



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

26

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-83760

54 TÍTULO

COMPUESTOS DIRECCIONALES DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE
A INTEGRINAS.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/12

71 SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N V

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTÁ, D C,

(FORMA P 10)

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

18/09/06

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **JANSSEN PHARMACEUTICA**

N V

Dirección Turnhoutseweg 30 B 2340

Beerse Belgica

Nacionalidad o Domicilio Beerse Belgica

Lugar de Constitución Belgica

Teléfono

Fax

E mail

IDENTIFICACIÓN

C C ☐

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Numero

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección Cra 11A No 94 76 (Of 305)

Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889

E mail tm patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACION

C C ☒

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Numero 39 779 452T P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **VER ANEXOS**

Dirección

Nacionalidad o domicilio

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No PCT/US2004/009465 Fecha 29 de marzo de 2004

Publicación Internacional No WO 2005/082889 A1 Fecha 9 de septiembre de 2005

6 **TITULO (54)** COMPUESTOS DIRECCIONALES DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN
SELECTIVAMENTE A INTEGRINAS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/12

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

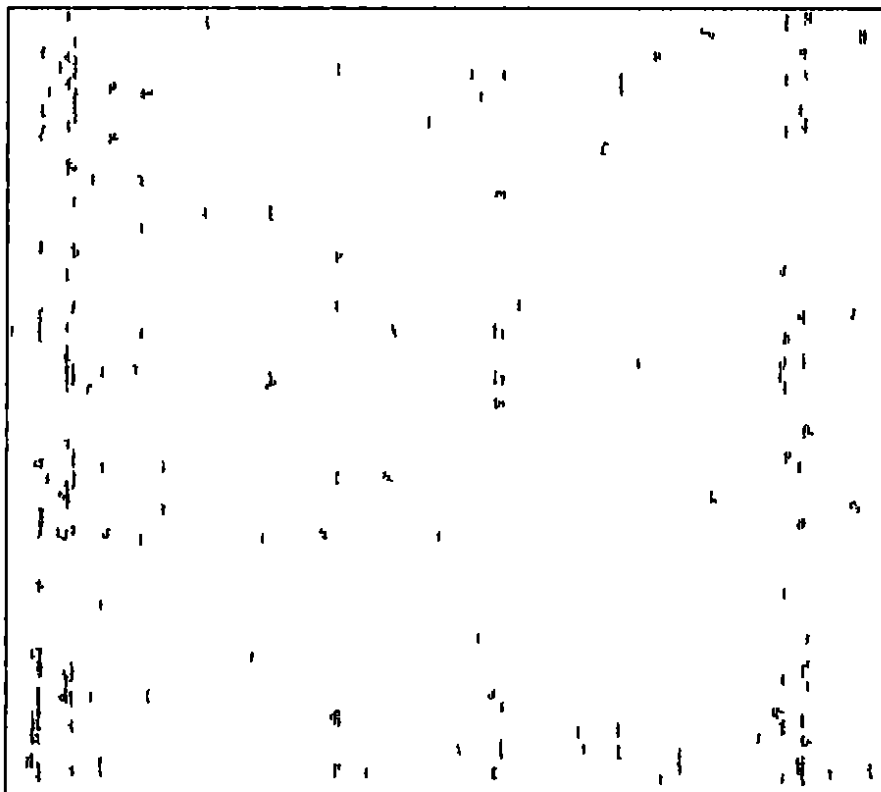
18 de febrero de 2004

(31) Numero de Solicitud

10/782.060

9 **Comprobante de pago No** 06 60.247 **Fecha** 09 de agosto de 2006

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No 17 154
- ☐ Documento de cesion del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripcion reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducccion de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducccion del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorizacion de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indigenas
- ☐ De ser el caso certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Opinion escrita

11 FIGURA CARACTERISTICA**12 Solicito la concesion de la patente**NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA *Jimena Escobar Uribe*

C C 39 779 452 DE Usaquén T P 68 228

As 2998/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 60,247
FECHA : AGOSTO 9 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083760-00000-0000
Fec 2006-08-24 14:15:50 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio 456

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48145881	09/08/2006	8,940,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **DE CORTE, Bart**
(1590 Winding Road, South Hampton, Pennsylvania 18966, Estados Unidos de América);
 2.) **KINNEY, William, A.**
(16 Thompson Mill Road, Newtown, Pennsylvania 18940, Estados Unidos de América),
 3.) **MARYONOFF, Bruce, E.**
(P.O. Box 239, New Hope, Pennsylvania 18938, Estados Unidos de América);
 4.) **GHOSH, Shyamali**
(906 Patriot Lane, Norristown, Pennsylvania 19403, Estados Unidos de América),
 5.) **LIU, LI**
(271 Fox Chase Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
 6.) **BRUNNER, Livia**
(Ch. Des Boveresses 155, Lab F514, 1066 Epalinges, Suiza);
 7.) **GALEMMO, Robert, A.**
(3039 Stump Hall Road, Collegeville Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América).
-

4

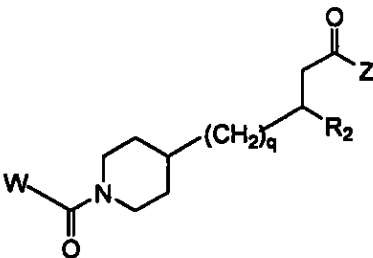
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse, Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPUESTOS DIRECCIONALES DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A INTEGRINAS"**.

Clase: C07D 401/12

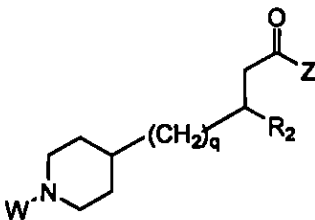

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la síntesis y aplicación biológica de una porción de afinidad de antagonistas de integrina de ácido piperidinoilcarboxílico de la fórmula (I) y la fórmula (II);



Fórmula (I)



Fórmula (II)

estas porciones de afinidad se pueden usar con agentes de formación de imagen o liposomas para dirigir a células que expresan los receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, o $\alpha_v\beta_6$, en donde W, R₂, Z y q son como se describe en la solicitud

15

20 JJ

P06/1491F

COMPUESTOS DIRECCIONALES DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN
SELECTIVAMENTE A INTEGRINAS

SOLICITUD RELACIONADA

5

Esta solicitud es una continuación en parte de una solicitud de patente no provisional con número de serie 10/641,964 presentada el 15 de agosto de 2003 y reclama beneficio de la solicitud de patente provisional con número de serie 60/404,239, presentada el 16 de agosto de 2003, todas las

10 cuales se incorporan aquí por referencia

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la preparación de una porción

15 de afinidad o ligando direccional que se puede usar en formación de imagen o tratamiento de enfermedades mediadas por integrina. El ligando direccional de la presente invención es un miembro de una clase de compuestos de ácido piperidinilcarboxílico, que posee una afinidad de unión alta para receptores de integrina $\alpha v \beta_3$, $\alpha v \beta_5$ o $\alpha v \beta$. La presente invención también se refiere a ligando

20 direccional conjugado con un agente formador de imagen o un vehículo de suministro de fármaco tal como un liposoma. También se proveen como vehículo de suministro de fármaco para tratar células y agentes formadores de imagen para formar imágenes de células implicadas en estados de enfermedad

mediados por $\alpha v\beta_3$, $\alpha v\beta_5$ o $\alpha v\beta_6$

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Las integrinas son una familia de receptores de transmembrana, cada una de las cuales está compuesta de un par de glicoproteínas heterodiméricas, no covalentes, asociadas, designadas como cadenas α y β . La subunidades α contiene cadenas pesada y ligera como parte de su dominio extracelular, con 3-4 sitios de unión de catión divalente, la cadena ligera
10 también contiene dominios de transmembrana e intracelular La subunidad β contiene un dominio extracelular grande, así como dominios de transmembrana e intracelular Las integrinas son receptores de superficie celular, que se unen a proteínas adhesivas de matriz extracelular tales como fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y osteopontina Estas glicoproteínas de
15 transmembrana son clasificadas por las subunidades β . La clase β_3 de la familia de integrina ha recibido la mayor atención en esfuerzos recientes de descubrimiento de fármacos (W J Hoekstra, *Current Medicinal Chemistry*, 1998, 5, 195), sin embargo, la clase β_5 también se ha convertido en un foco de atención Algunos de los estados de enfermedad que han sido asociados
20 con un componente de integrina β_3 y β_5 fuerte en sus etiologías son trombosis (integrina $\alpha_2\beta_3$ también llamada GPIIb/IIIa); angina inestable (GPIIb/IIIa), restenosis (GPIIb/IIIa e integrina $\alpha v\beta_3$); artritis, trastornos vasculares u osteoporosis ($\alpha v\beta_3$); angiogénesis tumoral, esclerosis múltiple,

Folios 5, 6, 7 y 8

Extracto publicación

13/10/06

trastornos neurológicos, asma, lesión vascular o retinopatía diabética ($\alpha\beta_3$ o $\alpha\beta_5$) y metastasis tumoral ($\alpha\beta_3$). Véase S A Mousa, et al., *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4(2) 148-149; y W.H. Miller, et al., *Drug Discovery Today*, 2000, 5(9), 397-40. Los anticuerpos y/o antagonistas de compuesto de peso molecular bajo de $\alpha\beta_3$ han mostrado eficacia contra estos estados de enfermedad respectivos en modelos animales (J Samanen, *Current Pharmaceutical Design*, 1997, 3 545-584) y por lo tanto ofrecen ser prometedores como agentes terapéuticos. Varias patentes han descrito compuestos que podrían interactuar con estas integrinas. Por ejemplo, Las patentes de los Estados Unidos 5,919,792 B1, 6,211,191 B1, y WO 01/96334 y WO 01/23376 describen antagonistas de receptor de integrina $\alpha\beta_3$ y $\alpha\beta_5$.

La presente invención provee una nueva clase de compuestos de piperidinilo, que se unen selectivamente a receptores de integrina β_3 , β_5 o dobles (v.gr., $\alpha\beta_3$ y $\alpha\beta_5$) para el tratamiento de una amplia variedad de estados de enfermedad mediados por integrina.

La presente invención describe la síntesis y uso de porciones de afinidad de antagonistas de integrina de ácido piperidinoilcarboxílico que pueden servir como un agente direccional para agentes de formación de imagen o sirven para dirigir los liposomas que contienen agentes terapéuticos a células que expresan receptores de integrina $\alpha\beta_3$, $\alpha\beta_5$ o $\alpha\beta_6$. El liposoma puede portar un número de agentes terapéuticos, incluyendo pero sin limitarse a, esteroides, inmunosupresores, antihistamínicos, antiasmáticos no esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa-2, agentes

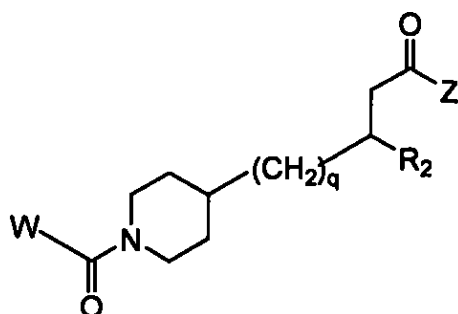
citotóxicos, agentes de terapia génica, agentes de radioterapia, agentes formadores de imagen.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

La presente invención está dirigida a compuestos de piperidinilo de la fórmula (I):

10

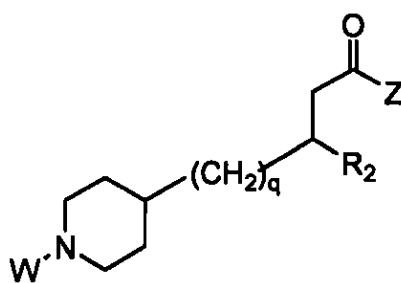


Fórmula I

15

y la fórmula (II)

20



Fórmula (II)

en donde

W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₀₋₆ (R₁),

-alquilo de C₁₋₈ (R_{1a}), -alquilo de C₀₋₆-arilo(R₁,R₈), -alquilo de C₀₋₆-heterociclilo(R₁,R₈), -alcoxi de C₀₋₆(R₁), -alcoxi de C₀₋₆-arilo(R₁,R₈), y -alcoxi de C₀₋₆-heterociclilo(R₁,R₈),

R₁ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -N(R₄)₂,
5 -N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₆), -heterociclilo(R₈) y -heteroarilo(R₈);

R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de -C(R₄)(=N-R₄),
-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-
alquilo de C₁₋₈(R₇) y -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂;

10 R₄ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C₁₋₈(R₇),

R₅ se selecciona del grupo que consiste de -C(=O)-R₄,
-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-heterociclilo(R₈),
-C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈),
15 -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈),
-C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇),
-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂,
20 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄,
-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄,
-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇),
-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₇), -SO₂-N(R₄)₂,

-SO₂-cicloalquilo(R₈) y -SO₂-arilo(R₈);

R₆ se selecciona del grupo que consiste de -cicloalquilo(R₈),
-heterociclilo(R₈), -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈);

R₇ es uno a dos sustituyentes independientemente
5 seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₈(R₉), -NH₂,
-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de
C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de
C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀),
-C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H,
10 -alquilo de CO₂-C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de
C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de
C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉),
-SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
-SO₂-arilo(R₁₀), ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀),
15 -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀);

R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉),
-C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de
C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀),
20 -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀),
-C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀),
-C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉),
-SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) y -arilo(R₁₀)

cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, -O-cicloalquilo(R_{10}), -O-arilo(R_{10}), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-
5 alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -C(=O)-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9)$)₂, -C(=O)-NH-arilo(R_{10}),
-C(=O)-cicloalquilo(R_{10}), -C(=O)-heterociclilo(R_{10}), -C(=O)-arilo(R_{10}),
-C(=O)-heteroarilo(R_{10}), -CO₂H, -CO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -CO₂-arilo(R_{10}),
-C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de
10 $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9)$)₂, -SO₂-arilo(R_{10}), -SH, -S-alquilo de
 $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -S-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -alcoxi de
 $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -NH₂, -NH-alquilo de
 $C_{1-8}(R_9)$, -N(alquilo de $C_{1-8}(R_9)$)₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo,
-cicloalquilo(R_{10}), -heterociclilo(R_{10}), -arilo(R_{10}) y -heteroarilo(R_{10}) cuando está
unido a un átomo de carbono;

15 R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de
 C_{1-8} , -NH₂, -NH-alquilo de C_{1-8} , -N(alquilo de C_{1-8})₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂,
-C(=O)-NH-alquilo de C_{1-8} , -C(=O)-N(alquilo de C_{1-8})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de
 C_{1-8} , -SO₂-alquilo de C_{1-8} , -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C_{1-8} , -SO₂-N(alquilo
de C_{1-8})₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro y oxo,

20 R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , -C(=O)H,
-C(=O)-alquilo de C_{1-8} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C_{1-8} ,
-C(=O)-N(alquilo de C_{1-8})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-alquilo de C_{1-8} ,

-SO₂-NH₂, -SO₂-NH- alquilo de C₁₋₈ y -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alcoxi de C₁₋₈, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-NH₂,
 5 -C(=O)-NH- alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂- alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono;

R₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo
 10 de C₁₋₈ (R₇), -alqueno de C₂₋₈(R₇), -alquino de C₂₋₈(R₇), -cicloalquilo(R₈), -heterociclilo(R₈), -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈),

q es 0, 1, 2 ó 3,

Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-
 15 OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O- alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O- alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-
 20 N(alquilo de C₁₋₈)₂ y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈.

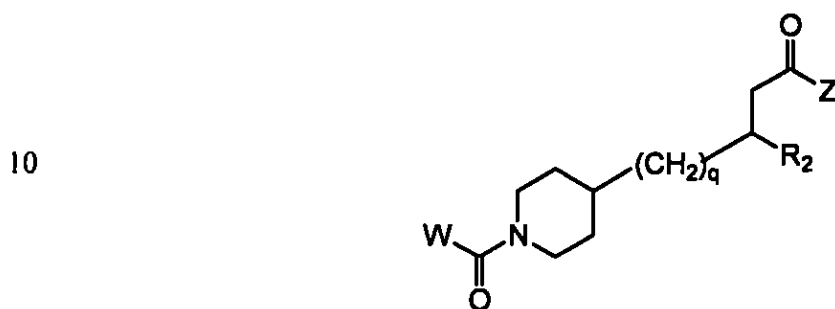
y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos

La presente invención también está dirigida a métodos para

producir los presentes compuestos de piperidinilo y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos

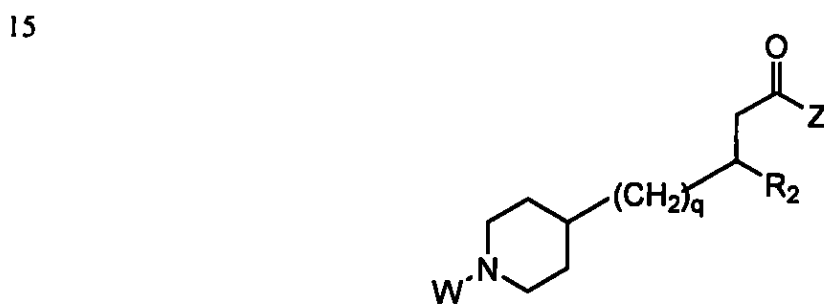
La presente invención además está dirigida a un método para tratar o aliviar un trastorno mediado por receptor de integrina.

5 En una modalidad de la presente invención comprende ligandos direccionales de fórmula (I):



Fórmula (I)

y la fórmula (II):



20

Fórmula (II)

en donde

W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de $C_{0-6}(R_1)$, -alquilo de $C_{1-6}(R_{1a})$, -alquilo de C_{0-6} -arilo(R_1, R_8), -alquilo de

C₀₋₆-heterociclilo(R₁,R₈), -alcoxi de C₀₋₆(R₁), -alcoxi de C₀₋₆-arilo(R₁,R₈), y -alcoxi de C₀₋₆-heterociclilo(R₁,R₈),

R₁ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -N(R₄)₂, -N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₈), -heterociclilo(R₈) y -heteroarilo(R₈);

5 R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇) y -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂,

10 R₄ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C₁₋₈ (R₇);

R₅ se selecciona del grupo que consiste de -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈),
15 -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄,
20 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇), -SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-cicloalquilo(R₈) y -SO₂-arilo(R₈),

R_6 se selecciona del grupo que consiste de -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8);

R_7 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, $-NH_2$,
5 -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$,
-C(=O)-NH-arilo(R_{10}), -C(=O)-cicloalquilo(R_{10}),
-C(=O)-heterociclilo(R_{10}), -C(=O)-arilo(R_{10}), -C(=O)-heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$,
-CO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -CO₂-arilo(R_{10}), $-C(=NH)-NH_2$, -SH, -S-alquilo de
10 $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -S-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$,
-SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$,
-SO₂-arilo(R_{10}), ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxil, nitro, oxo, -cicloalquilo(R_{10}),
-heterociclilo(R_{10}), -arilo(R_{10}) y -heteroarilo(R_{10});

15 R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$,
-C(=O)H, -C(=O)-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$,
-C(=O)-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, -C(=O)-NH-arilo(R_{10}),
-C(=O)-cicloalquilo(R_{10}), -C(=O)-heterociclilo(R_{10}), -C(=O)-arilo(R_{10}),
20 -C(=O)-heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, -CO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -CO₂-arilo(R_{10}),
-C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$,
-SO₂-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, -SO₂-arilo(R_{10}), -cicloalquilo(R_{10}) y -arilo(R_{10})
cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R_8 es uno a cuatro

21
17

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉), -alcoxi de C₁₋₈(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-NH₂, -NHC(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -NHC(=O)-NH-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-O-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-O-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -NHC(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -NHC(=O)-heterociclilo(R₁₀), -NHC(=O)-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -NHSO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHSO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀), y -heteroarilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de carbono;

R₉ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₈, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro y oxo,

R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} ,
5 $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-8} y $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-8})₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alcoxi de C_{1-8} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de
10 C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono,

q es 0, 1, 2, o 3;

R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-8}
15 $(R_7)(R_{11})$, -alqueno de $C_{2-8}(R_7)(R_{11})$, -alquino de $C_{2-8}(R_7)(R_{11})$, -cicloalquilo $(R_7)(R_{11})$, -heterociclilo $(R_8)(R_{12})$, -arilo $(R_8)(R_{12})$ y -heteroarilo $(R_8)(R_{12})$,

R_{11} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
-O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -
20 $C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
-O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,

- $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
 $-NH-C(=O)NH$ alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
5 $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
10 $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$,
 $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$,
 $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$,
 $-OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
15 $-OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
20 $-SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,
 $-C(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$,
 $-OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$,

- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- 5 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), y
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄),

- 10 -NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -S-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- CH₂NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂S-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- 15 -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- CH₂O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- CH₂NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄),
- 20 -C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄),
- NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄),
- CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄),
- O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄),

- CH₂O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -CH₂NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄),
- C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄),
- NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de
- 5 C₁₋₈C(=O)(R₁₄),
- CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- 10 -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- 15 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- 20 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),

26
22

- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- 5 -CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- 10 -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- 15 -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- 20 -CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), y

$-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$,

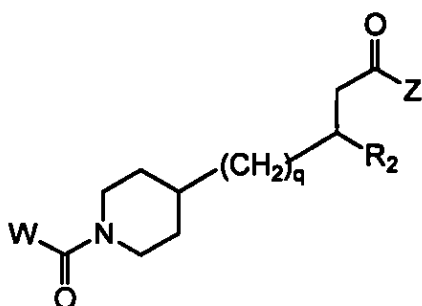
R_{14} cuando R_{11} y R_{12} termina con un $\text{C}(=\text{O})$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, OH , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-4} y NH_2 ; de otra manera R_{14} se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, COOH y $-$

5 COO -alquilo de C_{1-4} ;

Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-8})_2$, $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - OH , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - CO_2H , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - O - $\text{C}(\text{O})$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - NH_2 , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - NH -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - $\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-8})_2$, $-\text{O}$ -alquilamida de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - $\text{C}(\text{O})$ - NH -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} - $\text{C}(\text{O})$ - $\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-8})_2$ y $-\text{NHC}(\text{O})$ -alquilo de C_{1-8} ;

y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente
15 aceptables de los mismos.

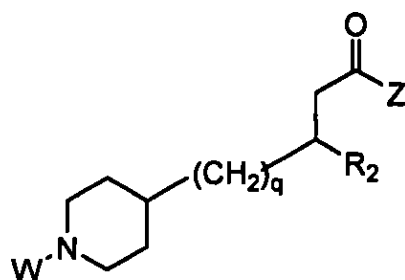
En una modalidad de la presente invención comprende un conjugado direccional de
fórmula (I)



5

Fórmula (I)

y la fórmula (II)



10

Fórmula (II)

en donde

15

W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de $C_{0-6}(R_1)$, -alquilo de $C_{1-6}(R_{1a})$, -alquilo de C_{0-6} -arilo(R_1, R_8), -alquilo de C_{0-6} -heterociclilo(R_1, R_8), -alcoxi de $C_{0-6}(R_1)$, -alcoxi de C_{0-6} -arilo(R_1, R_8), y -alcoxi de C_{0-6} -heterociclilo(R_1, R_8);

R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-N(R_4)_2$, $-N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_6)$, -heterociclilo(R_8) y -heteroarilo(R_8),

20

R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,

$-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-8}(R_7)$ y $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C_{1-8} (R_7);

- R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)-R_4$,
- 5 $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_8), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_8),
 $-C(=O)$ -arilo(R_8), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_8), $-C(=O)-N(R_4)$ -cicloalquilo(R_8),
 $-C(=O)-N(R_4)$ -arilo(R_8), $-CO_2-R_4$, $-CO_2$ -cicloalquilo(R_8), $-CO_2$ -arilo(R_8),
 $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
- 10 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7),
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7),
- 15 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7), $-SO_2-N(R_4)_2$,
 $-SO_2$ -cicloalquilo(R_8) y $-SO_2$ -arilo(R_8);

R_6 se selecciona del grupo que consiste de -cicloalquilo(R_8),
 -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8);

- R_7 es uno a dos sustituyentes independientemente
- 20 seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, $-NH_2$,
 $-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-N$ (alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de
 $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de
 $C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}),

-C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H,
-CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de
C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de
C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉),
5 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
-SO₂-arilo(R₁₀), ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxil, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀),
-heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀),

R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉),
10 -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de
C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀),
-C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀),
-C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀),
-C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉),
15 -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) y -arilo(R₁₀)
cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de
hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉), -alcoxi de C₁₋₈(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀),
-O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-alquilo de
20 C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de
C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-NH₂, -NHC(=O)-NH-alquilo de
C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -NHC(=O)-NH-arilo(R₁₀),
-NHC(=O)-O- alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-O-arilo(R₁₀),

-C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀),
 -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -NHC(=O)-cicloalquilo(R₁₀),
 -NHC(=O)-heterociclilo(R₁₀), -NHC(=O)-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-heteroarilo(R₁₀),
 -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de
 5 C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 -SO₂-arilo(R₁₀), -NHSO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHSO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo
 de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de
 C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈
 (R₉), -N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo,
 10 -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀), y -heteroarilo(R₁₀) cuando está
 unido a un átomo de carbono;

R₉ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de
 C₁₋₈, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de
 15 C₁₋₈, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo
 de C₁₋₈)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro y oxo;

R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente
 seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -C(=O)H,
 -C(=O)-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈,
 20 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈,
 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈ y -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂ cuando está
 unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,

-alquilo de C₁₋₈, -alcoxi de C₁₋₈, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de
 C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo
 de C₁₋₈)₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, halógeno,
 5 hidroxi, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono;

q es 0, 1, 2, o 3;

R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈
 (R₇)(R₁₁), -alquenilo de C₂₋₈(R₇)(R₁₁), -alquinilo de C₂₋₈(R₇)(R₁₁),
 -cicloalquilo(R₇)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂) y
 10 -heteroarilo(R₈)(R₁₂);

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₃),
 -O-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -S-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -
 C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
 -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)O-alquilo
 15 de C₁₋₈(R₁₃),
 -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
 -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
 -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
 -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
 20 -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
 -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
 -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de
 C₁₋₈C(=O)(R₁₃),

- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
5 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
10 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
15 -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
20 -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y
-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

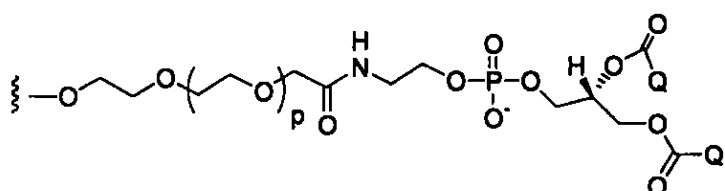
- R_{12} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -CH₂O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -CH₂NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -CH₂S-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -C(=O)alquilo de
 5 $C_{1-8}(R_{13})$,
 -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -CH₂O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -CH₂NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 10 -NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -CH₂O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -CH₂NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
 -C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -CH₂O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 15 -CH₂NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 -CH₂O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -CH₂NH-C(=O)O-alquilo de
 $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 20 -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de
 $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
 -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R_{13}),

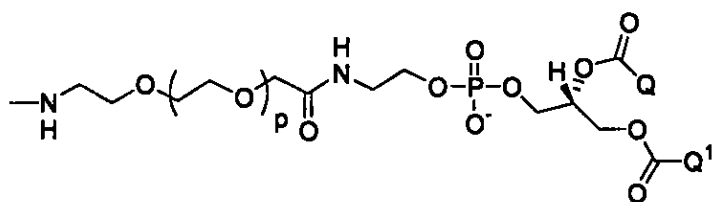
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 5 -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- 10 -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- 15 -CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 20 -CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 5 -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 10 -SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 15 -CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

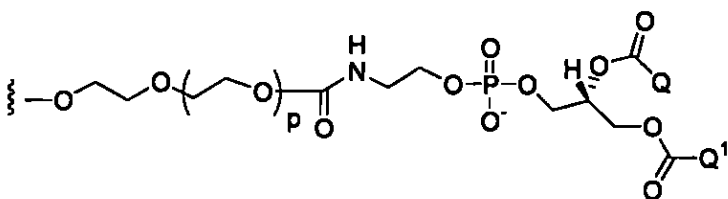
en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona de

20

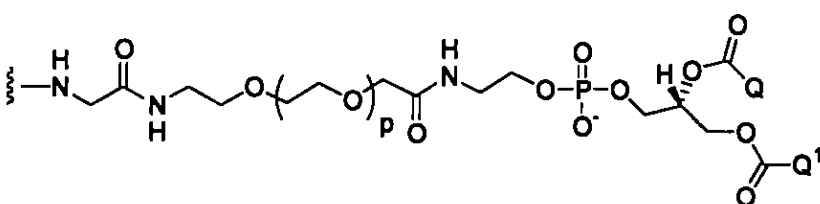




5

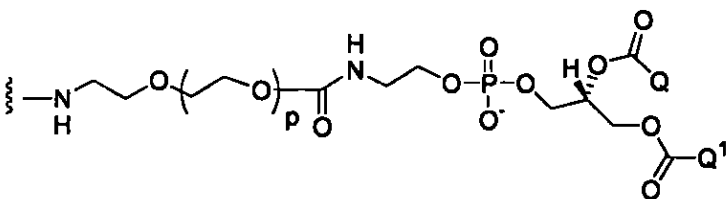


10



o

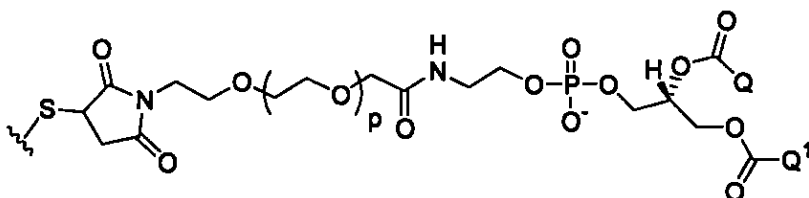
15

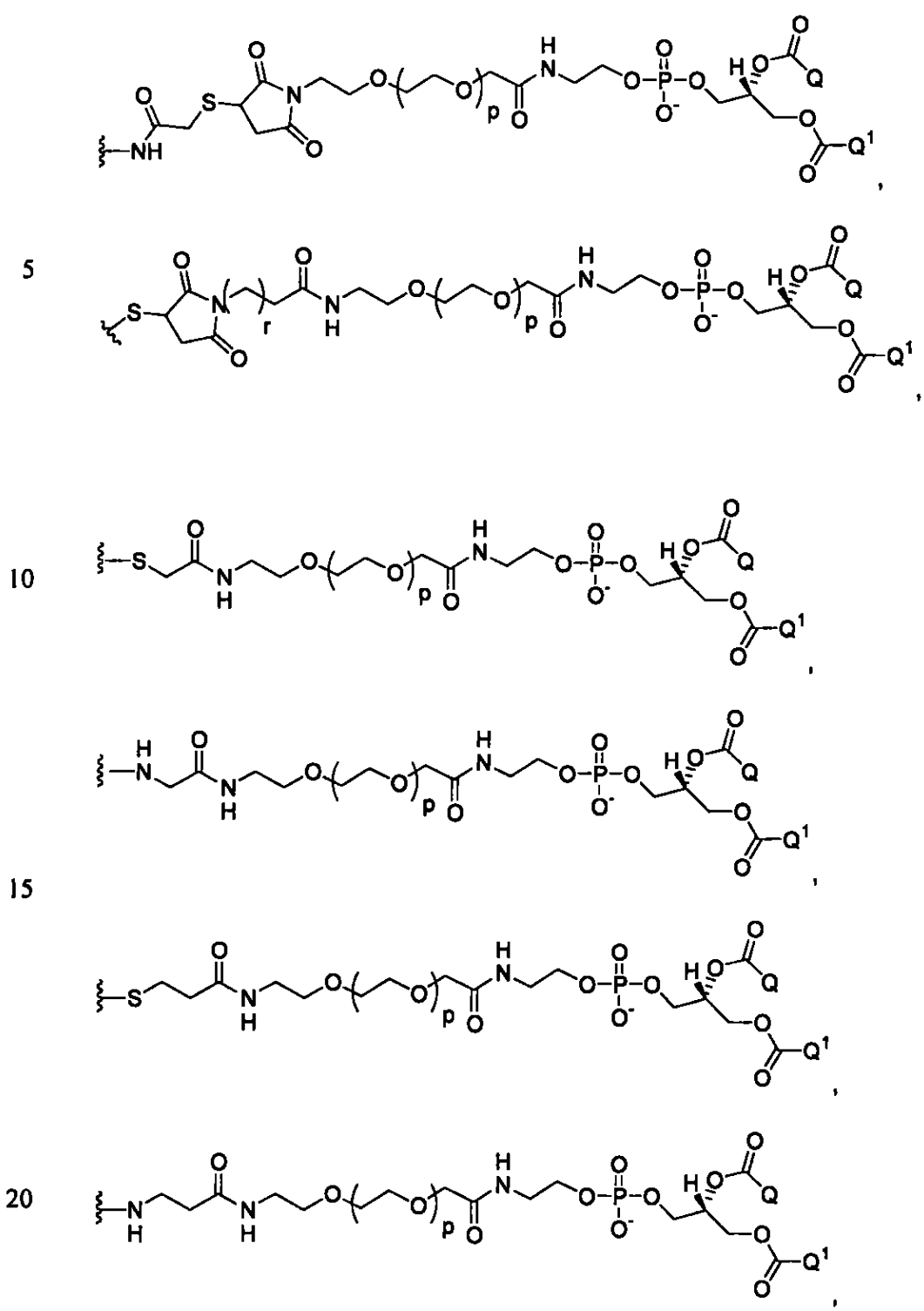


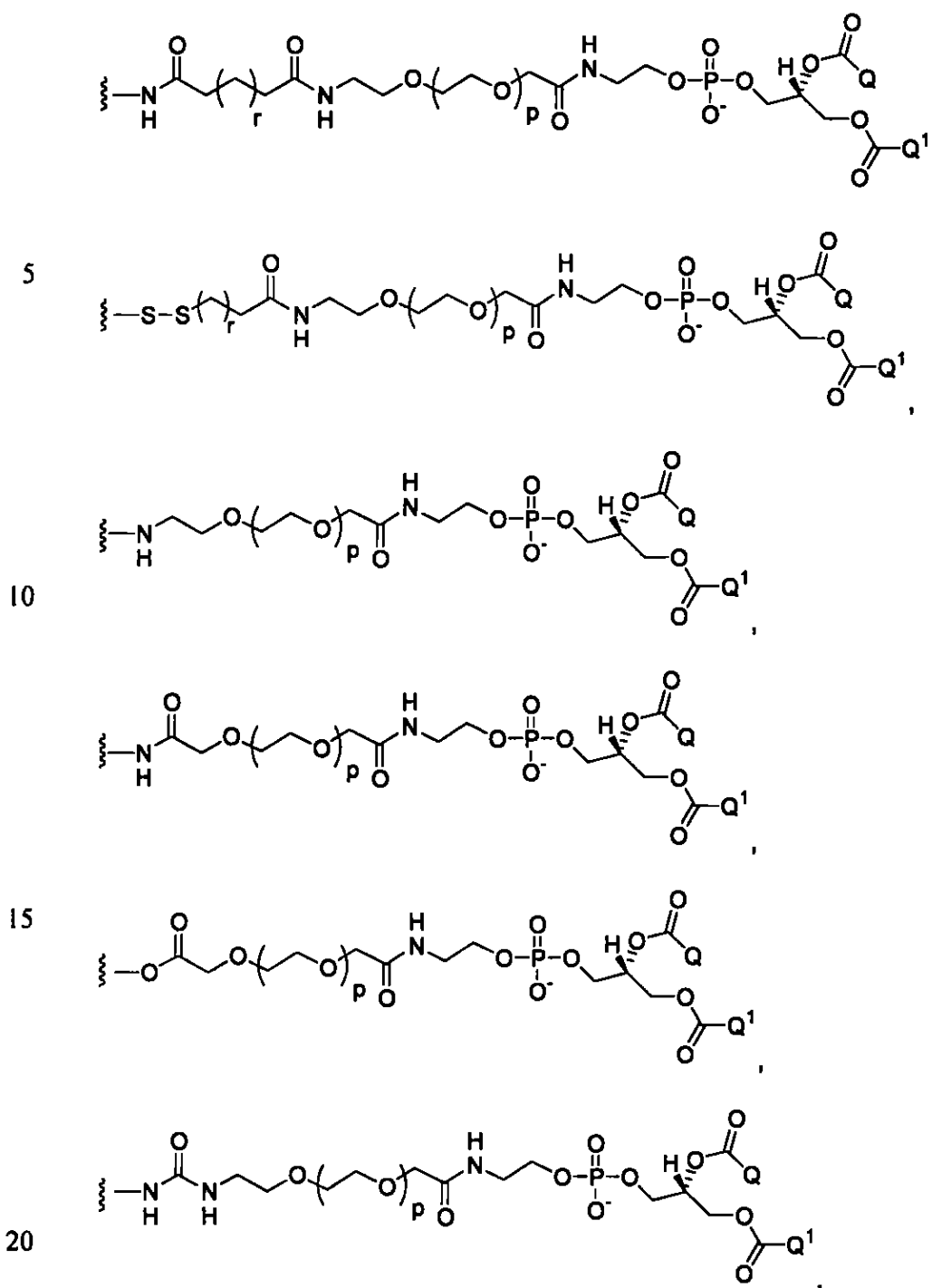
y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-C(=O)-$, R_{13} se selecciona

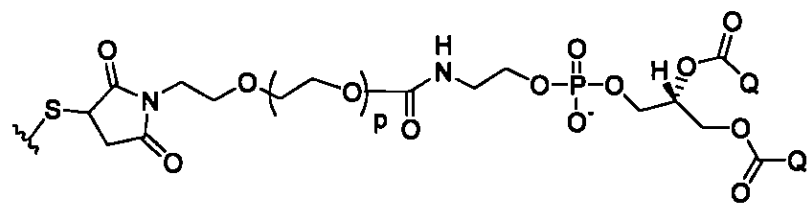
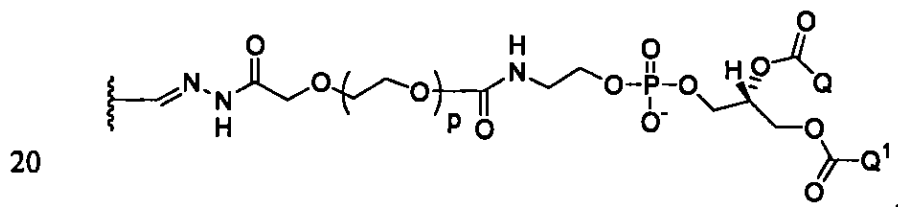
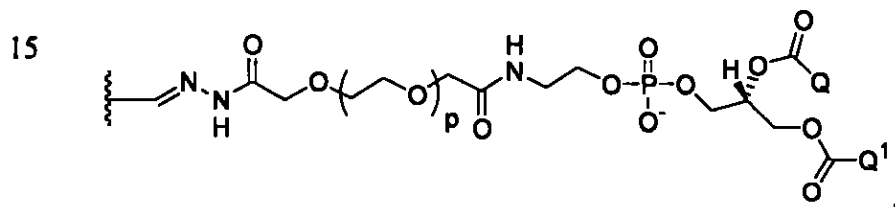
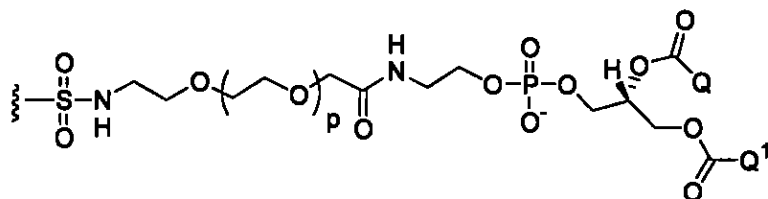
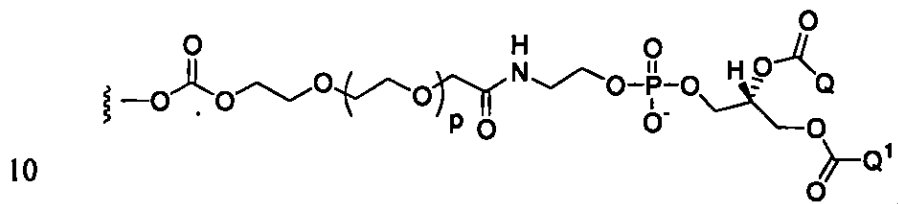
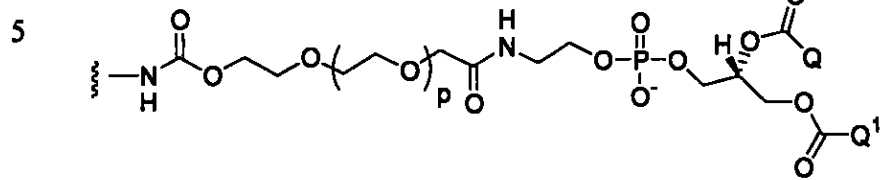
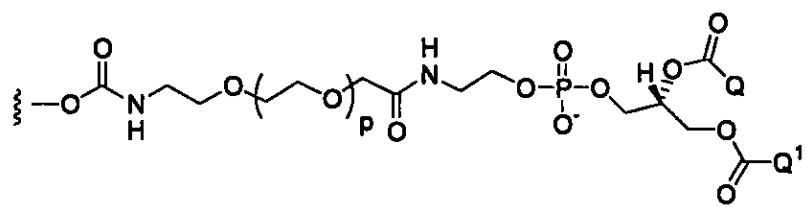
del grupo que consiste de

