

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de julio de 2014 (03.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/102434 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61L 27/00 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2013/070927

(22) Fecha de presentación internacional:
26 de diciembre de 2013 (26.12.2013)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
12382535.8
26 de diciembre de 2012 (26.12.2012) EP

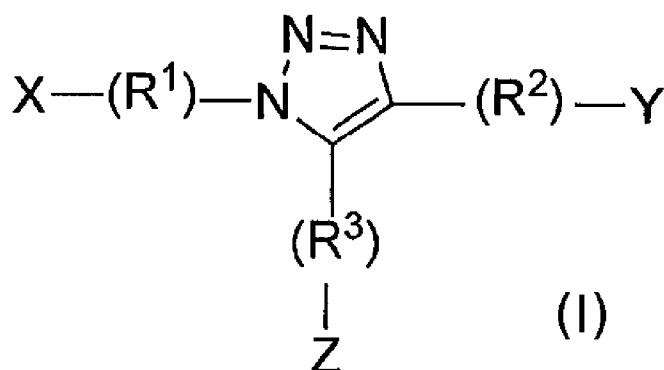
(71) Solicitantes: UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO/EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA [ES/ES]; Parque Tecnológico, Edif. 202, E-48170 Zamudio (Vizcaya) (ES). FUNDACION TECNALIA RESEARCH & INNOVATION [ES/ES]; Parque Tecnológico de San Sebastián - Mikeletegi Pasalekua, 2, E-20009 Donostia-san Sebastian, (Guipuzcoa) (ES). CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA EN RED EN BIOINGENIERIA, BIOMATERIALES Y NANOMEDICINA [ES/ES]; C/ Poeta Mariano Esquilor, s/n, Edificio I + D, bloque 5, planta 1, E-50018 Zaragoza (ES).

(72) Inventores: AIZPURUA IPARRAGUIRRE, Jesús, María; Parque Tecnológico, Edif. 202, E-48170 Zamudio (Vizcaya) (ES). SAGARTZAZU AIZPURUA, Maialen; Parque Tecnológico, Edif. 202, E-48170 Zamudio (Vizcaya) (ES). BRACERAS IZAGUIRRE, Iñigo; Parque Tecnológico de San Sebastián - Mikeletegi Pasalekua, 2, E-20009 Donostia-San Sebastian, (Guipuzcoa) (ES). AZPIROZ DORRONSORO, Francisco, Javier; Parque Tecnológico de San Sebastián - Mikeletegi Pasalekua, 2, E-20009 Donostia-san Sebastian, (Guipuzcoa) (ES). OYARBIDE VICUÑA, Joseba; C/ Poeta Mariano Esquilor, s/n - Edificio I + D, bloque 5, planta 1, E-50018 Zaragoza (ES). FERNANDEZ OYON,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: A 1,4,5-TRISUBSTITUTED1,2,3-TRIAZOLE MIMETIC OF RGD AND/OR OGP10-14, PROCESS TO OBTAIN IT AND USES THEREOF

(54) Título : MIMÉTICO DE 1,2,3-TRIAZOL 1,4,5-TRISUSTITUIDO DE RGD Y/U OGP₁₀₋₁₄, PROCEDIMIENTO PARA OBTENERLO Y USOS DEL MISMO



(57) Abstract: The present invention relates to nonpeptide compounds of formula (I), containing a central 1,4,5- trisubstituted 1,2,3-triazole core and a reactive appendage appropriate to form covalent "click" bonds on the surface of materials functionalized with reactive groups including: azide, terminal alkyne, cyclooctalkyne, thiol, maleimide or thiolacid groups. These compounds are nonpeptide mimetics of RGD (Arg-Gly- Asp) and/or OGP₁₀₋₁₄ (Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly), osteogenic peptides. Also, the present invention relates to a process for the preparation of the compounds containing a 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazole core. These compounds are particularly useful for medical devices, in particular implants and tissue engineering and cell culture matrices.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]

WO 2014/102434 A1



Xavier; Parque Tecnológico, Edif. 202, E-48170 Zamudio (Vizcaya) (ES).

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(74) **Mandatario:** CARPINTERO LOPEZ, Mario; Herrero & Asociados, S.L., C/ Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(81) **Estados designados** (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(84) **Estados designados** (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

La presente invención se refiere a compuestos no peptídicos de fórmula (I) que contienen un núcleo central de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido y un apéndice reactivo apropiado para formar enlaces covalentes "click" en la superficie de materiales funcionalizados con grupos reactivos incluyendo: grupos azida, alquino terminal, ciclooctalquino, tiol, maleimida o tioácido. Estos compuestos son miméticos no peptídicos de RGD (Arg-Gly-Asp) y/o OGP₁₀₋₁₄ (Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly), péptidos osteogénicos. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos que contienen un núcleo de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido. Estos compuestos son particularmente útiles para dispositivos médicos, en particular implantes y matrices de cultivo celular e ingeniería de tejidos.

UN COMPUESTO 1,2,3-TRIAZOL 1,4,5-TRISUSTITUIDO, PROCEDIMIENTO
PARA OBTENERLO Y USOS DEL MISMO

DESCRIPCIÓN

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que contienen un núcleo central de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido y un apéndice reactivo apropiado para formar enlaces covalentes “click” en la superficie de materiales funcionalizados con grupos reactivos incluyendo: grupos azida, alquino terminal, ciclooctalquino, tiol, maleimida o tioácido y a un procedimiento para la preparación de dichos compuestos que contienen un núcleo de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido. Estos compuestos son miméticos no peptídicos de RGD (Arg-Gly-Asp) y/o OGP₁₀₋₁₄ (Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly), compuestos osteogénicos.

15

Estos compuestos son particularmente útiles para dispositivos médicos, incluyendo implantes endoóseos, o armazón de ingeniería de tejidos o matriz de cultivo celular, adecuados para el reemplazo o la regeneración de órganos humanos y animales.

20

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Algunos péptidos cortos naturales que se encuentran en la matriz extracelular (MEC) o en el suero son útiles para potenciar la adhesión, viabilidad y proliferación de células de osteoblastos.

25

RGD se encuentra en varias proteínas de la MEC, incluyendo vitronectina, fibronectina y osteopontina. El interés tecnológico en análogos del tripéptido RGD en aplicaciones relacionadas con la osteogénesis proviene de su capacidad para regular la señalización fuera-dentro de la MEC con receptores de integrina en células de osteoblastos (Kantlehner M *et al.* ChemBioChem 2000 1: 107-114 “Surface coating with cyclic RGD peptides stimulates osteoblast adhesion and proliferation as well as bone formation”). El uso de análogos de RGD puede ser beneficioso para regular la remodelación ósea promoviendo el reclutamiento, la unión y la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos, tal como se demuestra por ejemplo en la terapia de osteoporosis (Chen, W. *et al.* en Biotechnol. Lett. 2005 27:

30

41-48 "Bone loss induced by ovariectomy in rats is prevented by gene transfer of parathyroid hormone or an Arg-Gly-Asp-containing peptide").

El péptido de crecimiento osteogénico (OGP) es un péptido de factor de crecimiento de 14 meros corto que se produce de manera natural que se encuentra en el suero. Como péptido soluble, OGP regula la proliferación, diferenciación y mineralización de la matriz en células de linaje osteoblástico. Estudios han demostrado sensibilidad de células de linaje osteoblástico a cambios en las concentraciones exógenas de OGP. También se ha mostrado en la técnica que sólo el pentasegmento OGP₁₀₋₁₄ (Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly) es esencial para la actividad osteogénica de OGP (Chen, Y.-Ch. *et al.* J. Med. Chem. 2002 45: 1624-1632 "Bioactive pseudopeptidic analogues and cyclosteroisomers of osteogenic growth peptide C-terminal pentapeptide, OGP₁₀₋₁₄").

Se ha mostrado que la unión de análogos del péptido RGD a la superficie del hueso o implantes endoóseos es beneficiosa para mejorar la adhesión de células de osteoblastos (véase por ejemplo Kessler H *et al.* Biomaterials 2003 24: 4385-4415 "RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond"; véase también: Biltresse S. *et al.* Biomaterials 2005 26: 4576-4587 "Cell adhesive PET membranes by surface grafting of RGD peptidomimetics"). Por otro lado, se ha comprobado "*in vitro*" la eficacia del OGP inmovilizado para aumentar las densidades de células de osteoblastos y acelerar su tasa de proliferación en materiales teñidos con OGP (Moore, N. M. *et al.* Biomaterials 2010 31: 1604-1611 "The use of immobilized osteogenic growth peptide on gradient substrates synthesized via click chemistry to enhance MC3T3-E1 osteoblast proliferation").

Los péptidos naturales RGD y OGP, sus análogos cíclicos pseudopéptidos o sus sustitutos amídicos son sensibles a padecer una rápida desactivación por escisión proteolítica "*in vivo*", conduciendo a concentraciones séricas disminuidas en aplicaciones sistémicas o superficies inactivas cuando se injertan en biomateriales. Varios análogos de RGD conocidos en la técnica pueden superar parcialmente esta desventaja, incluyendo algunos compuestos de 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos (véase Trabocchi, A. *et al.* J. Med. Chem. 2010, 53: 7119-7128 "Click-Chemistry-derived triazol ligands of Arginine-Glycine-Aspartate (RGD) integrins with a broad capacity to inhibit adhesion cells and both *in vitro* and *in vivo* angiogenesis" y Ni, M. H. *et al.* Lett. Drug Design & Discovery 2011, 8: 401-405 "Novel RGD peptidomimetics embedding 1,2,3-triazol as central scaffold; synthesis y $\alpha v\beta 3$

integrin affinity”). A la inversa, se conocen también en la técnica algunos miméticos de OGP pseudopéptidos (véase Bab, I. *et al*/ documento WO9732594A1 “Synthetic peptides and pseudopeptides having osteogenic activity and pharmaceutical compositions containing the same”).

