,69	1,8
16-A3	C ₄ BTA/TMBMP/DBD	C ₁₀ alquilo	1: 3,45	1,6	23,73	2,4

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Unión de BA	Hinchamiento (g/g)
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	
16-A1	0,65	2,25	0,38	4,6	3,22
16-A2	0,62	2,11			2,29
16-A3	0,671	1,98	0,4	4,4	2,11

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 11: Síntesis de un agente de reticulación, Bis-1-bromo-decano-4,4'-trimetilenbis (1-metilpiperidina)

En un matraz de fondo redondo se pesaron 60 g (0,20 mol) de dibromodecano y 20 ml de metanol. El matraz se calentó a 55 °C durante 15-20 minutos. A continuación, se añadieron 10,0 g (0,041 mol) de 4,4'-trimetilenbis (1-metilpiperidina) a la solución. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas y la reacción se detuvo mediante la eliminación de calor y enfriamiento a temperatura ambiente. El producto se aisló por precipitación de la solución de reacción en una solución de acetona: hexano 3: 1 seguido de filtración y lavado con hexanos. El rendimiento fue de 24,6 g con un rendimiento del 91 %. El producto se identificó por RMN 1H y espectrometría de masas.

Ejemplo 12: Preparación de TMBMP-DBUD

Una mezcla de 11-bromoundecanol (31,65 g, 0,126 mol) y 4,4'-trimetilenbis (1-metilpiperidina) (5 g, 0,021 mol) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 17 horas. El metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria. Al residuo se le añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó por filtración. El sólido se lavó con tolueno (100 ml) y éter (2 × 100 ml). Después de secar a alto vacío, se obtuvo 4,4'-(propano-1,3-diil) bis (1-(11-hidroxiundecil)-1-metilpiperidinio) como un polvo blanco (15,5 g, 100 %). MS m/e (M²⁺), calculado 290,3, encontrado 290,5.

Se puso 4,4'-(propano-1,3-diil) bis (1-(11-hidroxiundecil)-1-metilpiperidinio) (15,5 g, 0,21 mol) en un matraz de presión. Se añadió ácido bromhídrico (50 ml, 48 % en peso en agua) y el matraz se apretó para sellarlo. La reacción se agitó a 120 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con THF y tolueno para eliminar el exceso de ácido bromhídrico. El residuo se secó en un horno de vacío a 35 °C durante 24 horas para dar 17,27 g de producto en bruto como un polvo marrón claro (94,9 % de rendimiento).

El producto en bruto (4,02 g) se recrystalizó en isopropanol (20 ml) para dar 4,4'-(propano-1,3-diil) bis (1-(11-bromoundecil)-1-metilpiperidinio) como un sólido blanquecino (3,11 g, 77,4 % de recuperación). MS m/e (M²⁺),

calculado 353,2, encontrado 353,3.

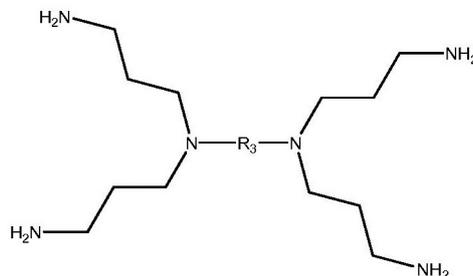
Ejemplo 13: Síntesis de gel de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,3-propanodiamina (C₃ BTA), N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,8-octanandiamina (C₈ BTA), N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-decanodiamina (C₁₀ BTA) y
5 N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-dodecanodiamina (C₁₂ BTA)

Las síntesis de materiales de polímeros de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,3-propanodiamina, N,N,N',N'-
tetraquis (3-aminopropil)-1,8-octanandiamina, N, N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-decanodiamina y N,N,N',N'-
tetraquis (3-aminopropil)-1,12-dodecanodiamina se realizaron usando robots dispensadores con capacidades de
10 dispensación de líquido y polvo. El monómero de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,3-propanodiamina o
N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,8-octanandiamina o N,N, N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-decanodiamina o
N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-dodecanodiamina se dispensó en viales de vidrio de 8 ml. A las soluciones
del monómero de reticulación de fórmula X-R₁-X en la que X es halo tal como cloro o bromo y R₁ es una cadena
hidrocarbonada enumerada en los ejemplos a continuación, se dispensó 1,10-dibromodecano al 40 % en peso en
15 dimetilsulfóxido (DMSO) y el 1,12-dibromododecano era puro. Se añadió disolvente a cada vial para obtener la
concentración de contenido sólido final al 40 % en peso. Los viales se equiparon con un agitador magnético, se
taparon y se calentaron durante 17 horas a 60 °C. La mayoría de los viales contenían un tapón sólido de polímero.
El polímero se hinchó y se molió en dimetilformamida (DMF), se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 M), agua,
hidróxido de sodio (0,01 M, tres veces), agua (dos veces) y se liofilizó hasta que se secó.

Muestra n.º	Relación molar monómero/agente de reticulación	Monómero	Peso (mg)	Monómero de reticulación (R ₁)	Peso (mg)	DMSO (mg)	Unión de BA			Unión de BA % de ácidos biliares primarios en las heces *
							Ensayo B Capacidad (mmol/g)	Ensayo A Afinidad (mmol/g)	Hámster Retención (mmol/g)	
5-A1	1: 1,6	C ₄ BTA	200,0	C ₁₀ bisimidazolio	879,7	1619,6				
17-A1	1: 0,5	C ₈ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	120,8	631,2				
17-A2	1: 0,5	C ₁₀ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	112,3	618,5				
17-A3	1: 0,5	C ₁₂ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	105,0	607,5				
17-B1	1: 1	C ₈ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	241,6	812,4	3,33			
17-B2	1: 1	C ₁₀ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	224,7	787,0	3,22			
17-B3	1: 1	C ₁₂ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	210,0	764,9	3,32			
17-C1	1: 1,6	C ₈ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	386,6	1029,8	3,21			
17-C2	1: 1,6	C ₁₀ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	359,5	989,2	2,91			
17-C3	1: 1,6	C ₁₂ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	335,9	953,9	2,98			
17-D1	1: 2,2	C ₈ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	531,5	1247,3	2,93			
17-D2	1: 2,2	C ₁₀ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	494,3	1191,4	2,74			
17-D3	1: 2,2	C ₁₂ BTA	300,0	Alquieno C ₁₀	461,9	1142,9	2,61			
18-A1	1: 1,6	C ₁₀ BTA	6368,8	Alquieno C ₁₀	7631,2	21000,0	3,07	0,68		
19-A1	1: 1,6	C ₁₀ BTA	2911,5	Alquieno C ₁₀	3488,5	9600,0	3,15	0,68	0,49	25,1
19-A2	1: 1,6	C ₁₂ BTA	3019,1	Alquieno C ₁₀	3380,9	9600,0	3,00	0,70	0,56	28,3
20-A2	1: 1,6	C ₈ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	193,3	514,9				
20-B2	1: 2,2	C ₈ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	265,8	623,6	2,77			
20-C2	1: 2,8	C ₈ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	338,2	732,4	2,54			
20-D2	1: 3,4	C ₈ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	410,7	841,1	2,24			
21-A1	1: 1,6	C ₃ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	238,2	582,3	3,32	0,61		
21-B1	1: 2,2	C ₃ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	327,5	716,3	3,24			
21-C1	1: 2,8	C ₃ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	416,8	850,3	3,10	0,69		
21-D1	1: 3,4	C ₃ BTA	150,0	Alquieno C ₁₀	506,2	984,3	2,86	0,71		
22-A1	1: 1,6	C ₃ BTA	2923,5	Alquieno C ₁₂	5076,5	12000,0	3,03	0,68	0,64	26,2

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colanico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 14: Monómeros BTA con diferentes estructuras principales



5

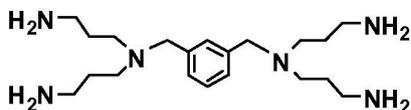
- La síntesis de materiales reticulados de $N^1, N^{1'}$ -(1,3-fenilenbis (metileno)) bis (N^1 -(3-aminopropil) propano-1,3-diamina) ($R_3 = 1,3$ -fenilendimetilo), $N^1, N^{1'}$ -(1,4-fenilenbis (metileno)) bis (N^1 -(3-aminopropil) propano-1,3-diamina) ($R_3 = 1,4$ -fenilenodimetil), N^2, N^2, N^6, N^6 -tetraquis (3-aminopropil) piridin-2,6-dicarboxamida ($R_3 = 2,6$ -diformilpiridina), N^1, N^1, N^6, N^6 -tetraquis (3-aminopropil) adipamida ($R_3 = 1,6$ -dioxohexano-1,6-diilo), N^1, N^1, N^4, N^4 -tetraquis (3-aminopropil) succinamida ($R_3 =$ succinilo) y 1,3-bis (3-(bis) (3-aminopropil) amino) propil)-1H-imidazol-3-io ($R_3 = 3,3'$ -(1H-imidazol-3-io-1,3-diil) dipropilo) se llevaron a cabo usando robots de dispensación con capacidades de dispensación de líquido y polvo. El monómero seleccionado se dispensó en viales de vidrio de 8 ml. Las soluciones del monómero de reticulación de fórmula $X-R_1-X$ en la que X es halo tal como cloro o bromo y R_1 es una cadena hidrocarbonada como se enumera en la tabla a continuación se dispensó como el 40 % en peso en dimetilsulfóxido
- 10 (DMSO). Se añadieron disolventes y K_2CO_3 a cada vial. Los viales se equiparon con un agitador magnético, se taparon y se calentaron durante 17 horas a $60^\circ C$. La mayoría de los viales contenían un tapón sólido de polímero. El polímero se hinchó y se molió en metanol, se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 M), agua, hidróxido sódico (0,01 M, tres veces), agua (dos veces) y se liofilizó hasta que se secó.
- 15

Muestra n.º	Monómero de reticulación	Relación molar de agente reticulación C ₄ BTA:monómero	Valor R ₃ del monómero	Peso (mg)	1,10-Dibromodecano (mg)	K ₂ CO ₃ (mg)	DMSO (mg)	Unión de BA (mmol/g)	Unión de BA % de ácidos biliares primarios en las heces *			
23-B1	Alquileo C ₁₀	1: 0,5	1,3-fenilendimetilo	400	102,9	568,6	754,3	0,672	2,7324			
23-B2	Alquileo C ₁₀	1: 1	1,3-fenilendimetilo	400	205,8	568,6	908,6	0,6636	1,3948			
23-C1	Alquileo C ₁₀	1: 0,5	2,6-diformilpiridina	400	104,2	480	756,3					
23-C2	Alquileo C ₁₀	1: 1	2,6-diformilpiridina	400	208,4	480	912,7	0,6592	2,3176			
23-D1	Alquileo C ₁₀	1: 0,5	1,6-dioxohexano-1,6-diilo	400	115,8	426,6	773,7					
23-D2	Alquileo C ₁₀	1: 1	1,6-dioxohexano-1,6-diilo	400	231,5	426,6	947,3	0,6404	2,2948			
24-A1	Alquileo C ₁₀	1: 1,6	1,3-fenilendimetilo	329,1	270,9	467,9	900	0,6586	1,3198			
24-A2	Alquileo C ₁₀	1: 1,6	2,6-diformilpiridina	327,2	272,8	392,7	900	0,6938	1,8654			
24-A3	Alquileo C ₁₀	1: 1,6	1,6-dioxohexano-1, 6-diilo	311,5	288,5	332,2	900	0,6846	1,9758			
25-A1	Alquileo C ₁₀	1: 1,6	1,3-fenilendimetilo	3949,4	3250,5	5614,3	10799,8	0,366	0,2862			
25-A2	Alquileo C ₁₀	1: 1,6	1,3-fenilendimetilo	3926,3	3273,7	4711,9	10800	0,583	0,849	0,2	26,3	
25-A3	Alquileo C ₁₀	1: 1,6	1,6-dioxohexano-1,6-diilo	3983,9	3689,8	4248,7	11510,6	0,6502	1,495	0,25, 0,51	36,3, 29,2	
26-A1	Alquileo C ₁₀	1: 0,5	1,3-fenilendimetilo	4600,6	1183,3	6540,1	8675,9	0,64905	2,7082			
27-A1	Alquileo C ₁₀	1: 0,5	1,3-fenilendimetilo	2409,9	619,8	3425,8	4544,5	0,6652	2,6874			
27-A2	Alquileo C ₁₀	1: 1	2,6-diformilpiridina	2998,3	1562,4	3598,2	6841,1	0,5532	1,2818			
28-A2	Alquileo C ₁₀	1: 1	1,3-fenilendimetilo	300	154,3	426,5	681,5	0,6668	2,8324			
28-A3	Alquileo C ₁₀	1: 0,5	1,3-fenilendimetilo	300	231,5	426,5	797,2	0,6716	2,0856			
29-A1	Alquileo C ₁₀	1: 0,5	1,3-fenilendimetilo	3943,4	1014,2	5605,8	7436,5	0,6628	2,1736			
29-A2	Alquileo C ₁₀	1: 1	1,3-fenilendimetilo	2880,4	1481,7	4094,7	6543,2	0,67	1,8818			
30-A1	Alquileo C ₁₀	1: 0,8	3,3'-(1H-imidazol-3-io-1,3-diil) dipropilo	300	108,2	373,6	612,2	0,573	2,889			
30-A2	Alquileo C ₁₀	1: 1,2	3,3'-(1H-imidazol-3-io-1,3-diil) dipropilo	300	162,2	373,6	693,3	0,617	2,7334			

31-A1	Alquileno C ₁₀	1: 0,8		3,3'-(1H-imidazol-3-io-1,3-diii) dipropilo	2001,4	721,5	2492,5	4084,5	0,6018	2,9138		
31-A2	Alquileno C ₁₀	1: 1,2		3,3'-(1H-imidazol-3-io-1,3-diii) dipropilo	2001,4	1082,1	2492,5	4624,8	0,6374	2,4926	0,5	16,2
32-A1	Alquileno C ₁₀	1: 0,8		3,3'-(1H-imidazol-3-io-1,3-diii) dipropilo	4700	1694,4	5853,3	9591,6	0,638	2,3254	0,5	19,8
33-A1	Alquileno C ₁₀	1: 0,8		Succinilo	400	195,83	450,99	795,1	0,62	2,86		
33-A2	Alquileno C ₁₀	1: 1,2		Succinilo	400	293,74	450,99	892,9	0,66	2,48		
33-A3	Alquileno C ₁₀	1: 1,6		Succinilo	400	391,66	450,99	990,7	0,66	1,78		
33-A4	Alquileno C ₁₀	1: 1,2		Succinilo	4000	2937,42	4509,85	8929,3	0,65	2,71	0,59	14,5
33-B1	Alquileno C ₁₂	1: 0,8		Succinilo	400	214,14	450,99	813,4	0,68	1,83		
33-B2	Alquileno C ₁₂	1: 1,2		Succinilo	400	321,21	450,99	920,4	0,68	2,31		
33-B3	Alquileno C ₁₂	1: 1,6		Succinilo	400	428,28	450,99	1027,3	0,66	1,33		
33-B4	Alquileno C ₁₂	1: 1,2		Succinilo	4000	3212,11	4509,85	9203,7	0,68	1,95	0,39	25,0

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 15: N¹,N^{1'}-(1,3-fenilenbis (metileno)) bis (N¹-(3-aminopropil) propano-1,3-diamina)

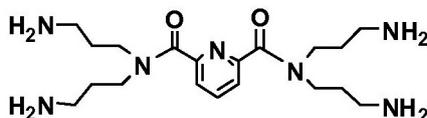


5

Se disolvió 3,3'-azanodiilbis (propano-3,1-diil) dicarbamato de *terc*-butilo (14,0 g, 0,038 mol) en 150 ml de acetonitrilo. A la solución se le añadió 1,3-bis (clorometil) benceno (3,34 g, 0,019 mol), seguido de diisopropiletilamina (13,2 ml, 0,076 mol). La reacción se agitó a 60 °C durante 20 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 15 % en diclorometano) para dar 7,56 g (52 %) de 3,3',3'',3'''-(1,3-fenilenbis (metileno)) bis (azanetriil)-tetraquis (propano-3,1-diil) tetracarbamato de *terc*-butilo puro como un aceite marrón. MS m/e (MH⁺), calculado 765,55, encontrado 765,67.