20

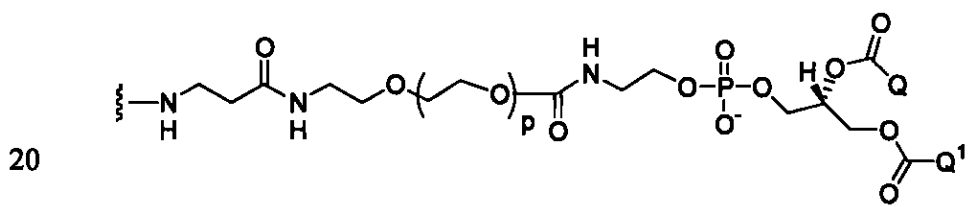
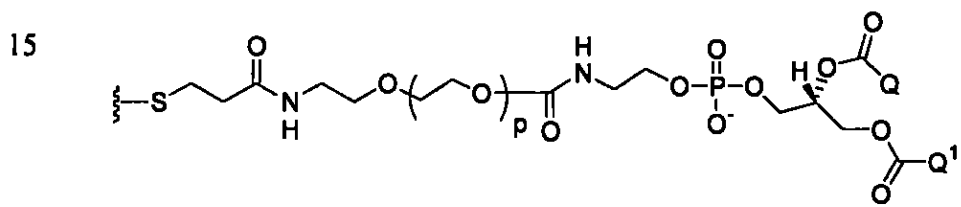
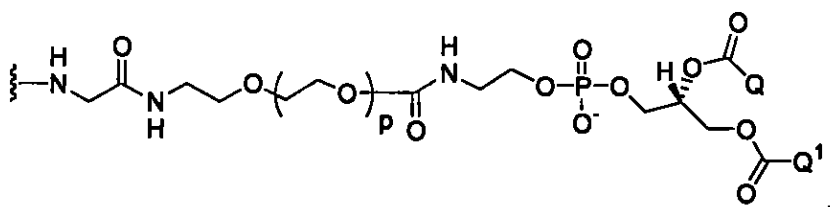
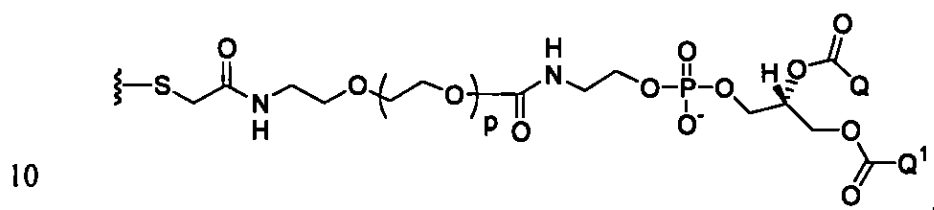
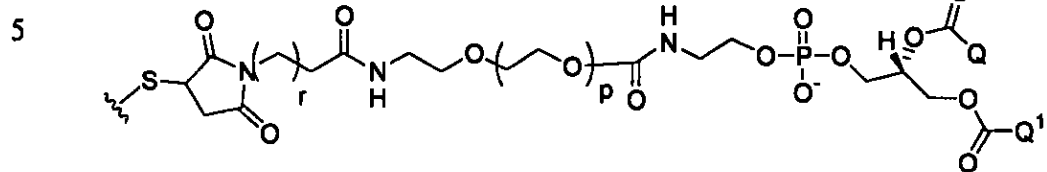
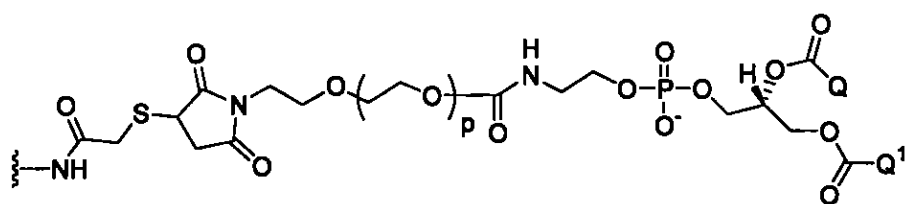


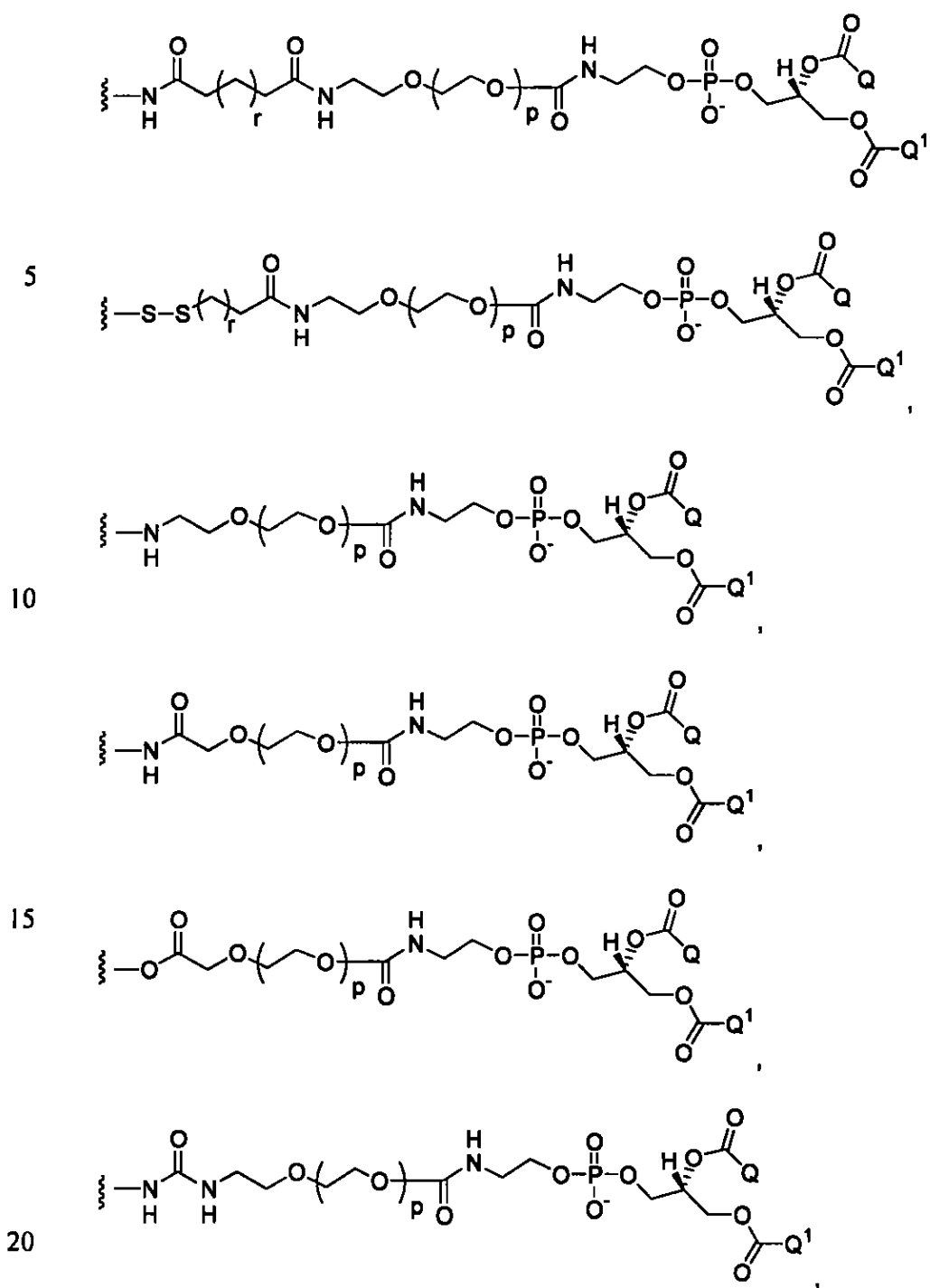


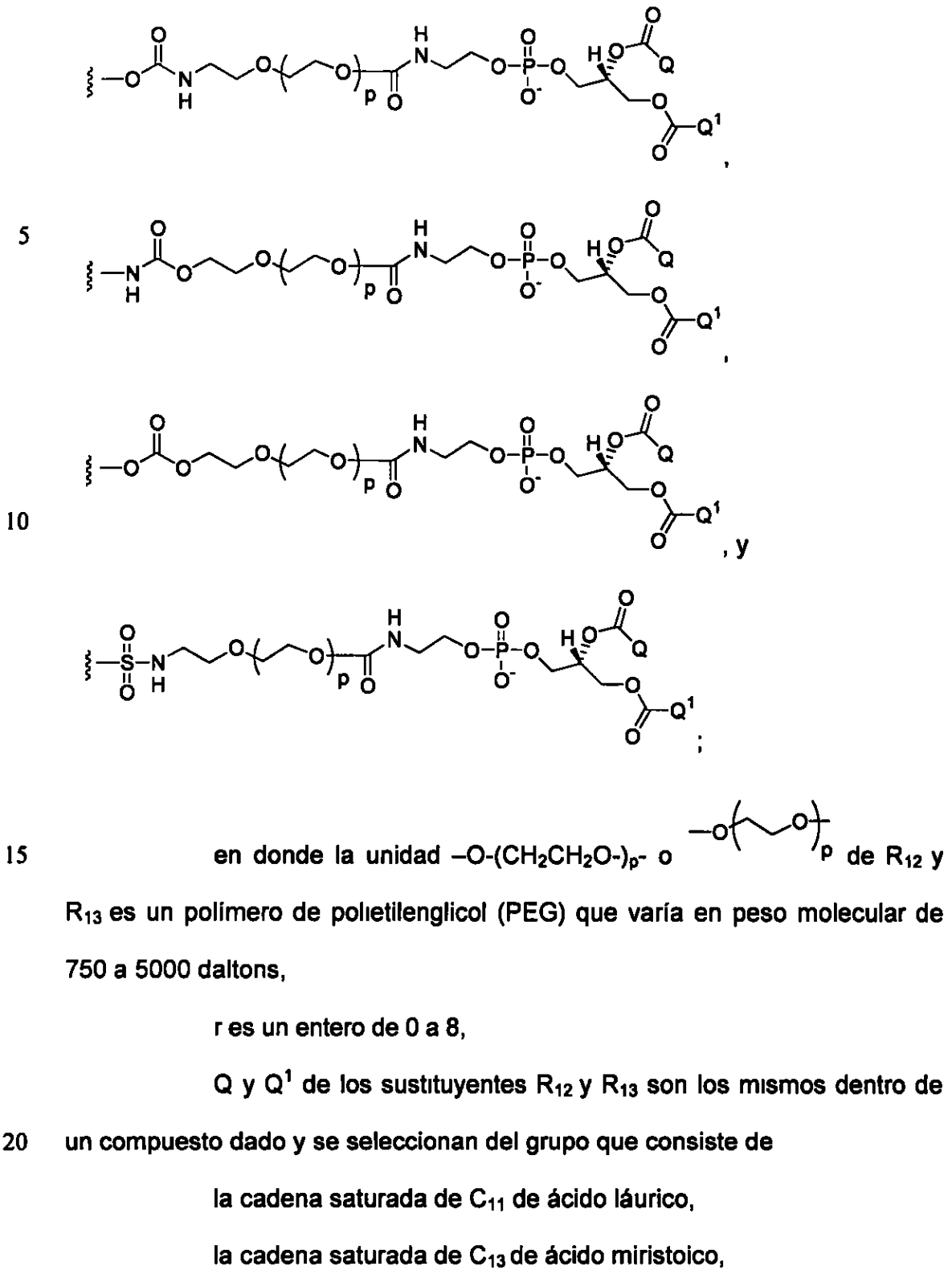




37 41







la cadena saturada de C₁₅ de ácido palmitoico,

la cadena saturada de C₁₇ estearoico,

la cadena monoinsaturada de C₁₇ de ácido oleico, y

la cadena diinsaturada de C₁₇ de ácido linoleico;

- 5 Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, -NH₂,
-NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-
OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈,
-O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo
de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de
10 C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida
de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-
N(alquilo de C₁₋₈)₂, y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈;

y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

- 15 Otro aspecto de la presente invención incluye una composición de
liposoma terapéutica sensibilizada a una célula objetivo, que comprende
liposomas que tienen un agente terapéutico atrapado, los liposomas incluyendo
uno o más conjugados direccionales. Los conjugados direccionales tienen una
estructura representados por la fórmula (I) o la fórmula (II), y están compuestos
20 de (a) un lípido que tienen un grupo de cabeza polar y un grupo de cola
hidrofóbico, (b) un polímero hidrofílico que tiene un extremo proximal y un
extremo distal, en donde el polímero se une en su extremo proximal al grupo de
cabeza del lípido, y (c) un compuesto de ácido piperidinoilcarboxílico unido al

extremo distal del polímero

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

5 Las figuras 1A-1B son cromatogramas de CLAR de un compuesto de maleimida-poli(etilenglicol)-diestearoilfosfatidiletanolamina (Mal-PEG-DSPE) antes de la conjugación (figura 1A) y después de la conjugación (figura 1B) al compuesto 38b (ejemplo 39) para formar un conjugado de compuesto DSPE-PEG-ácido piperidinoilcarboxílico

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

1 Compuestos

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
15 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde W preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₀₋₄(R₁), -alquilo de C₁₋₄(R_{1a}), -alquilo de C₀₋₄-arilo(R₁,R₈), -alquilo de C₀₋₄-heterociclilo(R₁,R₈), -alcoxi de C₀₋₄ (R₁), -alcoxi de C₀₋₄-arilo(R₁,R₈), y -alcoxi de C₀₋₄-heterociclilo(R₁,R₈).

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la
20 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde W es preferiblemente -alquilo de C₀₋₄ (R₁) o -alquilo de C₀₋₄-arilo(R₁,R₈).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde W es preferiblemente -alquilo de C₀₋₄ (R₁)

o -alquilo de C₀₋₄-fenilo(R₁,R₈).

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₁ es -N(R₄)(R₈), -heterociclilo(R₈) o -heteroarilo(R₈)

5 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₁ es -N(R₄)(R₈), -dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈), -tetrahidro-1*H*-azepino[2,3-*b*]piridinilo(R₈) o -piridinilo(R₈).

10 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₁ es -N(R₄)(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈).

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_{1a} es -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂,

15 -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄,
-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄,
-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄ (R₇) o -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₄ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄ (R₇).

20 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₄ es hidrógeno.

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂,

-C(=O)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈),
 -C(=O)-heteroarilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈),
 -CO₂-R₄, -CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈), -C(R₄)(=N-R₄),
 -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄,
 5 -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂,
 -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de
 10 C₁₋₄(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇),
 -SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-cicloalquilo(R₈) o -SO₂-arilo(R₈).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -CO₂-R₄,
 -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄),
 15 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇)
 o -SO₂-N(R₄)₂.

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la
 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₆ es -heterociclilo(R₈) o -heteroarilo(R₈).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
 20 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₆ es -dihidroimidazolilo(R₈),
 -tetrahidropiridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -piridinilo(R₈).

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la
 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₇ es uno a dos sustituyentes

independientemente seleccionados de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-NH_2$,
 $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-N$ -alquilo de $(C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de
 $C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}),
5 $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}), $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$,
 $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-CO_2$ -arilo(R_{10}), $-C(=NH)-NH_2$, $-SH$, $-S$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de $C_{1-4}-S$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de C_{1-4} -alcoxi de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de $C_{1-4}-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
 $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$,
10 $-SO_2$ -arilo(R_{10}), ciano, (halógeno) $_{1-3}$, hidroxí, nitro, oxo, $-cicloalquilo(R_{10})$,
 $-heterociclilo(R_{10})$, $-arilo(R_{10})$ o $-heteroarilo(R_{10})$.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_7 es uno a dos sustituyentes
independientemente seleccionados de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-NH_2$,
15 $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, (halógeno) $_{1-3}$, hidroxí o oxo.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye
compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_7 es hidrógeno.

Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la
fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes
20 independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
 $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}),
 $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}), $-C(=O)$ -arilo(R_{10}),

-C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀),
 -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉),
 -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) o -arilo(R₁₀)
 cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro
 5 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de
 C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H,
 -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉),
 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄-R₁₁)₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀),
 -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H,
 10 -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de
 C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂,
 -SO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de
 C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-NH-alquilo de
 C₁₋₄(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano,
 15 halógeno, hidroxil, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) o
 -heteroarilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de carbono

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉),
 20 -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de
 C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉) o -SO₂-NH₂ cuando está unido a un
 átomo de nitrógeno, y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi

de $C_{1-4}(R_9)$, $-O\text{-arilo}(R_{10})$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH\text{-alquilo de } C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-4}(R_9))_2$, $-CO_2H$, $-CO_2\text{-alquilo de } C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-NH_2$, $-NH_2$, $-NH\text{-alquilo de } C_{1-4}(R_9)$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-4}(R_9))_2$, ciano, halógeno, hidroxil, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono

5 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o $-alquilo de C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, $-alquilo de$
10 $C_{1-4}(R_9)$, $-alcoxi de C_{1-4}(R_9)$, $-O\text{-arilo}(R_{10})$, $-NH_2$, $-NH\text{-alquilo de } C_{1-4}(R_9)$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-4}(R_9))_2$, halógeno, hidroxil u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_8 es uno a cuatro
15 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o $-alquilo de C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, $-alquilo de C_{1-4}(R_9)$, $-alcoxi de C_{1-4}(R_9)$ $-O\text{-arilo}(R_{10})$ o hidroxil cuando está unido a un átomo de carbono.

20 Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_9 es hidrógeno, $-alcoxi de C_{1-4}$, $-NH_2$, $-NH\text{-alquilo de } C_{1-4}$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-4})_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH\text{-alquilo de } C_{1-4}$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2\text{-alquilo de } C_{1-4}$

C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro u oxo.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂,
5 -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, (halógeno)₁₋₃, hidroxí u oxo.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) en donde R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halógeno)₁₋₃ o hidroxí

10 Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄,
15 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄ o -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -alcoxi de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄,
20 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la

fórmula (I) y la fórmula (II) en donde $(R_{10})_{1-4}$ es hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-N$ (alquilo de $C_{1-4})_2$, halógeno, hidroxilo, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono

5 Un aspecto adicional de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_{10} es hidrógeno.

 Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_2 es hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, -alquenilo de $C_{2-4}(R_7)$, -alquinilo de $C_{2-4}(R_7)$, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8),
10 -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8)

 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_2 es hidrógeno, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
15 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_2 es hidrógeno, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde R_2 es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R_8), -1,3-benzodioxolilo(R_8), -dihidrobenzofuranilo(R_8),
20 -tetrahidroquinolinilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8), -piridinilo(R_8), -pirimidinilo(R_8) o -quinolinilo(R_8).

 Para el ligando direccional y conjugados direccionales previamente decritos R_2 es reemplazado por R_{2A} , que se describe aquí más

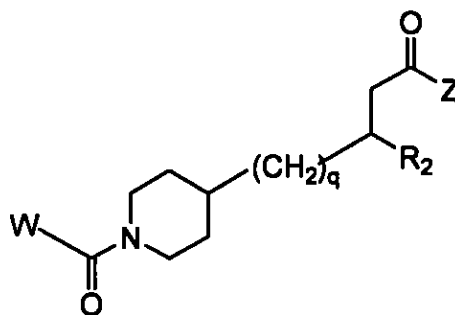
adelante

Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde q es 1, 2 ó 3.

5 Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, -NH₂, -NH- alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O- alquilo de C₁₋₈-OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₄, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄, -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida de C₁₋₈ -O- alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂ y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈.

15 Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I):

20



Fórmula I

en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

50 ~~51~~

	Comp	W	R ₁	R ₂	q	Estereo- química	Z
	1	-CH ₂ -F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-ilo	H	0		OH
	2	-(CH ₂) ₂ -F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-ilo	H	0		OH
5	3	-CH ₂ -F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-5-OH-pirimidin-2-ilo	quinolin-3-ilo	0		OH
	4	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	quinolin-3-ilo	0		OH
	5	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	0		OH
10	5-1	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	0	Isómero 1	OH
	5-2	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	0	Isómero 2	OH
15	5-3	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	0	Isómero 3	OH
	5-4	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	0	Isómero 4	OH
	6	F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-ilo	piridin-3-ilo	2		OH
20	7	F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-5-OH-pirimidin-2-ilo	piridin-3-ilo	2		OH
	8	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	piridin-3-ilo	2		OH
	9	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-piridin-2-ilo	piridin-3-ilo	2		OH

55

51

	10	F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-5-OH-pirimidin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	2		OH
	11	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftindin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	1		OH
5	12	F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-ilo	quinolin-3-ilo	2		OH
	13	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftindin-2-ilo	fenilo	1		OH
	14	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	0		OH
10	15	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	0		OH
	16	-CH ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	0		OH
	17	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	0		OH
15	18	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftindin-2-ilo	1,4,5,6-tetrahydro-2-Me-pirimidin-5-ilo	1		OH
	19	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftindin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	1		OH
20	19-1	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	1	Isómero 1	OH

56
52

5	19-2	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	1	Isómero 2	OH
	19-3	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	1	Isómero 3	OH
	19-4	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	1	Isómero 4	OH
	20	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	2		OH
	21	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	2		OH
10	21a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	2	Isómero a	OH
	21b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	2	Isómero b	OH
	22	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-piridin-2-ilo	quinolin-3-ilo	2		OH
15	23	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-piridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	2		OH
	24	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-piridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	0		OH
	25	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-piridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	2		OH
20	26	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	1		OH
	27	F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-5-OH-pirimidin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	1		OH

5	28	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	1		OH
	28a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	1	Isómero a	OH
	28b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(6-OCH ₃)-piridin-3-ilo	1	Isómero b	OH
10	29	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	quinolin-3-ilo	1		OH
	30	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F)fenilo	1		OH
	30a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F)fenilo	1	Isómero a	OH
	30b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F)fenilo	1	Isómero b	OH
15	31	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F)fenilo	1		OH
	32	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	quinolin-3-ilo	1		OH
	33	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(4-F)fenilo	1		OH
20	34	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(4-F)fenilo	1		OH

56
54

	35	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(2-oCH ₃)pirimidin-5-ilo	1		OH
	36	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo	1		OH
5	36a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo	1	Isómero a	OH
	36b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo	1	Isómero b	OH
10	37	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3,5-difluoro)-fenilo	1		OH
	38	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3,5-difluoro)-fenilo	1		OH
	39	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-CF ₃)-fenilo	1		OH
15	40	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(4-OCF ₃)-fenilo	1		OH
	41	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F-4-F)-fenilo	1		OH
20	42	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F-4-OCH ₃)-fenilo	1		OH
	43	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(4-Of)-fenilo	1		OH

51

55

5	44	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	isoquinolin-4-ilo	1	OH
	45	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	piridin-3-ilo	1	OH
	46	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	Dihidro-benzofuran-5-ilo	1	OH
	47	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(2,4-OCH ₃)-pirimidin-5-ilo	1	OH
	48	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(2-OCH ₃)-pirimidin-5-ilo	1	OH
10	49	F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahydro-5-OH-pirimidin-2-ilo	quinolin-3-ilo	2	OH
	50	F(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo	quinolin-3-ilo	2	OH
	51	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	quinolin-3-ilo	2	OH
	52	F(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	2	OH
15	53	F(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	2	OH
	54	F(3-R ₁)	NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	2	OH
	55	-CH ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	1,3-benzodioxol-5-ilo	2	OH
20						

	56	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	naftalen-2-ilo	1	OH
	56a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	naftalen-2-ilo	1	Isómero a OH
5	56b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	naftalen-2-ilo	1	Isómero b OH
	57	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ilo	1	racémica OH
	58a	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ilo	0	Isómero a OH
10	58b	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ilo	0	Isómero b OH
	59	-(CH ₂) ₂ -R	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-OCH ₃)fenilo	1	racémica OH
15	60	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(4-OCH ₃)fenilo	1	racémica OH
	61	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	OH
	62	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	Tetrahidrofuran-3-ilo	1	racémica OH
20	63	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	tiofen-2-ilo	1	racémica OH

6+

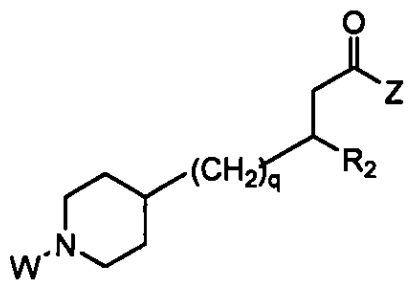
5+

5	64	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F)fenilo	1	racémica NH ₂
	65	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-6-ilo	1	racémica OH
	66	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-SCH ₃)fenilo	1	racémica OH
	67	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	N-metil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-ilo	1	racémica OH
	68	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	-O-etil
10	69	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	-O-2-propil
	70	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	-O-t-butil
	71	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	-O-n-octil
15	72	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	-O-s-butil
	73	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	-O--metil
	74	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	H	1	racémica-O-CH ₂ -OC(O)-t-butil
20						

	75	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-(NMe ₂)fenilo	1	racémica OH
	76	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-OMe-4-OH)fenilo	1	racémica OH
5	76a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-OMe-4-OH)fenilo	1	Isómero OH a
	77	F(3-R ₁)	-NH-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo	(3-F)fenilo	1	racémica OH
	78	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-NHEt)-fenilo	1	racémica OH
10	79	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	(3-NHMe)fenilo	1	racémica OH
	80	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftiridin-2-ilo	dihidrobencofuran-6-ilo		OH

15 Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (II)

20



Fórmula (II)

en donde W, R₁, R₂, q y Z son como se definió antes y

preferiblemente son

Comp.	W	R ₁	R ₂	q	Estereo- química	Z
81	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-tetrahidro- [1,8]naftiridin-2-ilo	(3-F)fenilo	1	racémica	OH

5 Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -CH₂-Ph(3-R₁); R₁ es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo, R₂ es H, q es 0 y Z es OH;

10 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-Ph(3-R₁); R₁ es

-NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R₂ es H, q es 0 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -CH₂-Ph(3-R₁); R₁ es

15 -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R₂ es -3-quinolinilo, q es 0 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -3-quinolinilo, q es 0 y Z es OH;

20 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, q es 0 y Z es OH

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁), R₁ es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo, R₂ es -3-piridinilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁), R₁ es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R₂ es -3-piridinilo, q es 2 y Z es OH;

5 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -3-piridinilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁, R₁ es -NH-piridin-2-ilo; R₂ es -3-piridinilo, q es 2, y Z es OH,

10 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁); R₁ es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R₂ es -(6-MeO)piridin-3-ilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 1 y Z es OH,

15 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁); R₁ es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo, R₂ es -3-quinolinilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -Ph, q es 1 y Z es OH;

20 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 0 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 0 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-\text{CH}_2\text{-R}_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 0 y Z es OH,

5 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$, R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo, q es 0 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,4,5,6-tetrahidro-2-Me-pirimidin-5-ilo, q es 1 y Z es OH;

10 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$, R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, q es 1 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 2 y Z es OH,

15 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo, q es 2 y Z es OH;

20 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 2 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 es

-NH-piridin-2-ilo, R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 0 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁; R₁ es

-NH-piridin-2-ilo; R₂ es -(6-MeO)piridin-3-ilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁, R₁ es

5 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁), R₁ es

-NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-2-pirimidinil; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 1 y Z es OH,

10 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -(6-MeO)piridin-3-ilo, q es 1 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁, R₁ es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -3-quinolinilo, q es 1 y Z es OH;

15 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -(3-F)Ph, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁, R₁ es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -(3-F)Ph, q es 1 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

20 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -3-quinolinilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -(4-F)Ph, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃-R₁, R₁ es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(4-F)Ph$, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$, R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(2-Me)pirimidin-5-ilo$, q es 1 y Z es OH,

5 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(3,5-F_2)Ph$, q es 1 y Z es OH;

10 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$, R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(3,5-F_2)Ph$, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(3-CF_3)Ph$, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

15 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(4-OCF_3)Ph$, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es $-(3-F-4-Ph)Ph$, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es $-(3-F-4-OMe)Ph$, q es 1, y Z es

20 OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$, R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(4-OPh)Ph$, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

68
64

-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -4-isoquinolinilo, q es 1, y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁, R₁ es

-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -3-piridinilo, q es 1 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

5 -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -5-dihidrobenzofuranilo, q es 1 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -2,4-(OMe)₂-pirimid-5-ilo, q es 1 y Z es OH,

10 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁), R₁ es

-NH-1,4,5,6-tetrahydro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R₂ es -3-quinolinilo, q es 2 y Z es

15 OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁); R₁ es

-NH-3,4,5,6-tetrahydro-piridin-2-ilo; R₂ es -3-quinolinilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -3-quinolinilo, q es 2 y Z es OH;

20 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁); R₁ es -NH-3,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-ilo, R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3-R₁); R₁ es -

NH-3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-ilo, R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 2 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -Ph(3- R_1), R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo, R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 2
5 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -CH₂- R_1 , R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 2 y Z es OH; y,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂- R_1 , R_1 es
10 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2-naftalenilo, q es 1 y Z es OH.

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃- R_1 ; R_1 es
15 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, q es 0 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₃- R_1 , R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 0 y Z es OH,

20 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂- R_1 ; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, q es 1 y Z es OH,

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂- R_1 ; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -(6-MeO)piridin-3-ilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -(3-F)Ph, q es 1 y Z es OH;

5 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁, R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -3-quinolinilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -(2-Me)pirimidin-5-ilo, q es 1 y Z es OH,

10 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -4-isoquinolinilo, q es 1, y Z es OH,

15 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -3-piridinilo, q es 1 y Z es OH;

un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -2,4-(OMe)₂pirimid-5-ilo, q es 1 y Z es OH, y,

20 un compuesto de la fórmula (I) en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R₂ es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo, q es 1 y Z es OH.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de

la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, q es 0 y Z es OH.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$, R_1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo, q es 0 y Z es OH

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, q es 1 y Z es OH; .

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo, q es 1 y Z es OH.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F)Ph, q es 1 y Z es OH.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -3-quinolinilo, q es 1 y Z es OH

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -(2-Me)pirimidin-5-ilo, q es 1 y Z es OH

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, q es 1 y Z es OH.

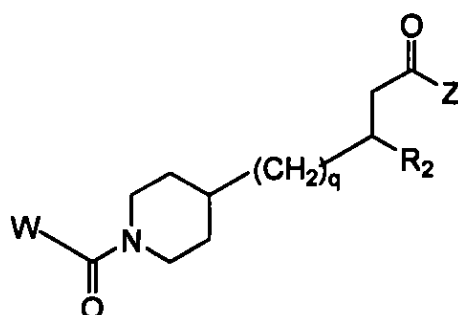
Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -4-isoquinolinilo, q es 1 y Z es OH.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo, q es 1 y Z es OH

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$, R_1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -2,4-(OMe)₂-pirimid-5-ilo, q es 1 y Z es OH.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la fórmula (I) en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$, R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo, q es 1 y Z es OH

Aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de la fórmula (I).



Fórmula (I)

en donde W, R_1 , R_2 , R_6 , R_8 , R_9 , q y Z son como se definió antes, y, preferiblemente, en donde

W es -alquilo de C₀₋₄ (R_1) o -alquilo de C₀₋₄-fenilo(R_1, R_8),

R_1 es $-NH(R_8)$;

R_2 es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R_8), -1,3-benzodioxolilo(R_8), -dihidrobenzofuranilo(R_8), -tetrahydroquinolinilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8), -piridinilo(R_8), -pirimidinilo(R_8) o -quinolinilo(R_8);

5 R_8 es -dihidroimidazolilo(R_8), -tetrahidropiridinilo(R_8), -tetrahidropirimidinilo(R_8) o -piridinilo(R_8);

R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes
10 independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono,

R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, (halógeno)₁₋₃ o hidroxilo, y,

q es 1, 2 ó 3;

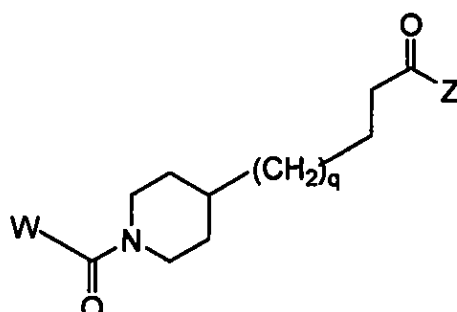
15 Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -OH, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-O$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -CO₂H, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)O-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -NH₂, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -NH-alquilo de
20 C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} N(alquilo de C_{1-8})₂, $-O$ -alquilamida de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)-NH-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)-N(alquilo de C_{1-8})₂ y $-NHC(O)$ alquilo de C_{1-8} ;

y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente

aceptables de los mismos.

Aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de la fórmula (I) en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (I.2).

5



Fórmula (I 2)

10 en donde W, R₁, R₆, R₈, R₉, q y Z son como se definió antes; y, preferiblemente, en donde

W es -alquilo de C₀₋₄(R₁) o -alquilo de C₀₋₄-fenilo(R₁,R₈),

R₁ es -NH(R₆), -dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈), -tetrahidro-1H-azepino[2,3-b]piridinilo(R₈) o -piridinilo(R₈),

R₆ es -dihidroimidazolilo(R₈), -tetrahidropiridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -piridinilo(R₈);

R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₉) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono,

R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄,

-N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halógeno)₁₋₃ o hidroxil; y,

q es 1, 2 ó 3;

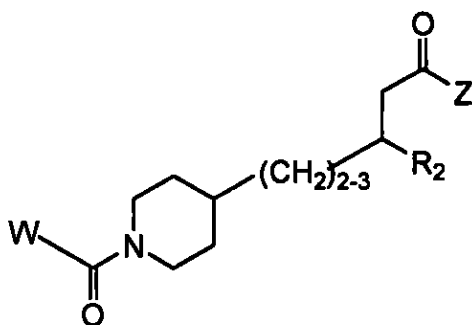
Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxil, -NH₂,
-NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-
5 OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈,
-O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo
de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de
C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida
de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-
10 N(alquilo de C₁₋₈)₂ y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈;

y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
fórmula (I.2) en donde R₁ es -NH(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₆) o -tetrahydro-
15 1,8-naftiridinilo(R₆), y todas las otras variables son como se definió antes.

Aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de la
fórmula (I) en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (I.3).

20



Fórmula (I.3)

en donde W, R₁, R₂, R₆, R₈, R₉ y Z son como se definió antes; y, preferiblemente, en donde

W es -alquilo de C₀₋₄(R₁) o -alquilo de C₀₋₄-fenilo(R₁,R₈);

R₁ es -NH(R₆), -dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pindínilo(R₈),
 5 -tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈),
 -tetrahidro-1*H*-azepino[2,3-*b*]pindínilo(R₈) o -piridinilo(R₈),

R₂ es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R₈),
 -1,3-benzodioxolilo(R₈), -dihidrobenzofuranilo(R₈), -tetrahidroquinolinilo(R₈),
 -fenilo(R₈), -naftalenilo(R₈), -piridinilo(R₈), -pirimidinilo(R₈) o -quinolinilo(R₈);

10 R₆ es -dihidroimidazolilo(R₈), -tetrahidropiridinilo(R₈),
 -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -piridinilo(R₈);

R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₉) cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes
 15 independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alquilo de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono; y,

R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄,
 -N(alquilo de C₁₋₄), (halógeno)₁₋₃ o hidroxilo,

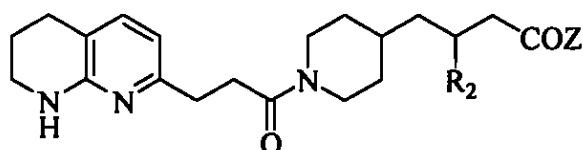
Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, -NH₂,
 20 -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-
 OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈,
 -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo
 de C₁₋₈-O-C(O)-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de

C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida de C₁₋₈, -O- alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂ y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈,

y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I.3) en donde R₁ es -NH(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₆) o -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₆), y todas las otras variables son como se definió antes.

