



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 397**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01933693 .2**

86 Fecha de presentación : **13.03.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1272223**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.01.2003**

54 Título: **Sistemas de ligando terapéuticos y de diagnóstico que comprenden propiedades de unión a moléculas de transporte y medicamentos que los contienen.**

30 Prioridad: **13.03.2000 DE 100 12 120**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **KTB Tumorforschungsgesellschaft mbH**
Breisacher Strasse 117
79106 Freiburg, DE

72 Inventor/es: **Kratz, Felix**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

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

Sistemas de ligando terapéuticos y de diagnóstico que comprenden propiedades de unión a moléculas de transporte y medicamentos que los contienen.

La presente invención se refiere a compuestos ligandos de unión a moléculas portadoras que incluyen una sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y una sustancia afín con las moléculas portadoras con una alta asociación constante respecto a la molécula portadora, así como productos farmacéuticos y kits de diagnóstico que contienen estos compuestos ligandos.

En el flujo sanguíneo circula una serie de proteínas de unión para los lípidos, las hormonas, los metabolitos, los fármacos y las vitaminas. Ejemplos de tales proteínas de unión son la albúmina, la haptoglobina, la prealbúmina, la lipoproteína de baja densidad (LDL), la proteína de unión a retinol, la transcortina, la proteína de unión a vitamina D o la transcobalamina. La afinidad entre la proteína de unión y su ligando se describe particularmente mediante la constante de asociación K_A .

Se sabe que un número de compuestos, como por ejemplo los colorantes, las porfirinas, los ácidos orgánicos o los fármacos, entran en una interacción no covalente única, es decir, una interacción física con ciertas proteínas de unión en el flujo sanguíneo, mediante la que existe una selectividad para ciertas proteínas de unión, por ejemplo para la albúmina.

Se sabe además que un número de proteínas de la sangre se acumulan en el tejido patógeno, por ejemplo en tejido maligno o inflamado. Por ejemplo, tal acumulación se ha demostrado en el caso de la albúmina de la proteína sérica (Kratz, F., Beyer U. (1998) Serum proteins as drug carriers of anticancer agents, a review. *Drug Delivery*, 5, 1-19).

El problema técnico subyacente en la presente invención es el de la utilización terapéutica y diagnóstica de las características de unión de las moléculas portadoras anteriormente indicadas, como, por ejemplo, el enlace con las proteínas de unión en el flujo sanguíneo debido a interacciones físicas únicas, así como el de proveer un nuevo sistema de ligando con características de unión de moléculas portadoras y productos farmacéuticos que contengan estos compuestos de unión a moléculas portadoras.

La solución para tal problema técnico se logra mediante las realizaciones de la presente invención, según las características de las reivindicaciones.

Particularmente, se prevé un compuesto ligando de unión a moléculas portadoras que incluye, por lo menos, una sustancia terapéuticamente o farmacéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y, por lo menos, una sustancia afín con las moléculas portadoras, con una asociación o constante de asociación K_A respecto a la molécula portadora de $>10^3 \text{ M}^{-1}$, preferiblemente $>10^5 \text{ M}^{-1}$, más preferiblemente $>10^7 \text{ M}^{-1}$, con mayor preferencia $>10^8 \text{ M}^{-1}$, a través de un enlace no covalente.

El término "sustancia terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz" quiere decir que la sustancia respectiva, por sí misma o después de haber sido metabolizada en el organismo respectivo, tiene un efecto farmacológico, y, de ese modo, el término también incluye los derivados resultantes de tales conversiones. Por supuesto, la sustancia terapéuticamente eficaz puede tener un solo espectro de acción farmacológica (por ejemplo, solamente como agente citoestático) o un amplio espectro de acción farmacológica (por ejemplo, como agente citoestático y como agente antirreumático, etc.). El término "sustancia diagnósticamente eficaz" quiere decir que la sustancia respectiva es perceptible, preferiblemente también cuantificable, en el organismo o en partes de éste, como, por ejemplo, las células y/o los fluidos, como, por ejemplo, el suero, mediante productos químicos adecuados y/o métodos de medición física.

La sustancia afín con las moléculas portadoras en el compuesto ligando de unión a moléculas portadoras de acuerdo con la invención no tiene ninguna interacción covalente con la molécula portadora, es decir, los enlaces de las sustancias afines con las moléculas portadoras a la molécula portadora respecto a las interacciones de naturaleza física, tales como interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, enlaces de Waals y/o interacciones hidrófobas. Por otra parte, con respecto a la especificidad de la sustancia afín con las moléculas portadoras respecto a la molécula portadora, resulta crucial que la constante de equilibrio de la reacción de asociación entre la molécula portadora y la sustancia afín con las moléculas portadoras sea lo suficientemente elevada, lo que, de acuerdo con la invención, se corresponde a un valor de $>10^3 \text{ M}^{-1}$ ($\log K_A > 3$), preferiblemente, al menos, 10^4 M^{-1} ($\log K_A$ de al menos 4), más preferiblemente $>10^5 \text{ M}^{-1}$ ($\log K_A > 5$), aún más preferible $>10^7 \text{ M}^{-1}$ ($\log K_A > 7$), y aún más preferiblemente $>10^8 \text{ M}^{-1}$ ($\log K_A > 8$). En el compuesto ligando de acuerdo con la invención, la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz se puede enlazar directamente a la sustancia afín con las moléculas portadoras. En una realización preferida del compuesto ligando de acuerdo con la invención, la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras o no es separable o tal conexión se puede escindir de una manera dependiente del pH y/o enzimáticamente, dentro del cuerpo.

En otra realización preferida del compuesto ligando de acuerdo con la invención, la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras están enlazadas entre sí mediante una molécula del espaciador. Además, según lo ya explicado anteriormente sobre la conexión directa entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras, la molécula del espa-

ciador y/o la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la molécula del espaciador y/o la conexión de la sustancia afín con las moléculas portadoras y la molécula del espaciador o no es separable o la molécula del espaciador y/o las conexiones indicadas pueden escindirse de una manera dependiente del pH y/o enzimáticamente, dentro del cuerpo.

Según otra realización preferida, la conexión directa entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras o la molécula del espaciador y/o la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la molécula del espaciador contiene, por lo menos, un enlace ácido lábil. Los ejemplos de tales enlaces ácidos lábiles son compuestos de éster, de acetal, de cetel, de imina, de hidrazona, de carboxilhidrazona, o de sulfonilhidrazona.

Según otra realización del compuesto ligando de acuerdo con la invención, la conexión directa entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras o la molécula del espaciador y/o la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la molécula del espaciador contiene, por lo menos, un enlace peptídico. El enlace peptídico se encuentra, preferiblemente, dentro de una secuencia peptídica que contenga, por lo menos, una secuencia de división de la proteasa. Por lo tanto, por lo menos, un enlace peptídico se puede observar mediante la adición de una secuencia peptídica en la conexión directa entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras o en la molécula del espaciador y/o en la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la molécula del espaciador y/o en la conexión entre la sustancia afín con las moléculas portadoras y la molécula del espaciador, es decir, la conexión respectiva es un enlace peptídico, y consta de, preferiblemente, cerca de 1 a 30 aminoácidos. La secuencia peptídica se adapta preferiblemente a la especificidad del sustrato de ciertas enzimas endógenas o enzimas que se presentan en microorganismos o se forma a partir de ellos. Por consiguiente, la secuencia peptídica, o una porción de dicha secuencia, es reconocida por las enzimas dentro del cuerpo y el péptido se separa.

Las enzimas son, por ejemplo, proteasas y peptidasas, por ejemplo las metaloproteasas de matriz (MMP1-20), las cisteína proteasas (por ejemplo cathepsina B, D, L, H), las aspartil proteasas (por ejemplo cathepsina D), las serina proteasas (por ejemplo plasmina, efcazador tisular del plasminógeno (tPA), efcazador del plasminógeno de tipo uroquinasa), calicreína o proteasas tipo calicreína (por ejemplo antígeno específico para la próstata), que en enfermedades tales como artritis reumatoide o cáncer se forman hasta un determinado grado o se efcazn, lo que conduce a la descomposición excesiva del tejido, inflamaciones y metástasis. Las enzimas objetivo son, particularmente, la MMP-2, la MMP-3 y la MMP-9, las cathepsinas B, D, H y L, el efcazador tisular del plasminógeno (tPA) y el efcazador del plasminógeno de tipo uroquinasa, así como el antígeno específico para la próstata, que se han identificado como enzimas dominantes en enfermedades inflamatorias y malignas y participan en los procesos patológicos indicados como proteasas (Vassalli, J., Pepper, M.S. (1994), *Nature* 370, 14-15; Brown, P.D. 1995), *Advan. Enzyme Regul.* 35, 291-301; Schmitt M., y otros., *J. Obstetrics & Gynaecology*, 21, 151-65, 1995, T.T. Lah y otros (1998), *Biol. Chem.* 379, 125-301).

En otra realización del compuesto ligando de acuerdo con la invención, la conexión directa entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras o la molécula del espaciador y/o la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la molécula del espaciador y/o la conexión entre la sustancia afín con las moléculas portadoras y la molécula del espaciador contiene, por lo menos, un enlace que sea enzimáticamente separable, pero que no consta de un enlace peptídico. Los ejemplos son los enlaces de carbamato, para los cuales la sustancia eficaz o un derivado de la sustancia eficaz se libera mediante la separación con las enzimas específicas de enfermedad, por ejemplo, glutatión S-transferasa, glucuronidasas, galactosidasas.

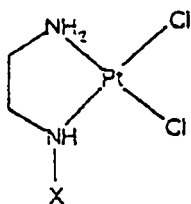
Los tres tipos de enlaces (enlace ácido lábil, enlace peptídico, enlace enzimáticamente separable que no contiene un enlace peptídico) aseguran que la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz o un derivado activo correspondiente se separe de la zona extracelular y/o intracelular de acción y la sustancia pueda ejercer su efecto farmacéutico y/o diagnóstico.

El término "molécula portadora" incluye las moléculas naturales y sintéticas que resultan convenientes para unir los compuestos ligandos de acuerdo con la invención, por ejemplo, a fluidos corporales tales como suero de la sangre. Las moléculas de transporte adecuadas son las macromoléculas naturales o sintéticas, por ejemplo el polietilenglicol (PEG) o el dextrano, y las macromoléculas biológicas tales como las proteínas. Las proteínas preferidas que resultan adecuadas como moléculas portadoras se seleccionan del grupo formado por las proteínas séricas. La albúmina es un ejemplo de una proteína sérica adecuada preferida. Otras proteínas de unión convenientes como moléculas portadoras son la transferrina, la haptoglobina, la prealbúmina, la lipoproteína de baja densidad (LDL), la proteína de unión a retinol, la transcortina y la proteína de unión a vitamina D o transcobalamina.

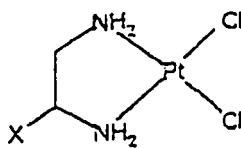
Las moléculas portadoras adecuadas son, por lo tanto, macromoléculas naturales o sintéticas, como, por ejemplo, los polisacáridos, los polipéptidos, los polialcoholes, las poliaminas, los dendrímeros, los copolímeros, el polietilenglicol (PEG) o los polietilenglicoles funcionalizados, así como las macromoléculas biológicas como las proteínas.

Según una realización preferida, la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz es un agente citoes-tático, una citocina, un inmuno-inhibidor, un antirreumático, un anti-inflamatorio, un antibiótico; un analgésico, un

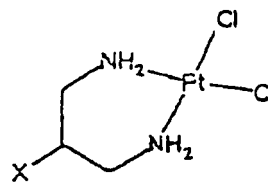
virostático o un antimicótico. Los citoestáticos especialmente apropiados para el compuesto ligando de la presente invención son las N-nitrosoureas como la nimustina, el doxorrubicina de antraciclina, la daunorrubicina, la epirubicina, la idarrubicina, la mitoxantrona y la ametantrona y los derivados relacionados; los agentes alquilantes clorambucilo, bendamustina, melfalán y las oxazafosforinas, así como los derivados relacionados; los antimetabolitos, por ejemplo las antagonistas de la purina o los antagonistas de la pirimidina y los antagonistas de ácido fólico, como el metotrexato, el 5-fluoruracilo, la 5'-desoxi-5-fluoruridina, las gemcitabinas y la tioguanina, así como los derivados relacionados; el taxano paclitaxel y docetaxel, así como los derivados relacionados; las camptotecinas topotecán, la irinotecán, la 9-aminocamptotecina y la camptotecina, así como los derivados relacionados; los derivados de la podofilotoxina etoposida, teniposida y mitopodozida, así como los derivados relacionados; las vinca alcaloides vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina, así como los derivados relacionados; las caliqueamicinas, los maitansinoides, las epitilonas como la epitilona A y B y los derivados relacionados; y los compuestos complejos del platino(II) en la configuración cis, de las fórmulas generales de la I a la XIV:



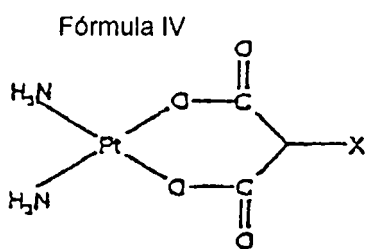
Fórmula I



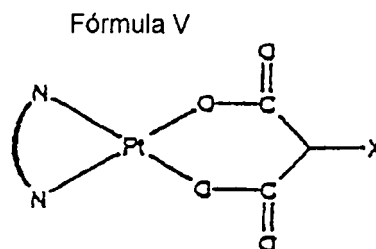
Fórmula II



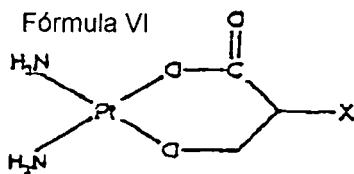
Fórmula III



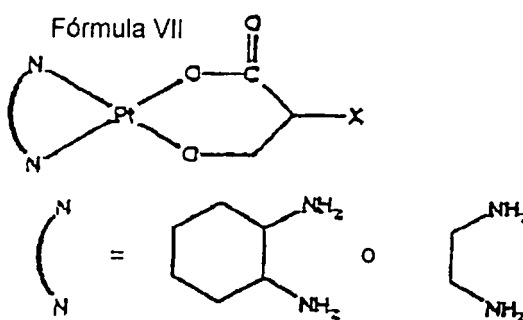
Fórmula IV



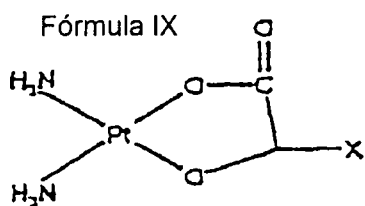
Fórmula V



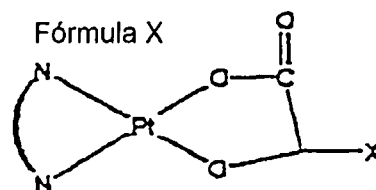
Fórmula VI



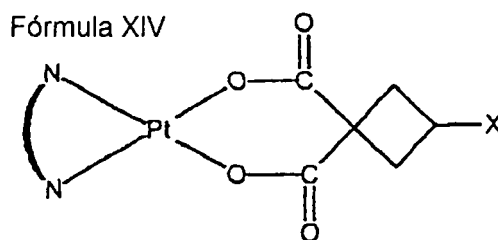
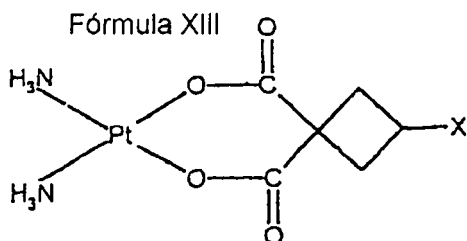
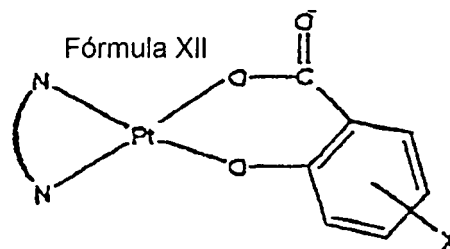
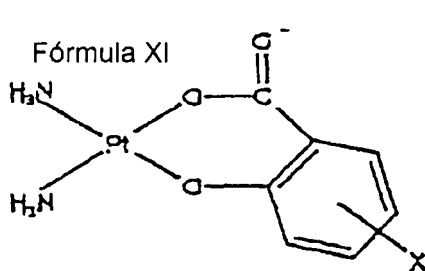
Fórmula VII



Fórmula IX



Fórmula X



donde X es la molécula del espaciador y/o la sustancia afín con las moléculas portadoras.

Las citocinas especialmente adecuadas en los compuestos ligandos de la presente invención son, por ejemplo, la interleucina 2, el interferón α -2a, el interferón β -2b, el interferón α -1a, el interferón β -1b, el interferón γ -1b y los derivados relacionados. Las citocinas usadas son, por ejemplo, productos farmacéuticos genéticamente producidos.

Los inmuno-inhibidores especialmente adecuados en los compuestos ligandos de la presente invención son, por ejemplo, la cicloesporina A, el FK 506 (tacrolimo) y los derivados relacionados.

Los anti-reumáticos especialmente adecuados en los compuestos conjugados de la presente invención son, por ejemplo, el metotrexato, la sulfasalacina, la cloroquina y los derivados relacionados.

Los anti-inflamatorios especialmente adecuados y/o los analgésicos adecuados en los compuestos ligandos de la presente invención son, por ejemplo, los derivados del ácido salicílico, como el ácido acetilsalicílico y los derivados relacionados; los derivados de los fármacos que contienen un grupo de ácido acético o de ácido propiónico, como es el caso del diclofenaco, la indometacina, el ibuprofeno o el naproxeno, así como los derivados del aminofenol, como el paracetamol.

Los antimicóticos especialmente adecuados en los compuestos ligandos de la presente invención son, por ejemplo, la anfotericina B y los derivados relacionados.

Los viroestáticos preferidos en los compuestos ligandos de la presente invención son, por ejemplo, los análogos del nucleósido como el aciclovir, el ganciclovir, la idoxuridina, la ribavirina, la vidaribina, la zidovudina, la didanosina y la 2',3'-didesoxicitidina (ddC) y los compuestos relacionados, así como la amantadina.

Los antibióticos preferidos en el compuesto ligando de acuerdo con la invención son las sulfamidas, por ejemplo, la sulfanilamida, la sulfacarbamida y la sulfametoxidiazina y los derivados relacionados; las penicilinas, por ejemplo, el ácido 6-aminopenicílico, la penicilina G, y la penicilina V y los derivados relacionados; las penicilinas del isoxazolilo como la oxacilina, la cloxacilina y la flucloxacilina, así como los derivados relacionados; las bencilpenicilinas α -sustituidas como la ampicilina, la carbenicilina, la pivampicilina, la amoxicilina y los derivados relacionados; las acilaminopenicilinas, por ejemplo la mezlocilina, la azlocilina, la piperacilina, la apalcilina y los derivados relacionados; las amidinopenicilinas, por ejemplo el mecilnam, una β -lactama típica como, por ejemplo, el imipenam y el aztreonam; las cefalosporinas como, por ejemplo, la cefalexina, la cefradina, el cefaclor, el cefadroxilo, la cefixima, la cefpodoxima, la cefazolina, la cefazedona, la cefuroxima, el cefamandol, el cefotiam, la cefoxitina, el cefotetan, el cefinetazol, el latamoxef, la cefotaxima, la ceftriaxona, la ceftizoxima, la cefinenoxima, la ceftazidima, la cefsulodina y la cefoperazona, así como los derivados relacionados; las tetraciclinas como la tetraciclina, la clorotetraciclina, la oxitetraciclina, la demeclociclina, la rolitetraciclina, la doxiciclina, la minociclina y los derivados relacionados; los cloranfenicoles tales como el cloranfenicol y el tianfenicol, así como los derivados relacionados; los inhibidores de la girasa, por ejemplo el ácido nalixídico, el ácido pipemídico, la norfloxacin, la ofloxacin, la ciprofloxacina y la enoxacin, así como los derivados relacionados; y los agentes anti-tuberculosis como la isoniazida y los derivados relacionados.

Por supuesto, una sola especie terapéutica y/o de diagnóstico (por ejemplo, un agente terapéutico con un citoestático como la sustancia terapéutica eficaz) o diversas especies terapéuticas y/o de diagnóstico (por ejemplo, diferentes citoestáticos o un citoestático y un antirreumático, etc., como la sustancia terapéutica eficaz) pueden presentarse enlazadas al compuesto ligando de acuerdo con la invención por mol.

