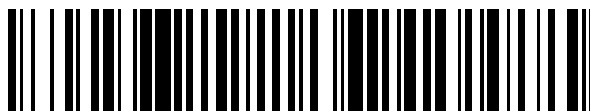


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 723**

51 Int. Cl.:

C08G 63/688	(2006.01)
C08G 63/08	(2006.01)
C07D 319/12	(2006.01)
C07D 265/33	(2006.01)
A23K 50/10	(2006.01)
A23K 20/10	(2006.01)
C08L 67/00	(2006.01)
A23K 50/75	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2013 PCT/US2013/025355**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13119959**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13746592 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2812372**

54 Título: **Heteroátomos que contienen dímeros cíclicos**

30 Prioridad:

09.02.2012 US 201261596843 P
10.02.2012 US 201261597444 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2019

73 Titular/es:

NOVUS INTERNATIONAL INC. (100.0%)
20 Research Park Drive
St. Charles, Missouri 63304, US

72 Inventor/es:

ARHANCET, GRACIELA B.;
MAHONEY, MATTHEW y
WANG, XIAOJUN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 702 723 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

Heteroátomos que contienen dímeros cíclicos.

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos Número 61/596,843, presentada el 9 de febrero de 2012, y de la solicitud provisional de los EE.UU., número 61/597,444, presentada el 10 de febrero de 2012.

Campo de la invención

La invención se refiere a dímeros cíclicos de ácidos alfa, procedimientos de preparación y procedimientos de uso de dímeros cíclicos y procedimientos de preparación de polímeros derivados de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

Los ácidos alfa son moléculas importantes para una variedad de propósitos, incluidos como productos químicos industriales, aditivos para piensos, agentes terapéuticos y otros usos diversos. Los ácidos alfa incluyen, por ejemplo, aminoácidos y alfa hidroxí ácidos. Cuando dos ácidos alfa reaccionan, pueden formar dímeros lineales o cíclicos. Cuando los ácidos alfa reaccionan para formar dímeros cíclicos, la unidad estructural de ácido ya no está libre y, de este modo, los dímeros cíclicos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como reactividad, estabilidad y solubilidad, que pueden ser ventajosas para ciertas aplicaciones.

Por ejemplo, los dímeros cíclicos se pueden usar como compuestos capaces de liberar ácidos alfa. Los dímeros cíclicos de ácidos alfa también pueden proporcionar rutas importantes para sintetizar polímeros y copolímeros de ácidos alfa. Por ejemplo, los dímeros cíclicos de ácido láctico, también llamados lactidas, proporcionan una ruta importante al ácido poliláctico, un polímero importante que ha atraído un interés significativo debido a sus propiedades de ser biocompatible y biodegradable, y por su idoneidad para usos en los campos biomédico e industrial. La formación de lactida a partir de ácido láctico se complica por reacciones de oligomerización competitivas. La mayoría de los procedimientos desarrollados para producir compuestos de lactida involucraron el tratamiento a altas temperaturas bajo vacío. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,274,073 describe la producción de lactida evaporando agua del ácido láctico para dar un oligómero, y luego mezclando el oligómero con un catalizador de despolimerización seguido de craqueo térmico para producir la lactida como un vapor.

Gerhardt, W.W. et al., Biomacromolecules 2006, vol. 7, no. 6, páginas 1735-1742 describe la síntesis de análogos de lactida funcionalizados con cadenas laterales a partir de aminoácidos disponibles comercialmente y su polimerización.

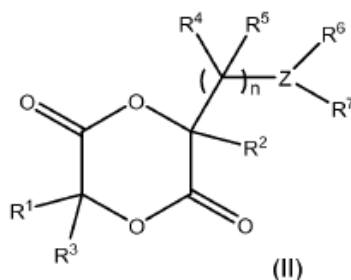
30 A diferencia de la lactida, los dímeros cíclicos de ácidos alfa con unidades estructurales de cadena lateral de heteroátomo no se han sintetizado usando el procedimiento de craqueo térmico. Los dímeros cíclicos sustituidos con heteroátomo son compuestos deseables porque pueden proporcionar funcionalidades importantes para las numerosas aplicaciones de los compuestos cíclicos. Por ejemplo, los dímeros cíclicos sustituidos pueden proporcionar rutas a polímeros y copolímeros funcionalizados y estructuralmente diversos (esto es, ramificados, en estrella, en bloque), que pueden tener propiedades diferentes o mejoradas sobre el ácido poliláctico. Otros procedimientos de síntesis de dímeros cíclicos también han fallado para heteroátomos que contienen ácidos alfa. Una ruta teórica para formar los compuestos cíclicos a partir de la reacción de los monómeros sustituidos con halógeno da malos rendimientos porque el monómero halogenado es inestable. De este modo, las rutas a los dímeros cíclicos funcionalizados de ácidos alfa siguen siendo un desafío de síntesis.

40 De este modo, existe una necesidad de heteroátomos que contengan dímeros cíclicos así como procedimientos para fabricarlos.

Sumario de la invención

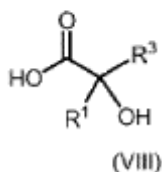
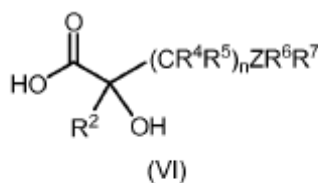
La presente invención se refiere a dímeros cíclicos de ácidos alfa, procedimientos de preparación de dímeros cíclicos y polímeros preparados a partir de ellos, y usos de los dímeros cíclicos.

45 Un primer aspecto de la invención abarca un compuesto de fórmula (II):



en la que,

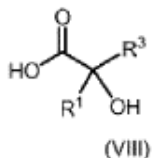
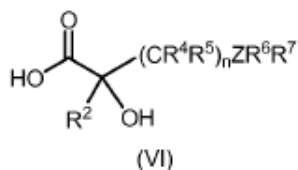
- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 n es un número entero ≥ 1 ;
a condición de que cuando Z sea azufre y n sea 1, entonces R^1 y R^3 son distintos de hidrógeno.
- 10 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II). El procedimiento comprende (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII) y un catalizador ácido y (b) deshidratar la mezcla de reacción resultante para formar el compuesto de fórmula (II), los compuestos de fórmula (VI) y (VIII):



15 en las que,

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 n es un número entero ≥ 1 .

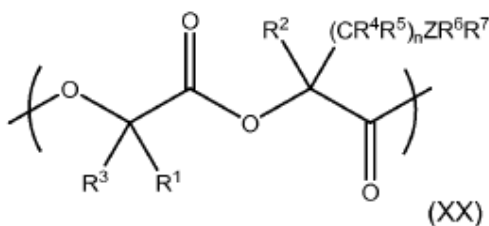
25 Un aspecto adicional de la divulgación abarca otro procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II). El procedimiento comprende (a) calentar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII) para formar un polímero y (b) calentar el polímero a una temperatura de aproximadamente 200 °C y una presión de menos de 0,13 kPa (1 Torr) para formar el compuesto de fórmula (II), los compuestos de fórmula (VI) y (VIII):



en las que,

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 n es un número entero ≥ 1 .

También se describe un polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (XX):

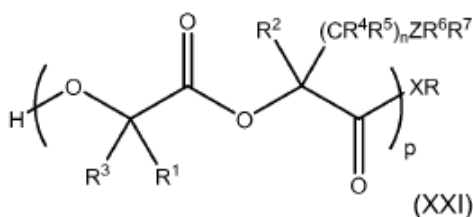


10

en la que:

- 15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 n es un número entero ≥ 1 .

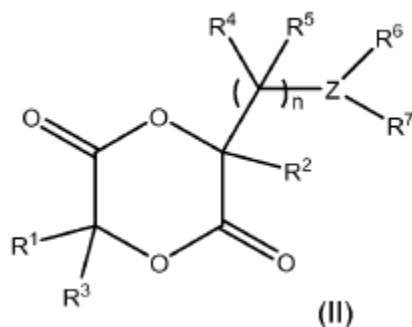
También se describe un polímero de fórmula (XXI):



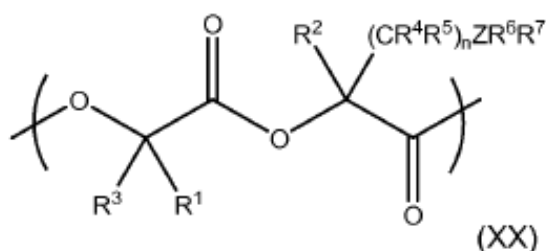
20 en la que:

- R se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 X se selecciona entre oxígeno y nitrógeno; y
 p es un número entero mayor que 1.

25 Un aspecto adicional de la divulgación abarca un procedimiento para formar un polímero. El procedimiento comprende poner en contacto una pluralidad de compuestos de fórmula (II):



con un catalizador para formar el polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (XX):



en la que:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 10 n es un número entero ≥ 1 .

Otras características e iteraciones de la invención se describen con más detalle en este documento.

Referencia a las figuras de color

15 El archivo de patente o solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. La Oficina proporcionará copias de esta publicación de patente o solicitud de patente con dibujo(s) en color, previa solicitud y pago de la tarifa necesaria.

Breve descripción de los dibujos.

20 **La figura 1** muestra los productos formados después de la reacción del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (HMTBA) con ácido clorhídrico. **(A)** muestra un cromatograma de HPLC en el que se identifican los diferentes productos. **(B)** muestra el mismo cromatograma que en **(A)** que está cubierto con un cromatograma que muestra el perfil de elución de 3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona.

La figura 2 muestra los productos formados después de la destilación azeotrópica del ácido 2-hidroxi-4- (metiltio) butanoico (HMTBA). **(A)** muestra un cromatograma de HPLC en el que se identifican los diferentes compuestos. **(B)** muestra el mismo cromatograma que en **(A)** que está cubierto con un cromatograma que muestra el perfil de elución de 3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona.

25 **La figura 3** presenta un espectro de ^1H RMN que demuestra la estructura del polímero preparado a partir de 3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona.

La figura 4 muestra las trazas del cromatógrafo de permeación en gel que controlan la polimerización de apertura de anillo de 3,6-bis (2-metiltio) etil-1,4-dioxano-2,5 diona en función del tiempo.

30 **La figura 5** presenta un cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción de polimerización de apertura de anillo de 3,6-bis (2-metiltio) etil-1,4-dioxano-2,5 diona a las 24 horas.

La figura 6 muestra el análisis de HPLC de la mezcla de reacción del producto mostrado en la figura 5 después de 2 horas de destilación a 200 °C, 0,067 kPa.

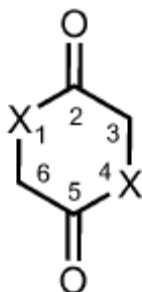
La figura 7 presenta un análisis de HPLC de los destilados de la reacción de despolimerización después de 2 horas de destilación a 200 °C, 0,067 kPa.

La figura 8 presenta un cromatograma de HPLC de destilados de la reacción de despolimerización de un polímero formado a partir de HMTBa.

5 Descripción detallada de la invención

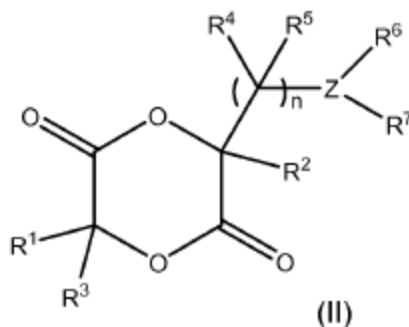
La presente invención proporciona dímeros cíclicos de ácidos alfa, que se pueden usar para muchos fines. La invención también proporciona procedimientos para fabricar los dímeros cíclicos, y procedimientos para usar los dímeros cíclicos. También se proporcionan procedimientos de preparación de polímeros a partir de los dímeros cíclicos. Ventajosamente, se pueden preparar polímeros de muy alto peso molecular a partir de los dímeros cíclicos. Los dímeros cíclicos y los polímeros preparados a partir de estos dímeros cíclicos se pueden usar, por ejemplo, como plastificantes, aditivos, auxiliares de procesamiento, agentes nutritivos, agentes antioxidantes, agentes antimicrobianos y aditivos para piensos.

Los dímeros cíclicos de ácidos alfa, como se divulga en este documento, tienen la estructura general que se muestra a continuación. Para propósitos de discusión, los átomos del anillo están numerados del 1 al 6. Las sustituciones en las posiciones 3 y 6 se pueden describir como grupos pendientes de la estructura cíclica. Cuando no se muestra estereoquímica, se pretende representar cualquier estereoquímica.



(I) Compuestos de dímeros cíclicos

Un aspecto de la invención proporciona compuestos dímeros cíclicos de fórmula (II):



20 en la que,

- R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R⁶ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R⁷ no está presente;
- Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
- n es un número entero ≥ 1 ;
- a condición de que cuando Z sea azufre y n sea 1, entonces R¹ y R³ son distintos de hidrógeno.

30 Cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se puede seleccionar entre hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. En diversas realizaciones, el hidrocarbilo puede ser, pero no se limita a, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquenoilo, arilo o alquilarilo. Hidrocarbilo sustituido puede ser, sin límite, arilalcoxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbonilo, acilo, aciloxi, sulfonilo, haluro de sulfonilo, éster de sulfonilo, carboxilo, ácido carboxílico, hidroxialquilo, haluro de alquilo, alquil amina, alquil amida, alquil amina sustituido, o alquil amida. En ciertas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se pueden seleccionar entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y alquilarilo sustituido.

En diversos aspectos, uno o más de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 pueden ser hidrógeno. En una realización de ejemplo, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido e hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 y R^3 son grupos alquilo de cadena inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. En otra realización, R^2 y R^3 son fenilo, bencilo o fenilo o bencilo sustituido. En realizaciones preferidas, R^2 es hidrógeno y R^3 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, fenilo y bencilo. En una realización, R^2 y R^3 son hidrógeno.

10 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido. En algunas realizaciones, $(CR_4R_5)_n$ constituye una cadena de hidrocarbilo, que puede ser lineal o ramificada, representando n el número de átomos de carbono unidos en la cadena. En diversas realizaciones, n es igual o mayor que 1. En algunas realizaciones, n varía desde 1 a 20 y la cadena de hidrocarbilo comprende desde 1 a 20 átomos de carbono unidos. En otra realización más, n es igual a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20. En realizaciones de ejemplo, n es 1 o 2. En algunas realizaciones, R^4 y R^5 pueden ser hidrógeno en toda la cadena, en otros aspectos R^4 y R^5 son hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido en toda la cadena.

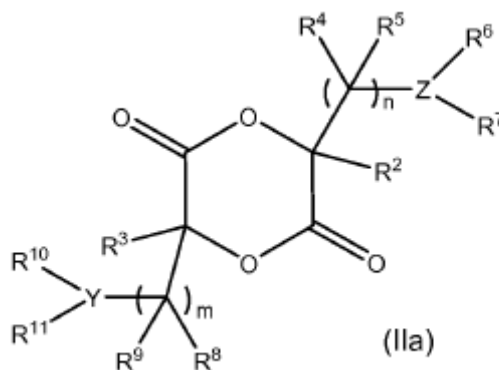
15 R^6 se puede seleccionar entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido. Cuando R^6 es un hidrocarbilo, puede ser cualquier cadena de alquilo pero preferiblemente es un grupo alquilo de cadena inferior tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. Los grupos alquilo inferiores pueden ser adicionalmente ramificados o cíclicos. Los ejemplos no limitantes incluyen isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares. En otra realización, R^6 es fenilo, bencilo o fenilo o bencilo sustituido. En una realización de ejemplo, R^6 es metilo.

20 R^7 no está presente en el compuesto de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (II) también contienen un heteroátomo (Z). En algunas realizaciones, Z es selenio o átomo de azufre, incluidos los grupos sulfóxido y sulfona. Los átomos de selenio o azufre pueden estar cargados y/o estar presentes en diversos estados de oxidación dentro de la molécula. Cuando la Z lleva una carga, el compuesto puede comprender además un contraión que incluye, pero no se limita a, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y similares.

En ciertas realizaciones, cuando Z es azufre y n es 1, entonces R^1 y R^3 son distintos de hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^1 comprende $(CR^8R^9)_mYR^{10}R^{11}$ y el compuesto tiene la fórmula (IIa):



30 en la que:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z y n son como se describen anteriormente para el compuesto de fórmula (II); R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; R^{11} está presente opcionalmente, cuando está presente se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

35 Y se selecciona entre nitrógeno, azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y m es un número entero ≥ 1 .

Cada uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se puede seleccionar entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido. El hidrocarbilo puede ser, sin límite, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, arilo o alquilarilo. El hidrocarbilo sustituido puede ser, sin límite, arilalcoxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, carbonilo, acilo, aciloxi, sulfonilo, haluro de sulfonilo, éster de sulfonilo, carboxilo, ácido carboxílico, hidroxialquilo, haluro de alquilo, alquil amina, alquil amida, alquil amina o alquil amida sustituida. En ciertas realizaciones, cada uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se puede seleccionar entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y alquilarilo sustituido. En diversos aspectos, uno o más de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} pueden ser hidrógeno. En una realización de ejemplo, R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno.

5 Cuando R¹⁰ es un hidrocarbilo, puede ser cualquier cadena de alquilo pero preferiblemente es un grupo alquilo de cadena inferior tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. Los grupos alquilo inferiores pueden ser adicionalmente ramificados o cíclicos. Los ejemplos no limitantes incluyen isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares. En otra realización, R¹⁰ es fenilo, bencilo o fenilo o bencilo sustituido. En una realización de ejemplo, R¹⁰ es metilo.

10 R¹¹ puede estar presente opcionalmente en el compuesto de fórmula (IIa). Cuando está presente, R¹¹ se selecciona entre hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido e hidrógeno. Cuando R¹¹ es hidrocarbilo, puede ser cualquier grupo alquilo pero preferiblemente es un grupo alquilo de cadena inferior tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. Los grupos alquilo inferior pueden ser adicionalmente ramificados o cíclicos, los ejemplos no limitantes incluyen isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares. En otra realización, R¹¹ puede ser fenilo, bencilo o fenilo o bencilo sustituido. En una realización adicional, R¹¹ puede ser hidrógeno.

15 En algunas realizaciones, (CR⁸R⁹)_m constituye una cadena de hidrocarbilo, que puede ser lineal o ramificada, representando m el número de átomos de carbono unidos en la cadena. En diversas realizaciones, m es igual a o mayor que 1. En algunas realizaciones, m varía desde 1 a 20 y la cadena de hidrocarbilo comprende desde 1 a 20 átomos de carbono unidos. En otra realización más, m es igual a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20. En realizaciones de ejemplo, m es 1 o 2. En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ pueden ser hidrógeno en toda la cadena, en otros aspectos R⁸ y R⁹ son hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido en toda la cadena.

20 Los compuestos de fórmula (IIa) también contienen un heteroátomo (Y). En algunas realizaciones, Y es nitrógeno, selenio o átomo de azufre, incluidos los grupos sulfóxido y sulfona. Los átomos de nitrógeno, selenio o azufre pueden estar cargados y/o estar presentes en diversos estados de oxidación dentro de la molécula. Cuando la Y lleva una carga, el compuesto puede comprender además un contraión que incluye, pero no se limita a, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y similares.

25 En una realización, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ y R⁹ son hidrógeno, n y m varían independientemente de 1 a 10; Z y Y se seleccionan independientemente entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio. En algunas iteraciones, R⁶ y R¹⁰ son alquilo de cadena inferior, y R⁷ y R¹¹, si están presentes, son independientemente hidrógeno o alquilo de cadena inferior.

Los compuestos no limitantes de fórmula (II) o fórmula (IIa) se enumeran en la **Tabla 1**.