10 Aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de la fórmula (I) en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (I.4):



15 Fórmula (I.4)

en donde R₂ y Z son como se definió antes, y, además, R₂ se selecciona del grupo que consiste de -2-benzofuranilo, -3-benzofuranilo, -4-benzofuranilo, -5-benzofuranilo, -6-benzofuranilo, -7-benzofuranilo, -benzo[b]tien-2-ilo, -benzo[b]tien-3-ilo, -benzo[b]tien-4-ilo, -benzo[b]tien-5-ilo, -benzo[b]tien-6-ilo, -benzo[b]tien-7-ilo, -1H-indol-2-ilo, -1H-indol-3-ilo, -1H-indol-4-ilo, -1H-indol-5-ilo, -1H-indol-6-ilo, -1H-indol-7-ilo, -2-benzoxazolilo, -4-benzoxazolilo, -5-benzoxazolilo, -6-benzoxazolilo, -7-benzoxazolilo, -2-benzotiazolilo, -3-benzotiazolilo, -4-benzotiazolilo, -5-benzotiazolilo,

20

	-6-benzotiazolilo,	-7-benzotiazolilo,	-1 <i>H</i> -benzimidazolil-2-ilo,
	-1 <i>H</i> -benzimidazolil-4-ilo,	-1 <i>H</i> -benzimidazolil-5-ilo,	-1 <i>H</i> -benzimidazolil-6-ilo,
	-1 <i>H</i> -benzimidazolil-7-ilo,	-2-quinolinilo,	-3-quinolinilo,
	-4-quinolinilo,	-5-quinolinilo,	-6-quinolinilo,
	-7-quinolinilo,	-8-quinolinilo,	
5	-2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ilo,	-2 <i>H</i> -1-benzopiran-3-ilo,	-2 <i>H</i> -1-benzopiran-4-ilo,
	-2 <i>H</i> -1-benzopiran-5-ilo,	-2 <i>H</i> -1-benzopiran-6-ilo,	-2 <i>H</i> -1-benzopiran-7-ilo,
	-2 <i>H</i> -1-benzopiran-8-ilo,	-4 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ilo,	-4 <i>H</i> -1-benzopiran-3-ilo,
	-4 <i>H</i> -1-benzopiran-4-ilo,	-4 <i>H</i> -1-benzopiran-5-ilo,	-4 <i>H</i> -1-benzopiran-6-ilo,
	-4 <i>H</i> -1-benzopiran-7-ilo,	-4 <i>H</i> -1-benzopiran-8-ilo,	-1 <i>H</i> -2-benzopiran-1-ilo,
10	-1 <i>H</i> -2-benzopiran-3-ilo,	-1 <i>H</i> -2-benzopiran-3-ilo,	-1 <i>H</i> -2-benzopiran-5-ilo,
	-1 <i>H</i> -2-benzopiran-6-ilo,	-1 <i>H</i> -2-benzopiran-7-ilo,	-1 <i>H</i> -2-benzopiran-8-ilo,
	-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo,	-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenilo,	
	-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftalenilo,	-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftalenilo,	
	-2,3-dihidro-2-benzofuranilo,	-2,3-dihidro-3-benzofuranilo,	
15	-2,3-dihidro-4-benzofuranilo,	-2,3-dihidro-5-benzofuranilo,	
	-2,3-dihidro-6-benzofuranilo,	-2,3-dihidro-7-benzofuranilo,	
	-2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]tien-2-ilo,	-2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]tien-3-ilo,	
	-2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]tien-4-ilo,	-2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]tien-5-ilo,	
	-2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]tien-6-ilo,	-2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>]tien-7-ilo,	
20	-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-ilo,	-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-ilo,	
	-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-4-ilo,	-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-5-ilo,	
	-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-6-ilo,	-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-7-ilo,	
	-2,3-dihidro-2-benzoxazolilo,	-2,3-dihidro-4-benzoxazolilo,	

21
75

- | | | |
|----|---|---|
| | -2,3-dihidro-5-benzoxazolilo, | -2,3-dihidro-6-benzoxazolilo, |
| | -2,3-dihidro-7-benzoxazolilo, | -2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ilo, |
| | -2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzimidazol-4-ilo, | -2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-ilo, |
| | -2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-ilo, | -2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzimidazol-7-ilo, |
| 5 | -3,4-dihidro-1(2 <i>H</i>)-quinolinilo, | -1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo, |
| | -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, | -1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinilo, |
| | -1,2,3,4-tetrahidro-5-quinolinilo, | -1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinilo, |
| | -1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinilo, | -1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinilo, |
| | -3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ilo, | -3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-3-ilo, |
| 10 | -3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-4-ilo, | -3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-5-ilo, |
| | -3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-6-ilo, | -3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-7-ilo, |
| | -3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-benzopiran-8-ilo, | -3,4-dihidro-4 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ilo, |
| | -3,4-dihidro-4 <i>H</i> -1-benzopiran-3-ilo, | -3,4-dihidro-4 <i>H</i> -1-benzopiran-4-ilo, |
| | -3,4-dihidro-4 <i>H</i> -1-benzopiran-5-ilo, | -3,4-dihidro-4 <i>H</i> -1-benzopiran-6-ilo, |
| 15 | -3,4-dihidro-4 <i>H</i> -1-benzopiran-7-ilo, | -3,4-dihidro-4 <i>H</i> -1-benzopiran-8-ilo, |
| | -3,4-dihidro-1 <i>H</i> -2-benzopiran-2-ilo, | -3,4-dihidro-1 <i>H</i> -2-benzopiran-3-ilo, |
| | -3,4-dihidro-1 <i>H</i> -2-benzopiran-4-ilo, | -3,4-dihidro-1 <i>H</i> -2-benzopiran-5-ilo, |
| | -3,4-dihidro-1 <i>H</i> -2-benzopiran-6-ilo, | -3,4-dihidro-1 <i>H</i> -2-benzopiran-7-ilo y |
| | -3,4-dihidro-1 <i>H</i> -2-benzopiran-8-ilo | opcionalmente sustituido cuando se deja |
| 20 | por valencias disponibles hasta con 7 sustituyentes independientemente seleccionados de metilo cuando está unido a un átomo de nitrógeno, e independientemente seleccionado de metilo, metoxi o fluoro cuando está unido a un átomo de carbono; | |

Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8}) $_2$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -OH, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-O$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -CO $_2$ H, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -O-C(O)-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -NH $_2$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -NH-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -N(alquilo de C_{1-8}) $_2$, $-O$ -alquilamida de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)-NH-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)-N(alquilo de C_{1-8}) $_2$ y $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-8} ;

sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente
10 aceptables de los mismos

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para usarse en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refiere a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas (*Ref International J Pharm*, 1986, 33, 201-217; *J Pharm Sci*, 1977 (enero), 66, 1, 1) Sin embargo, otras sales
15 pueden ser útiles en la preparación de compuestos de conformidad con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico,
20 cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, bencensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Bases orgánicas

o inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenediamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc

5 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* al compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" abarcará el tratamiento de los

10 diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descritos o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de administrarse al sujeto. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of

15 Prodrugs", ed H Bundgaard, Elsevier, 1985

 En donde los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, por consiguiente, puede existir como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, adicionalmente pueden existir como diastereómeros. En donde los

20 procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención dan origen a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica o como

enantiómeros o diasterómeros individuales ya sea por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden ser resueltos en
5 sos enantiómeros o diasterómeros componentes mediante técnicas estándares. Cabe entender que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos son abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en
10 cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed J.F W McOmie, Plenum Press, 1973, y T.W Greene & P.G M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser removidos en una etapa
15 subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y
20 también se pretende que dichos solvatos sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

Como se usa aquí, se pretende que los siguientes términos delineados tengan los siguientes significados.

El término " C_{a-b} " (en donde a y b son enteros referentes a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el cual alquilo aparece como la raíz de prefijo que contiene de a a b átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C_{1-3} denota un radical que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado, de cadena recta o cíclicos opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de una molécula de alcano, formando así el punto de unión. El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado o de cadena recta opcionalmente sustituido parcialmente insaturado que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de una molécula de alqueno, formando así el punto de unión. El radical puede ser ya sea la conformación *cis* o *trans* alrededor del (los) doble(s) enlace(s). El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado o de cadena recta opcionalmente sustituido parcialmente insaturado que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de una molécula de alquino, formando así el punto de unión. El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado o de cadena recta opcionalmente sustituido saturado

o parcialmente insaturado, derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir del único átomo de oxígeno de una molécula de alcano, alqueno o alquino, formando así el punto de unión. Un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi es opcionalmente sustituido dentro del radical o en un átomo de carbono terminal (para una cadena) con aquella cantidad de los sustituyentes dejada por valencias saturadas disponibles.

El término “-alquilo de $C_{1-8}(R_x)$ ” (en donde x es un entero que se refiere a un grupo sustituyente designado) se refiere a un grupo sustituyente R_x que puede ser sustituido dentro de una cadena de alquilo, en un átomo de carbono terminal y puede ser sustituido de manera similar en un radical alquenilo, alquinilo o alcoxi con una cantidad designada de los sustituyentes dejada por valencias e enlace químico disponible. El término “-alquilo de $C_{0-8}(R_x)$ ” se refiere a un grupo sustituyente R_x que también puede ser directamente sustituido en un punto de unión sin un grupo de enlace de alquilo (en donde C_0 es un soporte para el sustituyente R_x con un enlace directo al punto de unión)

El término “cicloalquilo” se refiere un radical hidrocarburo monovalente cíclico saturado o parcialmente insaturado consistente con las definiciones de alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo. Específicamente incluidos dentro de la definición de cicloalquilo son sistemas de anillo policíclico fusionados en los cuales uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos son saturados o parcialmente insaturados (se puede entender que el radical también puede ocurrir en el anillo aromático). Por ejemplo, los

grupos cicloalquilo radicales alquilo saturados o parcialmente insaturados de 3-8 átomos de carbono (derivados de una molécula tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano); radicales alquilo cíclicos fusionados o benzofusionados saturados o parcialmente insaturados de 9 a 12 átomos de carbono; o radicales alquilo tricíclicos o policíclicos fusionados o bezofusionados saturados o parcialmente insaturados de 13 a 20 átomos de carbono

El término "heterociclilo" se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado en el cual uno o más átomos de carbono son independientemente reemplazados con el mismo o diferente heteroátomo. Específicamente incluido dentro de la definición de heterociclilo son los sistemas de anillo policíclico fusionado en los cuales uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos son saturados o parcialmente insaturados (se puede entender que el radical también puede ocurrir en el anillo aromático)

Los heteroátomos típicos para reemplazar el átomo(s) de carbono(s) incluyen, pero no se limitan a, N, O, S y similares. Por ejemplo, el grupo heterociclilo es un anillo de alquilo monocíclico de cinco miembros saturado o parcialmente insaturado del cual por lo menos un miembro es reemplazado por un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene un átomo de O adicional que reemplaza a un miembro adicional del anillo de alquilo o un átomo de N adicional que reemplaza a un miembro del anillo de alquilo, un anillo de alquilo monocíclico de seis miembros saturado o parcialmente insaturado del cual uno, dos o tres miembros del anillo de alquilo son reemplazados por un átomo

de N y opcionalmente un miembro del anillo de alquilo es reemplazado por un átomo de O o S o dos miembros del anillo de alquilo son reemplazados por átomos de O o S, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado como se definió anteriormente fusionado a un heteroarilo como se define más adelante; un alquilo bicíclico de 9 o 10 miembros saturado, parcialmente insaturado o benzofusionado o en donde por lo menos un miembro del anillo es reemplazado por un átomo de N, O, o S y que opcionalmente uno o dos miembros adicionales del alquilo bicíclico son reemplazados por átomos de N, O o S, o, un alquilo policíclico de 11 a 20 miembros saturado, parcialmente insaturado o benzofusionado del cual por lo menos un miembro es reemplazado por un átomo de N, O o S y que opcionalmente uno, dos o tres miembros adicionales del alquilo policíclico son reemplazados por átomos de N. Ejemplos de radicales heterocíclico saturados o parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidroimidazolinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morpholinilo, tetrahidropirimidinilo, piperazinilo, dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, tetrahidro-1, 8-naftiridinilo, tetrahidro-1H-azepino[2,3-b]pindinilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo o dihidrobenzofuranilo.

20 El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático, formando así el punto de unión para el radical. Por ejemplo, el grupo arilo es derivado de un

sistema de anillo monocíclico aromático insaturado que contiene 5 a 6 átomos de carbono (tal como fenilo, derivado de benceno); un sistema de anillo bicíclico aromático insaturado que contiene 9 a 10 átomos de carbono (tal como naftilo, derivado de naftalene), o, un sistema de anillo tricíclico aromático insaturado que contiene 13 a 14 átomos de carbono (tal como antracenilo, derivado de antraceno) El término "sistema de anillo aromático" se refiere a un sistema de anillo cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugados "aromático" Específicamente excluidos de la definición de arilo son los sistemas de anillo fusionado en los cuales uno o más anillos son saturados o parcialmente insaturados. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, antracenilo, naftalenilo, azulenilo, bencenilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un heterosistema de anillo aromático, formando así el punto de unión para el radical. El término "heterosistema de anillo aromático" se refiere a un sistema de anillo aromático en el cual uno o más átomos de carbono son cada uno independientemente reemplazados con un heteroátomo. Los heterátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, O, S, y similares Específicamente excluidos de la definición de heterosistema de anillo aromático son los sistemas de anillo fusionado en los cuales uno o más anillos son saturados o parcialmente insaturados. Por ejemplo, el grupo heteroarilo es derivado de un sistema de anillo monocíclico

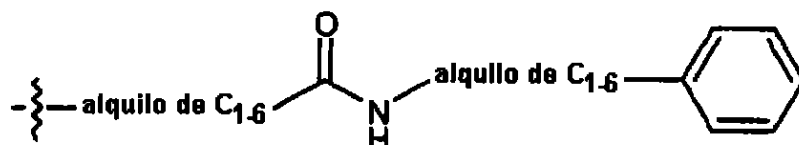
heteroaromático que contiene cinco miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un sistema de anillo monocíclico heteroaromático que tiene seis miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un sistema de anillo bicíclico fusionado heteroaromático que tiene nueve miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un sistema de anillo bicíclico fusionado heteroaromático que tiene diez miembros de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N, un sistema de anillo tricíclico fusionado heteroaromático que contiene 13 o 14 miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; o un sistema de anillo policíclico fusionado heteroaromático que contiene 15 a 20 miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales. Los heteroarilos típicos incluyen, pero no se limitan a, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolinilo, indolizínilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrrolinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol y similares.

El término "independientemente" significa que cuando un grupo es sustituido con más de un sustituyente que los sustituyentes puede ser el

mismo o diferente. El término "dependientemente" significa que los sustituyentes son especificados en una combinación indicada de estructura variable.

Bajo reglas de nomenclatura estándares usadas en toda esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente de "fenil-alkilamido de C₁₋₆-alkilo de C₁₋₆" se refiere a un grupo de la fórmula:

10



El punto de unión de un sustituyente también puede ser indicado por una línea de guiones para indicar el punto(s) de unión, seguido por la funcionalidad adyacente y que termina con la funcionalidad terminal tal como, por ejemplo, -alkilo(C₁₋₆)-carbonilo-NH-(C₁₋₆)alkil-fenilo.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar particular en una molécula sea independiente de su definición en cualquier parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proveer compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en la técnica así como aquellos métodos expuestos aquí.

Las integrinas son una familia ampliamente expresada de receptores de superficie celular α o β heterodiméricas dependientes de calcio o magnesio, que se unen a proteínas adhesivas de matriz extracelulares tales como fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y osteopontina. Los receptores de integrina son glicoproteínas de transmembrana (GP's) conocidos por sus dominios extracelulares grandes y se clasifican por lo menos por 8 subunidades β conocidas y 14 subunidades α (S. A. Mousa, et al., *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 143-153).

Por ejemplo, la subfamilia $\beta 1$ tiene el número más grande de integrinas en donde las diversas subunidades α se asocian con varias subunidades β : $\beta 3$, $\beta 5$, $\beta 6$ y $\beta 8$ (S A Mousa, et al., *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 144-147). Algunos de los estados de enfermedad que tienen una fuerte componente de integrina $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ y $\alpha IIb \beta 3$ (también referidas como GPIIb/IIIa) en sus etiologías son angina inestable, trastornos tromboembólicos o aterosclerosis (GPIIb/IIIa); trombosis o restenosis (GPIIb/IIIa o $\alpha v \beta 3$); restenosis ($\alpha v \beta 3$ /GPIIb/IIIa doble); artritis reumatoide, trastornos vasculares u osteoporosis ($\alpha v \beta 3$); angiogénesis tumoral, metastasis tumoral, crecimiento tumoral, esclerosis múltiple, trastornos neurológicos, asma, lesión vascular o retinopatía diabética ($\alpha v \beta 3$ o $\alpha v \beta 5$), y, angiogénesis ($\alpha v \beta 3$ o $\alpha v \beta 5$ doble) (S.A. Mousa, et al, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 148-149, W H Miller, et al., *Drug Discovery Today* 2000, 5 (9), 397-407, y, S.A Mousa, et al., *Exp Opin Ther Patents*, 1999, 9 (9), 1237-1248) La subunidad $\beta 3$ ha recibido atención significativa en esfuerzos de

descubrimiento de fármaco recientes (W J Hoekstra, *Current Medicinal Chemistry* 1998, 5, 195). Anticuerpos y/o antagonistas de compuesto de peso molecular bajo de $\alpha v \beta 3$ han mostrado eficacia en modelos animales (J. Samanen, *Current Pharmaceutical Design* 1997, 3, 545) y, por lo tanto, ofrecen ser prometedores como agentes medicinales.

Los antagonistas de integrina típicamente han sido diseñados según la conformación de arginina-glicina-aspartato (RGD) bioactiva de péptidos derivada de la vitronectina de ligando primario. El motivo de RGD es la secuencia de unión celular general de muchas proteínas de matriz extracelular, sangre y superficie celular, ya que la mitad de las aproximadamente 20 integrinas conocidas se unen a ligandos de adhesión que contienen RGD. Para descubrir péptidos de RGD con selectividad de integrina, se han estudiado péptidos con conformaciones restringidas y alteraciones de residuos flanqueadores. En particular, se han descrito los requerimientos estructurales para interacción de la secuencia de RGD con GPIIb/IIIa y el potencial inhibidor de una serie de miméticos no peptídicos sobre agregación de plaquetas e interacciones con la matriz extracelular (D Varon, et al., *Thromb. Haemostasis*, 1993, 70(6), 1030-1036). La síntesis iterativa de péptidos cíclicos y alicíclicos y modelado por computadora han provisto agentes selectivos potentes como una plataforma para diseño de antagonista de integrina αv no peptídico (como en $\alpha v \beta 3$).

Se ha implicado a los antagonistas de integrina como útiles para inhibir reabsorción de hueso (S B Rodan y G A Rodan, *Integrin Function In*

Osteoclasts, *Journal of Endocrinology*, 1997, 154: S47-S56). En vertebrados, la reabsorción de hueso es mediada por la acción de células conocidas como osteoclastos, células multicelulares grandes de hasta aproximadamente 400 mm en diámetro que reabsorbe tejido mineralizado, principalmente carbonato de calcio y fosfato de calcio. Los osteoclastos son células activamente móviles que migran a lo largo de la superficie del hueso y pueden unirse al hueso, secretar ácidos necesarios y proteasas, causando así la reabsorción real de tejido mineralizado del hueso. De manera más específica, se cree que los osteoclastos existen en por lo menos dos estados fisiológicos, a saber, el estado secretor y el estado migratorio o móvil. En un estado secretor, los osteoclastos son planos, se unen a la matriz ósea a través de una zona de unión hermética (zona de sellado), se vuelven altamente polarizados, forman un borde rizado y secretan enzimas lisosomales y protones para reabsorber hueso. La adhesión de osteoclastos a las superficies de los huesos es un paso inicial importante en la reabsorción de hueso. En el estado migratorio o móvil, los osteoclastos migran a través de la matriz ósea y no intervienen en la reabsorción hasta que se unen nuevamente al hueso.

Las integrinas están implicadas en la unión, activación y migración de los osteoclastos. El receptor de integrina más abundante sobre los osteoclastos (v gr, en osteoclastos de rata, pollo, ratón y humano) es el receptor de integrina $\alpha\beta3$, que se piensa que interactúa en hueso con proteínas de matriz que contienen la secuencia de RGD. Los anticuerpos para $\alpha\beta3$ bloquean la reabsorción de hueso *in vitro*, indicando que esta

integrina juega un papel clave en el proceso de reabsorción. Hay una evidencia cada vez mayor para sugerir que los ligandos de $\alpha v \beta 3$ se pueden usar de manera efectiva para inhibir reabsorción de hueso mediada por osteoclastos *in vivo* en mamíferos

5 Las enfermedades de hueso principales actuales de interés público son osteoporosis, hipercalcemia de malignidad, osteopenia debida a metástasis de hueso, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticular en artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteopenia inducida por inmovilización y osteoporosis inducida por glucocorticoides. Todas estas
10 condiciones se caracterizan por pérdida de hueso, que resulta de un desequilibrio entre reabsorción de hueso, es decir, rompimiento y formación de hueso, que continúa durante toda la vida a una tasa de aproximadamente 14% por año en promedio. Sin embargo, la tasa de recambio de hueso difiere de un sitio a otro; por ejemplo, es mayor en el hueso trabecular de las
15 vértebras y el hueso alveolar en las mandíbulas que en las cortezas de los huesos largos El potencial para pérdida de hueso está directamente relacionada con recambio y puede alcanzar hasta por arriba de 5% por año en las vértebras inmediatamente después de la menopausia, una condición que conduce a riesgo incrementado de fractura

20 En los Estados Unidos, hay actualmente aproximadamente 20 millones de personas con fracturas detectables de las vértebras debido a osteoporosis. Además, hay aproximadamente 250,000 fracturas de cadera por año atribuidas a osteoporosis. Esta situación clínica está asociada con una

tasa de mortalidad de 12% dentro de los primeros dos años, mientras que 30% de los pacientes requieren cuidados de enfermería en el hogar después de la fractura. Los individuos que padecen todas las condiciones anteriormente listadas se beneficiarían con el tratamiento de agentes que

5 inhiben la reabsorción de hueso.

Además, se ha encontrado que los ligandos de $\alpha_v\beta_3$ son útiles en el tratamiento y/o inhibición de restenosis (es decir, recurrencia de estenosis después de cirugía correctiva en la válvula cardíaca), aterosclerosis, retinopatía diabética, degeneración macular y angiogénesis (es decir,

10 formación de nuevos vasos sanguíneos) e inhibición de enfermedad viral.

Más aún, se ha postulado que el crecimiento de tumores depende de un suministro de sangre adecuado, que a su vez depende del crecimiento de nuevos vasos en el tumor; por lo tanto la inhibición de angiogénesis puede causar regresión de tumor en modelos animales

15 (Harrison's Principles of Internal Medicine, 1991, 12a ed.). Por lo tanto, los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$, que inhiben angiogénesis, pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer al inhibir el crecimiento tumoral (Brooks et al., *Cell*, 1994, 79, 1157-1164). También se ha presentado evidencia que sugiere que la angiogénesis es un factor central en el inicio y persistencia de enfermedad

20 artrítica y que la integrina vascular $\alpha_v\beta_3$ puede ser un objetivo preferido en artritis inflamatoria. Por lo tanto, los antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ que inhiben la angiogénesis pueden representar un enfoque terapéutico novedoso al tratamiento de enfermedad artrítica, tal como artritis reumatoide (C.M.

Storgard, et al , Decreased Angiogenesis and Arthritic Disease in Rabbits Treated with an $\alpha_v\beta_3$ Antagonist, *J Clin Invest* , 1999, 103, 47-54).

La inhibición del receptor de integrina $\alpha_v\beta_5$ también puede prevenir la neovascularización. Un anticuerpo monoclonal para $\alpha_v\beta_5$ se ha
 5 mostrado que inhibe angiogénesis inducida por VEGF en córnea de conejo y modelo de membrana corioalantoica de gallina (M.C. Friedlander, et al , *Science*, 1995, 270, 1500-1502) Por lo tanto, los antagonistas de $\alpha_v\beta_5$ son útiles para tratar y prevenir degeneración macular, retinopatía diabética, cáncer y crecimiento tumoral metastásico.

10 La inhibición de receptores de integrina α_v también pueden prevenir angiogénesis e inflamación al actuar como antagonistas de otras subunidades β , tales como $\alpha_v\beta_6$ y $\alpha_v\beta_8$ (Melpo Christofidou-Solomidou, et al , Expression and Function of Endothelial Cell on Integrin Receptors in Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID 25 Mice Chimeras,
 15 *American Journal of Pathology*, 1997, 151, 975-83; y, Xiao-Zhu Huang, et al , Inactivation of the Integrin β_6 Subunit Gene Reveals a Role of Epithelial Integrins in Regulating Inflammation in the Lungs and Skin, *Journal of Cell Biology*, 1996, 133, 921-28)

Un antagonista para la integrina α_v puede actuar para inhibir o
 20 reducir al mínimo las adherencias que resultan ya sea de heridas o adherencias quirúrgicas. Las adherencias postquirúrgicas resultan como una anomalía del proceso de cicatrización de heridas. La adhesión celular y la migración de fibroblastos son participantes importantes en este proceso El

trauma causado por la herida, un procedimiento quirúrgico, manipulación de tejido normal en cirugía, o sangrado durante el procedimiento quirúrgico pueden actuar para alterar el peritoneo y exponer el estroma subyacente conduciendo a la liberación de mediadores inflamatorios y un incremento en permeabilidad capilar. Las células inflamatorias son subsecuentemente liberadas y sobreviene la formación de un coágulo de fibrina. Las adherencias se forman e intensifican a medida que los fibroblastos y células inflamatorias continúan infiltrando esta matriz extracelular rica en fibrina. Esta matriz extracelular está compuesta de proteínas adhesivas que actúan como ligandos para la integrina α_v . Para inhibir el desarrollo de adherencias postquirúrgicas, la aplicación de un antagonista de α_v podría ser parenteral, subcutáneo, intravenoso, oral, tópico o transdérmico. El antagonista de integrina α_v se puede administrar antes, durante o después de un procedimiento quirúrgico. Cuando se administran durante un procedimiento quirúrgico, los antagonistas se pueden administrar mediante aerosol, en una almohadilla, gel, película, esponja, solución, suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado similar al área en la cual se realiza la cirugía.

Un aspecto de la invención es una composición o medicamento que comprende un vehículo farmacéuticamente apropiado de cualquiera de los compuestos de la presente invención. Ilustrativa de la invención es una composición o medicamento que se hace mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente apropiado. Otra

ilustración de la invención es un procedimiento para hacer una composición o medicamento que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente apropiado. Ilustrativas de la presente invención además son composiciones o medicamentos que
5 comprenden uno o más compuestos de esta invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente apropiado.

Como se usa aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o
10 indirectamente de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas para tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina αv o para usarse como un medicamento.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de integrina αv útiles para tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina αv
15 Un aspecto de la invención incluye aspectos que son inhibidores selectivos de un receptor de integrina αv o un subtipo del mismo. En otro aspecto de la invención, el inhibidor es independientemente selectivo para el receptor de integrina $\alpha v \beta_3$ o el receptor de integrina $\alpha v \beta_5$. Un aspecto de la invención también incluye compuestos que con inhibidores de una combinación de
20 receptores de integrina αv o subtipos de los mismos. En otro aspecto de la invención, el compuesto inhibidor simultáneamente antagoniza tanto al subtipo de receptor de integrina $\alpha v \beta_3$ como al de integrina $\alpha v \beta_5$.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para

tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina α_v en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una composición del mismo.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva", como se usa aquí, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando

Un aspecto de la presente invención incluye un método profiláctico para prevenir un trastorno mediado por integrina α_v en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo

Otro aspecto de la presente invención incluye la preparación de un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la fórmula (I) para usarse en la prevención, tratamiento o alivio de un trastorno mediado por integrina α_v en un sujeto que necesita el mismo

El término "administración" se debe interpretar de conformidad con los métodos de la presente invención por los cuales un compuesto individual de la presente invención o una composición del mismo puede ser administrada terapéuticamente por separado en tiempos diferentes durante el curso de terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o

individuales La administración profiláctica puede ocurrir antes de la manifestación de síntomas característicos de una enfermedad o trastorno mediado por integrina α_v de tal manera que la enfermedad o trastorno sea prevenida, o alternativamente retardada en su progresión. La presente
5 invención por lo tanto se debe entender como aquella que abarca todos los regímenes de tratamiento terapéutico o profiláctico simultáneos o alternantes.

El término "sujeto" como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación y está en riesgo de (o
10 es susceptible de) desarrollar una enfermedad o trastorno o tener una enfermedad o trastorno relacionada con expresión de una integrina α_v o subtipo de la misma

El término "trastorno mediado por integrina α_v " se refiere a trastornos y enfermedades asociados con proliferación celular no regulada o
15 desregulada patológica que resulta de la expresión de una integrina α_v o subtipo de la misma.

El término "no regulado" se refiere a un rompimiento en el proceso de regulación de la proliferación celular, como en una célula tumoral. El término "desregulado" se refiere a crecimiento celular inapropiado como
20 resultado de patogénesis El término "subtipo" se refiere a un receptor de integrina α_v particular seleccionado de aquellos receptores que constituyen la clase de integrinas α_v , tales como un receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ o un receptor de integrina $\alpha_v\beta_5$

El término "trastornos y enfermedades asociados con proliferación celular no regulada o desregulada" se refiere a trastornos en donde la proliferación celular por uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular da por resultado daño (tal como molestia o esperanza de vida disminuida) al organismo. Dichos trastornos pueden ocurrir en diferentes tipos de animales y humanos e incluyen, y no se limitan a cánceres, patologías asociadas con cáncer, aterosclerosis, vasculopatías inducidas por trasplante, formación de neointima, papiloma, fibrosis de pulmón, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, displasia renal multiquística congénita, fibrosis de riñón, retinopatía diabética, degeneración macular, psoriasis, osteoporosis, reabsorción de hueso, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, restenosis o adherencias.

El término "cánceres" se refiere a, y no se limita a, cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, cánceres esofágicos, leucemias, melanomas, carcinomas y linfomas de células basales. El término "patologías asociadas con cáncer" se refieren a, y no se limitan a, proliferación celular no regulada o desregulada, crecimiento tumoral, vascularización tumoral, angiopatía y angiogénesis. El término "angiogénesis" se refiere a, y no se limita a, proliferación no regulada o desregulada de nuevo tejido vascular incluyendo, pero sin limitarse a, células endoteliales, células de músculo liso vasculares, pericitos y fibroblastos. El término "osteoporosis" se refiere a, y no se limita a, formación o actividad de osteoclastos que dan por resultado la

reabsorción de hueso El término "restenosis" se refiere a, y no se limita a, estenosis in-stent y restenosis de injerto vascular.

El término "expresión de integrina αv " se refiere a expresión de una integrina αv , o subtipo de la misma, que conduce a proliferación celular no regulada o desregulada:

- 1 por células que normalmente no expresan una integrina αv , o subtipo de la misma,
- 2 por células neoplásicas
3. en respuesta a estimulación por un factor de crecimiento, hipoxia, neoplasia, o un proceso de enfermedad,
4. como resultado de mutaciones que conducen a la expresión constitutiva de una integrina αv , o subtipo de la misma.

La expresión de una integrina αv , o subtipo de la misma, incluye la expresión selectiva de una integrina αv o subtipo de la misma, expresión selectiva de los subtipos de integrina $\alpha v \beta_3$ o integrina $\alpha v \beta_5$, expresión de múltiples subtipos de integrina αv o expresión simultánea de los subtipos de integrina $\alpha v \beta_3$ e integrina $\alpha v \beta_5$. la detección de la expresión de una integrina αv o subtipo de la misma, en niveles inapropiados o anormales se determina mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina $\alpha v \beta_3$ selectivo en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o composición de

la misma.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina $\alpha_v\beta_5$ selectivo en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aliviar un trastorno simultáneamente mediado por una integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para inhibir una actividad neoplásica mediada por integrina α_v que comprende administrar a un neoplasma o al microambiente alrededor del neoplasma una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo

El término "actividad neoplásica" se refiere a proliferación celular no regulada o desregulada y el proceso de angiogénesis o la formación de nueva vasculatura que soporta un neoplasma en el microambiente endotelial alrededor del neoplasma

El término "neoplasma" se refiere a células tumorales que son células que tienen proliferación no regulada o desregulada como resultado de inestabilidad genética o mutación y un endotelio en donde las células del endotelio tienen proliferación no regulada o desregulada como resultado de

una condición patogénica. Dentro del alcance de la presente invención, no se requiere que un neoplasma exprese la integrina α_v o subtipo de la misma, por sí misma y no se limita a un tumor primario de origen sino también a tumores secundarios que ocurren como resultado de metástasis del tumor primario. El

5 término "administración a un neoplasma" se refiere a la administración de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo a la superficie de un neoplasma, a la superficie de una célula neoplásica o al microambiente endotelial alrededor del neoplasma.

El término "inhibición de actividad neoplásica mediada por

10 integrina α_v " incluye atenuar el crecimiento de un tumor limitando su suministro sanguíneo y además evitando la formación de nueva vasculatura de soporte para prevenir el proceso de angiogénesis.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aliviar una enfermedad mediada por células que expresan

15 patológicamente una integrina α_v , o subtipo de la misma.

El término "enfermedad mediada por células que expresan patológicamente una integrina α_v " se refiere a, y no se limita a, trastornos seleccionados de cánceres, patologías relacionadas con cánceres, retinopatía diabética, degeneración macular, osteoporosis, reabsorción de hueso, artritis

20 inflamatoria, artritis reumatoide o restenosis.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para regresión de neoplasma sostenida en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la

fórmula (I) o composición del mismo, en donde el compuesto o composición del mismo se conjuga con y suministra un agente terapéutico a un neoplasma o al microambiente alrededor del neoplasma; y en donde el agente terapéutico induce apoptosis o atenúa la proliferación celular no regulada o desregulada

5 Los términos "conjugado con" y "suministra un agente terapéutico" se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo unido a un agente terapéutico por un medio de conjugación conocido por los expertos en la técnica, en donde el compuesto o composición del mismo actúa como un agente direccional para antagonizar los receptores de
10 integrina α_v de un neoplasma o el microambiente del mismo; y en donde el medio de conjugación facilita y suministra selectivamente el agente terapéutico al neoplasma o al microambiente del mismo.

 El término "agente terapéutico", que incluye pero no se limita a Technetium⁹⁹, se refiere a agentes formadores de imagen conocidos por los
15 expertos en la técnica

 Un aspecto de la presente invención incluye un método para el uso de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo coadministrado ventajosamente en una o más terapias de antiproliferación celular o de tumor, terapia de radiaciones, terapia génica o inmunoterapia
20 para prevenir, tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina α_v

 La terapia de combinación puede incluir:

 1. coadministración de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo y un agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o

aliviar un trastorno mediado por integrina αv ;

2. administración secuencial de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo y agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina αv ,

5 3 administración de una composición que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina αv , o,

4. administración simultánea de una composición separada que contiene un compuesto de la fórmula (I) y una composición separada que
10 contiene un agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o aliviar un trastorno mediado por integrina αv .

Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles en terapias de combinación con por lo menos otro agente quimioterapéutico para el tratamiento de un número de diferentes cánceres y ventajosamente parece
15 facilitar el uso de dosis reducidos del agente quimioterapéutico que se recomienda para un cáncer o un trastorno de proliferación celular particular. Por lo tanto, se contempla que los compuestos de esta invención se pueden usar en un régimen de tratamiento antes de la administración de un agente quimioterapéutico particular recomendado para el tratamiento de un cáncer
20 particular, durante la administración del agente quimioterapéutico o después de tratamiento con un agente quimioterapéutico particular.

El término "agentes quimioterapéuticos" incluye, y no se limita a, agentes anti-angiogénicos, agentes anti-tumorales, agentes citotóxicos,

inhibidores de proliferación celular y similares. El término "tratamiento o alivio" incluye, y no se limita a, facilitar la erradicación de, inhibición de la progresión de o promoción de estasis de una malignidad. Por ejemplo, un compuesto inhibidor de la presente invención, que actúa como un agente anti-angiogénico
5 se puede administrar en un régimen de dosis con por lo menos otro compuesto citotóxico, tal como un agente alquilante de ADN

Los agente antitumorales preferidos se seleccionan del grupo que consiste de cladribina (2-cloro-2'-desoxi-(beta)-D-adenosina), clorambucil (ácido 4-(bis(2-cloretil)amino)bencenobutanoico), DTIC-Dome (5-(3,3-dimetil-1-
10 triazeno)-imidazol-4-carboxamida), quimioterapéuticos de platino y quimioterapéuticos que no son de platino. Los agentes antitumorales que contienen platino incluyen, y no se limitan a, cisplatín (CDDP) (cis-diclorodiaminoplatino) Los agentes antitumorales que no contienen platino incluyen, y no se limitan a, adriamicina (doxorubicina), aminopterina,
15 bleomicina, camptotecina, carminomicina, combretastatina(s), ciclofosfamida, arabinósido de citosina, dactinomicina, daunomicina, epirubicina, etopósido (VP-16), 5-fluorouracilo (5FU), herceptina actinomicina-D, metotrexato, mitomicina C, tamoxifen, taxol, taxotero, tiotepa, vinblastina, vincristina, vinorelbina y derivados y profármacos de los mismos Cada agente
20 antitumoral se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva, que varía con base en el agente usado, el tipo de malignidad que ha de ser tratada o aliviada y otras condiciones de conformidad con los métodos bien conocidos en la técnica.

Como lo entenderán los expertos en la técnica, las dosis apropiadas de agentes quimioterapéuticos serán gneralmente aproximadamente aquellas utilizadas en terapias clínicas en donde los quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros

5 quimioterapéuticos. A manera de ejemplo únicamente, agentes tales como cisplatín y otros alquilantes de ADN se usan ampliamente para tratar cáncer. La dosis eficaz de cisplatín usada en aplicaciones clínicas es de aproximadamente 20 mg/m² durante 5 días cada tres semanas para un total de tres cursos. Cisplatín no es absorbido oralmente y por lo tanto debe ser

10 suministrado por inyección intravenosa, subcutánea, intratumoral o intraperitoneal. Agentes útiles adicionales incluyen compuestos que interfieren con replicación del ADN, mitosis y segregación cromosómica. Dichos agentes quimioterapéuticos incluyen adriamicina (doxorubicina), etopósido, verapamilo o podofilotoxina y similares y se usan ampliamente en

15 establecimientos clínicos para tratamiento de tumores. Estos compuestos se administran a través de inyecciones de bolo por vía intravenosa a dosis que varían de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 mg/m² a intervalos de 21 días (para adriamicina) o de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 mg/m² (para etopósido) por vía intravenosa o al doble de la dosis intravenosa.

20 Los agentes que alteran la síntesis y fidelidad de precursores de polinucleótido tales como 5-fluorouracilo (5-FU) se usan preferiblemente para tumores objetivo. Aunque es muy tóxico, 5-FU se usa comúnmente mediante administración intravenosa con dosis que varían de aproximadamente 3 a

aproximadamente 15 mg/kg/día

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para administrar un compuesto de la presente invención en combinación con terapia de radiaciones. Como se usa aquí, "terapia de radiaciones" se refiere a una terapia que comprende exponer al sujeto que necesita el mismo a radiación. Dicha terapia es conocida por los expertos en la técnica. El esquema apropiado de terapia de radiaciones será similar aquellos ya utilizados en terapias clínicas en donde la terapia de radiaciones se usa sola o en combinación con otros quimioterapéuticos.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para administrar un compuesto de la presente invención en combinación con una terapia génica o para uso de un compuesto de la presente invención como un medio de terapia génica. El término "terapia génica" se refiere a una terapia que dirige hacia células endoteliales angiogénicas o tejido tumoral durante el desarrollo del tumor. Las estrategias de terapia génica incluyen la restauración de genes inhibidores de cáncer defectuosos, transducción celular o transfección con ADN antisentido (correspondiente a genes que codifican para factores de crecimiento y sus receptores) y el uso de "genes suicidas". El término "medio de terapia génica" se refiere al uso de un vector direccional que comprende una combinación de una nanopartícula catiónica acoplada a un α v-ligando direccional para influir en la biología de los vasos sanguíneos, por medio del cual los genes son selectivamente suministrados a vasos sanguíneos angiogénicos (como se describe en Hood, J.D., et al, Tumor

Regression by Targeted Gene Delivery to the Neovasculature, *Science*, 28 de junio de 2002, 296, 2404-2407)

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aliviar un neoplasma mediado por integrina α_v en un sujeto que necesita el mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto de combinación de terapia génica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo y un agente terapéutica génica; en donde el producto es suministrado o "sembrado" directamente a un neoplasma o el microambiente del mismo al antagonizar los receptores de integrina α_v del neoplasma o microambiente del mismo

El término "suministrado o 'sembrado' directamente a un neoplasma" incluye el uso de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo como un medio de terapia génica por el cual el compuesto o composición del mismo funciona como un agente direccional que dirige el conjugado a su sitio de acción pretendido (es decir, a células endoteliales vasculares neoplásicos o a células tumorales). Debido a la interacción específica del inhibidor de integrina α_v como un agente direccional y su sitio de receptor de integrina α_v correspondientes, un compuesto de esta invención se puede administrar con altas concentraciones locales en o cerca de un receptor de integrina α_v dirigido, o subtipo del mismo, tratando así el trastorno mediado por integrina α_v de manera más efectiva.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para administrar un compuesto de la presente invención en combinación con una

inmunoterapia Como se usa aquí, "inmunoterapia" se refiere a una terapia dirigida a una proteína particular implicada en desarrollo de tumor mediante anticuerpos específicos para dicha proteína. Por ejemplo, se han usado anticuerpos monoclonales contra factor de crecimiento endotelial vascular en el tratamiento de cánceres.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para formación de imagen de tumor en un sujeto que necesita el mismo que comprende coadministrar ventajosamente al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo, en donde el compuesto o composición del mismo es conjugado con y suministra un agente formador de imagen de tumor no invasivo a un tumor o al microambiente alrededor del tumor.

Los términos "conjugado con" y "suministra un agente formador de imagen de tumor no invasivo" se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o composición del mismo unido a un agente formador de imagen por un medio de conjugación conocido por los expertos en la técnica, en donde el compuesto o composición del mismo actúa como un agente direccional para antagonizar los receptores de integrina α_v de un neoplasma o el microambiente del mismo; y, en donde el medio de conjugación facilita y selectivamente suministra el agente formador de imagen al neoplasma o al microambiente del mismo (como se describe en la solicitud del PCT WO00/35887, WO00/35492, WO00/35488 o WO99/58162). El término "agente formador de imagen" incluyendo pero sin limitarse a Technetium⁹⁹, se refiere a

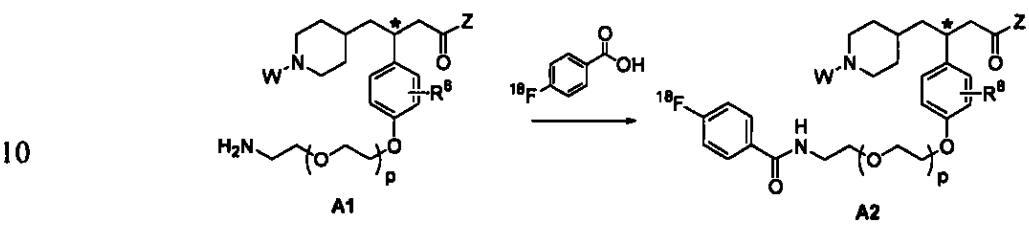
agentes formadores de imagen conocido por los expertos en la técnica El término "medios de conjugación", incluyendo pero sin limitarse a anexar un compuesto a un grupo enlazador seguido por conjugación con un grupo quelatador de agente formador de imagen, se refiere un medio conocido por los expertos en la técnica

Puesto que las moléculas de adhesión de células $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ juegan un papel pivotal en ciertos trastornos tales como angiogénesis tumoral y metástasis, y sólo están presentes a niveles muy bajos en tejido no proliferativo normal, antagonistas de receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ son herramientas potencialmente útiles en formación de imagen y tratamiento no invasivo. La capacidad para visualizar y cuantificar la expresión de integrina puede proveer una mejor comprensión de progresión de enfermedad tal como crecimiento tumoral y eficiencia de métodos de tratamiento actuales.

