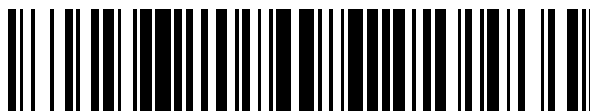


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 865**

51 Int. Cl.:

A61L 27/00 (2006.01)

C07D 249/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2012 E 12382535 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2749298**

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**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2016

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO-EUSKAL
HERRIKO UNIBERTSITATEA (33.3%)**

Parque Tecnológico, Edif. 202

48170 Zamudio (Bizkaia), ES;

FUNDACIÓN TECNALIA RESEARCH &

INNOVATION (33.3%) y

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA EN

RED EN BIOINGENIERÍA, BIOMATERIALES Y

NANOMEDICINA (33.3%)

72 Inventor/es:

AIZPURUA IPARRAGUIRRE, JESÚS M^a;

SAGARTZAZU AIZPURUA, MAIALEN;

BRACERAS IZAGUIRRE, ÍÑIGO;

AZPIROZ DORRONSORO, FRANCISCO JAVIER;

OYARBIDE VICUNA, JOSEBA y

FERNANDEZ OYON, XAVIER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 581 865 T3

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

DESCRIPCIÓN

Mimético de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de RGD y/u OGP₁₀₋₁₄, procedimiento para obtenerlo y usos del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a miméticos no peptídicos de RGD (Arg-Gly-Asp) y/o OGP₁₀₋₁₄ (Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly), compuestos osteogénicos, 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 miméticos de RGD y OGP₁₀₋₁₄ que contienen un núcleo de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido.

10 Estos miméticos no peptídicos 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.

Técnica antecedente

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.

15 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, como se demuestra por ejemplo en la terapia de osteoporosis (Chen, W. *et al.* en Biotechnol. Lett. 2005 27: 41-48 “Bone loss induced by ovariectomy in rats is prevented by gene transfer of parathyroid hormone or an Arg-Gly-Asp-containing peptide”).

25 El péptido de crecimiento osteogénico (OGP) es un péptido de factor de crecimiento de 14 meros corto que se produce de manera natural encontrado 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 solo 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”).

30 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 superficie 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”).

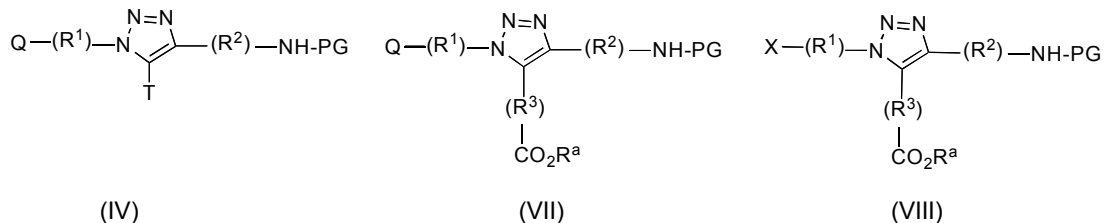
40 Los péptidos naturales RGD y OGP, sus análogos cíclicos pseudopéptídicos o sus sustitutos amídicos son sensibles a padecer una rápida desactivación por escisión proteolítica “*in vivo*”, conduciendo a concentraciones séricas disminuidas en aplicaciones sistémicas o superficies inactivas cuando se 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 and $\alpha v \beta 3$ integrin affinity”). A la inversa, se conocen también en la técnica algunos miméticos de OGP pseudopéptídicos (véase Bab, I. *et al.* documento WO9732594A1 “Synthetic peptides and pseudopeptides having osteogenic activity and pharmaceutical compositions containing the same”).

50 Sin embargo, ninguno de estos miméticos no peptídicos de RGD u OGP₁₀₋₁₄ son sensibles a modos de realización 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.

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 $\text{H}_2\text{NC(=NH)SO}_3\text{H}$.



en las que:

R^1 , R^2 , R^3 y X son 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-nitrobenzenosulfoniloxilo, 4-nitrobenzenosulfoniloxilo, 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-nitrobenzenosulfoniloxilo, 4-nitrobenzenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, Cl, Br o I.