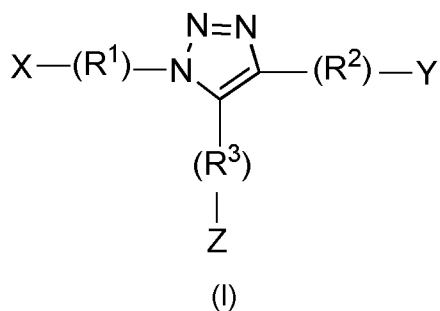
Sin embargo, ninguno de estos miméticos no peptídicos de RGD u OGP10-14 son sensibles a realizaciones que pueden proporcionar unión “click” adicional a la superficie de los biomateriales.

Por tanto, a partir de lo que se conoce en la técnica, se deduce que el desarrollo de un material mimético no peptídico de RGD u OGP10-14 que pueda unirse a la superficie de biomateriales es todavía de gran interés.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los inventores han desarrollado compuestos miméticos de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de RGD y/u OGP₁₀₋₁₄ que permiten realizar en una única operación química la unión “click” sobre la superficie de un material. Los peptidomiméticos unidos de este modo son estables y no padecen reacciones de degradación en condiciones fisiológicas.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de fórmula (I):



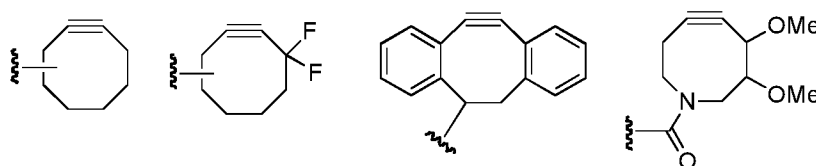
en la que:

R¹ es un birradical seleccionado del grupo constituido por alquileo C₁₋₂₀; en el que 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos –CH₂– se reemplazan opcionalmente por grupos seleccionados de –O–, –S–, –C(O)O–, –C(O)NH–, –C(O)N(alquil C₁₋₄)–, –NHC(O)NH–, –NHC(O)O–;

R² es un birradical seleccionado independientemente del grupo constituido por: alquileo C₁₋₆; en el que 0, 1, 2 ó 3 grupos –CH₂– se reemplazan opcionalmente por grupos seleccionados de –O– y –S–; sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, fenilo, arilo C₆₋₁₀; y

R^3 es un birradical seleccionado del grupo constituido por: alquileo C_{1-6} ; que contiene opcionalmente uno o más enlaces $-C=C-$; que contiene opcionalmente enlaces $-C\equiv C-$; en el que 0, 1, 2 ó 3 grupos $-CH_2-$ se reemplazan opcionalmente por grupos seleccionados de $-O-$ y $-S-$; sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , fenilo, $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-O$ (alquilo C_{1-4}), $-S$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2Ph$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4})₂; y

X es un grupo seleccionado del grupo constituido por: azida, N-maleimida, cicloaducto de N-maleimido-furano, tiol, tioácido, sulfonilazida, etinilo, yodoetinilo y un grupo ciclooctinilo activado representado por las fórmulas:



Y es un grupo seleccionado del grupo constituido por: $-NHC(=NH)NH_2$, C_6H_4-OH

Z es un grupo seleccionado del grupo constituido por: $-CO_2H$, Ph

y

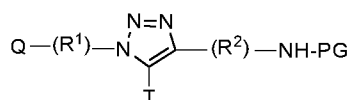
cuando Y es $-NHC(=NH)NH_2$, Z es $-CO_2H$ y cuando Y es C_6H_4-OH , Z es Ph.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos tal como se definieron anteriormente en el que Z es $-CO_2H$ e Y es $-NHC(=NH)NH_2$, que comprende:

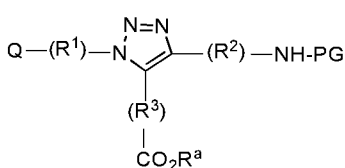
a) hacer reaccionar una azida de fórmula $Q-(R^1)-N_3$ (II) con un alquino de fórmula $T-C\equiv C-(R^2)-NH-PG$ (grupo protector) (III) para obtener un triazol de fórmula (IV);

b) hacer reaccionar un triazol de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula $S-(R^3)-CO_2R^a$ (V) o un alqueno de fórmula $H_2C=CH-CO_2R^a$ (VI), para proporcionar un compuesto de fórmula (VII);

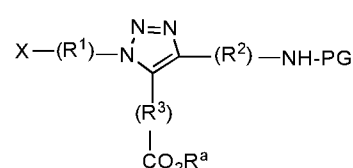
c) reemplazar el grupo Q en los compuestos de fórmula (VII) por un grupo X para obtener un compuesto de fórmula VIII; y d) eliminar el grupo protector (PG) en compuestos de fórmula (VIII) y e) hacer reaccionar las aminas intermedias con $H_2NC(=NH)SO_3H$.



(IV)



(VII)



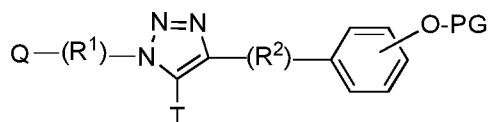
(VIII)

en las que:

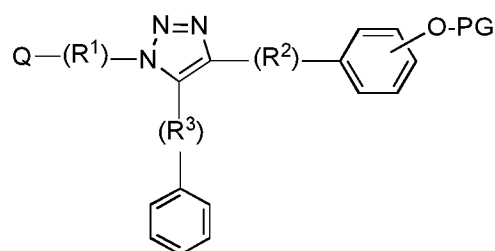
R^1 , R^2 , R^3 y X son tal como se definieron anteriormente; R^a es H, metilo, etilo, terc-butilo o bencilo; T es H o I; Q es HO, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, 2-nitrobencenosulfoniloxilo, 4-nitrobencenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, Cl, Br o I; PG es H, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo o benciloxicarbonilo; S en la etapa b) es $B(OH)_2$, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, 2-nitrobencenosulfoniloxilo, 4-nitrobencenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, Cl, Br o I.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar el compuesto tal como se definió anteriormente en el que Y es C_6H_4-OH y Z es Ph, que comprende:

- hacer reaccionar una azida de fórmula $Q-(R^1)-N_3$ (II) con un alquino de fórmula $T-C\equiv C-(R^2)-(C_6H_4OH)-PG$ (IX) para obtener un triazol de fórmula (X),
- hacer reaccionar un triazol de fórmula (X) con un compuesto de fórmula $S-(R^3)-Ph$ (XI), para proporcionar un compuesto de fórmula (XII),
- reemplazar el grupo Q en los compuestos de fórmula (XII) por un grupo X, y
- eliminar el grupo protector PG.



(X)



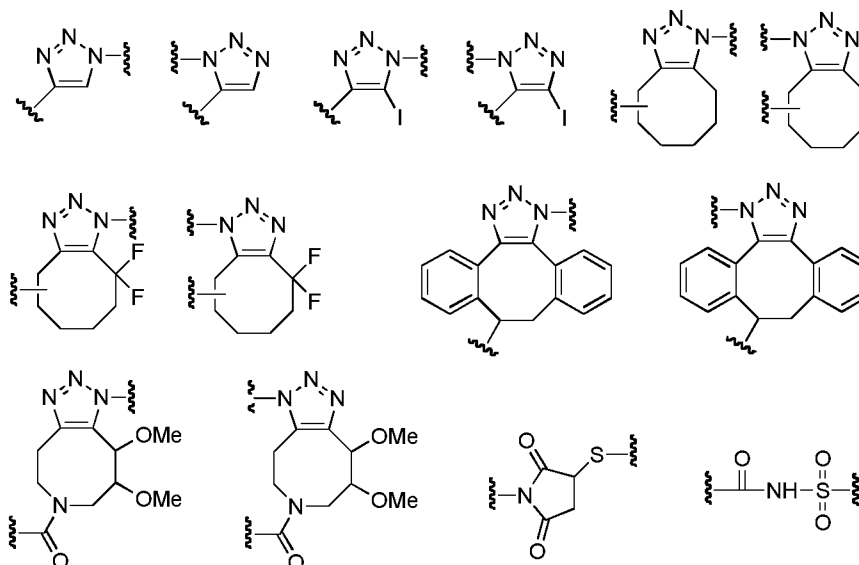
(XII)

en las que:

R^1 , R^2 , R^3 y X son tal como se definieron anteriormente; T es H o I; Q es HO, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, 2-nitrobencenosulfoniloxilo, 4-nitrobencenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, Cl, Br o I; PG es H, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo o benciloxicarbonilo; S en la etapa b) es $B(OH)_2$; PG es $Si(i-Pr)_3$.

El grupo X de apéndice del compuesto es útil para unirse a diferentes materiales cuando su superficie se funcionaliza con grupos reactivos tales como azida, sulfonilazida, alquino terminal, yodoalquino terminal, cicloalquino, N-maleimida, cicloaducto de N-maleimida-furano, tiol o tioácido. Como resultado de

tales reacciones, se forma un aducto de material-W-peptidomimético que contiene al menos uno de tales grupos W:



Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un material con la superficie químicamente modificada en el que el grupo X del 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido según el compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de fórmula (I) tal como se definió anteriormente se reemplaza por un grupo W tal como se definió anteriormente.