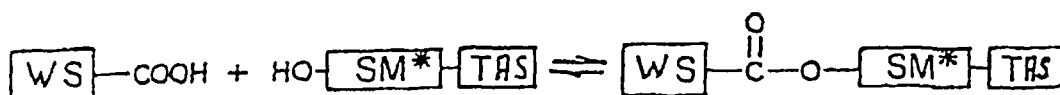
En otra realización preferida del compuesto ligando de acuerdo con la invención, la molécula del espaciador comprende un radical alquilo alifático sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado y/o, al menos, un radical arilo sustituido o no sustituido. El radical alquilo alifático contiene, preferiblemente, de 1 a 20 átomos de carbono, que se pueden sustituir parcialmente por átomos de oxígeno o de nitrógeno, por ejemplo, para aumentar la solubilidad en agua, donde tales radicales se derivan, preferiblemente, de una cadena de óxido de oligoetileno u óxido de oligopropileno. Los radicales particularmente adecuados que se derivan de cadenas de óxido de oligoetileno o de óxido de oligopropileno incluyen, por ejemplo, el dietilenglicol, el trietilenglicol, el tetraetilenglicol, el pentaetilenglicol, el hexaetilenglicol, el heptaetilenglicol y las cadenas de octaetilenglicol, así como las cadenas análogas de oligopropilenglicol. Un radical arilo preferido es un radical fenilo no sustituido o sustituido, en el que uno o más átomos de carbono se pueden sustituir, del mismo modo, por heteroátomos. Los sustituyentes preferidos del radical alquilo alifático o del radical arilo son grupos tales como el grupo ácido sulfónico (incluidas sus sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos), carboxilo (incluidas sus sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos), amino, aminoalquilo o hidroxilo.

La solubilidad en agua de los compuestos ligandos de acuerdo con la invención se puede lograr también, o mejorar, haciendo que la sustancia afín con las moléculas portadoras presenten uno o más grupos hidrosolubles, por ejemplo, un ácido sulfónico (incluidas sus sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos), grupo ácido carboxílico (incluidas sus sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos), amino, aminoalquilo y/o los grupos hidroxilo, o introduciendo tales grupos en los pasos de la síntesis.

Las sustancias diagnósticamente activas preferidas del compuesto ligando de acuerdo con la invención contienen, por ejemplo, uno o más radionúclidos, ligandos que incluyen uno o más radionúclidos, preferiblemente ligandos que coordinen tales radionúclidos, uno o más emisores de positrones, uno o más medios de contraste de RMN, uno o más compuestos fluorescentes, o uno o más medios de contraste en la región próxima a IR.

El compuesto ligando de acuerdo con la invención, que contiene, por lo menos, una sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz (WS), por lo menos, una sustancia afín con las moléculas portadoras (TAS) y, opcionalmente, una molécula del espaciador (SM), se puede preparar según una de las descripciones generales siguientes, dependiendo del grupo funcional presente.

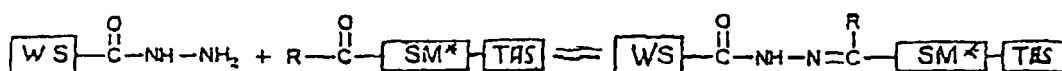
Las sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente activas para los compuestos ligandos de acuerdo con la invención, que tienen un grupo HOOC, pueden, por ejemplo, derivarse del siguiente modo:



*opcional

La esterificación se realiza en este caso mediante los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

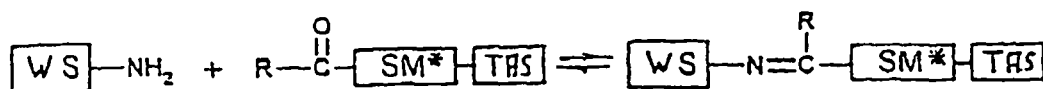
Además, con el fin de unir el grupo HOOC a un grupo hidracida, cabe la posibilidad de, por ejemplo, hacerlo reaccionar con terc-alquilcarbazonos y luego disociarlo empleando ácidos (véase DE-A-196 36 889), y reaccionar el compuesto que tiene un grupo hidracida con un grupo que contenga un componente carbonilo, formado por la sustancia afín con las moléculas portadoras y la molécula del espaciador, según lo descrito, entre otras cosas, en el documento DE-A-196 36 889:



R= H, alquilo, fenilo, fenilo sustituido

*opcional

Las sustancias terapéuticamente y/o diagnósticamente activas para los compuestos ligandos de acuerdo con la invención, que tienen un grupo H_2N , pueden, por ejemplo, obtenerse del siguiente modo:

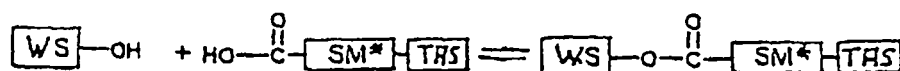


$\text{R} = \text{H}$, alquilo, fenilo, fenilo sustituido

*opcional

La reacción para formar los derivados de la imina se lleva a cabo, en este caso, mediante los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

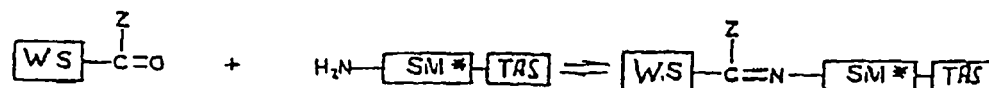
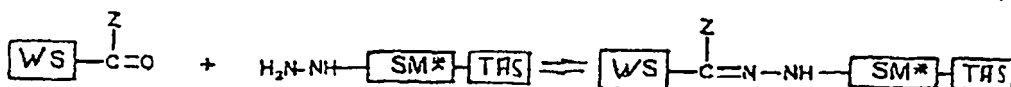
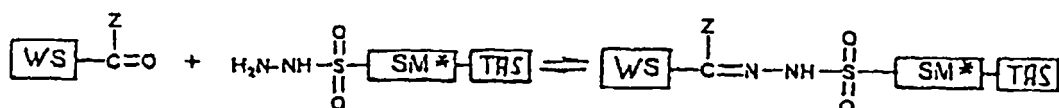
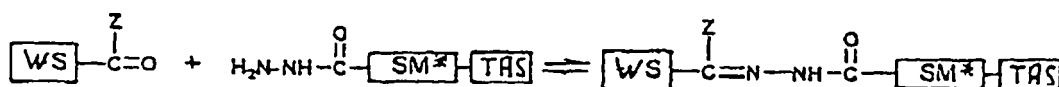
Las sustancias terapéuticamente y/o diagnósticamente activas para los compuestos ligandos de acuerdo con la invención, que tienen un grupo HO , pueden, por ejemplo, obtenerse del siguiente modo:



*opcional

La esterificación se realiza en este caso mediante los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

Las sustancias terapéuticamente y/o diagnósticamente activas para los compuestos ligandos de acuerdo con la invención, que tienen un componente carbonilo, pueden, por ejemplo, derivarse del siguiente modo:



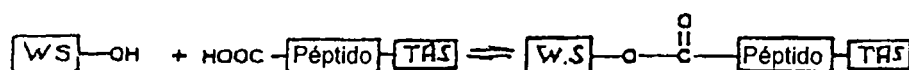
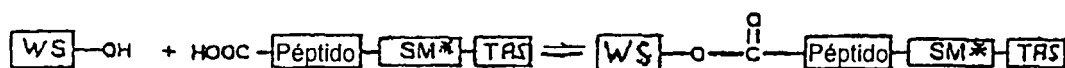
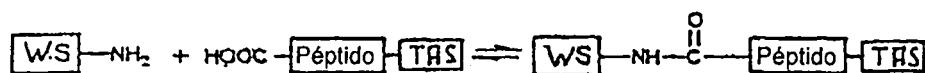
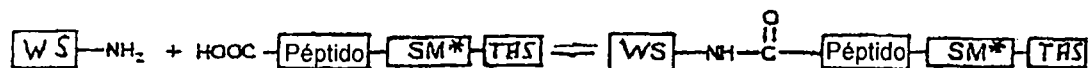
Z = grupo químico de la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz.

*opcional

La conversión a los derivados de la carboxihidrazona, la sulfonilhidrazona, la hidrazona o la imina, se lleva a cabo, en este caso, mediante los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

Los compuestos ligandos de acuerdo con la invención que contienen un enlace peptídico pueden, por ejemplo, prepararse haciendo reaccionar un péptido, que consta de 2 a aproximadamente 30 aminoácidos, con un compuesto afín con las moléculas portadoras, para introducir un compuesto afín con las moléculas portadoras directamente o a través de una molécula del espaciador en el extremo N terminal del péptido.

Los derivados del péptido obtenidos de esta manera, junto con el agente terapéutico y/o agente de diagnóstico o sus derivados con un grupo H₂N o HO, se pueden convertir en los compuestos ligandos correspondientes de acuerdo con la invención en presencia de un agente de condensación como, por ejemplo, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida-meto-p-toluenosulfonato (CMC), el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-trispírolidino-fosfonio (pyBOP) o el hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio y, opcionalmente, con la adición de un compuesto hidroxil tal como, por ejemplo, la N-hidroxisuccinimida, una N-hidroxisuccinimida hidrosoluble tales como, por ejemplo, la sal sódica del ácido N-hidroxisuccinimida-3-sulfónico o el 1-hidroxibenzotriazol, y/o en presencia de una base tales como, por ejemplo, la N-metilmorfolina o la trietilamina:



*opcional

La especificidad del sustrato de las enzimas objetivo, como, por ejemplo, MMP-2, MMP-3, MMP-9, cathepsina B, D, L y H, es bien conocida (Netzel-Arnett y otros. (1993), *Biochemistry* 32, 6427-6432, Shuja, S., Sheahan, K., Murnane, M.J. (1991), *Int. J. Cancer* 49, 341-346, Lah, T.T., Kos, J. (1998), *Biol. Chem.* 379, 125-130).

Por ejemplo, se ha descubierto que los octapéptidos (P₄-P'₄) para MMP-2 y MMP-9 (véase la tabla 1) simulan la secuencia de disociación de la cadena de colágeno, y se ven particularmente disociados, de manera eficaz, por MMP-2 y MMP-9:

TABLA 1

Péptido							
P ₄	P ₃	P ₂	P ₁	P' ₁	P' ₂	P' ₃	P' ₄

Gly-Pro-Leu-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln							
Gly-Pro-Gln-Gly-Ile-Trp-Gly-Gln							
Gly-Pro-Leu-Gly-Met-Trp-Ser-Arg							

(Netzel-Arnett y otros, *Biochemistry* 32, 1993, 6427-6432)

Los péptidos se disocian enzimáticamente, en exclusiva, en el enlace P₁-P'₁.

Se conocen secuencias de hexapéptido específicas de sustrato (P₄-P'₂) para el antígeno específico para la próstata (PSA), es decir, se conocen -His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln, Asn-Ser-Ser-Tyr-Phe-Gln- o -Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-Gly- que se disocian entre el P₁ y el P'₁ mediante el PSA (Yang y otros, *J. Peptide Res.* 54, 444-448, 1999; Denmeade y otros, *Cancer Res.* 57, 4924-4930, 1997; Coombs y otros, *Chemistry & Biology* 5, 475-488, 1998).

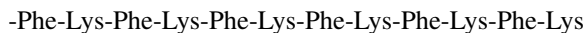
Además, se conocen dipéptidos específicos de sustrato para la cathepsina con la secuencia -Arg-Arg-, -Phe-Lys-, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Phe-Ala-Leu o Ala-Leu-Ala-Leu (Werle, B., Ebert, E., Klein, W., Spiess, E. (1995), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 376, 157-164; Ulrich, B., Spiess, E., Schwartz-Albiez, R., Ebert, W. (1995), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 376, 404-414).

ES 2 269 397 T3

La secuencia peptídica que contiene la zona de disociación del péptido o el punto de ruptura predeterminado relevante para la enzima objetivo puede, también, construirse de manera que la zona de disociación del péptido se repita múltiples veces, como, por ejemplo, mediante:



o

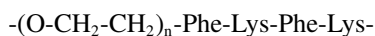


o se puede integrar una secuencia peptídica de repetición que aumente la distancia entre los grupos de enlace de tior y las zonas relevantes de disociación del péptido, como, por ejemplo, mediante:



donde, preferiblemente, $n=2$ a 20, y más preferiblemente $n \leq 12$,

o mediante una unidad de oxietilenglicol como componente hidrosoluble

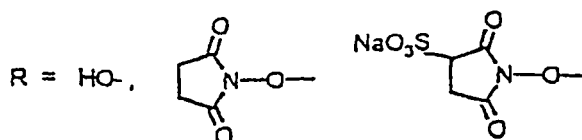
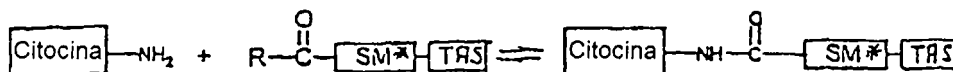


donde, preferiblemente, $n=1$ a 8.

Una característica importante de esta realización del compuesto ligando de acuerdo con la invención es el hecho de que la zona de disociación del péptido relevante para la enzima objetivo respectiva se presenta, al menos una vez, en un oligopéptido que consta de, aproximadamente, de 1 a 30 aminoácidos.

Los oligopéptidos indicados anteriormente son ejemplos representativos del enlace enzimáticamente disociable en los compuestos ligandos de acuerdo con la invención. Las proteasas indicadas anteriormente son ejemplos de enzimas asociadas a enfermedades. La preparación terapéutica se puede utilizar, independientemente, para otras proteasas asociadas a enfermedades.

Los derivados terapéuticos o de diagnóstico de los compuestos ligandos de acuerdo con la invención que contienen una citocina pueden, por ejemplo, prepararse haciendo reaccionar la citocina con una sustancia afín con las moléculas portadoras unida a la molécula del espaciador que contenga un ácido carboxílico o un grupo ácido carboxílico eficazdo:



*opcional

Si la molécula del espaciador tiene un grupo éster de N-hidroxisuccinimida (N-hidroxisuccinimida o la sal sódica del ácido N-hidroxisuccinimida-3-sulfónico), se hace reaccionar directamente con la citocina. La reacción de la citocina con una sustancia afín con las moléculas portadoras unida al espaciador con un grupo ácido carboxílico, para formar los derivados de citocina afines con las moléculas portadoras correspondientes, se realiza en presencia de un agente de condensación tales como, por ejemplo, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o el N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)-carbodiimida-meto-p-tolueno-sulfonato (CMC) y, opcionalmente, mediante la adición de N-hidroxisuccinimida o sal sódica del ácido N-hidroxisuccinimida-3-sulfónico. Las citocinas derivadas de esta manera se purifican, por ejemplo, mediante cromatografía por exclusión molecular. Las conversiones descritas anteriormente son muy conocidas en el estado de la técnica (por ejemplo, véase Bioconjugate Techniques, G.T. Hermanson, Academic Press, 1996).

Las sustancias afines con las moléculas portadoras preferidas en el compuesto ligando de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo compuesto por las ftalocianinas, las cumarinas, los flavonoides, las tetraciclinas, las naftalinas, los ácidos aril- y heteroarilcarboxílicos, los lípidos y los ácidos grasos, por ejemplo los ácidos grasos de cadena larga como los ácidos grasos C_{16} - C_{20} , los tetrapirroles cíclicos o lineales y los compuestos organometálicos de estos como, por ejemplo, las porfirinas y las protoporfirinas (por ejemplo, la bilirrubina y sus derivados, la hematina y sus derivados, los derivados de ácidos aromáticos sustituidos con 2-5 átomos de halógeno (Cl, Br o I) como el ácido

iofenóxico, colorantes orgánicos, como el Azul de Evans y los tintes de bromocresol como el verde de bromocresol y el púrpura de bromocresol, y los compuestos análogos del triptofano y de tiroxina, así tales como los derivados de las clases de compuestos anteriormente indicadas. Además, los colorantes orgánicos usados como sustancias afines con las moléculas portadoras se pueden modificar químicamente o derivarse antes o después del enlace a la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz o a la molécula del espaciador, por lo que, sin embargo, el comportamiento del enlace se conserva respecto al compuesto sin modificar con la molécula portadora. Como ejemplo, un colorante usado como sustancia afín con las moléculas portadoras, por ejemplo un colorante azo, se puede derivar mediante la modificación química anteriormente indicada, por ejemplo, mediante la reducción del grupo azo o mediante el reemplazo del grupo azo por un enlace simple C-C o un enlace doble C=C, de manera que ya no se coloree.

Los ejemplos de sustancias afines con las moléculas portadoras en el compuesto ligando de acuerdo con la invención se seleccionan de los grupos siguientes:

Derivados de naftalina y naftilo tales como, por ejemplo:

ÁCIDO 1,4,5,8-NAFTALENOTETRACARBOXÍLICO, NAFTOL,

1,1'-(1,5-NAFTALENODIIL)BIS(3-CICLOHEXILUREA),

ÁCIDO 4-ACETAMIDO-5-HIDROXI-2,7-NAFTALENO DISULFÓNICO,

ÁCIDO 2-(2-HIDROXI-1-NAFTILMETILENOAMINO) BENZOICO,

9-FLUORENILIDENOAMINO N-(1-NAFTIL)CARBAMATO,

ÁCIDO 2-(N-(1-NAFTIL)CARBAMOIL)CICLOHEXANOCARBOXÍLICO,

1,1'-(1,5-NAFTALENODIIL)BIS(3-(3-PIRIDILMETIL)UREA),

1,1'-(1,5-NAFTALENODIIL)BIS(3-BENCILUREA),

2,2'-OXIBIS(ÁCIDO ACÉTICO (2-HIDROXI-1-NAFTILMETILENO)HIDRACIDA),

ÁCIDO ADÍPICO BIS((1-NAFTILMETILENO)HIDRACIDA),

3-(N-FENILCARBAMOIL)-2-NAFTIL-N-(5-CLORO-2-METOXIFENIL)CARBAMATO,

6-BENZOIL-2-NAFTIL FOSFATO, SAL SÓDICA,

CLORHIDRATO DE L-ARGININA 4 METOXI-BETA-NAFTILAMIDA,

ÁCIDO 1-AMINO-8-NAFTOL-2,4-DISULFÓNICO,

FMOC-D-2-NAFTILALANINA, DICLORHIDRATO DE LIS-ALA 4-METOXI-BETA-NAFTILAMIDA,

ÁCIDO 4-(1,8-DIHIDROXI-3,6-DISULFO-2-NAFTILAZO)-SALICÍLICO,

1,1'-HEXAMETILENOBIS(3-(1-NAFTILMETIL) UREA,

CARBOBENCIOXITRIPTOFANO BETA-NAFTILAMIDA,

3-(N-(2-METOXIFENIL)CARBAMOIL)-2-NAFTIL-N-(5-CLORO-2-METOXIFENIL) CARBAMATO,

ÁCIDO 2-(1-NAFTIL)-2-FENILACÉTICO, 8-[(2-CARBOXIETIL)TIO]-1-NAFTOICO,

ÁCIDO 3-[1-(2-CARBOXIETIL)-2-OXO-1,2-DIHIDROACENAFTILEN-1-IL] PROPANOICO, ÁCIDO 3-[(1-NAFTILAMINO)CARBONIL]BICICLO[2.2.1]-HEPT-5-ENO-2-CARBOXÍLICO,

DIHIDRACIDA DEL ÁCIDO N'',N'''-DI[1-(2-NAFTIL)ETILIDENO] CARBÓNICO,

4-[[4-(2-NAFTIL)-1,3-TIAZOL-2-IL]AMINO]-4-OXOBUTANOICO,

ES 2 269 397 T3

FMOC-L-2-NAFTILALANINA, HIDRATO DE ÁCIDO 1,4,5,8-NAFTALENOTETRACARBOXÍLICO,
BIS (2-NAFTIL) N,N'-(4-METIL-1,3-FENILENO) BISCARBAMATO,

5 ÁCIDO 8-HIDROXI-5-(1-NAFTILAZO)-2-NAFTALENOSULFÓNICO, SAL SÓDICA,
HIDRACIDA N'1,N'3-DI(1-NAFTILMETILIDENO)-2-BUTILPROPANODIOICA,

10 ÁCIDO (+/-)-1,1'-BINAFTIL-2,2'-DICARBOXÍLICO,
(+/-)-2,2'-DIMETOXI-1,1'-BINAFTIL-3,3'-DICARBOXAMIDA,

15 ÁCIDO 1-HIDROXI-4-(1-FENIL-1H-TETRAZOL-5-IL-TIO)-2-NAFTOICO, ÁCIDO 3,3'-DIFENIL-(1,1)BI-
NAFTALENIL-2,2'-DICARBOXÍLICO,

2,6-DIMETOXI-4-OXO-3,5-DIOXA-FOSFA-CICLOHEPTA(2,1-A,3,4-A')DINAFTALEN-4-OL,

20 (2-MEO-F)AMIDA DEL ÁCIDO 4-((BR-4-ME-FENILIMINO)-ME)-3-HO-NAFTALENO-2-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 8-([2-[(METILAMINO)CARBONIL]FENIL]TIO)-1-NAFTOICO,
N-GLUTARIL-L-FENILALANINA-BETA-NAFTILAMIDA,