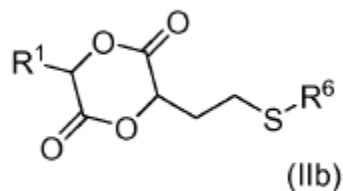
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmulas (II) o (IIa).										
#	X ¹	X ²	Z	n	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ₇
36	O	O	S	1	(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	H	H	Ph	-
37	O	O	S	1	CH ₂ SCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	-
38	O	O	S	2	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃
39	O	O	S	2	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
40	O	O	SO	1	CH ₃	H	H	H	CH ₃	-
41	O	O	SO	1	(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	H	H	CH ₃	-
42	O	O	SO	2	(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	
43	O	O	SO	2	(CH ₂) ₂ SOCH ₃	H	H	H	CH ₃	-

(Continuación)

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmulas (II) o (IIa).											
#	X ¹	X ²	Z	n	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ₇	
41	O	O	SO	1	(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	H	H	CH ₃	-	
42	O	O	SO	2	(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃		
43	O	O	SO	2	(CH ₂) ₂ SOCH ₃	H	H	H	CH ₃	-	
44	O	O	SO	2	(CH ₂) ₂ SeCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	-	
45	O	O	SO	2	(CH ₂) ₂ SOCH ₃	H	H	H	CH ₃		
46	O	O	SO ₂	1	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ CH ₃	-	
47	O	O	SO ₂	1	CH ₃	H	H	H	CH ₃	-	
48	O	O	SO ₂	2	(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	H	H	CH ₃	-	
49	O	O	SO ₂	2	(CH ₂) ₂ SOCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	-	
50	O	O	SO ₂	2	(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃		
52	O	O	Se	1	CH ₂ SeCH ₃	H	H	H	Ph	-	
53	O	O	Se	2	(CH ₂) ₂ SeCH ₃	H	H	H	CH ₃	-	
54						56					
55						57					

En una realización en la que Z es azufre, entonces R⁶ no es hidrógeno o bencilo. En otra realización más en la que Z es azufre y n es 1, entonces R⁶ no es hidrógeno, bencilo o parametoxibencilo.

En una realización, el compuesto tiene la fórmula (IIb):

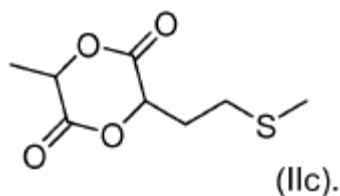


5

en la que;

R¹ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y alquilarilo sustituido.

10 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre metilo, etilo, fenilo y bencilo; y R⁶ se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo. En una realización de ejemplo, tanto R¹ como R⁶ son metilo, como en el compuesto de fórmula (IIc):



Los átomos en las posiciones 3 y 6 del anillo del compuesto de fórmula (IIb) o fórmula (IIc) pueden tener una configuración elegida entre RR, RS, SR y SS, respectivamente.

5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (IIa), los dos grupos pendientes no comprenden un derivado de lisina o lisina.

10 En diversas realizaciones, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 son hidrógeno, n y m varían independientemente desde 1 a 10; Z y Y se seleccionan independientemente entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio. En algunas iteraciones, R^6 y R^{10} son alquilo de cadena inferior, y R^{11} , si está presente, es hidrógeno o alquilo de cadena inferior. En una realización de ejemplo, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno, tanto n como m son 2, tanto Z como Y son azufre, tanto R^6 como R^{10} son metilo, y ni R^7 ni R^{11} están presentes.

Otros ejemplos no limitantes de compuestos de fórmula (II) o fórmula (IIa) se muestran en la **tabla 2**.

Tabla 2. Compuestos de ejemplo de fórmulas (II) o (IIa).			
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5			

(continuación)

Tabla 2. Compuestos de ejemplo de fórmulas (II) o (IIa).			
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	

(continuación)

Tabla 2. Compuestos de ejemplo de fórmulas (II) o (IIa).			
13		28	
14		29	
15		30	

En realizaciones de ejemplo, el compuesto de la invención tiene la fórmula (V):

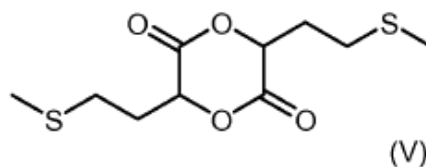


Tabla 5. Compuestos de ejemplo de fórmula (V).			
1		2	
3		4	

5 En algunos aspectos de la invención, los compuestos comprenden uno o más centros quirales. Cada centro quiral de los compuestos de fórmulas (II) y (V) puede tener una configuración R o S. En algunas realizaciones, donde el átomo de carbono en la posición 3 y la posición 6 tiene cuatro sustituyentes diferentes, las posiciones son centros quirales. En tales realizaciones, las configuraciones en las posiciones 3 y 6 se pueden seleccionar de RR, RS, SR y SS, respectivamente. En otro aspecto, las composiciones pueden ser mezclas de dos o más isómeros. En otro

10 aspecto, las composiciones pueden ser ópticamente puras o enriquecidas con uno o más isómeros. En aspectos de la invención en los que los grupos colgantes en las posiciones 3 y 6 son los mismos, los compuestos pueden comprender el isómero D, el isómero L o el isómero meso. En otra realización, la composición puede ser una mezcla de dos o más del isómero D, el isómero L y el isómero meso.

15 Los compuestos de la invención también se pueden proporcionar como compuestos sustancialmente puros. En algunos aspectos, los compuestos son sustancialmente puros en mezclas de estereoisómeros que están

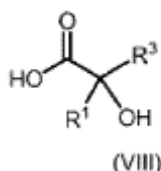
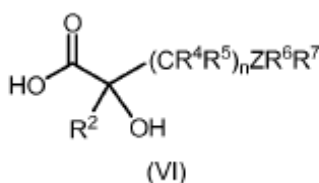
- 5 sustancialmente exentos de subproductos que incluyen monómeros, dímeros no cíclicos u otros oligómeros. En otro aspecto, los compuestos descritos en este documento se pueden proporcionar como un enantiómero o diastereómero sustancialmente puro. Por sustancialmente puro, se entiende que el compuesto deseado está presente en aproximadamente 80 % de pureza, aproximadamente 90 % de pureza, o aproximadamente 95 % de pureza, aproximadamente 99 % de pureza, aproximadamente 99,5 % de pureza, aproximadamente 99,9 % de pureza, 99,99 % de pureza, o mayor. En otra realización, los compuestos se pueden proporcionar como compuestos ópticamente puros, los compuestos ópticamente puros pueden tener aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 99 % de pureza óptica, aproximadamente 99,9 % o aproximadamente 99,99 % de pureza óptica, o superior.
- 10 Los compuestos proporcionados en esta sección pueden tener una variedad de usos y propósitos, en sus formas cíclicas o como polímeros (véase más adelante). Los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos proporcionados en este documento pueden tener un conjunto de propiedades en un conjunto de condiciones y diferentes propiedades en diferentes condiciones. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento pueden ser estables en soluciones acuosas a un pH aproximadamente neutro.
- 15 En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se pueden hidrolizar en soluciones acuosas a valores de pH inferiores a 6,0, inferiores a 5,0, inferiores a 3,0, inferiores a 2,0 o inferiores a 1,0.

(II) Procedimientos de preparación de dímeros cíclicos.

- Otro aspecto más de la presente divulgación abarca procedimientos de preparación de los compuestos divulgados en este documento. En particular, los procedimientos de preparación de los dímeros cíclicos comprenden poner en contacto ácidos alfa en condiciones tales que los ácidos alfa forman dímeros cíclicos.

(a) Preparación de compuestos de fórmula (II) - Condensación

- En un aspecto, el procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (II) comprende (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII) y un catalizador ácido y (b) deshidratar la mezcla de reacción resultante para formar el compuesto de fórmula (II). Los compuestos de fórmula (VI) y (VIII) tienen las siguientes estructuras:

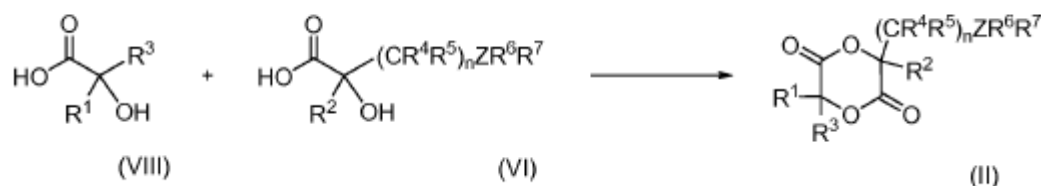


en las que,

- 30 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 n es un número entero ≥ 1 .
- 35 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z y n se pueden seleccionar como se describe anteriormente para el compuesto de fórmula (II) en la sección (I). En algunas realizaciones, R^1 puede ser $(CR^8R^9)_mYR^{10}R^{11}$, en la que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Y y m se pueden seleccionar como se describe para los compuestos de fórmula (IIa) en la sección (I).

- 40 En algunas realizaciones, el procedimiento procede según el esquema de reacción 1 (a) para formar el compuesto de fórmula (II):

Esquema de reacción 1(a)



en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z y n son como se han definido anteriormente.

El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII). En general, los dos compuestos se proporcionan a la reacción en una relación molar aproximadamente igual. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) se puede proporcionar en una relación molar con respecto al compuesto de fórmula (VIII) de aproximadamente 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1; 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1,0, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:2,0, 1:2,5, 1:3, o aproximadamente 1:3,5. En una realización preferida, el compuesto de fórmula (VI) se proporciona en una relación molar de 1:1 con el compuesto de fórmula (VIII).

En algunos aspectos, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones de deshidratación en presencia de un catalizador ácido. En algunas realizaciones, los materiales de partida se purifican a una baja concentración de agua antes de la etapa de contacto. Por ejemplo, los materiales de partida que comprenden los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) se pueden proporcionar a la mezcla de reacción con un contenido de agua inferior al 5 %, inferior al 3 %, inferior al 2 % o inferior al 1 %.

Una variedad de catalizadores ácidos puede ser apropiada para producir el compuesto de fórmula (II). En algunas realizaciones, el catalizador ácido se puede seleccionar entre ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos y resinas sólidas. Los catalizadores ácidos de ejemplo incluyen, sin limitación, ácido fosfórico, ácido acético, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido orto-meta y para-toluenosulfónico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido tosílico, ácido xilensulfónico, resinas Dowex, Resinas de Amberlyst, polvo de Zn y catalizadores basados en Sn (tales como, por ejemplo, polvo de Sn, óxido de estaño, cloruro de estaño (II), dilaurato de dibutilestaño y octoato de estaño), dióxido de germanio, trióxido de antimonio, óxido de zinc, óxido de hierro (III), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de titanio, mezclas y combinaciones de los mismos.

El catalizador ácido se puede añadir en un intervalo de proporciones a los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII). En algunos aspectos, la cantidad de catalizador añadido puede variar desde 0,0001 % en moles de la cantidad de los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) hasta aproximadamente 5 % en moles de los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII). En algunas realizaciones, el catalizador ácido se añade en una cantidad inferior al 5 % en moles, inferior al 2 % en moles o inferior al 1 % en moles. Más preferiblemente, el catalizador ácido se proporciona en la reacción en una relación molar de aproximadamente 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, o 0,010 % en moles al compuesto de fórmula (VI).

La reacción se puede realizar en condiciones de deshidratación para promover la formación del dímero cíclico. En ciertas realizaciones, la deshidratación se puede llevar a cabo mediante destilación. Por ejemplo, la reacción se puede someter a destilación simple, destilación fraccionada, destilación azeotrópica, destilación al vapor, destilación al vacío, destilación usando una trampa Dean Stark u otra trampa similar, destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark u otra trampa similar, y similares. En otras realizaciones, la deshidratación se puede llevar a cabo mediante un reactivo de secado que puede incluir tamices moleculares, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, sulfato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y similares.

La temperatura a la que tiene lugar la reacción puede variar en diferentes realizaciones y en el transcurso de la reacción. En una realización, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 200°C. En otra realización, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 100 °C, 110 °C, 120 °C, 130 °C, 140 °C, 150 °C, 160 °C, 170 °C, 180 °C, 190 °C, 200 °C, o en un rango entre e incluyendo cualquiera de estos dos valores. En otra realización, la temperatura puede oscilar entre aproximadamente 130 °C y aproximadamente 150 °C. En otra realización más, la temperatura puede oscilar entre aproximadamente 110 °C y aproximadamente 120 °C. En general, la reacción se realiza a presión atmosférica, pero en ciertas realizaciones, la reacción también se puede realizar por encima o por debajo de la presión atmosférica.

El procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un solvente o la reacción se puede realizar de forma pura. Cuando la reacción incluye un solvente, el tipo de solvente puede variar dependiendo de las identidades de los reactivos. De este modo, el solvente puede ser un solvente no polar, un solvente polar prótico, un solvente polar aprótico o una combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de solventes no polares apropiados incluyen

anisol, benceno, acetato de butilo, tert-butil metil éter, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, di-tert-butil éter, dimetil éter, dietilenglicol, dietil éter, diglyme, diisopropil éter, etil tert-butil éter, óxido de etileno, fluorobenceno, heptano, hexano, metil tert-butil éter, tolueno, xileno y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de solventes polares próticos apropiados incluyen agua sin límite, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol), dioles (por ejemplo, propilenglicol y similares), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, etc.), amidas (por ejemplo, formamida, acetamida y similares) y combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos no limitantes de solventes polares apróticos apropiados incluyen acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N, N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N, N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2 (1H) -pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis (2-metoxietil) éter, N, N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, acetato de etilo, formiato de etilo, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, metiletilcetona, metilisobutilcetona, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobenzoceno, nitrometano, propionitrilo, acetatos de propilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, tetrahidropirano, triclorometano y combinaciones de los mismos. En realizaciones de ejemplo, el solvente se selecciona entre tolueno, xileno, anisol y mezclas de los mismos.

La proporción peso a peso del solvente a los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) puede variar y variará. Por lo general, la proporción peso a peso del solvente a los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) puede variar desde 1:1 a 100:1. En diversas realizaciones, la proporción peso a peso del solvente a los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) puede variar desde 1:1 a 5:1, de 5:1 a 20:1, de 20:1 a 40:1, de 40:1 a 80:1, o de 80:1 a 100:1. En algunas realizaciones, la proporción peso a peso del solvente a los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) puede ser 30:1, o 60:1.

La duración de la reacción puede variar y variará. En general, se puede permitir que la reacción proceda de varias horas a varios días. Por lo general, sin embargo, se deja que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, según se determine por medios bien conocidos para los expertos en la técnica. En este contexto, la mezcla de reacción final contiene una cantidad significativamente disminuida de los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) y una cantidad significativamente mayor del compuesto de fórmula (II) en comparación con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción. En algunas realizaciones, se puede permitir que la reacción continúe durante un período de tiempo que varía desde 1 hora a 10 horas. En otra realización, se puede permitir que la reacción continúe durante un período de tiempo que varía desde 1 hora a 5 horas. En una realización preferida, se puede permitir que la reacción proceda durante un período de 3 horas a 5 horas.

El rendimiento del compuesto de fórmula (II) puede variar y variará. En general, el rendimiento del compuesto de fórmula (II) será de al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, o al menos el 90 %.

El compuesto de fórmula (II) se puede aislar de la mezcla de reacción y/o purificarse inclusive por medio de cromatografía de exclusión por tamaño, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía de intercambio iónico, cromatografía quiral, otros tipos de cromatografía, precipitación, destilación o cristalización.

(b) Preparación de compuestos de fórmula (II) - Polimerización y craqueo térmico

En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar (a) calentando un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII) de manera que se forme un polímero y luego (b) calentando el polímero a una temperatura aumentada y presión reducida para formar el compuesto dímero cíclico de fórmula (II). Los reactantes, esto es, los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII), se describen anteriormente en la sección (II) (a).

La primera etapa de este procedimiento comprende calentar los reactivos en presencia o ausencia de un catalizador ácido. Los catalizadores ácidos apropiados y las cantidades apropiadas se detallan anteriormente en la sección (II) (a). En algunas realizaciones, la etapa de calentamiento se realiza bajo vacío. La etapa de calentamiento se puede realizar en presencia de un solvente, como se detalla anteriormente, o el calentamiento se puede realizar en ausencia de un solvente (esto es, puro). De manera similar al procedimiento detallado anteriormente, la mezcla de reacción se puede calentar y mantener a una temperatura que varía entre 100 °C y 200 °C. En realizaciones de ejemplo, la mezcla de reacción se puede calentar a 130 °C a 160 °C. La duración de la etapa de calentamiento también puede variar. En algunas realizaciones, la duración de la etapa de calentamiento puede variar desde 2 horas a 10 horas, o desde 3 horas a 5 horas.

La segunda etapa de este procedimiento comprende un calentamiento adicional a una temperatura más alta y bajo presión reducida (esto es, craqueo térmico). La temperatura de la segunda etapa puede variar desde 150 °C a 250 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la segunda etapa puede variar desde 150 °C a 180 °C, desde 180 °C a 200 °C, desde 200 °C a 220 °C o desde 220 °C a 250 °C. En general, la segunda etapa se realiza bajo vacío. La presión de la reacción puede ser inferior a 1,3 kPa (10 Torr), inferior a 0,13 kPa (1 Torr), inferior a 0,067 kPa (500 mTorr) o inferior a 0,027 kPa (200 mTorr). En diversas realizaciones, la presión de la segunda etapa de la reacción puede variar desde 0,027 kPa (200 mTorr) a 0,067 kPa (500 mTorr), o puede variar desde 0,067 kPa (0,5 Torr) a

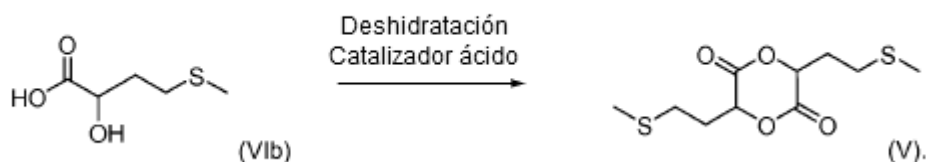
0,13 kPa (1 Torr). La duración de la segunda etapa del procedimiento puede variar desde 1 hora a 5 horas. En una realización, la duración de la segunda etapa del procedimiento puede variar desde 2 horas a 3 horas. Durante la segunda etapa del procedimiento, el compuesto de fórmula (II) se puede destilar como se detalla anteriormente en la sección (II) (a).

- 5 El rendimiento del compuesto de fórmula (II) preparado por el procedimiento de polimerización/craqueo térmico puede variar y dependerá de una variedad de factores. En diversas realizaciones, el rendimiento del compuesto de fórmula (II) en destilados de la mezcla de reacción puede ser al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, o al menos el 99 %.
- 10 El compuesto de fórmula (II) se puede aislar de la mezcla de reacción y/o purificarse por medio inclusive por cromatografía de exclusión de tamaño, HPLC, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía quiral, otros tipos de cromatografía, precipitación, destilación o cristalización.

(c) Preparación del compuesto de fórmula (V)

- 15 En una realización, se proporciona un procedimiento de producción del compuesto de fórmula (V), que procede según el esquema de reacción 3:

Esquema de reacción 3



En realizaciones de ejemplo, el catalizador ácido es ácido p-toluenosulfónico. El compuesto de fórmula (VIb) se calienta a 110-115 °C en presencia del catalizador ácido en tolueno durante 3-5 horas con la eliminación continua de agua usando una trampa Dean Stark.

- 20 En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona el compuesto de fórmula (V) como una mezcla racémica que comprende estereoisómeros del compuesto de fórmula (V) (esto es, isómeros D, L y meso; véanse los compuestos 2, 3, y 4, respectivamente, en la tabla 5). La mezcla racémica se puede separar en diastereómeros individuales del compuesto de fórmula (V). En algunas realizaciones, los isómeros D y L se pueden separar primero del isómero meso mediante procedimientos conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, recristalización, destilación y cromatografía. Los isómeros D y L se pueden separar luego por medios conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limita a, cromatografía quiral, recristalización y destilación. En otras realizaciones, los isómeros D, L y meso pueden separarse por cromatografía quiral (véase el ejemplo 4).