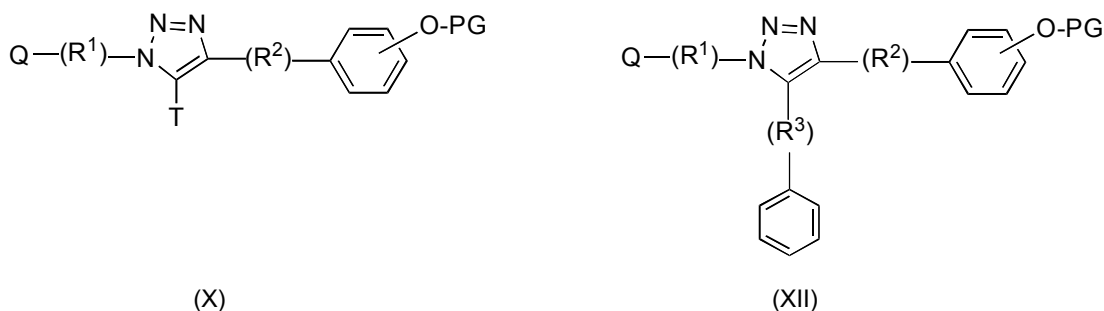
Otro aspecto de la invención es un procedimiento de preparación del compuesto como se definió anteriormente, en el que Y es $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$ y Z es Ph, que comprende:

a) hacer reaccionar una azida de fórmula $\text{Q}-(\text{R}^1)-\text{N}_3$ (II) con un alquino de fórmula $\text{T}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{R}^2)-(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})-\text{PG}$ (IX) para obtener un triazol de fórmula (X),

b) hacer reaccionar un triazol de fórmula (X) con un compuesto de fórmula $\text{S}-(\text{R}^3)-\text{Ph}$ (XI), para proporcionar un compuesto de fórmula (XII),

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

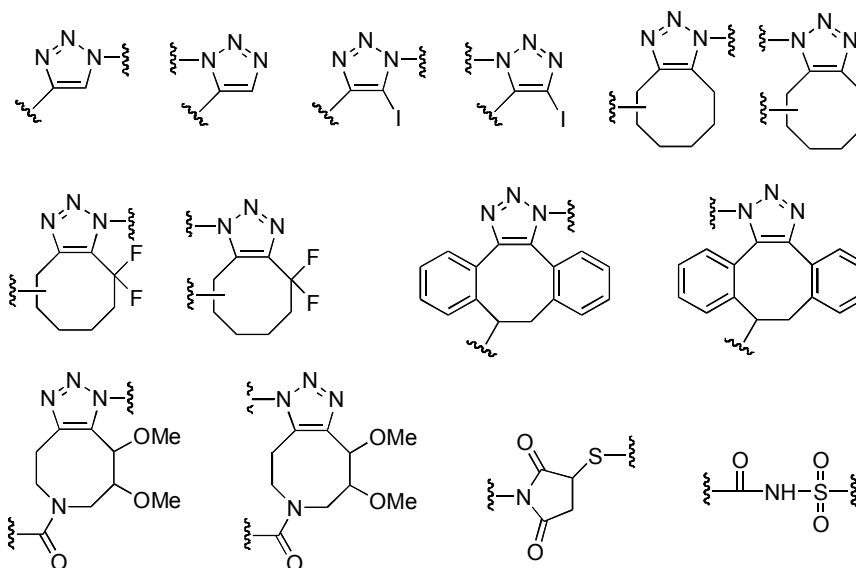
d) eliminar el grupo protector PG.



en las que:

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

El grupo X de apéndice del peptidomimético 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:



5

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un material con la superficie químicamente modificada, en el que el grupo X del mimético de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de RGD y/u OGP₁₀₋₁₄ según el mimético de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de RGD y/u OGP₁₀₋₁₄ de fórmula (I), como se definió anteriormente se reemplaza por un grupo W, como se definió anteriormente.

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*.

10

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 ampliaciones 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, como se describe en el ejemplo 18.

15

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.

Descripción detallada de la invención

20

Como se mencionó anteriormente, un aspecto de la presente invención se refiere a miméticos de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de RGD y/u OGP₁₀₋₁₄ de fórmula (I), como se definieron anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye sustituyentes hidrocarbonados tanto ramificados como de cadena lineal saturados. Preferentemente, grupos alquilo C₁₋₂₀, más preferentemente grupos alquilo C₁₋₆. Los grupos alquilo particularmente preferentes incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

25

Como se usa en el presente documento, el término "alquileno" incluye cadenas ramificadas y cadenas lineales saturadas hidrocarbonadas birradicales que se unen simultáneamente a dos fragmentos moleculares o grupos funcionales. Preferentemente, grupos alquileno C₁₋₂₀, más preferentemente grupos alquileno C₁₋₆. Los grupos alquileno particularmente preferentes incluyen, por ejemplo, metileno, etileno, propileno y butileno.

30

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. Preferentemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferentemente un anillo de 6 miembros.

En un modo de realización preferente R^1 , se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2-$; en el que r es un número entre 0 y 8, R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2OCH_2CH_2-$ o $-CH_2OCH_2-$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$.