25 FOSFATO DE 2-AMINOANTRAQUINONILAMIDA DEL ÁCIDO 2-HIDROXI-3-NAFTOICO,

FOSFATO DE 2-AMINOAZOBENZABILIDA DE ÁCIDO 2-HIDROXI-3-NAFTOICO,

30 ÁCIDO 3-(5-(2-CARBOXYETANOSULFONIL)NAFTALENO-1-SULFONIL) PROPIÓNICO,

(2-MEO-F)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-((4-CL-FENILIMINO)-ME)-3-HO-NAFTALENO-2-CARBOXÍLICO,

35 ÁCIDO 4-HIDROXI-7-METOXI-1-(3-METOXI-FENIL)-NAFTALENO-2-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 3,6-DISULFO-NAFTALENO-1,8-DICARBOXÍLICO, L-ALA-ALA-L-FE-ALFA-NAFTILAMIDA,

40 CBZ-L-TH R-L-VAL-BETA-NAFTILAMIDA, CBZ-GLI-L-VAL-BETA-NAFTILAMIDA,

CBZ-ILE-L-ALA-BETA-NAFTILAMIDA, CBZ-L-ALA-THR-BETA-NAFTILAMIDA,

45 4-(BENZOILAMINO)-5-METIL-2,7-NAFTALENODISULFONATO DISÓDICO,

ÁCIDO NAFTALENO-1,4,8-TRICARBOXÍLICO,

ÁCIDO 2-[[2-(1-NAFTIL)ACETIL]AMINO] SUCCÍNICO,

50 ÁCIDO (10-HO-10-PH-4H-8-TIA-7,10A-DIAZA-PENTALENO(1,2-A)NAFTALEN-9-IL) ACÉTICO,
1-(NAFTALENO-2-CARBONIL)-3-NAFTALEN-2-ILUREA,

55 ÁCIDO 1-(3-METOXI-FENIL)-3-(NAFTALENO-1-CARBONIL)TIUREA,(S)-N-(1-(1-NAFTIL)ETIL)SUCCI-
NÁMICO,

HIDROBROMURO DE L-LISIL-L-ALANINA-4-METOXI-BETA-NAFTILAMIDA,

60 ÁCIDO 5-((2-(T-BOC)-GAMMA-GLUTAMILAMINOETIL)AMINO) NAFTALENO-1-SULFÓNICO,

ÁCIDO 8-([2-[(ACETILOXI)METIL]FENIL]TIO)-1-NAFTOICO,

65 ÁCIDO 2-[[[9H-FLUOREN-9-ILMETOXI)CARBONIL]AMINO]-3-(2-NAFTIL) PROPANOICO,
TRICLORHIDRATO DE I-NAFTILACETILESPERMINA,

ES 2 269 397 T3

ÁCIDO 4-[(2-ETOXI-2-OXOETIL)TIO]NAFTALENO-1,8-DICARBOXÍLICO, ÁCIDO FMOC-(R)-3-AMINO-4-(2-NAFTIL)BUTÍRICO, ÁCIDO 2,2'-BIQUINONIL DICARBOXÍLICO;

Derivados de benzofenona tales como, por ejemplo:

ÁCIDO 2,4'-DICARBOXÍLICO DE BENZOFENONA,

ÁCIDO TETRACARBOXÍLICO DE 3,3',4,4'-BENZOFENONA,

ÁCIDO TRICARBOXÍLICO DE 2',3,4-BENZOFENONA,

2,2'-DIHIDROXI-4,4'-DIMETOXI-5-SULFOBENZOFENONA,

4-[N-[2-(ACETAMIDO)ETIL]-N-METILAMINO]-2'-CARBOXI-2-HIDROXIBENZOFENONA;

Derivados de ftalimida y isoftalimida y derivados de ácido ftálico y de ácido isoftálico, tales como, por ejemplo:

SAL MONOSÓDICA DEL ÁCIDO 5-SULFOISOFTÁLICO,

ÁCIDO 2-FENIL-3-FTALIMIDOQUINOLINA-4-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 2-FTALIMIDOGlutárico,

ÁCIDO 2,5-BIS(2-HIDROXIETILAMINO)-TEREFTÁLICO,

ÁCIDO 2- Y/O 4-SULFOTEREFTÁLICO,

ÁCIDO 5-SULFOISOFTÁLICO,

ÁCIDO 2,5-BIS(N-(2,5-XILIL)-CARBAMOIL)-TEREFTÁLICO,

ÁCIDO 4-[(2-CARBOXIFENIL)TIO]-ISOFTÁLICO,

ÁCIDO 4-(4-ACETIL-3-HIDROXI-2-PROPILFENOXI)-ISOFTÁLICO, SAL DE 2,4,6-TRIMETILANILINA,

ÁCIDO 4-(N-(4-METOXIFENIL)-CARBAMOIL)-ISOFTÁLICO,

MONO-((2-CLOROFENIL)FENILMETIL)-ÉSTER DEL ÁCIDO FTÁLICO,

ÁCIDO 4-(4-(3,4-DIMETILFENILSULFANIL)-BENCENOSULFONIL)-FTÁLICO,

ÁCIDO 4-(4-(4-CARBOXIFENOXI)-BENZOIL)-FTÁLICO,

ÁCIDO 4-(4-CLORO-BENZOIL)-FTÁLICO,

ÁCIDO 5-(5-(4-HIDROXIFENIL)-3-FENIL-4,5-DIHIDROPIRAZOL-1-IL)-ISOFTÁLICO,

ÁCIDO 5-(5-(4-DIMETILAMINO-PH)-3-FENIL-4,5-DIHIDRO-PIRAZOL-1-IL)-ISOFTÁLICO,

MONO-(BIFENIL-4-IL-FENILMETIL)-ÉSTER DEL ÁCIDO FTÁLICO, MONO-(1-METIL-2,2-DIFENILETIL)-ÉSTER DEL ÁCIDO FTÁLICO,

ÁCIDO 4,5-BIS-(4-AMINOFENOXI)-FTÁLICO,

ÁCIDO 4,5-DI-(4-METOXIFENOXI)-FTÁLICO;

ES 2 269 397 T3

Derivados de quinolina y de isoquinolina tales como, por ejemplo:

N,N'-BIS(8-QUINOLILOXICARBONIL)-4-METIL-1,3-FENILENODIAMINA, 3,3'-BIS(2-(2-QUINOLIL)VINIL)-AZOBENCENO,

ÁCIDO 8-SULFO-2,4-QUINOLINADICARBOXÍLICO,

ÁCIDO 2-[4-(ACETILAMINO)FENIL]-7-METILQUINOLINA-4-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 3-(1,3-DIOXO-1H,3H-BENZO(DE)ISOQUINOLIN-2-IL)-BENZOICO, 3-METIL-4-(QUINOLIN-2-IL-METILENO)PENT-2-ENODIOATO DE DISODIO,

2-(5-CARBOXI-PENTIL)-3-PH-1-PR-5,6,7,8-TETRAHIDRO-ISOQUINOLINIO,

FENILAMIDA DEL ÁCIDO 1-(1H-INDOL-3-IL)-1H-ISOQUINOLINA-2-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 1-ET-6-F-4-OXO-7-(4-(2-OXO-PR)-PIPERAZIN-1-IL)-2H-QUINOLINA-3-CARBOXÍLICO,

N-ETIL-3-(PIRIDIN-2-IL)-4-(QUINOLIN-4-IL)-PIRAZOL-1-CARBOXAMIDA,

ÁCIDO 2-[4-[(5-CLORO-2-QUINOLIL)OXI]FENILOXI]-PROPANOICO,

N2-[2-[(3-CIANO-4-METIL-2-QUINOLIL)TIO]FENIL]-2-FURAMIDA,

3-(1-[1,1'-BIFENIL]-4-IL-1H-1,2,3,4-TETRAZOL-5-IL)-QUINOLIN-4(1H)-ONA, FMOC-BETA-(2-QUINOLIL)-ALA-OH,

N-BENCIL-2-[(4-METIL-5-QUINOLIN-6-IL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL)TIO]-ACETAMIDA,

FMOC-ALA (3'-QUINOIL)-OH,

ACETAMIDA DE FMOC-(S)-2-TETRAHIDROISOQUINOLINA;

Derivados de antraquinona tales como, por ejemplo:

1,8-BIS(BENZOAMIDO)-ANTRAQUINONA,

ÁCIDO N,N'-1,5-ANTRAQUINONILENO-DIANTRANÍLICO;

Derivados de antraceno tales como, por ejemplo:

ÁCIDO 2-(7-OXO-7H-BENZO(DE)ANTRACEN-3-ILTIO)-ACÉTICO,

ÁCIDO 9,10-DIHIDRO-9,10-DIOXO-2,3-ANTRACENODICARBOXÍLICO,

ÁCIDO 9-HIDROXIIMINO-9,10-DIHIDRO-ANTRACENO-1-CARBOXÍLICO;

Derivados de fenantreno y de fenantrolina tales como, por ejemplo:

ÁCIDO 1,10-FENANTROLINA-2,9-DICARBOXÍLICO,

ÁCIDO 4-P-TOLIL-1,10-FENANTROLINA-2,9-DICARBOXÍLICO,

ÁCIDO 1,2,3,4-TETRAHIDRO-FENANTRENO-1,2-DICARBOXÍLICO,

Derivados de bencilideno tales como, por ejemplo:

BIS((4-ACETAMIDOBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-2'-OXIDIACÉTICO,

ES 2 269 397 T3

N2-(4-O,HIDROXI-3-METOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(FURFURILUREIDO)-ACÉTICO,

(5-BROMO-2-HIDROXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(3-(3,4-DICLOROFENIL)UREIDO)-ACÉTICO,

(3,4-DIMETOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(3-(2-ETOXIFENIL)UREIDO)-ACÉTICO,

(2,3,4-TRIMETOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(3-(4-METOXIFENIL)UREIDO)-ACÉTICO,

(3,4-DDICLOROBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(2-FLUOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(4-METILBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(2-FLUOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(4-METOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(2-FLUOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(4-HIDROXI-3-METOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(2-FLUOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(4-ACETAMIDOBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(2-FLUOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(3,4-DIMETOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(2-FLUOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(2-CLORO-4-(DIMETILAMINO)BENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(2-CLOROBENZOAMIDO)-BENZOICO,

(4-BUTOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(3-(3-CLOROFENIL)UREIDO)-ACÉTICO,

(3,4-DIMETOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(3-(6-METIL-2-PIRIDIL)UREIDO)-ACÉTICO,

(2-HIDROXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(3-(2-ETOXIFENIL)UREIDO)-ACÉTICO,

(4-ACETAMIDOBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-(3-(2-ETOXIFENIL)UREIDO)-ACÉTICO,

N'1-(4-CLOROBENCILIDENO)-3-[5-(2,3-DICLOROFENIL)-2H-1,2,3,4-TETRAAZOL-2-IL],

N'1-BENCILIDENO-2-[3-[(4-METIL-1,3-TIAZOL-2-IL)-METIL]-4-OXO-3,4-DIHIDROFTAL,

2,6-BIS(4-ACETAMIDOBENCILIDENO)-1-CICLOHEXANONA,

(4-HIDROXI-3-METOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO N-BENZOILANTRANÍLICO,

(3-ETOXI-4-HIDROXI-BENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(3-CLOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(4-ETOXI-3-METOXIBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(3-CLOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(2-CLORO-4-(DIMETILAMINO)BENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(3-CLOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

(3,4-DICLOROBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(3-CLOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO,

4-FLUOROBENCIL N-(4-METOXIBENCILIDENO)-[(ANILINOCARBONIL) AMINO]-METANOHIDRAZONO,

ÁCIDO 2-((2-HO-BENCILIDENO)-AMINO)-5-(N'-(2-HO-BENCILIDENO)-GUANIDINO)-PENTANOICO,

ES 2 269 397 T3

ÁCIDO 2,3-BIS-(3-METOXIBENCILIDENO)-SUCCÍNICO,

ÁCIDO 2,3-BIS-(3,4-DIMETOXIBENCILIDENO)-SUCCÍNICO,

5 ÁCIDO 2,3-BIS-(4-CLOROBENCILIDENO)-SUCCÍNICO,

ÁCIDO 2,3-DIBENCILIDENO-SUCCÍNICO,

10 ÁCIDO BENCILIDENO CBZ-NEURAMÍNICO,

ÁCIDO 3-HIDROXI-2-((2-HIDROXIBENCILIDENO)AMINO)-3-FENILPROPIÓNICO,

15 ÁCIDO 3-HO-3-(4((2-HO-BENCILIDENO)-AMINO)-PH)-2-FENILACETILAMINOPROPIÓNICO;

Derivados de difenil y bifenil tales como, por ejemplo:

20 3-CLORO-4-BIFENILILN-(2,5-DIMETOXIFENIL)-CARBAMATO,

ÁCIDO 2'-BENZOIL-2-BIFENILCARBOXÍLICO,

25 ÁCIDO 2'-[(4-FLUOROANILINO)CARBONIL] [1,1'-BIFENIL]-2-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 3-(2,4,6-TRIMETILBENZOIL)-2-BIFENILCARBOXÍLICO,

30 ÁCIDO 2'-BENCILCARBAMOILBIFENIL-2-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 3-CLORO-3'-METILBIFENIL-2,2'-DICARBOXÍLICO,

35 ÁCIDO 2-HO-5-(4'-HO-BIFENIL-4-ILAZO)-BENZOICO,

ÁCIDO 2-[(1,1'-BIFENIL]-4-ILAMINO)CARBONIL]-BENZOICO,

3-(1-[1,1'-BIFENIL]-4-IL-1H-1,2,3,4-TETRAAZOL-5-IL)QUINOLIN-4(1H)-ONA, ÁCIDO 2-[[3-[1,1'-BIFE-
40 NIL]-4-IL-3-OXOPROPILIDENO)AMINO]OXI]-N-(5-YODO-2-PIRIDINIL)-ACÉTICO,

ÁCIDO 4,4'-DI-BOC-DIAMINOBIFENIL-2,2'-DICARBOXÍLICO,

45 ÁCIDO 2,3,2'-BIFENILTRICARBOXÍLICO,

3-CLORO-4-BIFENILILN-(2,5-DIMETOXIFENIL)-CARBAMATO,

4,4'-BIS(3-(3-PIRIDIL)UREIDO)DIFENILMETANO,

50 4,4'-BIS(3-METIL-3-FENILUREIDO)-DIFENILMETANO,

4,4'-METILENOBIS(1,3-DIFENIL-1-ETILUREA),

55 2,2'-CARBOXIDIFENILSULFÓN, ÁCIDO 2,3-DIFENIL-SUCCÍNICO,

1,3-DIFENIL-1-(2-MORFOLINO-1-CICLOPENTEN-1-ILCARBONIL)-UREA,

60 ÁCIDO 2-BENZOILAMINO-3-(DIFENIL-FOSFINOIL)-3-FENIL-ACRÍLICO, ÁCIDO MESO-2,3-DIFENIL-SUCCÍNICO,

4,5-DIFENIL-2,3-DIHIDRO-1H-PIRAZOLO[3,4-C] PIRIDACIN-3-ONA,

65 (1-(4-BROMOFENIL)ETILIDENO)HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-HIDROXI-2,2-DIFENILACÉTICO,

ÁCIDO 2,5-DIFENIL-FURAN-3,4-DICARBOXÍLICO,

ES 2 269 397 T3

1-(2,3-DIFENIL-ACRILÓILO)3-(4-METOXI-FENIL)-TIOUREA, ÁCIDO N1-[2-(1,3-DIFENIL-1H-4-PIRAZO-
LIL)-1-(HIDRACINOCARBONIL)VINIL]-2,4-DICLOROBENZOICO,

N1-[1-[(BENCILAMINO)CARBONIL]-2-(1,3-DIFENIL-1H-PIRAZOL-4-IL)VINIL]BENZOAMIDA,

N2-ACETIL-06-(DIFENILCARBAMOIL)GUANINA;

Derivados de triptofano y de indol tales como, por ejemplo

ÁCIDO 5-BENCILOXIINDOL-3-ACÉTICO,

6-BENZOAMIDO-N-(2-(3-INDOLIL)ETIL)-HEXANOAMIDA, ÁCIDO N-(3-INDOLILACETIL)-DL-ASPÁR-
TICO,

ÁCIDO INDOL-3-ACETIL-L-ASPÁRTICO,

ÁCIDO 4-(3-INDOLILMETILAMINO)-BENZOICO,

2-(2,2-BIS-(1H-INDOL-3-IL)-ETIL)-FENILAMINA,

ÁCIDO 2-((5-BROMO-1,3-DIOXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-ILMETIL)AMINO)-BENZOICO,

ÁCIDO 3-(2-(2-(CARBOXIBENZOILAMINO)ETIL)-5-CLORO-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 3-FENIL-PIRROLO (2,1,5-CD) INDOLIZINA-1,2-DICARBOXÍLICO,

ÁCIDO (R,S)-FMOC-1,3-DIHIDRO-2H-ISOINDOL-CARBOXÍLICO,

FENILAMIDA DEL ÁCIDO 1-(1H-INDOL-3-IL)-1H-ISOQUINOLINA-2-CARBOXÍLICO,

N'-2-[[4-(DIMETILAMINO)FENIL]METILENO]-3-FENIL-1H-INDOL-2-CARBOHIDRÁCIDO,

INDOL-3-ACETIL-DL-TRIPTOFANO,

ÁCIDO 2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHIDRO-2H-ISOINDOL-2-IL)-5-OXO-5-(4-TOLUIDINO)-PENTANOICO,

4-[(2-TERC-BUTIL-(1H)-INDOL-5-IL)AMINO]-1-[(2-CLOROFENIL)CARBONIL]PIPERIDINA,

2-[(2-CLOROBENZOIL)AMINO]-N-[2-(1H-INDOL-3-IL)ETIL]BENZOAMIDA,

ÁCIDO 5-(4-CLOROANILINO)-2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHIDRO-2H-ISOINDOL-2-IL)-5-OXOPENTANOICO,

CARBOBENCILOXI-L-METIONIL-L-TRIPTOFANO,

CARBOBENCILOXI-L-FENILALANIL-L-TRIPTOFANAMIDA,

N-ACETIL-5-BENCILOXI-DL-TRIPTOFANO,

CARBOBENCILOXITRIPTOFANO-BETA-NAFTILAMIDA,

CARBOBENCIL-OXINORVALILTRIPTOFANAMIDA,

L-NORLEUCIL-L-TRIPTOFANO,

CARBOBENCILOXI-L-TRIPTOFIL-L-FENILALANINAMIDA, CARBOBENCILOXI-L-TRIPTOFIL-L-LEU-
CINAMIDA,

ÉSTER METÁLICO DE CARBOBENCILOXI-L-TRIPTOFILGLICILGLICINA,

N-BETA-FMOC-L-BETA-HOMOTRIPTOFANO.