Los antagonistas de receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ y muy preferiblemente los ligandos direccionales de la presente invención se pueden marcar con elementos radioactivos tales como ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , y similares para usarse en formación de imagen tal como formación de imagen de tomografía de emisión de positrones (PET) o para tratamiento radioactivo de pacientes Los ligandos direccionales o porciones e afinidad descritos aquí se pueden hacer reaccionar con un reactivo radioactivo funcionalizado apropiado usando química convencional para proveer una porción de afinidad radiomarcada. Por ejemplo, las moléculas radiofarmacéuticas se pueden sintetizar usando compuesto A1, en donde R_{2A} comprende un anillo de arilo

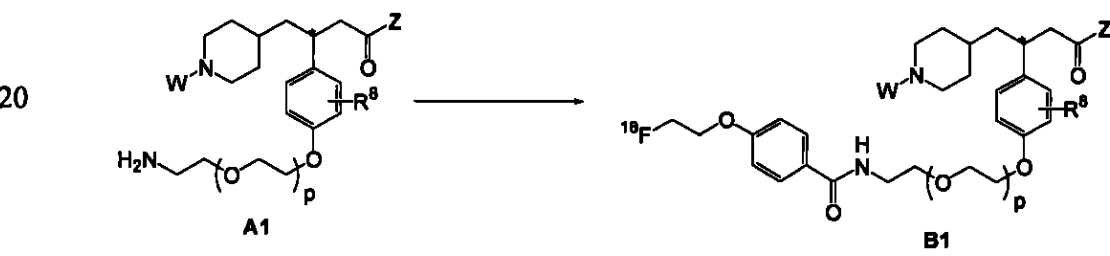
sustituido con R₁₅, y dicho R₁₅ es una cadena de PEG que contiene un grupo funcional reactivo tal como amina, alcohol o ácido carboxílico. El compuesto A1 se puede acoplar con una variedad de moléculas radiomarcadas activadas u otros agentes de diagnóstico que contienen un grupo funcional reactivo, tal como ácido *p*-¹⁸F-benzoico, para proveer el compuesto A2.

ESQUEMA A



De manera similar, el compuesto A1 se puede acoplar con reactivos de ácido *p*-hidroxibenzoico usando reactivos, grupos protectores, y métodos conocidos por los expertos en la técnica, seguido por la alquilación del grupo hidroxilo fenólico con un electrófilo radiomarcado tal como ¹⁸tosilato de fluoroetilo o ¹⁸bromuro de fluoroetilo para dar el compuesto B1.

ESQUEMA B



Otros métodos para incorporar moléculas formadoras de imagen

incluyen, pero no se limitan a, alquilación, acilación con anhídridos y cloruros ácidos, reacciones de acoplamiento con varios ácidos carboxílicos, afinación reductiva con aldehídos y cetonas, y similares

Un experto en la técnica reconocerá que los ejemplos anteriores
5 que describen la inclusión de radiomarcadores deseados en los compuestos de la fórmula (I) y (II) no se pretende que sean inclusivos, sino más bien se pretende proveer ejemplos de química conocida usando métodos de síntesis conocidos.

Un aspecto de la presente invención incluye una composición
10 que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones contempladas dentro de esta invención se pueden preparar de conformidad con técnicas farmacéuticas convencionales. Un vehículo farmacéuticamente aceptable también se puede usar (aunque no
15 necesariamente) en la composición de la invención.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción desfavorable cuando se administra a un animal, o un humano, según sea apropiado. Los usos veterinarios son igualmente incluidos dentro
20 de la invención y las formulaciones "farmacéuticamente aceptables" incluyen formulaciones para uso clínico y/o veterinario.

La composición puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración

incluyendo, pero sin limitarse a, administración intravenosa (tanto bolo como infusión), oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, e inyección intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intratumoralmente o parenteralmente, todas usando formas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. La composición puede comprender una unidad de dosis tal como una tableta, píldora, cápsula, polvo, gránulo, solución o suspensión parenteral estéril, aspersion en aerosol o líquida medida, gotas, ampollitas, dispositivo de autoinyector o supositorio; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal o por inhalación o insuflación. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación con el tiempo y liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes, por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede estar adaptada para proveer una preparación de deposición para inyección intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosis oral, se pueden utilizar uno o más de los vehículos farmacéuticos usual, incluyendo excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes

colorantes, jarabe y similares; en el caso de preparaciones líquidas orales, se pueden utilizar vehículos tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares.

La unidad de dosis (tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, dosis líquida medida y similares) que contiene las composiciones farmacéuticas aquí contendrá una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva como se describió antes. La composición puede contener de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto activo o profármaco del mismo y puede estar constituido en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionada para un sujeto que lo necesita.

Un aspecto de la presente invención contempla una cantidad terapéuticamente efectiva en un intervalo de aproximadamente 0.001 mg a 1000 mg/kg de peso corporal por día. Otro aspecto de la presente invención incluye un intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día. Un aspecto adicional de la presente invención incluye un intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar de conformidad con un régimen de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día y muy preferiblemente aún de 1, 2 ó 3 veces al día.

Para administración oral, las composiciones se proveen preferiblemente en la forma de tabletas que contiene, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del

11/2

ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que ha de ser tratado. Las dosis óptimas que se han de administrar pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica y variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular que se esté tratando (edad, peso, dieta y tiempo de administración), la severidad de la condición que se está tratando, el compuesto que se está utilizando, el modo de administración y la concentración de la preparación. El uso ya sea de la administración diaria o la dosificación post-periódica se puede emplear.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, v.gr ingredientes de tableteo convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, v gr., agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se pretende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosis igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es después subdividida en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contiene de 0.001 a aproximadamente 5000 mg del ingrediente activo de la presente invención

Las tabletas o píldoras de la composición pueden ser revestidas o de otra manera compuestas para proveer una forma de dosis que dan la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interno y una forma de dosis externa, este último estando en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea retardado en la liberación. Se pueden usar una variedad de materiales para dichas capas o revestimientos entéricos, dichos materiales incluyendo un número de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol acetílico y acetato de celulosa

Para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede ser opcionalmente combinado con un vehículo inerte oral, farmacéuticamente aceptable, no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Más aún, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes; lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes deseados también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares

Las formas líquidas en las cuales el compuesto de la fórmula (I) se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizados también pueden incluir las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, gomas tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se utilizan cuando se desea administración intravenosa.

Como también se conoce en la técnica, los compuestos alternativamente se pueden administrar parenteralmente mediante inyección de una formulación que consiste del ingrediente activo disuelto en un vehículo líquido inerte. La formulación inyectable puede incluir el ingrediente activo mixto con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos apropiados incluyen aceites vegetales tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí y similares, así como solventes orgánicos tales como solcetal, glicerol y similares. Como una alternativa,

también se pueden usar formulaciones parenterales acuosas. Por ejemplo, solventes acuosos aceptables incluyen agua, solución de Ringer y una solución salina acuosa isotónica. Además, un aceite no volátil estéril usualmente se puede utilizar como un solvente o agente de suspensión en la formulación acuosa. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el vehículo líquido de tal manera que la formulación final contiene de 0.005 a 10% en peso del ingrediente activo. Otros aditivos incluyendo un conservador, un isotonzador, un solubilizador, un estabilizador y un agente mitigador del dolor se pueden utilizar adecuadamente.

Ventajosamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches para la piel transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosis, desde luego, será continua más que intermitente en todo el régimen de dosis.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan una forma de unidad de dosis oral ventajosa, en donde se utilizan vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con capa entérica mediante técnicas

estándares Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con capa entérica mediante técnicas estándares. Para parenterales, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como

5 añadir solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden utilizar vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares

Las composiciones de la presente invención también incluyen una composición para liberación lenta del compuesto de la invención. La

10 composición incluye un vehículo de liberación lenta (típicamente, un vehículo polimérico) y un compuesto de la invención En la preparación de liberación lenta, un vehículo de liberación lenta, típicamente un vehículo polimérico y un compuesto de la invención primero se disuelven o se dispersan en un solvente orgánico. La solución orgánica obtenida se añade después a una solución

15 acuosa para obtener una emulsión de tipo aceite en agua Preferiblemente, la solución acuosa incluye agentes activos de superficie. subsecuentemente, el solvente orgánico se evapora de la emulsión de tipo aceite en agua para obtener una suspensión coloidal de partículas que contiene el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención. Los vehículos biodegradables

20 de liberación lenta también son bien conocidos en la técnica. Estos son materiales que pueden formar partículas que capturan en los mismos un compuesto(s) activo(s) y se degrada/disuelve lentamente bajo un ambiente adecuado (v.gr., acuoso, ácido, básico, etc) y por lo tanto se degrada/disuelve

en fluidos corporales y libera los compuestos activos en los mismos. Las partículas son preferiblemente nanopartículas (es decir, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferiblemente de aproximadamente 50-200 nm de diámetro y muy preferiblemente de aproximadamente 100 nm de diámetro).

La presente invención también provee métodos para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención. Un compuesto de la fórmula (I) como el ingrediente activo es íntimamente mezclado con un vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de combinación farmacéutica convencional, dicho vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. En la preparación de las composiciones en forma de dosis oral, ninguno de los medios farmacéuticos usuales se puede utilizar. Para formas de dosis orales, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes. Para preparaciones orales líquidas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares. Además, las formas líquidas del componente de fármaco activo se pueden combinar en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizados tales como las gomas sintéticas y naturales, incluyendo por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Otros agentes de dispersión que se pueden usar incluyen glicerina y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden

administrar en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas que contienen sistemas de suministro bien conocidos en la técnica se forman a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas

2. Ligandos direccionales y conjugados direccionales

Otra modalidad de la presente invención se refiere a la síntesis y aplicación biológica de ligandos direccionales de antagonistas de integrina de ácido piperidinoilcarboxílico. Estos ligandos direccionales se pueden usar con agentes formadores de imagen (reactivos marcadores radioactivos y similares) o liposomas a células objetivo que expresan los receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, o $\alpha_v\beta_6$

Los ligandos direccionales y conjugados direccionales de la presente invención utilizarán cualquiera de los sustituyentes previamente definidos para W, R₁, R_{1a}, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, q y Z en cualquier combinación, con las sustituciones apropiadas R_{2a}, R₁₄, R₁₁, R₁₂, y R₁₃, para el ligando direccional y conjugado direccional respectivamente. De aquí en adelante se proveen modalidades preferidas para R_{2a}, R₁₄, R₁₁, R₁₂, y R₁₃.

Aspectos de la presente invención incluyen ligandos direccionales y conjugados direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables de las fórmulas son como se describió anteriormente y R_{2a} es -alquilo de C₁₋₄(R₇)(R₁₁), -alquenilo de C₂₋₄(R₇)(R₁₁), -alquinilo de

C₂₋₄(R₇)(R₁₁), -cicloalquilo(R₈)(R₁₂), -heterociclilo(R₈)(R₁₂) , -arilo(R₈)(R₁₂) o -heteroarilo(R₈)(R₁₂)

Otro aspecto de la presente invención incluye ligandos direccionales y conjugados direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en
5 donde las variables de las formulas son como se describió anteriormente y R_{2a} es -cicloalquilo(R₈)(R₁₂), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂) o -heteroarilo(R₈)(R₁₂).

Otro aspecto de la presente invención incluye ligandos direccionales y conjugados direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en
10 donde las variables de las fórmulas son como se describió anteriormente y R_{2a} es -cicloalquilo(R₈)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -fenilo(R₈)(R₁₂), -naftalenilo(R₈)(R₁₂) o -heteroarilo(R₈)(R₁₂).

Otro aspecto de la presente invención incluye ligandos direccionales y conjugados direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en
15 donde las variables de las fórmulas son como se describió anteriormente y R_{2a} es -tetrahidropirimidinilo(R₈)(R₁₂), -1,3-benzodioxolilo(R₈)(R₁₂), -dihidrobenzofuranilo(R₈)(R₁₂), -tetrahydroquinolinilo(R₈)(R₁₂), -fenilo(R₈)(R₁₂), -naftalenilo(R₈)(R₁₂), -piridinilo(R₈)(R₁₂), -pirimidinilo(R₈)(R₁₂) o -quinolinilo(R₈)(R₁₂)

20 Aspectos adicionales de la presente invención incluyen ligandos direccionales como se definió anteriormente de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son como se definió antes y R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -O- alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -NH-

alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,

- 5 -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 -C(=O)Oalquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 -NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
- 10 -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
 -C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- 15 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
 y -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄).

Aspectos de la presente invención incluyen ligandos direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son

20 como se definió antes y R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
 -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)NH- alquilo

de $C_{1-8}(R_{14})$, $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
 $-O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
5 $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, y $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de
 $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$

Aspectos de la presente invención incluyen ligandos
direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son
como se definió antes y R_{12} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo
10 , de $C_{1-6}(R_{14})$, $-O$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$,
 $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_{14})$, $-S$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$, $-CH_2O$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$,
 $-CH_2NH$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$, $-CH_2S$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$, $-C(=O)$ alquilo de
 $C_{1-6}(R_{14})$,
 $-O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$, $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
15 $-CH_2O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-CH_2NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
 $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$, $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$,
 $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$, $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$,
 $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{14})$,
 $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
20 $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2O-C(=O)NH$ -alquilo de
 $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$,
 $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$,

- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- 5 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- 10 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- 15 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- 20 -CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), y
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄).

En otro aspecto, la presente invención incluye ligandos

direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables de la fórmula son como se definió antes y R_{14} cuando R_{11} y R_{12} termina con un $C(=O)$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, OH, -alquilo de OC_{1-4} y NH_2 , de otra manera R_{14} se selecciona del grupo que consiste de -OH, 5 -SH, COOH, y -COO-alquilo de C_{1-4} .

Aspectos adicionales de la presente invención incluyen conjugados direccionales como se definió anteriormente de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son como se definió antes y R_{11} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -O-alquilo de 10 $C_{1-8}(R_{13})$, -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
-O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -O-C(=O)NH- 15 alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
-O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)NH-alquilo de 20 $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

126
124

- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 5 y -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃).

- Aspectos de la presente invención incluyen conjugados direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son como se definió antes y R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
- 10 -S-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
- NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
- O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
- 15 -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
- NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
- O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), y -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃).

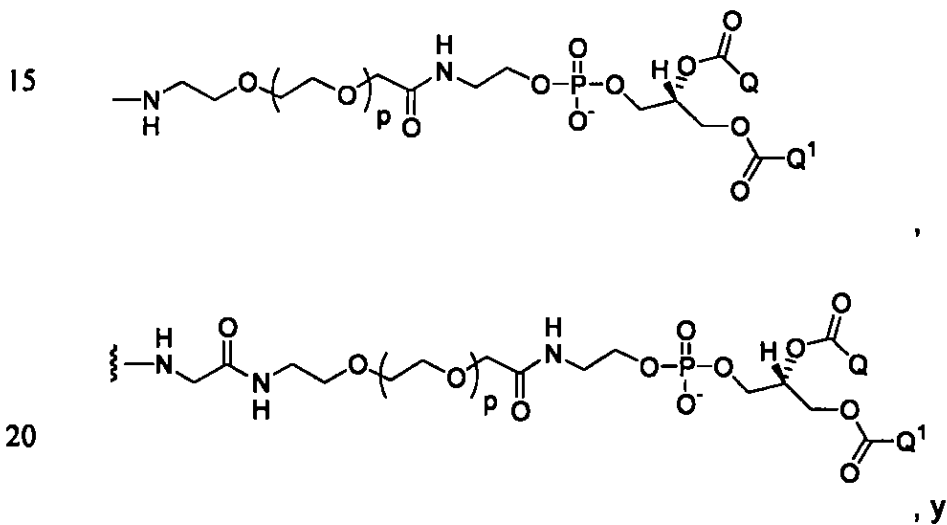
- Aspectos de la presente invención incluyen conjugados direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son como se definió antes y R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- 20 -NH-alquilo de C₁₋₄(R₁₃), -S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),

125

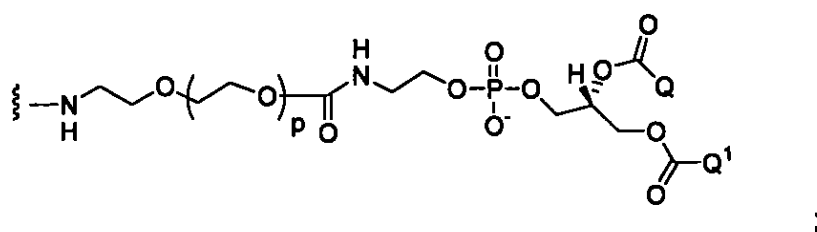
- CH₂NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- O-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- 5 -C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- NH-C(=O)-alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃),
- NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de
- 10 C₁₋₆C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- 15 -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- 20 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 5 -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 10 -CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

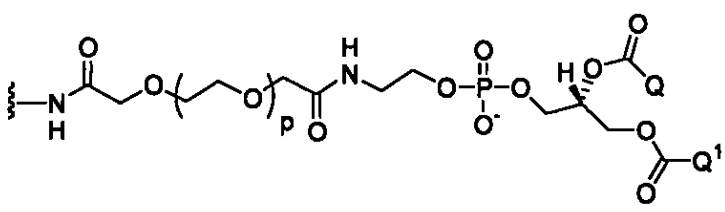
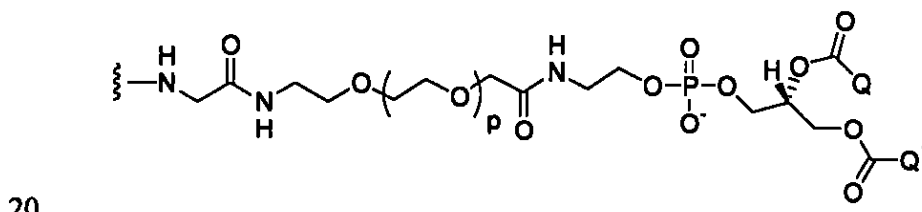
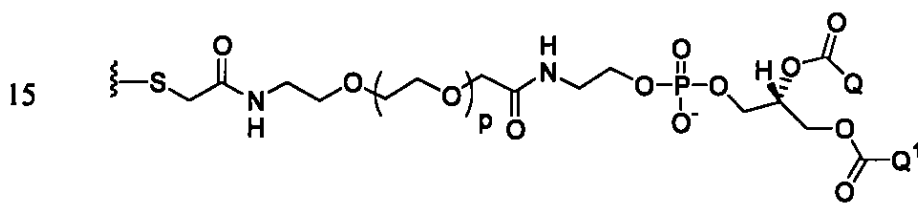
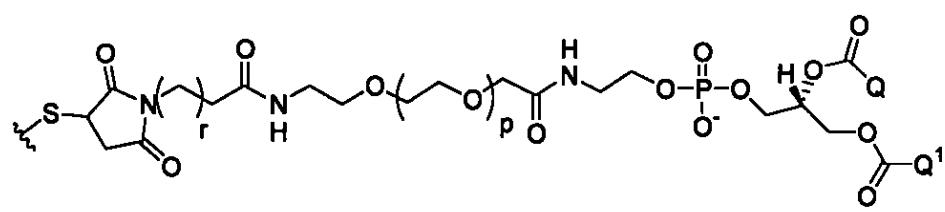
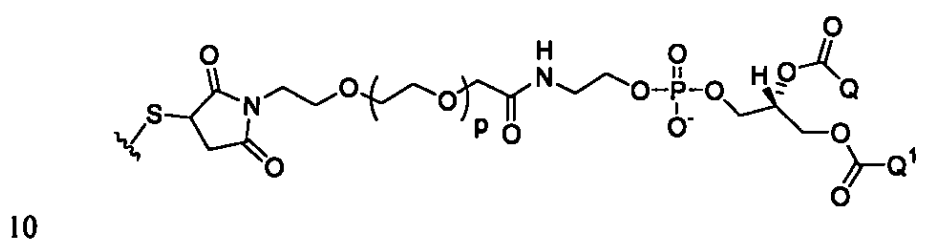
en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

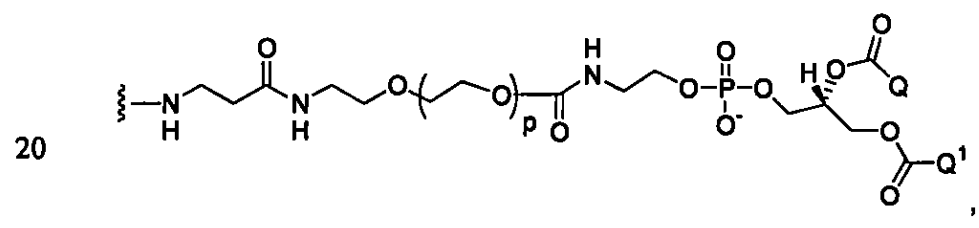
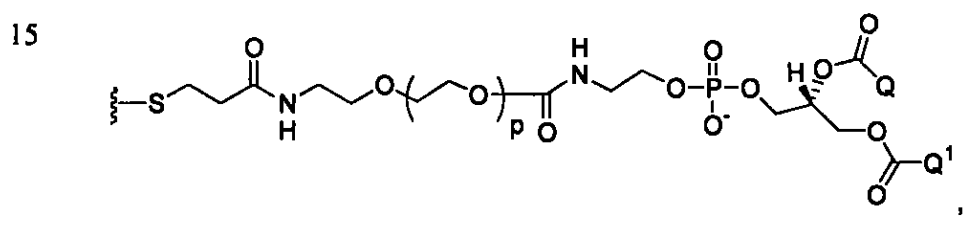
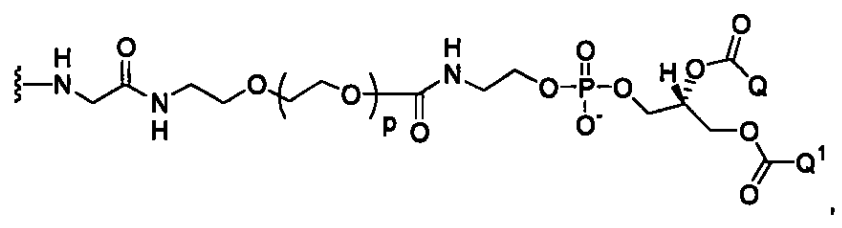
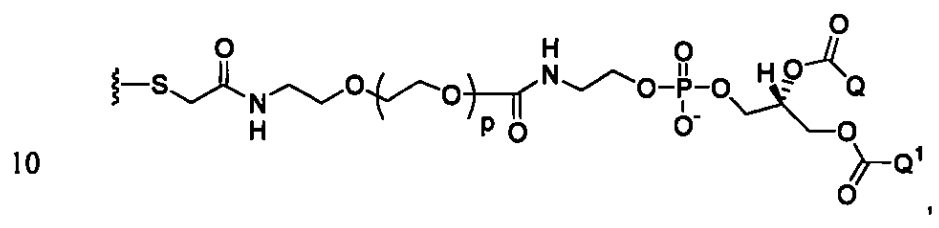
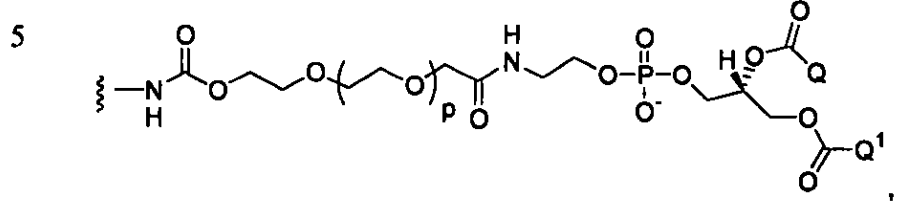
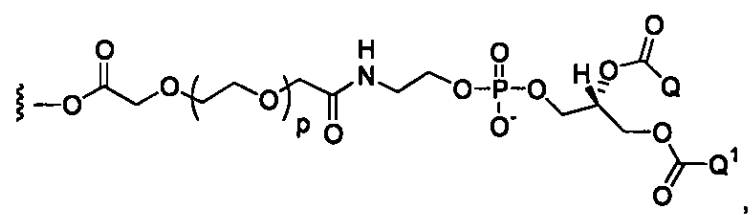


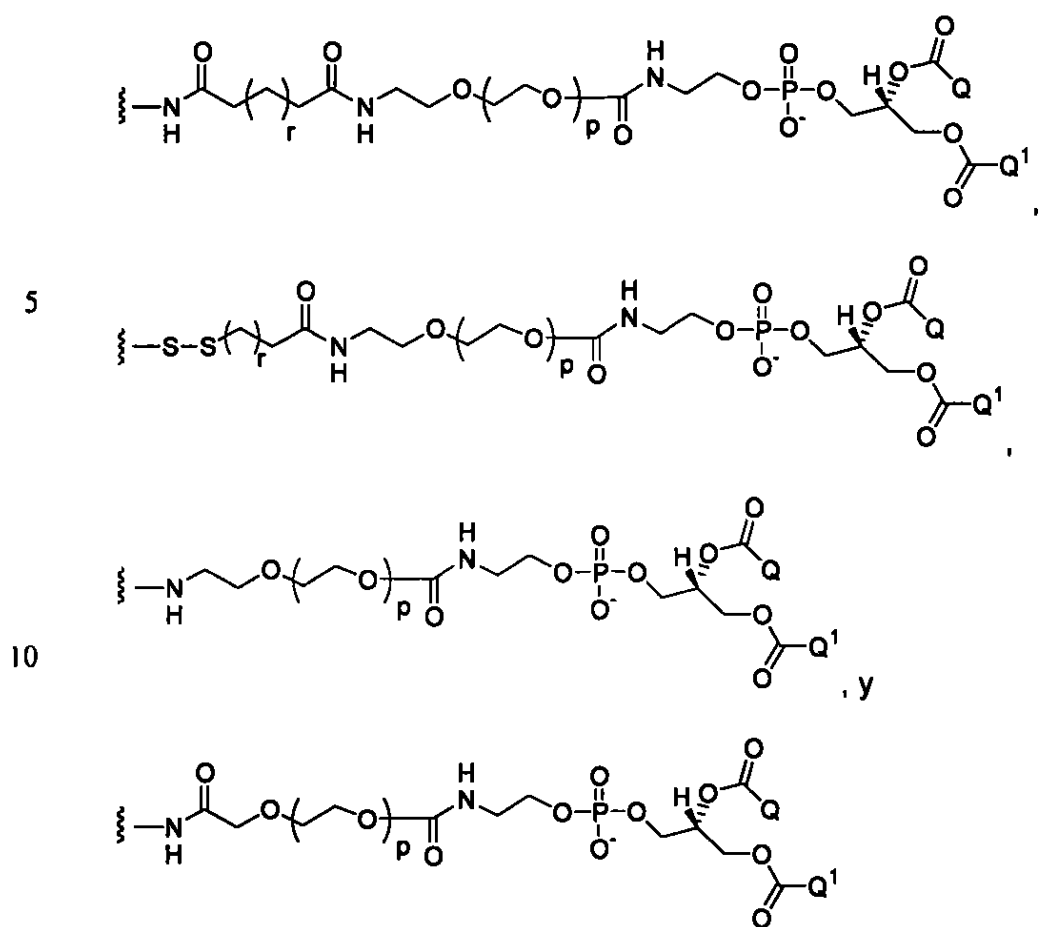
121
127



5 y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

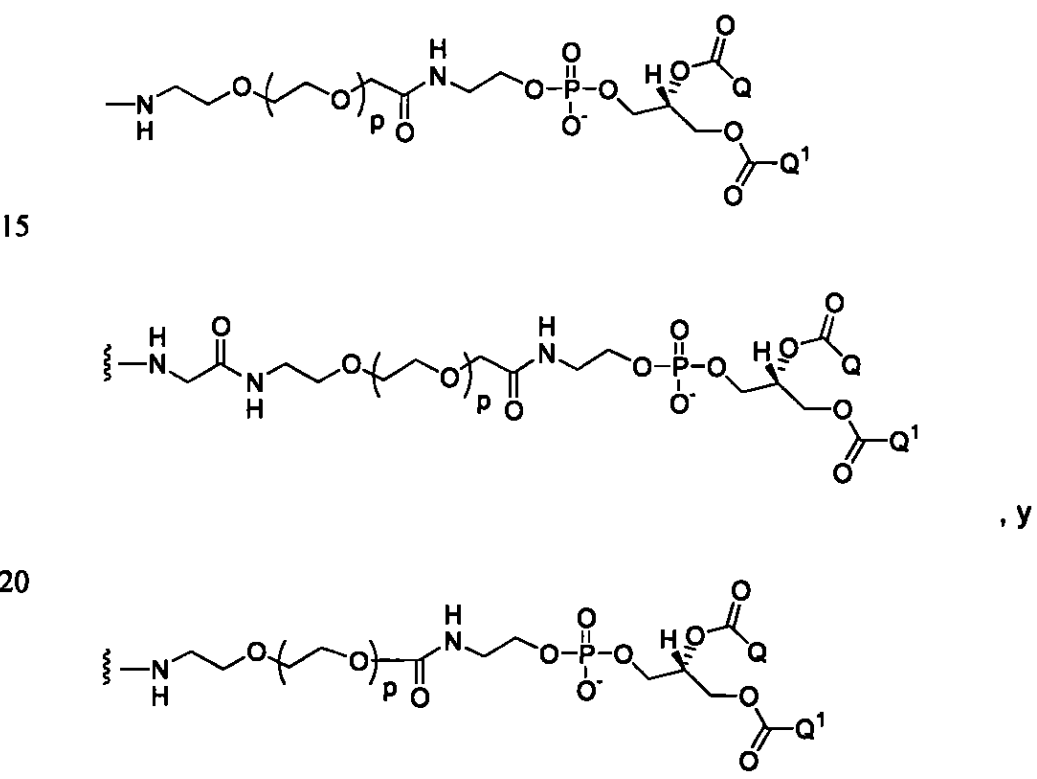




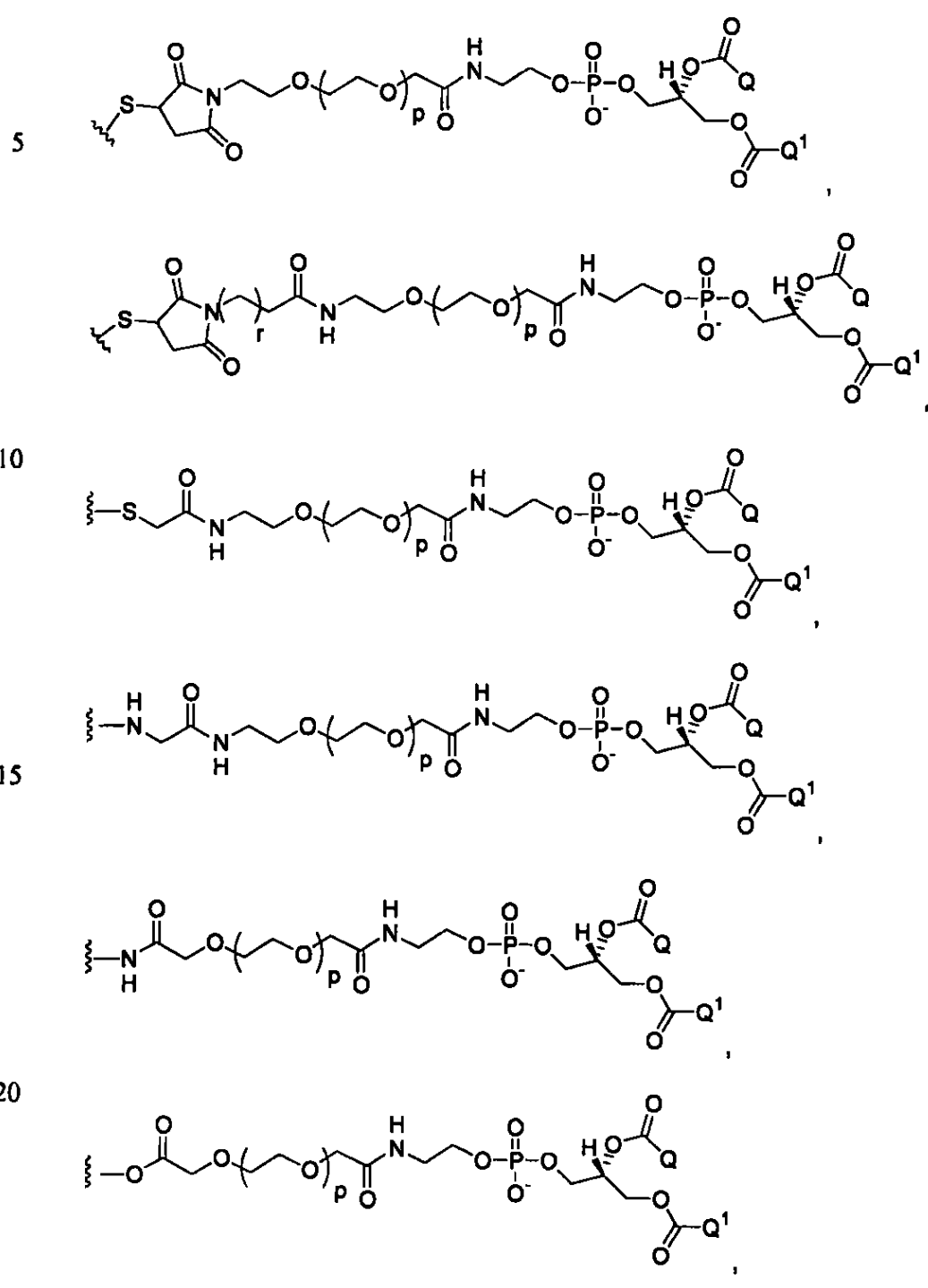


- 15 Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son como se definió antes y R_{12} se selecciona del grupo que consiste de
- CH₂O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
 - CH₂NH-alquilo de C₁₋₆ (R₁₃), -CH₂S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
 - 20 -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
 - CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
 - NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
 - NH-C(=O) alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃),

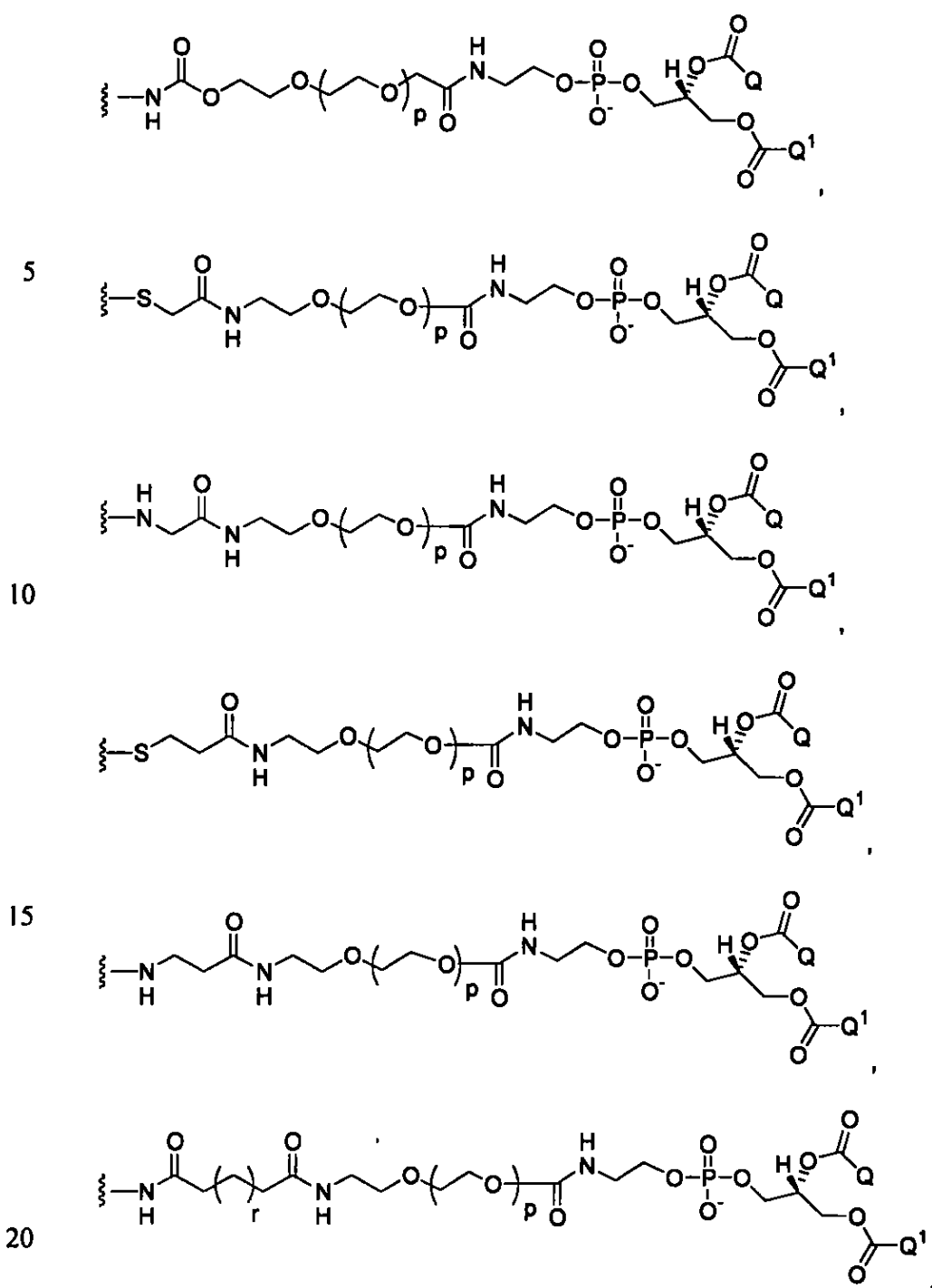
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 - NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 - OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
 - NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 - 5 -CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 - CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 - CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
 - NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y
 - CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃).
- 10 en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

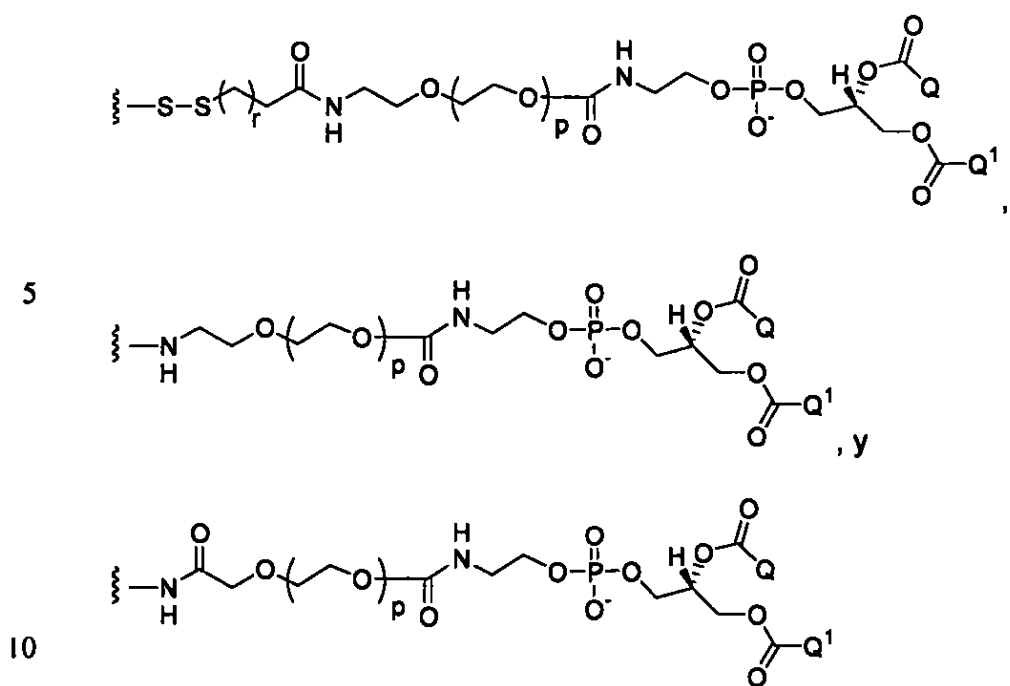


y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-C(=O)-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de



13c
132





Aspectos de la presente invención incluyen conjugados direccionales de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde las variables son como se definió antes y R_{12} se selecciona del grupo que consiste de

- 15
- CH₂-O-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 - CH₂-NH-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 - CH₂-S-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 - CH₂-O-(CH₂)₆(R₁₃)-,
 - CH₂-NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,

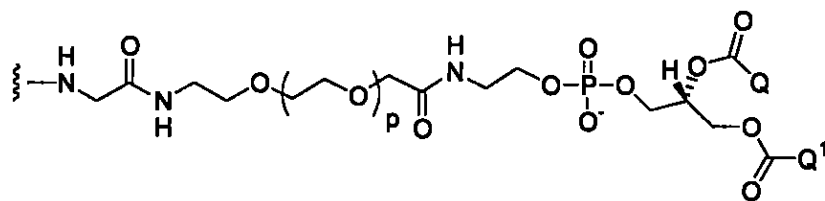
20

 - CH₂-S-(CH₂)₆(R₁₃)-,
 - NH-C(=O)-(CH₂)₄(R₁₃)-,
 - NH-C(=O)-(CH₂)₇(R₁₃)-,
 - NH-C(=O)NH-(CH₂)₃(R₁₃)-,

- $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_6(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_5(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
5 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
10 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
15 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
20 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{13})-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$, y
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$;

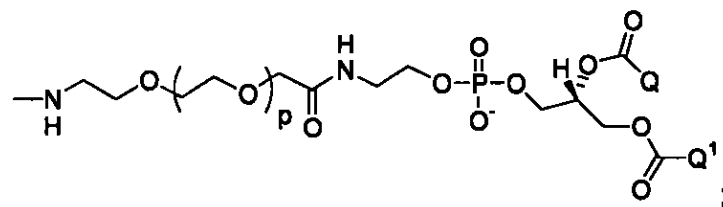
en donde cuando R_{11} o R_{12} termina con un $-\text{C}(=\text{O})-$, R_{13} se

selecciona del grupo que consiste de



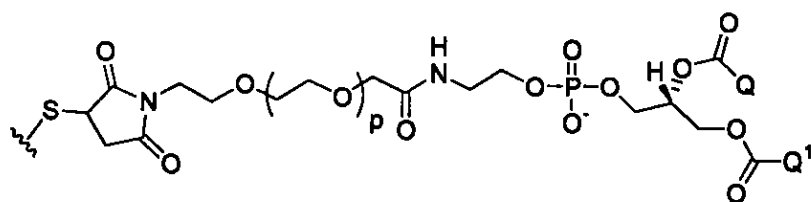
5

y

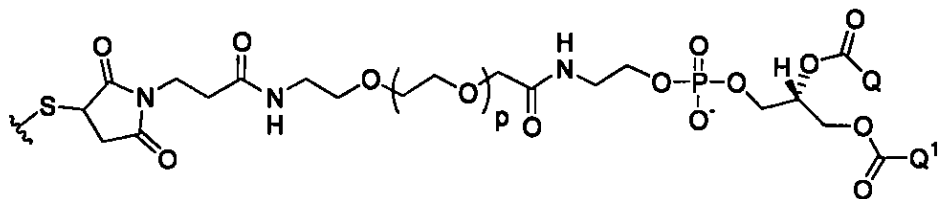


10

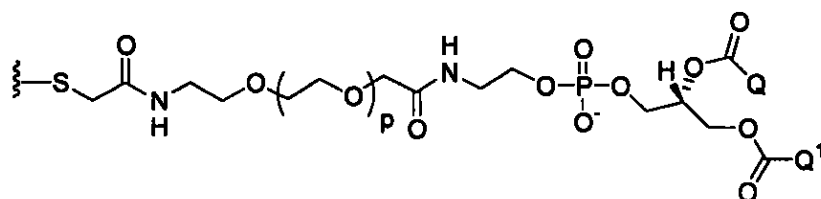
y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

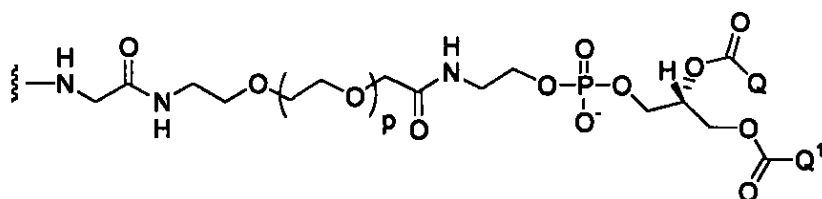


15



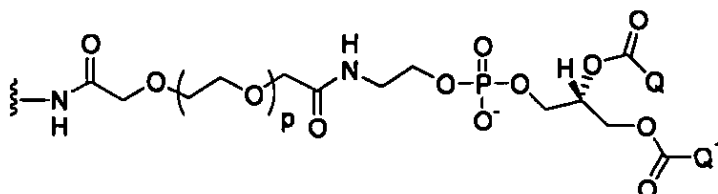
20





5

, y



10

Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde dicho $-O-$

$(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 750 a 5000 daltons.