Los compuestos de la invención son miméticos de RGD y/o OGP₁₀₋₁₄. Entre ellos, el tripéptido (Arg-Gly-Asp) y el pentapéptido OGP₁₀₋₁₄ (Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly) tienen interés potencial para tecnologías de diagnóstico e ingeniería de tejidos *in vitro*, o para mejorar las propiedades osteogénicas de los implantes en terapia humana y animal *in vivo*.

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un dispositivo médico, hecho del material descrito anteriormente. Puede ser preferentemente un implante endoóseo o armazón de ingeniería de tejidos o matrices de cultivo celular.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el espectro de espectroscopia fotoelectrónica de rayos-X (con tres ampliificaciones de los espectros de los picos de C1s, N1s y O1s, figuras 2-4) para una muestra de PEEK compacto modificada en la superficie con una mezcla de miméticos de RGD y OGP, tal como se describe en el ejemplo 18.

La figura 2 muestra una ampliación del espectro del pico de C1s de la figura 1.

La figura 3 muestra una ampliación del espectro del pico de N1s de la figura 1.

La figura 4 muestra una ampliación del espectro del pico de O1s de la figura 1.

5 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Tal como se mencionó anteriormente, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” incluye sustituyentes hidrocarbonados tanto ramificados como de cadena lineal saturados. Preferiblemente, grupos alquilo C₁₋₂₀, más preferiblemente grupos alquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquileo” incluye cadenas ramificadas y cadenas lineales saturadas hidrocarbonadas birradicales que se unen simultáneamente a dos fragmentos moleculares o grupos funcionales. Preferiblemente, grupos alquileo C₁₋₂₀, más preferiblemente grupos alquileo C₁₋₆. Los grupos alquileo particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, metileno, etileno, propileno y butileno.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros.

25 En una realización preferida R¹, se selecciona del grupo constituido por -(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂-; en el que r es un número entre 0 y 8, R² se selecciona del grupo constituido por -CH₂OCH₂CH₂- o -CH₂OCH₂- y R³ se selecciona del grupo constituido por -CH₂CH₂- o -CH=CH-.

30 Particularmente en el compuesto de fórmula (I), Y es -NHC(=NH)NH₂ y Z es -CO₂H. En otra realización en particular, Y es C₆H₄-OH y Z es Ph. Preferiblemente, Y es p-C₆H₄-OH y Z es Ph.

Otro aspecto de la invención se refiere a un material con la superficie químicamente modificada en el que el grupo X del compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido según el compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de fórmula (I) tal como se definió anteriormente se reemplaza por un grupo W tal como se definió

anteriormente. Preferiblemente, el material con la superficie químicamente modificada en el que en el compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido Y es –NHC(=NH)NH₂ y Z es -CO₂H. Preferiblemente, la superficie químicamente modificada en la que en el compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido Y es p-C₆H₄-OH y Z es Ph.

En una realización preferida el material es metales, aleaciones metálicas, polímeros, materiales cerámicos o materiales compuestos. En particular, los materiales que cumplen con las normas ISO 10993 para evaluar la biocompatibilidad. Ejemplos de materiales son; Ti, aleaciones de Ti, polietileno, polipropileno, PET, poliamida, poliéster, poliuretanos, siliconas o PAEK. Más preferiblemente, el material es PAEK.

Finalmente, la invención se refiere a un dispositivo médico, estando hecho el dispositivo del material tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “dispositivo médico” significa cualquier instrumento, aparato, mecanismo, material u otro artículo, ya se use solo o en combinación, destinado a usarse para el fin de:

- diagnóstico, prevención, monitorización, tratamiento o alivio de una enfermedad,
- diagnóstico, monitorización, tratamiento, alivio de o compensación de una lesión o minusvalía,
- investigación, reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “dispositivo médico” incluye endoprótesis, endoprótesis cubiertas, catéteres, hilos guía, balones, filtros (por ejemplo, filtros de vena cava), injertos vasculares, sistemas de revestimiento intraluminal, marcapasos, electrodos, cables, desfibriladores, implantes óseos y articulares, implantes medulares, puertos de acceso, bombas de balón intraaórtico, válvulas cardíacas, suturas, corazones artificiales, estimuladores neurológicos, implantes cocleares, implantes retinianos y otros dispositivos que pueden usarse conjuntamente con recubrimientos terapéuticos, implante óseo protésico, implante endoóseo, armazón para la regeneración del tejido óseo. Tales dispositivos médicos se implantan o se usan de otra forma en estructuras corporales, cavidades o luces tales como la vasculatura, el tubo digestivo, el abdomen, el peritoneo, las vías respiratorias, el esófago, la tráquea, el colon, el recto, el conducto biliar, las vías urinarias, la próstata, el cerebro, la médula espinal, el pulmón, el hígado, el

corazón, el músculo esquelético, el riñón, la vejiga, los intestinos, el estómago, el páncreas, el ovario, el útero, el cartilago, el ojo, el hueso, las articulaciones y similares. Preferiblemente, el dispositivo médico es un implante o matriz de cultivo celular. Más preferiblemente, implante endoóseo o armazón de ingeniería de tejidos o matrices de cultivo celular.

En una realización preferida, la invención se refiere a un dispositivo médico, siendo el dispositivo médico un implante endoóseo, o armazón de ingeniería de tejidos o matriz de cultivo celular, adecuado para el reemplazo de órganos humanos y animales.

EJEMPLOS

Se definen acrónimos de reactivos, disolventes o técnicas usados tal como sigue:

Boc: Grupo terc-butoxicarbonilamino,

Dansilo: Grupo 5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonilo,

DIPEA: Diisopropiletilamina,

DMF: N,N-Dimetilformamida,

NBS: N-Bromosuccinimida,

RMN: Resonancia magnética nuclear,

OGP: Péptido de crecimiento osteogénico. Para el fin de esta invención, se refiere a estructuras de fórmula (I), en la que Y es p-C₆H₄-OH y Z es Ph.

PEEK: Polietere tercetona,

RGD: Arginina-glicina-ácido aspártico. Para el fin de esta invención, se refiere a estructuras de fórmula (I), en la que Y es -NHC(=NH)NH₂ y Z es -CO₂H

THF: Tetrahidrofurano,

CCF: Cromatografía en capa fina.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos, y no pretenden ser limitativos de la presente invención.

EJEMPLO 1: Compuesto (IV): R¹= -CH₂CH₂-; R²= -CH₂OCH₂CH₂-; Q= OH; PG= Boc; T= I

4-(4-terc-Butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietil)-5-yodo-1,2,3-triazol

A una disolución con agitación de Cul (218 mg, 1,15 mmol) en CH₃CN secado se le añadieron NBS (223 mg, 1,25 mmol), 2-(terc-butoxicarbonilamino)etil

propargil éter (208 mg, 1,04 mmol), 2-azidoetanol (100 mg, 1,15 mmol) y DIPEA (200 μ l, 1,15 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 , se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10% y se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc/hexanos 1:1). Rendimiento: 300 mg (70%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4,63 (s, 2H), 4,54 - 4,48 (t, J = 4,9, 2H), 4,18 (t, J = 5,0, 2H), 3,62 (t, J = 5,1, 2H), 3,34 (t, J = 5,0, 2H), 1,46 (s, 9H).

EJEMPLO 2: Compuesto (VII): $\text{R}^1 = \text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; $\text{R}^a = \text{CH}_3$; Q= OH; PG= Boc

4-(4-terc-Butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietil)-5-(2-metoxycarbonil-etil)-1,2,3-triazol:

Se preparó una suspensión de 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietil)-5-yodo-1,2,3-triazol (500 mg, 1,21 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27,2 mg, 0,121 mmol) y NaHCO_3 (254,7 mg, 3,03 mmol) en DMF anhidra (5 ml) en un matraz secado a la llama bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió acrilato de metilo (273,1 μ l, 3,03 mmol) y se agitó la mezcla a 85°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:1). Se disolvió este producto intermedio (355 mg, 0,96 mmol) en MeOH seco y se añadieron formiato de amonio (302,2 mg, 4,8 mmol) y Pd al 10%-C (107,8 mg, 0,096 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante la noche. Se purificó el producto mediante filtración sobre celite. Rendimiento: 330 mg (74%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4,55 (s, 2H), 4,40 (t, J = 4,7, 2H), 4,06 (t, J = 4,7, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (t, J = 5,1, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,05 (t, J = 7,3, 2H), 2,68 (t, J = 7,4, 2H), 1,41 (s, 9H).

EJEMPLO 3: Compuesto (VIII): $\text{R}^1 = \text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; $\text{R}^a = \text{CH}_3$; X= N_3 ; PG= Boc

1-(2-Azidoetil)-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-5-(2-carboxietil)-1,2,3-triazol

A una disolución con agitación de 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietil)-5-(2-metoxycarboniletil)-1,2,3-triazol (135 mg, 0,36 mmol) preparado en el ejemplo 2, enfriada hasta 0°C en CH_2Cl_2 secado, se le añadieron trifenilfosfina

(190,2 mg, 0,73 mmol) y NBS (129,0 mg, 0,73 mmol). Se agitó la mezcla a lo largo de una hora. Se evaporó el disolvente y se disolvió el producto bruto en DMF secada. Entonces, se añadieron NaN₃ (94,3 mg, 1,45 mmol) y NaI (54,3 mg, 0,36 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente a lo largo de 48 horas. Tras la evaporación del disolvente, se disolvió el producto bruto en THF/H₂O (1:1) y se añadió LiOH·H₂O (151,9 mg, 3,62 mmol) y se agitó la mezcla durante 8 horas. Entonces, se evaporó el disolvente y se purificó el producto mediante extracción ácida y básica con CH₂Cl₂. Rendimiento: 143,9 mg (70%). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 4,64 (s, 2H), 4,57 (t, *J* = 5,5, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,5, 2H), 3,54 (t, *J* = 5,5, 2H), 3,25 (t, *J* = 5,3, 2H), 3,12 (t, *J* = 7,3, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,2, 2H), 1,45 (s, 9H).