ES 2 269 397 T3

Derivados de indano tales como, por ejemplo:

(5-INDANILMETILENO)HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-SULFOBENZOICO,

ÁCIDO FENILINDANO DICARBOXÍLICO,

(5-INDANILMETILENO)HIDRACIDA DEL ÁCIDO GLUTÁRICO,

(5-INDANILMETILENO)HIDRACIDA DEL ÁCIDO MALÓNICO,

(5-INDANILMETILENO)HIDRACIDA DEL ÁCIDO ADÍPICO,

ÁCIDO 5-(5-INDANILMETILENOAMINO)-SALICÍLICO,

ÁCIDO FMOC-2-AMINOINDANO-2-CARBOXÍLICO;

Derivados del ácido hipúrico como, por ejemplo:

N-ALFA-HIPURIL-L-HISTIDIL-L-LEUCINA,

P-HIDROXIHIPURIL-HIS-LEU-OH,

SAL DE ACETATO DE HIPURIL-HIS-LEU,

HIPURIL-ARG-GLI,

HIDRATO DE HIPURIL-L-HISTIDIL-L-LEUCINA,

HIPURIL-L-HISTIDIL-L-LEUCINA,

HCL ÁCIDO N-ALFA-HIPURIL-L-ARGÍNICO,

HIPURIL-LIS-VAL-OH;

Derivados de imidazol y de bencimidazol tales como, por ejemplo:

ÁCIDO N-(2-(2-PIRIDIL)-5-BENCIMIDAZOLIL))MALEÁMICO,

N-[2-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)FENIL]-N'-(4-METOXIFENIL)TIOUREA,

ÁCIDO 4-[4-(8-METILIMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-2-IL)ANILINO]-4-OXOBUTANOICO, 4-[6-[2-(4-CARBOXIFENIL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL]-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL]BEN,

2-[3-(5-CARBOXI-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)FENIL]-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-CARBOXIL,

(2-BZ-4-BR-F)-AMIDA DEL ÁCIDO 5-(PIPERIDINA-1-CARBONIL)-1H-IMIDAZOL-4-CARBOXÍLICO,

2-FENILTOMETIL-1-(2,4-DICLOROANILINOCARBONILMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL,

3-[6-ETIL-7-HIDROXI-3-(1-METIL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-IL)-4-OXO-4H-CROMEN-2-IL],

1-(3,4-DIMETILFENILAMINOCARBONILMETIL)-2-(2-FENILVINIL)BENCIMIDAZOL,

2-(2-FENILVINIL)-1-(4-TRIFLUOROMETOXIFENILAMINO-CARBONIL-METIL)-BENCIMIDAZOL,

FMOC-L-ALA-4-[5-(2-AMINO)IMIDAZOLILO];

ES 2 269 397 T3

Derivados de quinoxalina tales como, por ejemplo:

ÁCIDO 2-(3-(BENCENOSULFONILCIANOMETIL)QUINOXALIN-2-ILOXI)-BENZOICO;

Derivados de piridina tales como, por ejemplo:

4,4'-BIS(3-(3-PIRIDIL)UREIDO)DIFENILMETANO,

4,4'-METILENOBIS(1-FENIL-3-(3-PIRIDILMETIL)UREA),

1,1'-HEXAMETILENOBIS(3-(3-PIRIDILMETIL)UREA),

4,4'-METILENOBIS(N-(2-PIRIDILOXICARBONIL)ANILINA),

4,4'-METILENOBIS(N-(3-PIRIDILOXICARBONIL)ANILINA),

4,4'-METILENOBIS(1-FENIL-3-(4-PIRIDILMETIL)UREA),

(2-PIRIDILMETILENO)HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(2-FLUOROFENIL)UREIDO)BENZOICO,

ÁCIDO [2-FENIL-2-[2-(4-PIRIDILCARBONIL)HIDRAZONO]-ACÉTICO,

N1-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)FENIL]-N-2-(3-PIRIDILMETIL)-ETANODIAMIDA,

N'-[(ANILINOCARBONIL)OXI]-3-[(PIRIDIN-2-ILSULFONIL)METIL]BENCENO-CARBOXIMIDAMIDA,

N'-[[(2-CLOROPIRIDIN-3-IL)AMINO]CARBONIL]OXI]-3-[(PIRIDIN-2-ILSULFONIL)METILO],

N1-(4-ISOPROPILFENIL)-2-[[4-(3-PIRIDIL)PIRIMIDIN-2-IL]TIO]ACETAMIDA,

ÁCIDO 2-[(2-[4-(4-METILFENIL)TIO]-3-PIRIDIL]CARBONIL)AMINO]-ACÉTICO,

ÁCIDO 2-[(2-[4-(4-CLOROFENOXI)-3-PIRIDIL]CARBONIL)AMINO]ACÉTICO,

ÁCIDO 2-[(2-[4-(4-CLOROFENIL)TIO]-3-PIRIDIL]CARBONIL)AMINO]ACÉTICO,

N-(3-CLOROFENIL)-N'-[6-[(5-CLORO-3-PIRIDIL)OXI]-3-PIRIDIL]UREA,

N-(2,6-DICLOROBENZOIL)-N'-[6-(3-PIRIDILOXI)-3-PIRIDIL]UREA,

ETIL-2-[(5-CLORO-3-PIRIDIL)OXI]-5-[(3,4-DICLOROANILINO)CARBONIL]AMINO]BENZOATO,

N1-(3-PIRIDILMETIL)-2-[(2-CLOROANILINO)CARBOTIOIL]AMINO]BENZOAMIDA,

N-[[6-(4-CLOROFENOXI)-3-PIRIDIL]CARBONIL]-N'-(4-CLOROFENIL)UREA,

N-(2-CLOROFENIL)-N'-[5-(2-FENILET-1-INIL)-3-PIRIDIL]UREA,

4-BENCILAMINO-5-CIANO-6-(4-METOXIFENIL)-2-(4-PIRIDIL)PIRIMIDINA,

N-(2-CLOROFENIL)-N'-[[5-(2-FENILET-1-INIL)-3-PIRIDIL]-CARBONIL]TIOUREA,

N-(4-METOXIFENIL)-N'-[[5-(2-FENILET-1-INIL)-3-PIRIDIL]-CARBONIL]TIOUREA,

FMOC-L-2-PIRIDIL-ALA,

N1-FENIL-3-[2-(6-FLUORO-2-PIRIDIL)HIDRAZONO]-2-HIDROXIIMINOBTANAMIDA,

ÁCIDO 2-[(2-[4-(4-METILFENIL)TIO]-3-PIRIDIL)AMINO]CARBONIL]-CICLOPROPANO-1-CARBOXÍ-LICO,

N'1-[3-(1H-PIRROL-1-IL)-2-PIRIDIL]-3,4-DICLOROBENCENO-1-SULFONOHIDRACIDA,

4-(METILNITROSAMINO)-1-(3-PIRIDIL)-1-BUTANIL-BETA-D-GLUCURONIDA,

ES 2 269 397 T3

4-(2,4-DICLOROFENIL)-5-(2-FENIL-1-DIACENIL)-2-(3-PIRIDIL)-PIRIMIDINA;

Derivados de cumarina tales como, por ejemplo:

CLORHIDRATO DE N-EPSILON-CBZ-L-LISINA 7-AMIDO-4-METILCUMARINA,

7-METOXICUMARINA-4-ACETIL-PRO-LEU, CUMARINA 6, CUMARINA 7, CUMARINA 138, CUMARINA 152, CUMARINA 314, CUMARINA 334, CUMARINA 337, CUMARINA 343;

Derivados de la flavona y del flavonoide como, por ejemplo:

3'-BENCILOXI-5,7-DIHIDROXI-3,4'-DIMETOXIFLAVONA,

FLAVONA-3-DIFOSFATO,

3'-BENCILOXI-5,7-DIHIDROXI-3,4'-DIMETOXIFLAVONA;

Derivados de pirimidina tales como, por ejemplo:

3-[(4-CLORO-6-METILPIRIMIDIN-2-IL)AMINO]-2-[3-[(FENILTIO)-METIL]BENZOIL]ACRILLO,

N-(4-CLOROFENIL)-N'-[3-[(2,5,6-TRICLOROPYRIMIDIN-4-IL)AMINO]-FENIL]-UREA,

2-BENZOILAMINO-3-(2'-4-METILPIRIMIDIL)-AMINOPROPENOLIHIDRACIDA-4-CLOROBENZALDEHÍDO,

2-BENZOILAMINO-3-(2'-(4'-METILPIRIMIDIL)-AMINOPROPENOLIHIDRACIDA-4-BENZALDEHIDEHÍDO,

2-BENZOILAMINO-3-(2'-(4'-METILPIRIMIDIL)-AMINOPROPENOLIHIDRACIDA-4-METILBENZALDEHÍDO,

2-BENZOILAMINO-3-(2'-(4'-METILPIRIMIDIL)-AMINOPROPENOLIHIDRACIDA-4-METOXIBENZALDEHÍDO,

2-BENZOILAMINO-3-(2'-(4'-METILPIRIMIDIL)-AMINOPROPENOLIHIDRAZONA-4-FLUOROBENZA,

3-((4-METILPIRIMIDIL)-2-AMINO)-2-BENZOILAMINO-ACRILLOIL-HIDRACIDA-DIMETILAMINO,

ÁCIDO 4-[[4-[(4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)OXI]FENIL]-AMINO-4-OXO-(2Z)-BUTENOICO,

ÁCIDO 4-[[4-[(4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)TIO]FENIL]AMINO]-4-OXO-(2Z)BUTENOICO,

ÁCIDO (2-AMINO-5-(3-AMINO-4-CLORO-FENIL)-PIRIMIDIN-4-ILSULFANIL)-ACÉTICO,

(2-(5-ET-HO-ME-PIRIMIDINILSULFANIL)-FETILIDENO)HIDRACIDA DEL ÁCIDO 2-HO-BENZOICO,

ÁCIDO (4-(3-(4-MEO-FENIL)-TIOUREIDO)-6-METILPIRIMIDIN-2-ILSULFANIL)-ACÉTICO,

4-(2,4-DICLOROFENIL)-2-FENIL-5-(2-FENIL-1-DIACENIL)-PIRIMIDINA, N-(4-CLOROFENIL)-N'-[(1,3-DIBENCILHEXAHIDROPIRIMIDIN-5-IL)-METIL]-UREA,

N-(2-CLOROBENZOIL)-N'-[(1,3-DIBENCILHEXAHIDROPIRIMIDIN-5-IL)METIL]-UREA,

ÁCIDO FMOC-2-AMINO-4-[(2-AMINO)PIRIMIDINIL]-BUTANOICO,

ÁCIDO 4-OXO-4-[(2-[(5-FENILTENO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)AMINO]-ETIL)AMINO]-BUTANOICO;

ES 2 269 397 T3

Derivados de piperidina tales como, por ejemplo:

N,N'-(METILENODI-4,1-FENILENO)BIS(3-METIL-1-PIPERIDINA-CARBOXAMIDA),

N,N'-(METILENODI-4,1-FENILENO)BIS(4-METIL-1-PIPERIDINA-CARBOXAMIDA),

N-[[1-(3-CLORO-2-CIANOFENIL)-4-PIPERIDIL]CARBONIL]-N'-(2,6-DICLOROFENIL)-UREA,

N4-(1-BENCIL-4-PIPERIDIL)-3-(2,6-DICLOROFENIL)-5-METILISOXAZOL-4-CARBOXAMIDA,

1,4-BIS(2-CARBOXIBENZOIL)PIPERACINA,

(2-BZ-4-BR-F)-AMIDA DEL ÁCIDO 5-(PIPERIDINA-1-CARBONIL)-1H-IMIDAZOL-4-CARBOXÍLICO,

FMOC-4-CARBOXIMETILPIPERACINA,

ÁCIDO 4-FMOC-PIPERACINA-1-ILACÉTICO,

ÁCIDO 2-[[2-(4-METILPIPERACINO)FENIL]METILENO]MALÓNICO,

ÁCIDO 1-BOC-PIPERIDINA-4-FMOC-AMINO-4-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 5-[(4-CLOROBENZOIL)AMINO]-2-(3,5-DIMETILPIPERIDINO)BENZOICO,

4-CLORO-N-[4-[4-(2-METOXIFENIL)PIPERACINO]IBUTIL]-BENZOAMIDA, FMOC-L-ALA[3-(1-N-PIPERACINIL(4-N-BOC))];

Derivados de sarcosina tales como, por ejemplo:

CARBOBENCIOLOXISARCOSIL-L-ALANINA,

CARBOBENCIOLOXIGLICILGLICILSARCOSINA;

Derivados de oxazol, oxadiazol e isooxazol tales como, por ejemplo:

N1-(3-CLOROFENIL)-5-(3-FENILISOXAZOL-5-IL)-1H-PIRAZOL-1-CARBOXAMIDA,

N1-[2-[3-(4-CLOROFENIL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL]FENIL]-3,4-DICLOROBENZOAMIDA,

ÁCIDO 2-([2-[4-(1,3-OXAZOL-5-IL)-ANILINO]-2-OXOETIL]TIO)ACÉTICO,

N-(5-METILISOXAZOL-3-IL)-N'-[(5-FENIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)CARBONIL]UREA,

N'-([[(2-FLUOROBENZOIL)AMINO]CARBONIL]OXI)-N-(5-METILISOXAZOL-3-IL)-IMINOFORMAMIDA,

N-[3-(2-CLOROFENIL)-5-METILISOXAZOL-4-IL]-N'-(3,4-DIMETOXIFENETIL)-UREA,

N4-[2-CLORO-5-(1-HIDROXIIMINOETIL)FENIL]-3-(2-CLOROFENIL)-5-METILISOXAZOL,

2,6-DICLORO-N'-([[(3-(2,6-DICLOROFENIL)-5-METILISOXAZOL-4-IL)AMINO]CARBONIL]);

Derivados de pirazol, triazol y tetrazol tales como, por ejemplo:

ÁCIDO 1-(2,5-DICLORO-4-SULFOFENIL)-5-PIRAZOLONA-3-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO CARBOXIPIRAZOLONA-2,5-DISULFÓNICO,

N-[4-[(4-CLOROFENIL)SULFONIL]-3-METIL-2-TIENIL]-N'-(3-CICLOPROPIL-1H-PIRAZOL,

N1-(1,3,5-TRIMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-2-[(4-CLOROANILINO)CARBONIL]AMINO]-BENZOAMIDA,

ES 2 269 397 T3

N-BENZOIL-N'-[3-CICLOPROPIL-4-[2-(3,4-DICLOROFENIL)DIAC-1-ENIL]-1H-PIRAZOL-5-IL],
1,5,1',5'-TETRAFENIL-1H, 1'H-(3,3')-BIPIRAZOLILO,

5 ÁCIDO 2-[[1-(4-METOXIFENIL)-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL]AMINO]-BENZOICO,

N1-[2-(1,3-DIFENIL-1H-4-PIRAZOLIL)-1-(HIDRACINOCARBONIL)VINIL]-2,4-DICLOROBENZOAMI-
DA,

10 N1-[1-[(BENCILAMINO)CARBONIL]-2-(1,3-DIFENIL-1H-PIRAZOL-4-IL)VINIL]-BENZOAMIDA, ÁCIDO
1-(3-CLOROFENIL)-5-(4-CLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

15 ÁCIDO 5-(4-CLOROFENIL)-1-(2,5-DICLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 5-(2-CLOROFENIL)-1-(2,4-DICLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 5-(2-CLOROFENIL)-1-(3-CLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

20 ÁCIDO 5-(2-CLOROFENIL)-1-(4-CLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 5-(2-CLOROFENIL)-1-(3,4-DICLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

25 N,5-BIS(4-CLOROFENIL)-1-(2,5-DICLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXAMIDA,

ÁCIDO 1-(4-CLOROFENIL)-5-(3,4-DICLOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

30 ÁCIDO 1-(4-CLOROFENIL)-5-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 1-(2,4-DICLOROFENIL)-5-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

35 ÁCIDO 1-(4-METILFENIL)-5-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 1-(4-FLUOROFENIL)-5-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

5-(2-CLOROFENIL)-N-(3,4-D1-METILFENIL)-1-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXAMIDA,

40 ÁCIDO 1-(2-CLOROFENIL)-5-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 1-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)FENIL]-5-FENIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO,

45 1-BENCIL-3-[2-[(1-METIL-5-CARBOXITIOMETOXI)-1,3,4-TRIAZOLIL]]-2-PIRIDONA,

O-(2,4-DICLOROBENCIL)-N-[1-FENIL-1,2,4-TRIAZOL-3-OXIACETIL]-FORMAL-DOXIMA,

50 FMOC-L-TRANSPRO-(4-TETRAZOIL);

Derivados de tiazol y benzotiazol tales como, por ejemplo:

55 1,1'-(4-METIL-1,3-FENILENO)BIS(3-(2-BENZOTIAZOLIL)UREA),

4,4'-METILENOBIS(1-FENIL-3-(2-TIAZOLIL)UREA),

4-CLORO-N'-[[[2-(2,3-DICLOROFENIL)-1,3-TIAZOL-4-IL]AMINO]CARBONIL]OXI]BENCENO,

60 N-FENIL-N-(4-CLOROFENIL)URIDO-3-(2-ETOXICARBONILFENIL)-1-AMINO TIAZOL,

ÁCIDO 2-(2,5-DIHIDROXIFENILTIO)-BENZOTIAZOL-5-SULFÓNICO,

65 CLORURO DE 3-CARBOXIMETIL-2-CARBOXIMETILSULFANIL-BENZOTIAZOL-3-IO,

ÁCIDO 3-[6-(2-CARBOXIETIL)[1,3]TIAZOLO[5',4':4.5]BENZO[D][1,3]TIAZOL-2-IL]-PROPANOICO,

ES 2 269 397 T3

ÁCIDO 2-(2-(4-CLOROFENIL)-4-FENILTIAZOL-5-IL)ACÉTICO,

ÁCIDO N-(2-BENCILSULFANILBENZOTIAZOL-6-IL)-SUCCINÁMICO,

5 ÁCIDO 2-(2-[[2-(1,3-BENZOTIAZOL-2-ILSULFANIL)ACETIL]AMINO]-1,3-TIAZOL-4-IL)-ACÉTICO;

Derivados de triacina tales como, por ejemplo:

10 N1-[4-(BENZOILAMINO)-1-FENIL-6-(FENILIMINO)-1,6-DIHIDRO-1,3,5-TRACIN-2-IL],

DIÁCIDO 2-(3,5-DIOXO-2,3,4,5-TETRAHIDRO-(1,2,4)TRACIN-6-ILAMINO)-VALÉRICO,

15 06-(4-CLOROBENZOIL)-3,5-DIOXO-2-FENIL-4-PROPIL-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1,2,4-TRACINA,

3-[3,5-DI(TERC-BUTIL)]FENIL]-N-(4-METOXI-6-METIL-1,3,5-TRACIN-2-IL)-2,2-DIOXO;

20 Derivados de morfolina tales como, por ejemplo:

4,4'-METILENOBIS(N-(2,6-DIMETILMORFOLINOCARBOXAMIDO)ANILINA), 1,1'-HEXAMETILENO-
BIS(3-(2-MORFOLINOETIL)UREA),

25 1,3-DIFENIL-1-(2-MORFOLINO-1-CICLOPENTEN-1-ILCARBONIL)-UREA,

N-(2-(4-DIMETILAMINOFENIL)-1-(MORFOLINA-4-CARBONIL)VINIL)-NEZOAMIDA,

30 ÁCIDO METIL-5-[[3,5-DICLOROANILINO)CARBONIL]AMINO]-2-MORFOLINO BENZOICO,

FMOC-2-CARBOXIMORFOLINA,

N-(2-MORFOLINOETIL)-4-OXO-4-[(2,3,6,7-TETRAHIDRO-(1H,5H)-BENZO[IL]QUINOLICINA;

35 Derivados de cromeno tales como, por ejemplo:

ÁCIDO 2-([2-OXO-2-[(4-OXO-2-FENIL-4H-CROMEN-3-IL)AMINO]ETIL]TIO)-ACÉTICO,

40 N1-(4-OXO-2-FENIL-4H-CROMEN-3-IL)-2-(ETILSULFONIL)-ACETAMIDA,

ÁCIDO 2-OXO-2-[(4-OXO-2-FENIL-4H-CROMEN-3-IL)AMINO]-ACÉTICO;

45 Derivados de pirrol, dipirrol, tripirrol y tetrapirrol y los compuestos organometálicos de estos, es decir, porfirinas y protoporfirinas tales como, por ejemplo:

3-[1-CIANO-3-(2-FENILHIDRAZONO)PROP-1-ENIL]-1-FENIL-5-(1H-PIRROL-1-IL),

50 N'-([[(2,6-DICLOROBENZOIL)AMINO]CARBONIL]OXI)-N-[2,5-DICLORO-4-(1H-PIRROL-1-IL),

N-[4-(2,4-DICLOROBENZOIL-2-PIRROLIL]-N'-FENILUREA,

55 O-(2,4-DICLOROBENCIL)-N-[4-(2,4-DICLOROBENZOIL)PIRROL-2-CARBONIL] FORMAMIDOXIMA,

ÁCIDO 5-(4-METILFENIL)-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLICINA-6,7-DICARBOXÍLICO, ÁCIDO 5-FENIL-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLICINA-6,7-DICARBOXÍLICO,

60 ÁCIDO 5-(3-CLOROFENIL)-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLICINA-6,7-DICARBOXÍLICO, ÁCIDO 5-(4-CLOROFENIL)-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLICINA-6,7-DICARBOXÍLICO, ÁCIDO 5-(4-FLUOROFENIL)-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLICINA-6,7-DICARBOXÍLICO, ÁCIDO 5-(4-METOXIFENIL)-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLICINA-6,7-DICARBOXÍLICO,

65 ÁCIDO 3-FENIL-PIRROLO(2,1,5-CD)INDOLICINA-1,2-DICARBOXÍLICO,

ES 2 269 397 T3

ÁCIDO 1-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-ET)-2-(2-CARBOXI-ET)-OXOPIRROLIDINA-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO FMOC-4-AMINO-1-BOC-PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO,

5 ÁCIDO 1-[(9H-FLUOREN-9-ILMETOXI)CARBONIL]PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO,

ÁCIDO 1-(TERC-BUTOXICARBONILAMINOETIL)-2-METIL-5-FENILPIRROL-3-CARBOXÍLICO,

10 ÁCIDO 2-N'-FMOC-AMINOMETILPIRROLIDINA-N-ACÉTICO,

ÁCIDO 3-N'-FMOC-AMINOPIRROLIDINA-N-ACÉTICO,

15 ÁCIDO (2S,4RS)-4-FMOC-AMINO-1-BOC-PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO, BILIRRUBINA, HEMATINA;

Derivados tri-, tetra-, penta-sustituídos del ácido etanoico y propanoico tales como, por ejemplo:

20 ÁCIDO N-(2-HIDROXIETIL)-ETILENODIAMINATRIACÉTICO,

ÁCIDO N-(2-HIDROXIETIL)-ETILENODIAMINA-N,N',N'-TRIAACÉTICO,

25 ÁCIDO ETILENOBIS(OXIETILENONITRILO)-TETRAACÉTICO,

ÁCIDO 1,6-DIAMINOHEXANO-N,N,N',N'-TETRAACÉTICO,

30 ÁCIDO N-(2-HIDROXIETIL)ETILENODIAMINATRIACÉTICO, ÁCIDO ETILENODIAMINATETRAACÉTICO,

ÁCIDO 2-OXO-1,1,3,3-CICLOHEXANOTETRAPROPIÓNICO,

35 ÁCIDO N,N,N',N'-1,4-FENILENODIAMINATETRAACÉTICO,

ÁCIDO ETILENGLICOL-BIS(BETA-AMINOETILÉTER)-N,N,N',N'-TETRAACÉTICO,

40 ÁCIDO ETILENGLICOL-BIS(BETA-AMINOETILÉTER)-N,N,N',N'-TETRAACÉTICO,

ÁCIDO DIETILENOTRIAMINAPENTA-ACÉTICO;

45 Derivados de estilbeno tales como, por ejemplo:

2,3,5,4'-TETRAHIDROXIESTILBENO-2-O-BETA-D-GLUCÓSIDO,

50 ÁCIDO 4,4'-DIHIDRACINOESTILBENO-2-2'-DISULFÓNICO,

ÁCIDO 4-ACETAMIDO-4'-ISOTIOCIANATOESTILBENO-2,2'-DISULFÓNICO;

Compuestos aromáticos sustituidos con 2-5 átomos de halógeno (Cl, Br o I) como, por ejemplo: 1-(4-BENZOIL-FENIL)-3-(2,4-DICLOROFENIL)-UREA, N,N'-(4-(ALFA-CIANO-2,4-DICLOROESTIRIL)-1,2-FENILENO)-BISACETAMIDA, 1-(2-BENZOIL-4-CLOROFENIL)-3-(2,5-DICLOROFENIL)-UREA, 1-(4-BENZOILFENIL)-3-(2,5-DICLOROFENIL)-UREA, ÁCIDO 3',4'-DICLOROFTALANÍLICO, 1-(2-BENZOIL-4-CLOROFENIL)-3-(2,6-DICLOROFENIL)-UREA, 1-(2-BENZOIL)-4-CLOROFENIL)-3-(2,3-DICLOROFENIL)-UREA, 1-(2-CARBOXIFENIL)-3-(2,3-DICLOROFENIL)-UREA, 1-(2-CARBOXIFENIL)-3-(3,4-DICLOROFENIL)-UREA, ÁCIDO 2-[(2-CARBOXI-4,6-DICLOROFENIL)TIO]-3,5-DICLOROBENZOICO, ÁCIDO 4-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)ANILINO]-4-OXOBUT-2-ENOICO, ÁCIDO 4-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)ANILINO]-4-OXOBUTANOICO, N-BENZOIL-N'-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)FENIL]TIO-UREA, ÁCIDO 3-[(3,5-DICLOROANILINO)CARBONIL]-PIRACINA-2-CARBOXÍLICO, N1-(4-FLUOROFENIL)-2-[[3,4-DICLOROANILINO)CARBOTIOIL]AMINO]-BENZOAMIDA, N-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)FENIL]-N'-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)-UREA, N-(2-CLORO-6-FLUOROBENZOIL)-N'-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)FENIL]-UREA, N1-[2-[5-(3,4-DICLOROFENIL)-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL]FENIL-3-METILBENZOAMIDA, ÁCIDO ETIL-2-[(5-CLORO-3-PIRIDIL)OXI]-5-[(3,4-DICLOROANILINO)CARBONIL]AMINO]-BENZOICO, N-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)BENZOIL]-N'-(2,4-DIFLUOROFENIL)-UREA, N-[2-(2,4-DICLOROFENOXI)BENZOIL]-N'-(3,5-DICLOROFENIL)-UREA, ÁCI-

DO 3-[(2,5-DICLOROANILINO)CARBOTIOIL]AMINO]-PROPANOICO, N1-(4-[(3,4-DICLOROANILINO)CARBOTIOIL]AMINO)-FENIL-2-HIDROXIBENZOAMIDA, N1-(4-[(2,3-DICLOROANILINO)CARBOTIOIL]AMINO)FENIL-2-HIDROXIBENZOAMIDA, N1-(3-[(3,4-DICLOROANILINO)CARBOTIOIL]AMINO)FENIL-2-HIDROXIBENZOAMIDA, 1-(1-(3,4-3-(3-ISOPR-DICLOROBENCIL))-3-(2-METOXICARBONILFENIL)UREIDO-2-PIRIDONA, 1-(1-(3,4-DICLOROBENCIL))-3-(3-ISOPROXIFENIL)UREIDO-2-PIRIDONA, BIS-(4-METILFENILAMINO)MALONAMIDA-2-(2,4-DICLOROBENCIOLOXIMA)METILENO, (3,4-DICLOROBENCILIDENO)-HIDRACIDA DEL ÁCIDO 4-(3-(3-CLOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO, ÁCIDO 3-(N-(3,4-DICLOROFENIL)CARBAMOIL)-5-NORBORNENO-2-CARBOXÍLICO, 2-CARBOXIMETILTIO-2',4'-DICLORO-2-FENILACETANILIDA, O-(2,4-DICLOROBENCIL)-N-[1-FENIL-1,2,4-TRIAZOL-3-OXIACETIL]-FORMALDOXIMA, ÁCIDO 3,3-DICLORO-2-(4-CLOROBENZOILAMINO)-ACRÍLICO, ÁCIDO 2-[[2-(3,5-DICLOROANILINO)-2-EXOETIL]TIO]-NICOTÍNICO, ÁCIDO 1-[[2-(3-DICLOROANILINO)CARBOTIOIL]AMINO]-ETILFOSFÓNICO, ÁCIDO 2-[[2-(2,4-DICLORO-5-ISOPROPOXIANILINO)-2-EXOETIL]SULFANIL]-ACÉTICO, ÁCIDO 2-[(2-[5-(BENCIOLOXI)-2,4-DICLOROANILINO]-2-EXOETIL]SULFANIL)-ACÉTICO, ÁCIDO 2-[(2-[2,4-DICLORO-5-(2-PROPINILOXI)ANILINO]-2-EXOETIL]SULFANIL)-ACÉTICO, 2,4-DICLORO-N-[3-[(2,4-DICLOROBENZOIL)AMINO]-3-OXOPROPANOIL]BENCENO-CARBOXAMIDA, ÁCIDO FMOC-(R)-3-AMINO-4-(3,4-DICLOROFENIL)-BUTÍRICO, FMOC-2,4-DICLORO-L-FENILALANINA, 1-(2-BENZOIL-4-CLOROFENIL)-3-(2,4,5-TRICLOROFENIL)-UREA, ÁCIDO 3-(3-(2,4,5-TRICLOROFENIL)UREIDO)-BENZOICO, N1-(4-FLUOROFENIL)-2-(BENZOILAMINO)-3,5-DIBROMO-BENZOAMIDA, ÁCIDO 2,3,5-TRIYODOBENZOICO, ÁCIDO IOFENÓXICO;

Colorantes de la clase de los colorantes azo tales como, por ejemplo: ÁCIDO P-FENILAZOMALEANÍLICO, ÁCIDO 2-(2-PIRIDILAZO)-CROMOTRÓPICO, ÁCIDO 2,2'-AZOXIDIBENZOICO, ÁCIDO 4-(1,8-DI-HIDROXI-3,6-DISULFO-2-NAFTILAZO)-SALICÍLICO, ÁCIDO 3-(2-(2,5-DICLOROFENILAZO)-5-(DIETILAMINO)-FENILCARBAMOIL)-PROPIÓNICO, 1-(4-(METILTIO)FENIL)-3-(4-(FENILAZO)FENIL)-UREA, ÁCIDO 2-HO-5-(4'-HO-BIFENIL-4-ILAZO)-BENZOICO, ÁCIDO PIRIDIL-2-AZOCROMOTRÓPICO, SULFONAZO III, CROCEÍNA BRILLANTE MOO (=ROJO ÁCIDO 73), TROPAEOLINA (=NARANJA ÁCIDO 6), AZUL CHICAGO 6B, BURDEOS R, NEGRO ERIOCROMO, ROJO ÁCIDO 151, AMARILLO DISPERSO 7, PONCEAU SS, ÁCIDO DIMETILAMINO-1-NAFTILAZO-4-METOXIBENCENOSULFÓNICO, SUDAN II ROJO ÁCIDO 88, MARRÓN MORDAZ 1, AZUL TRYPAN (=AZUL DIRECTO 14), AZUL DE EVANS, NARANJA ÁCIDO 8, SUDAN IV, MARRÓN MORDAZ 33, AMARILLO DIRECTO 50, HABA (=ÁCIDO 2-(4'-HIDROXIBENCENOAZO)-BENZOICO), ROJO CONGO, ÁCIDO 8-HIDROXI-7-(4-SULFOLNAFTILAZA)-5-QUINOLÍNICO, SULFANILAZOCROMOTROPO, NEGRO NAFTOL, ROJO NITRO, XILIDINA PONCEAU, NARANJA G, AMARILLO MORDAZ 10, BENZO-PURPURINA 4B, NARANJA CROCEÍNA G, AMARILLO METANIL, ROJO DIRECTO 81;

Colorante de la clase de las antraquinonas tales como, por ejemplo: ALIZARIN COMPLEXON (= ÁCIDO N-(3,4-DIHIDROXI-2-ANTRAQUINONILMETILIMINODIACÉTICO), ALIZARINA, AZUL BRILLANTE REMAZOL R, AMARILLO ALIZARINA GG, ROJO ALIZARINA S, AZUL-NEGRO ALIZARINA B, ROJO NUCLEAR RÁPIDO;

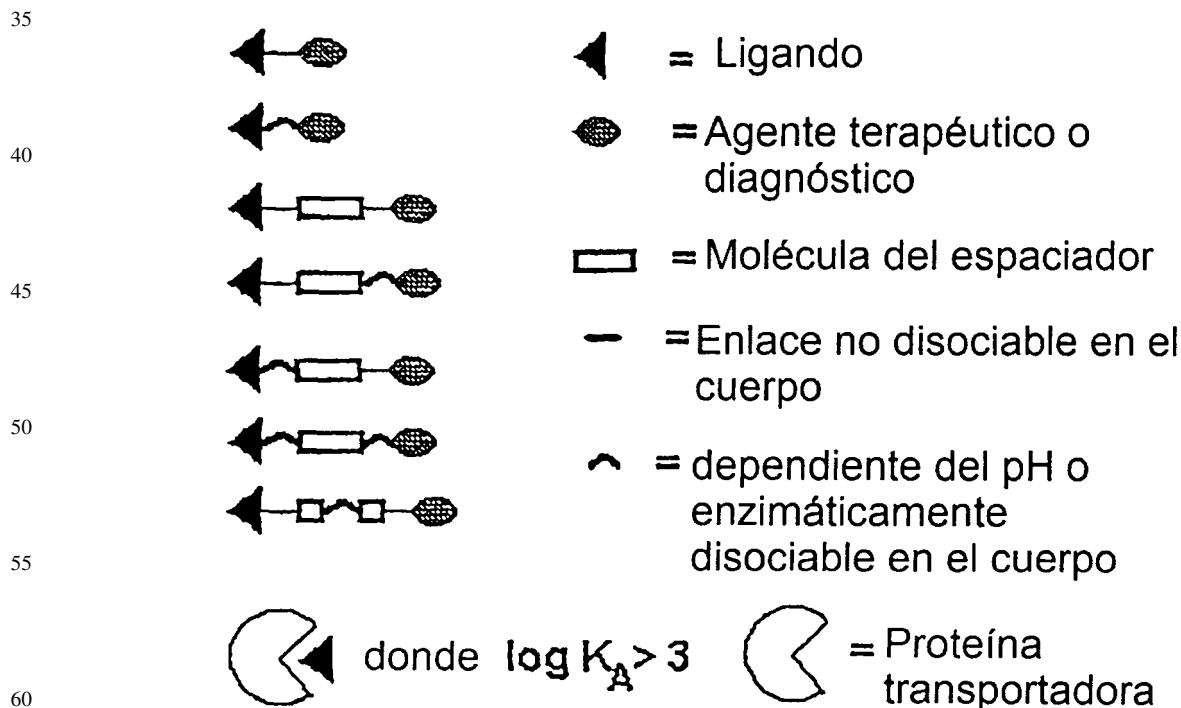
Colorantes de la clase de las ftaleínas y de las sulftaleínas tales como, por ejemplo: VERDE DE BROMOCRESOL, TETRAYODOFENOLFTALEÍNA, TETRABROMOFENOLSULFONEFTALEÍNA, BROMOCRESOL, AZUL DE TIMOL, AZUL DE BROMOTIMOL, ROJO DE CRESOL, AZUL DE YODOFENOL (=TETRAYODOFENOLSULFONEFTALEÍNA), AZUL DE BROMOCOLOROFENOL, AZUL DE TETRABROMOFENOL, ROJO DE BROMOPIROGALOL, AZUL BRILLANTE R250 DE COOMASSIE, ROJO DE CLOROFENOL, AZUL DE XILENOL, VIOLETA ÁCIDO 17;

dipéptidos, tripéptidos, tetrapéptidos, pentapéptidos y hexapéptidos, que pueden estar sustituidos con Z (=benciloxycarbonilo), BOC (N-terc-butoxicarbonilo), FMOC (N-9-fluorenilmetoxycarbonilo), Ac (=acetil) o CBZ (=carbenciloxi) como, por ejemplo: Z-TIR-TIR-OH, Z-VAL-ALA-OH, Z-ILE-ALA-OH, AC-ALA-ALA-ALA-ALA-OH, Z-VAL-FE-OH, Z-MET-FE-OH, DL-LEUCIL-GLICIL-DL-FENILALANINA, Z-PRO-D-LEU-OH, CARBOBENCIOLOXI-L-VALILGLICILGLICINE, Z-LEU-GLI-GLI-OH, Z-ALA-GLI-GLI-OH, Z-ALA-TRP-OH, CARBOBENCIOLOXI-L-METIONIL-L-TRIPTOFANO, CARBOBENCIOLOXI-L-FENILALANIL-L-TRIPTOFANAMIDA, CARBOBENCIOLOXI-L-ISOLEUCIL-L-FENILALANINAMIDA, Z-FE-MET-OH, Z-VAL-MET-OH, Z-LEU-MET-OH, CARBOBENCIOLOXI-L-NORVALIL-L-LEUCINA, H-GLI-LEU-GLI-LEU-OH, Z-ILE-ILE-OH, Z-FE-ILE-OH, Z-NVA-NVA-OH, N-ALFA-Z-L-ARGININA HIDROBROMURO, N-FORMIL-MET-LEU-FE, FMOC-ASN-OH, H-FE-ARG-OH, ARG-ILE, H-FE-TIR-OH, Z-FE-TIR, Z-GLU-TIR-OH, TIR-LEU, H-GLU(TIR)-OH, Z-LEU-ALA-OH, Z-TIR-ALA-OH, Z-FE-ALA-OH, Z-GLI-ALA-OH, Z-GLI-GLI-ALA-OH, H-TIR-FE-OH, FE-FE-FE, Z-GLU-FE-OH, Z-GLI-FE-OH, H-GLU-GLI-FE-OH, Z-LEU-GLI-OH, H-FE-ASP-OH, H-ARG-ASP-OH, Z-GLI-ASP-OH, TIR-GLU, H-ARG-GLU-OH, H-GLU-ASP-OH, GLU-GLU, H-GLU-GLU-GLU-OH, Z-ALA-PRO-OH, Z-FE-PRO-OH, Z-FE-GLI-OH, H-FE-GLI-GLI-OH, TIR-GLI-GLI, Z-GLI-GLI-GLI-OH, Z-THR-FE-OH, Z-TIR-THR-OH, Z-ORN (Z)-OH, Z-HIS-FE-OH, H-PRO-VAL-ASP-OH, PIR-ASN-GLI-OH, Z-TRP-ALA-OH, H-LEU-TRP-LEU-OH, H-MET-TRP-OH, H-GLU-TRP-OH, H-ARG-TRP-OH, H-LIS-TRP-OH, AC-FE-TRP-OH, H-TRP-TRP-OH, H-TRP-SER-OH, TRP-FE, H-TRP-TIR-OH, H-TRP-LEU-OH, H-TRP-GLU-OH, H-ALA-FE-GLI-OH, H-GLI-GLI-MET-OH, H-GLI-GLI-GLU-OH, ARG-LIS, H-LIS-GLU-OH, H-LIS-TIR-GLU-OH, H-LIS-GLU-GLI-OH, H-LIS-LIS-LIS-OH, Z-LEU-LEU-OH, Z-ALA-LEU-OH, Z-TIR-LEU-OH, Z-FE-LEU-OH, Z-GLI-GLI-LEU-OH, H-DL-ALA-DL-LEU-GLI-OH, H-MET-FE-GLI-OH, H-GLU-TIR-GLU-OH, H-MET-ARG-FE-OH, H-