15

Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde dicho $-O-$

$(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 2000 a 5000 daltons

20

Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde dicho $-O-$

$(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) seleccionado de 2000 (PEG 2000), 3400 (PEG 3400), o 5000 (PEG

147
137

5000) daltons

Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde r es un entero de 0 a 8

5 Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde Q y Q^1 de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de

- La cadena saturada de C_{11} de ácido láurico,
- 10 La cadena saturada de C_{15} de ácido palmitoico,
- la cadena saturada de C_{17} estearoico,
- la cadena monoinsaturada de C_{17} de ácido oleico, y
- la cadena diinsaturada de C_{17} de ácido linoleico;

Aspectos de la presente invención incluyen una composición que
15 comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde Q y Q^1 de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de

- la cadena saturada de C_{15} de ácido palmitoico,
- la cadena saturada de C_{17} estearoico, y
- 20 la cadena monoinsaturada de C_{17} de ácido oleico

Aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde Q y Q^1 de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y es la

cadena saturada de C₁₇ estearoico

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) en donde

W preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de –
 5 alquilo de C₀₋₄(R₁), -alquilo de C₁₋₄(R_{1a}), -alquilo de C₀₋₄-arilo(R₁,R₈), -alquilo de C₀₋₄-heterociclilo(R₁,R₈), -alcoxi de C₀₋₄ (R₁), -alcoxi de C₀₋₄-arilo(R₁,R₈), y – alcoxi de C₀₋₄-heterociclilo(R₁,R₈).

R₁ es -N(R₄)(R₆), -heterociclilo(R₈) o -heteroarilo(R₈);

R_{1a} es -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
 10 -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇) o
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂;

R₄ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₇);

R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈),
 15 -C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈),
 -C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄,
 -CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄,
 20 -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂,
 -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
 -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄

(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄ (R₇),
-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-cicloalquilo(R₈) o -SO₂-arilo(R₈);

R₆ es -heterociclilo(R₈) o -heteroarilo(R₈);

R₇ es uno a dos sustituyentes independientemente
5 seleccionados de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉),
-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂,
-C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂,
-C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
-C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉),
10 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S- alquilo de
C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de
C₁₋₄-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂,
-SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),
ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀),
15 -arilo(R₁₀) o -heteroarilo(R₁₀);

R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente
seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂,
-C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H,
-CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉) o -SO₂-NH₂ cuando está unido a un átomo de
20 nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente
seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉),
-O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉),
-C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂,

-NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono,

R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄alcoxi, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄,
 5 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro u oxo.

R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄,
 10 -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄ o -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -alcoxi de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄,
 15 -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono

R_{2a} es -cicloalquilo(R₈)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂)
 20 o -heteroarilo(R₈)(R₁₂);

q es 1, 2 ó 3.

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃),

- S-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
-NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
5 -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$,
-O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
10 $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
15 -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
y -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

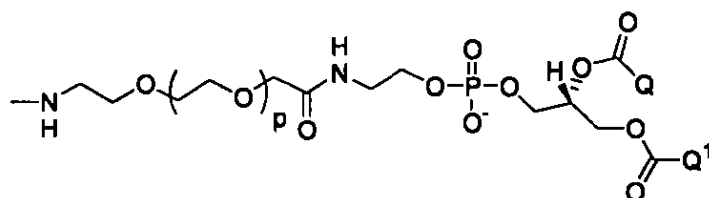
R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de

- 20 -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, -O-alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$,
-NH-alquilo de $C_{1-4}(R_{13})$, -S-alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$, -CH₂O-alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$,
-CH₂NH-alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$, -CH₂S-alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$, -C(=O)alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$,

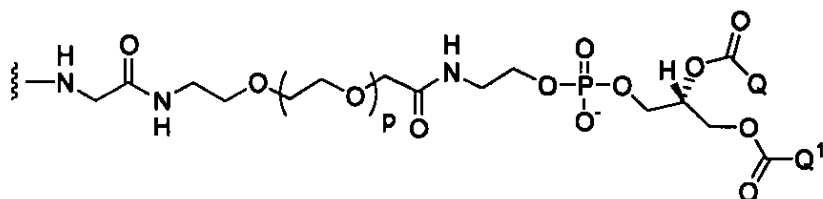
- O-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
- CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- 5 -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
- NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
- 10 -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 15 -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- 20 -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 5 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃);

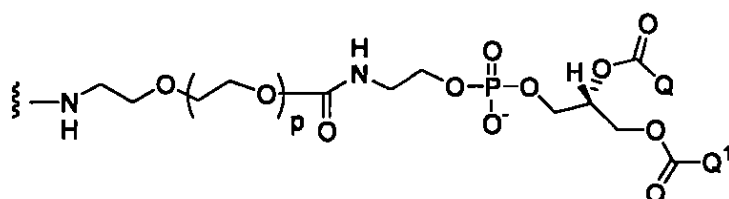
10 en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de



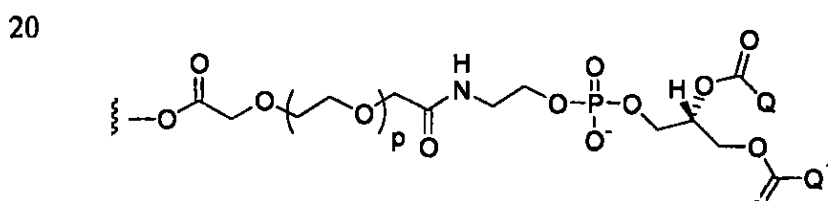
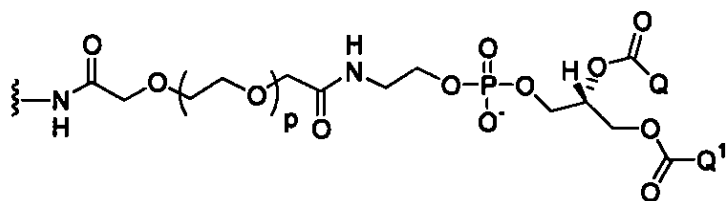
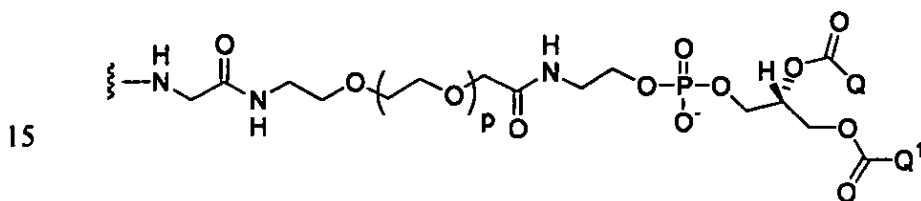
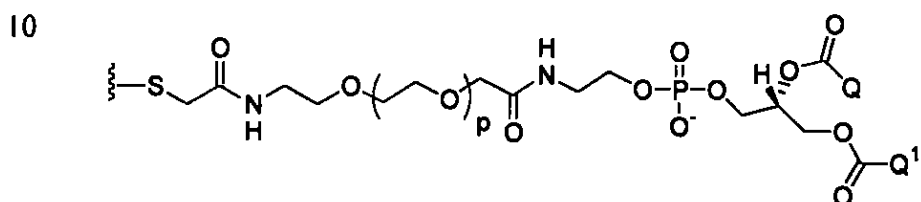
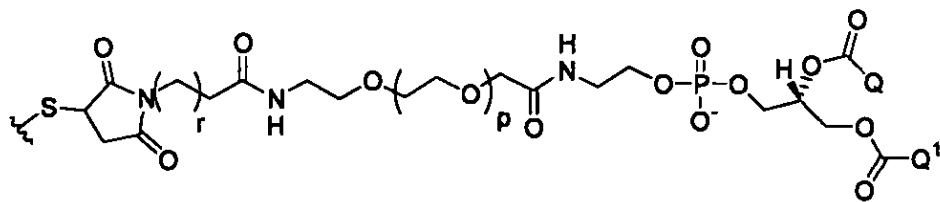
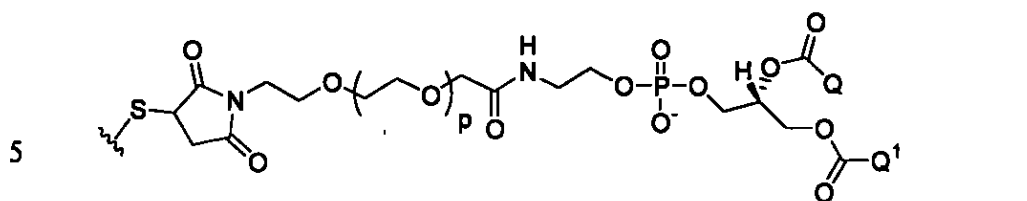
15



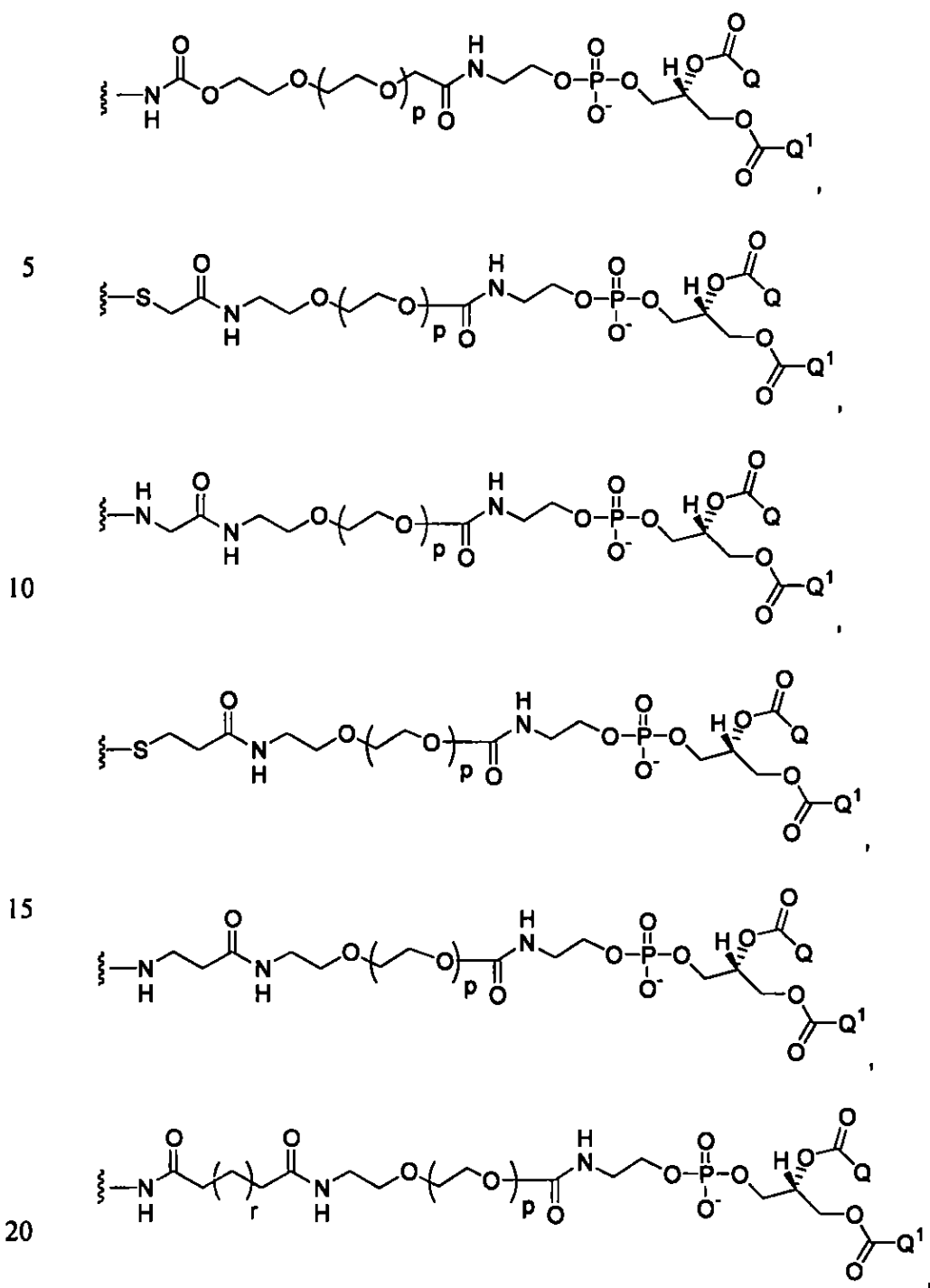
20

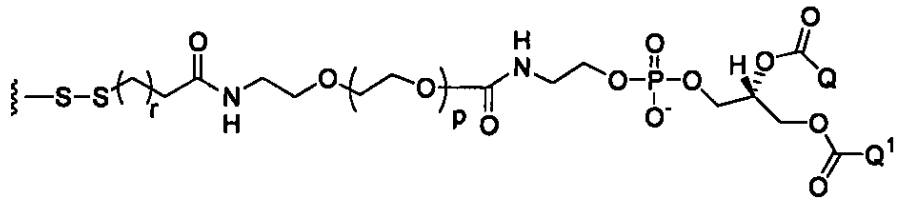


y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-C(=O)-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de

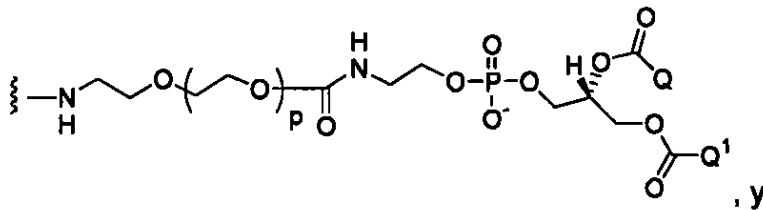


149
45

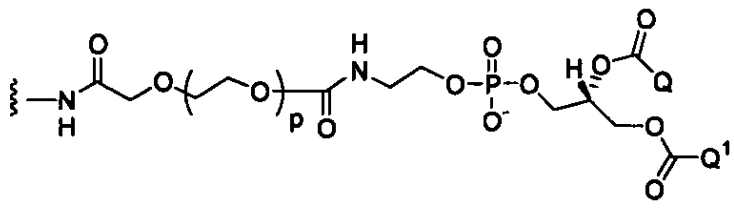




5



10



dicho $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 750 a 5000 daltons;

15

r es un entero de 0 a 8.

Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de

la cadena saturada de C_{11} de ácido láurico,

la cadena saturada de C_{15} de ácido palmítico,

20

la cadena saturada de C_{17} estearoico,

la cadena monoinsaturada de C_{17} de ácido oleico, y

la cadena diinsaturada de C_{17} de ácido linoleico;

Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, -NH₂,
 -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-
 OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈,
 -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo
 5 de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de
 C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida
 de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-
 N(alquilo de C₁₋₈)₂, y

-NHC(O)alquilo de C₁₋₈,

10 Aspectos de la presente invención incluyen compuestos de la
 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde:

W es preferiblemente -alquilo de C₀₋₄(R₁) o -alquilo de
 C₀₋₄-arilo(R₁, R₈),

R₁ es -N(R₄)(R₈), -dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridinilo(R₈),
 15 -tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈),
 -tetrahidro-1H-azepino[2,3-b]piridinilo(R₈) o -piridinilo(R₈),

R_{1a} es -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇) o
 20 -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂;

R₄ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₇),

R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈),
 -C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈),

- $-C(=O)-N(R_4)-\text{cicloalquilo}(R_8)$, $-C(=O)-N(R_4)-\text{arilo}(R_8)$, $-\text{CO}_2-R_4$,
 $-\text{CO}_2-\text{cicloalquilo}(R_8)$, $-\text{CO}_2-\text{arilo}(R_8)$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{CO}_2-R_4$,
5 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-4}(R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{CO}_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-4}(R_7)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-N(R_4)_2$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-4}(R_7)$,
10 $-\text{SO}_2-N(R_4)_2$, $-\text{SO}_2-\text{cicloalquilo}(R_8)$ o $-\text{SO}_2-\text{arilo}(R_8)$.

R_8 es -heterociclilo(R_8) o -heteroarilo(R_8);

R_7 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-4}(R_9)$, $-\text{N}(\text{alquilo de } C_{1-4}(R_9))_2$, (halógeno) $_{1-3}$, hidroxí o oxo;

- 15 R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-\text{O}-\text{arilo}(R_{10})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-4}(R_9)$, $-\text{N}(\text{alquilo de } C_{1-4}(R_9))_2$, halógeno, hidroxí u oxo cuando está unido a un átomo de carbono,
 20

R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-\text{N}(\text{alquilo de } C_{1-4})_2$, $-C(=O)H$, $-\text{CO}_2H$, $-C(=O)-\text{alcoxi de } C_{1-4}$, (halógeno) $_{1-3}$,

hidroxi o oxo,

(R₁₀)₁₋₄ es hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -alcoxi de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, halógeno, hidroxi, nitro u oxo cuando está unido a un

5 átomo de carbono,

R_{2a} es -cicloalquilo(R₇)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -fenilo(R₈)(R₁₂), -naftalenilo(R₈)(R₁₂) o -heteroarilo(R₈)(R₁₂),

q es 1, 2 ó 3;

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈(R₁₃),

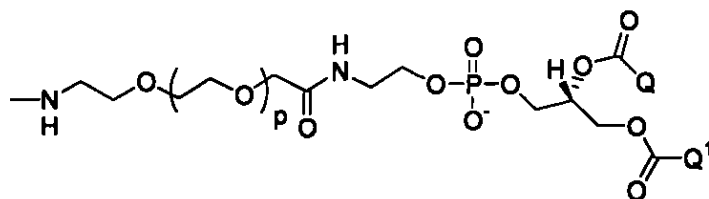
- 10 -O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
-S-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
-NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)Oalquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de
15 C₁₋₈(R₁₃),
-O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
-NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃),
20 -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), y -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃)

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de

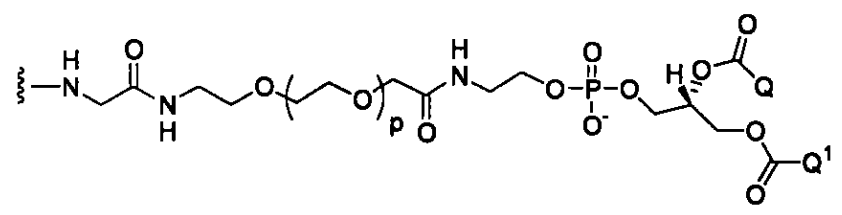
-CH₂O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),

157
150

- CH₂NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃),
- 5 -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- 10 -CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- 15 en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se
selecciona del grupo que consiste de

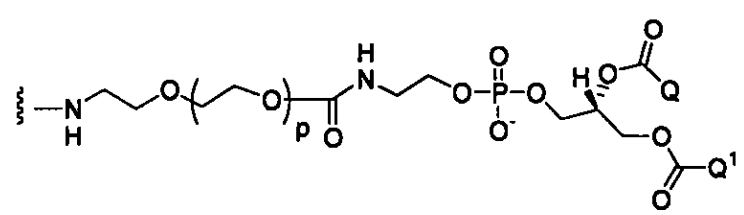


~~165~~
151



, y

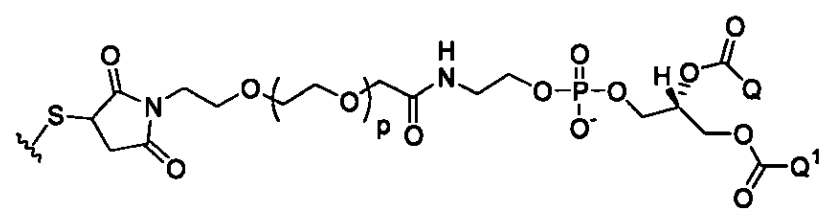
5



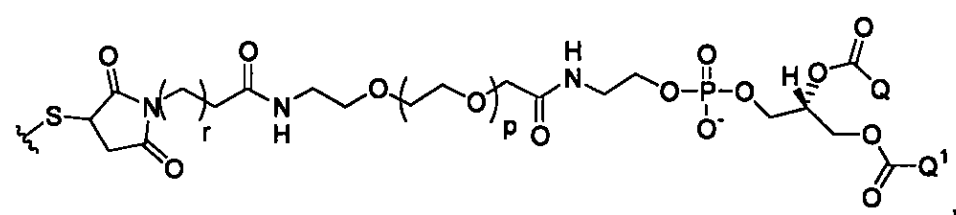
;

y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona

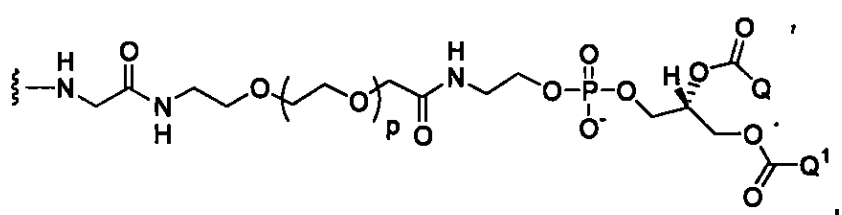
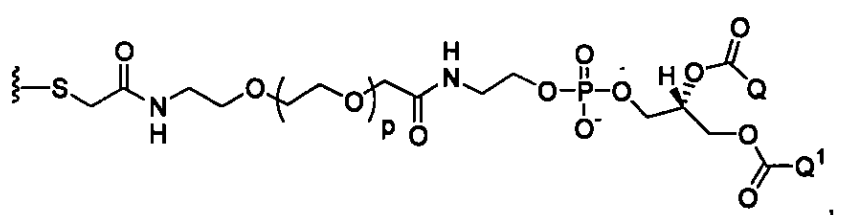
10 del grupo que consiste de



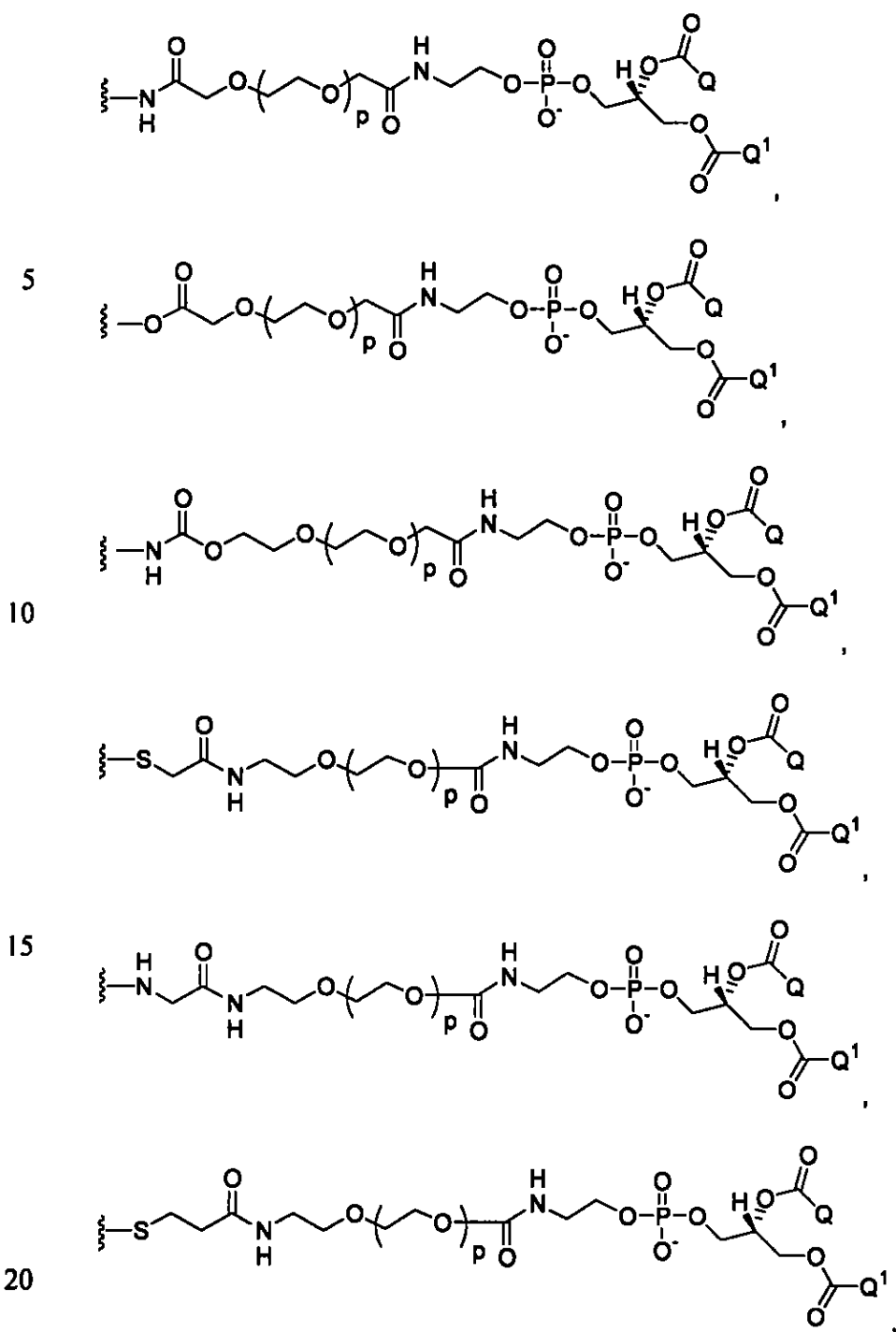
15

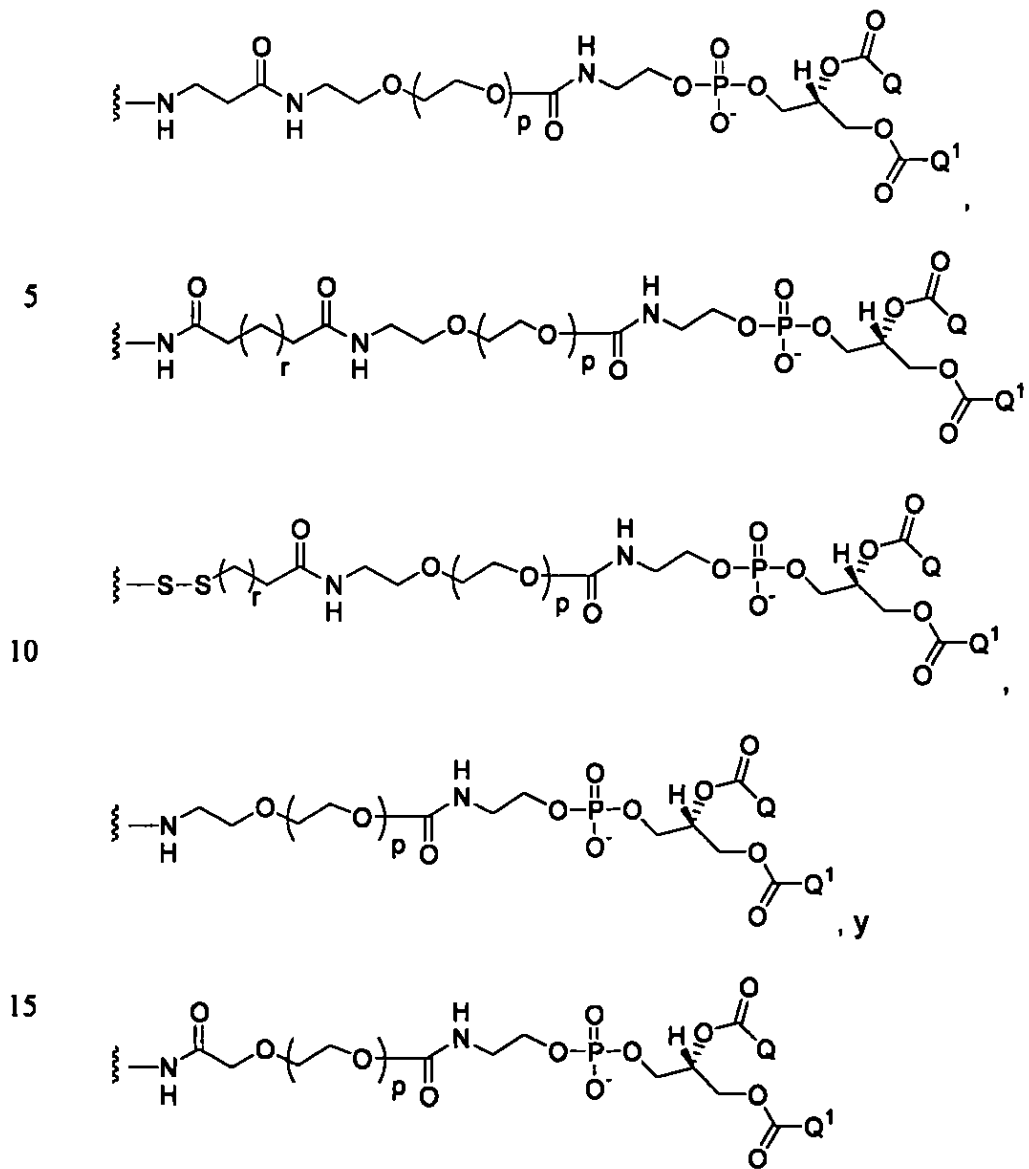


20



156
152





en donde dicho $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O-(CH_2CH_2O)_p$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 2000 a 5000 daltons.

r es un entero de 0 a 8

Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de

un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de

la cadena saturada de C₁₅ de ácido palmitoico,

la cadena saturada de C₁₇ estearoico, y

la cadena monoinsaturada de C₁₇ de ácido oleico

- 5 Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, -NH₂,
 -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-
 OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈,
 -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O- alquilo
 de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de
 10 C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida
 de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-
 N(alquilo de C₁₋₈)₂, y

-NHC(O)alquilo de C₁₋₈

- Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de la
 15 fórmula (I) y la fórmula (II) en donde:

W es preferiblemente -alquilo de C₀₋₄(R₁) o -alquilo de
 C₀₋₄-fenilo(R₁,R₈),

R₁ es -N(R₄)(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o
 -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈);

- 20 R_{1a} es -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇) o
 -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂;

R_4 es hidrógeno;

R_5 es $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-CO_2-R_4$, $-C(R_4)(=N-R_4)$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$ o
 5 $-SO_2-N(R_4)_2$,

R_6 es $-dihidroimidazolilo(R_8)$, $-tetrahidropiridinilo(R_8)$,
 $-tetrahidropirimidinilo(R_8)$ o $-piridinilo(R_8)$,

R_7 es hidrógeno,

R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente
 10 seleccionados de hidrógeno o $-alquilo$ de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un
 átomo de nitrógeno, y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados de hidrógeno, $-alquilo$ de $C_{1-4}(R_9)$, $-alcoxi$
 de $C_{1-4}(R_9)$ $-O$ -arilo(R_{10}) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono;

R_9 es hidrógeno, $-alcoxi$ de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} ,
 15 $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, (halógeno)₁₋₃ o hidroxilo,

R_{10} es hidrógeno;

R_{2a} es $-tetrahidropirimidinilo(R_8)(R_{12})$,
 $-1,3$ -benzodioxolilo(R_8)(R_{12}), $-dihidrobenzofuranilo(R_8)(R_{12})$,
 $-tetrahydroquinolinilo(R_8)(R_{12})$, $-fenilo(R_8)(R_{12})$, $-naftalenilo(R_8)(R_{12})$,
 20 $-piridinilo(R_8)(R_{12})$, $-pirimidinilo(R_8)(R_{12})$ o $-quinolinilo(R_8)(R_{12})$,

q es 1 o 2;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste de

$-CH_2-O-(CH_2)_4(R_{13})-$,

460
156

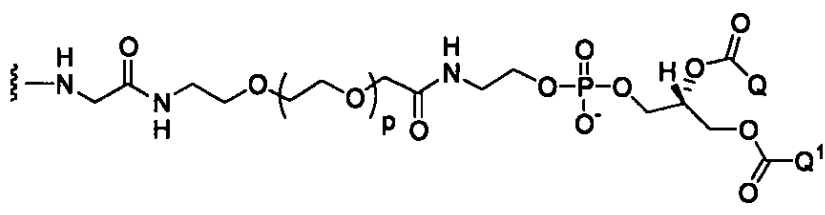
- CH₂-NH-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- CH₂-S-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- CH₂-O-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- CH₂-NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- 5 -CH₂-S-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- NH-C(=O)-(CH₂)₄(R₁₃)-,
- NH-C(=O)-(CH₂)₇(R₁₃)-,
- NH-C(=O)NH-(CH₂)₃(R₁₃)-,
- NH-C(=O)NH-(CH₂)₆(R₁₃)-,
- 10 -CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₂(R₁₃)-,
- CH₂NH-C(=O)NH-(CH₂)₅(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₂-C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₃-C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)-(CH₂)₄-C(=O)(R₁₃)-,
- 15 -OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-,
- 20 -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-,
- NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,

157

- CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- 5 -CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R₁₃)-,
- CH₂NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-, y
- NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R₁₃)-,

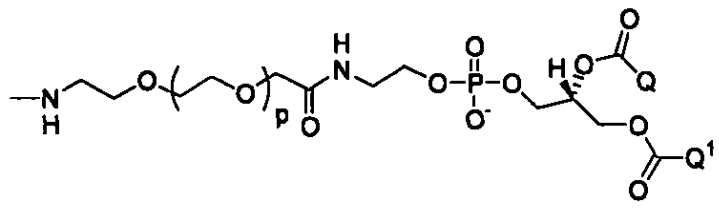
en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

10



y

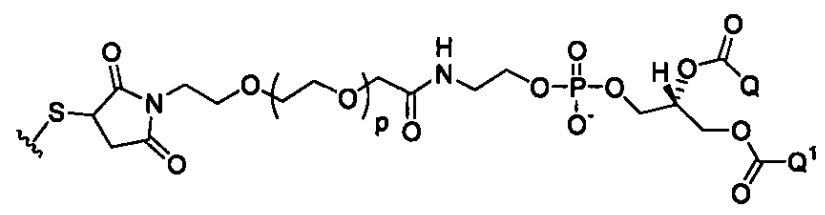
15



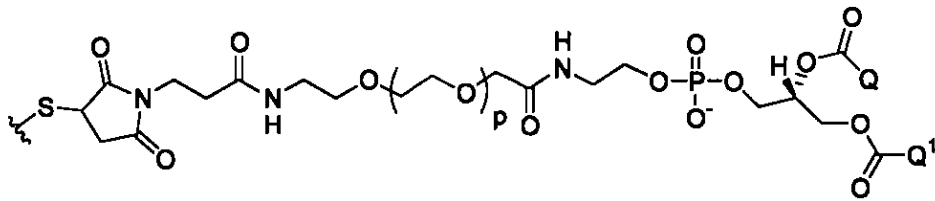
;

y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

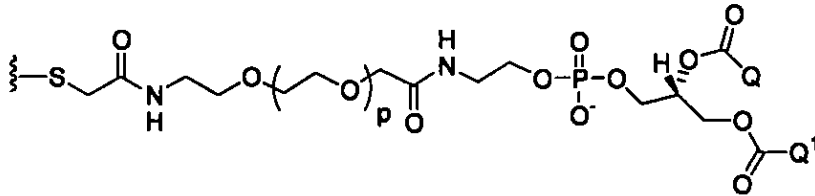
20



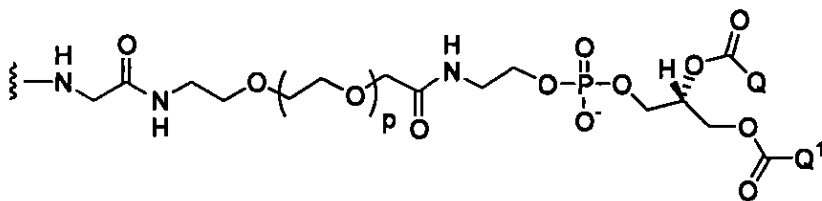
,



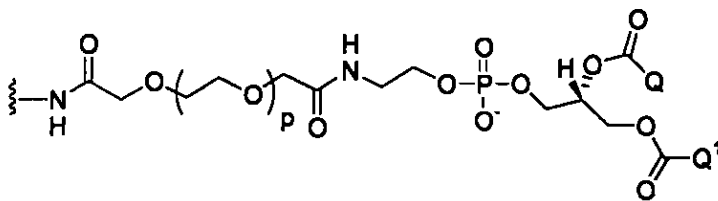
5



10



15



en donde dicho $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ de R_{12} y R_{13} es

un polímero de polietilenglicol (PEG) seleccionado de 2000 (PEG 2000), 3400 (PEG 3400), o 5000 (PEG 5000) Daltons,

20

r es un entero de 0 a 8,

Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y es la cadena saturada de C_{17} de ácido estearico;

Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxil, -NH₂,
-NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-
OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈,
-O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O- alquilo
5 de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de
C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida
de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-
N(alquilo de C₁₋₈)₂, y
-NHC(O)alquilo de C₁₋₈

10

3. Liposomas

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer
liposomas direccionales.