EJEMPLO 4: Compuesto (VIII): R¹= -[CH₂CH₂O]₃CH₂CH₂HN(CO)OCH₂CH₂-; R²= -CH₂OCH₂CH₂-; R³= -CH₂CH₂-; R^a= CH₃; X= N₃; PG= Boc
1-(16-Azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-5-(2-metoxycarboniletil)-1,2,3-triazol

En un matraz a secado a la llama, se disolvió 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietil)-5-(2-metoxycarbonil-etil)-1,2,3-triazol (0,27 mmol, 100 mg), preparado tal como se describió en el ejemplo 2, en THF seco (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y tras la adición de DIPEA (0,54 mmol, 96 μl), se enfrió la mezcla hasta 0°C. Posteriormente se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno (0,17 mmol, 49 mg) y entonces se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante 30 min. Se filtró la suspensión a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a presión obteniendo el cloroformiato intermedio, que se disolvió inmediatamente en CH₂Cl₂ seco (2 ml). Se añadieron DIPEA (0,54 mmol, 93 μl) y 8-azido-3,6-dioxaoctilamina (0,27 mmol, 60 mg) y se mantuvo la mezcla en agitación durante la noche. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/MeOH 90/10 como eluyente. Rendimiento: 85 mg (51%). IR (cm⁻¹): 3339, 2869, 2102 (N₃), 1704 (C=O), 1522 (tri). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,61 (s, 2H, OCH₂C=C_{tri}), 4,56 (t, *J* = 5,1, 2H, N_{1tri}CH₂CH₂), 4,49 (t, *J* = 5,0, 2H, N_{1tri}CH₂CH₂), 3,67 (s, 3H, COOCH₃), 3,67-3,51 (m, 14H, OCH₂CH₂NHBoc y OCH₂CH₂O), 3,40 – 3,28 (m, 6H, OCH₂CH₂NHBoc, OCH₂CH₂NHCOO y OCH₂CH₂N₃), 3,04 (t, *J* = 7,6, 2H, CH₂CH₂CO₂CH₃), 2,70 (t, *J* = 7,2, 2H, CH₂CH₂CO₂CH₃), 1,43 (s, 9H, ^tBu).

EJEMPLO 5: Compuesto (I): $R^1 = R^3 = -CH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2CH_2-$; $X = N_3$; $Y = -NHC(=NH)NH_2$; $Z = CO_2H$

1-(2-Azidoetil)-5-(2-carboxietil)-4-(4-N-guanidil-2-oxa-butil)-1,2,3-triazol

Se añadió una disolución de HCl 6 M en dioxano (2 ml, 12 mmol) a 1-(2-azidoetil)-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-5-(2-carboxietil)-1,2,3-triazol (80 mg, 0,21 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Entonces, se evaporó el disolvente, se disolvió el clorhidrato de amina bruto en metanol (5 ml) y se añadió bicarbonato de sodio hasta pH=7. Se añadió ácido amino(imino)metanosulfónico (31,0 mg, 0,25 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente a lo largo de 1 h y se evaporó hasta sequedad. Se extrajo el residuo con MeOH (3 x 5 ml) y se evaporó la disolución a presión reducida. Rendimiento (90%). 1H -RMN (500 MHz, D_2O): δ 4,62 (s, 1H), 4,46 (t, $J = 5,0$, 1H), 3,97 (t, $J = 5,0$, 1H), 3,68 (t, $J = 4,8$, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,00 (t, $J = 7,6$, 1H), 2,43 (t, $J = 7,6$, 1H).

EJEMPLO 6: Compuesto (I): $R^1 = -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2CH_2-$; $R^3 = -CH_2CH_2-$; $X = N_3$; $Y = -NHC(=NH)NH_2$; $Z = CO_2H$

1-(16-Azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-5-(2-carboxietil)-4-(4-N-guanidil-2-oxa-butil)-1,2,3-triazol

Se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol) a 1-(16-azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-5-(2-metoxycarboniletil)-1,2,3-triazol (75 mg, 0,14 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente a lo largo de 2 h. Entonces, se evaporó el disolvente, se disolvió el clorhidrato de amina bruto (45 mg, 0,08 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió carbonato de potasio hasta un pH ligeramente básico. Se añadió ácido amino(imino)metanosulfónico (11 mg, 0,09 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Se añadió hidróxido de litio (4,0 mg, 0,09 mmol) y se agitó la disolución durante 4 h. Tras la finalización, se separaron los sólidos mediante filtración con MeOH (3 x 5 ml), se evaporó la disolución a presión reducida y se purificó el producto bruto resultante mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna C18, MeCN:H₂O 80:20). Rendimiento (75 %). 1H -RMN (500 MHz, D_2O) δ 4,63 (m, 4H, $OCH_2C=C_{tri}$ y $N_{1tri}CH_2CH_2$), 4,46 (m, 2H, $N_{1tri}CH_2CH_2$), 3,70-3,60 (m, 12H), 3,50 (m, 2H, OCH_2CH_2NHCOO), 3,44 (t, $J = 4,2$,

2H, OCH₂CH₂N₃), 3,36 (t, *J* = 4,7, 2H, OCH₂CH₂NHCOO), 3,18 (m, 2H, guanidina CH₂CH₂), 3,02 (t, *J* = 7,4, 2H, CH₂CH₂CO₂H), 2,45 (t, *J* = 7,5, 2H, CH₂CH₂CO₂H).

EJEMPLO 7: Compuesto (X): R¹ = -CH₂CH₂-; R² = -CH₂OCH₂-; Q = OH; T = I; PG = Si(ⁱPr)₃

1-(2-Hidroxietil)-5-yodo-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

A una disolución con agitación de Cul (401 mg, 2,11 mmol) en CH₃CN secado, se le añadieron NBS (409 mg, 2,30 mmol), 4-triisopropilsililoxi-bencil propargil éter (610 mg, 1,92 mmol), 2-azidoetanol (100 mg, 1,15 mmol) y DIPEA (367 μl, 2,11 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% y se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc/hexanos 1:1). Rendimiento: 315 mg (31%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, *J* = 8,0, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,49 (t, *J* = 4,2, 2H), 4,17 (d, *J* = 3,3, 2H), 1,33 – 1,23 (m, 3H), 1,12 (ds, 18H).

EJEMPLO 8: Compuesto (XII): R¹ = -CH₂CH₂-; R² = -CH₂OCH₂-; R³ = -CH=CH-; Q = OH; PG = Si(ⁱPr)₃

1-(2-Hidroxietil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

Se disolvió una suspensión de 1-(2-hidroxietil)-5-yodo-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol (270 mg, 0,52 mmol) preparado en el ejemplo 7, ácido E-2-fenilvinilborónico (119,8 mg, 0,79 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (14,7 mg, 0,02 mmol) e hidróxido de potasio (58,8 mg, 1,05 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se mantuvo a 75°C durante 2 h. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:1). Rendimiento: 330 mg (92%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,3, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 13,2, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,98 (d, *J* = 16,3, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 2H), 4,18 (dd, *J* = 10,2, 5,4, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 3H), 1,11 (d, *J* = 7,4, 18H).

EJEMPLO 9: Compuesto (XII): R¹ = -[CH₂CH₂O]₃CH₂CH₂HN(CO)OCH₂CH₂-; R² = -CH₂OCH₂-; R³ = -CH=CH-; Q = N₃; PG = Si(ⁱPr)₃

1-(16-Azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

En un matraz secado a la llama, se disolvió 1-(2-hidroxietil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol (0,20 mmol, 100 mg), preparado tal como se muestra en el ejemplo 7, en THF seco (1,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y tras la adición de DIPEA (0,39 mmol, 69 μ l), se enfrió la mezcla hasta 0°C. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución de trifosgeno (0,12 mmol, 36 mg) y entonces se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la suspensión a través de un lecho de celite y se evaporó el disolvente a presión obteniendo el cloroformiato intermedio [¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 7,3, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,0, 2H), 6,92 (d, J = 16,4, 1H), 6,86 (d, J = 7,9, 2H), 4,80-4,70 (m, 6H), 4,59 (s, 2H), 1,31 – 1,21 (m, 3H), 1,11 (d, J = 7,3, 18H)]. Se disolvió el producto en CH₂Cl₂ seco (1,5 ml) y se añadieron secuencialmente DIPEA (0,39 mmol, 69 μ l) y tetraetilenglicol (0,20 mmol, 43 mg) y se mantuvo la mezcla en agitación durante la noche. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/MeOH 90/10 como eluyente. Rendimiento: 116 mg (78%). IR (cm⁻¹): 2944, 2866, 2102 (N₃), 1720 (C=O), 1509. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 7,7, 2H), 7,42 – 7,21 (m, 6H), 6,92 (d, J = 16,3, 1H), 6,85 (d, J = 8,0, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,64 (t, J = 4,8, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,69 – 3,49 (m, 11H), 3,45 – 3,41 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 3,28 (t, J = 10,9, 2H), 1,30 – 1,19 (m, 3H), 1,09 (d, J = 7,4, 18H).