(III) Aplicaciones

- 30 Los compuestos dímeros cíclicos detallados anteriormente en la sección (I) se pueden usar en una variedad de aplicaciones. Las aplicaciones apropiadas incluyen, sin límite, el uso como plastificantes, emulsionantes, aditivos, auxiliares de procesamiento, agentes nutritivos, agentes antioxidantes, agentes antimicrobianos, agentes anticorrosivos y aditivos para piensos.

- 35 En algunas realizaciones, los compuestos dímeros cíclicos se pueden usar como fuente de ácidos alfa. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en este documento se pueden usar como aditivos para piensos o incluirse en composiciones de piensos o premezclas de piensos. En otras realizaciones, los compuestos descritos anteriormente en la sección (I) pueden formar parte de una composición que comprende al menos un agente nutritivo y/o farmacéutico.

- 40 Las composiciones que comprenden los compuestos dímeros cíclicos se pueden administrar a sujetos humanos o animales. Los ejemplos no limitantes de sujetos animales apropiados incluyen animales de compañía tales como gatos, perros, conejos, caballos y roedores tales como jerbos; animales agrícolas tales como vacas, vacas lecheras, terneras lecheras, ganado de carne, cerdos, cabras, ovejas, caballos, ciervos; animales del zoológico tales como primates, elefantes, cebras, gatos grandes, osos y similares; animales de investigación tales como conejos, ovejas, cerdos, perros, primates, ratones, ratas y otros roedores; avianos, incluidos pero no se limitan a, pollos, patos, pavos, avestruces y emúes; y animales acuáticos elegidos de peces y crustáceos que incluyen, pero no se limitan a, salmón, camarones, carpa, tilapia y mariscos. El sujeto puede ser monogástrico o un rumiante. Cuando el sujeto es un rumiante, los compuestos descritos en la sección (I) pueden permanecer sustancialmente intactos en el rumen, de modo que el compuesto no se descompone en el rumen. De este modo, la composición del pienso puede tener una mayor eficiencia digestiva para los sujetos rumiantes. En algunos aspectos, los compuestos descritos en la

sección (I) permanecen sustancialmente intactos en el rumen. En otros aspectos, los compuestos descritos en la sección (I) se pueden hidrolizar después del paso a través del rumen.

(IV) Composiciones que comprenden dímeros cíclicos

5 También se describen composiciones que comprenden al menos un compuesto de dímero cíclico detallado anteriormente en la sección (I). Las composiciones pueden comprender además al menos un agente nutritivo y/o farmacéutico.

(a) Composiciones para piensos.

10 En algunas realizaciones, la composición puede ser una composición para pienso o una premezcla de pienso. La composición para pienso comprende uno o más de los compuestos descritos en la sección (I) y al menos un agente nutritivo. El agente nutritivo puede ser un producto de hidrólisis del dímero cíclico. Los compuestos descritos en la sección (I) se pueden hidrolizar después del paso a través del estómago o el rumen de un sujeto. Por ejemplo, los compuestos en la sección (I) se pueden hidrolizar bajo condiciones en las que los compuestos se someten a un pH de aproximadamente 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0 o 0,5, o cualquier pH entre e incluido los valores enumerados. Una composición sustancialmente hidrolizada, como se usa en este documento, se refiere a una solución en la que más del 50 % de los compuestos en la sección (I) de la composición están en una forma no cíclica. En algunas realizaciones, sustancialmente hidrolizado se refiere a más del 60 %, o más del 70 %, o más del 80 %, o más del 90 % hidrolizado.

20 En otras realizaciones, el agente nutritivo puede ser una fuente de hidratos de carbono, una fuente de grasa, una fuente de proteína, un aminoácido y un alfa hidroxácido, o combinaciones de los mismos. Las fuentes de carbohidratos apropiadas se pueden seleccionar entre las conocidas en la técnica e incluyen, sin limitación, alginato, arrurruz, cebada, canola, yuca, maíz, jarabe de maíz, harina de semilla de algodón, fructosa, glucosa, galactosa, grano de sorgo, harina de algas marinas, lactosa, maíz, maltosa, manosa, patatas, avena, arroz, centeno, sagú, sorbitol, soja, tapioca, trigo, gluten de trigo, ñame, y combinaciones de los mismos.

25 La fuente de grasa puede ser una grasa inerte o una grasa no inerte. Los ejemplos no limitantes de grasas no inertes incluyen aceites derivados de plantas (por ejemplo, aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de soja y aceite de girasol), aceites de pescado (por ejemplo, aceite de menhaden, aceite de anchoa, aceite de atún blanco, aceite de hígado de bacalao, aceite de arenque, aceite de trucha de lago, aceite de caballa, aceite de salmón y aceite de sardina), grasas animales (por ejemplo, grasa de ave, sebo de res, mantquilla, manteca de cerdo, manteca de cerdo, y grasa de ballena), grasa amarilla (esto es, grasa residual de restaurantes y grasas de baja calidad de plantas de procesamiento), y combinaciones de las mismas. La fuente de grasa no inerte también puede ser un producto alto en grasa como harina de pescado (por ejemplo, harina de menhaden, harina de anchoa, harina de arenque, harina de abadejo, harina de salmón, harina de atún y harina de pescado blanco), semillas oleaginosas (por ejemplo, semillas de canola, semillas de algodón, semillas de lino, semillas de linaza, semillas de Niger, semillas de ajonjolí, semillas de soja y semillas de girasol, o granos de destilería (por ejemplo, granos de destilería secos y solubles (DDGS) y granos de destilería húmedos). La fuente de grasa puede ser una grasa inerte a nivel ruminal. Los ejemplos apropiados de grasas inertes a nivel ruminal incluyen sales de calcio de ácidos grasos de palma (por ejemplo, MEGALAC®), ácidos grasos libres saturados o sebo hidrogenado (por ejemplo, ALIFET®).

40 Las fuentes de proteínas apropiadas pueden ser proteínas derivadas de animales, proteínas derivadas de plantas o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, las fuentes apropiadas de proteínas derivadas de animales incluyen harina de sangre, harina de huesos, harina de pescado, subproductos de procesamiento de pescado, harina de carne, harina de carne y huesos, harina de productos derivados de aves de corral, harina de plumas y combinaciones de las mismas. En otras realizaciones, las fuentes apropiadas de proteínas derivadas de plantas incluyen granos tales como maíz, avena, soja y similares; concentrados de proteína de grano, tales como el concentrado de proteína de soja; legumbres tales como guisantes, altramuces, alfalfa; granos de destilería; harinas de semillas oleaginosas tales como harina de canola, harina de semilla de algodón, harina de semilla de lino, harina de soja, harina de semilla de girasol; y combinaciones de las mismas.

50 En algunas realizaciones, la composición/premezcla de pienso puede incluir uno o más ácidos alfa que incluyen aminoácidos y alfa hidroxácidos. Los ejemplos apropiados de aminoácidos, dependiendo de la formulación, incluyen alanina, arginina, asparaginas, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, selenometionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Otros aminoácidos utilizables como aditivos para piensos incluyen, a modo de ejemplo no limitante, ácidos N-acilamino, compuestos homólogos de hidroxilo y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, tales como clorhidratos, hidrosulfatos, sales de amonio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio y sales de sodio de aminoácidos. Las composiciones para pienso pueden incluir además un alfa hidroxácido. En algunos aspectos, los alfa hidroxácidos son análogos alfa hidroxí de aminoácidos. En un aspecto, el ácido alfa es el análogo hidroxilo de la metionina.

La composición para pienso se puede formular como un líquido, una emulsión, pellas secas o un polvo, y se puede mezclar con diversos otros ingredientes.

(b) Combinaciones con agentes nutritivos y/o farmacéuticos.

5 En otras realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto detallado en la sección (I) en combinación con al menos un agente nutritivo y/o farmacéutico. Los agentes nutritivos pueden comprender cualquier agente que proporcione valor nutritivo cuando se administra a un sujeto. Los ejemplos no limitantes de agentes nutritivos incluyen vitaminas, minerales (por ejemplo, orgánicos o inorgánicos), antioxidantes, ácidos orgánicos, ácidos grasos poliinsaturados ("PUFA"), prebióticos, probióticos, hierbas y pigmentos.

10 Las vitaminas apropiadas incluyen vitamina C, vitamina A, vitamina E, vitamina B12, vitamina K, riboflavina, niacina, vitamina D, vitamina B6, ácido fólico, piridoxina, tiamina, ácido pantoténico y biotina. La forma de la vitamina puede incluir sales de la vitamina, derivados de la vitamina, compuestos que tienen la misma o similar actividad de una vitamina y metabolitos de una vitamina.

15 El oligoelemento orgánico apropiado puede comprender un quelato metálico que comprende iones metálicos y un ligando de aminoácido. Alternativamente, el oligoelemento orgánico puede ser una sal metálica que comprende iones metálicos y un anión aminoácido. Los iones metálicos se pueden seleccionar del grupo que consiste en iones de zinc, iones de cobre, iones de manganeso, iones de hierro, iones de cromo, iones de cobalto, iones de magnesio, iones de calcio y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, los iones metálicos son iones de zinc, iones de manganeso e iones de cobre. Los aminoácidos se pueden seleccionar del grupo que comprende alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina, o sus análogos hidroxilados. En ciertas realizaciones, los iones de cobre y zinc son preferiblemente divalentes, esto es, cada ion lleva una carga de 2⁺. La relación molar de aminoácidos a iones metálicos en la molécula de quelato generalmente puede variar desde 1:1 a 3: 1 o superior. Por lo general, un quelato metálico puede comprender una mezcla de especies 1:1, 2:1 y 3:1. Preferiblemente, la relación molar de aminoácidos a ion metálico en la molécula de quelato puede variar generalmente de 1,5:1 a 2,5:1. En un medio acuoso, las proporciones relativas de estas especies están determinadas por las constantes de estabilidad aplicables. Cuando el número de ligandos equivale a la carga en el ion metálico, la carga es por lo general equilibrada porque las unidades estructurales carboxilo de los aminoácidos están en forma desprotonada. Por ejemplo, en la especie quelato en la que el catión metálico tiene una carga de 2⁺ y la relación de aminoácido a metal es de 2:1, se entiende que cada uno de los grupos hidroxilo o amino está unido por un enlace covalente coordinado al ion metálico. Cuando el número de ligandos excede la carga en el ion metálico, por ejemplo, en un quelato 3:1 de un ion metálico divalente, los aminoácidos en exceso de la carga pueden permanecer por lo general en un estado protonado para equilibrar la carga. Por otro lado, cuando la carga positiva en el ion metálico excede el número de aminoácidos, la carga puede ser equilibrada por la presencia de otro anión tal como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, bicarbonato, sulfato de hidrógeno, fosfato de dihidrógeno. y combinaciones de los mismos. También pueden estar presentes aniones divalentes. En una realización de ejemplo, el quelato metálico comprende ácido 2-hidroxi-4-metilbutanoico.

40 El mineral también puede ser un oligoelemento inorgánico. Los oligoelementos inorgánicos apropiados incluyen, por ejemplo, sulfatos metálicos, óxidos metálicos, carbonatos metálicos y haluros metálicos. A modo de ejemplo no limitativo, el oligoelemento inorgánico puede ser sulfato de cobre, óxido de cobre, cloruro de cobre o carbonato de cobre. Alternativamente, el oligoelemento inorgánico puede ser sulfato de manganeso, cloruro de manganeso u óxido de manganeso. En otra realización, el oligoelemento inorgánico puede ser sulfato de zinc, óxido de zinc, cloruro de zinc o carbonato de zinc. En otra realización adicional, el oligoelemento inorgánico puede ser selenito de sodio o selenato de sodio.

45 Los antioxidantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus sales, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, anoxómero, n-acetilcisteína, isotiocianato de bencilo, ácido m-aminobenzoico, ácido o-aminobenzoico, ácido p-aminobenzoico (PABA), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cafeico, cantaxantina, alfacaroteno, beta-caroteno, beta-caroteno, ácido beta-apo-carotenoico, carnosol, carvacrol, catequinas, ácido cetílico, ácido clorogénico, ácido cítrico y sus sales, extracto de clavo, extracto de grano de café, ácido p-cumárico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, N, N'-difenil-p-fenilendiamina (DPPD), tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, 2,6-di-tert-butilfenol, dodecil galato, ácido edético, ácido elágico, ácido eritórbito, eritorbato de sodio, esculetina, esculina, 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (etoxiquina), galato de etilo, etil maltol, ácido etilendiaminotetraacético ácido (EDTA), extracto de eucalipto, eugenol, ácido ferúlico, flavonoides (por ejemplo, catequina, epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina (EGC), galato de epigalocatequina (EGCG), polifenol, epigalocatequina-3-galato, flavonas (por ejemplo, apigenina, crisina, luteolina), flavonoles (por ejemplo, datiscetina, miricetina, daemfero), flavanonas, fraxetina, ácido fumárico, ácido gálico, extracto de genciana, ácido glucónico, glicina, goma guaiacum, hesperetina, ácido alfa-hidroxi-bencilfosfónico, ácido hidroxilicamínico, ácido hidroxilglutámico, hidroquinona, ácido n-hidroxisuccínico, hidroxitirosol, hidroxiurosa, extracto de salvado de arroz, ácido láctico y sus sales, lecitina, citrato de lecitina; ácido R-alfa-lipoico, luteína, licopeno, ácido málico, maltol, 5-metoxi triptamina, galato de metilo, citrato de monoglicérido; citrato de monoisopropilo; morin, beta-naftoflavona, ácido nordihidroguaiarético (NDGA), galato de octilo, ácido oxálico, citrato de palmitilo, fenotiazina, fosfatidilcolina,

ácido fosfórico, fosfatos, ácido fítico, fitilubicromel, extracto de pimiento, galato de propilo, polifosfatos, quercetina, trans-resveratrol, extracto de romero, ácido rosmarínico, extracto de salvia, sesamol, silimarina, ácido sinápico, ácido succínico, citrato de estearilo, ácido siríngico, ácido tartárico, timol, tocoferoles (esto es, alfa, beta, gamma y delta-tocoferol), tocotrienoles (esto es, alfa, beta, gamma y delta-tocotrienoles), tirosol, ácido vanílico, 2,6-di-tert-butil-4-hidroximetilfenol (esto es, Ionox 100), 2,4-(tris-3', 5'-bi-tert-butil-4'-hidroxibencil)-mesitileno (esto es, Ionox 330), 2,4,5-trihidroxibutirofenona, ubiquinona, butil hidroquinona terciaria (TBHQ), ácido tioldipropiónico, trihidroxi butirofenona, triptamina, tiramina, ácido úrico, vitamina K y derivados, vitamina Q10, aceite de germen de trigo, zeaxantina o combinaciones de los mismos.

Una variedad de ácidos orgánicos compuesta de ácidos carboxílicos es apropiada. En una realización, el ácido orgánico puede contener desde aproximadamente uno a aproximadamente veinticinco átomos de carbono. En otra realización, el ácido orgánico puede tener desde aproximadamente tres a aproximadamente veintidós átomos de carbono. En una realización adicional, el ácido orgánico puede contener desde aproximadamente tres a aproximadamente doce átomos de carbono. En otra realización más, el ácido orgánico puede contener desde aproximadamente ocho a aproximadamente doce átomos de carbono. En otra realización más, el ácido orgánico puede contener desde aproximadamente dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ácidos orgánicos apropiados, a modo de ejemplo no limitante, incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido bórico, ácido succínico, ácido adípico, ácido glicólico, cinamaldehído y ácido glutárico.

Las sales de ácidos orgánicos que comprenden ácidos carboxílicos también son apropiadas para ciertas realizaciones. Las sales apropiadas representativas incluyen las sales de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre y zinc de ácidos orgánicos. En una realización, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido fórmico. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido acético. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido propiónico. En una realización adicional, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido butanoico. En una realización adicional, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido benzoico. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido láctico. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido málico. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido tartárico. En una realización adicional, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido mandélico. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido cítrico. En una realización adicional, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido fumárico. En una realización adicional, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido sórbico. En otra realización, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido bórico. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido succínico. En otra realización, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido adípico. En otra realización más, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido glicólico. En una realización adicional, el ácido orgánico es una sal de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre o zinc del ácido glutárico.

Como alternativa, el ácido orgánico puede comprender un ácido carboxílico sustituido. Un ácido carboxílico sustituido generalmente tiene las mismas características que las detalladas anteriormente para los ácidos carboxílicos, pero la cadena de hidrocarbilo se ha modificado de manera tal que está ramificada, es parte de una estructura de anillo o contiene alguna otra sustitución. En una realización, el ácido carboxílico sustituido puede contener uno o más grupos carboxilo adicionales. Los ácidos dicarboxílicos saturados incluyen ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico y ácido adípico, y los ácidos dicarboxílicos insaturados incluyen ácido maleico y ácido fumárico. En otra realización, el ácido carboxílico sustituido puede contener uno o más grupos hidroxilo. Un ácido carboxílico sustituido con un grupo hidroxilo en el carbono alfa, esto es, el carbono adyacente al carbono carboxilo, generalmente se denomina ácido α -hidroxicarboxílico. Los ejemplos de ácidos α -hidroxicarboxílicos apropiados incluyen ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico y ácido tartárico. En una realización alternativa, el ácido carboxílico sustituido puede contener uno o más grupos carbonilo. En otra realización más, el ácido carboxílico sustituido puede contener un grupo amino en el carbono alfa, esto es, es un α -aminoácido. En una realización, el α -aminoácido puede ser uno de los veinte aminoácidos estándar o derivados de los mismos. En otra realización, el α -aminoácido puede ser un α -aminoácido esencial seleccionado del grupo que consiste en arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Las sales de ácidos orgánicos que comprenden ácidos carboxílicos sustituidos también son apropiadas para ciertas realizaciones. Las sales apropiadas representativas incluyen las sales de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre y zinc de ácidos orgánicos que comprenden ácidos carboxílicos sustituidos.