FE-ILE-OH, H-LEU-TRP-MET-OH, N-FORMIL-MET-FE-MET, L-GLN-L-GLN-L-GLN, Z-ARG-OH HCL, H-ARG-ARG-OH ACOH, H-ALA-ARG-OH, Z-GLI-HIS-OH, N-ACETIL-5-BENCILOXI-DL-TRIPTOFANO, Z-GLI-TRP-OH, H-TRP-ILE-OH, LEU-ARG, Z-GLI-TIR-OH, CARBOBENCILOXI-BETA-ALANIL-L-ALANINA, Z-GLI-GLI-SER-OH, MET-LEU-FE, Z-GLI-GLI-FE-OH, CARBOBENCILOXI-BETA-ALANIL-L-FENILALANINA, Z-GLI-GLI-NLE-OH, H-ARG-ASP-OH, Z-ALA-GLU-OH, Z-GLI-GLI-PRO-OH, Z-ILE-GLI-GLI-OH, Z-BETA-ALA-GLI-GLI-OH, H-GLU-LIS-OH, Z-GLI-GLI-MET-OH, Z-GLI-GLI-ILE-OH, N-CBZ-BETA-ALA-BETA-ALA, N-ACETIL-MET-LEU-FE, GLU-VAL-FE, S-DECILGLUTATIÓN, S-PROPILGLUTATIÓN, S-BUTILGLUTATIÓN, S-HEXILGLUTATIÓN, S-OCTILGLUTATIÓN, S-(P-CLOROFENACIL)-GLUTATIÓN, S-(P-AZIDOFENILACIL)-GLUTATIÓN, Z-PRO-LEU-GLI-OH, Z-PRO-LEU-GLI-NH₂, N-FORMIL-MLE-LEU-FE, GLI-FE-ARG, BOC-FE-FE-GLI-OH, H-ASP-GLU-OH, H-TIR-TIR-FE-OH, H-GAMMA-GLU-TRP-OH, ÁCIDO GLUTATIÓN-SULFÓNICO, H-ASP-GLN-OH, H-ARG-GLI-ASP-OH, H-LIS-LIS-OH 2 HCL, ARG-SER-ARG, Z-ALA-PRO-TIR-OH, AC-FE-TIR-OH, H-TIR-TIR-OH, H-ASP-FE-OH, N-CARBOBENZOXIGLICIL-DL-FENILALANINA, H-GLU-TIR-OH, S-ETILGLUTATIÓN, H-ALA-ALA-ALA-ALA-OH, H-ARG-LIS-OH, Z-VAL-LEU-OH, H-ARG-ARG-OH, N-FORMIL-MLE-LEU-FE-OH, H-TIR-GLI-GLI-FE-OH, ALA-GLI-SER-GLU, VAL-GLI-SER-GLU, H-ARG-GLI-ASP-ALA-OH, H-ARG-GLI-ASP-CIS-OH, H-ARG-GLI-ASP-SER-OH, ARG-GLI-GLU-SER, H-ARG-GLI-ASP-VAL-OH, H-GLI-ARG-GLI-ASP-OH, H-LIS-GLI-ASP-SER-OH, AC-ASP-GLU-OH, H-GLI-GLI-TIR-ARG-OH, AC-SER-ASP-LIS-PRO-OH, Z-GLI-GLI-GLI-GLI-GLI-OH, H-ALA-GLI-GLI-GLI-GLI-OH, H-LIS-TIR-LIS-OH, H-D-TIR-TRP-GLI-OH, BOC-ALA-GLI-GLI-OH, GLU-ALA-GLU, LIS-TIR-LIS, SER-ASP-GLI-ARG, AC-TIR-VAL-GLI, BZ-GLI-ALA-PRO, Z-GLI-PRO-LEU, Z-GLI-PRO-LEU GLI, Z-TIR-GLU-OH, H-ALA-ALA-TIR-ALA-ALA-OH, SUC-ALA-ALA-ALA-4M-BETANA[?], SAL DE H-ARG-TRP-OH, SAL DE H-ARG-TIR-OH, H-ASP-ARG-BETA-NA, H-LIS-FE-TIR-OH, Z-PRO-LEU-GLI-NHOH, H-GLI-GLI-ARG-ALA-OH, H-GLI-GLI-GLU-ALA-OH, H-GLI-GLI-GLI-GLI-GLI-OH, GLI-GLI-GLI-GLI-GLI-GLI, H-ILE-ARG-OH, H-LIS-THR-TIR-OH, H-LIS-TIR-SER-OH, H-MET-ARG-OH, FE-GLI-GLI-FE, H-FE-TRP-OH, H-TIR-LIS-OH, H-TIR-TRP-OH, VAL-ALA-ALA-FE, CARBOBENCILOXIALANILMETIONINA, CARBOBENCILOXIGLICILGLICILSARCOSINA, CARBOBENCILOXIISOLEUCILMETIONINA, CARBOBENCILOXIGLICILLEUCILGLICINA-BENCILÉSTER, CARBOBENCILOXITRIPTOFANO-BETA-NAFTILAMIDA, N-BENCILGLICILGLICILFENILALANINA, CARBOBENCILOXINORVALILTRIPTOFANAMIDA, CARBOBENCILOXIFENILALANILGLICILGLICINA-METILÉSTER, GLU-ALA-GLU-ASN, GLI-ARG-GLI-ASP, GLI-PRO-GLI-GLI, H-MET-GLI-MET-MET-OH, N-ACETIL-BETA-ASP-GLU, N-FORMIL-ALA-GLI-SER-GLU, SUC-ALA-ALA-VAL-OH, BOC-ALA-GLI-GLI-GLI-OH, ORN-ORN-ORN, FE-GLI-FE-GLI, PRO-THR-PRO-SER, VAL-GLI-ASP-GLU, VAL-THR-LIS-GLI, AC-MET-ALA-SER-OH, AC-PRO-LEU-GLI-OH, BOC-FE-GLI-OH, Z-TIR-LEU-NH₂, H-VAL-VAL-GLI-OH, AC-D-FE-TIR-OH, Z-HIS-TIR-OH, CARBOBENCILOXI-L-TRIPTOFIL-L-FENILALANINAMIDA, CARBOBENCILOXI-L-TIROSIL-L-ALANINAMIDA, CARBOBENCILOXI-L-SERIL-L-FENILALANINA, CARBOBENCILOXI-L-FENILALANILGLICILGLICINAMIDA, CARBOBENCILOXIGLICILGLICIL-L-TREONINA, H-GLI-GLI-GLI-GLI-ALA-OH, Z-DL-GLU-OH, -Z-HIS-GLI-OH, CARBOBENCILOXI-L-HISTIDILGLICILGLICINA, CARBOBENCILOXI-L-TIROSIL-L-TREONINAMIDA, Z-TRP-GLI-OH, Z-TIR-VAL-OH, CARBOBENCILOXI-L-HISTIDIL-L-TIROSINAMIDA, CARBOBENCILOXI-S-BENCIL-L-CISTEINIL-L-LEUCINAMIDA, N,N'-BIS-(CARBOBENCILOXI)-L-LISILGLICINAMIDA, CARBOBENCILOXI-L-TRIPTOFIL-L-LEUCINAMIDA, Z-TIR-FE-OH, CARBOBENCILOXI-L-ISOLEUCIL-L-TIROSINAMIDA, Z-TRP-FE-OH, CARBOBENCILOXI-L-TRIPTOFILGLICILGLICINA-METILÉSTER, CARBOBENCILOXI-L-SERIL-L-TIROSINA, CARBOBENCILOXI-L-TIROSILGLICINA, Z-GLI-D-TRP-OH, H-TIR-TIR-OH, BOC-D-GLN(XAN)-OH, H-ASP-ASP-ASP-OH, H-ASP-ASP-ASP-ASP-OH, H-ASP-ALA-SER-VAL-OH, H-MET-LEU-FE-OH ACOH, H-D-TIR-GLU-GLI-OH, H-D-TIR-FE-GLI-OH ACOH, H-TIR-THR-OH, H-D-TIR-TRP-GLI-OH ACOH, Z-ALA-TIR(BZL)-OH, Z-GLI-HIS-OH, Z-FE-GLI-GLI-OH, GLICILGLICILGLICILGLICILALANINA, TRH-GLI, VAL-THR-CIS-GLI, H-ARG-GLU-OH, H-GLI-GLI-GLI-GLI-GLI-GLI-OH, H-TRP-FE-OH, H-TIR-GLU-OH, H-ARG-TIR-OH, BOC-GLI-ASP-OH, BOC-FE-GLI-GLI-OH, FMOC-ALA-ALA-OH, FMOC-ALA-GLI-OH, FMOC-ALA-PRO-OH, FMOC-GLI-GLI-OH, FMOC-GLI-FE-OH, FMOC-GLI-PRO-OH, FMOC-GLI-VAL-OH, FOR-VAL-FE-GLI-OH, H-LEU-LEU-GLI-OH, H-LIS-ARG-OH, H-MET-GLI-GLI-OH, H-MET-HIS-OH, H-FE-ARG-OH HBR, H-PRO-VAL-GLI-OH, H-TRP-ASP-OH, H-TIR-GLI-GLI-OH, H-TIR-ILE-OH, H-TIR-LEU-OH, Z-ALA-ARG-OH, Z-ALA-ASP-OH, Z-GLU-LEU-OH, Z-GLU-VAL-OH, Z-GLI-GLU-OH, Z-GLI-GLI-TRP-OH, Z-GLI-GLI-TIR-OH, Z-HIS-ALA-OH, Z-HIS-TRP-OH, Z-ILE-SER-OH, Z-DL-LEU-DL-ALA-OH, Z-LEU-D-ALA-OH, Z-LEU-BETA-ALA-OH, Z-LEU-FE-OH, Z-LEU-PRO-OH, Z-LEU-SER-OH, Z-FE-FE-OH, Z-FE-TRP-OH, Z-FE-VAL-OH, Z-PRO-BETA-ALA-OH, Z-SER-GLI-OH, Z-TRP-LEU-OH, Z-VAL-VAL-OH, AC-LIS(CA)-D-ALA-D-ALA-OH, AC-LIS(CA)-D-ALA-D-LIS-OH, AC-LIS(CA)-D-GLU-D-ALA-OH, H-D-GLU-D-GLU-OH, H-D-FE-D-FE-OH, H-D-VAL-D-VAL-D-VAL-D-VAL-OH, AC-HIS-GLI-HIS-OH, AC-HIS-PRO-FE-OH, AC-HIS-SER-FE-OH, AC-TIR-TIR-OH, BOC-GAMMA-GLU-LIS-OH, BOC-GLI-GLI-GLI-LIS-OH, BOC-FE-GLI-GLI-GLI-OH, FMOC-ILE-PRO-OH, FMOC-NLE-NLE-OH, FMOC-PRO-PRO-OH, FMOC-VAL-PRO-OH, FOR-MET-LEU-GLU-OH, GLUTARIL-GLI-FE-4M-BETA-NA, GLUTARIL-FE-BETA-NA, H-ALA-ALA-ALA-ALA-D-GLU-OH, H-ALA-ALA-ALA-ALA-ALA-GLU-OH, H-ALA-ALA-ALA-TIR-ALA-OH, H-ALA-ALA-PRO-ALA-ALA-OH, H-ALA-ALA-TIR-ALA-OH, H-ARG-GLN-OH, H-ARG-GLI-GLI-OH, H-ARG-ILE-OH, H-ARG-FE-ALA-OH, H-ARG-SER-ARG-OH, H-ASN-GLU-OH, H-ASP-ALA-HIS-LIS-OH, H-ASP-ALA-SER-GLI-GLU-OH, H-ASP-ASN-GLN-OH, H-ASP-TRP-OH, H-CIT-FE-OH, H-D-ARG-FE-OH, H-D-GLU-GLU-OH, -H-D-FE-SER(BZL)-FE-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-GLN-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-GLU-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-LIS-OH, H-GLN-TRP-GLU-OH, H-GLU-GLU-ASP-OH, H-GLU-GLU-BETA-NA, H-GLU-GLU-LEU-OH, H-GLU-HIS-GLI-OH, H-GLU-FE-TIR-OH, H-GLU-PRO-GLU-THR-OH, H-GLU-SER-LEU-FE-OH, H-GLI-GLI-ARG-ANILIDA, H-GLI-GLI-GLI-BETA-ALA-OH, H-GLI-GLI-LIS-ALA-ALA-OH, H-GLI-GLI-TIR-ALA-OH, H-GLI-LEU-BETA-ALA-OH, ÁCIDO H-GLI-LEU-DELTA-AMINOVALÉRICO, H-GLI-LEU-LEU-GLI-OH, H-GLI-LIS-GLI-OH, H-GLI-LIS-HIS-OH, H-HIS-TRP-LIS-OH, H-ILE-ARG-PRO-OH, H-ILE-

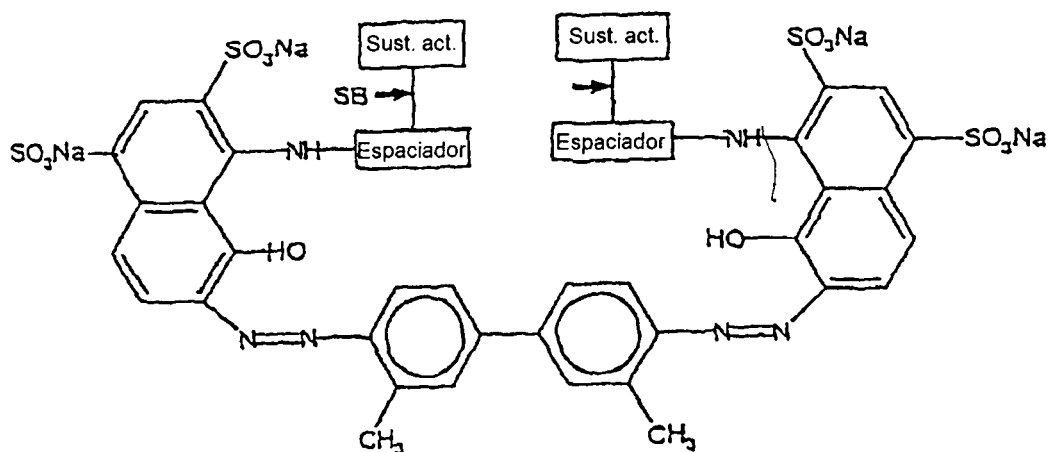
GLN-OH, H-LEU-LEU-VAL-FE-OH, H-LEU-FE-LEU-OH, H-LIS-ALA-FE-GLI-OH, H-LIS-ARG-OH, H-LIS-GLI-GLU-OH, H-LIS-GLI-GLI-LIS-OH, H-LIS-GLI-LIS-OH, H-LIS-LEU-LIS-OH, H-LIS-FE-LIS-OH, H-LIS-PRO-ARG-OH, H-LIS-PRO-ASN-OH, H-LIS-SER-LIS-OH, H-LIS-TIR-THR-OH, H-MET-ASP-GLI-OH, H-MET-GLN-OH, H-MET-LEU-GLI-OH, H-MET-SER-GLI-OH, H-MET-TRP-GLI-OH, H-MET-TIR-LIS-OH, H-ORN-ORN-ORN-OH, H-FE-ARG-ARG-OH, H-FE-GLN-GLI-PRO-OH, H-FE-TRP-NH₂, H-PRO-GLU-THR-OH, H-PRO-HIS-GLU-OH, H-PRO-LEU-GLI-GLI-OH, H-PRO-FE-LIS-OH, H-SER-GLU-GLI-OH, H-SER-TIR-LIS-OH, H-THR-TIR-LIS-OH, H-THR-TIR-SER-LIS-OH, H-TRP-ARG-OH, H-TRP-GLU-TIR-OH, H-TRP-GLI-GLI-TIR-OH, H-TRP-MET-OH, H-TRP-PRO-TIR-OH, H-TIR-ARG-PRO-NH₂, H-TIR-ARG-THR-NH₂, H-TIR-GLN-OH, H-TIR-GLU-TRP-OH, H-TIR-LIS-TRP-OH, H-TIR-TIR-LEU-NH₂, H-TIR-TIR-LEU-OH, H-VAL-ARG-OH, L-BETA-FENIL-LACTIL-GLN-TIR-OH, L-BETA-FENIL-LACTIL-GLI-TIR-OH, L-BETA-FENIL-LACTIL-FE-TIR-OH, Z-ALA-ALA-LIS-OH, Z-ALA-PRO-GLI-OH, Z-ALA-PRO-LEU-OH, Z-ASP-MET-OH, Z-D-ALA-FE-OH, Z-D-GLU-TIR-OH, Z-DL-LEU-GLI-OH, Z-GLU-MET-OH, Z-GLI-ALA-ALA-OH, Z-GLI-GLN-OH, Z-GLI-GLI-GLI-GLI-GLI-OH, Z-GLI-GLI-HIS-OH, Z-GLI-ILE-ALA-OH, Z-GLI-LEU-ALA-OH, Z-GLI-LEU-GLI-OH, Z-GLI-FE-ALA-OH, Z-GLI-PRO-ALA-OH, Z-GLI-PRO-GLI-GLI-OME, Z-HIS-MET-OH, Z-ILE-HIS-OH, Z-LIS (Z)-ALA-OH, Z-LIS (Z)-GLI-OH, Z-LIS-LEU-OH, Z-FE-ASP-OH, Z-FE-GLU-OH, Z-FE-LEU-ALA-OH, Z-TRP-MET-OH, Z-TRP-VAL-OH, Z-TIR-ILE-OH, Z-VAL-GLI-FE-OH, Z-VAL-TRP-OH, GLI-GLI-L-FE-L-MET, L-TRP-TRP, L-TRP-TIR, Z-TIR-GLI-GLI-OH, H-MET-ASP-FE-NH₂, Z-GLI-ARG-OH, Z-ILE-GLU-OH, Z-LEU-D-FE-OH, Z-PIR-HIS-OH, Z-LEU-GLU-OH, L-ARG-FE-ALA, L-ARG-ARG, L-ASP-L-ARG, L-ALA-ALA-ALA-L-PRO-L-ALA-ALA, L-ALA-LEU-ALA-GLI, L-ARG-PRO-PRO, N-ACETIL-D-TRP-D-TRP, N-BENZOIL-L-ARG-FE-ALA, CBZ-DL-FE-GLI-GLI-HIDRACIDA, CBZ-L-ARG-FE, CBZ-L-ALFA-ASP-GLU, CBZ-GLI-GLI-L-ARG, CBZ-L-GLU-TRP, CBZ-D-ALA-L-ALA, CBZ-L-ALA-D-LEU, CBZ-D-LEU-L-ALA, CBZ-L-LEU-D-LEU, CBZ-L-VAL-D-LEU, CBZ-D-VAL-D-LEU, CBZ-L-VAL-D-FE, GLI-ALA-ALA-D-ALA-L-ALA, ALFA-L-GLU-L-TRP-L-GLU, GAMMA-L-GLU-GAMMA-L-GLU-L-ALA, L-LIS-L-TRP OH, L-LEU-TRP-MET, L-LEU-TRP-LEU, L-LIS-TIR-LIS, L-FE-L-ARG, L-PRO-FE-ARG, L-FE-D-FE, L-SER-GLI-ALA-GLI-ALA-GLI, L-TIR-L-MET, L-TRP-GLI-GLI-TIR, D-TRP-D-TRP, L-TIR-TIR, H-THR-ARG-OH, FMOC-FE-GLI-OH, FMOC-D-CIS-HYP-OH, FMOC-D-ALLO-THR-OH, FMOC-ALLO-THR-OH, FMOC-D-ASP-OH, PIR-TRP-GLI-NH₂, H-FE-PRO-ARG-OH, BOC-GLI-GLI-GLI-GLI-OH, Z-FE-GLI-OH, FMOC-ALA-ALA-PRO-OH, BOC-GLI-PRO-GLI-OH.

Por lo tanto, los compuestos ligandos de acuerdo con la invención incluyen, por lo menos, una sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y una sustancia afín con las moléculas portadoras, como, por ejemplo, un ligando afín a la proteína, entre las que se puede encontrar una molécula del espaciador. Así, los compuestos ligandos de acuerdo con la invención presentan las siguientes estructuras generales:

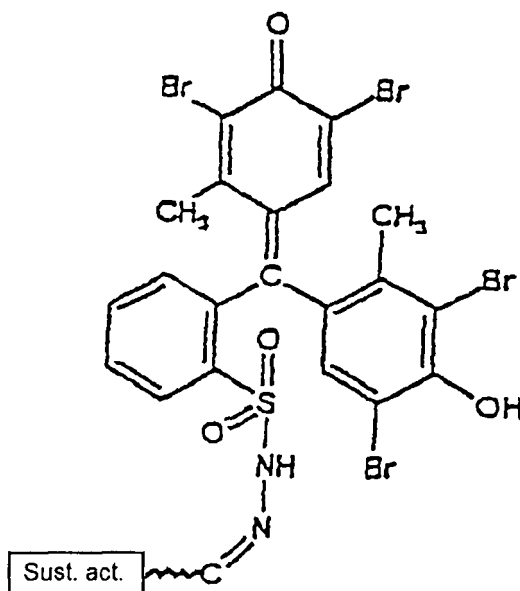


Para el ejemplo del azul de Evans o de bromocresol, que tienen una elevada afinidad con la albúmina, la estructura del sistema del ligando de acuerdo con la invención se representa esquemáticamente como:

SB= punto de ruptura predeterminado, ácido lábil o sustancia eficaz enzimáticamente disociables.



estructura general de un sistema de ligando con azul de Evans



estructura general de un sistema de ligando afín a la proteína con verde de bromocresol

Asombrosamente, proporcionando el compuesto ligando acorde a la invención, las sustancias afines con las moléculas portadoras como, por ejemplo, los ligandos anteriormente indicados de las proteínas de unión que entran en una interacción no covalente fuerte en el flujo sanguíneo, se pueden utilizar terapéutica y/o diagnósticamente mediante sustancias terapéuticamente y/o diagnósticamente activas, enlazables de manera covalente, a tales sustancias afines con las moléculas portadoras. Como tales sistemas de ligandos se enlazan a la molécula portadora, por ejemplo, a una proteína de unión, mediante el ligando afín a la molécula portadora, por ejemplo, un ligando afín a la proteína, los agentes terapéuticos o diagnósticos enlazados al ligando de tal manera, se transportan hasta la zona objetivo, células objetivo o tejido patógeno, como, por ejemplo, un tejido con células malignas. De acuerdo con la invención, un enlace ácido lábil o enzimáticamente disociable entre la sustancia eficaz y el ligando afín a la proteína o el espaciador, asegura que la sustancia eficaz se libere en la zona de acción intracelular o extracelular.

Así, el compuesto ligando de acuerdo con la invención proporciona un concepto Pro-fármaco novedoso y superior, puesto que el compuesto ligando de acuerdo con la invención se transporta hasta la zona de acción mediante la sustancia afín con las moléculas portadoras, que entra en una interacción física fuerte con la molécula portadora, por ejemplo, una proteína sérica tal como la albúmina, y se acumula en dicha zona. El compuesto ligando de acuerdo con la invención también presenta una solubilidad excelente en el medio de la zona de acción. Además, el compuesto ligando de acuerdo con la invención cuenta con la ventaja de que para la preparación del conjugado con la molécula portadora, la molécula portadora no se modifica de manera covalente, puesto que la interacción entre la sustancia afín con las moléculas portadoras y la molécula portadora es de naturaleza física. En la preparación de tales conjugados, por lo tanto, se cancela una gran cantidad de pasos del proceso que, generalmente, son necesarios, lo que da lugar a ahorros considerables de tiempo y material y, así, a la considerable reducción de costes. Esto es así, además, porque el

compuesto ligando no tiene que conectarse a la molécula portadora *ex vivo*, sino que se pueden relacionar en la zona de acción.

Otra realización de la presente invención se relaciona así con un aducto o un conjugado o un complejo de una molécula portadora y del compuesto ligando según lo definido anteriormente.

Las moléculas portadoras preferidas en el aducto de acuerdo con la invención son las definidas anteriormente.

Otra realización de la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de un aducto según lo definido anteriormente, que incluye los pasos:

- (i) preparación del compuesto ligando definido anteriormente y
- (ii) puesta en contacto del compuesto ligando con la molécula portadora.

Para ponerlos en contacto, se recurre, preferiblemente, a la administración oral del compuesto ligando y/o a inyectarlo en un organismo, con mayor preferencia en el flujo sanguíneo. Según lo explicado anteriormente, este planteamiento lo hace posible debido al hecho de que la molécula portadora, por ejemplo la albúmina, no tiene que ser aislada y, por otra parte, se logra un ahorro de material y de tiempo, ya que se evita un paso previo de síntesis fuera del organismo.