5 Particularmente en el compuesto de fórmula (I), Y es $-NHC(=NH)NH_2$ y Z es $-CO_2H$. En otro modo de realización particular, Y es C_6H_4-OH y Z es Ph. Preferentemente, Y es $p-C_6H_4-OH$ 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 mimético de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de RGD y/u OGP₁₀₋₁₄, según el mimético de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de RGD y/u OGP₁₀₋₁₄ de fórmula (I) como se definió anteriormente, se reemplaza por un grupo W, como se definió anteriormente. Preferentemente, el material con la superficie químicamente modificada, en el que en el mimético de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido Y es $-NHC(=NH)NH_2$ y Z es $-CO_2H$. Preferentemente, la superficie químicamente modificada, en la que en el mimético de 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido Y es $p-C_6H_4-OH$ y Z es Ph.

En un modo de realización preferente 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 preferentemente, el material es PAEK.

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

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:

- 20 - 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.

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 cartílago, el ojo, el hueso, las articulaciones y similares. Preferentemente, el dispositivo médico es un implante o matriz de cultivo celular. Más preferentemente, implante endoóseo o armazón de ingeniería de tejidos o matrices de cultivo celular.

En un modo de realización preferente, 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

40 Los acrónimos de reactivos, disolventes o técnicas usados se definen como sigue:

Boc: Grupo terc-butoxicarbonilamino,

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

DIPEA: Diisopropiletilamina,

DMF: N,N-Dimetilformamida,

45 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 $p-C_6H_4-OH$ y Z es Ph.

PEEK: Polietereetercetona,

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,

5 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-hidroxietyl)-5-yodo-1,2,3-triazol

10 A una disolución con agitación de CuI (218 mg, 1,15 mmol) en CH₃CN secado se 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 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).
15 Rendimiento: 300 mg (70 %). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) 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): R¹= R³= -CH₂CH₂-; R²= -CH₂OCH₂CH₂-; R^a= CH₃; Q= OH; PG= Boc 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietyl)-5-(2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3-triazol

20 Se preparó una suspensión de 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietyl)-5-yodo-1,2,3-triazol (500 mg, 1,21 mmol), Pd(OAc)₂ (27,2 mg, 0,121 mmol) y NaHCO₃ (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
25 reflujo la mezcla durante la noche. Se purificó el producto mediante filtración sobre celite. Rendimiento: 330 mg (74 %). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 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): R¹= R³= -CH₂CH₂-; R²= -CH₂OCH₂CH₂-; R^a= CH₃; X= N₃; PG= Boc 1-(2-Azidoetil)-4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-5-(2-carboxietyl)-1,2,3-triazol

30 A una disolución con agitación de 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietyl)-5-(2-metoxicarbonietyl)-1,2,3-triazol (135 mg, 0,36 mmol) preparado en el ejemplo 2, enfriada hasta 0 °C en CH₂Cl₂ secado, se 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
35 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).

40 **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-metoxicarbonietyl)-1,2,3-triazol**

45 En un matraz secado a la llama, se disolvió 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-oxa-butil)-1-(2-hidroxietyl)-5-(2-metoxicarbonil-etil)-1,2,3-triazol (0,27 mmol, 100 mg), preparado 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 μ l), 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 μ l) y 8-azido-3,6-dioxaoctilamina (0,27 mmol, 60 mg) y se mantuvo
50 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): R¹ = R³ = -CH₂CH₂-; R² = -CH₂OCH₂CH₂-; X = N₃; Y = -NHC(=NH)NH₂; Z = CO₂H 1-(2-Azidoetil)-5-(2-carboxietil)-4-(4-N-guanidil-2-oxa-butil)-1,2,3-triazol

5 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 10 5 ml) y se evaporó la disolución a presión reducida. Rendimiento (90 %). ¹H-RMN (500 MHz, D₂O): 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): R¹ = -[CH₂CH₂O]₃CH₂CH₂HN(CO)OCH₂CH₂-; R² = -CH₂OCH₂CH₂-; R³ = -CH₂CH₂-; X = N₃ Y = -NHC(=NH)NH₂; Z = CO₂H 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-metoxicarboniletal)-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 20 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, D₂O) δ 4,63 (m, 4H, OCH₂C=C_{tri} y N_{1tri}CH₂CH₂), 4,46 (m, 2H, N_{1tri}CH₂CH₂), 3,70-3,60 (m, 12H), 3,50 (m, 2H, OCH₂CH₂NHCOO), 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(^tPr)₃ 1-(2-Hidroxi-etil)-5-yodo-4-[2-oxa-3-(4-trisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

30 A una disolución con agitación de Cul (401 mg, 2,11 mmol) en CH₃CN secado, se añadieron NBS (409 mg, 2,30 mmol), 4-trisopropilsililoxi-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 35 (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(^tPr)₃ 1-(2-Hidroxi-etil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-trisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