Los PUFAs apropiados incluyen un ácido graso de cadena larga con al menos 18 átomos de carbono y al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, generalmente en la configuración cis. En una realización de ejemplo, el PUFA es un ácido graso omega. El PUFA puede ser un ácido graso omega-3 en el que se produce el primer enlace doble en el tercer enlace carbono-carbono del extremo metilo de la cadena de carbono (esto es, opuesto al grupo ácido carboxilo). Los ejemplos apropiados de ácidos grasos omega-3 incluyen ácido cis 7,10,13-hexadecatrienoico; ácido all-cis-9,12,15-octadecatrienoico (ácido alfa-linolénico, ALA); all-cis-6,9,12,15-octadecatetraenoico (ácido estearidónico); ácido all-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoico (ácido eicosatetraenoico); ácido all-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (ácido eicosapentaenoico, EPA); ácido all-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico (ácido clupanodónico, DPA); ácido all-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (ácido docosahexaenoico, DHA); ácido all-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico; y el ácido all-cis-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico (ácido nisinico). En una realización alternativa, el PUFA puede ser un ácido graso omega-6 en el que el primer doble enlace se produce en el sexto enlace carbono-carbono desde el extremo metilo de la cadena de carbono. Los ejemplos de ácidos grasos omega-6 incluyen ácido all-cis-9,12-octadecadienoico (ácido linoleico); ácido all-cis-6,9,12-octadecatrienoico (ácido gamma-linolénico, GLA); ácido all-cis-11,14-eicosadienoico (ácido eicosadienoico); ácido all-cis-8,11,14,17-eicosatrienoico (ácido dihomo-gamma-linolénico, DGLA); ácido all-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico, AA); ácido all-cis-13,16 docosadienoico (ácido docosadienoico); ácido all-cis-7,10,13,16-docosatetraenoico (ácido adrénico); y el ácido all-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoico (ácido docosapentaenoico). En otra realización alternativa más, el PUFA puede ser un ácido graso omega-9 en el que el primer enlace doble se produce en el noveno enlace carbono-carbono del extremo metilo de la cadena de carbono, o un ácido graso conjugado, en el que al menos un par de dobles enlaces están separados por un solo enlace. Los ejemplos apropiados de ácidos grasos omega-9 incluyen ácido cis-9-octadecenoico (ácido oleico); ácido cis-11-eicosenoico (ácido eicosenoico); ácido all-cis-5,8,11-eicosatrienoico (ácido de aguamiel); ácido cis-13-docosenoico (ácido erúxico) y ácido cis-15-tetracosenoico (ácido nervónico). Los ejemplos de ácidos grasos conjugados incluyen el ácido 9Z, 11E-octadeca-9,11-dienoico (ácido ruménico); ácido 10E, 12Z-octadeca-9,11-dienoico; ácido 8E, 10E, 12Z-octadecatrienoico (ácido acalendico); ácido 8E, 10E, 12E-octadecatrienoico (ácido β-calendico); ácido 8E, 10Z, 12E-octadecatrienoico (ácido jacárico); ácido 9E, 11E, 13Z-octadeca-9,11,13-trienoico (ácido α-eleostárico); ácido 9E, 11E, 13E-octadeca-9,11,13-trienoico (ácido β-eleostearico); ácido 9Z, 11Z, 13E-octadeca-9,11,13-trienoico (ácido catálpico), y ácido 9E, 11Z, 13E-octadeca-9,11,13-trienoico (ácido punífico).

Los probióticos y los prebióticos pueden incluir levaduras y bacterias que ayudan a establecer un rumen de protección inmunológica o microflora intestinal, así como pequeños oligosacáridos. A modo de ejemplo no limitante, los probióticos derivados de la levadura y los prebióticos incluyen componentes derivados de la pared celular de la levadura, tales como β-glucanos, arabinoxilano isomaltosa, agarooligosacáridos, lactosacrosa, ciclodextrinas, lactosa, fructooligosacáridos, laminariheptaosa, lactulosa, β-galactooligosacáridos, mananoligosacáridos, rafinosa, estaquirosa, oligofructosa, glucosil sacarosa, oligosacárido térmico de sacarosa, isomalturosa, caramelo, inulina y xilooligosacáridos. En una realización de ejemplo, el agente derivado de levadura puede ser β-glucanos y/o mananoligosacáridos. Las fuentes de los componentes derivados de la pared celular de la levadura incluyen *Saccharomyces bisporus*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces capsularis*, *Saccharomyces delbrueckii*, *Saccharomyces fermentati*, *Saccharomyces lugwigii*, *Saccharomyces microellipsoides*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces rosei*, *Candida albicans*, *Candida cloaceae*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Geotrichum candidum*, *Hansenula americana*, *Hansenula anomala*, *Hansenula wingei*, y *Aspergillus oryzae*.

Los probióticos y los prebióticos también pueden incluir agentes derivados de la pared celular de las bacterias, tales como el peptidoglicano y otros componentes derivados de bacterias grampositivas con un alto contenido de peptidoglicano. Las bacterias gram positivas de ejemplo incluyen *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium thermophilum*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus faecium*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*, *Propionibacterium acidipropionici*, *Propionibacterium freudenreichii*, y *Bifidobacterium pseudolongum*.

Las hierbas y los derivados de hierbas apropiados, como se usan en este documento, se refieren a extractos de hierbas y sustancias derivadas de plantas y partes de plantas, tales como hojas, flores y raíces, sin limitación. Las hierbas y los derivados de hierbas de ejemplo no limitantes incluyen agrimonia, alfalfa, aloe vera, amaranto, angélica, anís, agracejo, albahaca, bayberry, polen de abeja, abedul, bistort, mora negra, cohosh negro, nogal negro, cardo bendito, cohosh azul, verbena azul, eupatorio, borraja, buchu, espino cerval, menta de lobo, bardana, pimienta, cayena, alcaravea, cascara sagrada, hierba de los gatos, apio, centáurea menor, manzanilla, chaparral, álsine, achicoria, chinchona, clavos, coltsfoot, comfrey, cornsilk, grama, corteza de calambre, raíz de culver, azulejo, aciano, damiana, diente de león, garra del diablo, dong quai, equinácea, elecampane, efedra, eucalipto, onagra, eufrasia, unicornio falso, hinojo, fenugreco, figwort, semilla de lino, ajo, genciana, jengibre, ginseng, sello de oro, gotu kola, goma de mascar, espino blanco, lúpulo, marrubio, rábano picante, cola de caballo, hoshouwu, hortensia, hisopo, musgo de Islandia, musgo irlandés, jobjoba, enebro, algas marinas, zapatilla de dama, pasto de limón, regaliz, lobelia, mandrágora, caléndula, mejorana, malvavisco, muérdago, verbasco, mostaza, mirra, ortiga, avena sativa, oregon uva, papaya, perejil, flor de la pasión, melocotón, poleo, menta, bígaro, plátano, raíz de pleuresa, pokeweed, prickly ash, psyllium, reina de la pradera, trébol rojo, frambuesa roja, arcilla roja, ruibarbo, rosa mosqueta, romero, ruda, cártamo, azafrán, salvia, hierba de San Juan, zarzaparrilla, sassafra, palma enana, esculetaria de Virginia, senega, senna, alforja, olmo resbaladizo, hierbabuena, aralia, squawvine, stillingia, fresa, lapacho, tomillo, fruta de la

vid, valeriana, violeta, berro, corteza de roble blanco, corteza de pino blanco, cereza silvestre, lechuga silvestre, ñame silvestre, ñame, brocha, brizna, madera de betonía, ajenjo, batata silvestre, sauce, gaulteria, witchhazel, madera de betonía, ajenjo, milenrama, yellow dock, yerba santa, yuca y combinaciones de los mismos.

5 Los pigmentos no limitantes apropiados incluyen actinioeritrina, alizarina, aloxantina, β -apo-2'-carotenal, apo-2-licopenal, apo-6'-licopenal, astaceína, astaxantina, azafrinaldehído, aacterioruberin, aixina, α -carotina, β -carotina, γ -carotina, β -caroteno, cantaxantina, capsantina, capsorubina, citranaxantina, citroxantina, crocetina, crocetinsemialdehído, crocina, crustaxantina, criptocapsina, α -criptoxantina, β -criptoxantina, criptomonaxantina, cintiixantina, decaprenoxantina, dehidroadonirubina, diadinoxantina, 1,4-diamino-2,3-dihidroantraquinona, 1,4-dihidroxiantraquinona, 2,2'-Diketospirilloxantina, eschscholtzantina, eschscholtzantona, flexixantina, foliacromo, fucoxantina, gazaniaxantina, hexahidrolícopeno, hopkinsiaxantina, hidroxiesferiodenona, isofucoxantina, loroxantina, luteína, luteoxantina, licopeno, licoperseno, licoxantina, morindona, mutatoxantina, neocromo, neoxantina, nonaprenoxantina, OH-Clorobacteno, okenona, oscillaxantina, paracentrona, pectenolona, pectenoxantina, peridinina, fleixantofila, feniconona, fenicopteron, fenicoxantina, physalien, fitoflueno, pirroxantinol, quinonas, rodopina, rodopinal, rodopinol, rodovibrina, rodoxantina, rubixantona, saproxantina, semi- α -caroteno, semi- β -caroteno, sintaxantina, sifonaxantina, sifoneína, esférico, tangeraxantina, torularodina, torularodina metil éster, torularodinaldehído, toruleno, 1,2,4-trihidroxiantraquinona, trifasiaxantina, trollicromo, vauqueriaxantina, violaxantina, wamingone, xantina, zeaxantina, α -zeacaroteno y combinaciones de los mismos.

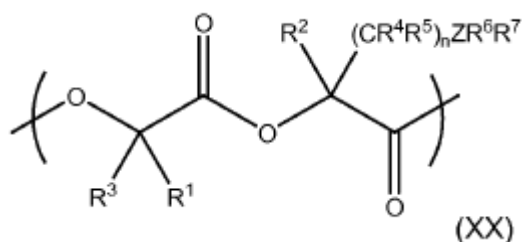
20 Los agentes farmacéuticamente aceptables no limitantes apropiados incluyen un fármaco lábil ácido/alcalino, un fármaco dependiente del pH, o un fármaco que es un ácido débil o una base débil. Los ejemplos de fármacos lábiles al ácido incluyen estatinas (por ejemplo, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina), antibióticos (por ejemplo, penicilina G, ampicilina, estreptomina, eritromicina, claritromicina y azitromicina), análogos de nucleósidos [por ejemplo, didesoxinosina (ddl o didanosina), didesoxiadenosina (ddA), didesoxicitosina (ddC)], salicilatos (por ejemplo, aspirina), digoxina, bupropión, pancreatina, midazolam y metadona. Los fármacos que solo son solubles a pH ácido incluyen nifedipino, emonaprida, nocardipino, amosulalol, noscapina, propafenona, quinina, dipiridamol, josamicina, dilevalol, labetalol, enisoprost y metronidazol. Los fármacos que son ácidos débiles incluyen fenobarbital, fenitoína, zidovudina (AZT), salicilatos (por ejemplo, aspirina), compuestos de ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno), derivados de indol (por ejemplo, indometacina), compuestos de fenamato (por ejemplo, ácido meclofenámico), compuestos del ácido pirroloalcanoico (por ejemplo, tolmetina), cefalosporinas (por ejemplo, cefalotina, cefalaxina, cefazolina, cefradina, cefapirina, cefamandol y cefoxitina), 6-fluoroquinolonas y prostaglandinas. Los fármacos que son bases débiles incluyen agentes adrenérgicos (por ejemplo, efedrina, desoxefedrina, fenilefrina, epinefrina, salbutamol y terbutalina), agentes colinérgicos (por ejemplo, fisostigmina y neostigmina), agentes antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, metantelina y papaverina) agentes curariformes (por ejemplo, clorisondamina), tranquilizantes y relajantes musculares (por ejemplo, flufenazina, tiordazina, trifluoperazina, clorpromazina y triflupromazina), antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina y nortriptilina), antihistaminas, (por ejemplo, difenhidramina, clorfeniramina, dimenhidrinato, tripelenamina, perfenazina, clorprofenazina y clorprofenpiridamina), agentes cardioactivos (por ejemplo, verapamilo, diltiazem, gallapomil, cinarizina, propranolol, metoprolol y nadolol), antimaláricos (por ejemplo, cloroquina), analgésicos (por ejemplo, propoxifeno y meperidina), agentes antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol e itraconazol), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cefpodoxima, proxitilo, y enoxacina), cafeína, teofilina y morfina. En otra realización, el fármaco puede ser un bifosfonato u otro fármaco usado para tratar la osteoporosis. Los ejemplos no limitantes de un bifosfonato incluyen alendronato, ibandronato, risedronato, zoledronato, pamidronato, neridronato, olpadronato, etidronato, clodronato e tiludronato. Otros fármacos apropiados incluyen estrógeno, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs) y los fármacos de hormona paratiroidea (PTH). En otra realización más, el fármaco puede ser un agente antibacteriano. Los antibióticos apropiados incluyen aminoglicósidos (por ejemplo, amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina y tobramicina), carbecefemas (por ejemplo, loracarbef) un carbapenem (por ejemplo, certapenem, imipenem, y meropenem) cefalosporinas (por ejemplo, cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, y ceftriaxona), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, y troleandomicina), monobactam, penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, y ticarcilina), polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, colistina, y polimixina B), quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, y trovafloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol) y tetraciclinas (por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina). En una realización alternativa, el fármaco puede ser un inhibidor de la proteasa antiviral (por ejemplo, amprenavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir). En otra realización más, el fármaco puede ser un fármaco cardiovascular. Los ejemplos de agentes cardiovasculares apropiados incluyen agentes cardiotónicos (por ejemplo, digitalis (digoxina), ubidecarenona y dopamina), agentes vasodilatadores (por ejemplo, nitroglicerina, captopril, dihidralazina, diltiazem y dinitrato de isosorbida), agentes antihipertensivos (por ejemplo, alfa-metildopa, clortalidona, reserpina, sirosingopina, rescinamina, prazosina, fentolamina, felodipino, propanolol, pindolol, labetalol, clonidina, captopril, enalapril, y lisonopril), beta bloqueadores (por ejemplo, levobunolol, pindolol, timolol maleato, bisoprolol, carvedilol, y butoxamina), alfa bloqueadores (por ejemplo, doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina), bloqueadores de los

canales de calcio (por ejemplo, amlodipino, felodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, lacidipino, lercanidipino, verapamilo, gallopamilo y diltiazem), y agentes anticoagulantes (por ejemplo, dipiridamol)

Se puede usar una variedad de excipientes usados comúnmente en formulaciones farmacéuticas y nutritivas con cualquiera de los agentes descritos anteriormente. Los ejemplos no limitantes de excipientes apropiados incluyen un agente seleccionado del grupo que consiste en desintegrantes no efervescentes, un agente colorante, un agente modificador del sabor, un agente dispersante oral, un estabilizante, un conservante, un diluyente, un agente de compactación, un lubricante, un relleno, un aglutinante, agentes de enmascaramiento del sabor, un agente de desintegración efervescente y combinaciones de cualquiera de estos agentes.

(V) Polímeros

10 También se describen polímeros que comprenden una unidad de repetición que tiene la fórmula (XX):



en la que,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

15 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

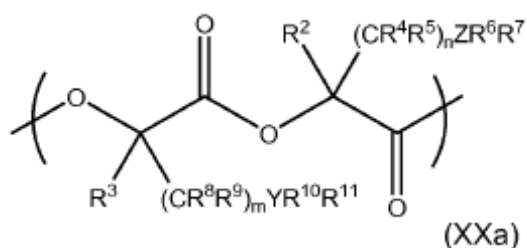
R^7 no está presente;

Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y

n es un número entero ≥ 1 .

20 La unidad de repetición de los polímeros divulgados en este documento, por lo tanto, deriva de los compuestos dímeros cíclicos de fórmulas (II) o (V). En diversas realizaciones, R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z y n pueden variar como se detalla anteriormente en la sección (I). Por ejemplo, R^2 , R^4 , R^5 y R^6 se pueden seleccionar independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y alquilarilo sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 comprende $(CR^8R^9)_mYR^{10}R^{11}$ y la unidad de repetición del polímero tiene la fórmula (XXa):



25 en la que:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

30 R^7 no está presente;

R^{11} está presente opcionalmente, cuando está presente se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

Y se selecciona entre nitrógeno, azufre, sulfona, sulfóxido y selenio;

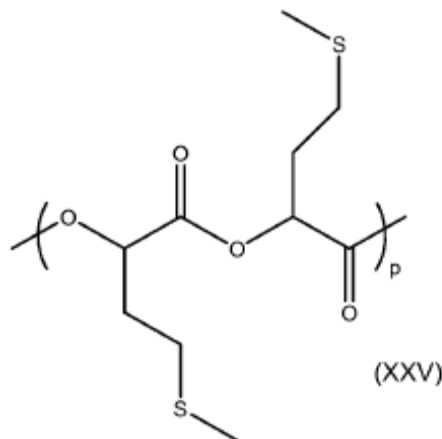
Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y

n y m son números enteros ≥ 1 .

35 Cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Y, Z, n y m puede variar como se describe anteriormente en la sección (I). En diversas realizaciones, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno, n y m varían independientemente desde 1 a 10; Z y Y se seleccionan independientemente entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio. En algunas iteraciones, R^6 y R^{10} son alquilo de cadena inferior, y R^{11} , si está presente, es hidrógeno o alquilo de cadena inferior. En una

realización de ejemplo, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno, tanto n como m son 2, tanto Z como Y son azufre, tanto R^6 como R^{10} son metilo, y ni R^7 ni R^{11} están presentes.

En realizaciones de ejemplo, la unidad de repetición tiene la fórmula (XXV):



5 en la que:

p es un número entero mayor que 1;

a condición de que cuando p sea inferior a 4, entonces el polímero tenga un índice de polidispersidad inferior a aproximadamente 1,3.

10 Los polímeros que comprenden unidades de repetición que tienen fórmulas (XX), (XXa) y (XXV) pueden tener una variedad de pesos moleculares medios. En diversas realizaciones, el polímero puede tener un peso molecular promedio que varía desde 200 a 2.000 Da, desde 2.000 a 5.000 Da, desde 5.000 a 10.000 Da, desde 10.000 a 30.000, desde 30.000 a 60.000 Da, desde 60.000 a 100.000 Da, desde 100.000 a 150.000 Da, desde 150.000 a 300.000 Da, desde 300.000 a 600.000 Da, desde 600.000 a 1.000.000 Da, desde 1 millón a 2 millones Da, desde 2 millones a 5 millones Da, o mayor que 5 millones Da.

15 Los polímeros divulgados en este documento generalmente tienen una distribución de masa molar estrecha. El índice de polidispersidad (PDI), que es igual a M_w/M_n , es generalmente inferior a 1,8. En algunas realizaciones, el PDI es inferior a 1,7, inferior a 1,6, inferior a 1,5, inferior a 1,4, inferior a 1,3, inferior a 1,2 o inferior a 1,1. En realizaciones de ejemplo, los polímeros tienen un PDI de menos de 1,3.

20 Los polímeros divulgados en este documento no contienen esencialmente monómero o fracción de un monómero. El monómero puede ser un compuesto de fórmula (II) o (V), que se detallan anteriormente en la sección (I). En ciertas realizaciones, el contenido de monómero del homopolímero puede ser inferior al 5 %, inferior al 4 %, inferior al 3 %, inferior al 2 %, inferior al 1 % de un monómero, o inferior al 0,5 %.

25 Los polímeros divulgados en este documento pueden ser polímeros o copolímeros lineales, de anillo o ramificados (véase a continuación). Los polímeros ramificados incluyen, sin límite, polímeros de estrella, polímeros de peine, polímeros de cepillo, dendrímeros, polímeros dendronizados y polímeros de escalera. Los polímeros preparados a partir de monómeros ópticamente puros pueden ser cristalinos o semicristalinos.

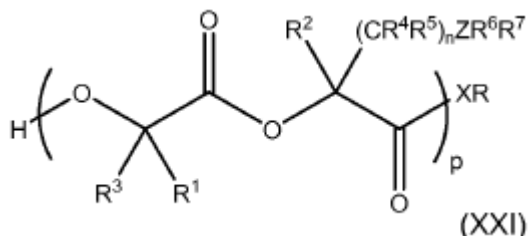
30 Los polímeros que comprenden unidades de repetición que tienen fórmulas (XX), (XXa) o (XXV) pueden tener un conjunto de propiedades bajo un conjunto de condiciones y un conjunto diferente de propiedades bajo diferentes condiciones. En algunas realizaciones, los homopolímeros proporcionados en este documento pueden ser estables en soluciones acuosas a un pH aproximadamente neutro. En otras realizaciones, los homopolímeros proporcionados en este documento se pueden hidrolizar en soluciones acuosas a valores de pH inferiores a 6,0, inferiores a 5,0, inferiores a 3,0, inferiores a 2,0 o inferiores a 1,0.