Se disolvió 3,3',3'',3'''-(1,3-fenilenbis (metileno)) bis (azanetriil) tetraquis-(propano-3,1-diil) tetracarbamato de *terc*-butilo (7,56 g, 0,099 mol) en 40 ml de diclorometano. A la solución se le añadió ácido trifluoroacético (30,5 ml, 0,396 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió tolueno (100 ml) al residuo para formar un heteroazeótropo. Después de eliminar el tolueno y el ácido trifluoroacético restante, se formó un semisólido marrón. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se formó un sólido marrón claro. Se añadió éter etílico (150 ml) a la mezcla y el sólido se filtró, se lavó con éter etílico y se secó a alto vacío para dar 5,78 g de N¹,N^{1'}-(1,3-fenilenbis (metileno)) bis (N¹-(3-aminopropil) propano-1,3-diamina) como una sal hexaclorhidrato con rendimiento cuantitativo. MS m/e (MH⁺), calculado 365,33, encontrado 365,39.

Ejemplo 16: N²,N²,N⁶,N⁶-tetraquis (3-aminopropil) piridina-2,6-dicarboxamida

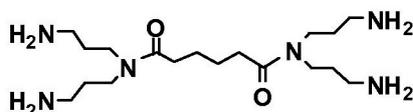


25

Una solución de 3,3'-azanodiilbis (propano-3,1-diil) dicarbamato de *terc*-butilo (9,94 g, 0,03 mol) y diisopropiletilamina (7,82 ml, 0,045 mol) en 200 ml de diclorometano se enfrió a 4 °C en un baño de hielo. Se disolvió dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo (3,06 g, 0,015 mol) en 50 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a la solución de 3,3'-azanodiilbis (propano-3,1-diil) dicarbamato de *terc*-butilo. La temperatura interna permaneció a o por debajo de 4 °C durante la adición. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con HCl 1 N (2 × 150 ml), salmuera (150 ml), solución de NaHCO₃ saturado (150 ml), y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice (15 % de metanol en diclorometano) para dar 11,2 g de N²,N²,N⁶,N⁶-tetraquis (3-aminopropil) piridina-2,6-dicarboxamida tetra-Boc protegida como un sólido blanco (94 %). MS m/e (MH⁺), calculado 794,50, encontrado 794,71.

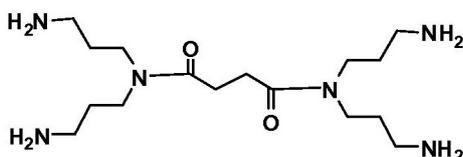
A una solución de N²,N²,N⁶,N⁶-tetraquis (3-aminopropil) piridina-2,6-dicarboxamida tetra-Boc protegida (11,1 g, 0,014 mol) en 80 ml de diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético (21,6 ml, 0,28 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió tolueno (100 ml) al residuo para formar un heteroazeótropo. El disolvente y el ácido trifluoroacético restante se eliminaron a presión reducida. Al residuo se le añadió HCl 4 N en dioxano (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se formó un sólido blanco. Se añadió éter etílico (150 ml) a la mezcla y el sólido se filtró, se lavó con éter etílico y se secó a alto vacío para dar N²,N²,N⁶,N⁶-tetraquis (3-aminopropil) piridina-2,6-dicarboxamida como sal de penta-clorhidrato en un rendimiento cuantitativo (8,02 g). MS m/e (MH⁺), calculado 394,29, encontrado 394,3.

Ejemplo 17: N¹,N¹,N⁶,N⁶-tetraquis (3-aminopropil) adipamida



El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para la N^2,N^2,N^6,N^6 -tetraquis (3-aminopropil) piridina-2,6-dicarboxamida. Después de secar a alto vacío, se obtuvo 6,03 g de la sal de tetra-clorhidrato de N^1,N^1,N^6,N^6 -tetraquis (3-aminopropil) adipamida como un sólido blanco (78 %). MS m/e (MH^+), calculado 373,33, encontrado 373,4.

Ejemplo 18: N^1,N^1,N^4,N^4 -tetraquis (3-aminopropil) succinamida



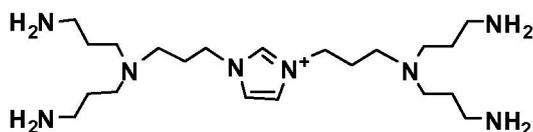
10

Una solución de 3,3'-azanodiilbis (propano-3,1-diil) dicarbamato de *terc*-butilo (15,0 g, 0,045 mol) y diisopropiletilamina (8,6 ml, 0,0495 mol) en 200 ml de diclorometano se enfrió a 4 °C en baño de hielo. Se disolvió cloruro de succinilo (2,68 ml, 0,0226 mol) en 50 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a la solución de 3,3'-azanodiilbis (propano-3,1-diil) dicarbamato de *terc*-butilo. La temperatura interna permaneció a o por debajo de 4 °C durante la adición. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con una mezcla 1: 1 de HCl 1 N y salmuera (2 × 150 ml), una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (metanol al 5-10 % en diclorometano) para dar 14,92 gramos de N^1,N^1,N^4,N^4 -tetraquis (3-aminopropil) succinamida protegida con t-Boc como un sólido marrón (88,6 %).

Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una solución de N^1,N^1,N^4,N^4 -tetraquis (3-aminopropil) succinamida tetra-Boc protegida (14,9 g, 0,02 mol) en HCl 4 N en dioxano (100 ml, 0,4 mol). Se formó precipitado en la solución. Se añadió dietiléter (100 ml) a la mezcla de reacción. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno y se lavó con dietiléter (3 × 100 ml). Después de eliminar el disolvente residual, se obtuvo el producto deseado con rendimiento cuantitativo como una sal de tetraclorhidrato. MS m/e (MH^+), calculado 345,29, encontrado 345,3.

Ejemplo 19: 1,3-bis (3-(bis (3-aminopropil) amino) propil)-1H-imidazol-3-io

30



A una solución de yoduro de 1,3-bis (3-(bis (3-yodopropil)-1H-imidazol-3-io) (5,02 g, 9,4 mmol) en 100 ml de acetonitrilo se le añadió 3,3'-azanodiilbis (propano-3,1-diil) dicarbamato de *terc*-butilo (6,25 g, 18,8 mmol), seguido de diisopropiletilamina (4,08 ml, 23,5 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 15 % en diclorometano que contiene el 1 % de trimetilamina). Se obtuvo yoduro de 1,3-bis (3-(bis (3-(*terc*-butoxicarbonilamino) propil) amino) propil)-1H-imidazol-3-io en forma de un sólido blanco (5,8 g, 66 %). MS m/e (MH^+), calculado 811,6, encontrado 811,7.

40

Una mezcla de yoduro de 1,3-bis (3-(bis (3-(*terc*-butoxicarbonilamino) propil) amino) propil)-1H-imidazol-3-io (5,5 g, 5,8 mmol) en HCl 4 N en dioxano (58,6 ml, 234 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió tolueno (3 × 100 ml) para formar un heteroazeótropo. Después de eliminar el tolueno y el disolvente residual, se obtuvo el producto deseado como una sal de hexaclorhidrato con rendimiento cuantitativo. MS m/e (MH^+), calculado 411,39, encontrado 411,4.

45

Ejemplo 20: Síntesis de agentes de reticulación de imidazolio

Síntesis de bis imiazol-n-alcano. Se preparó una solución de Na-imidazol (0,1 mol) (imidazol derivado de sodio, Aldrich 197637, CAS 5587-42-8) en 100 ml de THF. Se añadió una cantidad apropiada del bromuro de dialquilo y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se secó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando 500 g de sílice y acetato de etilo. El rendimiento resultante fue del 50-80 %. El producto se identificó por RMN 1H y espectrometría de masas.

Síntesis de bromuro de 1-alkil-3-(1-bromoalquil) imidazolio. Se puso dibromoalcano (0,3 mol) en un matraz de 3 bocas que se equipó con un agitador suspendido. Se añadió acetona de manera que la solución resultante fuera 3 M. Se disolvió alquil imidazol (0,03 mol) en acetona para dar como resultado una solución 2 M. Esto se añadió al matraz y la reacción se agitó durante toda la noche a 45-50 °C. Al día siguiente, la acetona se aspiró y el producto se purificó por cromatografía en columna usando 500 g de gel de sílice y 90:10 de CH₂Cl₂:MeOH. El rendimiento estuvo en el intervalo del 60-70 % en materiales que variaban desde un aceite transparente hasta un sólido blanco. El producto se identificó por RMN 1H y espectrometría de masas.

Síntesis de polímero modificado con bromuro de 1,3-dialquilimidazolio. El gel de andamio de poliamina deseado se disolvió en agua y se neutralizó con una solución equimolar de NaOH. Se añadió una cantidad apropiada de una solución de bromuro de 1,3-dialquilimidazolio en metanol a la solución de poliamina. La mezcla se calentó a 75 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el gel de poliamina modificado se lavó exponiendo el gel a lavado 2 veces con metanol, lavado con HCl 0,5 M y lavados 2 veces con agua. Cada lavado consistió en un proceso en el que el gel se agitó durante 30 minutos, se expuso al disolvente de lavado, se centrifugó y el líquido sobrenadante se separó por decantación, y se añadió el disolvente de lavado. Después del lavado final con agua, el gel se puso en un liofilizador para eliminar el agua. El gel se aisló como un material esponjoso blanco.

Síntesis de n-alkil bisimidazol. Se pesó el derivado de imidazol sódico (27 g, 0,29 mol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,2 g, 6 mmol) (ambos comercializados por Aldrich) en un matraz de 1 l de 3 bocas. Se ajustó al matraz un agitador suspendido, y un condensador con una alimentación de atmósfera seca e inerte. La boca restante estaba equipada con un tabique de goma. Se añadió THF anhidro (250 ml) al matraz y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad apropiada de dibromuro de alquilo (1,12 dibromododecano, 16 g, 0,049 mol) en 50 ml de THF. Después de agitar durante 3-5 días y controlar el progreso con TLC, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se secó a presión reducida para generar un aceite. El producto se purificó mediante la adición de CH₂Cl₂ y lavado cinco veces con agua y a continuación lavado de la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro. La pureza se controló por TLC (10 % de MeOH, 90 % de CH₂Cl₂), hasta que no quedó presente imidazol de partida. Los rendimientos resultantes estuvieron en el intervalo del 80-90 %. RMN 1H (CD₃OD, 25 °C, δ (ppm): 7,62 (s), 7,1, 6,90 (imidazol), 4,0 (tr), 1,8 (br), 1,25 (br, alcano). Se usó un procedimiento de síntesis similar para el 1,10-dibromododecano.

Síntesis de bis (bromuro de 1-bromoalquil imidazolio) alcano. En un matraz de fondo redondo sellado y seco, se tomó una cantidad apropiada de dibromoalcano (dibromododecano 48,7 g, 0,14 mol) y se añadieron 49 g de acetona, 1 g de MeOH como disolvente. A esto, se le añadió gota a gota n-alkil bisimidazol recién preparado (10 g, 0,033 mol). Se calentó a 55 °C durante 2-3 días. El producto se aisló precipitando el producto. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añadió lentamente a un vaso de precipitados de vidrio que contenía 250 ml de hexanos mientras se agitaba rápidamente. El producto forma un aceite precipitado. Los hexanos se eliminaron y el precipitado se agitó/lavó con los siguientes disolventes para eliminar el exceso de dibromoalcano; acetato de etilo y éter dietílico. El precipitado blanco se puso en un horno de vacío para eliminar el exceso de disolvente orgánico.

Los rendimientos estuvieron en el intervalo del 60 %. RMN 1H (CD₃OD, 25 °C, δ (ppm): 9,1 (s), 7,7 (imidazolio), 4,21 (tr, -CH₂-imidazolio), 3,4 (-CH₂Br), 1,9 (br), 1,4 (br, alcano). Se utilizó un procedimiento de síntesis similar para preparar todos los agentes de reticulación de haluro de alquilbisimidazolio, por ejemplo, agente de reticulación de bis imidazolio C₁₀, agente de reticulación de bis imidazolio C₁₂, agente de reticulación de bis imidazolio núcleo C₁₂ C₃.

Ejemplo 21: Síntesis de un agente de reticulación, ligando de bis-1-alkil-4,4'-trimetilenebis (1-metilpiperidina)

En un matraz de fondo redondo se pesaron 42,34 g (0,20 mol) de dibromopropano y 20 ml de metanol. El matraz se calentó a 55 °C durante 15-20 minutos. Luego se añadieron 10,0 g (0,041 mol) de 4,4'-trimetilenebis (1-metilpiperidina) a la solución. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas y la reacción se detuvo mediante la eliminación de calor y enfriamiento a temperatura ambiente. El producto se aisló por precipitación de la solución de reacción en una solución de acetona: hexano 3: 1 seguido de filtración y lavado con hexanos. El

rendimiento fue de 24,6 g (91 % de rendimiento). El producto se identificó por RMN 1H y espectrometría de masas.

Ejemplo 22: Enfoque de monómero hacia la síntesis de polímeros de N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) que contienen ligando

- 5 La síntesis de polímeros de BTA que contienen ligando mediante el enfoque de monómero se realizó en un formato de librería de 4 × 6 con viales de 8 ml. El N-alfa-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptófano N-succinimidil éster (Boc-Trp-Osu) se obtuvo en el mercado (TCI America CAS 3392-11-8). La síntesis se realizó en un proceso de dos pasos.
- 10 Etapa 1 (Receta para BTA modificado con ligando). Se dispensó un 75 % en peso de solución de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (C₄ BTA) en N-metilpirrolidona (NMP) en los viales, seguido de una solución de ligando (20 % en peso en NMP). Los viales se sellaron y la mezcla se agitó a 80 °C, se agitó a 500 rpm durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La unión del ligando a C₄ BTA se confirmó usando MS. Las cantidades usadas de C₄ BTA, NMP y Boc-Trp-OSu se enumeran en la tabla a continuación.
- 15 Etapa 2 (Reticulación del monómero de BTA modificado). La mezcla de C₄ BTA-ligando se trató posteriormente con 1,10-dibromodecano (DBD) o epiclorhidrina (ECH) puros. Las reacciones se sellaron y se calentaron a 80 °C durante 18 horas con agitación a 500 rpm hasta que la mezcla de reacción se gelificó. Las muestras que gelificaron se lavaron con metanol (2x), solución de NaOH 1 M, agua (3x), y a continuación se secaron por liofilización. Las
- 20 cantidades para los reactivos se enumeran en la tabla a continuación.