EJEMPLO 10: Compuesto (I): R¹ = –CH₂CH₂–; R² = –CH₂OCH₂–; R³ = –CH=CH–; X = N₃; Y = p-C₆H₄OH; Z = Ph

1-(2-Azidoetil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

En un matraz secado, se calentaron cloruro cianúrico (55,93 mg, 0,30 mmol) y DMF (61,06 μ l) a 25°C durante 10 min. Tras la formación de un sólido de color blanco, se añadió CH₂Cl₂ (0,5 ml), seguido por 1-(2-hidroxietil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol (70 mg, 0,14 mmol). Se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se evaporó el disolvente. Se disolvió de nuevo el producto bruto resultante en acetona, se añadió azida de sodio (89,71 mg, 1,38 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 horas.

Entonces, se añadió fluoruro de cesio (300 mg, 2,0 mmol), y se evaporó el producto bruto resultante y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:1). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 16,3$, 1H), 6,87 (d, $J = 8,2$, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (t, $J = 6,4$, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,01 (t, $J = 6,4$, 2H).

EJEMPLO 11: Compuesto (I): $\text{R}^1 = -[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{HN}(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{OCH}_2-$; $\text{R}^3 = -\text{CH}=\text{CH}-$; $\text{X} = \text{N}_3$; $\text{Y} = \text{p-C}_6\text{H}_4\text{OH}$; $\text{Z} = \text{Ph}$
1-(16-Azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-hidroxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

Se agitó una suspensión de 1-(16-azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol (0,14 mmol, 105 mg) preparado en el ejemplo 9 y fluoruro de cesio (0,70 mmol, 106 mg) en metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Entonces se evaporó el disolvente y se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 como eluyente. Rendimiento: 50 mg (60%). IR (cm^{-1}): 3328, 2867, 2101 (N_3), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1517. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 7,4$, 2H), 7,44 – 7,25 (m, 5H), 7,20 (dd, $J = 17,2$, 8,0, 2H), 6,86 (d, $J = 16,6$, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,64 (d, $J = 4,8$, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,58 (ddd, $J = 35,4$, 14,6, 6,2, 10H), 3,39 – 3,35 (m, 2H), 3,35 – 3,27 (m, 2H), 3,21 (d, $J = 4,8$, 2H).

EJEMPLO 12: Poli(eteretercetona) PEEK con la superficie modificada como cicloalquino. Material según la fórmula $[\text{PEEK}] = \text{N}-\text{O}-(\text{R}^4)-\text{X}$, en la que: $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $\text{X} = \text{ciclooctin-3-ilo}$

PEEK compacto consistía en muestras cuadradas de tamaño de 20 x 20 x 5 mm de PEEK-1000 semicristalinas pulidas mecánicamente de Ketron (KETRON PEEK 1000, ref. 41300000, PoliFluor S.L.) y muestras de disco compacto de PEEK CLASSIX LSG implantable de calidad médica de Invibio (PoliFluor S.I.).

PEEK poroso consistía en muestras de disco (diámetro de 9 mm/3 mm de grosor), preparadas según la patente EP10382243.3 (Artículo de PEEK poroso como implante) con polvo de VESTAKEEP® 2000 P.

Se prepararon materiales de PEEK compacto y PEEK poroso con la superficie modificada como oxima [PEEK]=N-OH siguiendo un procedimiento descrito en *Macromolecules*, 1991, 24: 3045-3049.

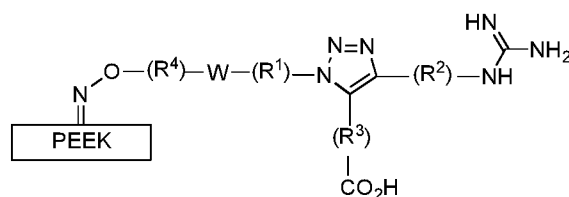
Oxima de PEEK: Se limpiaron las muestras de PEEK tanto compacto como poroso mediante inmersión en un baño de ultrasonidos con metanol durante 30 min. y posteriormente se secaron a temperatura ambiente a presión reducida durante la noche. Se introdujo cada juego de 10 muestras de PEEK poroso y compacto, 3,0 g de clorhidrato de hidroxilamina, 10 ml de etanol y 2 ml de agua en un matraz de fondo redondo. Se añadió de sodio hidróxido (5,5 g) en cinco porciones, agitando tras cada adición. Se purgó el matraz de balón con nitrógeno, entonces se calentó a 40°C durante 24h y finalmente se sometió a reflujo durante 24h. Tras enfriar la suspensión, se extrajeron las muestras, se enjuagaron sucesivamente con HCl acuoso al 10% (5 x 30 ml) y etanol (3 x 30 ml) y se secaron a temperatura ambiente.

3-(6-Yodo-1,3-dioxahexil)-ciclooctino: A una disolución de O-(ciclooctin-3-il)-dietilenglicol (100 mg, 0,47 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadió (PhO)₃PMel (0,43 g, 0,94 mmol). Se agitó la disolución resultante a t.a. durante 30 min. Entonces, se añadió MeOH (1 ml) y se evaporó la mezcla a presión reducida. Se usó el producto bruto obtenido sin purificación adicional. Rendimiento: 103,2 mg, (65%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4,24 (t, 1H, -CH-C≡C-), 3,77-3,67 (m, 5H, O-CH₂), 3,53 (m, 1H, -CH-O), 1,91 (t, 2H, CH₂-I), 2,25-1,45 (m, 10H, -CH₂-).

Se introdujeron muestras de oxima de PEEK compacto y poroso (n=2), preparadas como anteriormente, bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo de ensayo que contenía una mezcla de carbonato de potasio (0,41 g), 3-(6-yodo-1,3-dioxahexil)-ciclooctino (0,20 g) y acetona (2 ml). Se agitó la suspensión a 40°C durante 24 h y se lavaron las muestras repetidamente con agua y metanol. Finalmente, se secaron las muestras a t.a. a vacío durante 5 h.

Datos de caracterización de superficie para PEEK compacto modificado como cicloalquino. Análisis por XPS: C 83,3%, O 14,8%, N 1,9%.

Datos de caracterización de superficie para PEEK poroso modificado como cicloalquino. Ángulo de contacto: 139,2° ±18,0. Análisis por XPS C 81,8%, O 17,2%, N 1,0%.



(XIII)

EJEMPLO 13: PEEK poroso con la superficie modificada como compuesto mimético de RGD. Material (XIII): $R^1=R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2CH_2-$; $R^4= -CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$; $W= 4,5$ -bicicloocteno-1,2,3-triazol

Se introdujeron muestras de oxima de PEEK poroso ($n=2$) funcionalizado como cicloalquino, tal como se describió en el ejemplo 12, bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo de ensayo que contenía 2 ml de una mezcla de THF/ H_2O 1:1. Entonces, se añadieron 0,2 mg del compuesto de fórmula (I): ($R^1= R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2CH_2-$; $X= N_3$; $Y= -NHC(=NH)NH_2$; $Z= CO_2H$), preparado en el ejemplo 5, y se agitó la suspensión a 40°C durante 24 h. Se lavó la muestra repetidamente con una disolución de HCl 0,1 M, una disolución acuosa de NH_3 (pH=11), agua y metanol y se secó a temperatura ambiente a vacío durante 5 h.

Análisis por XPS de la superficie para PEEK poroso modificado con mimético de RGD: C 79,4%, O 18,7% N 1,9%).

EJEMPLO 14: PEEK compacto con la superficie modificada como mimético de RGD. Material (XIII): $R^1=R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2CH_2-$; $R^4= -CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$; $W= 4,5$ -bicicloocteno-1,2,3-triazol

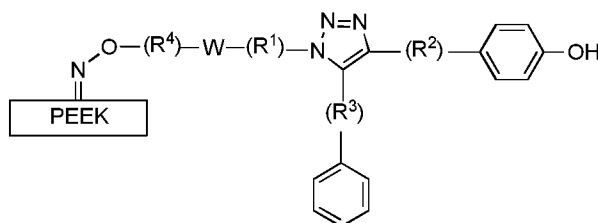
Se hicieron reaccionar muestras de oxima de PEEK-M compacto ($n=2$) funcionalizado como cicloalquino, tal como se describió en el ejemplo 12, con 0,2 mg de mimético de RGD de fórmula (I): ($R^1= R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2CH_2-$; $X= N_3$; $Y= -NHC(=NH)NH_2$; $Z= CO_2H$). Las condiciones de reacción y la purificación fueron idénticas al ejemplo 13.

Datos de caracterización de la superficie para PEEK compacto pulido modificado con mimético de RGD. Análisis por XPS: C 84,4%, O 13,3%, N 2,3%.

EJEMPLO 15: PEEK-M compacto con la superficie modificada como mimético de RGD. Material (XIII): $R^1=R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2CH_2-$; $R^4= -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $W= 4,5$ -bicicloocteno-1,2,3-triazol

Se hicieron reaccionar muestras oxima de PEEK compacto ($n=2$) funcionalizado como cicloalquino, tal como se describió en el ejemplo 12, con 0,2 mg de mimético de RGD de fórmula (I): ($R^1 = -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2CH_2-$; $R^3 = -CH_2CH_2-$; $X = N_3$; $Y = -NHC(=NH)NH_2$; $Z = CO_2H$, preparado tal como se describió en el ejemplo 6). Las condiciones de reacción y la purificación fueron idénticas al ejemplo 13.