Se disolvió una suspensión de 1-(2-hidroxi-etil)-5-yodo-4-[2-oxa-3-(4-trisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol (270 40 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(^tPr)₃ 1-(16-Azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-trisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol

50 En un matraz secado a la llama, se disolvió 1-(2-hidroxi-etil)-5-[(E)-(2-fenil)vinil]-4-[2-oxa-3-(4-trisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol (0,20 mmol, 100 mg), preparado 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 μl), 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 clorformiato 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 CH_2Cl_2 seco (1,5 ml) y se añadieron secuencialmente DIPEA (0,39 mmol, 69 μl) 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10 como eluyente. Rendimiento: 116 mg (78 %). IR (cm^{-1}): 2944, 2866, 2102 (N_3), 1720 (C=O), 1509. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) 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): $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{OCH}_2-$; $\text{R}^3 = -\text{CH}=\text{CH}-$; $\text{X} = \text{N}_3$; $\text{Y} = \text{p-C}_6\text{H}_4\text{OH}$; $\text{Z} = \text{Ph 1-(2-Azidoetil)-5-[(E)-(2-fenilvinil)]-4-[2-oxa-3-(4-triisopropilsililoxifenil)-propil]-1,2,3-triazol}$

En un matraz secado, se calentaron cloruro cianúrico (55,93 mg, 0,30 mmol) y DMF (61,06 μl) a 25 °C durante 10 min. Tras la formación de un sólido de color blanco, se añadió CH_2Cl_2 (0,5 ml), seguido por 1-(2-hidroxi-etil)-5-[(E)-(2-fenilvinil)]-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). $^1\text{H-RMN}$ (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): $\text{R}^1 = -[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{HN}(\text{CO})\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{OCH}_2-$; $\text{R}^3 = -\text{CH}=\text{CH}-$; $\text{X} = \text{N}_3$; $\text{Y} = \text{p-C}_6\text{H}_4\text{OH}$; $\text{Z} = \text{Ph 1-(16-Azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-5-[(E)-(2-fenilvinil)]-4-[2-oxa-3-(4-hidroxifenil)-propil]-1,2,3-triazol}$

Se agitó una suspensión de 1-(16-azido-5-aza-3,8,11,14-tetraoxa-4-oxohexadecil)-5-[(E)-(2-fenilvinil)]-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 (C=O), 1517. $^1\text{H-RMN}$ (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 [PEEK]=N-O-(R^4)-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 consistente 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 consistente 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.

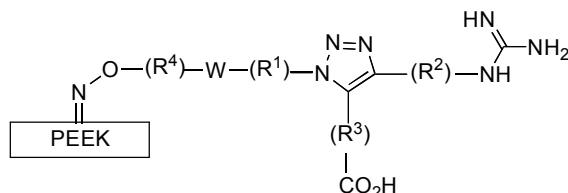
Oxima de PEEK: se limpiaron las muestras de PEEK tanto compacto como poroso mediante inmersión en un baño de ultrasonidos con metanol durante 30 min. y posteriormente se secaron a temperatura ambiente a presión reducida durante la noche. Se introdujo cada juego de 10 muestras de PEEK poroso y compacto, 3,0 g de clorhidrato de hidroxilamina, 10 ml de etanol y 2 ml de agua en un matraz de fondo redondo. Se añadió 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-ilo)-dietilenglicol (100 mg, 0,47 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió $(\text{PhO})_3\text{PMel}$ (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 %). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 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, 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/H₂O 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 NH₃ (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

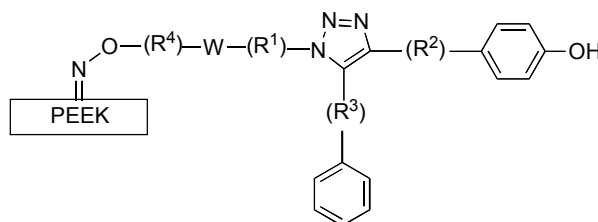
Se hicieron reaccionar muestras de oxima de PEEK-M compacto (n=2) funcionalizado como cicloalquino, como se describió en el ejemplo 12, con 0,2 mg de mimético de RGD de fórmula (I): ($R^1= R^3= -CH_2CH_2-$; $R^2= -CH_2OCH_2CH_2-$; $X= N_3$; $Y= -NHC(=NH)NH_2$; $Z= CO_2H$). Las condiciones de reacción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