35 En general, la unidad de repetición de los polímeros divulgados en este documento tiene al menos un centro quiral. En particular, el carbono alfa adyacente a la unidad carbonilo puede ser quiral. Dependiendo de las identidades de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Y y Z , la unidad de repetición puede tener centros quirales adicionales. Cada centro quiral puede tener una configuración R o S . En realizaciones en las que la unidad de repetición tiene la fórmula (XXV), cada unidad de repetición tiene dos carbonos quirales. De este modo, cada unidad de repetición puede tener una configuración RR , RS , SR o SS .

(a) Homopolímeros

En algunas realizaciones, el polímero detallado anteriormente puede ser un homopolímero. Es decir, cada unidad de repetición es idéntica en toda la longitud del polímero.

En algunas realizaciones, el homopolímero tiene la fórmula (XXI):



5 en la que:

R se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

10 R⁷ no está presente;

Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio;

X se selecciona entre oxígeno y nitrógeno;

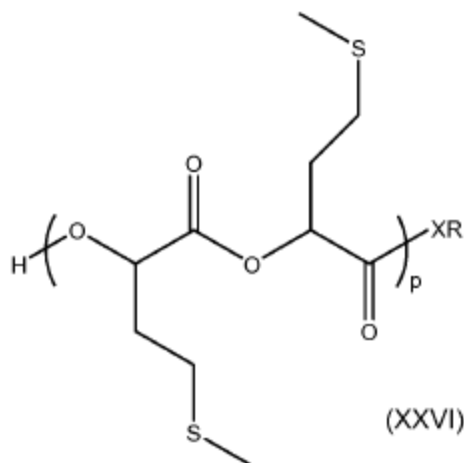
n es un número entero ≥ 1 ; y

p es un número entero mayor que 1.

15 En diversas realizaciones, R puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y alquilarilo sustituido. En algunas realizaciones, R puede ser alquilo. En otras realizaciones, R puede ser óxido de polietileno, óxido de polipropileno, alcohol polivinílico u otro polímero. R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Z y n pueden variar como se describe anteriormente en la sección (I).

20 En una realización, R¹ comprende (CR⁸R⁹)_mYR¹⁰R¹¹ y el polímero comprende unidades repetidas de fórmula (XXa), como se detalla anteriormente.

En una realización de ejemplo, el polímero tiene la fórmula (XXVI):



en la que:

R se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

25 X se selecciona entre oxígeno y nitrógeno; y

p es un número entero mayor que 1;

a condición de que cuando p sea inferior a 4, entonces el polímero tenga un índice de polidispersidad inferior a aproximadamente 1,3.

30 En algunas realizaciones del polímero de fórmula (XXVI), X es oxígeno y R es alquilo C₁ a C₂₀. En otras realizaciones del polímero de fórmula (XXVI), XR puede ser una amina.

(b) Copolímeros

En algunas realizaciones, el polímero detallado anteriormente puede comprender además al menos una segunda repetición. Es decir, el polímero es un copolímero que comprende una primera unidad de repetición de fórmula (XX) y al menos una segunda unidad de repetición.

5 En algunas iteraciones de esta realización, la segunda unidad de repetición también tiene la fórmula (XX), sin embargo, la segunda unidad de repetición se sustituye de manera diferente en al menos una posición que la primera unidad de repetición de la fórmula (XX).

10 En otras iteraciones, la segunda unidad de repetición puede ser un acrilato, un aminoacrilato, un succinato de alquileo, un oxalato de alquileo, una amida, un aminoácido, un anhídrido, un arilato, un carbonato, una celulosa, una caprolactona, un cianoacrilato, un éter cíclico, un dihidropirano, un dioxano, una dioxanona, un éter cetona, un etilenglicol, un fumarato, un alcanato de hidroxilo, un hidroxi éster, una imida, un cetol, una lactida, una lactona, un metacrilato, metil olefina, un ortoéster, una fosfazina, un estireno, un tereftalato, un tetrahidrofurano, un carbonato de trimetileno, un uretano, un acetato de vinilo, una vinil cetona, un haluro de vinilo, un derivado de cualquiera de los anteriores, o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la segunda unidad de repetición es una lactida, una lactona, una lactama, un alcanato de hidroxilo, un éster de hidroxilo, un éter cíclico, un tetrahidrofurano, un dioxano, una dioxanona y mezclas de los mismos. En realizaciones de ejemplo, la segunda unidad de repetición se puede seleccionar entre lactida y óxido de etileno. En una realización de ejemplo, la primera unidad de repetición tiene la fórmula (XXV) y la segunda unidad de repetición es lactida. En otra realización de ejemplo, la primera unidad de repetición tiene la fórmula (XXV) y la segunda unidad de repetición es óxido de etileno.

20 La proporción en peso de la primera unidad de repetición a la segunda unidad de repetición puede variar dependiendo de las propiedades deseadas del copolímero. En algunos aspectos, la proporción en peso de la primera unidad de repetición de fórmula (XX) a la segunda unidad de repetición puede variar desde aproximadamente 99,9: 0,1 a aproximadamente 0,1: 99,9. En diversas realizaciones, la proporción en peso de la primera unidad de repetición de fórmula (XX) a la segunda unidad de repetición puede ser aproximadamente 99:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, o 1:99 % en peso. De manera similar, en realizaciones en las que la combinación comprende tres o más unidades de repetición, la cantidad de cada compuesto puede variar y variará.

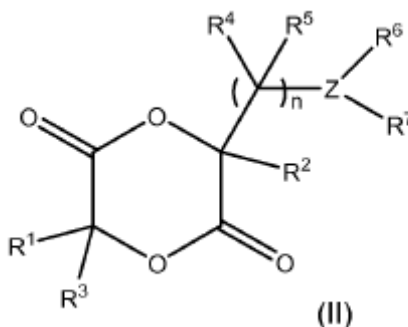
25 En diversas realizaciones, el copolímero puede tener un peso molecular promedio que varía desde 200 a 2.000 Da, desde 2.000 a 5.000 Da, desde 5.000 a 10.000 Da, desde 10.000 a 30.000, desde 30.000 a 60.000 Da, desde 60.000 a 100.000 Da, desde 100.000 a 150.000 Da, desde 150.000 a 300.000 Da, desde 300.000 a 600.000 Da, desde 600.000 a 1.000.000 Da, desde 1 millón a 2 millones Da, desde 2 millones a 5 millones Da, o mayor que 5 millones Da.

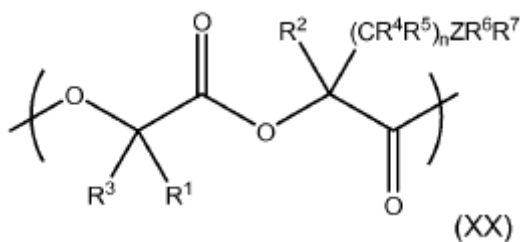
30 Los copolímeros divulgados en este documento pueden ser copolímeros alternos, copolímeros aleatorios, copolímeros de bloque, copolímeros lineales, copolímeros de injerto o copolímeros ramificados. Los copolímeros ramificados apropiados incluyen polímeros en estrella, polímeros AB₂ en estrella, polímeros AB_n en árbol de palma, polímeros B₂AB₂ en forma de H, polímeros en mancuerna, polímeros AB_n en bloque estrella, polímeros A_nB_n en estrella, polímeros en forma de peine, polímeros en cepillo, dendrímeros, polímeros dendronizados, polímeros en escalera, y así sucesivamente. Los copolímeros pueden ser cristalinos o semicristalinos.

(VI) Procedimientos de polimerización

35 Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona procedimientos para la formación de los polímeros detallados anteriormente en la sección (V).

Los polímeros detallados en la sección (V) se pueden preparar poniendo en contacto una pluralidad de compuestos de fórmula (II) en presencia de un catalizador para formar el homopolímero que comprende la unidad de repetición de fórmula (XX). El compuesto de fórmula (II) y la unidad de repetición de fórmula (XX) tienen las siguientes estructuras:



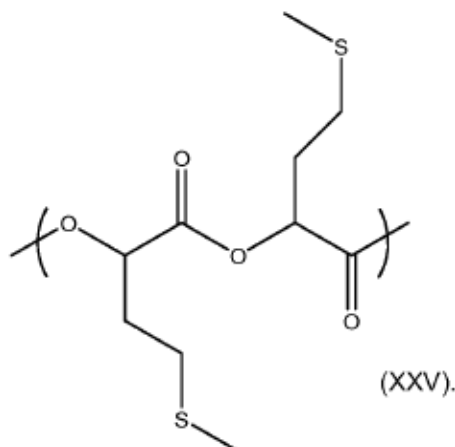
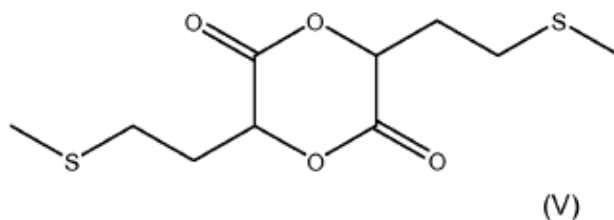


en las que:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 n es un número entero ≥ 1 .

- 10 Cada uno de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z y n se puede seleccionar como se describe anteriormente en la sección (I). En algunas realizaciones, R^1 comprende $(CR^8R^9)_mYR^{10}R^{11}$, en la que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Y y m se pueden seleccionar como se describe en la sección (I).

En una realización de ejemplo, los compuestos de reacción tienen la fórmula (V) y la unidad de repetición de los polímeros tiene la fórmula (XXV):



- 15 El procedimiento comprende poner en contacto una pluralidad de compuestos de fórmula (II) o fórmula (V) en las condiciones apropiadas de apertura del anillo para facilitar la polimerización. En general, la reacción de polimerización se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Los catalizadores apropiados incluyen, sin límite, octanoato de estaño (II) (octanoato estañoso), isopropóxido de aluminio (III), lactato de zinc (II), complejos de itrio, complejos de bis y trisril estaño, complejos heterobimetálico de hierro (II), complejos de titanio con ligandos de bifenolato en puente, complejos de aluminio catiónico, catalizadores de piridina, y similares. En una realización de ejemplo, el catalizador puede ser octanoato estañoso.
- 20

- 25 La cantidad de catalizador usado en la reacción puede variar y variará. En general, la cantidad de catalizador puede variar desde 0,001 % en peso de la cantidad del compuesto de fórmula (II) o fórmula (V) hasta el 2 % en peso del compuesto de fórmula (II) o fórmula (V). En algunas realizaciones, el catalizador se puede añadir en una cantidad inferior al 2 % en peso, inferior al 1 % en peso, o inferior al 0,1 % en peso. Más preferiblemente, el catalizador se

puede proporcionar en la reacción en un porcentaje en peso de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, o 0,10 % en moles al compuesto de fórmula (Ib).

5 La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo limpiamente. En realizaciones en las que se incluye un solvente en la mezcla de reacción, la elección del solvente dependerá de la identidad de los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V). Los ejemplos de solventes apropiados se detallan anteriormente en la sección (IIa). En una realización de ejemplo, el solvente puede ser tolueno. La cantidad de solvente añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. Por lo general, la proporción peso a peso del solvente al compuesto de fórmula (II) o fórmula (V) puede variar desde 1:1 a 100:1. En diversas realizaciones, la proporción peso a peso del solvente al compuesto de fórmula (II) o fórmula (V) puede variar desde 1:1 a 5:1, desde 5:1 a 20:1, desde 20:1 a 40:1, desde 40:1 a 80:1, o desde 80:1 a 100:1.

10 La mezcla de reacción puede comprender además un iniciador de apertura de anillo. El iniciador puede ser cualquier compuesto (esto es, una molécula pequeña o un polímero) que comprende al menos un grupo hidroxilo y/o un grupo amina. Los iniciadores apropiados incluyen agua, alcoholes, polioles (por ejemplo, glicerol, alcoholes de azúcar, etc.), polímeros que comprenden grupos hidroxilo (por ejemplo, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, alcohol de polivinilo), glicoles, poliglicoles y aminas primarias o secundarias de bajo peso molecular. En realizaciones de ejemplo, el iniciador puede ser agua, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, nonanol, decanol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico y similares.

15 La temperatura de la reacción de polimerización puede variar. En general, la reacción se realiza a una temperatura que varía entre 100 °C y 200 °C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar desde 100°C a 120°C, desde 120°C a 140°C, desde 140°C a 160°C, desde 160°C a 200°C. En realizaciones de ejemplo, la temperatura de la reacción puede ser aproximadamente 140 °C, aproximadamente 160 °C, o cualquier temperatura intermedia. En general, la reacción se realiza bajo una atmósfera inerte. Por ejemplo, la reacción se puede realizar bajo nitrógeno, bajo argón u otro gas inerte.

20 La duración de la reacción puede variar y variará. En general, la duración de la reacción puede variar desde 1 hora a 3 días. En diversas realizaciones, la duración de la reacción puede variar desde 1 a 5 horas, desde 5 a 10 horas, desde 10 a 18 horas, desde 18 a 24 horas, desde 24 a 30 horas, desde 30 a 40 horas o desde 40 horas a 60 horas.

25 En algunas realizaciones, el polímero se puede preparar mediante un procedimiento de extrusión. Generalmente, los procedimientos de extrusión implican alimentar la mezcla de reacción en un extrusor que calienta y cizalla la mezcla. Generalmente, el cizallamiento se produce a través de un aparato que empuja el polímero caliente a través de un orificio. La extrusora se puede seleccionar de cualquier extrusora comercialmente disponible y puede ser una extrusora de un solo tornillo o, preferiblemente, una extrusora de doble husillo que cizalla mecánicamente la mezcla con los elementos de tornillo.

30 En general, sustancialmente todos los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V) se polimerizan y se convierten en el polímero. En diversas realizaciones, la conversión de los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V) puede ser mayor que 90 %, mayor que 95 %, mayor que 98 %, o mayor que 99 %. En general, el polímero está sustancialmente libre de monómero (esto es, el compuesto de fórmula (Ib) o fórmula (V)).

35 El polímero resultante se puede aislar y/o purificar de la mezcla de reacción usando medios bien conocidos en la técnica que incluyen cromatografía de exclusión por tamaño, HPLC, cromatografía de intercambio iónico, otros tipos de cromatografía, precipitación y/o cristalización.

40 Los copolímeros detallados en la sección (V)(b) se pueden preparar poniendo en contacto una pluralidad de compuestos de fórmula (II) o fórmula (V) con una pluralidad de al menos un tipo de monómero adicional durante el procedimiento de polimerización. Los monómeros adicionales se pueden añadir simultáneamente con los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V), se pueden añadir después de los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V), o se pueden añadir alternativamente con los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V). Los expertos en el arte apreciarán que son posibles muchas variaciones, teniendo en cuenta los muchos tipos diferentes de copolímeros que se pueden fabricar.

45 Los monómeros adicionales se pueden seleccionar entre acrilatos, aminoacrilatos, succinatos de alquileo, oxalatos de alquileo, amidas, aminoácidos, anhídridos, arilatos, carbonatos, celulosa, caprolactona, caprolactama, cianoacrilatos, éteres cíclicos, dihidropiranos, dioxanos, dioxanonas, éter éter cetonas, etilenglicol, fumaratos, hidroxialcanoatos, hidroxíésteres, imidas, cetales, lactidas, lactonas, metacrilatos, metil olefinas, ortoésteres, fosfacinas, estirenos, tereftalatos, tetrafuranos, carbonato de trimetileno, uretanos, acetatos de vinilo, cetonas de vinilo, haluros de vinilo, derivados, isómeros y mezclas de los mismos.

50 La proporción del monómero adicional a los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V) se puede variar desde 99,9:0,1 a 0,1:99,9 % en peso. Por ejemplo, se pueden proporcionar monómeros adicionales en una proporción de 99:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, o 1:99 % en peso para los compuestos de fórmula (II) o fórmula (V). De manera similar, en realizaciones en las que la combinación comprende tres o más monómeros, la cantidad de cada monómero puede variar y variará.

(VII) Aplicaciones

Los polímeros detallados anteriormente en la sección (V) se pueden usar en una variedad de aplicaciones. Los ejemplos no limitantes de usos apropiados incluyen plastificantes, auxiliares de procesamiento, adhesivos, recubrimientos, lacas, películas, emulsionantes, agentes antioxidantes, agentes antimicrobianos, agentes anticorrosivos, agentes nutritivos o aditivos para piensos. En diversas realizaciones, los polímeros divulgados en este documento se pueden usar en materiales de embalaje (por ejemplo, bolsas de basura, bolsas biodegradables, bolsas de supermercado, envolturas, envases de alimentos, envoltura de película, papeles laminados, botellas), bienes de consumo (por ejemplo, vajilla de comida rápida, recipientes, cartones de huevos, mangos para maquinilla de afeitar, cepillos de dientes, bolígrafos, cartuchos, juguetes), telas no tejidas desechables (por ejemplo, tejidos de diseño; soportes para pañales, batas quirúrgicas, cortinas y similares), cosméticos, productos para el cuidado personal, productos para el cuidado del hogar, aplicaciones médicas (por ejemplo, administración de fármacos, andamios para diseño de tejidos, prótesis médicas, vendajes para heridas, suturas, reemplazo de huesos, fijación de fracturas, fijación de ligamentos, reparación de cartílagos, reparación de meniscos, dispositivos médicos, stents, materiales ortopédicos/quirúrgicos (por ejemplo, tornillos, clavijas, enchufes, etc.), dispositivos hemostáticos, dispositivos sensores), y aplicaciones agrícolas (por ejemplo, películas de acolchado, maceteros).

(VIII) Composiciones de polímero

También se describen composiciones poliméricas. En algunas realizaciones, la composición polimérica comprende un primer polímero como se describe en la sección (V) y al menos un polímero adicional para formar una mezcla polimérica. Como se usa en este documento, una mezcla es una mezcla macroscópica homogénea o miscible de dos o más polímeros diferentes y se forma mediante la adaptación de composiciones para cumplir con los requisitos específicos de uso final.

En diversas realizaciones, el polímero adicional se puede seleccionar entre polímeros cristalinos y semicristalinos. Ejemplos de polímeros apropiados, sin limitación, son polímeros de acrilatos, aminoacrilatos, alquileno succinatos, alquileno oxalatos, amidas, aminoácidos, anhídridos, arilatos, carbonatos, celulosa, caprolactona, cianoacrilatos, éteres cíclicos, dihidropiranos, dioxanos, dioxanonas, éter éter cetonas, etilenglicol, fumaratos, hidroxialcanoatos, hidroxiésteres, imidas, cetales, lactidas, lactonas, metacrilatos, metilolefinas, ortoésteres, fosfacinas, estirenos, tereftalatos, tetrafuranos, carbonato de trimetileno, uretanos, acetatos de vinilo, cetonas de vinilo, haluros de vinilo, derivados, isómeros y mezclas de los mismos. En realizaciones de ejemplo, el segundo polímero se puede seleccionar entre poli (lactida), poli (etil celulosa) y alcohol polivinílico.

El polímero adicional puede variar en peso molecular. En algunas realizaciones, el polímero adicional puede variar desde 500 Da a mayor que 1.000.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero adicional puede ser de aproximadamente 2.000 Da, 10.000 Da, 20.000 Da, 30.000 Da, 40.000 Da, 50.000 Da, 60.000 Da, 70.000 Da, 80.000 Da, 90.000 Da, 100.000 Da, 500.000 Da, 1.000.000 Da y puede oscilar entre e incluyendo cualquiera de estos dos valores. El polímero adicional se puede caracterizar por un peso molecular promedio en peso. En algunos aspectos, el peso molecular promedio en peso del polímero adicional usado en la mezcla puede ser de al menos 500 Da. En otros aspectos, el peso molecular promedio en peso de los polímeros adicionales puede ser de 1.000 Da a 1.000.000 Da.