Datos de caracterización de la superficie para PEEK compacto pulido modificado con mimético de RGD. Análisis por XPS: C 82,2%, O 14,6%, N 3,2%.



(XIV)

EJEMPLO 16: PEEK compacto con la superficie modificada como mimético de OGP. Material (XIV): $R^1 = -CH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2-$; $R^3 = -CH=CH-$; $R^4 = -CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$; $W = 4,5$ -bicicloocteno-1,2,3-triazol

Se hicieron reaccionar muestras de oxima de PEEK compacto ($n=2$) funcionalizado como cicloalquino, tal como se describió en el ejemplo 12, con 0,2 mg de mimético de OGP de fórmula (I): ($R^1 = -CH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2-$; $R^3 = -CH=CH-$; $X = N_3$; $Y = p-C_6H_4OH$; $Z = Ph$, preparado tal como se describió en el ejemplo 10). Las condiciones de reacción y la purificación fueron idénticas al ejemplo 12.

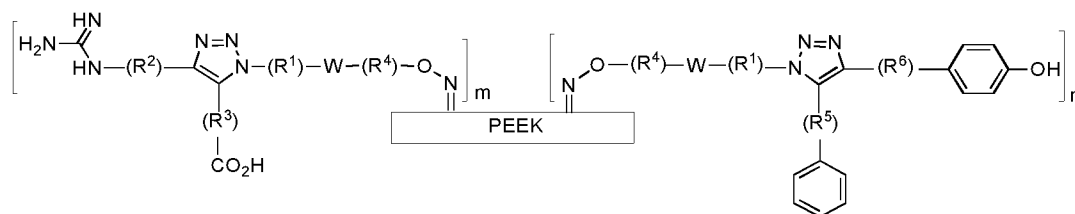
Datos de caracterización de la superficie para PEEK compacto pulido modificado con mimético de OGP. Análisis por XPS: C 75,6%, O 21,2%, N 3,2%.

EJEMPLO 17: PEEK-M compacto con la superficie modificada con mimético de OGP. Material (XIV): $R^1 = -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2-$; $R^3 = -CH=CH-$; $R^4 = -CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$; $W = 4,5$ -bicicloocteno-1,2,3-triazol

Se introdujeron discos de oxima de PEEK compacto funcionalizado como cicloalquino, tal como se describió en el ejemplo 12, bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo de ensayo que contenía 1 ml de mezcla de THF/ H_2O 1:1, 0,1 mg de mimético de OGP (I) ($R^1 = -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2-$; $R^3 = -CH=CH-$; $X = N_3$; $Y = p-C_6H_4OH$; $Z = Ph$), preparado tal como se

describió en el ejemplo 11. Se agitó la suspensión a 40°C durante 24 h. Se lavaron los discos repetidamente con THF, agua y metanol y se secaron a temperatura ambiente a vacío durante 5 h.

Análisis por XPS de la superficie para PEEK compacto modificado con mimético de OGP: C 79,8%, O 17,7% N 2,5%.



(XV)

EJEMPLO 18: PEEK compacto con la superficie modificada con una combinación de peptidomiméticos de RGD y OGP. Material (XV): $R^1=R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2CH_2OCH_2-$; $R^4= -OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$; $R^5= -CH=CH-$; $R^6= -CH_2OCH_2-$; $W=$ 4,5-bicicloocteno-1,2,3-triazol

Se introdujeron discos de oxima de PEEK compacto ($n=2$) funcionalizado como cicloalquino, tal como se describió en el ejemplo 12, bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo de ensayo que contenía 2 ml de mezcla de THF/H₂O 1:1, 0,1 mg de mimético de RGD de fórmula (I) ($R^1=R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2CH_2$; $X= N_3$; $Y= -NHC(=NH)NH_2$; $Z= CO_2H$), preparado tal como se describió en el ejemplo 5, y 0,1 mg de mimético de OGP de fórmula (I) ($R^1= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2-$; $R^3= -CH=CH-$; $X= N_3$; $Y= p-C_6H_4OH$; $Z= Ph$), preparado tal como se describió en el ejemplo 10. Se agitó la suspensión a 40°C durante 24 h. Se lavaron los discos repetidamente con una disolución de HCl 0,1 M, una disolución acuosa de NH₃ (pH=11), agua y metanol y se secaron a temperatura ambiente a vacío durante 5 h.

Análisis por XPS de la superficie para PEEK compacto (XV) modificado con RGD y OGP: C 74,9%, O 21,6% N 3,59% (figura 1).

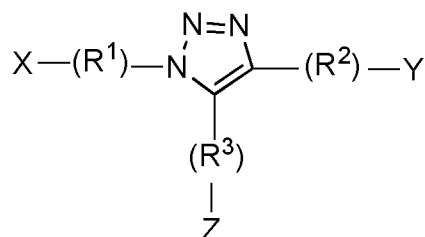
EJEMPLO 19: PEEK compacto con la superficie modificada con una combinación de peptidomiméticos de RGD y OGP. Material (XV): $R^1= -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $R^3= -CH=CH-$; $R^4= -OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$; $R^5= -CH=CH-$; $R^6= -CH_2OCH_2-$; $W=$ 4,5-bicicloocteno-1,2,3-triazol

Se introdujeron discos de oxima de PEEK compacto ($n=2$) funcionalizado como cicloalquino, preparado tal como se describió en el ejemplo 12, bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo de ensayo que contenía 2 ml de mezcla de

THF/H₂O 1:1, 0,1 mg de mimético de RGD de fórmula (I) ($R^1 = -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2CH_2-$; $R^3 = -CH_2CH_2-$; $X = N_3$; $Y = -NHC(=NH)NH_2$; $Z = CO_2H$), preparado tal como se describió en el ejemplo 10, y 0,1 mg de mimético de OGP (I) ($R^1 = -[CH_2CH_2O]_3CH_2CH_2HN(CO)OCH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2-$; $R^3 = -CH=CH-$; $X = N_3$; $Y = p-C_6H_4OH$; $Z = Ph$), preparado tal como se describió en el ejemplo 11. Se agitó la suspensión a 40°C durante 24 h. Se lavaron los discos repetidamente con una disolución de HCl 0,1 M, una disolución acuosa de NH₃ (pH=11), agua y metanol y se secaron a temperatura ambiente a vacío durante 5 h

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de fórmula (I):



5

Fórmula (I)

en la que:

R^1 es un birradical seleccionado del grupo constituido por alquileo C_{1-20} ; en el que 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan opcionalmente por grupos seleccionados de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$; y

10

R^2 es un birradical seleccionado independientemente del grupo constituido por: alquileo C_{1-6} ; en el que 0, 1, 2 ó 3 grupos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan opcionalmente por grupos seleccionados de $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$; sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , fenilo, arilo C_{6-10} ; y

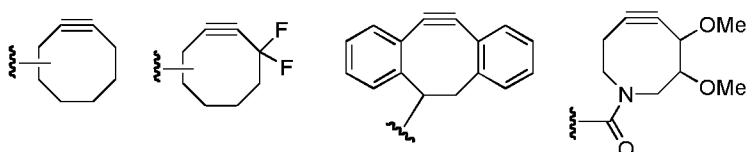
15

R^3 es un birradical seleccionado del grupo constituido por: alquileo C_{1-6} ; que contiene opcionalmente uno o más enlaces $-\text{C}=\text{C}-$; que contiene opcionalmente enlaces $-\text{C}\equiv\text{C}-$; en el que 0, 1, 2 ó 3 grupos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan opcionalmente por grupos seleccionados de $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$; sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , fenilo, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$; y

20

X es un grupo seleccionado del grupo constituido por: azido, N-maleimido, cicloaducto de N-maleimido-furano, tiol, tioácido, azido, sulfonilazido, etinilo, yodoetinilo y un grupo ciclooctinilo activado representado por las fórmulas:

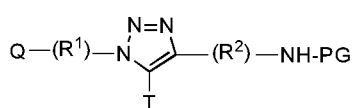
25



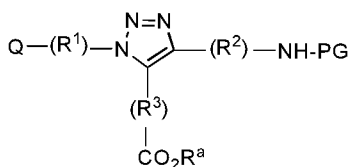
Y es un grupo seleccionado de $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ y $\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$

Z es un grupo seleccionado de $-\text{CO}_2\text{H}$ y Ph, y
cuando Y es $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, Z es $-\text{CO}_2\text{H}$, y
cuando Y es $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$, Z es Ph.