Receta n.º	C ₄ BTA			Boc-Trp-Osu		
	NMP	1459,15	288,86	NMP	1459,15	288,86
100-A1	911,14	1459,15	288,86	911,14	1459,15	288,86
100-A2	734,37	2107,32	465,63	734,37	2107,32	465,63
100-A3	529,07	2860,07	670,93	529,07	2860,07	670,93
100-A4	339,34	3555,74	860,66	339,34	3555,74	860,66

Muestra n.º	Monómero de amina	Ligando	Agente de reticulación	Relación de agente de reticulación de amina:	Relación molar ligando: amina BTA	100-A1 (mg)	100-A2 (mg)	100-A3 (mg)	100-A4 (mg)	Agente de reticulación	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)
34-A1	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 2	1: 0,25	650,435	0	0	0	130,28	0,47	2,95
34-A2	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 4	1: 0,25	650,435	0	0	0	260,56	0,41	0,62
34-A3	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 6	1: 0,25	650,435	0	0	0	390,85	0,37	0,68
34-A4	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 8	1: 0,25	650,435	0	0	0	521,13	0,36	1,01
34-B1	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 2	1: 0,5	0	0	0	0	104,69	0,44	2,42
34-B2	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 4	1: 0,5	0	0	0	0	209,38	0,42	1,26
34-B3	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 6	1: 0,5	0	806,535	0	0	314,06	0,38	1,23
34-B4	BTA	Boc-Trp-Osu	ECH	1: 8	1: 0,5	0	806,535	0	0	418,75	0,37	1,15
35-A1	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 1	1: 0,5	0	806,535	0	0	211,27	0,57	3,20
35-A2	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 2	1: 0,25	0	806,535	0	0	422,54	0,65	2,31
35-A3	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 3	1: 0,25	0	0	0	0	633,81	0,55	1,06

35-A4	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 4		1: 0,25	0	0	0	0	0	0	845,09	N/D	1,81
35-B1	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 1		1: 0,5	0	0	1013,94	0	0	0	169,77	0,58	2,80
35-B2	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 2		1: 0,5	0	0	1013,94	0	0	0	339,54	0,63	1,74
35-B3	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 3		1: 0,5	0	0	1013,94	0	0	0	509,30	0,46	0,63
35-B4	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 4		1: 0,5	0	0	1013,94	0	0	0	679,07	0,48	0,76
35-C1	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 1		1: 1	0	167,56	0	0	0	0	125,25	N/D	1,12
35-C2	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 2		1: 1	0	167,56	0	0	0	0	250,51	0,54	0,88
35-C3	BTA	Boc-Trp-Osu	DBD	1: 3		1: 1	0	167,56	0	0	1119,4693	0	375,76	0,54	0,83

* Boc-Trp-Osu es 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-1H-indo-3-il)-1 oxopropanilo

A continuación se proporcionan las muestras de animales preparadas por el enfoque de monómero.

Muestra n.º	Ligando	Relación molar de amina: agente de reticulación	Relación molar de ligando: amina	BTA (mg)	Ligando (mg)	NMP (µl)	Agente de reticulación (mg)	Unión de BA	Unión de BA	Hinchamiento (g/g)				
36-A1	Boc-Trp-Osu	1	0,25	3037,1	962,9	4731,4	2879,1	0,57	3,20	0,62	12,0	de ácidos biliares primarios en las heces *	0,92	

37-A1	Boc-Trp-Osu	1	0,25	5315	1685	1685	1685	5038,4	0,58	3,28	0,51	17,7	0,80
38-B1	Trp(De-Boc de 36-A1)	1	0,25	3037,1	962,9	4731,4	2879,1	2879,1	0,59	3,27	0,55	14,8	0,62
39-A1	Anfílico	0,33	0,25	2994,77	1005,2	18579,1	N/D	N/D	0,67	1,57	0,28	31,9	0,81

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) \times 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Preparación de la muestra animal de-Boc Trp (38-B1). Después de la unión del ligando Boc-Trp-OSu al polímero como se ha descrito anteriormente, el polímero se trató con dos lavados adicionales de HCl en dioxano (4 M). El polímero se lavó luego con agua, 10 % en vol de NH₄OH (2 x), y agua (3 x) antes de la liofilización seco.

5

Ejemplo 23: Enfoque de andamios hacia la síntesis de polímeros de C₄ BTA que contienen ligando

El andamio se preparó mezclando C₄ BTA puro con un 50 % en peso de 1,10-dibromodecano (DBD) en N-metilpirrolidona (NMP). Se añadió NMP adicional para dar una concentración total de agente de reticulación y C₄ BTA igual al 37,5 % en peso. La mezcla se calentó a 70 °C agitando a 400 rpm hasta que la mezcla formó un gel. Se continuó calentando el gel durante un total de 22 horas antes de enfriar. El sólido se trituró en metanol, se lavó con metanol, NaCl 1 M, MeOH, agua (3x), y a continuación se liofilizó en seco para dar partículas pegajosas.

El andamio se dividió en porciones en una placa de librería de 4 x 6 con viales de 8 ml. A esto se le añadió un 20 % en peso de solución de ligando (tiazolio) en NMP. Los viales se llenaron con NMP para alcanzar un volumen total de 2,5 ml. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas, agitando a 500 rpm. Las reacciones se enfriaron, se lavaron con metanol, NaOH 1 M y agua, y a continuación se liofilizaron en seco. Las cantidades usadas para las reacciones siguen.

Muestra n.º	Monómero de amina	Ligando	Agente reticulación	Relación molar de amina: agente de reticulación	Relación molar de ligando: amina a BTA	Andamio de BTA-DBD (mg)	Ligando (mg)	NMP (µl)	Afinidad de unión de BA Ensayo A (mmol/g)	Capacidad de unión de BA Ensayo B (mmol/g)
40-A1	BTA	Ninguna	DBD	0,625	0	300	0	2380	0,60	3,29
40-A2	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,04	300	5,78	2374,22	0,60	3,29
40-A3	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,08	300	11,56	2368,44	0,61	3,27
40-A4	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,12	300	17,33	2362,67	0,60	3,23
40-A5	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,16	300	23,11	2356,89	0,60	3,21
40-A6	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,2	300	28,89	2351,11	0,61	3,20
40-B1	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,25	300	36,11	2343,89	0,60	3,23
40-B2	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,3	300	43,33	2336,67	0,60	3,17
40-B3	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,35	300	50,56	2329,44	0,61	3,22
40-B4	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,4	300	57,78	2322,22	0,60	3,20
40-B5	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,45	300	65,00	2315	0,59	3,12
40-B6	BTA	Tiazolio	DBD	0,625	0,5	300	72,22	2307,78	0,61	3,16

A continuación se proporcionan las muestras de animales preparadas por el enfoque del andamio.

Muestra n.º	Ligando	Disolvente	Relación molar de agente de reticulación amina: de	Relación molar de ligando: amina	Andamio de BTA-DBD (mg)	Ligando (mg)	Disolvente (µl)
41-A2	Anfifílico	NMP	0,625	0,25	3000	399,4	28410,6
41-A1	Anfifílico	NMP	0,625	0,1	3000	159,8	28650,2
41-B2	Boc-Trp-Osu	NMP	0,625	0,25	3000	377,3	28432,7
42-A1	Triptamina	NMP	0,625	0,25	3000	261,4	18548,6
43-A3	Tiazolio	NMP	0,625	0,25	3000	358,1	18451,9
37-A3	Tiazolio	NMP	0,625	0,5	3000	716,2	18093,8
44-B6	C ₁₀ Piridinio	NMP	0,625	0,25	3000	356,4	38453,6
43-A2	3-(2-bromoetilindol)	NMP	0,625	0,1	3000	84,2	18725,8
44-A1	C ₃ tiofenio	DMSO	0,625	0,25	3000	361	18449
44-A2	C ₃ tiofenio	DMSO	0,625	0,5	3000	721,9	18088,1
45-A1	Bromuro de (3-bromopropilo) trimetil-amonio	DMSO	0,625	0,25	5000	408,77	17608,23
45-A2	C ₃ metilimidazolio	DMSO	0,625	0,25	5000	447,92	17569,08
45-A3	C ₃ pirrolidinio	DMSO	0,625	0,25	5000	435,44	17581,56
45-A4	C ₃ benzotiazolio	DMSO	0,625	0,25	5000	527,87	17489,13
45-A5	C ₃ metiltiazolio	DMSO	0,625	0,25	5000	620,35	17396,65

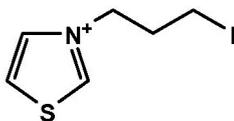
Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Unión de BA	Hinchariento (g/g)
	Ensayo (mmol/g) A	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces *	
41-A2	0,65	3,17	0,58	4,3	1,29
41-A1	0,64	3,25	0,62	5,7	1,00
41-B2	0,64	3,11	0,51	3,0	1,50
42-A1	0,62	3,25	0,60	8,1	0,64
43-A3	0,62	3,23	0,73, 0,42	6,4, 5,2	1,33
37-A3	0,59	2,99	0,35	6,4	8,30
44-B6	0,59	3,04	0,55	9,0	24,20
43-A2	0,62	3,25	0,67	6,1	N/D
44-A1	0,62	3,26			1,23
44-A2	0,63	3,16			0,75
45-A1	0,62	3,26			0,59
45-A2	0,62	3,27			0,56
45-A3	0,62	3,23			0,89
45-A4	0,62	3,23			0,40
45-A5	0,62	3,20			0,52

5

* % de ácidos biliares primarios en heces como % del total medido: es decir (ácido cólico + ácido quenodesoxicólico) × 100/(ácido cólico + ácido quenodesoxicólico + ácido 3-OH-12Oxo-colánico + ácido desoxicólico + ácido litocólico)

Ejemplo 24: Tiazolio: 3-(3-yodopropil) tiazol-3-io

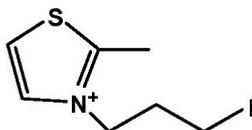
10



El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento descrito anteriormente. Tiazol (4 g, 0,047 mol) y diyodopropano (27,2 ml, 0,24 mol) se sometieron a reflujo en acetonitrilo (15 ml) durante 5 horas, y a continuación se continuó la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado blanco se eliminó por filtración. Al filtrado se le añadió 100 ml de dietil éter. La mezcla se enfrió en el refrigerador durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo (20 ml) y a continuación con éter (3 × 30 ml). Después de secar a presión reducida, se obtuvieron 17 g (95 %) del producto deseado como un sólido amarillo. MS m/e (MH⁺), calculado 253,95, encontrado 254,0. La 1H RMN confirmó la estructura.

10

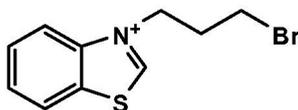
Ejemplo 25: C₃ Metil tiazolio: 3-(3-yodopropil)-2-metiltiazol-3-io



15 A una solución de 2-metiltiazol (3,0 g, 0,03 mol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió diyodopropano (17,4 ml, 0,15 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, y a continuación se continuó la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado blanco se eliminó por filtración. Al filtrado se le añadió éter dietílico (100 ml). Se formaron cristales blancos. La mezcla se enfrió en el refrigerador durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo (20 ml) y a continuación con éter (3 × 30 ml). Después de secar a presión reducida, se obtuvieron 8,41 g de producto como un sólido blanco (71 %). MS m/e (MH⁺), calculado 267,97, encontrado 268,0. La 1H RMN confirmó la estructura.

20

Ejemplo 26: C₃ Benzotiazolio: 3-(3-bromopropil) benzo[d]tiazol-3-io

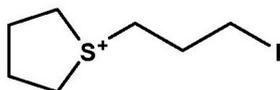


25

El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento descrito anteriormente. Se calentaron a reflujo benzotiazol (22,5 ml, 0,2 mol) y 1,3-dibromopropano (102 ml, 1 mol) durante 48 horas para proporcionar 35,5 g del producto deseado como un sólido amarillo (69 %). MS m/e (MH⁺), calculado 257,98, encontrado 258,0. La RMN 1H confirmó la estructura.

30

Ejemplo 27: C₃ Ligando de tiofenio: 1-(3-yodopropil) tetrahidro-1H-tiofenio



35

Una mezcla de tetrahidrotiofenio (3,0 g, 0,034 mol) y diyodopropano (7,86 ml, 0,068 mol) en acetonitrilo (3,4 ml) se agitó a 65 °C durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo (3 × 10 ml). Después de secar a alto vacío, se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco (6,13 g, 47 %). MS m/e (MH⁺), calculado 256,99, encontrado 257,0. La 1H RMN confirmó la estructura.

40

Ejemplo 28: ligando de C₁₀ piridinio: Síntesis de bromuro de 1-bromodecil-N-piridinio

A un matraz de 1,10-dibromodecano (337,2 ml; 1,5 mmol) con agitación vigorosa se le añadió piridina en acetona (50 % en volumen; 16,2 ml; 0,1 mmol) gota a gota durante 5 horas a 30 °C. Una vez completada la adición, la

mezcla se calentó a 45 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar ligeramente y el precipitado blanco resultante se filtró sobre un embudo Buchner. El producto se lavó minuciosamente con hexanos (3 × 100 ml) y se secó al vacío. El producto se identificó por RMN 1H y espectrometría de masas.

5 Ejemplo 29: Síntesis del ligando de bis imiazol-n-alcano

Solución de Na-imidazol (0,1 mol) (imidazol derivado de sodio, Aldrich 197637, CAS 5587-42-8) en 100 ml de THF. Se añadió una cantidad apropiada del bromuro de dialquilo y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se secó al vacío. El producto se purificó por
10 cromatografía en columna usando 500 g de sílice y acetato de etilo. El rendimiento resultante fue del 50-80 %. El producto se identificó por RMN 1H y espectrometría de masas.

Ejemplo 30: ligando de C₃ metil imidazol: Síntesis de ligando de bromuro 1-metil-3-(1-bromopropil) imidazolio

15 Se puso dibromoalcano (0,3 mol) en un matraz de 3 bocas que se equipó con un agitador suspendido. Se añadió acetona de manera que la solución resultante fuera 3 M. Se disolvió metil imidazol (0,03 mol) en acetona para dar como resultado una solución 2 M. Esto se añadió al matraz y la reacción se agitó durante toda la noche a 45-50 °C. Al día siguiente, la acetona se aspiró y el producto se purificó por cromatografía en columna usando 500 g de gel de sílice y 90:10 CH₂Cl₂:MeOH. El rendimiento estuvo en el intervalo del 60-70 % de los materiales que variaban desde
20 un aceite transparente hasta un sólido blanco. El producto se identificó por RMN 1H y espectrometría de masas.