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición de
15 liposoma terapéutica sensitized to una célula objetivo, que comprende

(i) una composición liposomal compuesta de liposomas
preformados que tienen un agente terapéutico atrapado; y

(ii) una pluralidad de conjugados, cada conjugado compuesto de

(a) un lípido que tiene un grupo de cabeza polar y un grupo de cola
20 hidrofóbico, (b) un polímero hidrofílico que tiene un extremo proximal y un
extremo distal, en donde el polímero se une en su extremo proximal al grupo de
cabeza del lípido, y (c) un ligando direccional unido al extremo distal del
polímero La composición de liposoma sensibilizada por células objetivo

terapéutica es formada combinando la composición liposomal con un conjugado seleccionado de la pluralidad de conjugados.

Los liposomas dirigidos, cuando se administran sistémicamente, son útiles para portar agentes terapéuticos a células objetivo. Una ventaja de liposomas dirigidos es que pueden ser dirigidos a una región específica de células enfermas mientras se evita la exposición de tejidos normales al agente quimioterapéutico. En particular, los liposomas circulantes largos estables (LCLs) se formulan con un revestimiento de cadenas poliméricas solubles en agua flexibles, que eviten la absorción de los liposomas por el sistema de fagocitos mononuclear, particularmente el hígado y bazo. A menudo, un tiempo de vida prolongado es necesario para que los liposomas alcancen su región o célula objetivo deseada desde el sitio de inyección.

Hasta la fecha, las aplicaciones de liposomas dirigidos incluyen lo siguiente. linmunoliposomas injertados con polietilenglicol de circulación larga (Allen, T.M et al. Journal of Controlled Release, 91, (2003) 115-122); RGD-péptidos acoplados al extremo distal de liposomas de circulación larga revestidos con poli(etilenglicol) (Storm, et al. Journal of Controlled Release, 39, (1996) 153-161).

Los esfuerzos se han enfocado en formas para lograr suministro específico del sitio de liposomas de circulación larga. En un enfoque, ligandos direccionales, tales como los que se describen herein, se unen a las superficies de los liposomas. Este enfoque, en donde el ligando direccional se une al grupo polar de residuos de cabeza de componentes lipídicos liposomales, da por

resultado interferencia por las cadenas de polímero injertados en la superficie, inhibiendo la interacción entre el ligando unido y su objetivo pretendido (Klibanov, A. L., et al , Biochim Biophys Acta , 1062 142-148 (1991), Hansen, C B , et al , Biochim Biophys Acta, 1239:133-144 (1995))

5 En otro enfoque, el ligando direccional se une a los extremos libres de las cadenas de polímero que forman el revestimiento de superficie sobre los liposomas (Allen T.M , et al , Biochim Biophys Acta, 1237:99-108 (1995); Blume, G et al., Biochim. Biophys Acta, 1149 180-184 (1993)). Se han descrito dos enfoques para preparar un liposoma que tiene un ligando direccional unido

10 al extremo distal de las cadenas de polímero de la superficie. Un enfoque implica la preparación de vesículas de lípido que incluyen un derivado de polímero lipídico funcionalizados en el extremo; es decir, un conjugado de lípido-polímero en donde el extremo de polímero libre es reactivo o "activado". Dicho conjugado activado es incluido en la composición de liposoma y los extremos de

15 polímero activados se hacen reaccionar con un ligando direccional después de la formación de liposoma. La desventaja de este enfoque es la dificultad para hacer reaccionar todos los extremos activados con un ligando Este enfoque también requiere un paso subsecuente para la separación del ligando sin reaccionar de la composición de liposoma.

20 En otro enfoque, el conjugado de lípido-polímero-ligando es incluido en la composición de lípido en el tiempo de la formación de liposoma. Este enfoque tiene la desventaja de que algo del ligando valioso está de frente al compartimiento acuoso interno del liposoma y no está disponible para

interactuar con el objetivo pretendido.

3 A Definiciones de liposoma y nomenclatura

A menos que se indique de otra manera, el término "incubación"
5 se refiere a condiciones de tiempo, temperatura y composición de lípidos del liposoma que permite la penetración y entrada de un componente seleccionado, tal como un lípido o conjugado de lípido, en la bicapa lipídica de una liposoma.

A menos que se indique de otra manera, el término "liposomas
10 preformados" se refiere a vesículas de lípido unilaminar o multilaminar intacta, previamente formada.

A menos que se indique de otra manera, el término
"sensibilizada a una células" o "célula objetivo sensibilizada" se refiere a un liposoma que incluye un ligando o porción de afinidad covalentemente unida a
15 al liposoma y que tiene afinidad de unión para un receptor expresado en una célula particular.

A menos que se indique de otra manera, el término "composición
de liposoma terapéutica" se refiere a liposomas que incluyen un agente terapéutico atrapado en los espacios acuosos de los liposomas o en las
20 bicapas lipídicas de los liposomas.

A menos que se indique de otra manera, el término "lípidos
formador de vesícula" se refiere a cualquier lípido capaz de formar parte de una composición de micelas estables o liposoma y típicamente incluyendo una o dos

cadena de hidrocarburo hidrofóbicas, o un grupo de esteroide y puede contener un grupo químicamente reactivo, tal como una amina, ácido, éster, aldehído o alcohol, en su grupo de cabeza polar.

5 3.B Liposomas dirigidos

Los liposomas son vesículas esféricas compuestas de bicapas lipídicas concéntricamente ordenadas que encapsulan una fase acuosa. Los liposomas sirven como un vehículo de suministro para agentes terapéuticos contenidos en la fase acuosa o en las bicapas lipídicas. El suministro de fármacos en forma atrapada en liposoma puede proveer una variedad de ventajas, dependiendo del fármaco, incluyendo, por ejemplo, una toxicidad de fármaco disminuida, farmacocinética alterada, o solubilidad de fármaco mejorada. Los liposomas cuando se formulan para incluir un revestimiento de superficie de cadenas de polímero hidrofílico, llamadas Stealth® o liposomas de circulación larga, ofrecen la ventaja adicional de un tiempo de vida de circulación larga en la sangre, debido en parte a la remoción reducida de los liposomas por el sistema de fagocitos mononucleares. A menudo, un tiempo de vida prolongado es necesario para que los liposomas alcancen su región o célula objetivo deseada desde el sitio de inyección.

20 Los liposomas dirigidos, también referidos como inmunoliposomas, tienen ligandos direccionales o porciones de afinidad unidas a la superficies de los liposomas. Cuando se administran sistémicamente, los liposomas dirigidos suministran el agente terapéutico atrapado a un tejido, región o célula objetivo.

Debido a que los liposomas dirigidos son dirigidos a una región o célula específica, el tejido sano no es expuesto al agente terapéutico. Dichos ligandos direccionales se pueden unir directamente a las superficies de los liposomas por acoplamiento covalente del ligando direccional a los residuos del grupo de cabeza polar de componentes lipídicos liposomales (véase, por ejemplo, la patente de E.U.A. No. 5,013,556). Sin embargo, este enfoque es adecuado principalmente para liposomas que carecen de cadenas de polímero unidas a la superficie, ya que las cadenas de polímero interfieren con la interacción entre el ligando direccional y su objetivo pretendido (Klibanov, A.L., et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1062:142-148 (1991); Hansen, C.B., et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1239:133-144 (1995))

Alternativamente, los ligandos direccionales pueden unirse a los extremos libres de las cadenas de polímero que forman el revestimiento de superficie sobre los liposomas (Allen, T.M., et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1237:99-108 (1995); Blume, G. et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1149:180-184 (1993)). En este enfoque, el ligando direccional es expuesto y está fácilmente disponible para interactuar con el objetivo pretendido.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención incluye una composición de liposoma compuesto de liposomas que incluyen un compuesto de ácido piperidinoilcarboxílico como un ligando direccional. El compuesto de ácido piperidinoilcarboxílico se incorpora en los liposomas en la forma de un conjugado de lípido-polímero-compuesto, también referido aquí como un conjugado de lípido-polímero-ligando. Como se indicó anteriormente, los

compuestos de ácido piperidiniolcarboxílico actúan como antagonistas de receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, y/o $\alpha_v\beta_6$ y dirige los liposomas a células que expresan uno o más de estos receptores. Las siguientes secciones describen los componentes de liposoma, incluyendo los lípidos de liposoma y agentes terapéuticos, preparación de liposomas que tienen un ligando direccional, y métodos para usar la composición liposomal para tratamiento de trastornos caracterizados por expresión celular de receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, y/o $\alpha_v\beta_6$.

10 3.C Componentes lipídicos de liposoma

Los Liposomas adecuados para usarse en la composición de la presente invención incluyen aquellos compuestos principalmente de lípidos formadores de vesículas. Dicho lípido formador de vesícula es uno que puede formarse espontáneamente en vesículas de bicapa en agua, como lo ilustran los fosfolípidos, con su porción hidrofóbica en contacto con la región hidrofóbica interior de la membrana de bicapa, y su porción de grupo de cabeza orientada hacia la superficie polar exterior de la membrana. Los lípidos capaces de incorporarse establemente en las bicapas lipídicas, tales como colesterol y sus diversos análogos, también se pueden usar en los liposomas.

20 Los lípidos formadores de vesícula son preferiblemente lípidos que tienen dos cadenas de hidrocarburo, típicamente cadenas de acilo, y un grupo de cabeza, ya sea polar o no polar. Hay una variedad de lípidos formadores de vesícula sintéticos y lípidos formadores de vesícula naturales, incluyendo los

fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol, y esfingomielina, en donde las dos cadenas de hidrocarburo son típicamente entre aproximadamente 14-22 átomos de carbono de longitud, y tienen grados variables de insaturación. Los lípidos y fosfolípidos anteriormente descritos cuyas cadenas de acilo tienen grados variables de saturación se pueden obtener comercialmente o preparar de conformidad con los métodos publicados. Otros lípidos adecuados incluyen glicolípidos, cerebrósidos y esteroides, tales como colesterol.

Los lípidos catiónicos también son adecuados para usarse en los liposomas de la invención, en donde el lípido catiónico puede ser incluido como un componente menor de la composición de lípido o como un componente mayor o único. Dichos lípidos catiónicos típicamente tienen una porción lipofílica, tal como un esteroide, una cadena de acilo o diacilo, y en donde el lípido tiene una carga positiva neta global. Preferiblemente, el grupo de cabeza del lípido porta la carga positiva. Lípidos catiónicos ilustrativos incluyen 1,2-dioleiloxi-3-(trimetilamino)propano (DOTAP); bromuro de N-[1-(2,3-ditetradeciloxi)propil]-N,N-dimetil-N-hidroxi-etilamonio (DMRIE); bromuro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N-dimetil-N-hidroxi-etilamonio (DORIE); cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA); 3 [N-(N',N'-dimetilamino)etan]carbamoil]colesterol (DC-Chol), y dimetildiocetadecilamonio (DDAB). El lípido formador de vesículas catiónico también puede ser un lípido neutro, tal como una dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE) o un lípido anfipático, tal como un fosfolípido, derivado con un lípido catiónico, tal como polilisina u

otros lípidos de poliamina. Por ejemplo, el lípido neutro (DOPE) se puede derivar con polilisina para formar un lípido catiónico.

El lípido formador de vesícula se puede seleccionar para lograr un grado especificado de fluidez o rigidez, para controlar la estabilidad del liposoma en el suero, para controlar las condiciones efectivas para insertar el conjugado direccional, como se describirá, y/o para controlar la tasa de liberación del agente atrapado en el liposoma. Los liposomas que tienen una bicapa lipídica más rígida, o una bicapa cristalina líquida, se logran mediante la incorporación de un lípido relativamente rígido, v.gr., un lípido que tiene una temperatura de transición de fase relativamente alta, v.gr., hasta 60°C. Los lípidos rígidos, es decir, saturados, contribuyen a una rigidez de membrana mayor en la bicapa lipídica. Otros componentes lipídicos, tales como colesterol, también se sabe que contribuyen a la rigidez de membrana en estructuras de bicapa lipídica.

Por otra parte, la fluidez de lípidos se logra por la incorporación de un lípido relativamente fluido, típicamente uno que tiene una fase de lípido con una temperatura de transición de fase líquida a líquida-cristalina relativamente baja, v gr , en o por debajo de temperatura ambiente.

Los liposomas también incluyen un lípido formador de vesícula derivado con un polímero hidrofílico. Como se ha descrito, por ejemplo en la patente de E.U.A. No. 5,013,556, que incluye dicho lípido derivado en la composición de liposoma forma un revestimiento de superficie de cadenas de polímero hidrofílico alrededor del liposoma. El revestimiento de superficie de cadenas de polímero hidrofílico es efectivo para incrementar el tiempo de vida

de circulación en la sangre *in vivo* de los liposomas cuando se compara con liposomas que carecen de dicho revestimiento

Los lípidos formadores de vesícula adecuados para derivación con un polímero hidrofílico incluyen cualesquiera de los lípidos listados
5 anteriormente, y, en particular fosfolípidos, tales como diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE)

Los polímeros hidrofílicos adecuados para derivación con un lípido formador de vesícula incluyen polivinilpirrolidona, éter polivinilmetílico, polimetiloxazolina, polietiloxazolina, polihidroxipropiloxazolina,
10 polihidroxipropilmetacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida, metacrilato de polihidroxipropilo, acrilato de polihidroxietilo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol, poliaspartamida y secuencias de péptido hidrofílico. Los polímeros se pueden utilizar como homopolímeros o como polímeros de bloque o aleatorios

15 Una cadena de polímero hidrofílica preferida es polietilenglicol (PEG), preferiblemente como una cadena de PEG que tiene un peso molecular entre 500-10,000 daltons, muy preferiblemente entre 750-10,000 daltons, muy preferiblemente aún entre 750-5000 daltons. Análogos de PEG bloqueados con metoxi o etoxi también son polímeros hidrofílicos preferidos, comercialmente
20 disponibles en una variedad de tamaños de polímero, v gr , 120-20,000 daltons.

La preparación de lípidos formadores de vesículas derivados con polímeros hidrofílicos se ha descrito, por ejemplo, en la patente de E.U.A. No. 5,395,619. También se ha descrito la preparación de liposomas incluyendo

dichos lípidos derivados, en donde típicamente entre 1-20 por ciento molar de dicho lípido derivado es incluido en la formulación de liposoma (véase, por ejemplo, patente de E.U.A No 5,013,556)

5 3 D Preparación de liposoma

Se han descrito varios enfoques para preparar liposomas que tienen un ligando direccional unido al extremo distal de cadenas de polímero unidas a liposoma. Un enfoque implica la preparación de vesículas de lípido que incluyen un derivado de polímero lipídico funcionarizado en el extremo; es decir, un conjugado de lípido-polímero en donde el extremo de polímero libre es reactivo o "activado" (véase, por ejemplo, las patentes de E U A. Nos. 6,326,353 y 6,132,763). Dicho conjugado conjugado es incluido en la composición de liposoma y los extremos del polímero activado se hacen reaccionar con un ligando direccional después de la formación de liposoma. En otro enfoque, el conjugado de lípido-polímero-ligando se incluye en la composición de lípido en el tiempo de formación de liposoma (véase, por ejemplo, patente de E.U.A. Nos. 6,224,903, 5,620,689). En otro enfoque, una solución micelar del conjugado de lípido-polímero-ligando es incubado con a suspensión de liposomas y el conjugado de lípido-polímero-ligando es insertado en los liposomas preformados (véase, por ejemplo, patentes de E.U.A. Nos 6,056,973, 6,316,024).

Los liposomas que portan un agente atrapado y que tienen ligandos direccionales unidos a la superficie, es decir, liposomas terapéuticos dirigidos, se preparan por cualquiera de estos enfoques. Un método de

preparación preferido es el método de inserción, en donde los liposomas preformados son incubados con el conjugado direccional para lograr inserción del conjugado direccional en las bicapas liposomales. En este enfoque, los liposomas se preparan mediante una variedad de técnicas, tales como aquellas
5 detalladas en Szoka, F., Jr., *et al*, *Ann Rev Biophys. Bioeng*, 9:467 (1980), y ejemplos específicos de liposomas preparados como apoyo de la presente invención se describirán más adelante. Típicamente, los liposomas son vesículas multilaminares (MLVs), que se pueden formar mediante técnicas de hidratación de película lipídica simples. En este procedimiento, una mezcla de
10 lípidos formadores de liposoma del tipo anteriormente detallado disuelta en un solvente orgánico adecuado es evaporado en un recipiente para formar una película delgada, que después es cubierta por un medio acuoso. La película lipídica se hidrata para formar MLVs, típicamente con tamaños entre aproximadamente 0.1 a 10 micras

15 Los liposomas pueden incluir un lípido formador de vesícula derivado con un polímero hidrofílico para formar un revestimiento de superficie de cadenas de polímero hidrofílico sobre la superficie de los liposomas. La adición de un conjugado de lípido-polímero es optional, ya que después del paso de inserción, descrito más adelante, los liposomas incluirán lípido-polímer-
20 ligando direccional. Cadenas de polímero adicionales añadidas a la mezcla de lípidos en el tiempo de formación del liposoma y en la forma de un conjugado de lípido-polímero da por resultado cadenas de polímero que se extienden desde las superficies interna y externa de las bicapas lipídicas liposomales. La adición

de un conjugado de lípido-polímero en el tiempo de formación del liposoma típicamente se logra incluyendo entre 1-20 por ciento molar del lípido derivado de polímero con los restantes componentes formadores de liposoma, v.gr., lípido formador de vesículas. Métodos de preparación de lípidos derivados de polímero ilustrativos y de formación de liposomas revestidos con polímero se han descrito en las patentes de E.U.A Nos 5,013,556, 5,631,018 y 5,395,619, que se incorporan aquí por referencia. Se apreciará que el polímero hidrofílico puede ser acoplado establemente al lípido, o acoplado a través de un enlace inestable, que permite que los liposomas revestidos protejan al revestimiento de cadenas de polímero a medida que circulan en el torrente sanguíneo o en respuesta a un estímulo.

Los liposomas también incluyen un agente terapéutico o de diagnóstico, y a continuación se proveen agentes ilustrativos. El agente seleccionado es incorporado en liposomas por métodos estándares, incluyendo (i) atrapamiento pasivo de un compuesto soluble en agua hidratando una película de lípido con una solución acuosa del agente, (ii) atrapamiento pasivo de un compuesto lipofílico hidratando una película de lípido que contiene el agente, y (iii) carga de un fármaco ionizable contra un gradiente de pH de liposoma interno/externo. Otros métodos, tales como evaporación de fase inversa, también son adecuados.

Después de la formación de liposoma, los liposomas se pueden dimensionar para obtener una población de liposomas que tiene un intervalo de tamaño sustancialmente homogéneo, típicamente entre aproximadamente 0.01

a 0.5 micras, muy preferiblemente entre 0.03-0.40 micras. Un método de dimensionamiento efectivo para REVs y MLVs implica extruir una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tienen un tamaño de poro uniforme seleccionado en el intervalo de 0.03 a 0.2 micras, típicamente 0.05, 0.08, 0.1 ó 0.2 micras. El tamaño de poro de la membrana corresponde aproximadamente a los tamaños más grandes de liposomas producidos por extrusión a través de esa membrana, particularmente en donde la preparación es extruida dos o más veces a través de la misma membrana. Los métodos de homogeneización también son útiles para dimensionar descendentemente los liposomas a tamaños de 100 nm o menores (Martin, F J, in SPECIALIZED DRUG DELIVERY SYSTEMS – MANUFACTURING Y PRODUCTION TECHNOLOGY, P. Tyle, Ed., Marcel Dekker, New York, pp 267-316 (1990))

Después de la formación de los liposomas, se incorpora un ligando direccional para lograr un liposoma terapéutico sensibilizado por células objetivo. El ligando direccional se incorpora incubando los liposomas preformados con el conjugado de lípido-polímero-ligando, preparado como se describió anteriormente. Los liposomas preformados y el conjugado se incuban bajo condiciones efectivas para lograr la inserción del conjugado en la bicapa del liposoma. De manera más específica, los dos componentes se incuban juntos bajo condiciones con las que se logra la inserción del conjugado de tal manera que el ligando direccional es orientado hacia afuera desde la superficie del liposoma, y por lo tanto disponible para interactuar con su receptor cognado. Se

apreciará que las condiciones efectivas para lograr la inserción del conjugado direccional en el liposoma se determinan con base en algunas variables, incluyendo, la tasa de inserción deseada, en donde una temperatura de incubación más alta puede lograr una tasa de inserción más rápida, la
5 temperature a la cual el ligando puede ser calentado con seguridad sin afectar su actividad, y a un menor grado la temperatura de transición de fase de los lípidos y la composición de los lípidos. También se apreciará que la inserción se puede variar mediante la presencia de solventes, tales como solventes anfifáticos incluyendo polietileneglicol y etanol, o detergentes

10 El conjugado direccional, en la forma de un conjugado de lípido-polímero-ligando, típicamente formará una solución de micelas cuando el conjugado se mezcla con un solvente acuoso. La solución micelar de los conjugados se mezcla con una suspensión de liposomas preformados para la inserción del conjugado en las bicapas lipídicas del liposoma. La invención
15 incluye, en otro aspecto, una pluralidad de conjugados direccionales, tales como una solución micelar de conjugados direccionales, para usarse en la preparación de una composición de liposoma terapéutica dirigida. Cada conjugado está compuesto de (i) un lípido que tiene un grupo de cabeza polar y un grupo de cola hidrofóbico, (ii) un polímero hidrofílico que tiene un extremo proximal y un
20 extremo distal, en donde el polímero se une en su extremo proximal al grupo de cabeza del lípido, y (iii) un ligando direccional unido al extremo distal del polímero

La invención también contempla un método para formular una

composición de liposoma terapéutica que tiene sensibilidad a una célula objetivo. El método incluye los pasos de (i) proveer una formulación de liposoma compuesta de liposomas preformados que tienen un agente terapéutico atrapado; (ii) proveer un conjugado direccional compuesto de (a) un
5 lipido que tiene un grupo de cabeza polar y un grupo de cola hidrofóbico, (b) un polímero hidrofílico que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en donde el polímero se une en su extremo proximal al grupo de cabeza del lípido, y (c) un compuesto de ácido piperidinoilcarboxílico como un ligando direccional unido al extremo distal del polímero, (iii) combinar la formulación de liposoma y el
10 conjugado direccional para formar la composición de liposoma terapéutica, sensible a células objetivo. En una modalidad, la combinación incluye incubar bajo condiciones efectivas para lograr la inserción del conjugado direccional seleccionado en los liposomas de la formulación de liposoma seleccionada.

15 3.E. Usos y agentes terapéuticos

Los liposomas incluyen un agente terapéutico o de diagnóstico en forma atrapada. Atrapada pretende incluir la encapsulación de un agente en el núcleo acuoso y espacios acuosos de liposomas así como atropamiento de un agente en las bicapas(s) lipídicas de los liposomas. Los agentes contemplados
20 para usarse en la composición de la invención son ampliamente variados, y ejemplos de agentes adecuados para aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico se dan más adelante

El ligando direccional incluido en los liposomas sirve para dirigir

los liposomas a una región, tejido o célula que tiene receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y/o $\alpha_v\beta_6$. La dirección de los liposomas a dicha región logra el suministro específico al sitio del agente atrapado. Los estados de enfermedad que tienen un componente de integrina $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, y $\alpha_{IIb}\beta_3$ (también referido como GPIIb/IIIa) fuerte en sus etiologías incluyen, pero no se limitan a, angina inestable, trastornos tromboembólicos o aterosclerosis (GPIIb/IIIa); trombosis o restenosis (GPIIb/IIIa o $\alpha_v\beta_3$), restenosis ($\alpha_v\beta_3$ /GPIIb/IIIa doble), artritis reumatoide, trastornos vasculares u osteoporosis ($\alpha_v\beta_3$); angiogénesis tumoral, metastasis tumoral, crecimiento tumoral, esclerosis múltiple, trastornos neurológicos, asma, lesión vascular o retinopatía diabética ($\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$); y, angiogénesis ($\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ doble)

Además, se ha encontrado que los ligandos $\alpha_v\beta_3$ son útiles para tratar y/o inhibir restenosis (es decir, recurrencia de estenosis después de cirugía correctiva en la válvula cardíaca), aterosclerosis, retinopatía diabética, degeneración macular y angiogénesis (es decir, formación de vasos sanguíneos nuevos) e inhibición de enfermedad viral. Consecuentemente, se esperaría que el suministro de un agente terapéutico apropiado incrementara este efecto

Más aún, el crecimiento de tumores depende de un suministro de sangre adecuado, que a su vez depende del crecimiento de nuevos vasos en el tumor, por lo tanto, la inhibición de la angiogénesis puede causar regresión de tumor en modelos animales (Harrison's Principles of Internal Medicine, 1991, 12a ed.). Por lo tanto, el liposoma dirigido a $\alpha_v\beta_3$ que contiene un

agente terapéutico, que inhibe la angiogénesis puede ser útil en el tratamiento de cáncer al inhibir el crecimiento tumoral (Brooks et al., *Cell*, 79:1157-1164 (1994)) También se ha presentado evidencia que sugiere que la angiogénesis es un factor central en el inicio y persistencia de enfermedad

5 artrítica y que la integrina vascular $\alpha_v\beta_3$ puede ser un objetivo preferido en artritis inflamatoria. Por lo tanto, el liposoma dirigido a $\alpha_v\beta_3$ que suministra un agente terapéutico anti-angiogénesis o apropiado para tratar artritis puede representar un enfoque terapéutico novedoso al tratamiento de enfermedad

10 artrítica, tal como artritis reumatoide (C.M. Storgard, et al, *J Clin Invest*, 103:47-54 (1999)).

La inhibición del receptor de integrina $\alpha_v\beta_5$ también puede prevenir la neovascularization. Se ha mostrado que un anticuerpo monoclonal para $\alpha_v\beta_5$ inhibe la angiogénesis inducida por VEGF en córnea de conejo y el modelo de membrana corioalantoica de gallina (M C. Friedlander, et al.,

15 *Science*, 270 1500-1502 (1995)). Por lo tanto, los liposomas dirigidos a $\alpha_v\beta_5$ que contienen un agente terapéutico apropiado sería útil para tratar y prevenir degeneración macular, retinopatía diabética, cáncer y crecimiento tumoral metastásico

La inhibición de receptores de integrina α_v también puede prevenir

20 la angiogénesis e inflamación al actuar como antagonistas de otras subunidades β , tales como $\alpha_v\beta_6$ y $\alpha_v\beta_8$ (Melpo Christofidou-Solomidou, et al., *American Journal of Pathology*, 151 975-83 (1997), Xiao-Zhu Huang, et al, *Journal of Cell Biology*, 133:921-28 (1996)), sugiriendo nuevamente estados de enfermedad en

donde la angiogénesis o inflamación ha de ser tratada que un liposoma dirigido a $\alpha v \beta 6$ que contiene un agente terapéutico apropiado proveería una terapia novedosa

Un antagonista a la integrina αv puede actuar para inhibir o reducir
5 al mínimo adhesiones que resultan ya sea de heridas o adherencias quirúrgicas. Las adherencias post-quirúrgicas resultan como una anomalía del proceso de cicatrización de heridas. La adhesión de células y la migración de fibroblastos son participantes importantes en este proceso. El trauma causado por la herida, un procedimiento quirúrgico, manipulación de tejido normal en cirugía, o
10 sangrado durante un procedimiento quirúrgico puede actuar para alterar el peritoneo y exponer el estroma subyacente conduciendo a la liberación de mediadores inflamatorios y un incremento en permeabilidad capilar. Las células inflamatorias son subsecuentemente liberadas y sobreviene la formación de un coágulo de fibrina. Las adherencias se forman e intensifican a medida que los
15 fibroblastos y células inflamatorias continúan filtrando su matriz extracelular rica en fibrina. La matriz extracelular está compuesta de proteínas adhesivas que actúan como ligandos para la integrina αv . El liposoma dirigido a integrina αv que contiene un agente terapéutico apropiado puede ser administrado antes, durante o después de un procedimiento quirúrgico.

20 Los agentes terapéuticos incluyen natural y compuestos sintéticos que tienen las siguientes actividades terapéuticas incluyendo pero sin limitarse a, esteroides, inmunosupresores, antihistamínicos, antiasmáticos no esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de

ciclooxigenasa-2, agentes citotóxicos, agentes de terapia génica, agentes de radioterapia, y agentes formadores de imagen se pueden usar en liposomas dirigidos

Ejemplos de estos compuestos incluyen (a) esteroides tales como

5 beclometasona, metilprednisolone, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (b) inmunosupresores tales como inmunosupresores de tipo FK-506; (c) antihistamínicos (antagonistas de H1-histamina) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metdilazina,

10 prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboethoxiloratadina, y similares; (d) antiasmáticos no esteroideos tales como b2-agonistas (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, salmeterol y pirbuterol), teofillina, cromolin sódico, atropina, bromuro

15 de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106,203), inhibidores de biosíntesis de leucotrieno (zileuton, BAY-1005), (e) agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como derivados de ácido propiónico (alminoprofen, benoxaprofen, bucloxic acid, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen,

20 indoprofen, ketoprofen, mioprofen, naproxen, oxaprozin, pirprofen, pranoprofen, suprofen, ácido tiaprofénico y tiroxaprofen), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclozico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac,

tolmetin, zidometacin, y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenamic, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperylon, feprazona, mofebutazona, oxiphenbutazona, fenilbutazona); (f) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib, rofecoxib y parecoxib, (g) agentes reductores de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin y otras estatinas), 5 secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados de ácido fenofibríco (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (h) agentes anti-diabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformin), inhibidores de α -glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 y similares); (1) agentes que 10 interfieren con FNT tales como anticuerpos para FNT (REMICADE®) o receptor de FNT soluble (v.gr ENBREL®); (h) agentes anticolinérgicos tales como antagonistas muscarínicos (ipratropio y tiotropio), (i) antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

El agente terapéutico atrapado es, en una modalidad, un fármaco 20 citotóxico. El fármaco puede ser un antibiótico de antraciclina, incluyendo pero sin limitarse a doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, incluyendo sales y análogos de los mismos. El agente citotóxico también puede ser un compuesto de platino, tal como cisplatín, carboplatín, ormaplatín, oxaliplatín,

zeniplatín, enloplatín, lobaplatín, spiroplatín, ((-)-(R)-2-aminometilpirrolidina (1,1-ciclobutandicarboxilato)platino), (SP-4-3(R)-1,1-ciclobutan-dicarboxilato(2-)-(2-metil-1,4-butanodiamina-N,N')platino), nedaplatín y (bis-acetato-amino-dicloro-ciclohexilamino-platino(IV)). El agente citotóxico también puede ser un inhiidor
5 de topoisomerasa 1, incluyendo pero sin limitarse a topotecan, irinotecan, (7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenedioxi-20(S)-camptotecina), 7-(2-(N-isopropilamino)etil)-(20S)-camptotecina, 9-aminocamptotecina y 9-nitrocamptotaecina. El agente citotóxico también puede ser un alcaloide de vinca tal como vincristina, vinblastina, vinleurosina, vinrodisina, vinorelbina y
10 vindesina. El agente terapéutico atrapado puede ser un inhibidor de angiogénesis, tal como angiostatin, endostatin y FNT α .

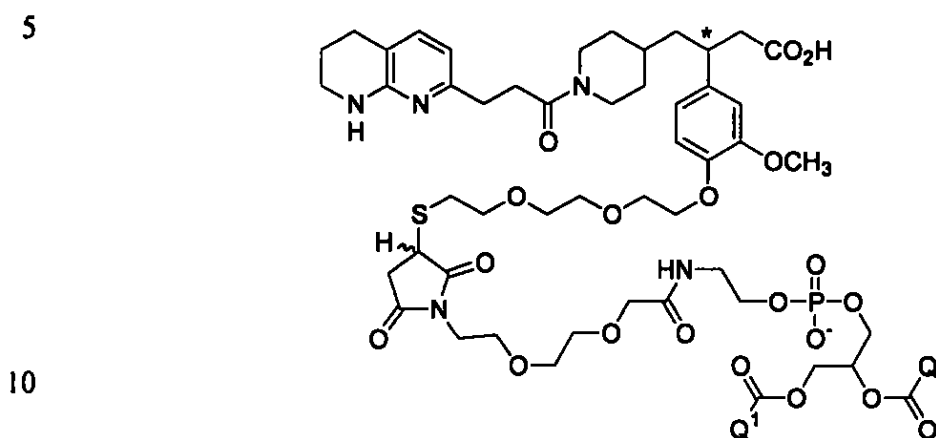
También se contemplan ácidos nucleicos para usarse como el agente terapéutico. Ácidos nucleicos basados en ADN y ARN, incluyendo fragmentos y análogos, se pueden usar para el tratamiento de varias
15 condiciones, y secuencias codificadoras para genes específicos de interés se puede recuperar de bancos de datos de secuencia de ADN, tal como GenBank o EMBL. Por ejemplo, se han descrito polinucleótidos para el tratamiento de enfermedades y condiciones virales, malignas e inflamatorias, tales como, fibrosis quística, deficiencia de adenosina desaminasa y SIDA. Se contempla e
20 tratamiento de cánceres mediante la administración de genes supresores de tumor, tales como APC, DPC4, NF-1, NF-2, MTS1, RB, p53, WT1, BRCA1, BRCA2 y VHL. También se contempla la administración de los siguientes ácidos nucleicos para el tratamiento de las condiciones indicadas: HLA-B7,

tumores, carcinoma colorrectal, melanoma, IL-2, cánceres, especialmente
cáncer de mama, cáncer de pulmón y tumores; IL-4, cáncer; FNT, cáncer; IGF-1
antisentido, tumores cerebrales; IFN, neuroblastoma; GM-CSF, carcinoma de
células renales; MDR-1, cáncer, especialmente cáncer avanzado, cánceres de
5 mama y ovario; y HSV timidina cinasa, tumores cerebrales, tumores de cabeza y
cuello, mesotelioma, cáncer de ovario.

El polinucleótido puede ser un oligonucleótido de ADN antisentido
compuesto de secuencias complementarias a su objetivo, usualmente un ARN
mensajero (ARNm) o un precursor de ARNm. El ARNm contiene información
10 genética en la orientación funcional o de sentido y la unión del oligonucleótido
antisentido inactiva el ARNm pretendido e impide su traducción a proteína.
Dichas moléculas antisentido se determinan con base en experimentos
bioquímicos que muestran que las proteínas son traducidas a partir de ARNs
específicos y una vez que la secuencia del ARN es conocida, una molécula
15 antisentido que se unirá a la misma a través de los pares de base de Watson-
Crick complementarios se puede diseñar. Dichas moléculas antisentido
típicamente contienen entre 10-30 pares de bases, muy preferiblemente entre
10-25, y muy preferiblemente aún entre 15-20. El oligonucleótido antisentido
puede ser modificado para resistencia mejorada a hidrólisis de nucleasa, y
20 dichos análogos incluyen oligonucleótidos de fosforotioato, metilfosfonato,
fosfodiéster y p-etoxi (WO 97/07784) El agente atrapado también puede ser
una ribozima o ARN catalítico

3 F. Composiciones de liposoma ilustrativas

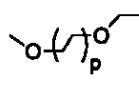
Los liposomas se prepararon para apoyar la invención como se describe en el ejemplo 40. Los liposomas incluyeron un conjugado de lípido-polímero-ligando que tiene la estructura de la fórmula 1(a).



Fórmula (1a)

Se reconoce que hay dos enantiómeros del ligando direccional o conjugado direccional, aunque la configuración absoluta de los enantiómeros no se conoce. Se reconoce que uno de los enantiómeros es significativamente más activo que el otro. Los enantiómeros se pueden resolver usando técnicas de separación quiral convencionales y el enantiómero más activo preferiblemente se utilizará para la práctica de la presente invención.

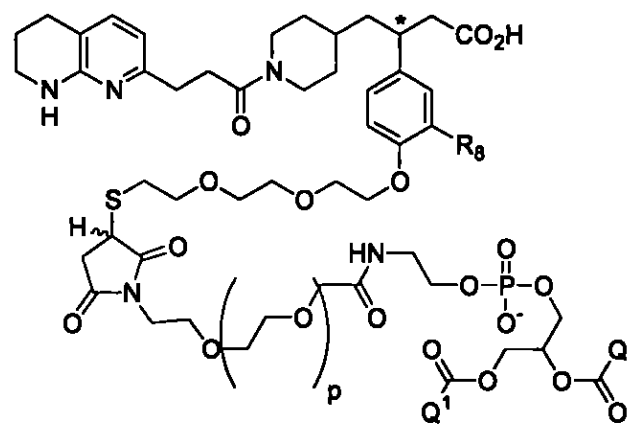
20 en donde Q y Q1 corresponde a C17 de ácido estearoico y la

porción  corresponde a poli(etilenglicol) con un peso molecular de 3400 Daltons.

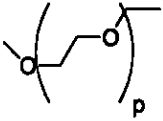
Como se describe en el ejemplo 40, los liposomas preformados

se prepararon a partir de los lípidos HSPC, colesterol, y mPEG-DSPE. El agente terapéutico doxorubicina se cargó en los liposomas por carga remota contra un gradiente de iones de amonio. El conjugado direccional de la fórmula (1a) se insertó a los liposomas preformados por incubación del conjugado a varias concentraciones con una cantidad fija de liposomas. Se prepararon tres formulaciones de liposomas, difiriendo únicamente en el número de ligandos direccionales insertados en las bicapas lipídicas más externas de los liposomas preformados. Como se describe en el ejemplo 40, se prepararon liposomas que tenían 18, 31 y 63 ligandos por liposoma.

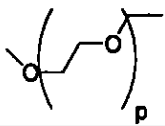
Los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (1b) también son adecuados para usarse como conjugados direccionales liposomales y para transferir por inserción en liposomas preformados:



Fórmula (1b)

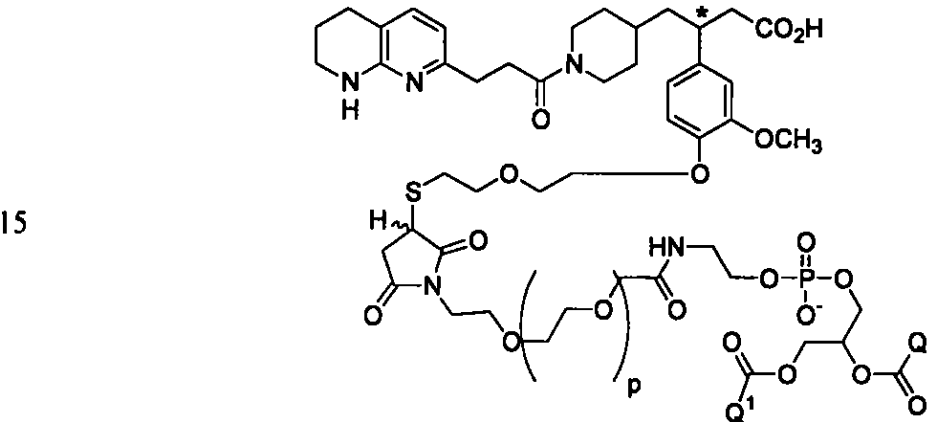
en donde R₈, la porción  _p, Q, y Q¹ pueden ser:

5

Conjugado direccional No.	R ₈		Q/ Q ¹
TA-1	OCH ₃	PEG 2000	C17 de ácido estearoico
TA-2	OCH ₃	PEG 5000	C17 de ácido estearoico
TA-3	OCH ₃	PEG 2000	C15 de ácido palmitoico
TA-4	OCH ₃	PEG 3400	C15 de ácido palmitoico
TA-5	OCH ₃	PEG 5000	C15 de ácido palmitoico
TA-6	H	PEG 2000	C17 de ácido estearoico
TA-7	H	PEG 3400	C17 de ácido estearoico
TA-8	H	PEG 5000	C17 de ácido estearoico

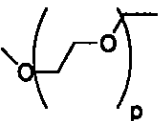
Los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (1c) también son adecuados para usarse como conjugados direccionales liposomales y para transferencia por inserción a liposomas preformados.