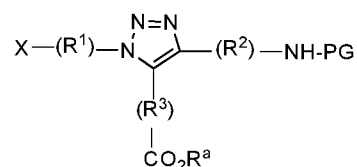
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona del grupo constituido por $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2-$; en el que r es un número entero entre 0 y 8, R^2 se selecciona del grupo constituido por $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y R^3 se selecciona del grupo constituido por $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$.
3. El compuesto según la reivindicación 1-2, en el que Y es $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ y Z es $-\text{CO}_2\text{H}$.
4. El compuesto según la reivindicación 1-2, en el que Y es $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$ y Z es Ph.
5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$ y Z es Ph.
6. Un procedimiento para preparar los compuestos según la reivindicación 3, que comprende:
 - a) hacer reaccionar una azida de fórmula $\text{Q}-(\text{R}^1)\text{-N}_3$ (II) con un alquino de fórmula $\text{T}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{R}^2)\text{-NH-PG}$ (grupo protector) (III) para obtener un triazol de fórmula (IV),
 - b) hacer reaccionar un triazol de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula $\text{S}-(\text{R}^3)\text{-CO}_2\text{R}^a$ (V) o un alqueno de fórmula $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}^a$ (VI), para proporcionar un compuesto de fórmula (VII),
 - c) reemplazar el grupo Q en los compuestos de fórmula (VII) por un grupo X, y
 - d) eliminar el grupo protector PG en compuestos de fórmula (VIII) y e) hacer reaccionar las aminas intermedias con $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{SO}_3\text{H}$,



(IV)



(VIII)



(VII)

en las que:

R^1 , R^2 , R^3 y X son según la reivindicación 1; R^a es H, metilo, etilo, terc-butilo o bencilo; T es H o I; Q es HO, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, 2-

nitrobenzenosulfoniloxilo, 4-nitrobenzenosulfoniloxilo, trifluorometanosufoniloxilo, Cl, Br o I; PG es H, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo o benciloxicarbonilo; S en la etapa b) es B(OH)₂, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, 2-nitrobenzenosulfoniloxilo, 4-nitrobenzenosulfoniloxilo, trifluorometanosufoniloxilo, Cl, Br o I.

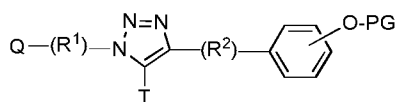
7. Un procedimiento para preparar los compuestos (I), según la reivindicación 4-5, que comprende:

a) hacer reaccionar una azida de fórmula Q-(R¹)-N₃ (II) con un alquino de fórmula T-C≡C-(R²)-(C₆H₄OH)-PG (IX) para obtener un triazol de fórmula (X),

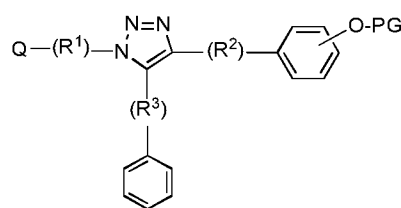
b) hacer reaccionar un triazol de fórmula (X) con un compuesto de fórmula S-(R³)-Ph (XI), para proporcionar un compuesto de fórmula (XII),

c) reemplazar el grupo Q en los compuestos de fórmula (XII) por un grupo X, y

d) eliminar el grupo protector PG,



(X)

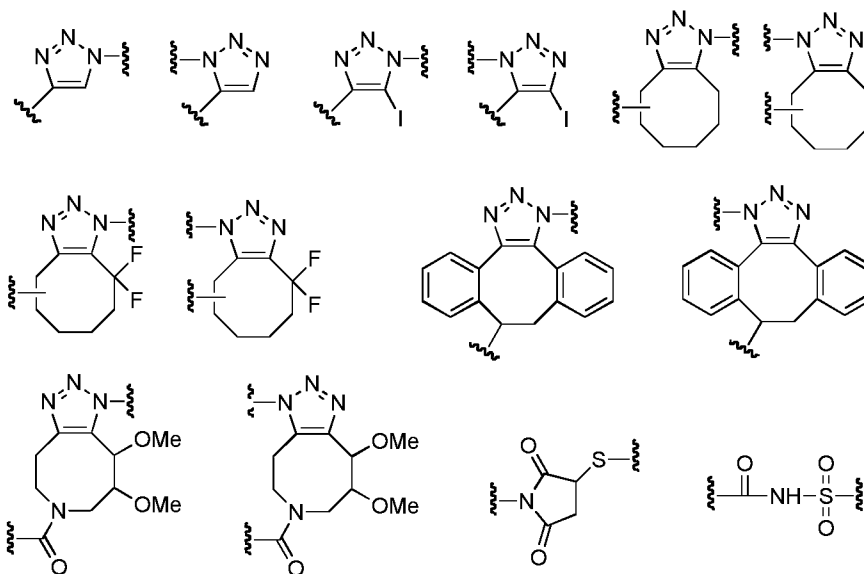


(XII)

en las que:

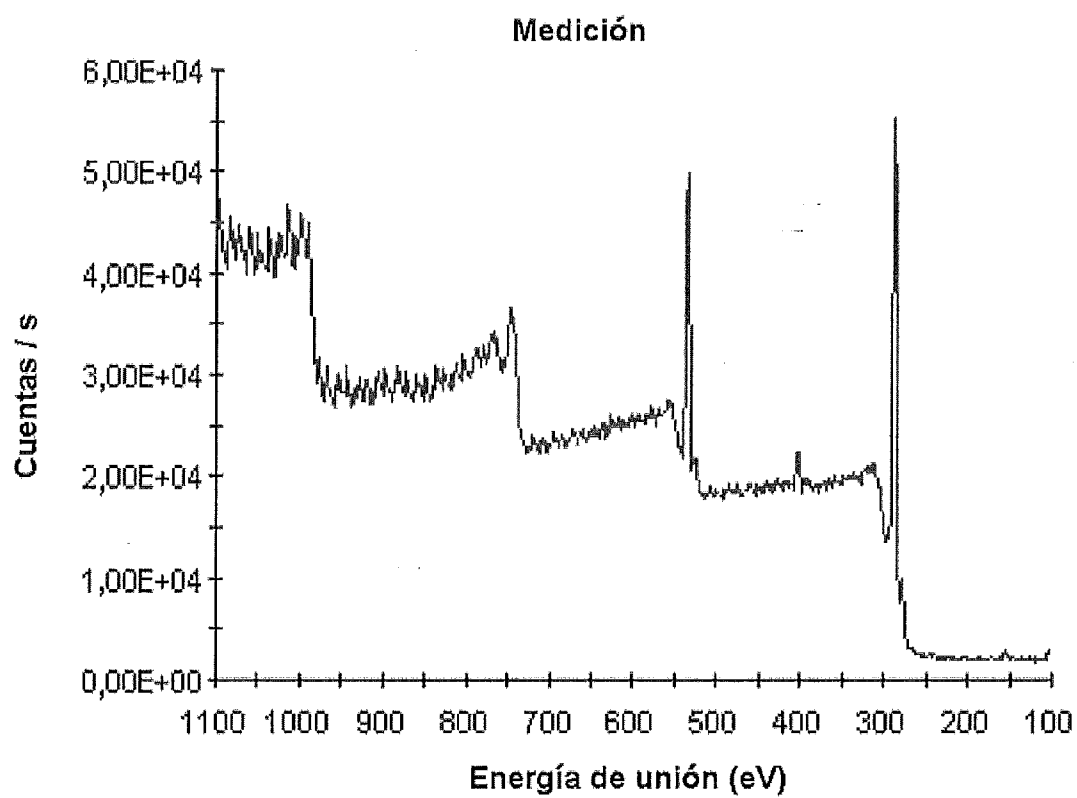
R¹, R², R³ y X son según la reivindicación 2; T es H o I; Q es HO, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, 2-nitrobenzenosulfoniloxilo, 4-nitrobenzenosulfoniloxilo, trifluorometanosufoniloxilo, Cl, Br o I; PG es H, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo o benciloxicarbonilo; S en la etapa b) es B(OH)₂; PG es Si(i-Pr)₃.

8. Un material con la superficie químicamente modificada en el que el grupo X del compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido según las reivindicaciones 1 a 5 se reemplaza por un grupo W representado por las fórmulas

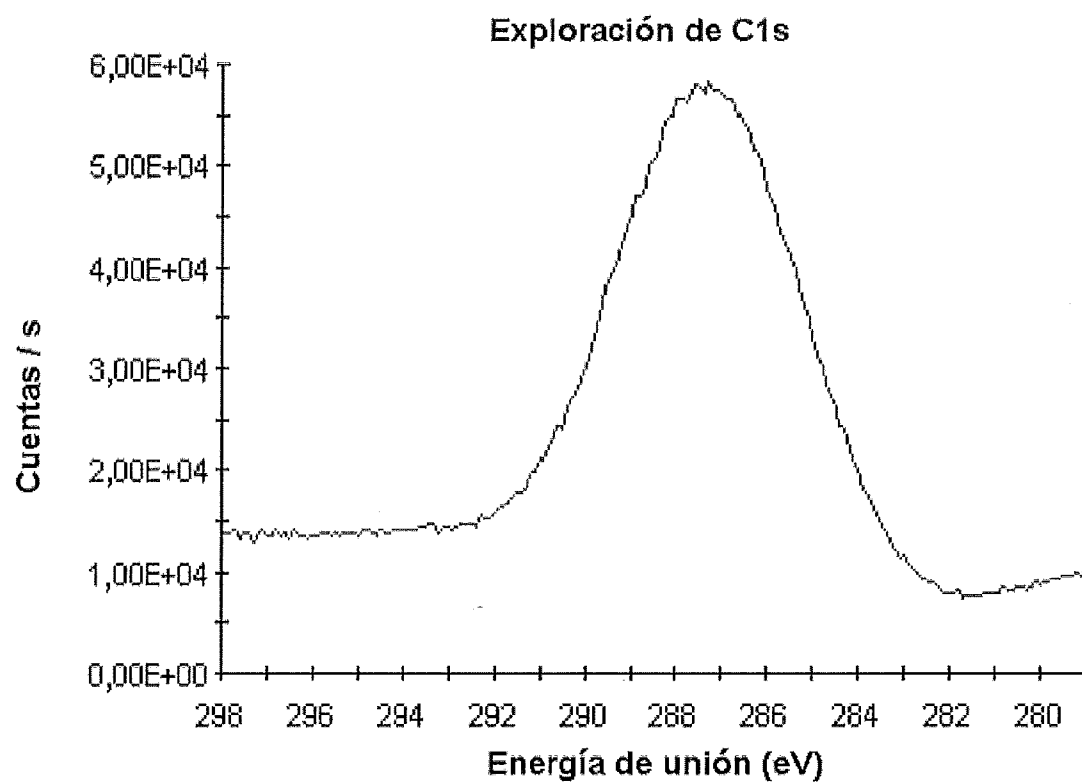


9. El material con la superficie químicamente modificada según la reivindicación 8, en el que el compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido es según la reivindicación 3.
- 5 10. El material con la superficie químicamente modificada según la reivindicación 8, en el que el compuesto de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido es según la reivindicación 5.
11. Dispositivo médico, estando hecho el dispositivo del material según la reivindicación 8-10.
- 10 12. Dispositivo médico según la reivindicación 11, siendo el dispositivo médico un implante endoóseo o armazón de ingeniería de tejidos o matriz de cultivo celular, adecuado para el reemplazo o la regeneración de órganos humanos y animales.