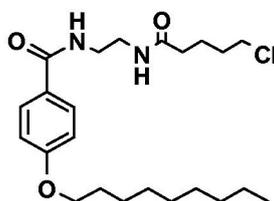
Ejemplo 31: Síntesis del ligando 1-alkil metilpirrolidina

Se puso dibromoalcano (0,3 mol) en un matraz de 3 bocas que se equipó con un agitador suspendido. Se añadió
25 acetona de manera que la solución resultante fuera 3 M. Se disolvió una solución de 1-metilpirrolidina (0,03 mol) en acetona para dar como resultado una solución 2 M. Esto se añadió al matraz y la reacción se agitó durante toda la noche a 55 °C. El método de aislamiento dependía de la forma del producto, por ejemplo, cuando el producto precipitaba en la solución, el sólido se filtraba y se lavaba con acetona y cuando el producto era un aceite, la acetona se aspiraba y el producto se purificaba por cromatografía de columna utilizando 500 g de gel de sílice y
30 CH₂Cl₂:MeOH. El rendimiento estuvo en el intervalo del 60-70 % de los materiales que variaban desde un aceite transparente hasta un sólido blanco. El producto fue identificado por RMN 1H y espectrometría de masas.

Ejemplo 32: Síntesis de polímero modificado con ligando de bromuro de 1,3-dialquilimidazolio

35 El gel de andamio de poliamina deseado se disolvió en agua y se neutralizó con una solución equimolar de NaOH. Se añadió una cantidad apropiada de una solución de bromuro de 1,3-dialquilimidazolio en metanol a la solución de poliamina. La mezcla se calentó a 75 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el gel de poliamina modificado se lavó exponiendo el gel a un lavado con metanol (2x), lavado con HCl 0,5 M y lavado con agua (2x). En cada lavado, el gel se agitó durante 30 minutos, se expuso al disolvente de lavado y se centrifugó; el
40 líquido sobrenadante se decantó y el disolvente de lavado se añadió al gel. Después del lavado final con agua, el gel se puso en un liofilizador para eliminar el agua. El gel se aisló como un material esponjoso blanco.

Ejemplo 33: ligando anfífilo: ligando de N-(2-(5-cloropentanamido) etil)-4-(noniloxi) benzamida



45

Etapa A: 1. cloruro de 4-(niloxilo) benzoílo. A una suspensión de ácido 4-(noniloxi) benzoico (6,02 g, 0,0228 mol) en 100 ml de diclorometano se le añadió DMF (0,176 ml, 0,00228 mol), seguido de cloruro de tionilo (2,5 ml, 0,0342 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se convirtió en una solución transparente. El
50 disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante toda la noche. El producto (6,54 gramos) se obtuvo en forma de un aceite marrón que se usó directamente para la siguiente etapa.

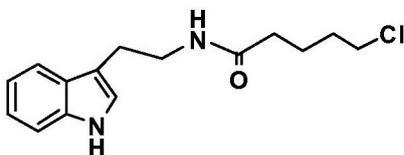
Etapa B: 2-(4-(nonoiloxi) benzamido) etilcarbamato de *tert*-butilo. Una solución de 2-aminoetilcarbamato de *tert*-

butilo (3,65 g, 0,0228 mol) y diisopropiletilamina (4,76 ml, 0,0274 mol) en 100 ml de diclorometano se enfrió a 4 °C en un baño de hielo. Se disolvió cloruro de 4-(niloxi) benzoilo (6,54 g, 0,0228 mol) en 50 ml de diclorometano y se añadió gota a gota una solución de 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo. La temperatura interna permaneció a o por debajo de 4 °C durante la adición. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se lavó con HCl 1 N (2 × 150 ml), salmuera (150 ml), solución de NaHCO₃ saturado (150 ml), y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se pasó a través de un tapón de gel de sílice (metanol al 15 % en diclorometano). El producto puro (9,1 gramos) se obtuvo como un sólido blanco (98 %).

10 Etapa C: 2-(4-(nonoiloxi) benzamido) etilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución de 2-(4-(nonoiloxi) benzamido) etilcarbamato de *terc*-butilo (9,1 g, 0,0224 mol) en 100 ml de diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético (17,25 ml, 0,224 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió tolueno (100 ml) al residuo para formar un heteroazeótropo. El disolvente y el ácido trifluoroacético restante se eliminaron a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío hasta que no hubo cambio de peso adicional (2 días). El producto se obtuvo como una sal de trifluoroacetato, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa D: N-(2-(5-cloropentanamido) etil)-4-(nonoiloxi) benzamida. Una solución de sal de trifluoroacetato de 2-(4-(nonoiloxi) benzamido) etilcarbamato de *terc*-butilo de la etapa anterior y diisopropiletilamina (11,7 ml, 0,0672 mol) en 150 ml de diclorometano se enfrió a 4 °C en un baño de hielo. Se disolvió cloruro de 5-cloro-valeroilo (2,88 ml, 0,0224 mol) en 50 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a la solución anterior. La temperatura interna permaneció a o por debajo de 4 °C durante la adición. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Luego se absorbió con 150 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con HCl 1 N (2 × 300 ml), salmuera (300 ml), solución de NaHCO₃ saturado (300 ml), y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se recristalizó en acetonitrilo para dar N-(2-(5-cloropentanamido) etil)-4-(nonoiloxi) benzamida pura como un sólido blanco (9,36 g, 98 %). MS (EI) m/e (MNa⁺), calculado (para C₂₃H₃₇ClN₂O₃Na⁺) 447,24, encontrado 447,21.

Ejemplo 34: ligando de triptamina: N-(2-(1H-indol-3-il) etil)-5-cloropentanamida



Una solución de 2-(1H-indol-3-il) etanamina (5,10 g, 0,032 mol) y diisopropiletilamina (7,23 ml, 0,042 mol) en 100 ml de diclorometano se enfrió a 4 °C en un baño de hielo. Se disolvió cloruro de 5-cloro-valeroilo (4,2 ml, 0,32 mol) en 50 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a la solución de 2-(1H-indol-3-il) etanamina. La temperatura interna permaneció a o por debajo de 4 °C durante la adición. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se lavó con HCl 1 N (2 × 150 ml), salmuera (150 ml), solución de NaHCO₃ saturado (150 ml), y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 15 % en diclorometano). Se obtuvo un producto puro (7,9 gramos) como un sólido amarillo (89 %). MS m/e (MH⁺), calculado 279,13, encontrado 279,16. Esta síntesis se puede usar para preparar otros ligandos basados en aminoácidos mediante la sustitución del reactivo amínico apropiado por 2-(1H-indol-3-il) etanamina (por ejemplo, el uso de 3-metilbutan-1-amina para hacer un ligando a base de Leu).

45 Ejemplo 35: Ejemplo comparativo DMP 504

Se dispensó dibromodecano (12,10 g, 0,039 mol) con metanol (13 ml) y N,N-dimetilformamida (13 ml) en un matraz de fondo redondo (100 ml) en nitrógeno con un agitador mecánico y condensador de reflujo. Se añadió diamino hexano (4,55 g, 0,039 mol) al matraz y la mezcla se llevó a reflujo mientras se agitaba. Después de 35 minutos, se produjo la gelificación y se detuvo la agitación mecánica. El gel resultante se curó a 85 °C durante 17 horas. El polímero formado se hinchó y se molió en agua (dos veces, 80 ml), metanol (dos veces, 80 ml), agua (dos veces, 80 ml), etanol (una vez, 500 ml), agua (una vez, 100 ml), HCl (1 M, 80 ml), etanol (500 ml) y agua (100 ml) y se liofilizó hasta que se secó.

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	
	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	
46-A1	0,52	2,60	6,22	4,6

Ejemplo 36: Síntesis de cuentas de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-diaminododecano (C₁₂ BTA), N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,10-diaminododecano (C₁₀ BTA), N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,8-diaminooctano (C₈ BTA), N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,4-diaminobutano (C₄ BTA) con 1,3-dicloropropanol (DCP)

La síntesis de cuentas de C₁₂ BTA-DCP, C₁₀ BTA-DCP, C₈ BTA-DCP, C₄ BTA-DCP se llevó a cabo en un Reactor de Polimerización Semi Continuo Paralelo (SCPPR). Los monómeros de C₄ BTA, C₈ BTA, C₁₀ BTA y C₁₂ BTA se dispensaron en tubos de vidrio de 11 ml y se enfriaron a 5 °C en un baño de hielo y se añadió agua. Se añadió ácido clorhídrico (HCl, 37 % en peso en agua) lentamente a esta solución seguido de mezcla durante 2 minutos. Se añadieron a la solución sal sódica del ácido dodecibencenosulfónico (DDS) (peso molecular (PM) 348,48, 15 % en peso en agua) y el agente de reticulación 1,3-dicloropropanol (DCP) (PM 128,99) seguido de mezcla durante 5 minutos. Luego se añadió la capa orgánica de heptanos y Span 80 (PM 428,60, 15 % en peso en heptanos) a la solución acuosa. Los tubos de ensayo se cargaron en el SCPPR, se sellaron y se presurizaron a 70 libras/pulgada cuadrada (psi) (4,83 × 10⁵ Pa). La reacción se dejó reaccionar a 75 °C con agitación (400 rpm) durante 17 horas. Las cuentas de polímero sólido resultantes se hincharon luego en etanol, se lavaron con (1) HCl acuoso (1 M), (2) agua, (3) NaOH (1 M), (4) agua (3x) y se liofilizó hasta que se seque. Varios experimentos de síntesis se detallan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Capa acuosa						Capa orgánica		Producto de polímero
	Monómero	Peso de BTA	Disolvente	Ácido	Tensiactivo	Agente de reticulación	Disolvente	Tensiactivo	
	Núcleo BTA	Peso de BTA (mg)	Agua (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	DCP (mg)	Heptano (mg)	Span 80 (mg)	
47-A1	C ₁₀	400	949,2	0,0	6,8	218,9	1947,7	155,8	Cuentas
47-A2	C ₁₀	400	965,5	0,0	13,8	218,9	1981,2	158,5	Cuentas
47-A3	C ₁₀	400	982,5	0,0	21,1	218,9	2016,0	161,3	Cuentas
47-A4	C ₁₀	400	1000,0	0,0	28,6	218,9	2052,0	164,2	Gel
47-A5	C ₁₀	400	1035,6	36,4	7,4	218,9	2125,1	170,0	Cuentas
47-A6	C ₁₀	400	1053,5	36,4	15,0	218,9	2161,7	172,9	Cuentas
47-B1	C ₁₀	400	1071,9	36,4	23,0	218,9	2199,6	176,0	Cuentas
47-B2	C ₁₀	400	1091,1	36,4	31,2	218,9	2238,9	179,1	Cuentas
47-B3	C ₁₀	400	1363,9	36,4	18,2	218,9	2798,6	223,9	Gel
47-B4	C ₁₀	400	1053,5	36,4	15,0	218,9	2161,7	172,9	Cuentas
47-B5	C ₁₀	400	834,4	36,4	12,8	218,9	1712,1	137,0	Cuentas
47-B6	C ₁₀	400	671,4	36,4	11,2	218,9	1377,8	110,2	Gel
47-C1	C ₁₀	400	1122,1	72,9	8,0	218,9	2302,5	184,2	Cuentas
47-C2	C ₁₀	400	1141,4	72,9	16,3	218,9	2342,2	187,4	Gel
47-C3	C ₁₀	400	1161,4	72,9	24,9	218,9	2383,2	190,7	Cuentas
47-C4	C ₁₀	400	1182,2	72,9	33,8	218,9	2425,8	194,1	Cuentas
48-A1	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	120,3	2149,9	172,0	Cuentas
48-A2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	180,5	2149,9	172,0	Cuentas
48-A3	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	240,7	2149,9	172,0	Cuentas
48-A4	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	300,9	2149,9	172,0	Cuentas
48-A5	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0	Cuentas
48-A6	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0	Cuentas
48-B1	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0	Cuentas
48-B2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0	Gel
48-B3	C ₁₂	400	949,2	0,0	6,8	204,6	1947,7	155,8	Gel
48-B4	C ₁₂	400	965,5	0,0	13,8	204,6	1981,2	158,5	Gel
48-B5	C ₁₂	400	982,5	0,0	21,1	204,6	2016,0	161,3	Gel
48-B6	C ₁₂	400	1000,0	0,0	28,6	204,6	2052,0	164,2	Cuentas
48-C1	C ₁₂	400	1030,0	34,1	7,4	204,6	2113,5	169,1	Cuentas

48-C2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	172,0	Cuentas
48-C3	C ₁₂	400	1066,1	34,1	22,8	204,6	2187,6	175,0	Gel
48-C4	C ₁₂	400	1085,1	34,1	31,0	204,6	2226,7	178,1	Gel
48-C5	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	10,7	Gel
48-C6	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	50,2	Gel
48-D1	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	89,6	Cuentas
48-D2	C ₁₂	400	1047,7	34,1	15,0	204,6	2149,9	129,0	Cuentas
48-D3	C ₁₂	400	1110,8	68,1	7,9	204,6	2279,3	182,3	Cuentas
48-D4	C ₁₂	400	1129,9	68,1	16,1	204,6	2318,6	185,5	Cuentas
48-D5	C ₁₂	400	1149,7	68,1	24,6	204,6	2359,3	188,7	Cuentas
48-D6	C ₁₂	400	1170,3	68,1	33,4	2401,4	192,1	204,6	Gel
49-A1	C ₄	400	1076,9	46,1	15,4	277,1	2209,7	176,8	gel/cuentas
49-A2	C ₄	400	1128,7	46,1	37,6	277,1	2316,2	185,3	gel/cuentas
49-A3	C ₄	400	1185,9	46,1	62,1	277,1	2433,5	194,7	Cuentas
49-A4	C ₄	400	1249,1	46,1	89,2	277,1	2563,2	205,1	Cuentas

Ejemplo 37: Síntesis de cuentas de C₁₂ BTA-DCP, C₁₀ BTA-DCP, C₈ BTA-DCP, C₄ BTA-DCP para estudio *in vivo*

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un agitador suspendido, condensador y termómetro se cargó con C₁₂ BTA (5,0 g, 11,66 mmol) y agua (11,39 ml). La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 5 minutos. Se añadió ácido clorhídrico (1,15 ml, 11,66 mmol, 37 % en peso en agua) durante un periodo de 2 minutos. La mezcla se agitó durante 2 minutos más en el baño de hielo antes de eliminarla. Luego se añadió DDS (1,24 ml, 15 % en peso en agua) a la mezcla anterior y se agitó durante 2 minutos. Se añadió 1,3-dicloro-2-propanol (2,56 g, 19,83 mmol). A continuación, se añadieron heptanos (21,59 ml) y solución de Span 80 (20,32 ml, 15 % en peso en heptanos). La mezcla final se agitó a 220 rpm con un agitador elevado y se calentó en baño de aceite a 75 °C. La temperatura interna de la reacción estaba a 70 °C. Después de 3 horas, se realizó un tratamiento Dean-Stark para eliminar el agua usando el azeótropo de heptanos y agua (a 80 °C). La reacción finalizó después de que la temperatura de la mezcla alcanzó 100 °C o cuando se recogió todo el agua en la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo la agitación y la capa orgánica se decantó. Las cuentas se lavaron con 150 ml de alcohol isopropílico, seguido de un lavado con HCl (150 ml, 1,0 M), un lavado con agua, dos lavados con NH₄OH (150 ml, 10 % en peso en agua), un lavado con solución acuosa saturada de NaCl y tres lavados con agua. Las cuentas se liofilizaron durante 48 horas. El producto final se aisló con un rendimiento del 80 % (4,9 g). Diversos experimentos de síntesis se detallan a continuación.