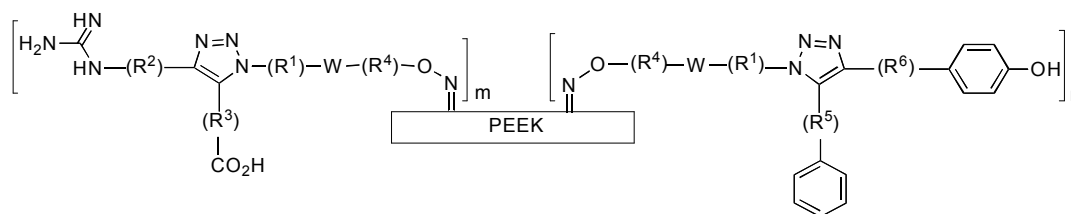
Se hicieron reaccionar muestras de oxima de PEEK compacto (n=2) funcionalizado como cicloalquino, como se describió en el ejemplo 12, con 0,2 mg de mimético de OGP de fórmula (I): ($R^1 = -CH_2CH_2-$; $R^2 = -CH_2OCH_2-$; $R^3 = -CH=CH-$; $X = N_3$; $Y = p-C_6H_4OH$; $Z = Ph$, preparado como se describió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

- 5 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

- 10 Se introdujeron discos de oxima de PEEK compacto funcionalizado como cicloalquino, como se describió en el ejemplo 12, bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo de ensayo que contenía 1 ml de mezcla de THF/H₂O 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 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)

- 20 **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**

- 25 Se introdujeron discos de oxima de PEEK compacto (n=2) funcionalizado como cicloalquino, 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 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 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.

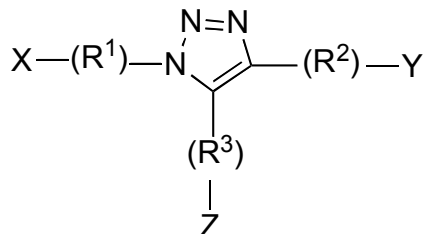
- 30 Análisis por XPS de la superficie para PEEK compacto (XV) modificado con RGD y OGP: C 74,9 %, O 21,6 % N 3,59 % (figura 1).

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

- 35 Se introdujeron discos de oxima de PEEK compacto (n=2) funcionalizado como cicloalquino, preparado 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 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 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 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido de fórmula (I):



5

Fórmula (I)

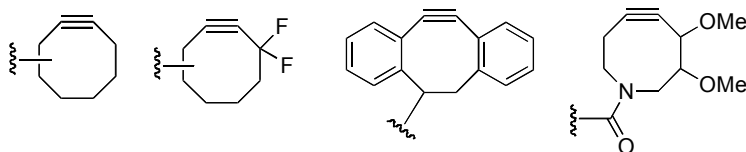
en la que:

R¹ es un birradical seleccionado del grupo que consiste en alquileno C₁₋₂₀; en el que 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos -CH₂- se reemplazan opcionalmente por grupos seleccionados de -O-, -S-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)N(alquilo C₁₋₄)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-; y

10 R² es un birradical seleccionado independientemente del grupo que consiste en: alquileno C₁₋₆; en el que 0, 1, 2 o 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

15 R³ es un birradical seleccionado del grupo que consiste en: alquileno C₁₋₆; que contiene opcionalmente uno o más enlaces -C=C-; que contiene opcionalmente enlaces -C=C-; en el que 0, 1, 2 o 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, -F, -Cl, -OH, -O(alquilo C₁₋₄), -S(alquilo C₁₋₄), -SO₂Ph, -CN, -NO₂, -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂; y

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



Y es un grupo seleccionado de -NHC(=NH)NH₂ y C₆H₄-OH

Z es un grupo seleccionado de -CO₂H y Ph, y

cuando Y es -NHC(=NH)NH₂, Z es -CO₂H, y

25 cuando Y es C₆H₄-OH, Z es Ph.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂-; en el que r es un número entero entre 0 y 8, R² se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OCH₂CH₂- o -CH₂OCH₂- y R³ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH₂- o -CH=CH-.

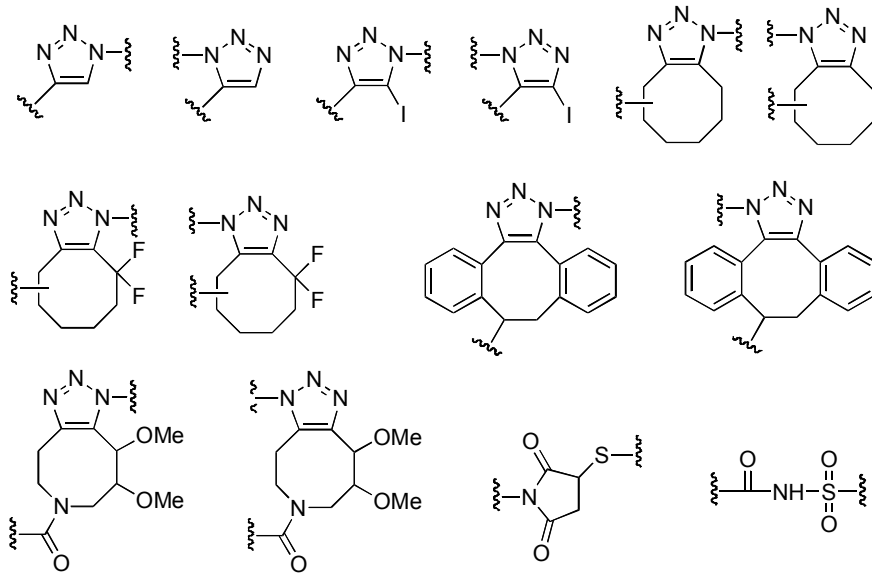
3. El compuesto según la reivindicación 1-2, en el que Y es -NHC(=NH)NH₂ y Z es -CO₂H.