10



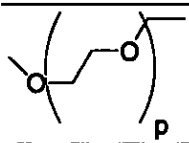
Fórmula (1c)

20

en donde la porción  , Q, y Q¹ pueden ser.

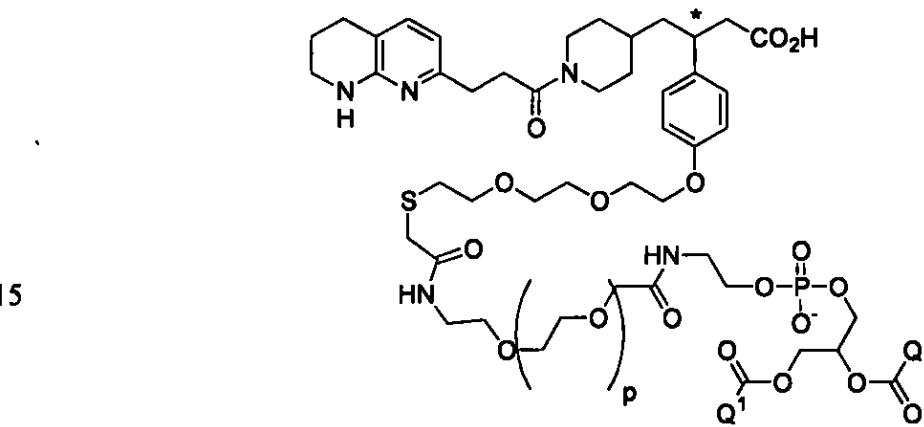
185

5

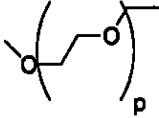
Conjugado direccional No.		Q y Q ¹
TA-9	PEG 2000	C17 de ácido estearoico
TA-10	PEG 5000	C17 de ácido estearoico
TA-11	PEG 2000	C17 de ácido oleico
TA-12	PEG 3400	C17 de ácido estearoico
TA-13	PEG 5000	C17 de ácido oleico

Los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (1d) también son adecuados para usarse como conjugados direccionales liposomales y para transferencia por inserción a liposomas preformados:

10

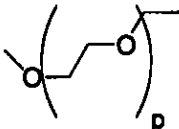


Fórmula (1d)

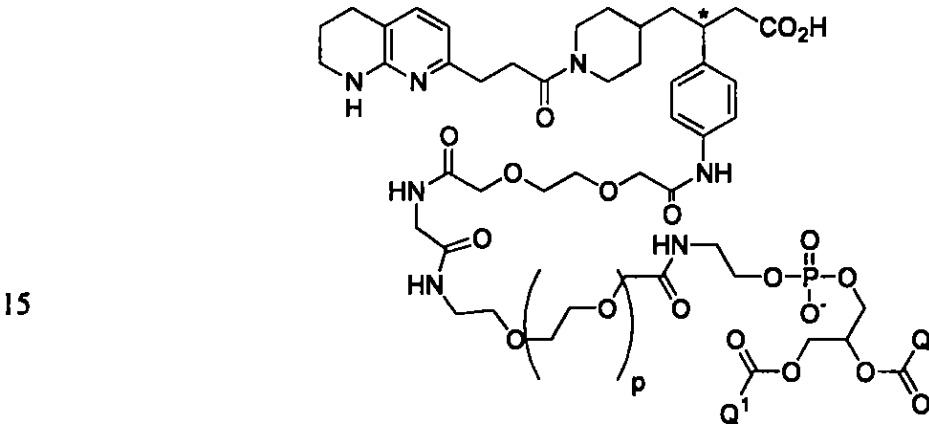
en donde la porción  , Q, y Q¹ pueden ser:

20

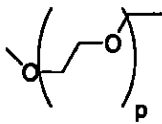
5

Agente direccional		Q y Q ¹
TA-14	PEG 3400	C17 de ácido estearoico
TA-15	PEG 3400	C15 de ácido palmitoico
TA-16	PEG 2000	C17 de ácido estearoico

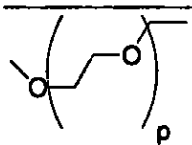
Los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (1e) también son adecuados para usarse como conjugados direccionales liposomales y para transferencia por inserción a liposomas preformados:



Fórmula (1e)

en donde la porción , Q, y Q¹ pueden ser:

20

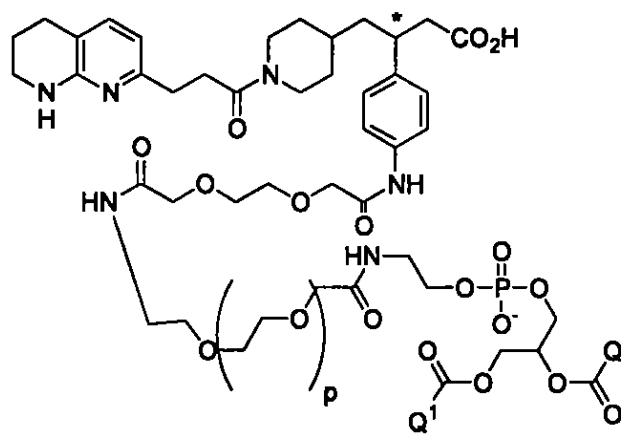
Conjugado direccional No.		Q y Q ¹
TA-17	PEG 5000	C17 de ácido estearoico
TA-18	PEG 3400	C17 de ácido estearoico
TA-19	PEG 2000	C17 de ácido estearoico

181
187

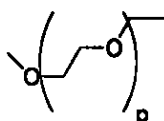
Los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (1f) también son adecuados para usarse como conjugados direccionales liposomales y para transferencia por inserción a liposomas preformados

5

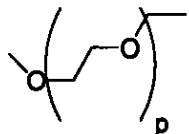
10



Fórmula (1f)

en donde la porción  _p , Q, y Q¹ pueden ser:

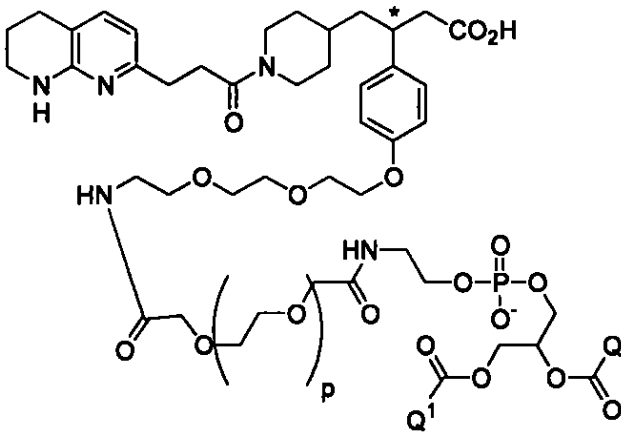
15

Conjugado direccional No.	 _p	Q y Q ¹
TA-20	PEG 5000	C17 de ácido estearoico
TA-21	PEG 3400	C17 de ácido estearoico
TA-22	PEG 2000	C17 de ácido estearoico

20

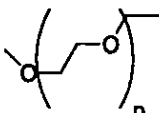
Los compuestos que tienen una estructura representada por la fórmula (1g) también son adecuados para usarse como conjugados direccionales liposomales y para transferencia por inserción a liposomas preformados:

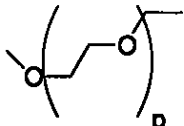
5



Fórmula (Ig)

10

en donde la porción _p, Q, y Q¹ pueden ser:

Conjugado direccional No.	 _p	Q y Q ¹
TA-23	PEG 5000	C17 de ácido estearoico
TA-24	PEG 3400	C17 de ácido estearoico
TA-25	PEG 2000	C17 de ácido estearoico

15

Los compuestos que tienen estructuras representadas por las fórmulas (1a)-(1g) se pueden insertar en liposomas preformados por el método descrito en el ejemplo 40.

La invención también contempla, en otro aspecto, una
20 composición que comprende un compuesto seleccionado de compuestos representados por la fórmula (1a)-(1g) y un solvente, para formar una solución micelar del compuesto. Dicha solución micelar puede ser usada durante la

preparación de los liposomas terapéuticos sensibilizados por células objetivo por el fabricante, el médico, el farmacéutico o el paciente.

Como se describió antes, los liposomas terapéuticos sensibilizados por células objetivo se pueden administrar a pacientes que padecen de un trastorno que tiene un componente de integrina $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, y/o $\alpha IIb \beta 3$ (también referido como GPIIb/IIIa) en su etiología. El ligando direccional, es decir, el compuesto de ácido piperidinoilcarboxílico, dirige los liposomas cargados con fármaco a células que expresan uno o más de estos receptores de integrina. El ejemplo biológico 5 describe la administración de liposomas, dirigida con el compuesto 39 (ejemplo 39) y cargado con doxorubicina a ratones.

Las abreviaturas usadas en la presente especificación, particularmente en los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
15	BSA	Albumen de suero de bovino
	Cod	Ciclooctadieno
	d/hr/min/t.a.	día(s)/hora(s)/minuto(s)/temperatura ambiente
	DBC	Cloruro de 2,6-diclorobenzóilo
	DCM	Diclorometano
20	DIEA	Diisopropiletilamina
	DMA	Dimetilacetamida
	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N, N</i> -Dimetilformamida

190

	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	EDC	Clorhidrato de <i>N</i> -etil- <i>N'</i> -dimetilaminopropil-
		carbodiimida
	Et ₂ O	Ester dietílico
5	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)-
		1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -
10		tetrametiluronio
	HCl	Acido clorhídrico
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	CLAR	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	LDA	diisopropilamida de litio
15	LiHMDS	hexametildisililamida de litio
	Me	Metilo
	MeOH	Metanol
	MeCN	Acetonitrilo
	NaHMDS	hexametildisililamida de sodio
20	NaOH	Hidróxido de sodio
	ND	No determinado
	NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
	PBS	Solución de regulador de pH de fosfato

	Ph	Fenilo
	CLAR-FI	Cromatografia de líquidos de alto rendimiento de fase inversa
	t a	Temperatura ambiente
5	SDS	Dodecasulfato de sodio
	TEA	Trietilamina
	TFA	Acido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	Thi	Tienilo
10	TMS	Tetrametilsilano
	TFA	Acido trifluoroacético
	Tol	Tolueno

Métodos de síntesis generales

15 Compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de conformidad con los métodos de síntesis generales descritos más adelante y se ilustran muy particularmente en los esquemas que siguen. Puesto que los esquemas son ilustraciones mediante las cuales los intermediarios y compuestos objetivo de la presente invención se pueden

20 preparar, la invención no debe considerarse com limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Compuestos representativos adicionales y estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos se pueden sintetizar usando los intermediarios preparados de

conformidad con estos esquemas y otros materials, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Todos esos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos se pretende que sean abarcados dentro del alcance de la presente

5 invención. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas están dentro del alcance de los expertos en la técnica.

ESQUEMA A

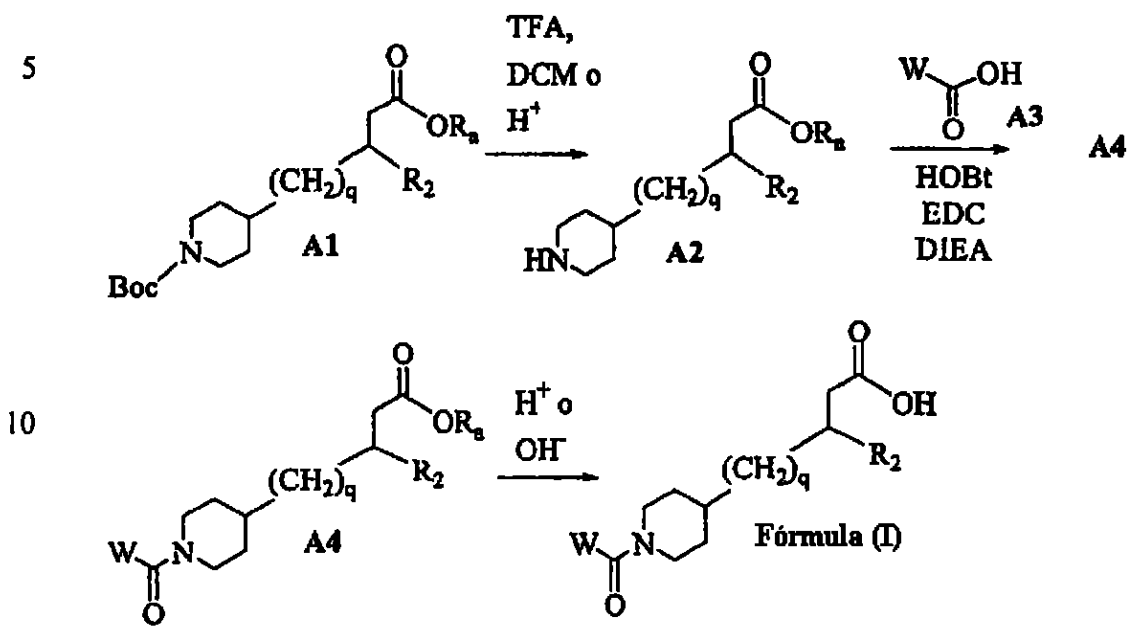
10 El esquema A describe un método para preparar un compuesto objetivo de la fórmula (I) (en donde R_1 y W son como se definió antes dentro del alcance de la invención). La remoción del grupo Boc-protector de un compuesto A1 sustituido con R_a (en donde R_a es alquilo de C_{1-4}) se logró bajo condiciones ácidas (usando un ácido tal como una mezcla ácida de TFA y

15 DCM o un ácido inorgánico en un solvente apropiado tal como dioxano) y dio por resultado la formación de una piperidina, compuesto A2. El acoplamiento de la piperidina, compuesto A2, con un ácido carboxílico, compuesto A3, bajo condiciones de acoplamiento estándares (usando una mezcla de agentes acopladores tales como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo

20 en presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA) dio el éster, compuesto A4. La hidrólisis del éster, compuesto A4, bajo condiciones ácidas o básicas dio un compuesto objetivo de la fórmula (I). Los isómeros individuales de la fórmula (I) se puede lograr a través de la separación quiral

del intermediario A1 - A4, y la elaboración de los intermediarios quirales a compuestos de la fórmula (I).

Esquema A



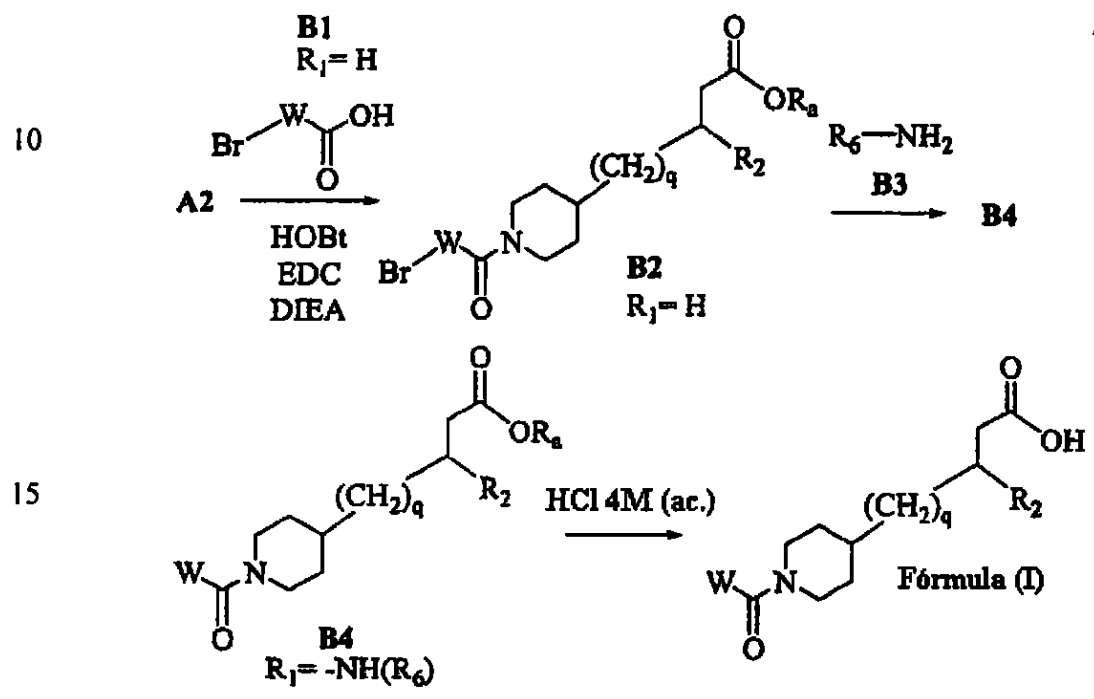
ESQUEMA B

El esquema B describe un método alternativo para preparar un compuesto objetivo de la fórmula (I) (en donde R_1 es $-NH(R_6)$ y W es $-(CH_2)_{alquilo_{0-4}}-$). La condensación de un compuesto A2 con un compuesto B1 (en donde R_1 es H) que posee un grupo residual adecuado tal como un halógeno o un mesilato o tosilato bajo condiciones de acoplamiento estándares (usando una mezcla de agentes acopladores tales como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo en presencia de una

198
194

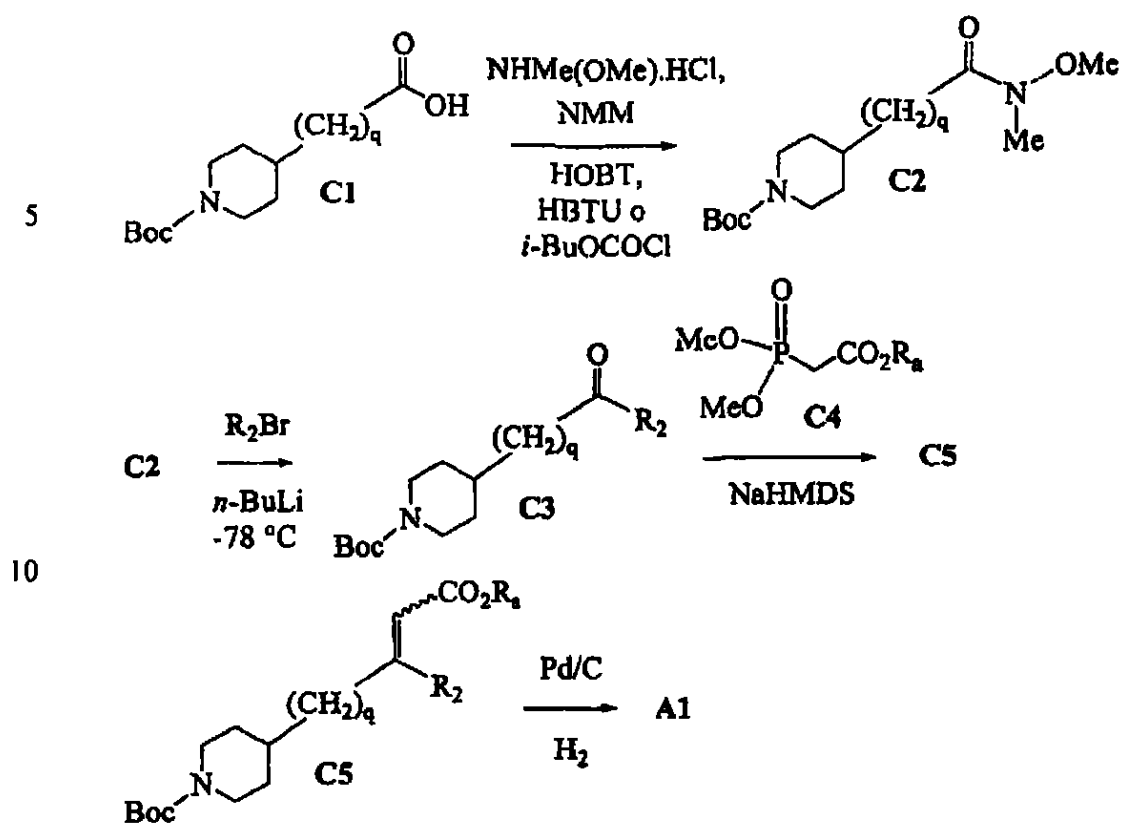
base adecuada tal como NMM o DIEA) dio por resultado la formación del compuesto B2. La reacción del compuesto B2 con una amina sustituida, compuesto B3 en presencia de una base apropiada tal como LiHMDS, NaHMDS o LDA dio por resultado la formación del compuesto B4. El tratamiento del compuesto B4 con ácido clorhídrico acuoso dio por resultado hidrólisis del éster para dar un compuesto objetivo de la fórmula (I).

Esquema B



ESQUEMA C

El esquema C describe un método alternativo mediante el cual se puede preparar un compuesto A1. El ácido carboxílico, compuesto C1, fue transformado a una amida C2, compuesto, usando *N*-metil-*O*-metilhidroxilamina en presencia de un agente activador apropiado tal como HOBt, HBTU, HATU, cloroformiato de isobutilo o similar. La reacción de la amida, compuesto C2, con una especie de arilo-litio preparada *in situ*, un reactivo de Grignard o similar dio por resultado la formación de una cetona, compuesto C3. La cetona, compuesto C3, fue convertida a una mezcla de isómeros *cis* y *trans* de un éster α,β -insaturado, compuesto C5, bajo reacción con fosforano o fosfonato apropiadamente sustituido, compuesto C4, en presencia de una base tal como LiHMDS, NaHMDS, LDA o similar. La conversión del compuesto C5 al compuesto A1 se logró bajo condiciones de hidrogenólisis (en donde se usó una sobrepresión de hidrógeno de aproximadamente 0.703 a aproximadamente 3.515 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5 ó 10% de paladio sobre carbón.

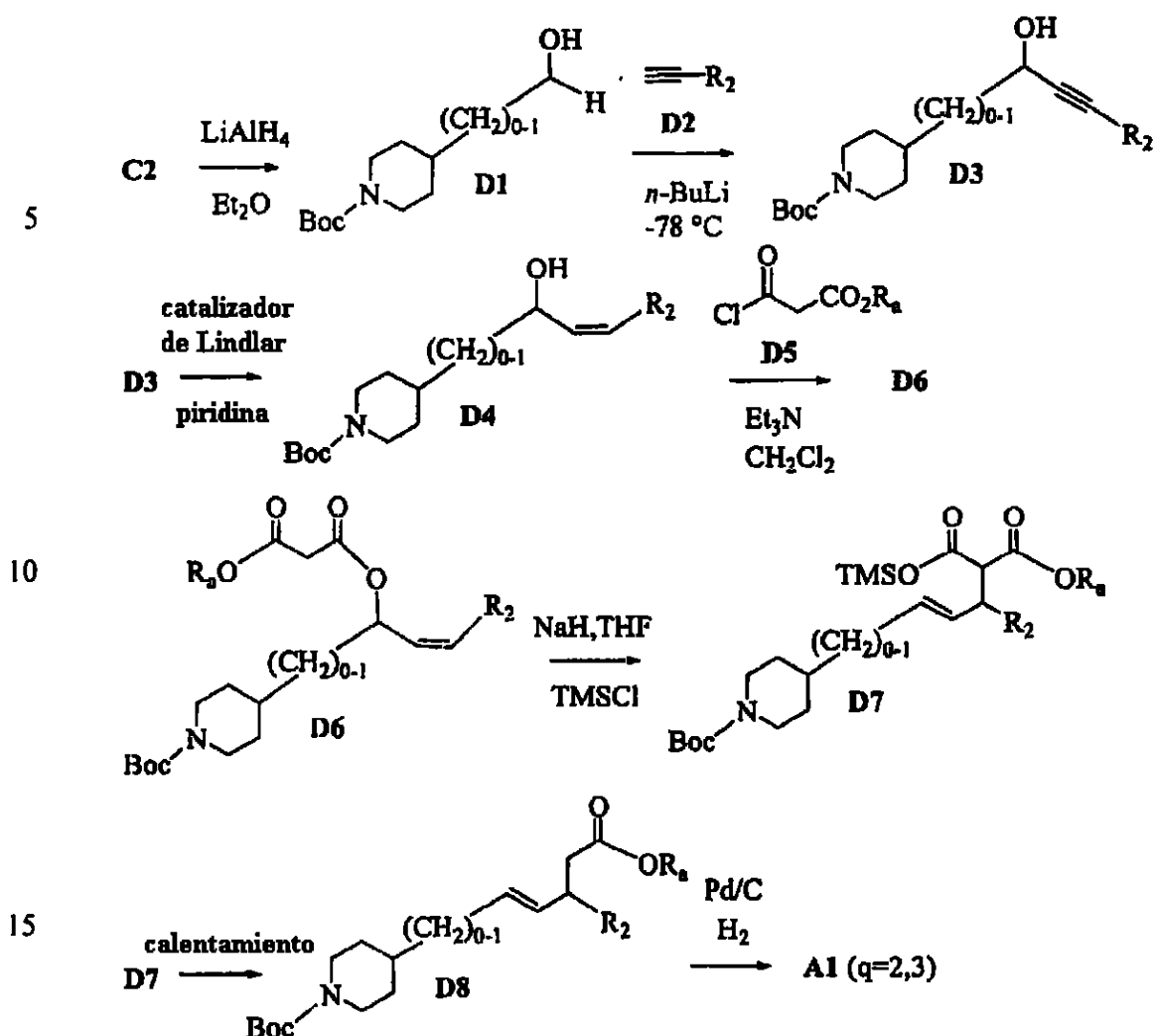
Esquema C**ESQUEMA D**

El esquema D describe un método alternativo para la síntesis de un compuesto A1 en el cual $(CH_2)_q$ es $(CH_2)_{2-3}$. La reacción de una amida, compuesto C2, con un agente reductor apropiado tal como hidruro de litio-aluminio o similar dio por resultado la formación de un aldehído, compuesto D1. La condensación de acetiluro generado *in situ*, compuesto D2, con el compuesto de aldehído D1 a una temperatura baja dio por resultado la

20

201
197

formación de un alcohol propargílico, compuesto D3. El alquino, compuesto D3, se redujo selectivamente a una *cis*-olefina, compuesto D4, bajo condiciones de hidrogenólisis usando catalizador de Lindlar en piridina. La condensación del alcohol arílico, compuesto D4, con 3-cloro-3-oxopropionato R_a sustituido, compuesto D5, en presencia de una base tal como TEA, DIEA o similar dio por resultado la formación de un éster mixto, compuesto D6. El tratamiento del compuesto D6 con clorotrimetilsilano en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, LDA o similar dio origen a un intermediario sililceteno acetal que se reordenó bajo calentamiento en un solvente adecuado tal como THF o Et₂O a un compuesto de éster mixto D7. La descarboxilación del éster, compuesto D7, para formar el compuesto D8 se logró bajo calentamiento del compuesto D7 bajo vacío. La reducción del doble enlace en el compuesto D8 se logró bajo condiciones de hidrogenación estándares, aplicando una sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.703 a aproximadamente 3.515 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5 o 10% de paladio sobre carbón dio por resultado la formación de un compuesto objetivo A1 en el cual (CH₂)_q es (CH₂)₂₋₃.

Esquema D**ESQUEMA E**

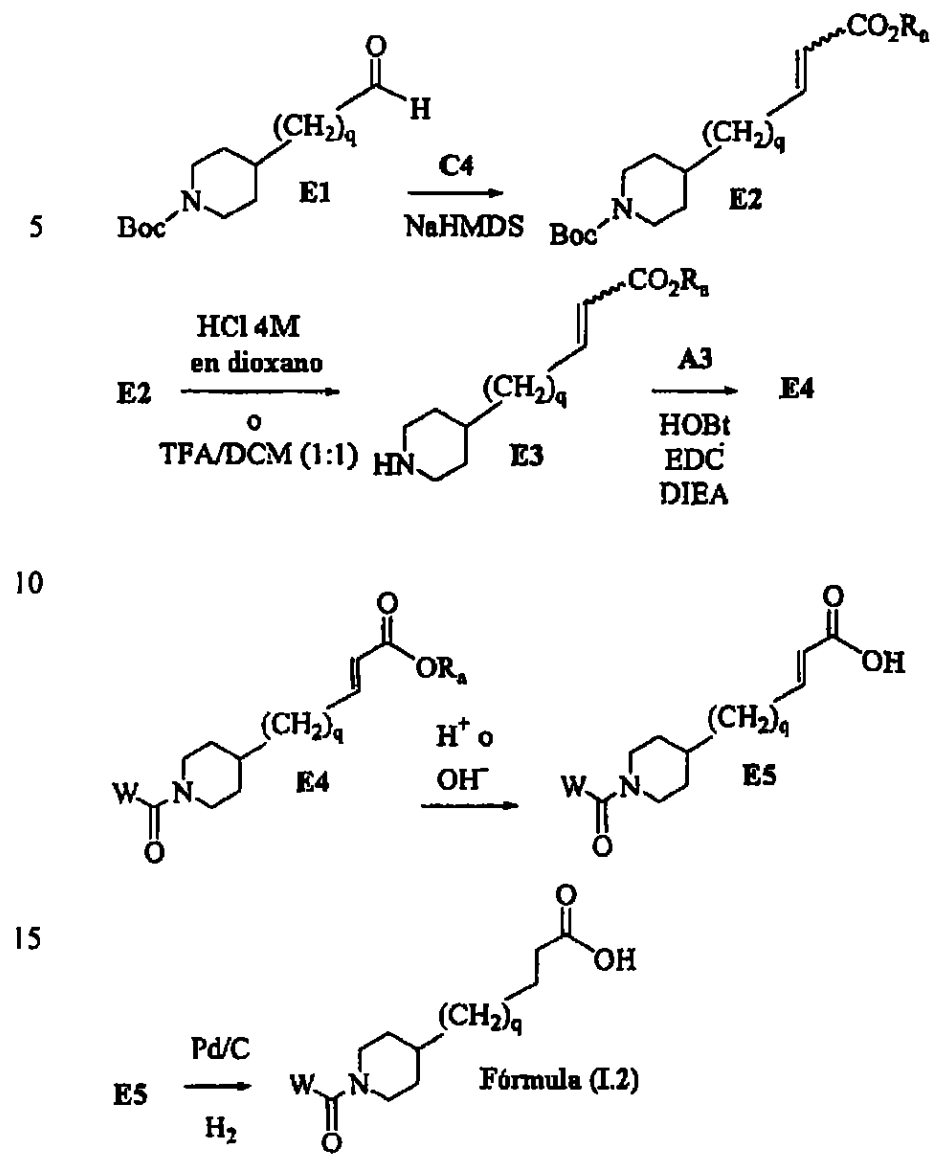
20

El esquema E describe un método alternativo para la síntesis de un compuesto objetivo de la fórmula (I 2) (en donde R_2 para un compuesto de la fórmula (I) es hidrógeno, R_1 y W son como se definió antes La

condensación de un aldehído, compuesto E1, usando un carbalcoximetilentrifenilfosforano apropiado (reacción de Wittig) o un fosfonoacetato de trialquilo (reacción de Horner-Emmons) dio por resultado la formación de un éster α,β -insaturado, compuesto E2. El tratamiento del compuesto E2 bajo condiciones ácidas (usando un ácido tal como una mezcla de 1:1 de TFA en DCM, HCl 4N en dioxano o similar) dio por resultado la remoción del grupo Boc-protector, dando por resultado la formación de una piperidona sustituida, compuesto E3. El acoplamiento de piperidina, compuesto E3 con un ácido carboxílico, compuesto A3, bajo condiciones de acoplamiento estándares (usando una mezcla de agentes acopladores tales como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo en presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA) dio por resultado un éster, compuesto E4. La hidrólisis del éster, compuesto E4, bajo condiciones ácidas o básicas dio un ácido α,β -insaturado E5. La reducción del doble enlace en el compuesto E5 se logró bajo condiciones de hidrogenación estándares, aplicando sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.703 a aproximadamente 3 515 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5 ó 10% de paladio sobre carbón y dio por resultado la formación de un compuesto objetivo de la fórmula (I 2).

200 ~~204~~

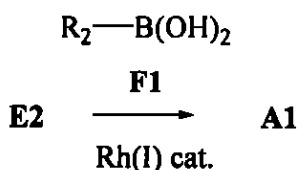
Esquema E



éster α,β -insaturado, compuesto E2 se hizo reaccionar con un ácido borónico R_2 sustituido, compuesto F1, en presencia de un catalizador de metal de transición tal como rodio o indio para dar un compuesto objetivo A1

Esquema F

5



ESQUEMA G

10

El esquema G describe un método alternativo para la síntesis de un compuesto objetivo de la fórmula (I 3) (en donde $(CH_2)_q$ para un compuesto de la fórmula (I) es $-(CH_2)_{2-3}$, R_1 es como se definió anteriormente y W es $-(CH_2)_{alquilo_{0-4}}$). El grupo Boc-protector en el compuesto D8 fue removido bajo condiciones ácidas (usando un ácido tal como una mezcla de 1:1 de TFA en DCM, HCl 4N en dioxano o similar) para dar una piperidina sustituida, compuesto G1. El acoplamiento de la piperidina, compuesto G1 con un ácido carboxílico, compuesto A3, bajo condiciones de acoplamiento estándares (usando una mezcla de agentes acopladores tales como HOBt/EDC, HOBT/HBTU o cloroformiato de isobutilo en presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA) condujo a la formación de un éster, compuesto G2. El éster, compuesto G2, se convirtió al compuesto G3 al exponerse a condiciones acuosas ácidas o básicas fuertes (en presencia de un ácido o

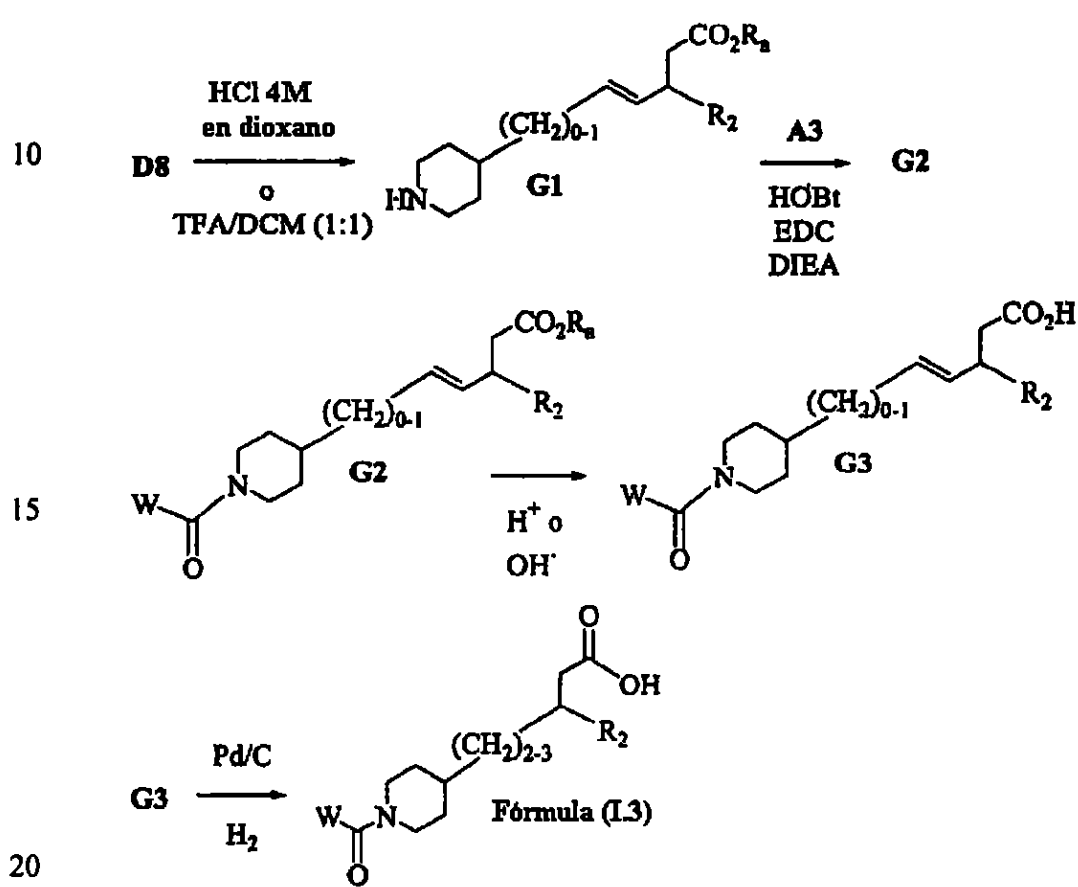
15

20

206
202

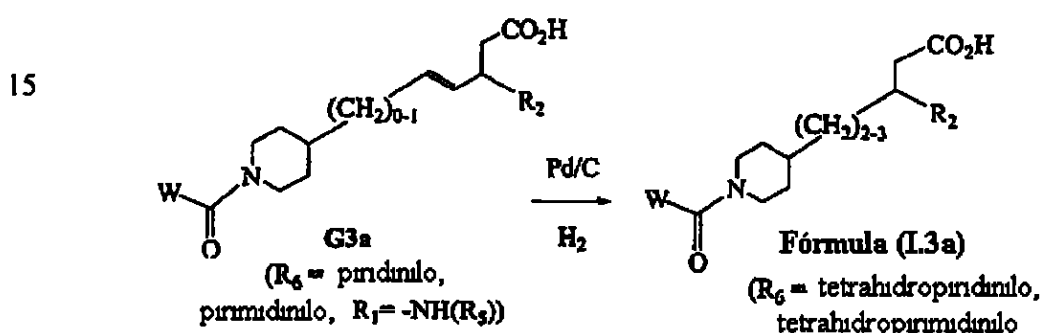
base fue tal como HCl concentrado o NaOH). El doble enlace en el compuesto G3 se redujo usando condiciones de hidrogenación estándares, aplicando sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0 703 a aproximadamente 3.515 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5 o 10% de paladio sobre carbón y dio por resultado la formación de un compuesto objetivo de la fórmula (I 3)

Esquema G



ESQUEMA H

El esquema H describe un método para la síntesis de un compuesto objetivo de la fórmula (I.3a) (en donde R_1 para un compuesto de la fórmula (I.3) es $-NH(R_5)$, W es $-(CH_2)_{0-4}$ alquilo- y un sustituyente de heteroarilo R_5 es reducido a un sustituyente de heterociclo parcialmente insaturado) por reducción del doble enlace en un compuesto G3a (en donde R_1 en un compuesto G3 es $-NH(R_5)$) usando condiciones de hidrogenación estándares, aplicando sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.703 a aproximadamente 3.515 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5 ó 10% de paladio sobre carbón, acompañada por reducción estándar de R_5 para dar un compuesto objetivo de la fórmula (I.3a).