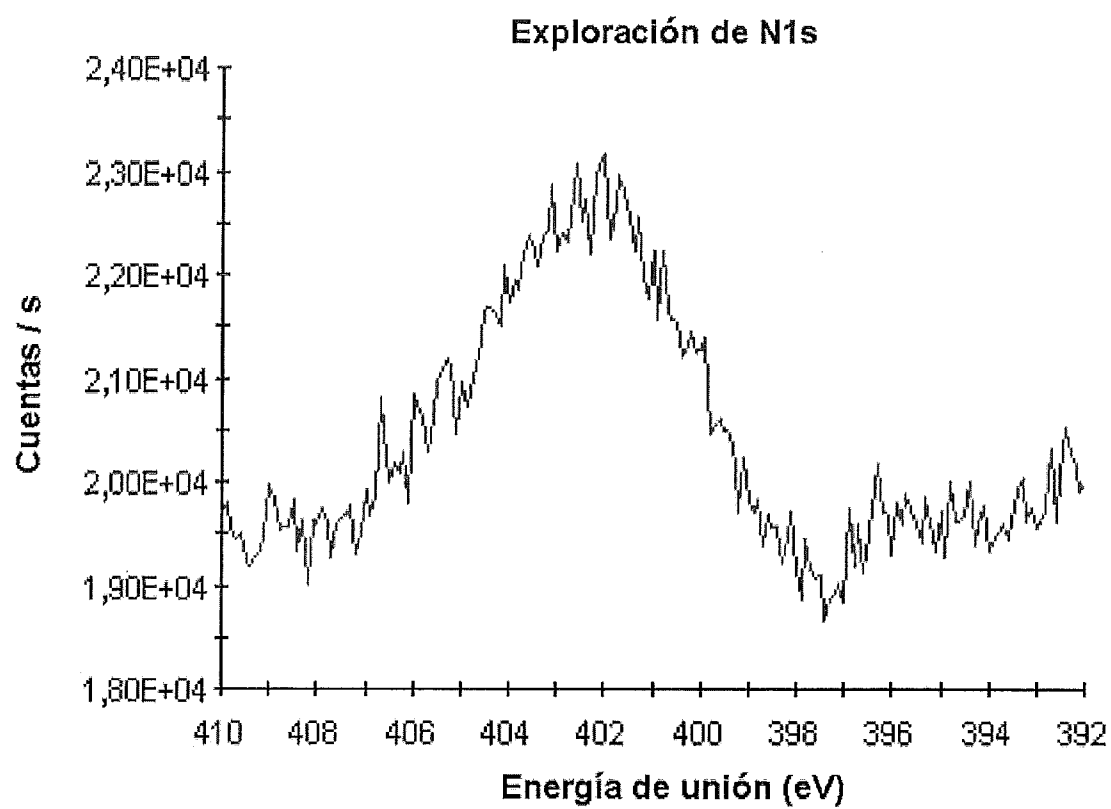
1/4

**FIG. 1**

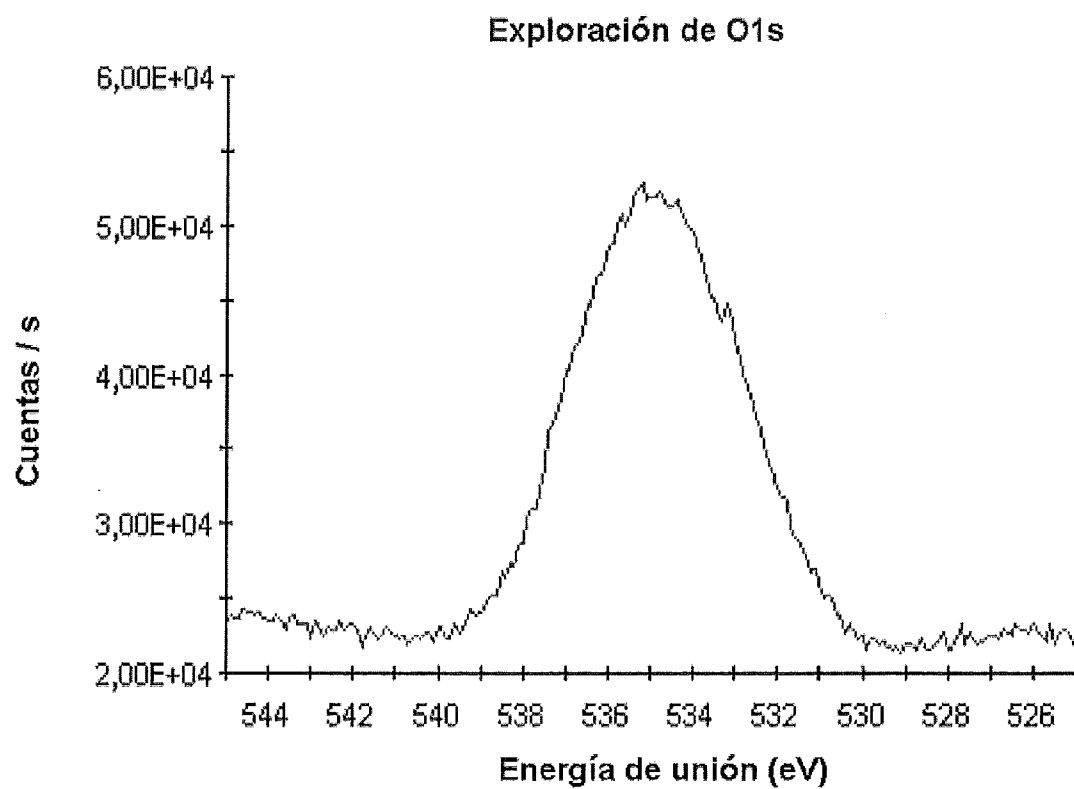
2/4

**FIG. 2**

3/4

**FIG. 3**

4/4

**FIG. 4**

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES2013/070 927

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61L27/00 C07D249/04 A61K31/4192

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L C07D A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	WO 97/32594 A1 (YISSUM RES DEV CO [IL]; BAB ITAI [IL]; GAZIT DAN [IL]; YU CHEN CHEN [C] 12 Septiembre 1997 (1997-09-12) Citado en la aplicación página 1, párrafo 1 reivindicación 1	1-12
A	----- SANDER S. VAN BERKEL ET AL: "Application of Metal-Free Triazole Formation in the Synthesis of Cyclic RGD-DTPA Conjugates", CHEMBIOCHEM, vol. 9, no. 11, 21 Julio 2008 (2008-07-21), pages 1805-1815, XP055056048, ISSN: 1439-4227, DOI: 10.1002/cbic.200800074 Todo el documento -----	1-12

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional **10 Marzo 2014** Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional **01/04/2014**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional **European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016** Funcionario autorizado **Fanni, Stefano**

N° de fax

N° de teléfono

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES2013/070 927

WO 9732594	A1	12-09-1997	AU	733103	B2	10-05-2001
			AU	2228497	A	22-09-1997
			CA	2248630	A1	12-09-1997
			EP	0967989	A1	05-01-2000
			IL	117426	A	25-09-2005
			JP	2000507925	A	27-06-2000
			US	6479460	B1	12-11-2002
			US	2003069175	A1	10-04-2003
			WO	9732594	A1	12-09-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/ES2013/070927

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L27/00 C07D249/04 A61K31/4192
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/32594 A1 (YISSUM RES DEV CO [IL]; BAB ITAI [IL]; GAZIT DAN [IL]; YU CHEN CHEN [C] 12 September 1997 (1997-09-12) cited in the application page 1, paragraph 1 claim 1	1-12
A	----- SANDER S. VAN BERKEL ET AL: "Application of Metal-Free Triazole Formation in the Synthesis of Cyclic RGD-DTPA Conjugates", CHEMBIOCHEM, vol. 9, no. 11, 21 July 2008 (2008-07-21), pages 1805-1815, XP055056048, ISSN: 1439-4227, DOI: 10.1002/cbic.200800074 the whole document -----	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 2014

Date of mailing of the international search report

01/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/ES2013/070927

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732594	A1	12-09-1997	
		AU 733103 B2	10-05-2001
		AU 2228497 A	22-09-1997
		CA 2248630 A1	12-09-1997
		EP 0967989 A1	05-01-2000
		IL 117426 A	25-09-2005
		JP 2000507925 A	27-06-2000
		US 6479460 B1	12-11-2002
		US 2003069175 A1	10-04-2003
		WO 9732594 A1	12-09-1997