Carga de ácido de la muestra 51-D1. Se puso en un matraz las cuentas secas aisladas preparadas a partir de 51-D1 (ejemplo 37). Usando una solución de HCl 1 M en agua, se añadió una cantidad apropiada de HCl a las cuentas de manera que las cuentas resultantes contenían el 5, 10, 15 y 20 por ciento en peso de cloruro. El contenido de cloruro en las cuentas se confirmó posteriormente mediante análisis elemental y se encontró que era del 5, 9, 12 y 19 % en peso, respectivamente. Las ID de muestra para estos compuestos fueron 79-A1, 79-A2, 79-A3 y 79-A4 respectivamente.

Muestra n.º	Capa acuosa					Capa orgánica			Producto de polímero
	Monómero	Disolvente	Ácido	Tensiactivo	Agente de reticulación	Disolvente	Tensiactivo		
	Núcleo BTA	Peso de BTA (mg)	Agua (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	DCP (mg)	Heptano (mg)	Span 80 (mg)	
50-A1	C ₁₂	1600	4191	136	60	818	8600	688	Cuentas
50-A2	C ₁₂	1600	4599	272	99	818	9437	755	Cuentas
51-A1	C ₄	2000	5678	231	203	1385	11651	932	Cuentas
51-B1	C ₈	2000	5300	196	76	1177	10877	870	Cuentas
51-C1	C ₁₀	2000	5267	182	75	1094	10808	865	Cuentas

ES 2 661 079 T3

51-D1	C ₁₂	2000	5239	170	75	1023	10750	860	Cuentas
52-A1	C ₈	7460	19770	731	282	4390	40568	3245	Cuentas
53-A1	C ₁₂	8250	21609	702	309	4219	44342	3547	Cuentas
54-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	1427	23176	1854	Cuentas
55-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	Cuentas
56-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	2595	23176	1854	Cuentas
57-A1	C ₁₂	25000	65482	2128	935	12786	134369	10750	Cuentas
58-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	3761	26874	2150	Cuentas
59-A1	C ₄	5000	14731	577	737	3464	30227	2418	Cuentas
60-A1	C ₁₂	10000	26193	851	374	5115	53748	4300	Cuentas
61-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2557	26874	2150	Cuentas
62-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2557	26874	2150	Cuentas
63-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	1427	23176	1854	Cuentas
64-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	Cuentas
65-A1	C ₁₂	4312	11294	367	161	2595	23176	1854	Cuentas
66-A1	C ₁₂	10000	26193	851	374	5115	53748	4300	Cuentas
67-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	1956	26874	2150	Cuentas
68-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2256	26874	2150	Cuentas
69-A1	C ₁₂	5000	13096	426	187	2407	26874	2150	Cuentas
70-A1	C ₁₂	25000	65480	2125	935	10530	134370	10750	Cuentas
80-A1	C ₁₂	5000	13096	425	187	2557	26874	2150	Cuentas
81-A2	C ₁₂	5000	13096	425	187	2106	26874	2150	Cuentas

La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Librería	Núcleo BTA	Capacidad de unión de BA	Afinidad de unión de BA	Retención de unión de BA		Unión de fosfato	Hinchamiento	
		Datos del ensayo B (mmol/g)	Datos del ensayo A (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces	Datos del ensayo B (mmol/g)	(g/g)	Adherencia*
50-A1	C ₁₂	3,34	0,64	0,50	10,9		0,65	2
50-A2	C ₁₂	3,33	0,64	0,43	12,8		0,97	2
51-A1	C ₄	3,19	0,37	0,15	10,5		5,98	0
51-B1	C ₈	3,28	0,45	0,33	3,5		0,99	0
51-C1	C ₁₀	3,26	0,54	0,40	5,7		0,27	1
51-D1	C ₁₂	3,32	0,64	0,34	8,5		0,38	2
52-A1	C ₈	3,24	0,46	0,24	2,5	0,26	1,15	0
53-A1	C ₁₂	3,18	0,66	0,36	6,5		0,69	2
54-A1	C ₁₂	3,25	0,65	0,35	14,8	0,28	2,16	2
55-A1	C ₁₂	3,27	0,67	0,52	17,3	0,23	0,39	2
56-A1	C ₁₂	3,01	0,66	0,34	20,4	0,08, 0,10	0,82	0
57-A1	C ₁₂	3,03	0,67	0,38	18,8, 16,4	0,07	0,41	1
58-A1	C ₁₂	2,87	0,67	0,32	25,9	0,07	0,50	0
59-A1		3,17	0,39			0,61	3,09	
79-A1	C ₁₂	2,99	0,66	0,55	18,6		0,64	0
79-A2	C ₁₂	2,95	0,65	0,54	17,3		0,64	0
79-A3	C ₁₂	2,85	0,62	0,51	14,3		0,64	0
79-A4	C ₁₂	2,74	0,64				0,64	0
60-A1	C ₁₂	3,08	0,67	0,41	11,6		0,60	0
61-A1	C ₁₂	3,16	0,64		12,7		1,08	0
62-A1	C ₁₂	3,15	0,66				0,26	0
63-A1	C ₁₂	3,30	0,63				3,00	2

64-A1	C ₁₂	3,20	0,66			1,30	1
65-A1	C ₁₂	2,83	0,66			0,41	1
66-A1	C ₁₂	2,98	0,67			0,50	1
67-A1	C ₁₂	3,13	0,65			0,73	2
68-A1	C ₁₂	2,99	0,66			0,37	2
69-A1	C ₁₂	3,15	0,66			0,41	1
70-A1	C ₁₂		0,65				2
80-A1	C ₁₂	3,12	0,66		0,15	0,65	22
81-A2	C ₁₂	3,14	0,66		0,20	0,97	2

* Adherencia, número 0 = cuentas que fluyen libremente, 1 = cuentas ligeramente suaves, 2 = cuentas ligeramente pegajosas, 3 = pegajosa y suave

5 Ejemplo 38: C₁₂ BTA, C₁₀ BTA, C₈ BTA, C₄ BTA síntesis de cuentas con agente de reticulación de 1,1'-(dodecano-1,12-diil) bis (3-bromopropil)-1H-imidazol-3-io (núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio)

La síntesis de C₁₂ BTA-núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio, C₁₀ BTA-núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio, y C₄ BTA-núcleo C₁₂, cuentas de C₃ bisimidazolio se llevaron a cabo en un SCPFR. Los monómeros de C₄ BTA, C₈ BTA, C₁₀ BTA y BTA C₁₂ se dispensaron en tubos de vidrio de 11 ml y se enfriaron a 5 °C en un baño de hielo y se añadió agua. Se añadió ácido clorhídrico (HCl, 37 % en peso en agua) lentamente a esta solución seguido de mezcla durante 2 minutos. Se añadió DDS (15 % en peso en agua) y una solución del monómero de reticulación designado (40 % en peso en agua) de fórmula X-R₁-X (en la que X es halo tal como cloro o bromo y R₁ es núcleo C₁₂/C₃ bisimidazolio). Esta solución se mezcló durante 5 minutos y se añadió la capa orgánica de heptanos y Span 80 (15 % en peso en heptanos) a la capa acuosa. Los tubos de ensayo se cargaron en el SCPFR, se sellaron y se presurizaron a 70 psi. La reacción se llevó a cabo a 75 °C con agitación (400 rpm) durante 17 horas. Las cuentas de polímero sólido se hincharon a continuación en etanol, se lavaron con HCl acuoso (1 M), agua (3x) y se liofilizaron hasta que se secaron. Varios experimentos de síntesis se detallan en la tabla a continuación.

	Capa acuosa					Capa orgánica		Producto de polímero	
	Monómero	Disolvente	Ácido	Tensiactivo	Agente de reticulación	Disolvente	Tensiactivo		
Muestra n.º	Núcleo BTA	Peso de BTA (mg)	Agua (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	Núcleo C ₁₂ /C ₃ bisimidazolio (mg)	Heptanos (mg)	Span 80 (mg)	
71-A1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-A2	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-A3	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-A4	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-B1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-B2	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-B3	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-B4	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-C1	C ₄	100	867	12	37	357	2600	208	Gel
71-C2	C ₄	100	995	12	42	424	2986	239	Gel
71-C3	C ₄	100	1124	12	48	491	3372	270	Gel
71-C4	C ₄	100	1253	12	53	558	3758	301	Gel
71-D1	C ₄	100	890	12	14	357	2670	214	Gel
71-D2	C ₄	100	872	12	32	357	2615	209	Gel
71-D3	C ₄	100	853	12	50	357	2560	205	Cuentas
71-D4	C ₄	100	835	12	69	357	2505	200	Gel
72-C1	C ₁₀	100	502	9	9	282	1507	15	Gel
72-C2	C ₁₀	100	619	9	10	282	1857	68	Gel
72-C3	C ₁₀	100	806	9	12	282	2419	153	Gel
72-C4	C ₁₀	100	1156	9	16	282	3468	312	Gel
72-D1	C ₁₀	100	960	9	0	282	2880	230	Gel
72-D2	C ₁₀	100	1057	9	40	282	3172	254	Cuentas
72-D3	C ₁₀	100	1177	9	88	282	3530	282	Gel

72-D4	C ₁₀	100	1326	9	149	282	3979	318	Gel
73-B1	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Cuentas
73-B2	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Cuentas
73-B3	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Cuentas
73-B4	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Cuentas
73-D1	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Cuentas
73-D2	C ₁₂	100	690	9	29	264	2071	166	Cuentas
73-D3	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Cuentas
73-D4	C ₁₂	100	880	9	37	362	2640	211	Cuentas

Ejemplo 39: C₁₂ BTA-núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio y cuentas de C₄ BTA-núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio para estudio *in vivo*

- 5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador suspendido, condensador y termómetro se cargó con C₁₂ BTA (5,0 g, 11,66 mmol) y 5,67 ml de agua. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 5 minutos. Se añadió ácido clorhídrico (1,15 ml, 11,66 mmol, 37 % en peso en agua) lentamente durante un periodo de dos minutos. La mezcla se agitó durante dos minutos más en el baño de hielo antes de la eliminación. Luego se añadió DDS (9,83 ml, 15 % en peso en agua) a la mezcla anterior y se agitó durante dos minutos. Se añadió una fase orgánica del monómero de reticulación (32,94 ml, 18,66 mmol, 40 % en peso en agua) de fórmula X-R₁-X (en la que X es halo tal como cloro o bromo y R₁ es núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio), heptanos (82,74 ml) y solución Span 80 (77,82 ml, 15 % en peso en heptanos) a la mezcla. La mezcla final se agitó a 220 rpm con un agitador suspendido y se calentó en baño de aceite a 75 °C. La temperatura interna de la reacción fue de 70 °C. Después de 3 horas, se realizó un tratamiento Dean-Stark para eliminar el agua usando el azeótropo de heptanos y agua a 80 °C. Esto se consiguió aumentando la temperatura del baño de aceite. El punto final del proceso fue cuando la temperatura de la mezcla alcanzó 100 °C o cuando se recogió toda el agua en la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo la agitación y la capa orgánica se decantó. Las cuentas se lavaron con 150 ml de alcohol isopropílico, seguido de un lavado con HCl (150 ml, 1,0 M), un lavado con agua, un lavado con una solución acuosa saturada de NaCl y tres lavados con agua. Las cuentas se liofilizaron durante 48 horas. El producto final se aisló con un rendimiento del 80 % (4,9 g).

	Capa acuosa						Capa orgánica		
	Monómero		Disolvente	Ácido	Tensiactivo	Agente de reticulación	Disolvente	Tensiactivo	
Muestra n.º	Núcleo BTA	Peso de BTA (mg)	Agua (mg)	HCl (mg)	DDS (mg)	Núcleo C ₁₂ /C ₃ bisimidazolio (mg)	Heptanos (mg)	Span 80 (mg)	Producto de polímero
82-D3	C ₄	100	853	11,53	50,3	356	2560	204,8	Cuentas
74-A1	C ₄	2000	17069	231	1006	7139	51207	4097	Cuentas
75-A1	C ₄	3000	25603	346	1509	10709	76810	6145	Cuentas
76-A1	C ₄	6000	51207	692	3019	21418	153620	12290	Cuentas
77-A1	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285	Cuentas
77-A2	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285	Cuentas
78-A1	C ₁₂	5000	34510	426	1474	13177	103529	8282	Cuentas
82-D3	C ₄	100	853	11,53	50,3	356	2560	204,8	Talón
74-A1	C ₄	2000	17069	231	1006	7139	51207	4097	Cuentas
75-A1	C ₄	3000	25603	346	1509	10709	76810	6145	Cuentas
76-A1	C ₄	6000	51207	692	3019	21418	153620	12290	Cuentas
77-A1	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285	Cuentas
77-A2	C ₁₂	3794	26189	323	1118	10000	78566	6285	Cuentas
78-A1	C ₁₂	5000	34510	426	1474	13177	103529	8282	Cuentas

La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Núcleo BTA	Ensayo B (mmol/g)	Ensayo A (mmol/g)	Unión <i>in vivo</i> (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces	Hinchamiento (g/g)	Adherencia	Ligando injertado
77-A1	C ₁₂	2,74	0,62	0,49	9,6	32	0	
77-A2	C ₁₂	2,83	0,62	0,44	12,4	25	1	
75-A1	C ₄	3,06	0,54	0,34	3,7	25	1	

Ejemplo 40: Polimerización posterior hidróba de cuentas preparadas con C₄ BTA y agente de reticulación de núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio para estudio *in vivo*

5

La muestra 82-D3, descrita en el ejemplo 39 se repitió a una escala mayor (se utilizó 3 g de núcleo BTA C₄) en poyata. Las cuentas resultantes se lavaron y se describieron como anteriormente. A las cuentas resultantes se les realizó el siguiente procedimiento. Se añadió N-metilpirrolidona (NMP) para hinchar las cuentas de núcleo C₁₂, C₃ bisimidazolio reticulado de C₄ BTA en tubos de vidrio de 11 ml. Se añadió el agente hidrofobizante (1,12-dibromododecano o 1-bromodecano) y los tubos de vidrio se ajustaron con agitadores superiores, se sellaron y se purgaron con nitrógeno. La reacción de polimerización posterior se dejó proceder a 75 °C durante 18 horas. Después de enfriar, las cuentas se diluyeron con etanol y se purificaron mediante lavado con etanol (2 ×), HCl 1 M (2 ×) y agua (3 ×). Las cuentas se secaron por liofilización durante toda la noche.