La cantidad del primer polímero detallado en la sección (V) y el polímero adicional puede depender de las propiedades deseadas de la combinación. En algunos aspectos, la proporción en peso del primer polímero al polímero adicional puede variar desde 99,9: 0,1 a 0,1: 99,9 % en peso. En diversas realizaciones, la proporción en peso del primer polímero al polímero adicional puede ser aproximadamente 99:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 5:95, o 1:99 % en peso. En algunas realizaciones, la mezcla comprende más de un polímero adicional. En realizaciones en las que la combinación comprende dos o más polímeros adicionales, la cantidad de cada polímero puede variar y variará.

En otras realizaciones, la composición polimérica puede ser una composición para pienso que comprende un polímero de la sección (V) y al menos un agente adicional seleccionado de uno o más de los siguientes: carbohidratos, grasas, proteínas, aminoácidos y alfa hidroxiaácidos. Las fuentes apropiadas de carbohidratos, grasas, proteínas, aminoácidos y alfa hidroxiaácidos se detallan más arriba en la sección (IV) (a). En aún otras realizaciones, la composición polimérica puede comprender un polímero de la sección (V) y al menos un agente nutritivo y/o farmacéutico. Los agentes nutritivos y farmacéuticos apropiados se detallan más arriba en la sección (IV) (b).

Definiciones

Cuando se introducen elementos de las realizaciones descritas en este documento, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" tienen la intención de ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

Los compuestos descritos en este documento tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Se

pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica.

- 5 El término "acilo", como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, indica la unidad estructural formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en la que R es R¹, R¹O-, R¹R²N- o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo como se describe anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en la que R es como se define en conexión con el término "acilo".

- 10 El término "alilo", como se usa en este documento, no solo se refiere al compuesto que contiene el grupo alilo simple (CH₂=CH-CH₂-), sino también a los compuestos que contienen grupos alilo sustituidos o grupos alilo que forman parte de un sistema de anillo.

- 15 El término "alquilo", como se usa en este documento, describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclica e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

El término "alquenilo", como se usa en este documento, describe grupos que son preferiblemente alquenilo inferior que contiene de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclica e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

- 20 El término "alcóxido" o "alcoxi", como se usa en este documento, es la base conjugada de un alcohol. El alcohol puede ser de cadena lineal, ramificado, cíclico e incluye compuestos ariloxi.

El término "alquinilo", como se usa en este documento, describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

- 25 El término "aromático", como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, indica un anillo o un sistema de anillo planar conjugado homo- o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos (por ejemplo, furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción de anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" definidos a continuación.

- 30 Los términos "arilo" o "Ar", como se usan en este documento solos o como parte de otro grupo, indican grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

El término "copolímero" se refiere a un polímero que contiene dos o más unidades de repetición diferentes.

- 35 El término "polímero cristalino", como se usa en este documento, se refiere a un polímero que tiene el empaquetamiento tridimensional característico o regular.

El término "enriquecimiento" significa una cantidad por encima de la distribución estadística si todos los centros quirales tuvieran la misma probabilidad de ser alfa o beta.

- 40 Los términos "carbociclo" o "carbocíclico", como se usan en este documento solos o como parte de otro grupo, indican un anillo o sistema de anillo homocíclico, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, en el que todos los átomos del anillo son carbono, con preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

- 45 Los términos "epoxi" o "epóxido", como se usan en este documento, significan un éter cíclico. La estructura del anillo generalmente comprende de 2 a 5 átomos de carbono en el anillo.

Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en este documento solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "heteroátomo" se refiere a átomos distintos de carbono e hidrógeno.

- 50 El término "heteroaromático" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4

átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los grupos de ejemplo incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, y similares. Los sustituyentes de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" como se usan en este documento solos o como parte de otro grupo indican grupos opcionalmente sustituidos, totalmente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos uno anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo de ejemplo incluyen heteroaromáticos como se describe anteriormente. Los sustituyentes de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro, y tio.

El término "homopolímero" se refiere a un polímero que contiene un solo tipo de unidad de repetición.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", como se usan en este documento, describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estas unidades estructurales incluyen unidades estructurales alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estas unidades estructurales también incluyen unidades estructurales alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburos alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estas unidades estructurales comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector" como se usa en este documento indica un grupo capaz de proteger una unidad estructural particular, en el que el grupo protector se puede eliminar, posteriormente a la reacción para la cual se emplea la protección, sin alterar la unidad estructural de la molécula. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999,

El término "polímero semicristalino", como se usa en este documento, se refiere a un polímero con ambas regiones que son "cristalinas" como se describe anteriormente, y regiones que son amorfas, que no tienen un empaquetamiento regular a la estructura tridimensional.

Las unidades estructurales de "hidrocarbilo sustituido" descritas en este documento son unidades estructurales de hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto del carbono, incluidos las unidades estructurales en los que un átomo de cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como átomo de nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, o un halógeno, y unidades estructurales en los que la cadena de carbono comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fósforo, nitro, y tio

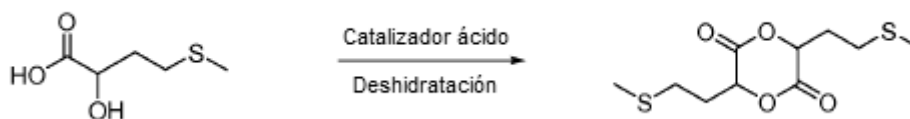
Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran diversas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de la 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 Diona

El dímero cíclico 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona se preparó según el siguiente esquema de reacción:



Se trató una solución de 524,6 g de Alimet® (88 % de ácido 2-hidroxi-4-(metiltilio)butanoico (HMTBa) en tolueno (14054 g) con ácido p-toluenosulfónico catalítico monohidratado (21,1 g). El matraz de reacción se equipó con una trampa y un condensador Dean Stark. La reacción se calentó a 110 °C y se recogieron aproximadamente 95 mL de agua durante aproximadamente 5 horas. Después de 5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado, y dos veces con agua. Luego se eliminó el tolueno a presión reducida.

Se secó el residuo hasta obtener un sólido bajo alto vacío. Luego se añadieron 300 mL de metil t-butil éter al residuo sólido y el sólido se disolvió a 50 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y luego a 2-4 °C para cristalizar. La solución se calentó a temperatura ambiente y el sólido se filtró y se lavó con un mínimo de metil t-butil éter. El sólido se secó a alto vacío, para dar 91,4 g (22 mol) de un sólido de color blanco crema. LC/MS mostró una mezcla racémica (2 picos) con M+H = 265, M+Na = 287. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d, mezcla racémica) ppm 2,07 - 2,16 (m, 6H), 2,21 - 2,46 (m, 4 H), 2,65 - 2,83 (m, 4H), 5,17 - 5,32 (m, 2H). TLC (25 % acetato de etilo/heptanos) rf: 0,16.

Ejemplo 2. Destilación del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico

En un matraz, se añadieron 11 g de HMTBa y 11 mL de HCl concentrado. La mezcla se calentó a 90 °C, durante 1 hora. La mezcla se enfrió y luego se concentró a 5-10 Torr durante 1,25 horas hasta que la temperatura del recipiente alcanzó los 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se analizó una alícuota de la mezcla de reacción por HPLC. El cromatograma mostrado en la figura 1A revela la presencia de monómeros, dímeros, trímeros y tetrameros de HMTBa en la mezcla de reacción. Para confirmar que no estaba presente un dímero cíclico en la mezcla de reacción, una alícuota del dímero cíclico preparada esencialmente como se describe en el ejemplo 1 se sometió a HPLC (usando los mismos parámetros que se usaron para el análisis de la mezcla de reacción). La figura 1B presenta una superposición del cromatograma de dímero cíclico sobre el cromatograma del oligómero HMTBa. Este análisis reveló que el dímero cíclico tenía un tiempo de elución diferente al de los oligómeros HMTBa.

Ejemplo 3. Destilación azeotrópica del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico

En un matraz se añadió HMTBa purificado y xilenos (no había ácido presente). La mezcla se calentó y el agua se eliminó mediante destilación azeotrópica durante 4-6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se analizó una alícuota de la mezcla de reacción por HPLC. Como se muestra en la figura 2A, la muestra contenía monómeros, dímeros, trímeros y tetrameros de HMTBa, pero ningún dímero cíclico. Para confirmar esto, una alícuota del dímero cíclico preparado esencialmente como se describe en el ejemplo 1 se sometió a HPLC (usando los mismos parámetros que se usaron para el análisis de la mezcla de reacción). La figura 2B presenta una superposición del cromatograma de dímero cíclico sobre el cromatograma de oligómero HMTBa. Este análisis reveló que el dímero cíclico tenía un tiempo de elución diferente al de los oligómeros HMTBa.

Ejemplo 4. Separación de diastereómeros.

Alimet® y el ácido p-toluenosulfónico se hicieron reaccionar como se describe en el ejemplo 1. Una alícuota (4,7 g) del sólido resultante se sometió a cromatografía quiral (columna Chiralpak IA, eluida con hexano: THF 70:30 a 25 °C, con detección UV a 220 nm) y produjo tres muestras de los diferentes diastereómeros. Las muestras se detallan en la tabla 6.

Table 6. muestras de diastereómeros			
Muestra	Exceso de diastereómero	Tiempo de retención	Recuperación*
#1	>99 %	5,323 min	1,09 g (92,9 %)
#2	99,3 %	6,464 min	1,18 g (100 %)
#3	>99 %	12,295 min	2,09 g (89,3 %)
* % de recuperación no tiene en cuenta ningún BHT residual que queda en el producto			

(-)-3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona. Se suspendieron 315 mg de # 1 en 10 mL de metil t-butil éter y luego se filtraron y se secaron a alto vacío para dar 235 mg de # 1 con 98,7 % de pureza (HPLC). α_D^{25} (c = 1,042, CH₂Cl₂): -250,212. LCMS MH + 265, M+Na 287.

(+)-3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona. Se suspendieron 309 mg de # 2 en 10 mL de metil t-butil éter y luego se filtraron y se secaron a alto vacío para dar 190 mg de # 2 con una pureza > 99 % (HPLC). α_D^{25} (c = 1,037, CH₂Cl₂): +250,263. LCMS MH + 265, M+Na 287.

(meso)-3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona. Se suspendieron 420 mg de # 3 en 10 mL de metil t-butil éter y luego se filtraron y se secaron a alto vacío para dar 250 mg de # 3 con una pureza del 96 % (HPLC). α_D^{25} (c = 1,036, CH₂Cl₂): = 0° (racémico). LCMS MH + 265, M+Na 287.

Ejemplo 5. Polimerización de 3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 Diona

En un matraz de 25 ml se colocaron 1,5 gramos de 3,6-bis(2-metiltio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona como se preparó en el ejemplo 1 y una barra de agitación, y luego se aplicó vacío en este matraz durante 1,5 h. Luego se inyectaron 0,15

ml de solución de catalizador (octoato de estaño en tolueno, 7,63 mM) en el matraz, que se llenó con nitrógeno. La temperatura de la mezcla se controló a 140 °C, durante 48 horas. El análisis del polímero por cromatografía de permeación en gel (GPC) reveló que la masa molar promedio en número (Mn) fue de 3470 g/mol. ($M_n = \sum n_i / \sum n_i / M_i$). El índice de polidispersidad (PDI) fue de 1,26. ($PDI = M_w / M_n$; $M_w = \text{masa molar promedio en masa} = \sum n_i M_i / \sum n_i$).

5 **Ejemplo 6. Polimerización - Prueba 2**

En un matraz de 25 ml se colocaron 1,5 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona y una barra de agitación, y luego se aplicó un vacío en este matraz durante 1,5 h. Luego se inyectaron 0,15 ml de solución de catalizador (octoato de estaño en tolueno, 7,63 mM) en el matraz, que se llenó con nitrógeno, seguido de la adición de 2,5 mg de 1-octanol. La temperatura de la mezcla se controló a 140 °C, durante 48 horas. El análisis del polímero resultante reveló que tenía un Mn de 2620 g/mol y un PDI de 1,5.

15 **Ejemplo 7. Polimerización - Prueba 3**

En un matraz de 25 ml se colocó una barra de agitación magnética y 1,5 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano- 2,5 diona que se secó en un horno de vacío a 30 °C, durante 3 días. El monómero se secó adicionalmente en una línea de vacío a temperatura ambiente. Después de llenar el matraz con N₂ seco, se añadieron 0,15 ml de catalizador (octoato de estaño en tolueno, 7,63 mM). La temperatura de la polimerización se controló a 160 °C, durante 48 horas. El análisis del polímero reveló que el Mn fue 4700 g/mol y el PDI fue 1,46.

20 **Ejemplo 8. Polimerización - Prueba 4**

En un matraz de 25 ml se colocó una barra de agitación magnética y 1,5 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano- 2,5 diona que se secó en un horno de vacío a 30 °C, durante 3 días. El monómero se secó adicionalmente en una línea de vacío a temperatura ambiente. Después de llenar el matraz con N₂ seco, se añadieron 0,15 ml de catalizador (octoato de estaño en tolueno, 7,63 mM) y 3,25 mg de octanol. La temperatura de la polimerización se controló a 160 °C, durante 48 horas. El análisis de GPC reveló que el polímero tenía un Mn de 3500 g/mol y un PDI de 1,69.

25 **Ejemplo 9. Polimerización - Prueba 5**

En un matraz de 25 ml se colocó una barra de agitación magnética y 1,5 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano- 2,5 diona que se secó en un horno de vacío a 50 °C, durante la noche. El monómero se secó adicionalmente en una línea de vacío a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de llenar el matraz con N₂ seco, se añadieron 4,5 mg de octoato de estaño. La temperatura de la polimerización se elevó y se controló a 140 °C, durante 28 horas. El análisis reveló que el Mn del polímero fue 8600 g/mol y el PDI fue 1,27. La estructura del polímero se analizó por ¹H-RMN. La figura 3 presenta el espectro de RMN.

30 **Ejemplo 10. Polimerización - Prueba 6**

En un matraz de 25 ml se colocó una barra de agitación magnética y 1,5 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona que se secó por bombeo al vacío a 50 °C durante varios días. El monómero se secó adicionalmente en una línea de vacío a temperatura ambiente, durante 1 hora. Después de llenar el matraz con N₂ seco, se añadieron 3 mg de octoato de estaño. La temperatura de la polimerización se elevó y se controló a 140 °C, durante 22 horas. El análisis por GPC reveló que el Mn del polímero fue $3,3 \times 10^4$ g/mol y el PDI fue 1,22. El GPC acoplado con detectores de dispersión de luz (GPC-LS) reveló que el Mn fue de $8,8 \times 10^4$ g/mol y el PDI fue de 1,34.

40 **Ejemplo 11. Polimerización - Prueba 7**

En un tubo de reacción shlenk de 25 ml se colocó una barra de agitación magnética y 10,24 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio) etil-1,4-dioxano-2,5 diona que se secó completamente al vacío a 50 °C, durante varios días. El monómero se secó adicionalmente en una línea de vacío a 58 °C, durante 2 horas. Después de que el reactor se llenó con N₂ seco, se añadieron 9 mg de octoato de estaño. La temperatura de la polimerización se elevó y se controló a 140 °C, durante 21 horas. El análisis de GPC reveló un Mn de $6,3 \times 10^4$ g/mol y un PDI fue 1,52. El análisis de GPC-LS reveló que el Mn fue $1,1 \times 10^5$ g/mol y el PDI fue 1,36.

45 **Ejemplo 12. Polimerización - Prueba 8**

En un matraz de reacción shlenk de 500 ml se colocaron 120 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona seco, que se secó adicionalmente en una línea de vacío durante 2,5 horas a 60 °C. Después de llenar el matraz con N₂ seco, se inyectaron 0,1 ml de octoato de estaño y 19 ml de octanol para iniciar la polimerización de la apertura del anillo del monómero. La mezcla se calentó y se mantiene a temperatura constante a 140 °C. La reacción se continuó durante 2,5 horas. El polímero se recuperó vertiendo la mezcla de reacción en un recipiente bajo protección con N₂. La conversión del monómero fue del 98 %. El análisis de GPC reveló que el Mn del polímero fue $1,3 \times 10^3$ g/mol y el PDI fue 1,2.

Ejemplo 13. Estudio cinético de la polimerización de apertura del anillo.

En un matraz de reacción shlenk de 500 ml se colocaron 122 gramos de 3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona seco, que se secó adicionalmente en una línea de vacío durante 1 hora a 53 - 60 °C. Después de llenar el matraz con N₂ seco, se inyectaron 0,1 ml de octoato de estaño para catalizar la polimerización de la apertura del anillo del monómero. La mezcla se calentó y se mantiene a temperatura constante a 140 °C. La reacción se continuó durante 23,5 horas. En cierto intervalo de tiempo de reacción, se tomaron las alícuotas y se analizó el peso molecular por GPC. Los cromatogramas de GPC de los diversos puntos de tiempo se muestran en la figura 4. El polímero final se recuperó vertiendo la mezcla de reacción en un recipiente bajo protección de N₂. La conversión del monómero fue del 96,1 %. El Mn del polímero fue de $4,35 \times 10^4$ g/mol y el PDI fue de 1,58.

Ejemplo 14. Despolimerización del polímero formado a partir de 3,6-bis (2-metiltilio) etil-1,4-dioxano-2,5 Diona

En primer lugar, el polímero se formó cargando 3,5 g del dímero cíclico (3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona) en un matraz de reacción Shlenk, seguido de una inyección de 0,15 ml de octanol y 5 gotitas de octoato de estaño (~15 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C y la reacción se dejó continuar durante 24 horas. Se tomaron muestras de una alícuota de la mezcla y se determinó que la conversión del dímero cíclico en el polímero fue del 95 % en peso (la concentración de dímero cíclico en la mezcla final fue del 5 %) (véase la figura 5).

Para la etapa de craqueo térmico, el reactor se configuró con un aparato de destilación. La temperatura de la mezcla se elevó a 200 °C y se aplicó vacío (~500 mTorr). La destilación se continuó durante 2 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción destilada y los destilados se analizaron por HPLC (véanse la figura 6 y la figura 7, respectivamente). Se detectaron tanto HMTBa como el dímero cíclico (3,6-bis(2-metiltilio)etil-1,4-dioxano-2,5 diona) en los destilados. La mezcla en el recipiente de reacción se analizó mediante GPC y se determinó que la concentración del dímero cíclico fue del 8,8 %. El aumento de la concentración del dímero cíclico y la presencia de HMTBa en el destilado sugiere fuertemente la descomposición del polímero en monómeros durante la etapa de craqueo térmico.

Ejemplo 15. Despolimerización del polímero.

El polímero se formó cargando 3,0 g de dímero cíclico en un matraz de reacción Shlenk, seguido de una inyección de 5 gotitas de octoato de estaño (~15 mg). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 22 horas. Se tomaron muestras de una alícuota de la mezcla y se determinó que la conversión del dímero cíclico al polímero fue del 97 %.

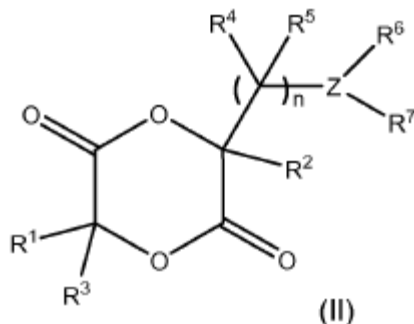
Para la etapa de craqueo térmico, el reactor se configuró con un condensador y se conectó a un vacío (200-500 mTorr). La temperatura de la mezcla se elevó a 200 °C y se mantuvo durante 2,5 h. La mezcla de reacción final se analizó mediante GPC, que reveló que la concentración del dímero cíclico en la mezcla fue del 7,0 %.