Después de la síntesis de la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz, se prepara en un vehículo líquido apropiado una preparación farmacéutica inyectable que contenga la sustancia terapéuticamente o diagnósticamente eficaz. La sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz se encuentra generalmente presente como sustancia sólida o como solución, en donde se pueden agregar los vehículos usuales y/o los excipientes farmacéuticos como, por ejemplo, los polisorbatos, la glucosa, la lactosa, la manosa, la manita, el ácido cítrico, el trometamol, la trietanolamina o el ácido aminoacético. La preparación farmacéutica inyectable se debe preparar de una manera tal que la sustancia terapéuticamente o diagnósticamente no se desactive, disocie, o hidrolize a causa de la disolución en el vehículo líquido inyectable. Además, se debe asegurar que el enlace ácido lábil en la sustancia farmacológicamente eficaz, que, por ejemplo, es un enlace de éster, acetal, cetel, imina, hidrazona, carboxilhidrazona o sulfonilhidrazona, no esté hidrolizado. Generalmente, el valor de pH se encuentra en el intervalo de pH 5,0 a 9,0, preferiblemente de pH 6,0 a pH 8,0.

Los vehículos líquidos usados son tampones aproximadamente isotónicos, por ejemplo tampones de fosfato, acetato o citrato, como, por ejemplo, el fosfato de sodio 0,004 M, el acetato de sodio 0,15 M NaCl-pH 6,0-7,0 ó 0,01 M, 0,15 M NaCl-pH 5,0-6,5. El vehículo líquido usado puede ser también ser una solución isotónica de cloruro de sodio. Los tampones pueden contener vehículos y/o excipientes convencionales para asegurarse de que son isotónicos, como, por ejemplo, polisorbatos, glucosa, lactosa, manosa, manita, ácido cítrico, trometamol, trietanolamina o ácido aminoacético.

La solubilidad de la sustancia terapéuticamente o diagnósticamente eficaz en el vehículo líquido inyectable se puede mejorar mediante disolventes farmacéuticos como, por ejemplo, el etanol, el isopropanol, el 1,2-Propilenglicol, el glicerol, macrogoles, los polietilenglicoles o los óxidos de polietileno, o mediante un solubilizante, por ejemplo, Tween, Cremophor o polivinilpirrolidona. Para este propósito, la sustancia terapéuticamente o diagnósticamente eficaz se disuelve o en el disolvente farmacéutico o en el solubilizante, y luego se diluye con el tampón salino, o un vehículo líquido, que contenga el tampón salino y, por lo menos, se utiliza un disolvente y solubilizante farmacéutico se utiliza para disolver directamente la sustancia farmacológicamente eficaz. La concentración del disolvente y del solubilizante farmacéutico, en este caso, no excede las cantidades especificadas por la Ley de Productos Farmacéuticos.

El proceso de disolver la sustancia terapéuticamente o diagnósticamente eficaz en el vehículo líquido se concluye normalmente en pocos minutos, por lo que se puede proporcionar una preparación farmacéutica inyectable para un paciente junto a este.

En otra realización, el proceso de acuerdo con la invención incluye el paso posterior de preparación de la molécula portadora, y el compuesto ligando se pone en contacto con la molécula portadora *ex vivo*. De esta manera, en caso de necesidad, se puede mejorar la selectividad del compuesto ligando para una molécula portadora, por ejemplo una proteína de unión como la albúmina, o una proteína de unión que se presente en cantidades pequeñas en la sangre, como la transcortina.

Otra realización de la presente invención se relaciona con un producto farmacéutico que contiene un compuesto ligando según lo definido anteriormente y/o un aducto según lo definido anteriormente, y, opcionalmente, al menos un vehículo y/o excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El producto farmacéutico de acuerdo con la invención se puede utilizar preferiblemente para tratar cánceres, enfermedades auto-inmunes y enfermedades inflamatorias agudas o crónicas causadas por virus o microorganismos, como, por ejemplo, bacterias y/u hongos.

Otra realización de la presente invención se relaciona con un kit de diagnóstico que contiene un compuesto ligando según lo definido anteriormente y/o un aducto según lo definido anteriormente. El kit de diagnóstico de acuerdo con la

invención se puede utilizar, preferiblemente, para detectar las enfermedades anteriormente definidas y/o para detectar las moléculas portadoras y/o para determinar su distribución en el cuerpo.

Los sistemas terapéuticos y/o de diagnóstico del ligando descritos anteriormente representan formulaciones de los agentes terapéuticos y/o de diagnóstico que, debido a su afinidad con ciertas moléculas portadoras, alteran y mejoran de manera decisiva el perfil farmacocinético de los agentes terapéuticos o de diagnóstico. Después de que el compuesto ligando se haya puesto en contacto con la molécula portadora respectiva, por ejemplo una proteína de unión tal como la albúmina, dentro de un fluido corporal o incluso en el exterior el cuerpo, se enlaza a la molécula portadora debido a las interacciones físicas, con el fin de estar presente como forma de transporte de modo que el agente terapéutico y/o de diagnóstico contenido en el compuesto ligando llegue hasta la zona de acción y/o se libere de forma dosificada.

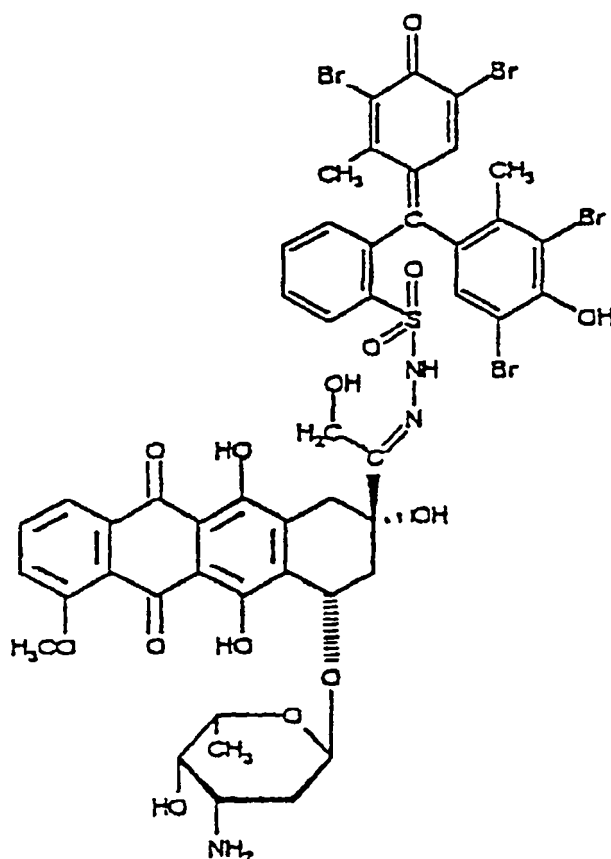
Los ejemplos siguientes explican la presente invención más detalladamente.

Ejemplos

Todos los compuestos fueron caracterizados mediante ^1H y ^{13}C NMR. Se utilizó gel de sílice 60, 0,06 mm-0,1 mm para la cromatografía de columna.

Preparación del compuesto ligando afín con las moléculas portadoras de acuerdo con la invención BC-DOXI

La hidracida del ácido sulfónico de verde de bromocresol se hizo reaccionar con la doxorubicina del agente citoestático para formar el derivado correspondiente de la hidrazona del ácido sulfónico (abreviado como BC-DOXI en lo sucesivo):



En este caso, la hidracida del ácido sulfónico de verde de bromocresol se preparó en dos pasos, según lo explicado a continuación.

1. Reacción de sal sódica de ácido sulfónico de verde de bromocresol con N,N'-díciclohexilcarbodiimida y un exceso décuplo de terc-butylcarbato en tetrahidrofurano (THF) absoluto. El producto fue aislado en gel de sílice.

THF:hexano=3:2.

2. Disociación del grupo de protección BOC con ácido trifluoroacético y precipitación de la hidracida con éter.

35 *Síntesis de la hidracida del ácido sulfónico de verde de bromocresol*

Se disolvieron 4,32 g (mmol) de sal sódica de ácido sulfónico de verde de bromocresol y 7,93 (60 mmol) de terc-butilcarbazato en 50 ml de tetrahidrofurano seco y se mezcló todo con 1,36 g (6,6 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se filtró y se eliminó el disolvente mediante vacío. El residuo aceitoso se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; tetrahidrofurano:hexano=3:2). Después de secarse mediante vacío elevado, se obtuvieron 300 mg de éster de terc-butilcarbazato de ácido sulfónico de verde de bromocresol; valor Rf (tetrahidrofurano:hexano=3:2) =0.35.

Se disolvieron 200 mg de éster de terc-butilcarbazato de ácido sulfónico de verde de bromocresol en 1,0 ml de ácido trifluoroacético y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. El ácido trifluoroacético se eliminó mediante vacío y la preparación se trató con 10 ml de éter seco, de forma que después del filtrado del sólido, y del lavado con n-hexano, se obtuvieron 180 mg de sal de trifluoroacetato de hidracida del ácido sulfónico de verde de bromocresol.

50 *Síntesis de BC-DOX-1*

30 mg (0,05 mmol) de doxorrubicina y 123 mg (0,15 mmol) de sal de trifluoroacetato de hidracida del ácido sulfónico de verde de bromocresol y 10 μ l de ácido trifluoroacético se disolvieron en 10 ml de etanol absoluto y la mezcla se agitó durante 24 horas en la oscuridad a temperatura ambiente. Después, se concentró a ~5 ml al vacío, y el producto se hizo opaco con 50 ml de etilacetato anhidrido y se almacenó a +5°C. El precipitado se obtuvo mediante centrifugado. A continuación se lavó dos veces con 6 ml de etilacetato y, después de secarlo mediante vacío elevado, se obtuvieron 45 mg del producto. Rf=0,16 (fase inversa, 50% CH₃CN/50% K₂HPO₄ pH 7,0, +2 g/l de ácido heptanosulfónico).

60 *Comportamiento del enlace con la albúmina del suero humano*

El ácido sulfónico de verde de bromocresol o el verde de bromocresol presenta constantes de enlace respecto a la albúmina del suero humano (HSA) de $\log K_A \gg 10^7$, e incluso después de la incubación de pocos segundos con HSA (cociente mol de 1:1 para las concentraciones fisiológicas) no se puede aislar mediante cromatografía por exclusión molecular, por ejemplo con Sephadex® G-25, pero, en contraste con la doxorrubicina libre, en elución con HSA.

Además, el verde de bromocresol o el ácido sulfónico de verde de bromocresol no exhibe una elevada afinidad con otras proteínas del plasma. Cuando el ácido sulfónico de verde de bromocresol se incubaba con la transferrina, el

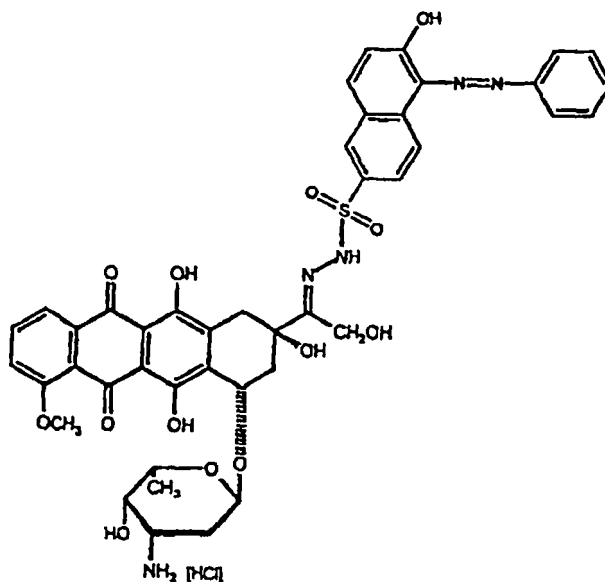
ácido sulfónico de verde del bromocresol se podría recuperar casi totalmente mediante cromatografía por exclusión molecular con Sephadex® G-25.

En los experimentos de la incubación descritos anteriormente, el derivado BC-DOX1 de la hidrazona de ácido sulfónico exhibe un comportamiento similar al del verde de bromocresol o el ácido sulfónico de verde de bromocresol.

Así, el compuesto ligando afín con las moléculas portadoras BC-DOX1 de acuerdo con la invención exhibe una constante de enlace muy elevada respecto a la proteína de unión albúmina del suero humano que, asombrosamente, es varias veces de mayor magnitud que la doxorubicina libre. Así, BC-DOX1, después de ponerse en contacto con HSA o después de la inyección en el flujo sanguíneo, se enlaza con firmeza a esa proteína de la sangre. Puesto que BC-DOX1 presenta, además, un enlace sulfonilhidrazona como enlace ácido lábil entre la sustancia afín con las moléculas portadoras y el agente citostático, en el ambiente ácido del tejido del tumor o en los compartimientos intracelulares ácidos de la célula del tumor, la doxorubicina se libera como sustancia eficaz, de modo que pueda ejercer su efecto terapéutico en esa zona.

Preparación de los derivados de doxorubicina con los ligandos de enlace de albúmina (naranja croceína, hidracida del ácido estárico)

Preparación del derivado de doxorubicina de hidracida del ácido sulfónico de naranja de croceína (DOXO-CROC)



Preparación de cloruro de ácido de naranja croceína G

Se calientan 10 g (28,5 mmol) de naranja de croceína G (sal sódica) y 20 g (96,0 mmol) de pentacloruro de fósforo como polvo sólido durante 45 minutos bajo reflujo a 150°C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se separa en 150 ml de dietiéter seco, se filtra y se precipita con 250 ml de n-hexano seco. La preparación se almacena durante 12 h a -20°C. Luego, se filtra el precipitado y se lava cuatro veces con 60 ml de n-hexano cada vez. Después de que el precipitado se seque mediante vacío elevado, se obtienen 3,2 g en forma de polvo anaranjado. Rf=0,48 (tetrahydrofurano).

Preparación de hidracida del ácido de naranja croceína G

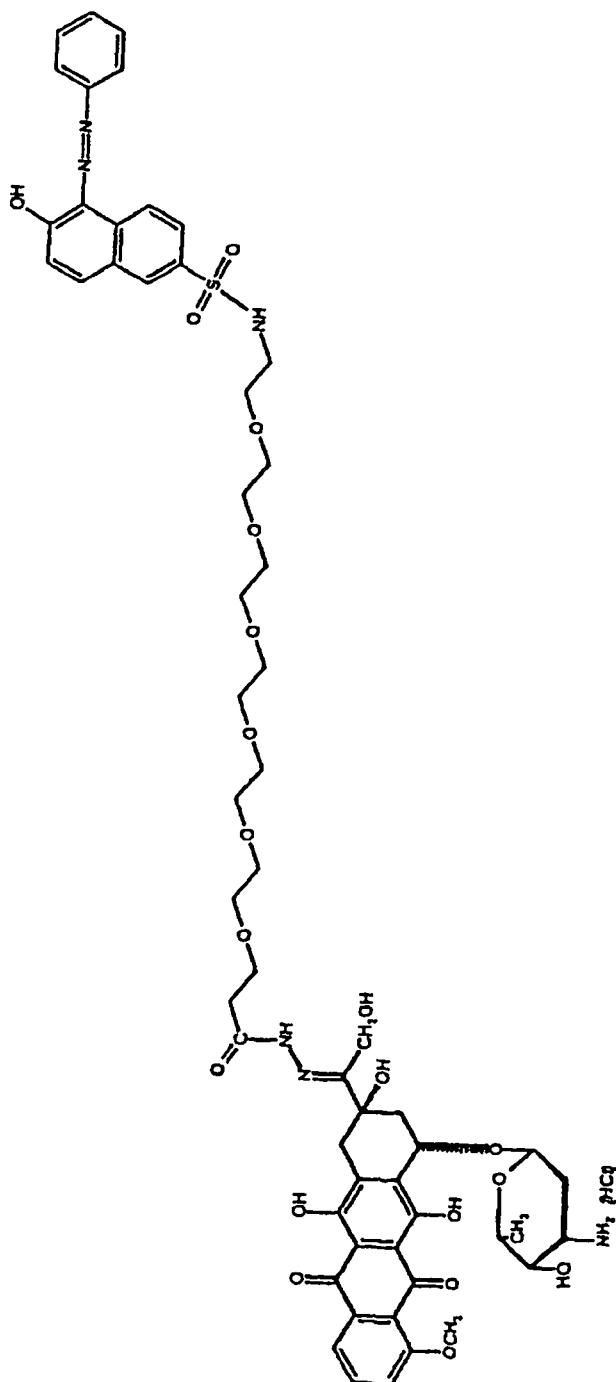
Se disuelven 3,65 g (10,5 mmol) de cloruro de ácido de naranja croceína en 10 ml de tetrahydrofurano seco. Se añaden, en constante agitación, 2,09 g (15,8 mmol) de terc-butylcarbazato, disueltos en 15 ml de tetrahydrofurano seco. Luego, a temperatura ambiente, se añaden 1,46 ml dietiethylamina, disueltos en 5 ml de tetrahydrofurano seco, y se agitan durante 16 horas. Se filtra la preparación y el disolvente se retira mediante vacío. El residuo aceitoso se recoge en 50 ml de etilacetato y se extrae una vez con 100 ml de HCl 0,01 N y dos veces con 75 ml de H₂O cada vez. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se retira mediante vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice; etilacetato:n-hexano=1:2). Después del secado mediante vacío elevado, se obtienen 2,45 g de terc-butylcarbazato de ácido de naranja de croceína en forma de aceite rojizo; Rf=0,5 (etilacetato:n-hexano=1:2).

Se disuelven 2,0 g de terc-butylcarbazato de ácido de naranja de croceína en 4,0 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 30 minutos. El ácido trifluoroacético se retira mediante vacío elevado, de modo que se obtienen 1,9 g de hidracida del ácido de naranja de croceína (sal de trifluoroacetato); Rf=0,25 (etilacetato:n-hexano=1:2).

ES 2 269 397 T3

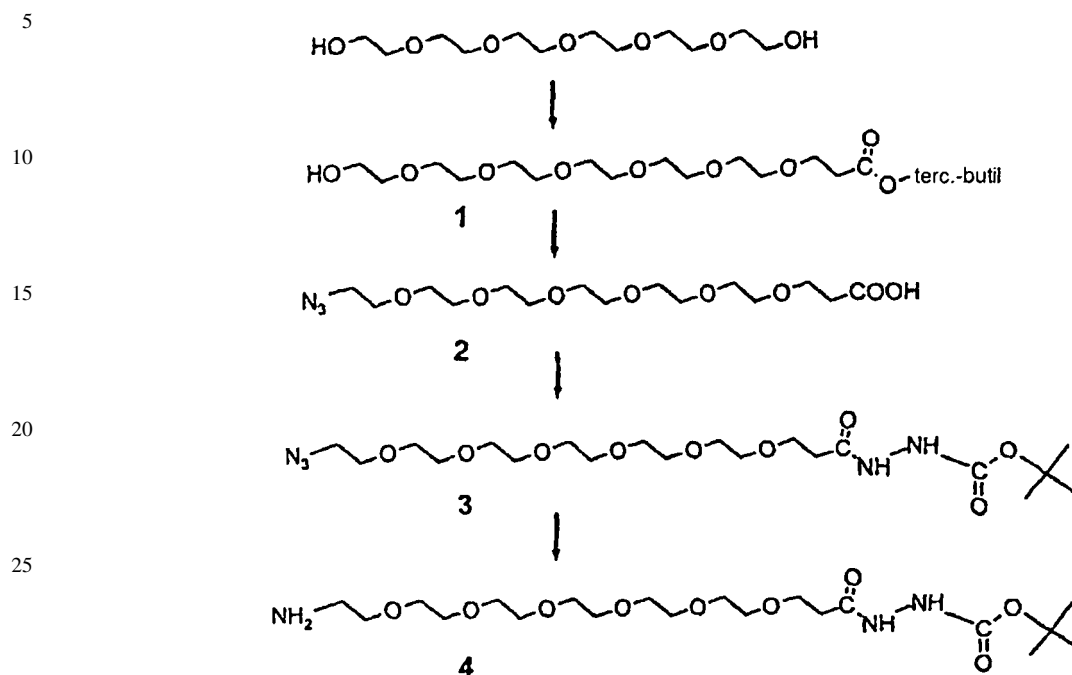
Se disuelven 200 mg (0,35 mmol) de doxorubicina, 790 mg (1,73 mmol) de hidracida del ácido de naranja de croceína (sal de trifluoroacetato) y 60 μ l de ácido trifluoroacético en 40 ml de metanol absoluto y se agita durante una noche en una habitación oscura a temperatura ambiente. Luego, se filtra la mezcla, se retira el disolvente mediante vacío hasta un volumen de 30 ml aproximadamente, y el producto se precipita con 80 ml de acetonitrilo (grado HPLC). La mezcla se almacena durante 12 h a -20°C . Luego, el precipitado se centrifuga y se lava con acetonitrilo hasta que el sobrenadante es incoloro. Por último, se lava una vez con 10 ml de dietiléter y, después de secarse mediante vacío elevado, se obtienen 250 mg de producto. $R_f=0,14$ (fase inversa, el 50% $\text{CH}_3\text{CN}/50\%$ K_2HPO_4 , pH 7,0+2 g/l de ácido heptanosulfónico).