Muestra n.º	Cuentas	1,12-dibromododecano (g)	1-bromodecano (g)	N-metilpirrolidona (ml)
83-A1	1,00	1,00		4,50
83-A3	1,00	1,50		5,70
84-A1	1,00		1,00	4,50
84-A3	1,00		1,50	5,70

15

La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Ensayo B (mmol/g)	Ensayo A (mmol/g)	Unión de hámster <i>in vivo</i> (mmol/g)	% de ácidos biliares primarios en las heces	Hinchamiento (g/g)
83-A1	2,94	0,60			10,1
83-A3	2,95	0,61	0,37	5,0	10,8
84-A1	2,99	0,61			47,4
84-A3	2,90	0,61			48,7

20 Ejemplo 41: Síntesis de cuentas de C₄ BTA con TMBMP-DBD (4,4'-(propano-1,3-diil) bis (1-(10-bromodecil)-1-metilpiperidinio))

Un reactor de 1 l equipado con un agitador suspendido, condensador y termopar se cargó con C₄ BTA (7,24 g, 22,9 mmol), agua (56,0 ml), acetonitrilo (27,2 ml) y solución de DDS (23,9 ml, 15 % en peso en agua). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de obtener una solución homogénea, se añadió TMBMP-DBD (30,7 g, 36,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos más antes de la adición de heptanos (182,9 ml) y solución Span 80 (172,0 ml, 15 % en peso en heptanos). La mezcla final se agitó a 150 rpm con un agitador suspendido. El aceite externo se aumentó a 75 °C en 1 hora. La temperatura interna de la reacción fue de 72-75 °C. Después de 16 horas, se realizó un tratamiento Dean-Stark para eliminar el acetonitrilo y el agua a 80 °C. Esto se consiguió aumentando la temperatura del baño de aceite a 95 °C. El punto final del proceso se produjo cuando la temperatura de la mezcla alcanzó 95 °C.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo la agitación y la capa orgánica se eliminó al vacío. Las cuentas se lavaron con 500 ml de etanol dos veces y se recogieron por filtración. Las cuentas se secaron al vacío durante 24 horas antes de la polimerización posterior. El producto final se aisló con un rendimiento del 67 % (25 g).

La polimerización posterior, una reacción adicional con ligando hidrófobo halogenado, se realizó usando síntesis paralela. La NMP y las cuentas secas obtenidas del procedimiento anterior se pusieron en un tubo de ensayo de 12 ml. A continuación, se añadió una solución de ligando hidrófobo halogenado (20 % en peso en NMP). La cantidad de cada componente se resume en la tabla a continuación. La mezcla se agitó a 400 rpm con un agitador suspendido

durante 5 minutos antes de aplicar calor a 75 °C durante 16 horas. Las cuentas resultantes se lavaron con NMP dos veces, etanol dos veces, solución de HCl 0,5 M tres veces, solución saturada de NaCl y agua tres veces seguido de secado al vacío.

Muestra n.º	Ligando hidrófobo	Relación de Monómero: agente de reticulación: ligando hidrófobo	Cuentas (mg)	Ligando hidrófobo (mg)	NMP (mg)
85-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,6: 0,5	1000	99	4396
85-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,6: 1,5	1000	297	5187
86-A1	1-bromododecano	1: 1,6: 0,5	1000	75	4300
86-B1	1-bromododecano	1: 1,6: 1,5	1000	225	4902
87-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,6: 1,5	1000	216	4865
88-A1	1-clorooctano	1: 1,6: 1	1000	90	4359
88-B1	1-clorooctano	1: 1,6: 3	1000	269	5076

5 La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Ligando hidrófobo	Relación de Monómero: agente de reticulación: ligando hidrófobo	Afinidad de unión de BA		Retención de unión de BA		% de ácidos biliares primarios en las heces	Hinchamiento (g/g)
			Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)			
85-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,6: 0,5	0,58	2,7			8	
85-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,6: 1,5	0,6	2,6	0,46	10,7	6	
86-A1	1-bromododecano	1: 1,6: 0,5	0,59	2,72			43	
86-B1	1-bromododecano	1: 1,6: 1,5	0,63	2,56	0,48	8,3	39	
87-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,6: 1,5	0,59	2,61	0,38	5,9	7	
88-A1	1-clorooctano	1: 1,6: 1	0,55	2,45			31	
88-B1	1-clorooctano	1: 1,6: 3	0,57	2,61	0,38	4,8	25	

Ejemplo 42: Síntesis de cuentas de C₄ BTA con TMBMP-DBUD (4,4'-(propano-1,3-diil) bis (1-(11-bromoundecil)-1-metilpiperidinio))

La síntesis de C₄ BTA con TMBMP-DBUD se realizó usando síntesis paralela. Se dispuso TMBMP-DBUD (438 mg) en un tubo de vidrio de 12 ml seguido de la adición de agua (1514 mg) y BTA C₄ (100 mg). Después de mezclar C₄ BTA con TMBMP-DBUD, se añadió DDS (179 mg, 15 % en peso en agua). Después de eso, se añadió la fase orgánica de heptano (2733 mg) y solución Span 80 (2667 mg, 15 % en peso en heptano). La mezcla de reacción se agitó con un agitador suspendido a 400 rpm. El vial se tapó y se calentó durante 17 horas a 75 °C.

Ejemplo 43: Síntesis de cuentas reticuladas de cuentas de C₁₂ BTA con TMBMP-DBD (4,4'-(propano-1,3-diil) bis (1-(10-bromodecil)-1-metilpiperidinio))

Un matraz redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un agitador suspendido, condensador y termómetro se cargó con C₁₂ BTA (1,63 g, 3,8 mmol) y agua (14,4 ml). La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 5 minutos y se añadió ácido clorhídrico (374 µl, 3,8 mmol, 37 % en peso en agua) lentamente. Después de retirar el baño de hielo, se añadió la sal de sodio del ácido dodecilbencenosulfónico (2,77 ml, 15 % en peso en agua) a la mezcla anterior y se agitó durante 2 minutos, seguido de la adición de 4,4'-(propano-1, 3-diil) bis (1-(10-bromodecil)-1-metilpiperidinio) (5,09 g, 6,01 mmol). Luego se añadieron heptanos (40,8 ml) y solución Span 80 (38,3 ml, 15 % en peso en heptanos), respectivamente. La mezcla final se agitó a 170 rpm con un agitador suspendido y se calentó en baño de aceite a 75 °C. La temperatura interna de la reacción fue de 75 °C. Después de 16 horas, se realizó un

tratamiento Dean-Stark para eliminar el agua usando el azeótropo de heptanos y agua (a 80 °C); se consiguió al aumentar la temperatura del baño de aceite a 95 °C. El punto final del proceso fue cuando la temperatura de la mezcla alcanzó 100 °C o cuando se recogió toda el agua en la mezcla de reacción.

- 5 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo la agitación y la capa orgánica se decantó. Las cuentas se lavaron con dos lavados con etanol, dos lavados con solución de HCl 0,5 M, un lavado con solución acuosa saturada de NaCl y dos lavados con agua. Las cuentas se secaron al vacío durante 48 horas.

Muestra n.º	Relación de Monómero: agente de reticulación	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	% de ácidos biliares primarios en las heces	Hinchamiento
		Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		(g/g)
89-A1	1: 1,6	0,58	2,72	0,28	3,7	33

- 10 Ejemplo 44: Síntesis de cuentas reticuladas de cuentas de BTA C₄ con dibromodecano a través de la vía del prepolímero

Para preparar la solución de prepolímero, se usó una estación de trabajo Argonaut Advantage Series 3400 Process Chemistry equipada con un agitador suspendido, un condensador de reflujo, un puerto de entrada de nitrógeno y una unidad de refrigeración Julabo FP88. Al matraz de reacción de 250 ml se le añadieron 50 g (166,63 mmol) de 1,10-dibromodecano y 50 g de etanol. La mezcla se calentó a 50 °C a 300 rpm para asegurar que el 1,10-dibromodecano se disolviera por completo en etanol. En un vaso de precipitados de 100 ml por separado, se añadieron 32,965 g (104,14 mmol) de C₄ BTA y 32,96 g de etanol para obtener un 50 % en peso de solución de C₄ BTA en etanol. Esta solución se añadió luego al matraz de reacción de 250 ml que contenía una solución de 1,10-dibromodecano en etanol al 50 % en peso. La reacción se dejó calentar a 50 °C durante 90 minutos. La viscosidad de la reacción aumentó a lo largo del tiempo pero no se produjo gelificación. La reacción se enfrió durante 5 minutos usando una unidad de refrigeración. A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico (30,37 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37 % en peso en 65,9 ml de agua desionizada) a la mezcla de reacción para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se eliminó el etanol mediante un evaporador rotativo operado a temperatura ambiente. La solución de prepolímero resultante se filtró después para eliminar cualquier 1,10-dibromodecano que no haya reaccionado. La solución se almacenó en una botella de vidrio pyrex de 250 ml con tapa antes de la siguiente utilización. El porcentaje de contenido sólido de la solución se determinó mediante análisis termogravimétrico y se encontró que era del 58 % en peso de prepolímero en agua.

La síntesis de cuentas se realizó en una estación de trabajo Argonaut Advantage Series 3400 Process Chemistry de 250 ml equipada con un agitador suspendido, un condensador de reflujo, un puerto de entrada de nitrógeno y una unidad de refrigeración Julabo FP88. El aceite mineral se usó como una fase continua con Span 80 al 10 % en peso como tensioactivo. Al reactor se le añadieron 30 g (21,5 mmol) de solución de prepolímero (58 % en peso en agua). El matraz de reacción se agitó a 300 rpm y se calentó a 50 °C. Luego se añadieron 6,98 ml (27,925 mmol) de hidróxido de sodio 4 M, preparado previamente, al matraz de reacción y se dejó mezclar durante 1 minuto. La agitación se detuvo y se añadió 101,17 ml de solución de aceite mineral que contenía el 10 % en peso de Span 80 a la mezcla de reacción. La agitación se reanudó a 300 rpm, la temperatura de reacción se aumentó a 60 °C y la reacción se dejó continuar durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno inerte. La reacción se enfrió a temperatura ambiente con la ayuda de la unidad de refrigeración. El contenido de la reacción se transfirió después a una frita de filtro para eliminar el exceso de fases continuas y discretas. Las cuentas así formadas se lavaron a continuación con 100 ml de hexano (2 veces), 100 ml de etanol (2 veces), 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 M), 100 ml de solución acuosa de hidróxido de amonio al 10 % en vol (2 veces) y finalmente 100 ml de agua desionizada (3 veces). Las cuentas se secaron al vacío durante 48 horas para eliminar el agua. El peso final del producto fue de 5,2 g.

La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	% de ácidos biliares primarios en las heces	Hinchamiento
	Ensayo (mmol/g) A	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		(g/g)
90-A2	0,647	3,23	0,45	15,8	0,38

Ejemplo 45: Polimerización en solución de gel de N,N,N',N'-(3-aminopropil)-diaminododecano-2-metil-1,3-bis (oxiran-2-ilmetil)-1H-imidazol-3-io

5

Un vial de 40 ml equipado con un agitador magnético se cargó con N,N,N',N'-(3-aminopropil)-diaminododecano (4,0 g, 9,3 mmol) y agua (4,7 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos; a continuación se añadió 2-metil-1,3-bis (oxiran-2-ilmetil)-1H-imidazol-3-io (3,0 g, 13,1 mmol). El vial se calentó en un baño de aceite a 70 °C con agitación durante 17 horas. Se obtuvo un gel duro ligeramente turbio. El gel se molió con un mezclador ultrasónico durante 30 minutos

10

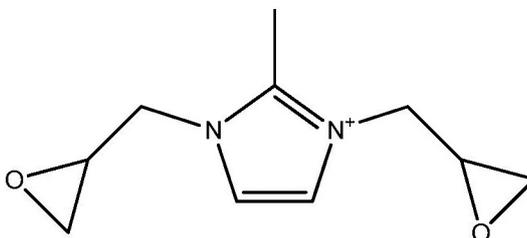
en metanol y a continuación se lavó con metanol dos veces, ácido clorhídrico 0,5 M una vez y agua tres veces.

Muestra n.º	Monómero	Agente de reticulación	Relación de monómero/agente de reticulación
91-A1	Mon4	Xlin 2	1: 4
91-A2	Mon4	Xlin 2	1: 7

Abreviatura

15 Mon4: N,N,N',N'-(3-aminopropil)-diaminododecano

Xlin2: 2-metil-1,3-bis (oxiran-2-ilmetil)-1H-imidazol-3-io que tiene la estructura:



20

La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para cada polímero resultante se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Muestra n.º	Afinidad de unión de BA	Capacidad de unión de BA	Retención de unión de BA	Hinchamiento
	Ensayo B (mmol/g)	Ensayo A (mmol/g)	Hámster (mmol/g)	(g/g)
91-A1	3,07	0,58	0,40	10,68
91-A2	2,98	0,61	0,43	6,1

25 Ejemplo 46: Síntesis de cuentas de tris (3-aminopropil) amina y agente de reticulación TMBMP-DBD (Monómero/agente de reticulación = 1/1,2)

Un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador suspendido y un condensador se cargó con tris (3-aminopropilamina) (3,37 g, 17,9 mmol), agua (29,5 ml), acetonitrilo (20,3 ml) y solución de sal sódica de ácido dodecilsulfónico (12,2 ml, 15 % en peso en agua). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de obtener la solución homogénea, se añadió TMBMP-DBD (18,00 g, 21,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos más antes de la adición de heptanos (95,7 ml) y solución de oleato de sorbitán (Span 80) (90,0 ml, 15 % en peso en heptanos). La mezcla final se agitó a ~160 rpm con un agitador suspendido. El aceite externo se aumentó a 75 °C en 1 hora. Después de 16 horas, se realizó un tratamiento Dean-Stark para eliminar el acetonitrilo y

30

el agua a 80 °C. Esto se consiguió aumentando la temperatura del baño de aceite a 105 °C. El punto final del proceso se identificó por la temperatura de la mezcla que alcanzó 95 °C o hasta que se recogió toda el agua en la mezcla de reacción.

5 La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la agitación se detuvo y la capa orgánica se eliminó al vacío. Las cuentas se lavaron con 500 ml de 2-propanol dos veces antes de recogerlas por filtración. Las cuentas se secaron a vacío durante 24 horas antes de la polimerización posterior. El producto final aislado pesaba 15,5 g (70 % de rendimiento).

10 Ejemplo 47: Síntesis de cuentas de tris (3-aminopropil) amina y agente de reticulación TMBMP-DBD (Monómero/agente de reticulación = 1/1,5) (Muestra n.º 97-A1)

Un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador suspendido y un condensador se cargó con tris (3-aminopropilamina) (1,35 g, 7,17 mmol), agua (14,5 ml), acetonitrilo (9,93 ml) y solución de sal sódica de ácido dodecibencenosulfónico (5,93 ml, 15 % en peso en agua). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de obtener la solución homogénea, se añadió TMBMP-DBD (9,00 g, 10,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos más antes de la adición de heptanos (46,8 ml) y solución de oleato de sorbitán (Span 80) (44,0 ml, 15 % en peso en heptanos). La mezcla final se agitó a 150-200 rpm con un agitador suspendido. El aceite externo se aumentó a 75 °C en 1 hora. Después de 16 horas, se realizó un tratamiento Dean-Stark para eliminar el acetonitrilo y el agua a 80 °C. Esto se consiguió aumentando la temperatura del baño de aceite a 105 °C. El punto final del proceso se identificó por la temperatura de la mezcla que alcanzó 95 °C o hasta que se recogió toda el agua en la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la agitación se detuvo y la capa orgánica se eliminó al vacío. Las cuentas se lavaron con 500 ml de 2-propanol dos veces, solución saturada de carbonato de sodio dos veces, cloruro de sodio saturado dos veces y agua dos veces antes de recoger por filtración. Las cuentas se secaron a vacío durante 24 horas antes de la polimerización posterior. El producto final aislado pesaba 10 g.