Ejemplo 16. Despolimerización del polímero formado a partir de HMTBa

A un matraz se le añadieron 4,0 g de oligómeros de HMTBa ($M_n = 1,0 \times 10^3$ g/mol) preparados por policondensación y los oligómeros se secaron al vacío a 60°C, durante la noche. Los oligómeros se calentaron (se polimerizaron más) a 140 °C, durante 1 hora. Después de eso, el matraz se enfrió y se añadieron aproximadamente 15 mg de catalizador de estaño. El matraz se transfirió a Kugelrohr para la despolimerización del oligómero a 200 °C, durante 2 horas y bajo vacío (500mTorr~1Torr). Los destilados fueron recogidos. Tanto los destilados como la mezcla en el matraz se analizaron por HPLC y GPC. Los destilados tenían dímeros cíclicos con una pureza del 90,7 % por HPLC, rendimiento de 0,62 gramos. La concentración de dímero cíclico en la mezcla de reacción fue de 4,3 %. Una estimación del rendimiento del dímero cíclico en esta reacción fue del 18 %. Un espectro de HPLC de los destilados se muestra en la figura 8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):

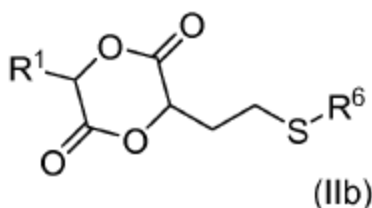


en la que:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 no está presente;
 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y
 10 n es un número entero ≥ 1 ;
 a condición de que cuando Z sea azufre y n sea 1, entonces R^1 y R^3 son distintos de hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno; n es desde 1 a 10; y R^6 es alquilo de cadena inferior seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo y hexilo.

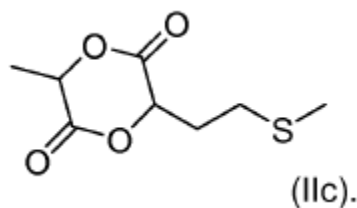
15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (IIb):



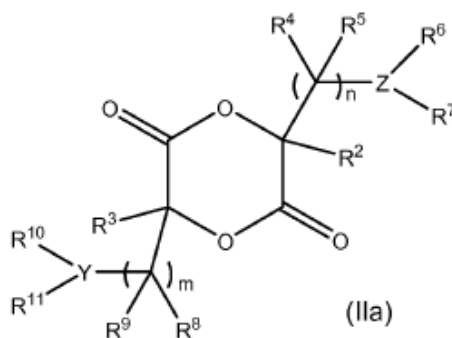
en la que:

- 20 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y alquilarilo sustituido; y
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y alquilarilo sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (IIc):



5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (IIa):



en la que:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

5 R^7 no está presente;

R^{11} está presente opcionalmente, cuando está presente se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

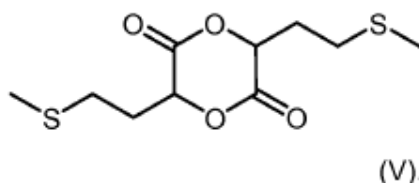
Y se selecciona entre nitrógeno, azufre, sulfona, sulfóxido y selenio;

10 Z se selecciona entre azufre, sulfona, sulfóxido y selenio; y

n y m son números enteros ≥ 1 .

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno; cada uno de n y m es desde 1 a 10; y R^6 y R^{10} son alquilo de cadena inferior seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo y hexilo; y R^{11} , si está presente, es independientemente hidrógeno o alquilo de cadena inferior.

15 7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el compuesto tiene la fórmula (V):



8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el compuesto es una mezcla racémica.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que los átomos del anillo 3 y 6 tienen una configuración L o una configuración D.

20 10. Uso del compuesto de la reivindicación 1 como agente nutritivo, composición de alimento o premezcla de alimento.

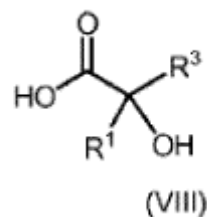
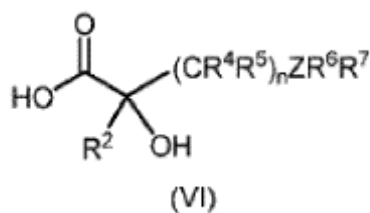
11. Un procedimiento de preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo el procedimiento:

25 (a1) poner en contacto un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII) y un catalizador ácido y (b1) deshidratar la mezcla de reacción resultante para formar el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

o

30 (a2) calentar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII) para formar un polímero y (b2) calentar el polímero a una temperatura de aproximadamente 200 °C y una presión inferior a 0,13 kPa para formar el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

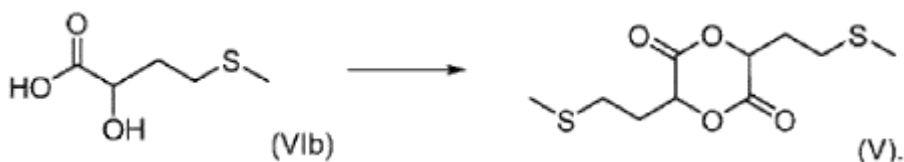
los compuestos de fórmula (VI) y (VIII):



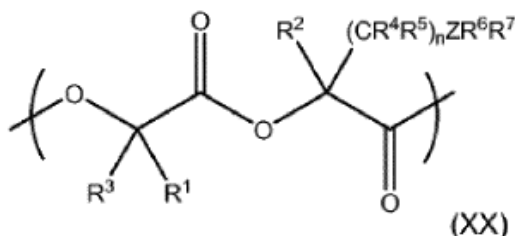
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z y n son como se definen la reivindicación 1.

5 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el catalizador ácido en la etapa (a1) es ácido p-tolueno sulfónico; la mezcla de reacción en la etapa (a1) se calienta a una temperatura desde 100 °C a 150 °C; la mezcla de reacción en la etapa (b1) se deshidrata por destilación; y la etapa (a2) se realiza a una temperatura desde 100 °C a 150 °C.

13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que tanto el compuesto de fórmula (VI) como el compuesto de fórmula (VIII) tienen la fórmula (VIb) y el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 tiene la fórmula (V):

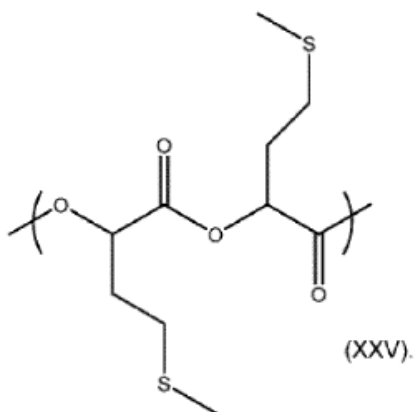
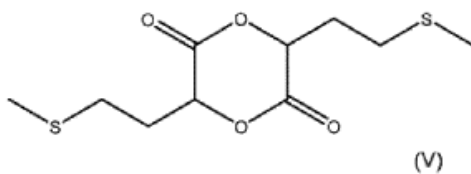


10 14. Un procedimiento para formar un polímero, comprendiendo el procedimiento poner en contacto una pluralidad de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con un catalizador para formar el polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (XX):



15 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z y n son como se definen la reivindicación 1.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 tiene la fórmula (V) y la unidad de repetición tiene la fórmula (XXV):



16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el catalizador es octanoato de estaño (II) y el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura desde 120 °C a 180 °C bajo una atmósfera inerte.

5 17. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el procedimiento comprende además el contacto con al menos un monómero adicional para formar un copolímero.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el monómero adicional se selecciona entre una lactida, una lactona, una lactama, un hidroxialcanoato, un hidroxíéster, un éter cíclico, un tetrahidrofurano, un dioxano, una dioxanona y mezclas de los mismos.