30 4. El compuesto según la reivindicación 1-2, en el que Y es C₆H₄-OH y Z es Ph.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es p-C₆H₄-OH y Z es Ph.

6. Un procedimiento de preparación de los compuestos según la reivindicación 3, que comprende:

a) hacer reaccionar una azida de fórmula Q-(R¹)-N₃ (II) con un alquino de fórmula T-C≡C-(R²)-NH-PG (grupo protector) (III) para obtener un triazol de fórmula (IV),



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

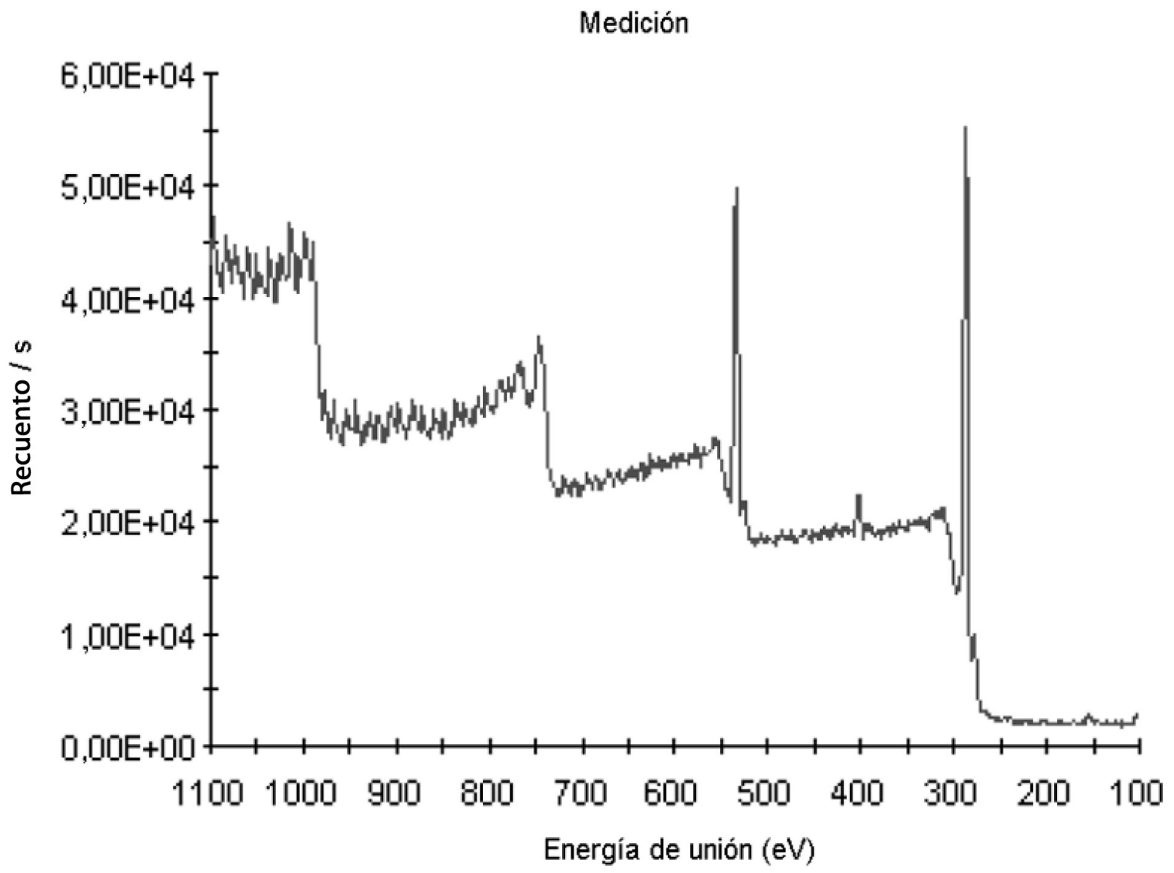


FIG. 1

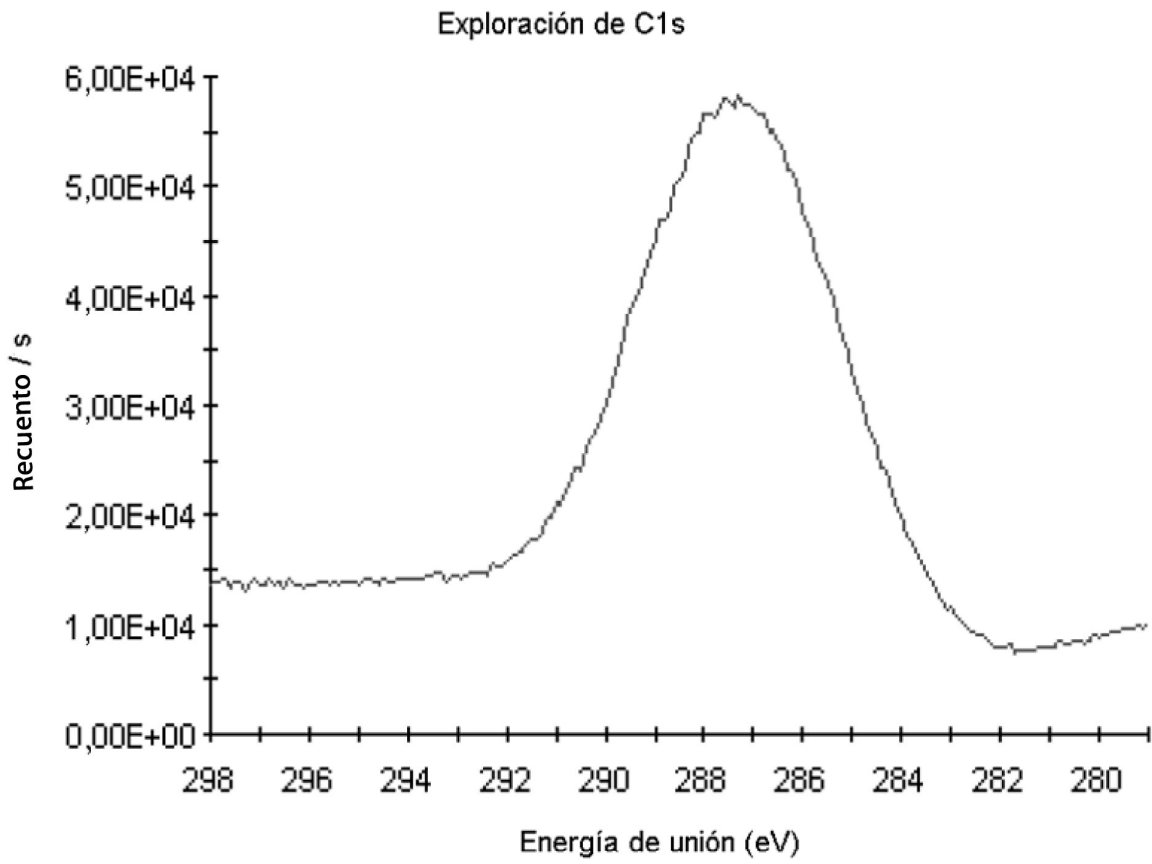


FIG. 2

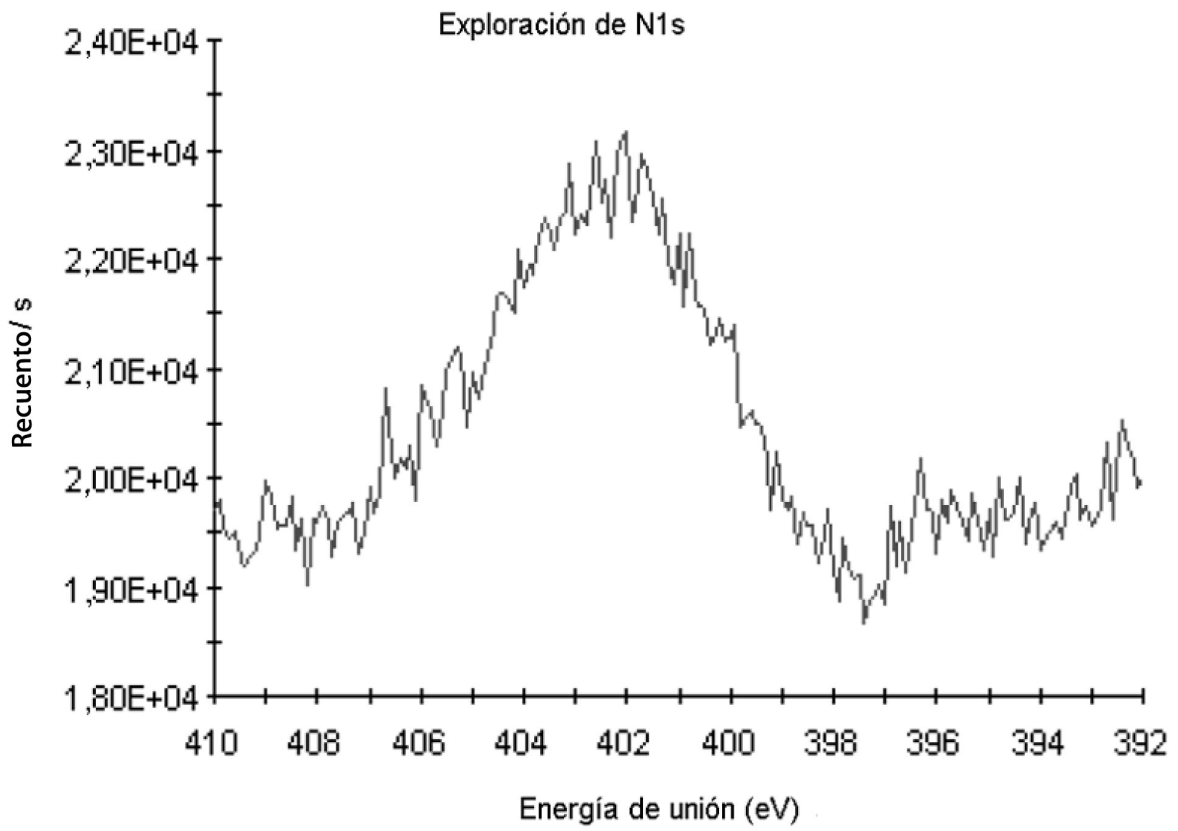


FIG. 3

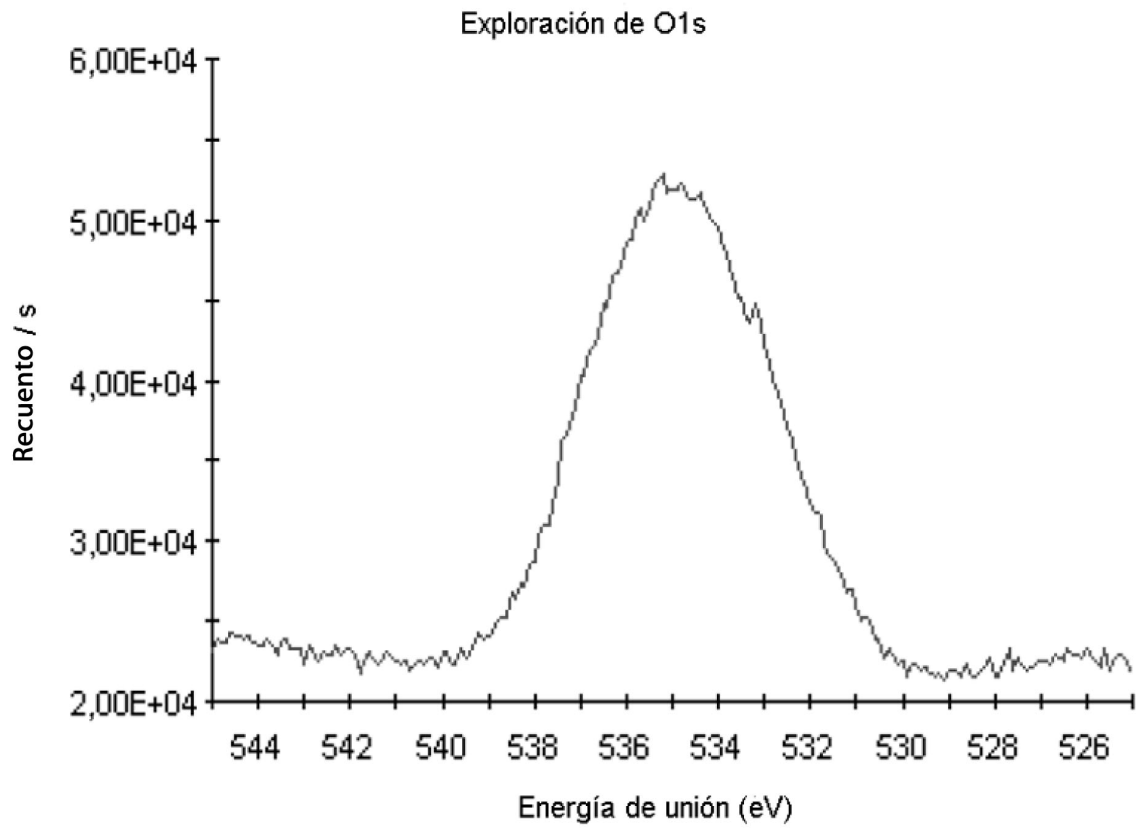


FIG. 4