Ejemplo 48: Síntesis de cuentas de tris (3-aminopropil) amina y agente de reticulación TMBMP-DBD (Monómero/agente de reticulación = 1/2,0) (Muestra n.º 98-A1)

Un matraz de tres bocas de 150 ml equipado con un agitador suspendido y un condensador se cargó con tris (3-aminopropilamina) (0,63 g 3,35 mmol), agua (8,86 ml), acetonitrilo (6,05 ml) y solución de sal sódica de ácido dodecibencenosulfónico (3,56 ml), 15 % en peso en agua). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de obtener la solución homogénea, se añadió TMBMP-DBD (5,60 g, 6,68 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos más antes de la adición de heptanos (28,5 ml) y solución de oleato de sorbitán (Span 80) (26,8 ml, 15 % en peso en heptanos). La mezcla final se agitó a ~180 rpm con un agitador suspendido. El aceite externo se aumentó a 75 °C en 1 hora. Después de 16 horas, se realizó un tratamiento Dean-Stark para eliminar el acetonitrilo y el agua a 80 °C. Esto se consiguió aumentando la temperatura del baño de aceite a 105 °C. El punto final del proceso se identificó por la temperatura de la mezcla que alcanzó 95 °C o hasta que se recogió toda el agua en la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la agitación se detuvo y la capa orgánica se eliminó al vacío. Las cuentas se lavaron con hexano dos veces, etanol dos veces, solución de HCl 0,5 M tres veces, solución de NaCl saturada una vez y agua tres veces. Las cuentas se secaron luego al vacío durante 24 horas.

Ejemplo 49: Polimerización posterior de cuentas hechas de tris (3-aminopropil) amina y TMBMP-DBD con ligando hidrófobo halogenado

50 La polimerización posterior, una reacción adicional con ligando hidrófobo halogenado, se realizó usando síntesis paralela. La NMP o el 2-propanol y las cuentas secas obtenidas de los Ejemplos 46-48 anteriores se pusieron en un tubo de ensayo de 12 ml. A continuación, se añadió una solución de ligando hidrófobo halogenado (20 % en peso en NMP). La cantidad de cada componente se resume en la tabla a continuación. La mezcla se agitó a 400 rpm con un agitador suspendido durante 5 minutos antes de aplicar calor a 75 °C durante 16 horas. Las cuentas resultantes se lavaron con NMP dos veces, etanol dos veces, solución de HCl 0,5 M tres veces, solución de NaCl saturada una vez y agua tres veces seguido de secado al vacío.

Muestra n.º	Ligando hidrófobo halogenado	Relación de monómero: monómero de reticulación: ligando hidrófobo halogenado	Cuentas (mg)	Ligando hidrófobo (mg)	NMP (mg)	2-propanol (mg)
92-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 0,5	900	124	4094	N/D
92-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,5	900	371	5083	N/D
93-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,5: 0,5	1000	113	4454	N/D
94-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,0	1000	275	5099	N/D
95-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 0,5	1000	137	549	4000
95-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,0	1000	275	1099	4000
95-C ₁	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,5	1000	412	1648	4000
96-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,5: 0,5	1000	139	4556	N/D
96-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,5: 1,0	1000	278	5113	N/D

Muestra n.º	Ligando halogenado hidrófobo	Relación de Monómero: Monómero de reticulación: ligando hidrófobo	Afinidad de unión de BA		Capacidad de unión de BA		Retención de unión de BA		Hinchariento (g/g)
			Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Ensayo A (mmol/g)	Ensayo B (mmol/g)	Hámster (mmol/g)		
97-A1	N/D	1: 1,5: 0	0,48	2,31	0,23			79	
98-A1	N/D	1: 2,0: 0	0,5	2,67				85	
92-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 0,5	0,53	2,46				18	
92-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,5	0,56	2,57	0,34			14	
93-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,5: 0,5	0,57	2,56	0,38			16	
94-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,0	0,59	2,58	0,34			15	
95-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 0,5	0,55	2,69				46	
95-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,0	0,57	2,70				49	
95-C ₁	1,12-dibromododecano	1: 1,2: 1,5	0,57	2,64				50	
96-A1	1,12-dibromododecano	1: 1,5: 0,5	0,59	2,55	0,36			11	
96-B1	1,12-dibromododecano	1: 1,5: 1,0	0,62	2,51	0,38			6	

Ejemplo 50: Preparación y estudio de unión a ácidos biliares de N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-diaminododecano reticulado con 1,4 mol de 1,3-dicloropropanol (Muestra 99; M 99)

Un matraz de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador suspendido, un condensador, un termómetro y un baño de aceite se cargó con N,N,N',N'-tetraquis (3-aminopropil)-1,12-diaminododecano (20,0 g, 46,65 mmol) y agua (47,84 ml). La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 5 minutos. Se añadió ácido clorhídrico, 5,06 ml (51,31 mmol, 37 % en peso en agua), lentamente durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos más en el baño de hielo antes de la eliminación. La capa orgánica se cargó luego al reactor en forma de

heptano (83,69 ml) seguido de solución de oleato de sorbitán (Span 80) (78,71 ml, 15 % en peso en heptano). La mezcla final se agitó a 200 rpm con un agitador suspendido. La temperatura interna de la reacción se elevó a 70 °C antes de comenzar la adición de 1,3 dicloro-2-propanol (8,42 g, 65,31 mmol) lentamente durante dos horas. Se continuó con el calentamiento durante 17 horas. Posteriormente se realizó un tratamiento Dean-Stark para eliminar el agua utilizando el azeótropo de heptano y agua (a 80 °C). Esto se consiguió aumentando la temperatura del baño de aceite circulante a 100 °C durante 3 horas y a continuación a 110 °C. El punto final del proceso se identificó cuando la temperatura de la mezcla alcanzó 98 °C o hasta que se recogió toda el agua inicialmente añadida a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la agitación se detuvo y la capa orgánica se separó por decantación.

10

La muestra 99 se lavó posteriormente para eliminar el exceso de disolventes e impurezas como se describe en la tabla a continuación. Las cuentas se expusieron a HCl adicional para alcanzar un contenido final del 10,04 % en peso de cloruro por análisis elemental.

Disolvente	Relación de disolvente: cuentas (g:g)	Tiempo (minutos)
Tolueno	6: 1	20
Metanol	6: 1	20
Metanol	6: 1	20
Metanol	6: 1	20
Ácido clorhídrico 0,5 M	6: 1	20
Ácido clorhídrico 0,5 M	6: 1	20
Agua	Exceso - enjuagar hasta pH 4-5	
Hidróxido de sodio 2 M	6: 1	20
Hidróxido de sodio 2 M	6: 1	20
Agua	Exceso - enjuagar hasta pH 6-7	
Metanol	6: 1	20
Tolueno	6: 1	20
Metanol	6: 1	20
Agua	4 l - enjuagar sobre el filtro	

15

La capacidad de unión al ácido biliar, la afinidad y la retención para la Muestra 99 se determinaron mediante el ensayo A, el ensayo B y el modelo de hámster y los resultados se muestran en la tabla siguiente, junto con la relación de hinchamiento y el tamaño de las cuentas.

Método de prueba	Resultado
Tamaño de cuentas por Malvern	d (0,5) = 102,8 µm
Hinchamiento	1,2-1,6 g/g
Ensayo B	3,18 mmol/g
Ensayo A	0,65 mmol/g
Hámster	0,43 mmol/g

20

Polímeros adicionales probados. Cinco polímeros adicionales que se sabe que unen ácidos biliares se probaron como sustancias comparativas. Los lotes de polímeros y los métodos de purificación se indican en la tabla a continuación.

Polímero	Fuente	Lote n.º	Purificación
Colestiramina (CT)	Sigma C ₄₆ 50	045K0658	Ninguna
Colesevelam (CV)	Farmacia	KB004434	Purificación del API a partir de comprimidos
Colestipol (CP)	Farmacia	84RAC	Ninguna
Sevelamer (SV)	Farmacia	8-16-08	Purificación del API a partir de comprimidos
Colestimida	Farmacia	KB04438	Purificación del API a partir de comprimidos

25

Preparación del tampón BES. Se preparó un tampón simple que consistía en BES (ácido N,N-bis (2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico 100 mM) y NaCl 150 mM a un pH final de 7,0 en lotes de 4 l. Brevemente, se disolvieron 42,65 g de BES (ácido), 47,04 g de BES (sal de Na) y 35,06 g de NaCl en agua pura MilliQ. El volumen se ajustó a 4 l y se observó el pH.

30

Preparación de las matrices de unión.

El día anterior al ensayo de unión, se añadió un solo ácido biliar a 300 ml de tampón BES a una concentración de 20 mM. La solución se dejó mezclar durante 3-6 horas y a continuación se diluyó en diluciones en serie dos veces. El conjunto de dilución final, por lo tanto, contenía matrices a 0, 0,31, 0,62, 1,25, 2,5, 5, 10 y 20 mM de ácido biliar. El 5 ácido biliar y la cantidad ponderada en el tampón BES se enumeran en la tabla a continuación.

Ácido biliar	Abreviatura	Cantidad añadida (g)
Colato	CA	2,58
Glicocolato	GC	2,925
Taurocolato	TC	3,226
Glicodeoxicolato	GDC	2,829
Taurodesoxicolato	TDC	3,13

Métodos de ensayo.

- 10 Se dispensaron muestras de polímero por duplicado en tubos de vidrio de 16 × 100 mm, con cada tubo que contenía exactamente de 8 a 12 mg de muestra seca. Las matrices de unión tal como se ha descrito anteriormente se dispensaron en los tubos de muestra para dar una concentración final de 1 mg de muestra de prueba por ml de tampón. También se prepararon tubos de control con tampón. Las muestras se incubaron a 37 °C durante tres horas para alcanzar el equilibrio de unión al ácido biliar mientras se rotaba en una plataforma de asador. Después de la incubación, las muestras se centrifugaron a 500 × g durante 30 minutos para sedimentar el polímero de unión al ácido biliar. El sobrenadante se recogió y se transfirió a una uniplaca Whatman de 96 pocillos de 0,45 micrómetros para eliminar las partículas pequeñas antes del análisis. El filtrado se usó para determinar la concentración de ácido biliar como se describe a continuación.

20 Métodos analíticos.

- Para determinar la concentración de ácido biliar en la muestra de isoterma, se inyectaron 50 µl de la solución de muestra en un sistema de HPLC equipado con una columna Phenomenex Luna C₅ (100 Å, 5 µm, 50 × 2,00 mm) y un detector UV. La muestra se analizó usando un gradiente de tampón de fosfato acuoso 15 mM (pH = 3) y 25 acetonitrilo a un caudal de 0,4 ml/min. La señal del ácido biliar se detectó a una longitud de onda de 205 nm en el detector UV. Las soluciones de calibración compuestas por los patrones de ácido biliar de diferentes concentraciones también se inyectaron en el mismo sistema de HPLC. La curva de calibración del ácido biliar se construyó trazando el área del pico frente a la concentración. En base al área del pico de ácido biliar encontrado en el cromatograma de muestra y su curva de calibración, se calculó la concentración del ácido biliar en la muestra.

30

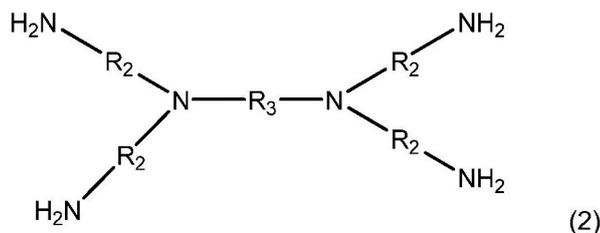
Análisis de los datos.

- La capacidad de unión se calculó como $(C_{\text{start}} - C_{\text{eq}})/1$, en la que C_{start} (mM) es la concentración inicial de ácido biliar en la matriz de unión, C_{eq} (mM) es la concentración de ácido biliar restante en la muestra en equilibrio después de la 35 exposición al polímero y 1 corresponde a la concentración del aglutinante de ácido biliar (mg/ml). Las unidades para el ácido biliar unido (por ejemplo, TDC Bnd) y el ácido biliar no unido (por ejemplo, TDC Unbd) son mmol de ácido biliar/g de aglutinante. Todos los ensayos se realizaron por duplicado con los valores informados como promedio, +/- SD.

Agglutinante	TDC Start (mM)	TDC Bnd	TDC Unbd	GDC Start (mM)	GDC Bnd	GDC Unbd	TC Start (mM)	TC Bnd	TC Unbd	GC Start (mM)	GC Bnd	GC Unbd	CA Start (mM)	CA Bnd	CA Unbd
CT	18,94	3,26	15,68	18,57	3,05	15,53	20,42	3,29	17,14	18,17	1,80	16,37	19,63	2,85	16,78
CT	9,50	3,11	6,38	9,08	2,85	6,23	10,34	2,98	7,35	9,27	1,47	7,81	10,18	2,10	8,08
CT	4,94	3,16	1,78	4,65	2,78	1,87	5,22	2,09	3,13	4,73	0,97	3,76	5,61	1,79	3,82
CT	2,56	2,20	0,36	2,36	1,75	0,60	2,64	1,07	1,57	2,42	0,60	1,82	2,68	0,91	1,78
CT	1,20	1,07	0,13	1,14	0,90	0,24	1,27	0,59	0,68	1,16	0,37	0,79	1,22	0,43	0,79
CT	0,61	0,55	0,06	0,57	0,46	0,11	0,64	0,32	0,32	0,59	0,20	0,39	0,63	0,24	0,39
CT	0,31	0,28	0,03	0,29	0,23	0,06	0,32	0,17	0,16	0,30	0,10	0,20	0,31	0,11	0,20
CT	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CV	18,94	4,45	14,50	18,57	4,16	14,41	20,42	4,44	15,98	18,17	3,62	14,55	19,63	4,84	14,80
CV	9,50	4,15	5,34	9,08	4,08	5,00	10,34	4,06	6,28	9,27	2,95	6,32	10,18	4,01	6,17
CV	4,94	4,17	0,78	4,65	3,77	0,88	5,22	2,80	2,41	4,73	1,96	2,77	5,61	3,10	2,50
CV	2,56	2,40	0,16	2,36	2,12	0,24	2,64	1,42	1,22	2,42	1,13	1,29	2,68	1,61	1,07
CV	1,20	1,12	0,083	1,14	1,05	0,097	1,27	0,80	0,472	1,16	0,67	0,494	1,22	0,84	0,380
CV	0,61	0,58	0,029	0,57	0,53	0,038	0,64	0,50	0,133	0,59	0,44	0,156	0,63	0,53	0,101
CV	0,31	0,308	0,000	0,29	0,288	0,000	0,32	0,324	0,000	0,30	0,261	0,037	0,31	0,313	0,000
CV	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,000
CP	18,94	5,367	13,577	18,57	5,702	12,869	20,42	4,632	15,791	18,17	4,159	14,011	19,63	5,040	14,593
CP	9,50	5,098	4,397	9,08	5,025	4,056	10,34	3,874	6,462	9,27	3,183	6,092	10,18	3,976	6,203
CP	4,94	4,340	0,604	4,65	3,989	0,658	5,22	1,992	3,226	4,73	1,587	3,146	5,61	2,370	3,237
CP	2,56	2,246	0,313	2,36	2,002	0,355	2,64	0,378	2,260	2,42	0,238	2,182	2,68	0,492	2,191
CP	1,20	0,893	0,309	1,14	0,819	0,324	1,27	0,029	1,243	1,16	0,026	1,138	1,22	0,012	1,205
CP	0,61	0,327	0,282	0,57	0,261	0,309	0,64	0,007	0,630	0,59	0,012	0,578	0,63	0,013	0,619
CP	0,31	0,049	0,258	0,29	0,022	0,266	0,32	0,007	0,317	0,30	0,005	0,293	0,31	0,011	0,324
CP	0,00	0,000	0,000	0,00	0,000	0,000	0,00	0,000	0,000	0,00	0,000	0,000	0,00	0,000	0,000
SV	18,94	7,748	11,196	18,57	7,523	11,049	20,42	8,831	11,593	18,17	7,781	10,390	19,63	8,169	11,464
SV	9,50	7,648	1,848	9,08	7,297	1,784	10,34	6,714	3,622	9,27	5,722	3,553	10,18	6,505	3,675
SV	4,94	4,769	0,175	4,65	4,489	0,157	5,22	3,480	1,738	4,73	3,033	1,700	5,61	2,970	2,637
SV	2,56	2,411	0,147	2,36	2,215	0,142	2,64	1,030	1,608	2,42	0,939	1,481	2,68	1,018	1,665
SV	1,20	1,059	0,144	1,14	1,004	0,139	1,27	0,110	1,163	1,16	0,100	1,065	1,22	0,062	1,156
SV	0,61	0,466	0,143	0,57	0,435	0,135	0,64	0,029	0,608	0,59	0,029	0,562	0,63	0,032	0,600
SV	0,31	0,173	0,135	0,29	0,160	0,129	0,32	0,016	0,307	0,30	0,012	0,287	0,31	0,001	0,312