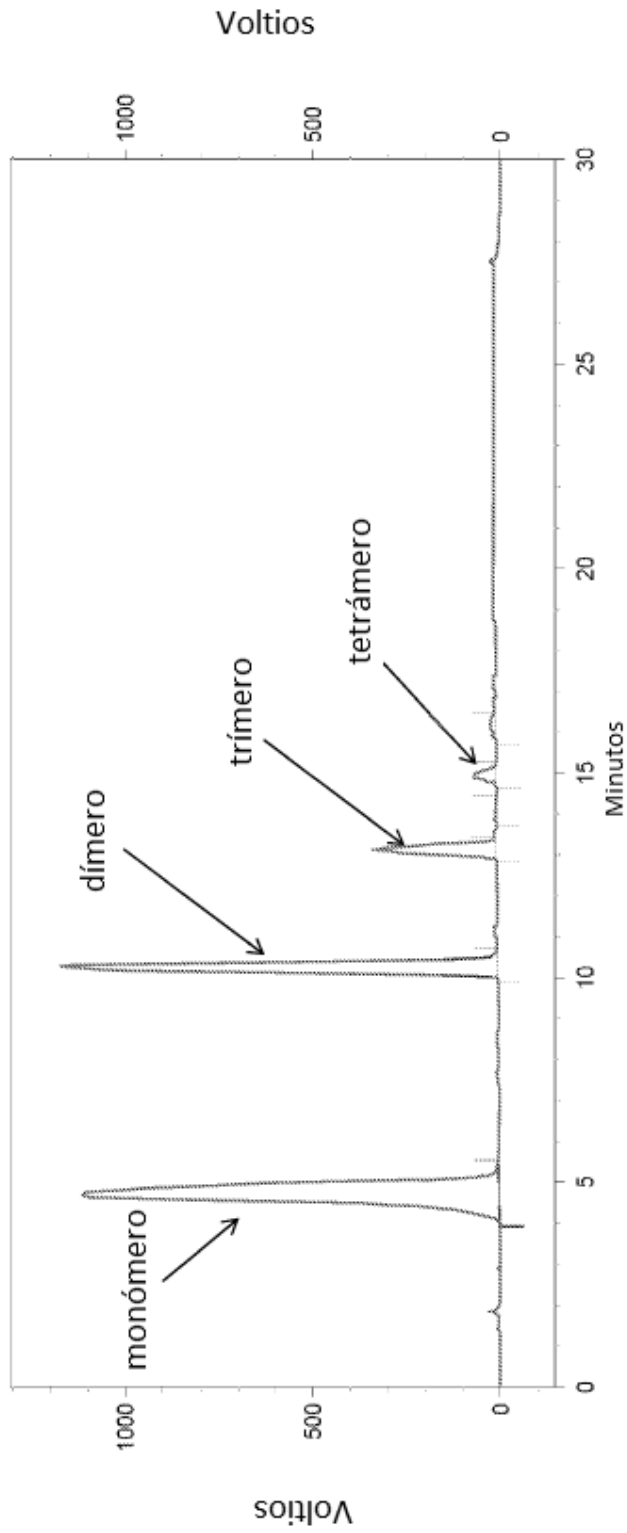


FIG. 1A

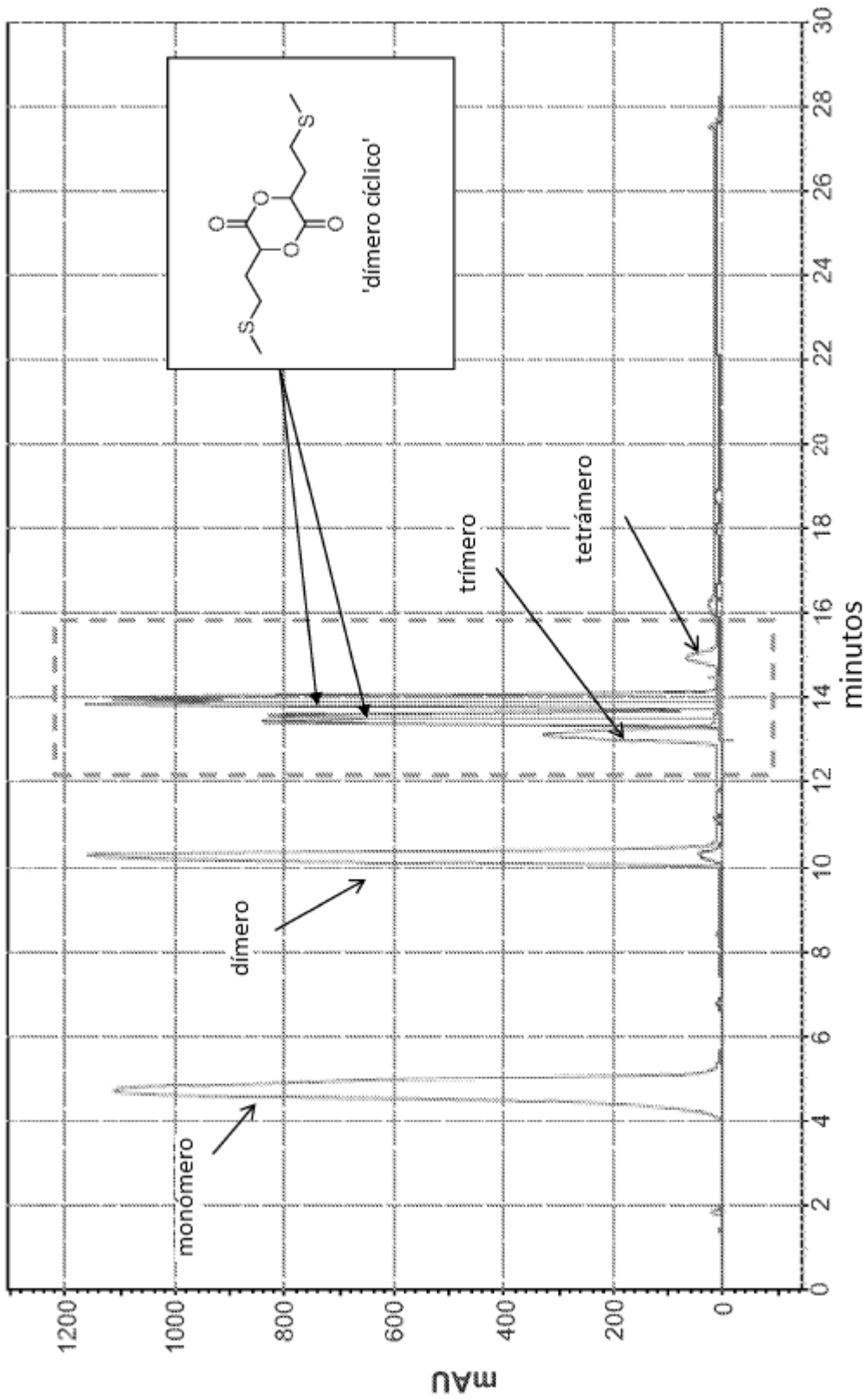


FIG. 1B

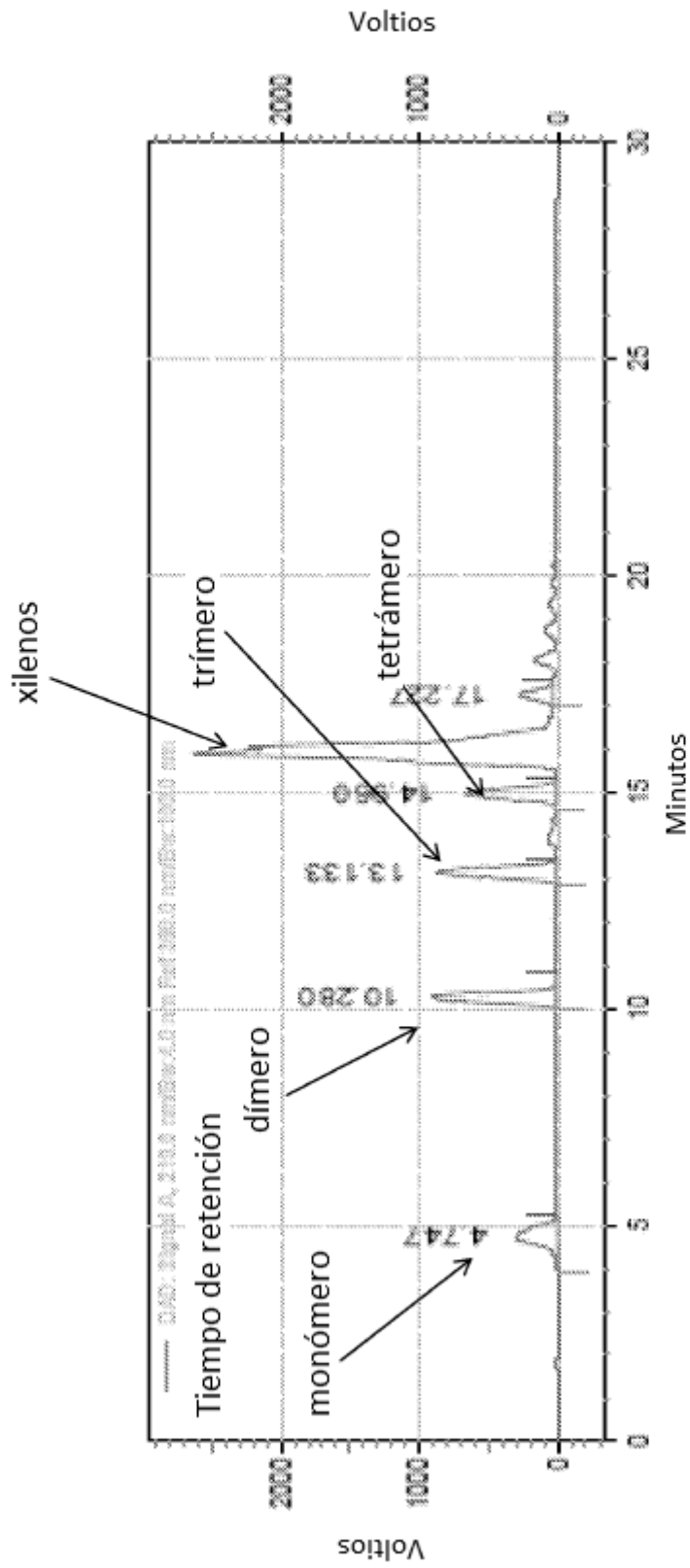


FIG. 2A

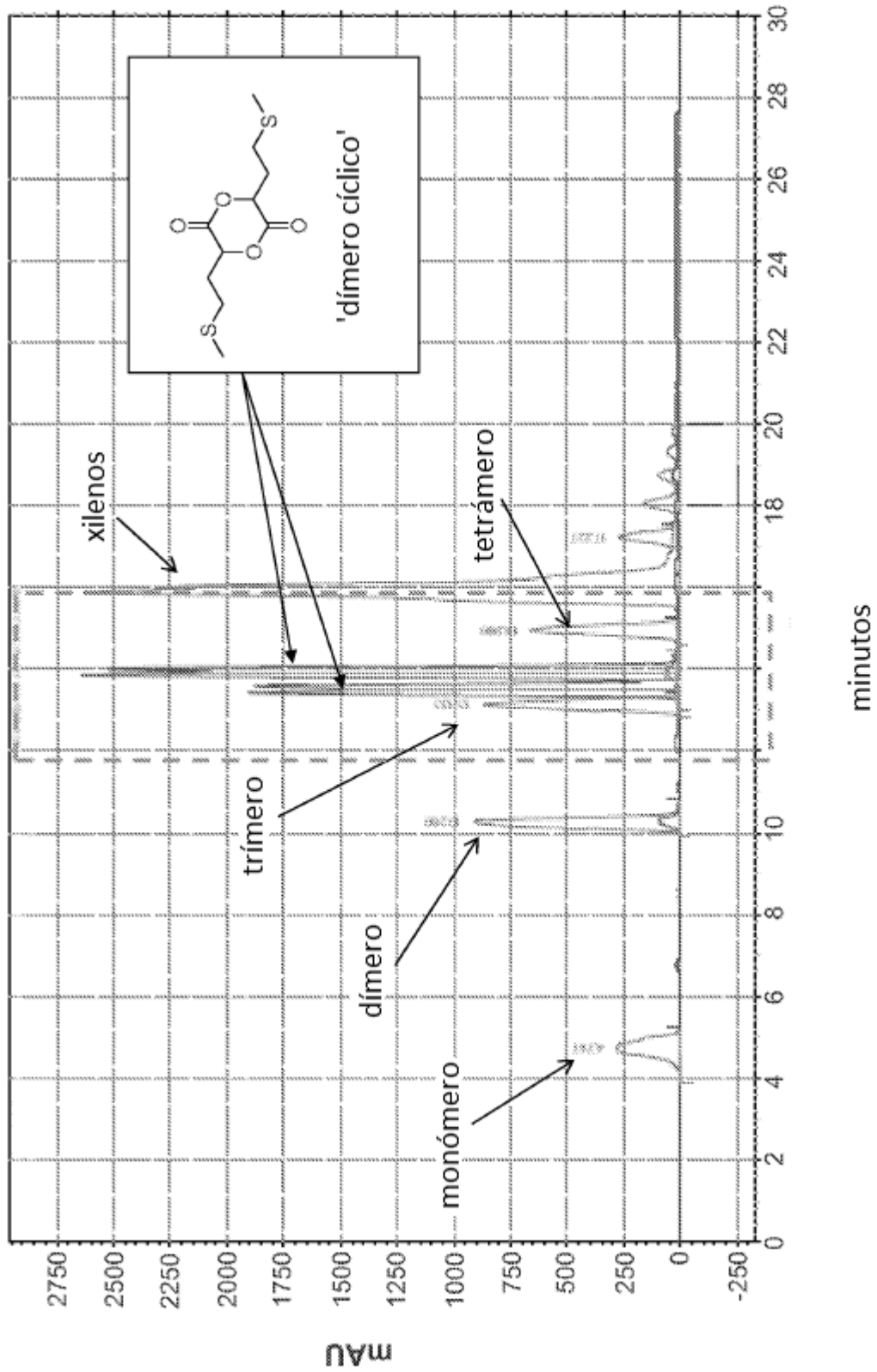


FIG. 2B

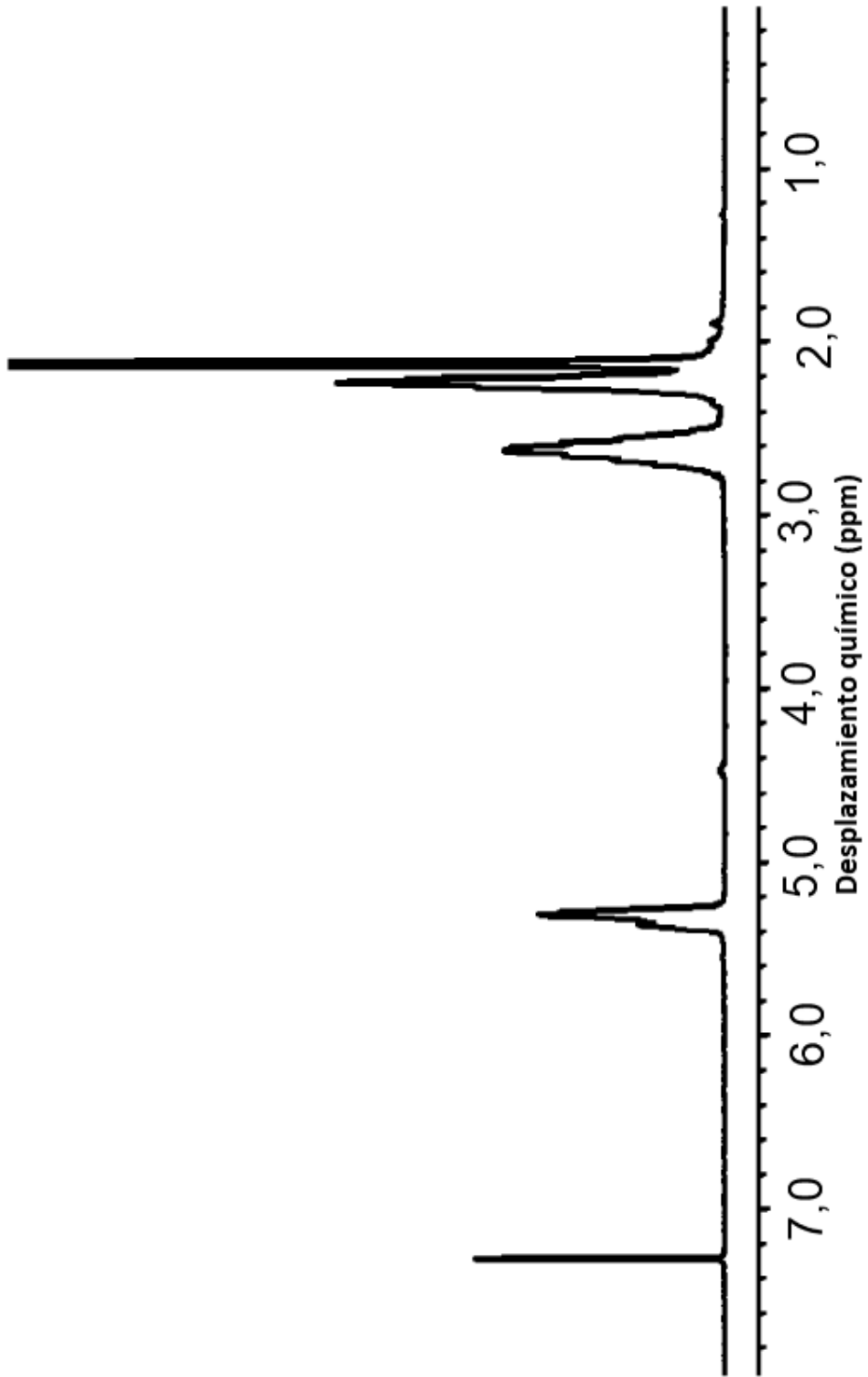


FIG. 3

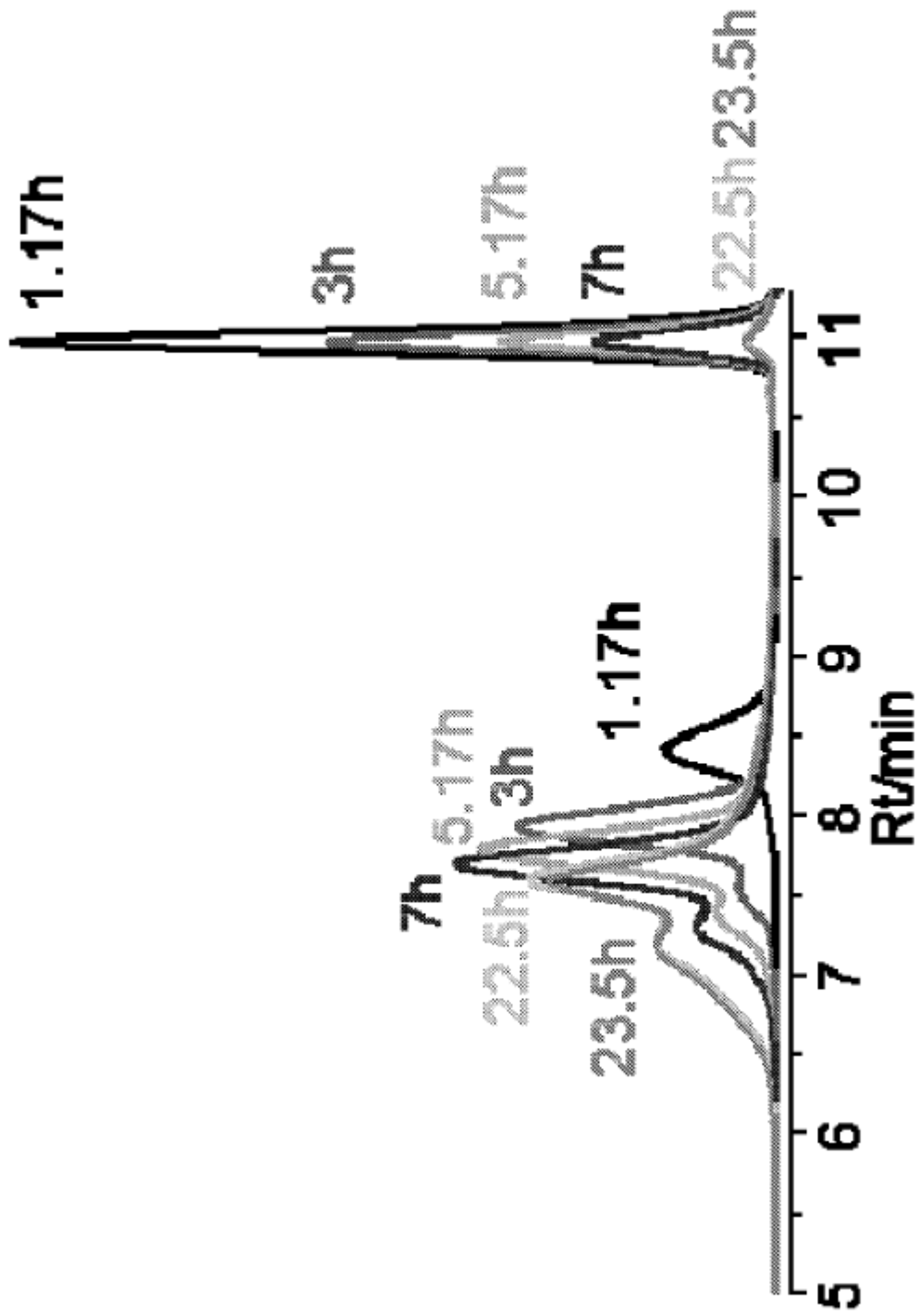


FIG. 4

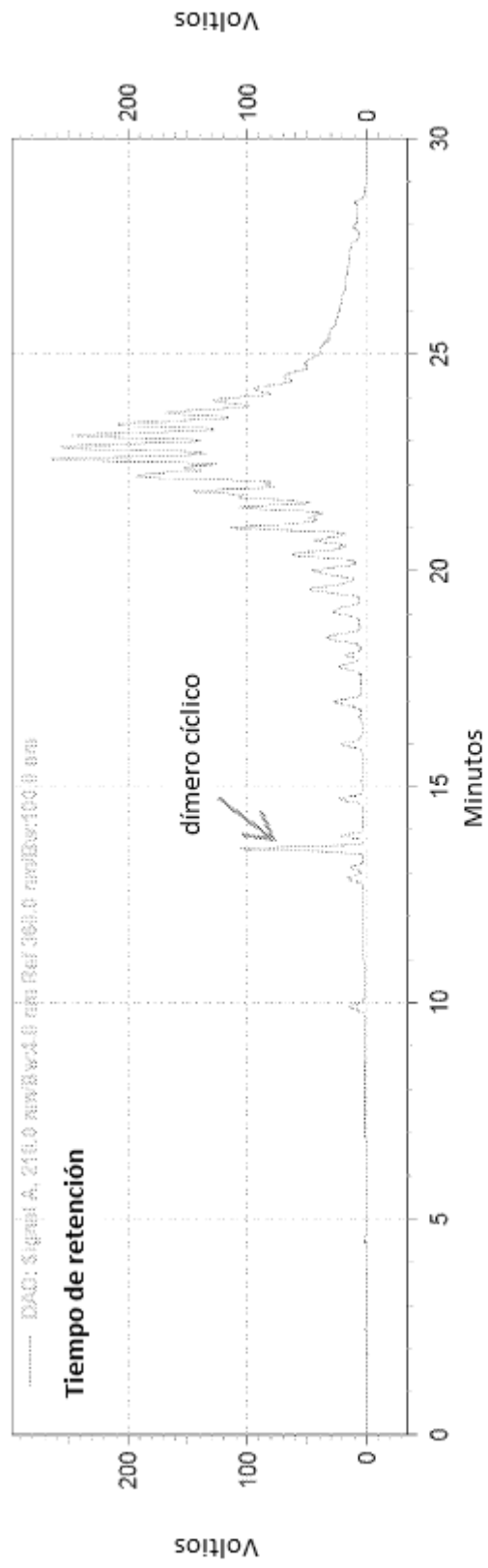


FIG. 5

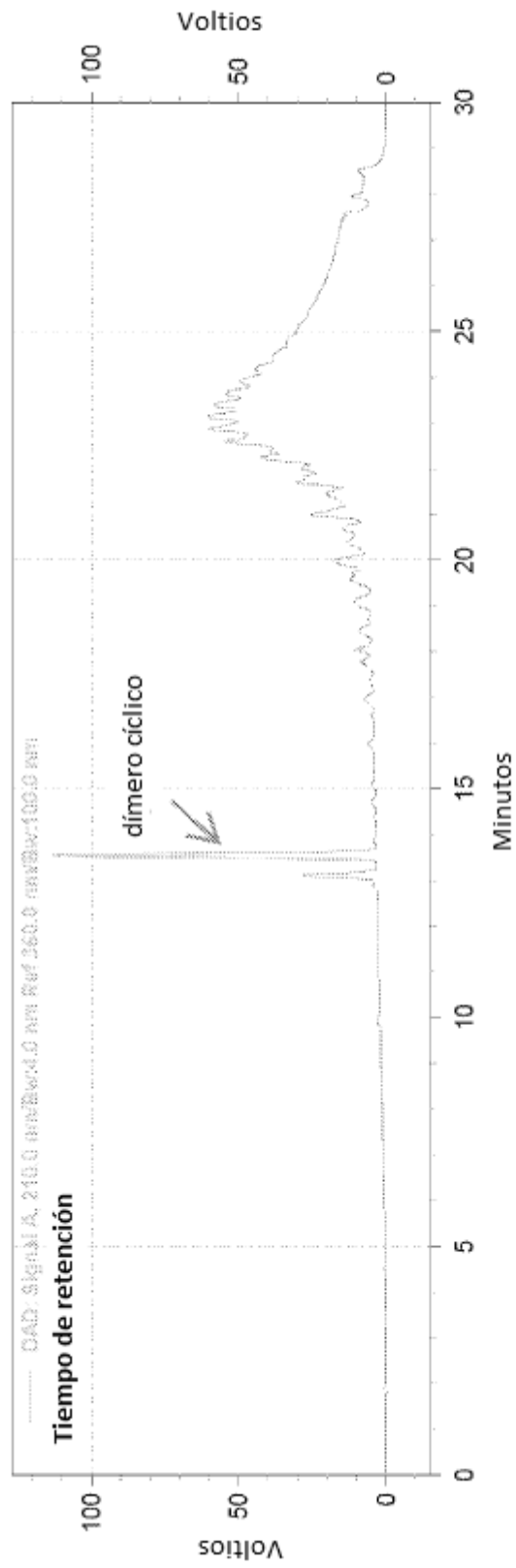


FIG. 6

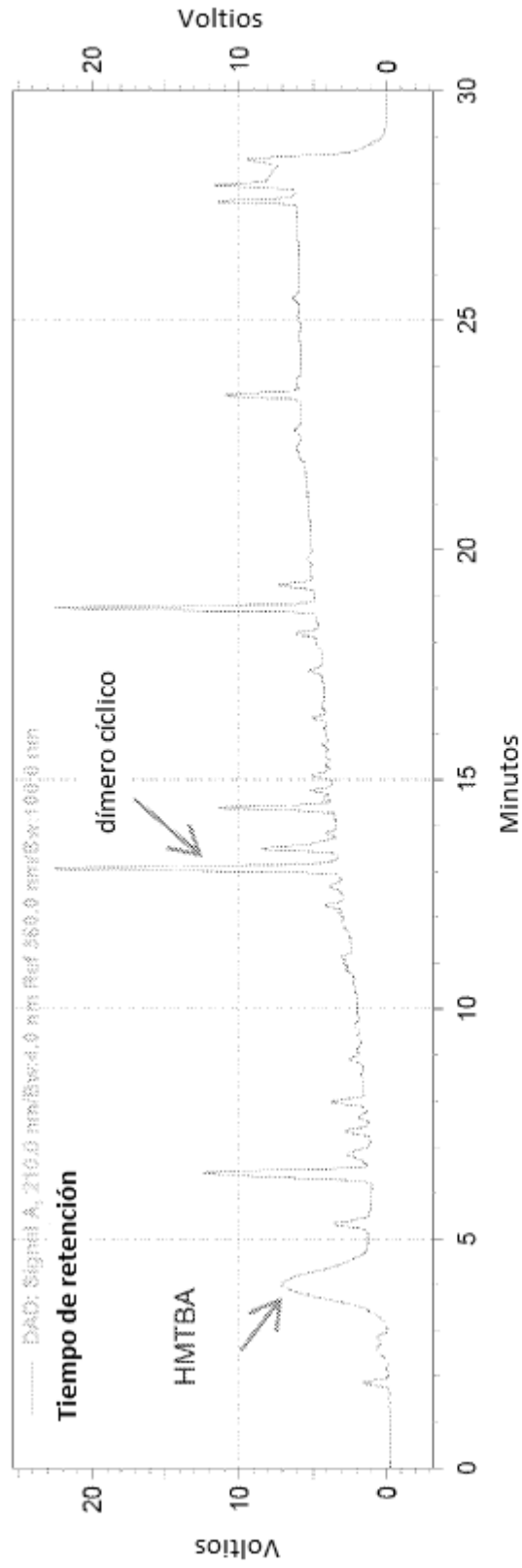


FIG. 7

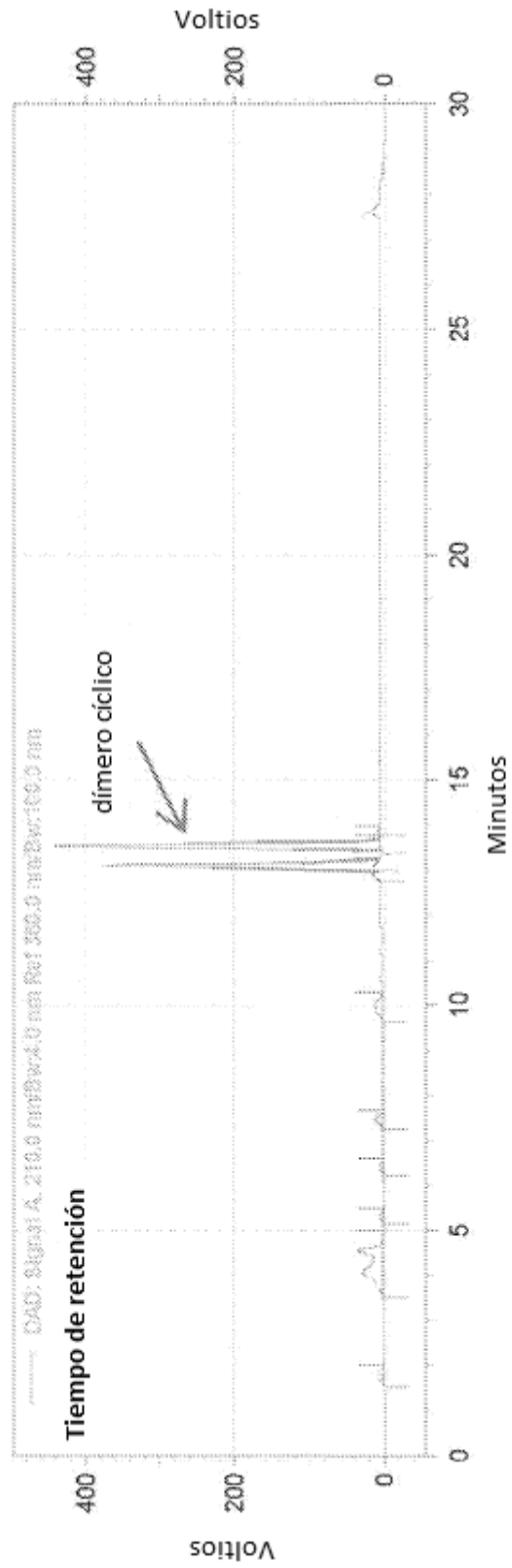


FIG. 8