10 *Preparación del derivado de la hidrazona de doxorubicina de naranja de croceína y hexaetilenglicol como espaciador (DOXO-CROC-HEXA)*



Síntesis del espaciador de *t*-butilcarbazato de aminohexaetilenglicol (4)

Ruta de la síntesis:



Síntesis del paso 1 (1)

Se disuelven 51,05 g (175,4 mmol) de hexaetilenglicol en 90 ml de THF absoluto y se mezcla con 211 mg (1,8 mmol) de *tert*-butilato de potasio. Se añaden gota a gota 9,2 ml de *tert*-butiléster del ácido acrílico, disuelto en 15 ml de THF seco, en constante agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos. La preparación se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza, mediante agitación, con 2 ml de HCl 1 N. El disolvente se retira mediante vacío, y el residuo aceitoso se recoge en 50 ml de solución saturada del NaCl y se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, secadas con Na₂SO₄, se filtran y el disolvente se retira mediante vacío. El residuo aceitoso se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice; etilacetato:metanol=4:1). Después de secarse mediante vacío elevado, se obtienen 20,25 g de un aceite amarillento ligero. Rf=0,63 (etilacetato:metanol=4:1)

Síntesis del paso 2 (2)

Se disuelven 20,25 g (49,4 mmol) de 1 en 60 ml de THF absoluto. A esta solución se le añaden 5,73 ml (74,1 mmol) de cloruro de metanosulfonyl seguido de 10,3 ml (74,1 mmol) de trietilamina con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se retira mediante vacío. Después de secarse mediante vacío elevado, se obtienen 26,98 g en forma de aceite parduzco ligero, que se disuelven en 90 ml de acetonitrilo seco y se mezcla con 7,19 g (110,6 mmol) de azida sódica. La mezcla de reacción se agita durante 36 h a reflujo. Se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se elimina al vacío. Después de secarse mediante alto vacío, se obtienen 23,06 g en forma de un aceite parduzco claro, que se disuelven en 30 ml de diclorometano. Se añaden gota a gota 32,5 ml de ácido trifluoroacético con agitación constante a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se agita durante 2 h. El disolvente y el ácido trifluoroacético se evaporan a alto vacío. El residuo aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; etilacetato:metanol=6:1+0,5% de ácido acético). Después de secarse mediante alto vacío, se obtienen 16,1 g en forma de aceite. Rf=0,2 (etilacetato:metanol=6:1+0,5% de ácido acético)

Síntesis del paso 3 (3)

Se disuelven 14,03 g (37,21 mmol) de 2 y 5,41 g de *tert*-butilcarbazato en 420 ml de diclorometano puro y después se añaden gota a gota 6,34 ml de diisopropilcarbodiimida durante un periodo de 2 minutos. La mezcla se agita durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se evapora al vacío. El residuo aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; etilacetato:metanol=12:1). Después de secarse mediante alto vacío, se obtienen 10,2 g en forma de aceite. Rf=0,23 (etilacetato:metanol=8:1).

Síntesis del paso 4 (4)

Se disuelven 10,2 g (20,7 mmol) de 3 en 100 ml de metanol absoluto y se añaden en porciones 1,4 g de paladio al 10% sobre carbono en una atmósfera de nitrógeno. Después se añaden 5,4 g (82,9 mmol) de formiato amónico, disueltos en 60 ml de metanol absoluto, y se agita durante 12 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite y el disolvente se retira al vacío. El residuo aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; metanol+1% trietilamina). Después de secarse a alto vacío, se obtienen 8,53 g en forma de aceite. Rf=0,22 (metanol+1% trietilamina).

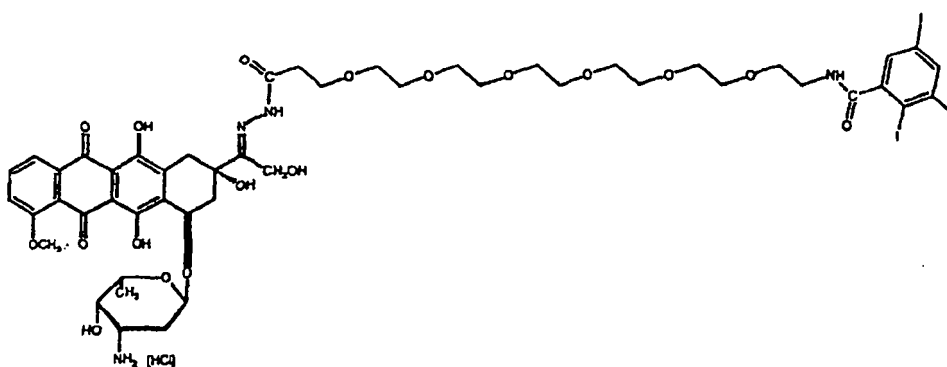
Síntesis del derivado de la hidracida de hexaetilenglicol de naranja de croceína (5)

Se disuelven 120 mg (0,24 mmol) de 4 y 84 mg (0,24 mmol) de cloruro ácido de naranja de croceína en 2 ml de tetrahidrofurano seco y después se mezcla con 68 µl de trietilamina. La mezcla se agita durante otras 2,5 horas. El disolvente se retira al vacío. Después de secarse al vacío, se obtienen 200 mg en forma de aceite amarillo claro, que se mezcla con 400 µl de ácido trifluoroacético y se agita durante 10 minutos. El ácido trifluoroacético se retira al vacío y el residuo aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; etilacetato:metanol=2:1). Después de secarse a alto vacío, se obtienen 137 mg del producto (sal de trifluoroacetato) en forma de un aceite amarillo claro; Rf=0,3 (etilacetato/metanol=2:1).

Síntesis de DOXO-CROC-HEXA

Se disuelven 25 mg (0,04 mmol) de doxorrubicina y 104,5 mg (0,15 mmol) de hidracida de hexaetilenglicol de naranja de croceína (sal de trifluoroacetato) (5) en 5 ml de metanol absoluto y se agita durante 24 horas en la oscuridad a temperatura ambiente. Después, el producto se precipita con 75 ml de etilacetato (grado HPLC) y se centrifuga durante 10 minutos a +4°C. A continuación, se lava dos veces con 10 ml de etilacetato. Después de secarse a alto vacío, se obtienen 35 mg de producto. Rf=0,11 (fase inversa, 50% CH₃CN/50% K₂HPO₄, pH 7,0, +2 g/l de ácido heptanosulfónico).

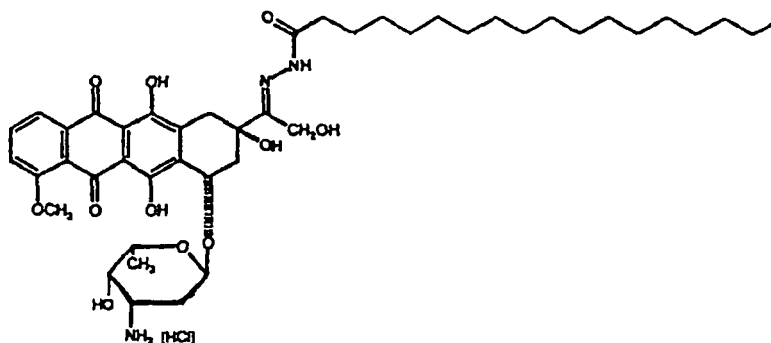
Preparación del derivado de la hidrazona de doxorrubicina de ácido 2,3,5-triyodobenzoico y hexaetilenglicol como espaciador (DOXO-TIB-HEXA)

*Síntesis del derivado de la hidracida de hexaetilenglicol de ácido 2,3,5-triyodobenzoico (6)*

Se disuelven 124 mg (0,26 mmol) de 4, 132,8 mg (0,26 mmol) de ácido 2,3,5-triyodobenzoico y una punta de espátula de dimetilaminopiridina en 3,0 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se enfría hasta los 0 °C y se mezcla con 40 µl de diisopropilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita durante otras 12 horas, protegida de la luz. El disolvente se elimina al vacío. El residuo aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; tetrahidrofurano:hexano=8:1). Después de secarse a alto vacío, se obtienen 195 mg de producto (derivado de terc-butilcarbazonato de hexaetilenglicol de ácido 2,3,5-triyodobenzoico) en forma de aceite amarillo claro; Rf=0,46 (tetrahidrofurano:hexano=8:1). Se disuelven 160 mg de derivado de terc-butilcarbazonato de hexaetilenglicol del ácido 2,3,5-triyodobenzoico en 500 µl de ácido trifluoroacético y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El ácido trifluoroacético se elimina al vacío, para obtener 150 mg de derivado de la hidracida de hexaetilenglicol del ácido 2,3,5-triyodobenzoico en forma de aceite, que se utiliza directamente a continuación.

Síntesis de DOXO-TIB-HEXA

Se disuelven 30 mg (0,06 mmol) de doxorrubicina y 150 mg (0,15 mmol) de hidracida de hexaetilenglicol de ácido triyodobenzoico (sal de trifluoroacetato) en 6 ml de metanol absoluto y se agita durante 24 horas en la oscuridad a temperatura ambiente. Después, el producto se precipita con 60 ml de etilacetato (grado HPLC) y se centrifuga durante 10 minutos a +4°C. A continuación, se lava dos veces con 6 ml de etilacetato y, después de secarse a alto vacío, se obtienen 42 mg de producto. Rf=0,06 (fase inversa, 50% CH₃CN/50% K₂HPO₄ pH 7,0, +2 g/l de ácido heptanosulfónico).

Preparación de derivado de la hidrazona de doxorubicina de hidracina del ácido esteárico (DOXO-SAH)*Preparación de hidracina del ácido esteárico*

Terc-butylcarbazato de ácido esteárico: Se disuelven 6,06 g (20 mmol) de cloruro de ácido esteárico en 10 ml de THF seco, 2,77 ml (20 mmol) de trietilamina y se añaden gota a gota 2,91 g (22 mmol) de terc-butylcarbazato, disuelto en 10 ml de THF, con agitación constante a temperatura ambiente durante 10 minutos, y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se retira al vacío. El residuo aceitoso se recoge en 50 ml de etilacetato y se extrae dos veces con 70 ml de H₂O. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se filtra, y el disolvente se evapora al vacío. El residuo aceitoso se disuelve en 50 ml de etanol caliente y se almacena durante 12 h a +4°C. El precipitado blanco se filtra y se lava dos veces con 30 ml de etanol cada vez. Después del secado a alto vacío, se obtienen 3,6 g de terc-butylcarbazato de ácido esteárico; R_f=0,9 (etilacetato/n-hexano 2/1).

Hidracida del ácido esteárico: Se disuelven 1,8 g (4,52 mmol) de terc-butylcarbazato de ácido esteárico en 3 ml de ácido trifluoroacético, se agita durante 15 minutos y el disolvente se elimina al vacío. La mezcla se trata con 30 ml de éter seco y el precipitado que se forma se filtra y se lava dos veces con 50 ml de dietiléter. Después del secado a alto vacío, se obtienen 1,03 g de hidracida del ácido esteárico; R_f=0,66 (etilacetato/metanol 1/1)

Síntesis de DOXO-SAH

Se disuelven 50 mg (0,09 mmol) de clorhidrato de doxorubicina y 42 mg (0,1 mmol) de trifluoroacetato de hidracida del ácido esteárico en 30 ml de metanol (calidad de HPLC) y se agita durante 18 horas en la oscuridad a temperatura ambiente. Después, el producto se precipita con 40 ml de acetonitrilo (calidad de HPLC). El precipitado se centrifuga durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se lava dos veces con 30 ml de acetonitrilo y una vez con 10 ml de dietiléter y, después del secado a alto vacío, se obtienen 60 mg de producto; R_f=0,15 (fase inversa, 50% CH₃CN/50% 20 mM K₂HPO₄ pH 7,0, +2 g/l de ácido heptanosulfónico).

Comportamiento de enlace con la albúmina del suero humano

Se utiliza un diagrama de Scatchard para determinar las constantes de enlace de la albúmina del suero humano (HSA de la compañía Dessau, Alemania) con pH 7,4 mediante diálisis de equilibrio (dializador de equilibrio de Spectrum, Inc., EE.UU.; membrana de diálisis: PM 10000) para los derivados preparados de doxorubicina, utilizando un enlace hidrazona ácido lábil como el punto de ruptura predeterminado, y para la doxorubicina. Los resultados se recogen en la siguiente tabla 2.

TABLA 2

Sustancia	K _A respecto a HSA
Doxorubicina	2,9 x 10 ³ 2,7 x 10 ³ *
DOXO-CROC	6,4 x 10 ⁶
DOXO-CROC-HEXA	7,2 x 10 ⁷
DOXO-TIB-HEXA	5,5 X 10 ⁵
DOXO-SAH	6,1 x 10 ⁶

*Valores bibliográficos (Demant y otros, Biochemical Pharmacology 55, 27-32, 1998)

Los compuestos ligandos de enlace a la albúmina de doxorubicina presentan constantes de enlace con HSA de 2 a 3 veces mayor que las constantes de enlace de la doxorubicina.

Además, los compuestos ligandos de enlace a la albúmina de doxorubicina, después de tiempos de incubación de unos segundos con HSA o plasma de la sangre (cociente molar 1:1, pH 7,0-7,5), no se pueden aislar mediante cromatografía por exclusión molecular, por ejemplo con Sephadex® G-25, pero, en contraste con la doxorubicina libre, se entra en elusión con HSA.

Además, los compuestos ligandos de enlace a la albúmina de doxorubicina no exhiben una elevada afinidad con otras proteínas del plasma: si se incuban con transferrina, los compuestos ligandos de enlace a la albúmina de doxorubicina se recuperan, casi por completo, mediante cromatografía por exclusión molecular con Sephadex® G-25.

Así, los compuestos ligandos afines con las moléculas portadoras de doxorubicina de acuerdo con la invención, exhiben una constante de enlace muy elevada respecto a la proteína de unión albúmina del suero humano, que, asombrosamente, es varias veces mayor en magnitud que el de la doxorubicina libre. Así, los compuestos ligandos de enlace a la albúmina de doxorubicina, después de entrar en contacto con HSA o después de inyectarse en el flujo sanguíneo, presentan una interacción fuerte con esta proteína de la sangre. Puesto que los compuestos ligandos de enlace a la albúmina de doxorubicina presentan un enlace hidrazona como enlace ácido lábil entre la sustancia afín con las moléculas portadoras y el agente citoestático, en el ambiente ácido del tejido del tumor o en los compartimientos intracelulares ácidos de la célula del tumor, la doxorubicina se puede liberar como la sustancia eficaz de manera que pueda ejercer su efecto terapéutico en esa zona.

El efecto antitumoral de DOXO-CROC se estudió en un modelo xenográfico del melanoma (MV-3). Los datos se recogen en la siguiente tabla 3:

TABLA 3

Sustancia	Número del ratón	Esquema de terapia	Mortalidad	T/C óptimo (%)*
NaCl	8	3x (día 10, 17, 24)	-	
DOXO-CROC	8	3 x 16 mg/kg i.p. Tween (día 10, 17, 24)	-	37

* Relación de tamaño del tumor en el grupo tratado comparado con el grupo de control

El tratamiento con DOXO-CROC fue tolerado muy bien: la disminución del peso corporal durante el tratamiento con DOXO-CROC fue solamente del -3%; el crecimiento de los tumores subcutáneos se pudo inhibir en, aproximadamente, más del 60% en comparación con el control.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto ligando de unión a moléculas portadoras que incluye, por lo menos, una sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y, por lo menos, una sustancia afín con las moléculas portadoras que presenta una constante de asociación K_A respecto a una molécula transportadora mayor que 10^3 M^{-1} mediante un enlace no covalente, donde la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras se puede escindir de una manera dependiente del pH y/o es enzimáticamente dentro del cuerpo, y donde la molécula transportadora es una proteína que se selecciona del grupo de las proteínas séricas.

2. El compuesto ligando de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la sustancia afín con las moléculas portadoras están unidas entre sí mediante una molécula del espaciador.

3. El compuesto ligando de acuerdo con la reivindicación 2, donde la molécula del espaciador y/o la conexión entre la sustancia terapéuticamente y/o diagnósticamente eficaz y la molécula del espaciador y/o la conexión entre la sustancia afín con las moléculas portadoras y la molécula del espaciador se puede escindir de una forma dependiente del pH y/o enzimáticamente dentro del cuerpo.

4. El compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3, donde la conexión y/o la molécula del espaciador contiene, por lo menos, un enlace peptídico.

5. El compuesto ligando de acuerdo con la reivindicación 4, donde el enlace peptídico está situado dentro de una secuencia peptídica que contiene, por lo menos, una secuencia de división de una proteasa.

6. El compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 5, donde la conexión y/o la molécula del espaciador contiene, por lo menos, un enlace ácido lábil.

7. El compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6, donde la proteína sérica es la albúmina.

8. El compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 7, donde la sustancia terapéuticamente eficaz es un agente citoestático, una citocina, un inmuno-inhibidor, un antirreumático, un anti-flogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente viroestático o un agente antimicótico.

9. El compuesto ligando de acuerdo con la reivindicación 8, donde el agente citoestático se selecciona del grupo consistente en antraciclínas, N-nitrosoureas, agentes alquilantes, antagonistas de purinas o de pirimidinas, antagonistas del ácido fólico, taxanos, camptotecinas, derivados de la podofilotoxina, alcaloides de la Vinca, caliqueamicinas, maitansinoides, epítolas o compuestos complejos de platino (II) en la configuración cis.

10. El compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 7, donde la sustancia de diagnósticamente eficaz contiene uno o más radionúclidos, ligandos con uno o más radionúclidos, uno o más emisores de positrones, uno o más agentes de contraste de RMN, uno o más compuestos fluorescentes o uno o más agentes de contraste en la región próxima a IR.

11. El compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 10, donde la molécula del espaciador incluye un radical alquilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado con 1 a 20 átomos de carbono, que se pueden sustituir parcialmente por átomos de oxígeno o de nitrógeno, respectivamente y/o, por lo menos, un radical arilo sustituido o no sustituido.

12. El compuesto ligando según las reivindicaciones 1 a la 11, donde la sustancia afín con las moléculas portadoras se selecciona del grupo de las ftalocianinas, cumarinas, flavonoides, tetraciclínas, naftalinas, ácidos aril- y heteroarilcarboxílicos, ácidos grasos de cadena larga, pirroles, dipirroles y tripirroles, tetrapirroles cíclicos y lineales y sus compuestos organometálicos, derivados de ácidos aromáticos de 2 a 5 veces sustituidos con átomos de halógeno (Cl, Br o I), colorantes orgánicos, benzofenonas, ftalimidas e isoftalimidas, ácidos isoftálicos y ftálicos, quinolinas, isoquinolinas, antraquinonas, antracenos, fenantrenos, fenantrolinas, bencilidenos, difenilos y bifenilos, indoles, indanos, ácidos hipúricos, imidazoles, bencimidazoles, quinoxalinas, piridinas, pirimidinas, piperidinas, sarcosinas, oxazoles, oxadiazoles, isoxazoles, pirazoles, triazoles y tetrazoles, benzotriazoles, triazinas, morfolinas, cromenos, ácidos etanoicos y pentanoicos tri-, tetra-, y penta-sustituidos, estilbenos y compuestos análogos del triptofano y de la tiroxina y sus derivados, así como dipéptidos, tripéptidos, tetrapéptidos, pentapéptidos, y hexapéptidos.

13. Un aducto de la molécula portadora como se define en las reivindicaciones 1 a 7 y el compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 12.

14. Un medicamento que contiene el compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 12 y/o el aducto de acuerdo con la reivindicación 13 y, opcionalmente, por lo menos, un vehículo y/o un agente auxiliar y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

ES 2 269 397 T3

15. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 14 para el tratamiento de cánceres, enfermedades auto-inmunes, enfermedades inflamatorias agudas o crónicas y enfermedades causadas por virus y/o microorganismos.

5 16. Un kit de diagnóstico que contiene el compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 12 y/o el aducto de acuerdo con la reivindicación 13.

10 17. El kit de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 16 para la detección de cánceres, enfermedades auto-inmunes, enfermedades inflamatorias agudas o crónicas y enfermedades causadas por virus y/o microorganismos, y/o para la detección de la molécula portadora y/o su distribución en el cuerpo.

18. Un método para preparar el aducto de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende los pasos de:

(i) preparación del compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 12 y

15 (ii) puesta en contacto del compuesto ligando con la molécula portadora *ex vivo*.

20 19. Utilización del compuesto ligando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 12 para fabricar un medicamento para el tratamiento de cánceres, enfermedades auto-inmunes, enfermedades inflamatorias agudas o crónicas y enfermedades causadas por virus y/o microorganismos, mediante administración oral y/o inyección en el flujo sanguíneo de un organismo.

25

30

35

40

45

50

55

60

65