REIVINDICACIONES

1. Un polímero de amina que comprende unidades de repetición derivadas de la polimerización de un monómero de amina en un monómero de reticulación, en el que el monómero de amina es una amina de fórmula 2 que tiene la estructura:



- en la que cada R_2 es independientemente alquileno C_2 a C_8 o alquileno C_2 a C_8 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno está sustituido con al menos un grupo funcional amida, y R_3 es alquileno C_2 a C_{12} , arileno, diformilheterociclo, o alquileno C_2 a C_8 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno está sustituido con un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo; y

- el monómero de reticulación es guanidina, una sal de guanidinio, un compuesto que tiene la fórmula $X-R_1-X$ o una combinación de los mismos, en el que cada X es independientemente un grupo saliente, R_1 es alquileno C_8 a C_6 o alquileno C_5 a C_{50} en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno está sustituido con un grupo funcional amida, carbonilo, éter, éster, cicloalquilo, arilo o heterociclo, o uno o más de los grupos $-CH_2-$ del grupo alquileno está sustituido con hidroxilo; y

- en el que al menos uno de R_1 o R_3 es un grupo hidrófobo que tiene un log P calculado (c Log P) superior a 4.

2. El polímero de amina de la reivindicación 1, en el que R_1 es alquileno C_2 a C_6 en el que uno o más de los grupos $-CH_2$ del grupo alquileno está sustituido con hidroxilo.
3. El polímero de amina de la reivindicación 2, en el que R_1 es $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$.
4. El polímero de amina de la reivindicación 3, en el que R_3 es decileno o dodecileno.
5. El polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada R_2 es independientemente alquileno C_2 a C_6 .
6. El polímero de amina de la reivindicación 5, en el que cada R_2 es propileno.
7. El polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la afinidad de unión para los ácidos biliares es de aproximadamente 0,46 mmol/g como mínimo cuando se mide usando un ensayo A *in vitro* o la capacidad de unión para los ácidos biliares es al menos aproximadamente 2,22 mmol/g cuando se mide con el ensayo B,

- en el que la afinidad de unión *in vitro* para sales biliares se determina bajo condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones encontradas en el intestino delgado inferior, y en el que el polímero de amina se analiza usando el ensayo A (protocolo 1) que combina el polímero a analizar en una concentración deseada con una solución que imita ciertas condiciones presentes en el intestino delgado inferior, después de un periodo de tiempo, los polímeros se recuperan por centrifugación y se toman muestras de los sobrenadantes, se filtran y se eliminan las partículas restantes y se analizan las concentraciones de iones mediante cromatografía líquida (LC), y en el que comparando las concentraciones de equilibrio de glicocolato (GC_{eq}), glicodesoxicolato (GDC_{eq}), oleil glicerol (OG_{eq}) y/o ácido oleico (OA_{eq}) en presencia del polímero a sus concentraciones en solución de prueba en ausencia del polímero, se calcula la cantidad de cada componente encontrado en estas condiciones experimentales en mmol/g de polímero; y

- en el que la capacidad de unión *in vitro* para sales biliares se determina en condiciones que pretenden imitar en ciertos aspectos las condiciones que se encuentran en el intestino delgado superior después de una comida, el

polímero de amina se analiza usando el ensayo B (protocolo 2) en el que el polímero a analizar se combina en una concentración deseada con una solución que imita ciertas condiciones presentes en el intestino delgado superior, y en el que se usa el mismo procedimiento general que el descrito anteriormente para el ensayo A para calcular la cantidad de cada componente unido.

5

8. Una composición farmacéutica que comprende el polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un polímero de amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica

10 de la reivindicación 8 para su uso en un tratamiento para reducir el LDL-colesterol sérico en un sujeto animal.

FIG. 1A

Isotermas de unión para diversos polímeros de unión a ácido biliar:
 1 mg/ml de polímero; TC de inicio 0-20 mM

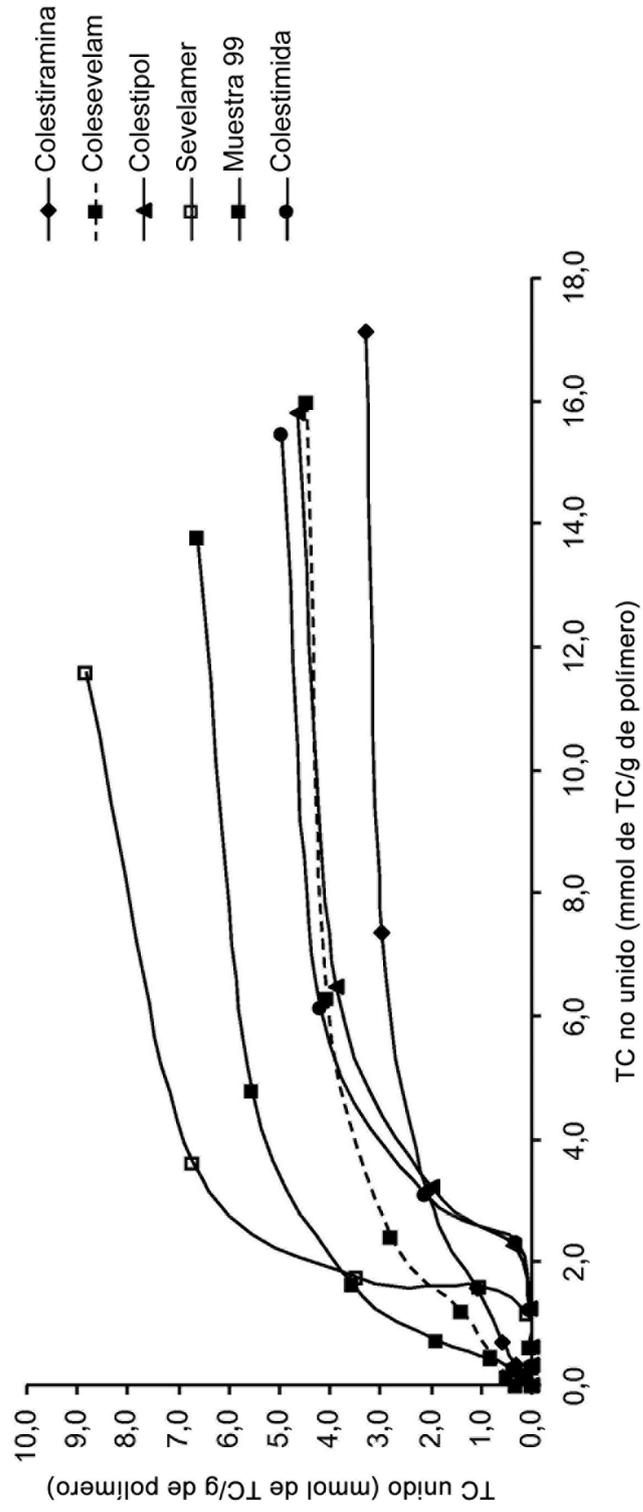


FIG. 1B

Isotermas de unión para diversos polímeros de unión a ácido biliar:
 1 mg/ml de polímero; TC de inicio 0-20 mM
 Datos para un intervalo bajo

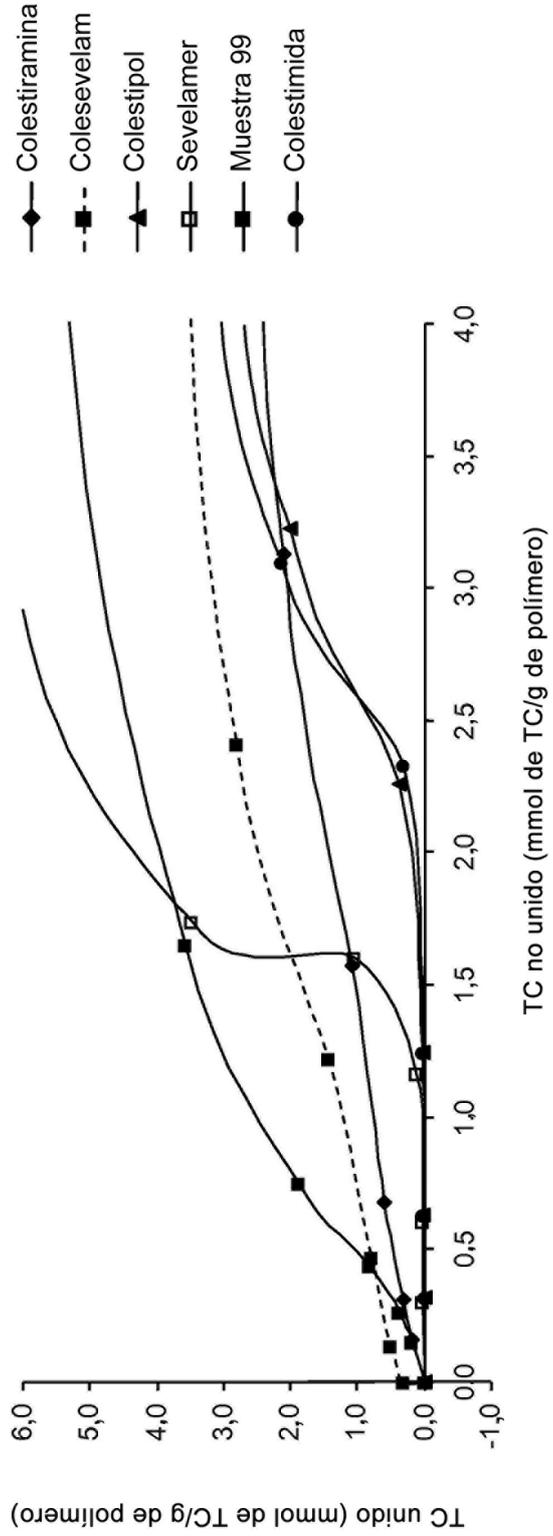


FIG. 2A

Isotermas de unión para diversos polímeros de unión a ácido biliar:
1 mg/ml de polímero; GDC de inicio 0-18 mM

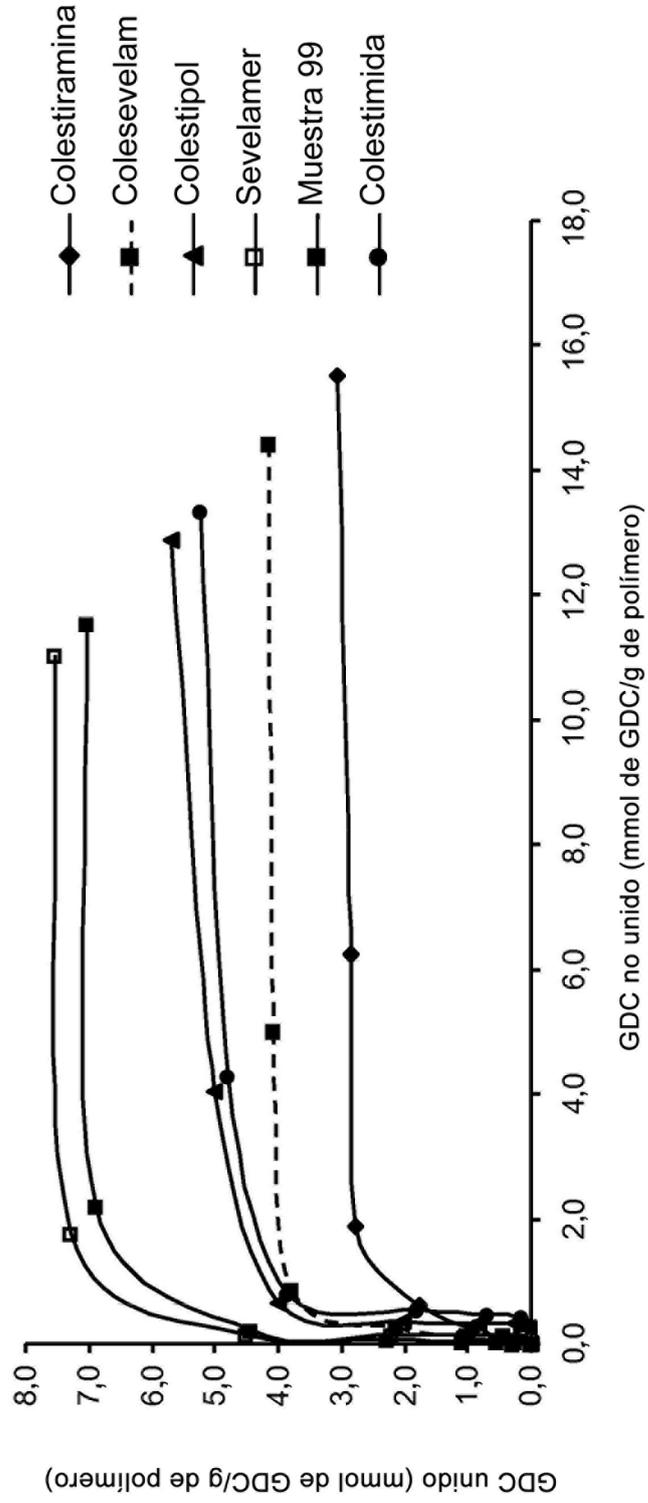


FIG. 2B

Isotermas de unión para diversos polímeros de unión a ácido biliar:
 1 mg/ml de polímero; GDC de inicio 0-18 mM
 Datos para un intervalo bajo