Esquema H

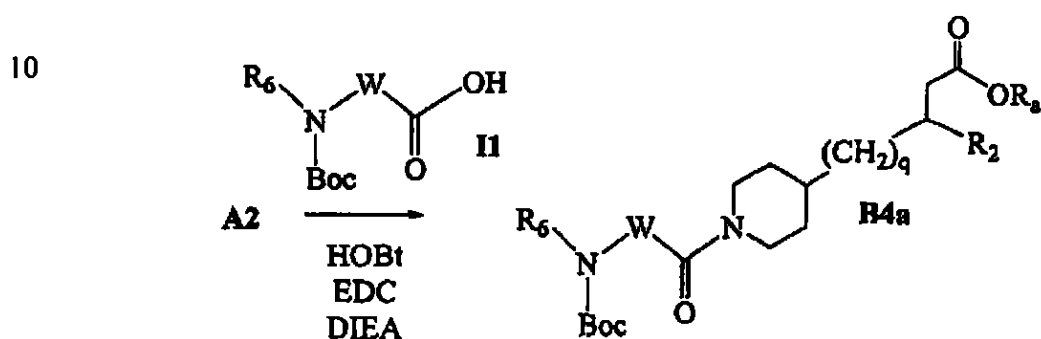
20

ESQUEMA I

El esquema I describe un método alternativo para la síntesis de

un compuesto objetivo B4a (en donde $(CH_2)_q$ para el compuesto B4 no se limita a $-(CH_2)_{2-3}$, R_6 es como se definió anteriormente, R_1 es H, y W es $-(CH_2)_{0-4}$ alquilo-) La condensación de un compuesto A2 bajo condiciones de acoplamiento estándares (usando una mezcla de agentes acopladores tales como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo en presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA) con un aminoácido protegido, compuesto I1, dio por resultado la formación de un compuesto objetivo B4a

Esquema I



ESQUEMA J

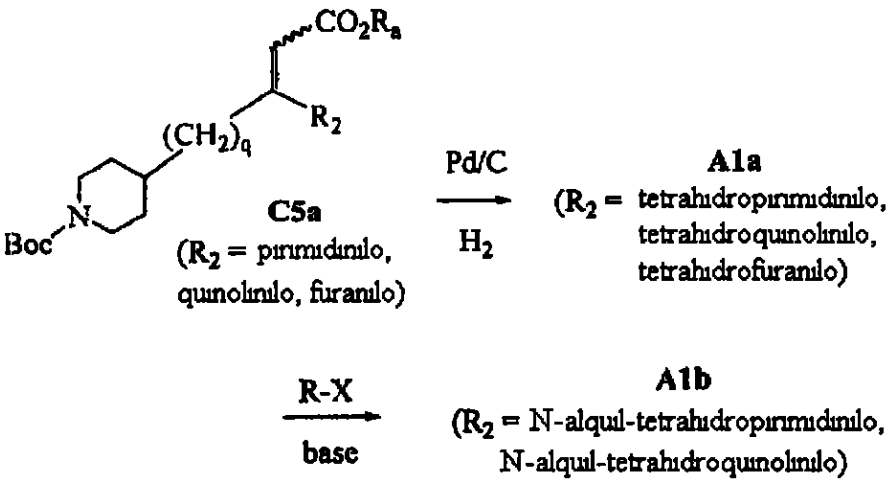
El esquema J describe un método para la síntesis de un compuesto objetivo A1a (en donde R_2 en un compuesto A1 es un sustituyente heteroarilo que ha sido reducido a un sustituyente de heteroarilo parcialmente o completamente insaturado). El doble enlace en el compuesto C5a (en donde R_2 en un compuesto C5 es un sustituyente heteroarilo insaturado) se redujo bajo condiciones de hidrogenación estándares, aplicando sobrepresión

205

de hidrógeno (de aproximadamente 0 703 a aproximadamente 3.515 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5 ó 10% de paladio sobre carbón, acompañada por reducción estándar de R₂ para dar un compuesto objetivo A1a. El compuesto A1a se puede separar en sus isómeros ópticos individuales por cromatografía quiral en esta etapa. Además, el compuesto A1a se puede alquilar en el heteroátomo de R₂ usando el agente alquilante apropiado tal como yodometano y la base apropiada tal como 2,6-di-ter-butilpiridina para dar A1b.

Esquema J

10



15

ESQUEMA K

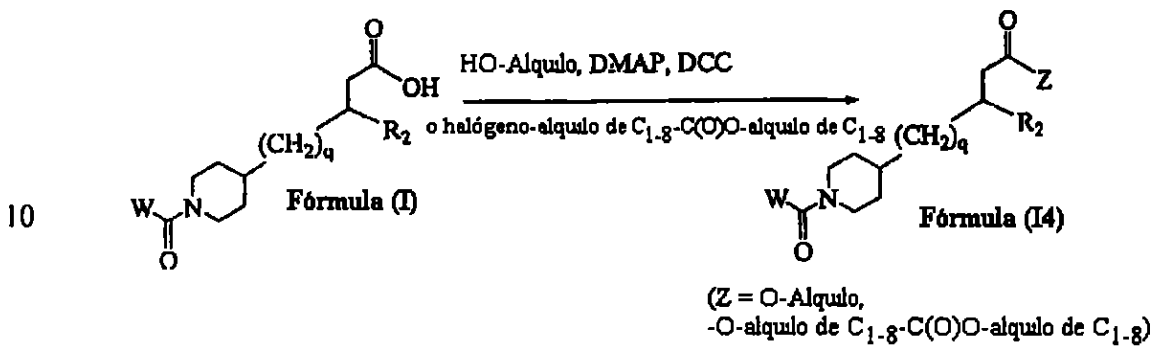
20

El esquema K describe un método para preparar un compuesto objetivo de la fórmula I4. El tratamiento de un compuesto de la fórmula I con un alcohol apropiado en presencia de un agente acoplador tal como 1,3-

210
206

diciclohexilcarbodiimida y un agente activador tal como dimetilaminopiridina o similar dio por resultado la formación del compuesto objetivo de la fórmula (I4). Alternativamente, un compuesto de la fórmula I se puede tratar con un halógenoalquileno de alquilo en presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA para dar un compuesto objetivo de la fórmula I4.

Esquema K



ESQUEMA L

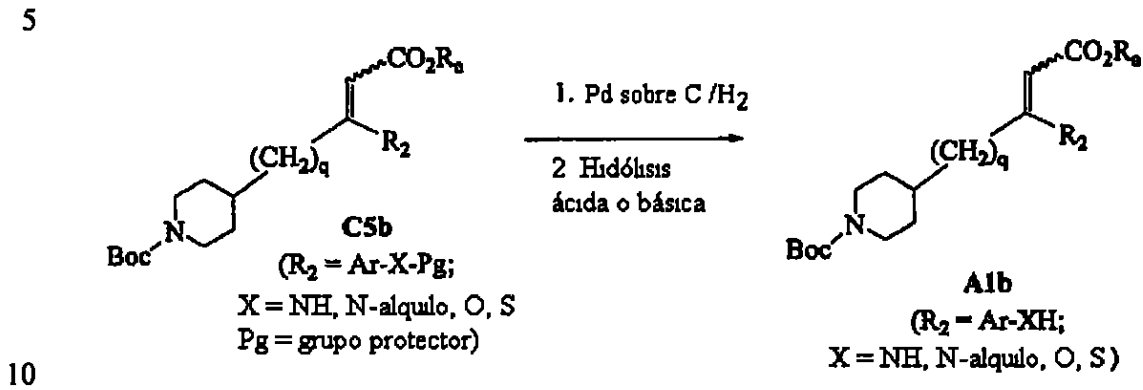
15

El esquema L describe un método para la síntesis de un compuesto objetivo de la fórmula A1b (en donde R₂ en un compuesto A1b es un sustituyente hidroxiarilo, aminoarilo o tiofenilo que ha sido desprotegido). El doble enlace en el compuesto C5b (en donde R₂ en un compuesto C5 es un sustituyente hidroxiarilo O-protegido, anilino N-protegido, o tioarilo S-protegido) se redujo bajo condiciones de hidrogenación estándares, aplicando sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.703 a aproximadamente 3.515 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5% ó 10%

2H
207

de paladio sobre carbón, acompañada por remoción del grupo protector para dar hidroxiarilo o anilino, compuesto A1b. Alternativamente, el grupo protector puede ser removido por hidrólisis básica o ácida en un paso subsecuente.

Esquema L

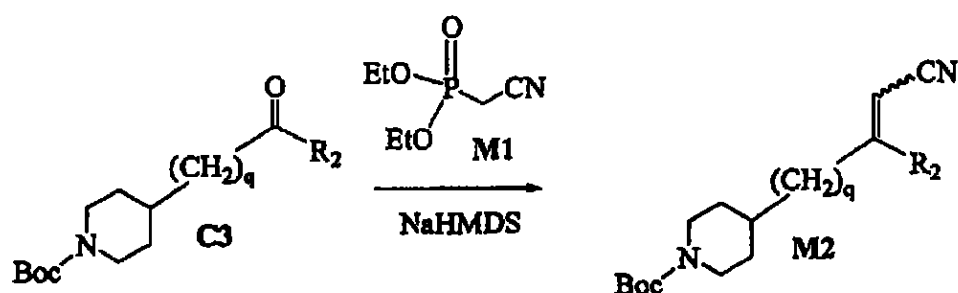


ESQUEMA M

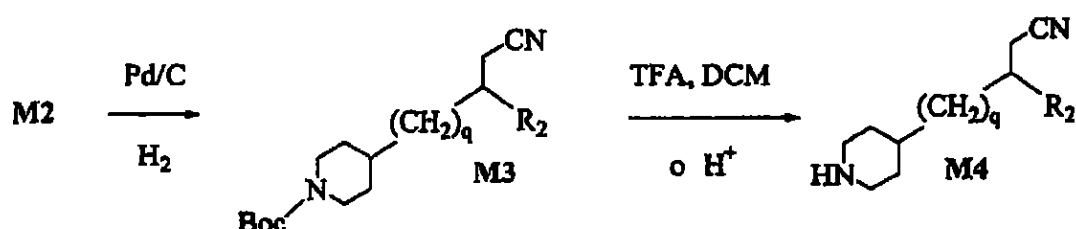
El esquema M describe un método para preparar un compuesto objetivo de la fórmula (I5) (en donde R1 y W son como se definió antes) El compuesto de cetona C3 se convirtió a una mezcla de isómeros *cis* y *trans* de un nitrilo α,β -insaturado, compuesto M2, bajo reacción con un fosforano o fosfonato apropiadamente sustituido, compuesto M1, en presencia de una base tal como LiHMDS, NaHMDS, LDA o similar La conversión del compuesto M2 al compuesto M3 se logró bajo condiciones de hidrogenólisis (en donde se usó una sobrepresión de hidrógeno de aproximadamente 0 315 kg/cm²) en presencia de un catalizador apropiado tal como 5 ó 10% de paladio sobre carbón La remoción del grupo Boc-protector del compuesto M3 se

logró bajo condiciones ácidas (usando un ácido tal como una mezcla ácida de TFA y DCM o un ácido inorgánico en un solvente apropiado tal como dioxano) y dio por resultado la formación de una piperidina, compuesto M4. El acoplamiento de la piperidina, compuesto M4, con un ácido carboxílico, compuesto A3, bajo condiciones de acoplamiento estándares (usando una mezcla de agentes acopladores tales como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo en presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA) dio el nitrilo, compuesto M5. La hidrólisis del nitrilo, compuesto M5, bajo condiciones ácidas dio un compuesto objetivo de la fórmula (15).

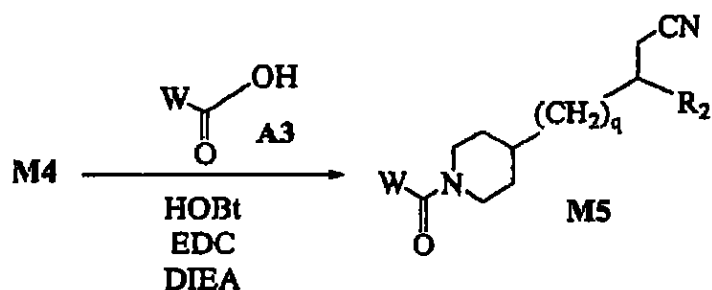
10

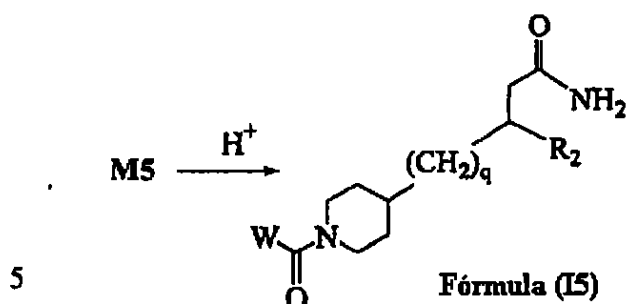


15



20





ESQUEMA N

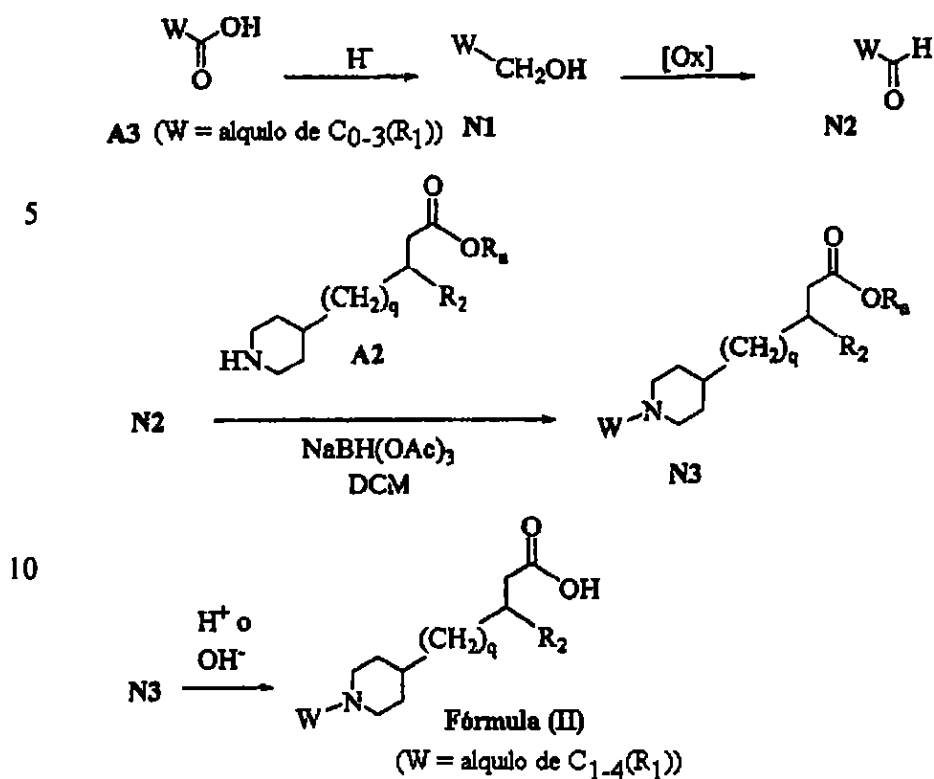
10 El esquema N describe un método para la síntesis de un compuesto objetivo de la fórmula (II) (en donde W se define como alquilo de C₁₋₄ (R₁)). Acido carboxílico, compuesto A3, se transformá a alcohol, compuesto N1, usando un agente reductor apropiado tal como hidruro de litio-aluminio o similar. El alcohol, compuesto N1, se transformó al compuesto de

15 aldehído N2 usando un agente oxidante apropiado tal como clorocromato de piridinio o similar. El acoplamiento del aldehído, compuesto N2, con una piperidina, compuesto A2, bajo condiciones de aminación reductiva estándares usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidrudo de sodio o similar dio el éster, compuesto N3 La hidrólisis del éster, compuesto N3

20 bajo condiciones ácidas o básicas dio un compuesto objetivo de la fórmula (II)

24
210

Esquema N



enantiómeros de los mismos se pretende que sean abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Los expertos en la técnica reconocerán que la construcción de los compuestos de la presente invención puede requerir manipulación de las

5 secuencias de reacción presentadas aquí para acomodar grupos funcionales sensibles o reactivos. Asimismo, durante cualquiera de los procedimientos para preparación de los compuestos aquí descritos, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores

10 convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed J F W McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

15

ESQUEMA O

El esquema O describe un método general para la síntesis de compuestos de la presente invención. El compuesto O1 es un compuesto en

20 donde R_{2a} es una forma reactiva de R_2 , lo que significa que está equipada con un grupo funcional reactivo tal como hidroxil o similar. De manera similar, T como se usa aquí es un precursor activado para R_{11} o R_{12} que posee grupos funcionales reactivos en uno o ambos de sus extremos. Como se demuestra

en el esquema O, el grupo funcional hidroxil del compuesto O2 se puede hacer reaccionar con el compuesto O3, en donde LG es un grupo residual tal como cloruro, bromuro, yoduro, o un éster de sulfonato tal como metansulfonato, para-toluensulfonato o bencensulfonato. Dichos compuestos están

5 comercialmente disponibles o se pueden preparar usando reactivos y métodos conocidos por los expertos en la técnica. La alquilación del compuesto O2 bajo condiciones básicas anhidras provee el compuesto O4 que entonces puede ser convertido a azida, compuesto O5 mediante el desplazamiento del grupo residual (LG) por anión de azida en un solvente aprótico polar. El

10 compuesto O5 puede ser desprotegido bajo condiciones ácidas adecuadas para dar una amina libre, compuesto O6. La acilación subsecuente con el compuesto O7 (en donde W_a es un precursor activado para W de la presente invención) usando química previamente descrita da el compuesto O8. La funcionalidad azida del compuesto O8 se puede reducir a su amina primaria

15 correspondiente usando hidrogenación catalítica en un solvente alcohólico en presencia de un catalizador de paladio y bajo una presión de hidrógeno que varía de presión atmosférica a 4.569 kg/cm². La saponificación del éster bajo condiciones básicas o ácidas, o usando otra química para la desprotección de ésteres conocidos por los expertos en la técnica, da el compuesto O9.

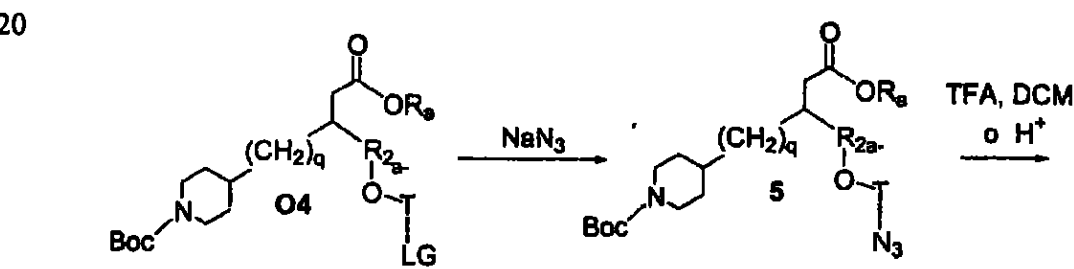
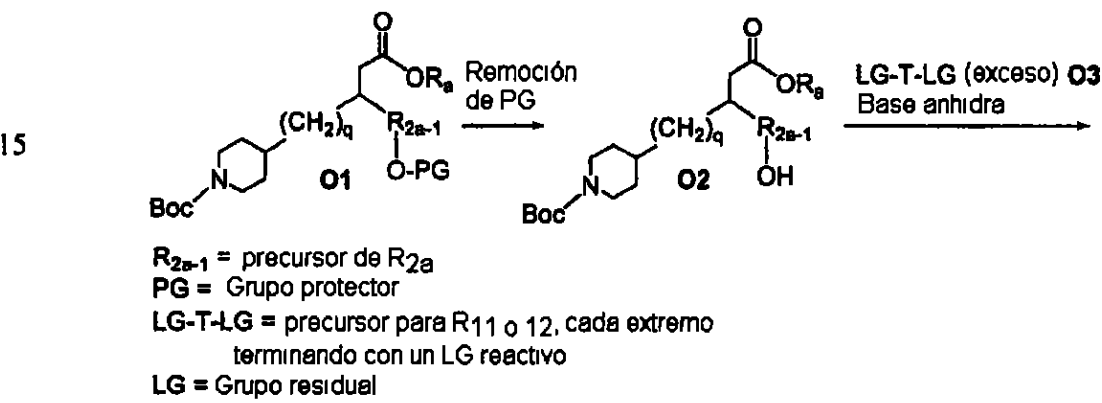
20 El compuesto O9 se puede hacer reaccionar con una variedad de precursores activados de R₁₃, tal como el compuesto O10, para proveer compuestos de la fórmula (I). Los precursores activados de R₁₃ están ya sea comercialmente disponibles de los proveedores (Avanti Polar Lipids, Inc.,

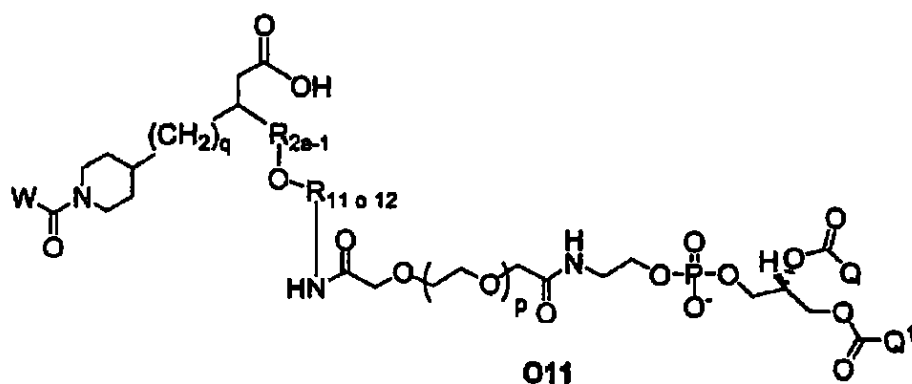
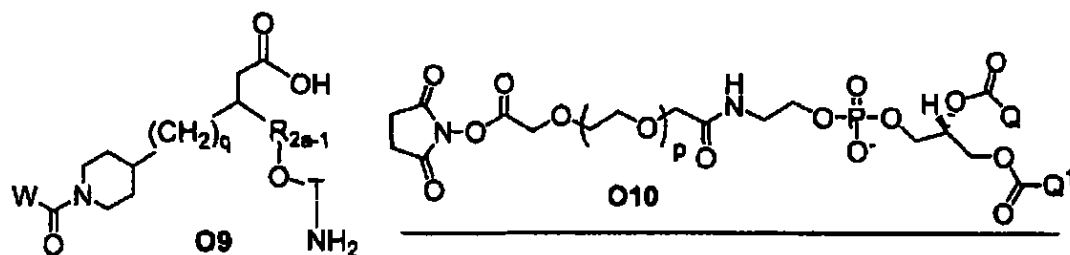
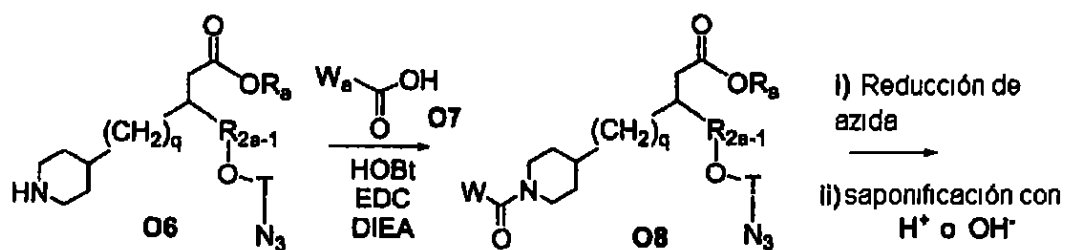
217
213

Alabaster AL, Nektar Therapeutics AL, Huntsville AL) o pueden ser sintetizados (Zalipsky, S et al, *J Control Release*, 1996, 39, 153-161).

De manera más específica, el esquema O muestra la acilación de la amina primaria de O9 con un éster activado por hidroximida, compuesto O10, para dar el compuesto de amida O11. Un enlace de amida también se puede lograr usando reacciones de acoplamiento estándares con precursores de R₁₃ apropiadamente activados. Los expertos en la técnica reconocerán que el intermediario, compuesto O9, puede ser acilado con una variedad de otros precursores de R₁₃ activados con grupos funcionales tales como cloruros ácidos, cloruros de formilo, anhídridos, α-halógeno-carbonilos, carbonilos α/β-insaturados, isocianatos y similares.

Esquema O





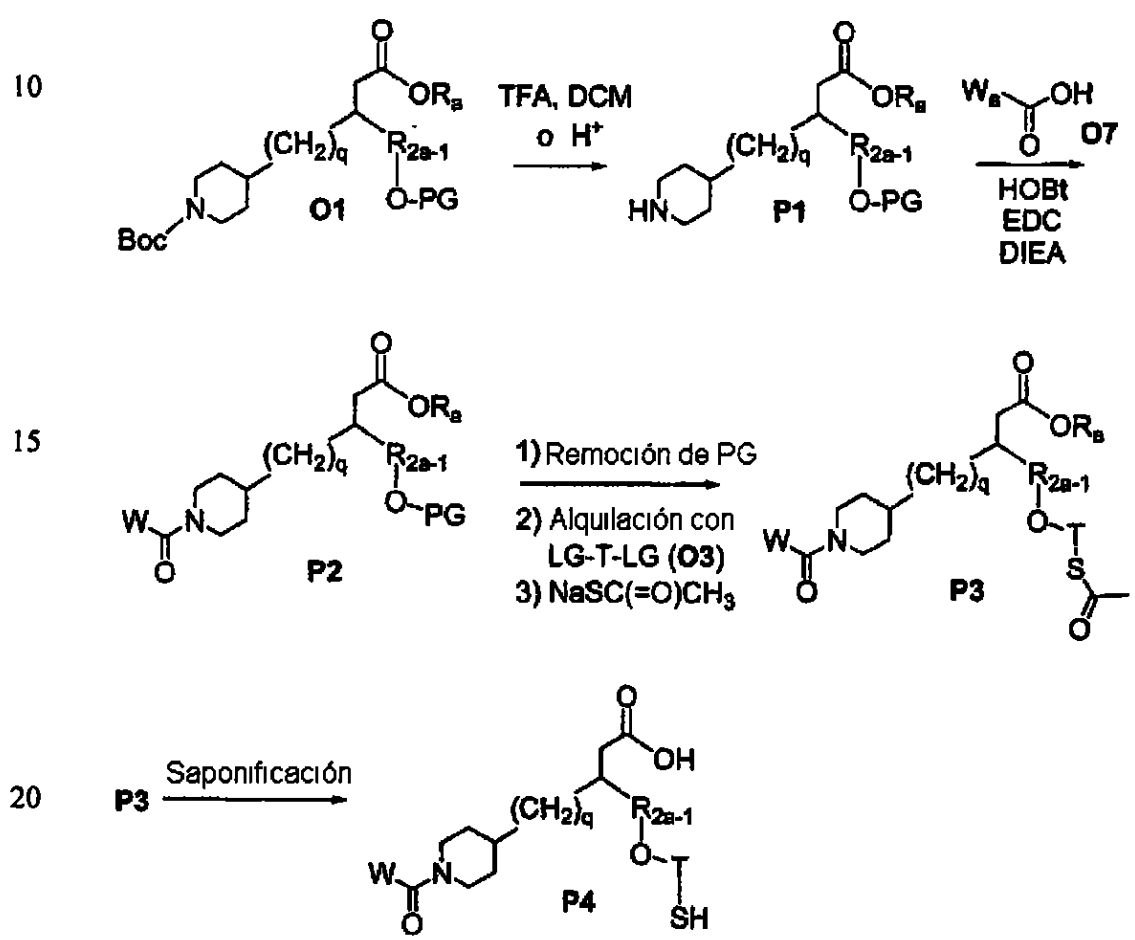
ESQUEMA P

Los compuestos de la presente invención pueden unir R_{11} o R_{12} a R_{13} mediante un enlace de éter de azufre. Un método para la preparación de esta clase de compuestos se muestra en el esquema P que es una modificación del esquema O. El primer paso del esquema P implica la

219
215

desprotección del compuesto O1 para proveer el compuesto P1, con acoplamiento subsecuente de la amina libre con el compuesto O7 para dar el compuesto P2. Al remover el grupo protector, el compuesto P2 puede ser alquilado con el compuesto O3 como se describe aquí, seguido por tratamiento con la sal de sodio o potasio de ácido tioacético en un solvente alcohólico o aprótico polar (DMF o DMSO) para dar el compuesto P3. La saponificación de los ésteres del compuesto P3 da el tiol libre, compuesto P4.

Esquema P



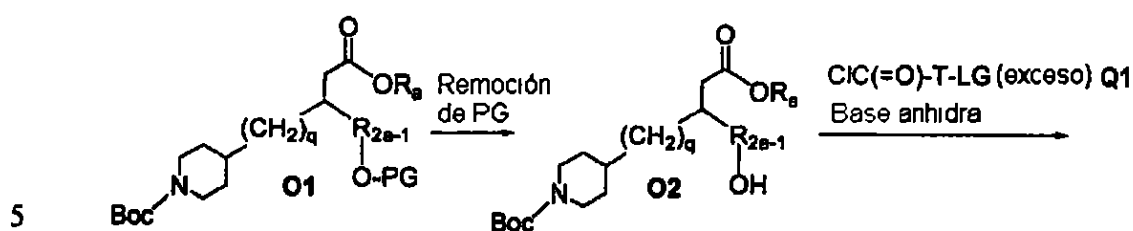
Los expertos en la técnica reconocerán que el tiol del compuesto

P4 se puede hacer reaccionar con un número de precursores activados de R_{13} para dar compuestos de la presente invención. Ejemplos de grupos funcionales en el R_{13} terminal sería reactivo con un tiol son sustituyentes de maleimida, α -halógeno-carbonilos, carbonilos α/β -insaturados, disulfuros, y
5 similares

ESQUEMA Q

El esquema Q muestra un medio para preparar compuestos de la presente invención en donde R_{2a} se une a un precursor de R_{11} o R_{12} , T, mediante un enlace de éster. La funcionalidad hidroxil del compuesto O2 se puede hacer reaccionar con a precursor de R_{11} o R_{12} activado con un grupo funcional acilo tal como un cloruro ácido, éster activado, o similar, para dar el compuesto Q2, que después puede ser convertido a azida, compuesto Q3,
10 usando la química descrita anteriormente. El compuesto Q3 puede ser elaborado adicionalmente usando la química aquí descrita para preparar un compuesto de la fórmula (I).

Por consiguiente, el compuesto Q2 se puede tratar con la sal de sodio o potasio de ácido tioacético y posteriormente elaborar usando reactivos
20 y métodos convencionales conocidos por los expertos para proveer un tiol terminal. El tiol resultante se puede hacer reaccionar con un precursor activado de R_{13} como se describe aquí para dar compuestos de la presente invención

Esquema Q

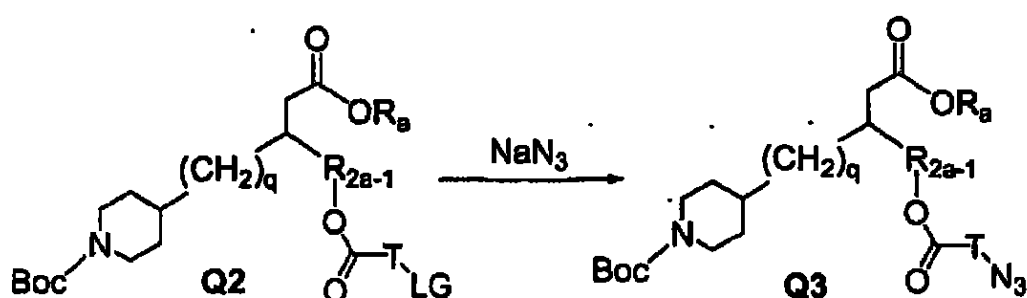
R_{2a-1} = precursor de R_2

PG = Grupo protector

$ClC(=O)-T-LG$ = precursor para R_{11} o 12 en donde un extremo es activado y el otro termina con un LG reactivo

LG = Grupo residual

10



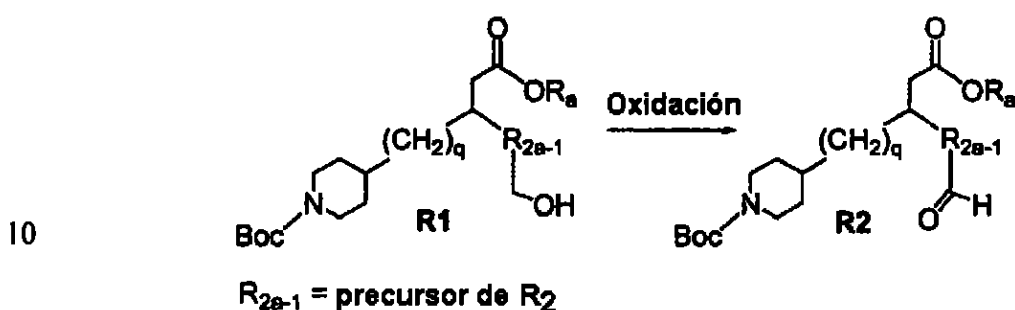
15

ESQUEMA R

Como se muestra en el esquema R, compuestos de la presente invención se puede hacer por un intermediario en donde R_{2a} es activado con un aldehído terminal. El sustituyente hidroxilo del compuesto R1 se puede oxidar usando química de oxidación convencional, tal como la oxidación de Swern para dar el compuesto de aldehído R2. El compuesto R2 se puede elaborar además a través de afinación reductiva con una amina adecuada en presencia de una fuente de hidruro para llegar a compuestos en donde R_{2a} y

T son enlazados a través de un enlace de alquilamino. El grupo amino terminal se puede hacer reaccionar con cloruros ácidos, cloruros de formilo, carbamatos, y similares para obtener enlaces de amida, carbamato o urea entre R_{2a} y T. Además, el compuesto R2 puede someterse a química de Wittig para dar un nuevo enlace de carbono.

Esquema R



Además, el sustituyente hidroxilo del compuesto R1 se puede oxidar a su ácido carboxílico correspondiente usando un agente oxidante fuerte, tal como reactivo de Jones o PCC en DMF o similar. El ácido carboxílico resultante interviene en una variedad de transformaciones químicas conocidas tales como el reordenamiento de Curtius seguido ya sea por hidrólisis o tratamiento con alcohol bencílico e hidrogenación, conduciendo a compuestos en donde R_{2a} es activado con un grupo amino terminal para elaboración adicional como se describe aquí.

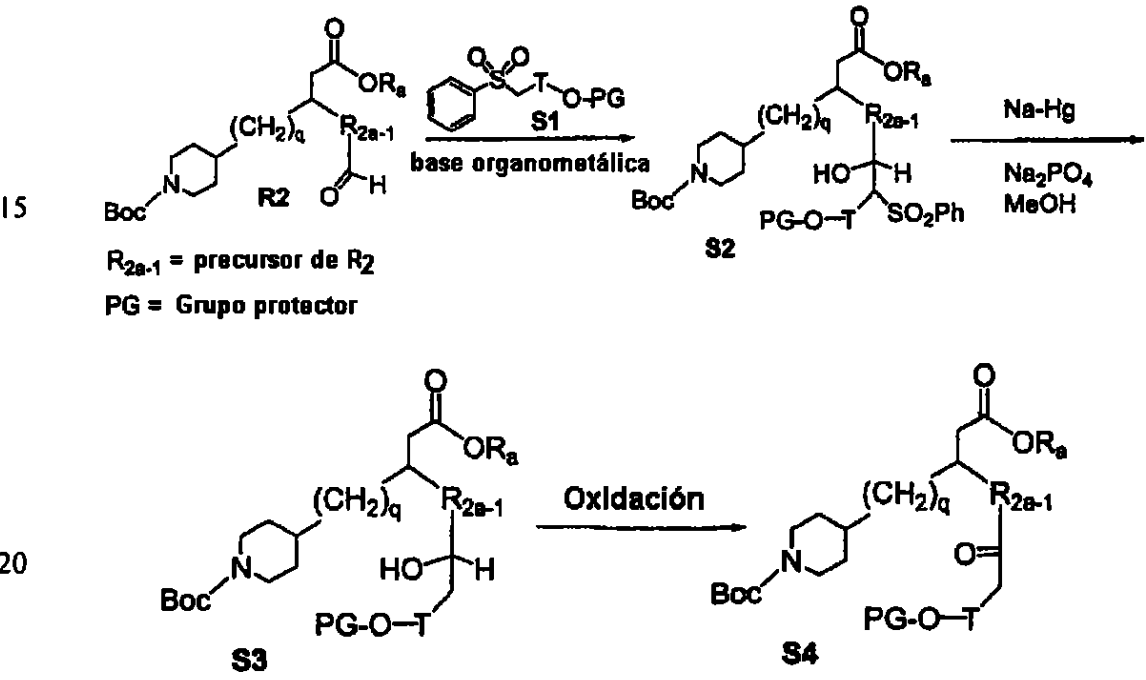
20

ESQUEMA S

El esquema S describe la preparación de compuestos de la

presente invención. El aldehído R2 se puede tratar con el compuesto S1 y una base organometálica tal como *n*-butil-litio para proveer un intermediario, compuesto S2 el tratamiento subsecuente del compuesto S2 con amalgama de sodio-mercurio, amalgama de aluminio-mercurio, o níquel de Raney en solvente alcohólico acuoso da por resultado la remoción de la funcionalidad de fenilsulfona. La oxidación del compuesto S3 usando química de oxidación estándar da la cetona, compuesto S4 al remover el grupo protector, el grupo hidroxí se puede hacer reaccionar con un número de precursores activados de grupos funcionales que poseen R₁₃ tales como cloruros de formilo para hacer carbonatos, isocianatos para dar carbamatos, ésteres activados y similares.

Esquema S



El grupo hidroxí terminal en T se puede oxidar usando química

de Swern o Moffat para dar T funcionalizado con un aldehído. El aldehído puede ser reductivamente aminado con precursores a R_{13} activado con aminas para formar aminas secundarias, o con precursores a R_{13} activado con acilhidrazinas para formar acilhidrazonas.

- 5 Además, el grupo hidroxilo terminal sobre T se puede oxidar usando química convencional para dar un T con un grupo carboxi terminal. El grupo carboxi terminal se puede acoplar con precursores a R_{13} que posee una funcional hidroxilo para formar un enlace de éster usando acoplamiento de péptido estándar o métodos de esterificación, tales como tratamiento con
- 10 DCC y una cantidad catalítica de DMAP en DMF (Zlatkov, A et al., *Arch Pharm* (Weinheim), 1998, 331 (10), 313-318)

- De manera similar, el grupo carboxi terminal en T puede ser acoplado con precursores a R_{13} que posee una funcionalidad amino para formar un enlace de amida. Reactivos típicos usados para dichas reacciones
- 15 de acoplamiento son PyBroP en DMP con una cantidad catalítica de DMAP. Un método alternativo usa BOP con una base de trialkilamina en DMP (Scherer, M. et al. *Chem Commun*, 1998, (1), 85-86; Bendavid, A. et al. *J Org Chem*. 2001, 66 (11), 3709-3718)

- Una vez que el grupo R_{13} ha sido instalado en compuestos de la
- 20 presente invención, es adecuadamente funcionalizado para incorporarse en un liposoma pegilado. Se han desarrollado varios métodos para lograr esta transformación. El método menos complejo implica la incubación de compuestos de la fórmula (I) con un liposoma pegilado completamente

formado. Con este procedimiento, los compuestos de la fórmula (I) forman una suspensión micelar en agua que, con la adición de liposomas pegilados preformados cargados con un cierto efecto terapéutico, ejerce efecto en la inserción ordenada de compuestos de la fórmula (I) en la bicapa lipídica del liposoma (Zalipsky, S et al, Bioconjugado Chem 1997, (8) 111-118). En el procedimiento de inserción, la porción de fosfolípido de R_{13} actúa como un ancla en la bicapa lipídica del liposoma pegilado. La porción de PEG oligomérica de R_{13} se extiende hacia afuera desde el liposoma y sirve para desplegar el resto del compuesto de la fórmula (I) en la interfase de la región pegilada del liposoma y el solvente. Al controlar la concentración, esta composición puede estar compuesta de diez a varias centenas de moléculas de un compuesto de la fórmula (I) insertadas en la bicapa del liposoma pegilado y desplegadas en el liposoma: interfase de solvent. Esta incubación se lleva a cabo a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 37°C durante 48 horas.

Otro medio para incorporar compuestos de la fórmula (I) en una formulación liposomal implica mezclar compuestos de la fórmula (I) con los componentes de lípidos apropiados y formar liposomas unilaminares a partir de esta mezcla. El método se lleva a cabo disolviendo proporciones definidas de un fosfolípido, tal como dipalmitoilfosfatidilcolina, colesterol, un fosfolípido pegilado, tal como PEG-2000 disteroilfosfatidiletanolamina en cloroformo metanol, y una medida predeterminada de un compuesto de la fórmula (I). Una película de lípido se prepara, después se hidrata, el agente

terapéutico se añade y finalmente se extruye varias veces a través de membranas de policarbonato hasta que los liposomas se forman a partir de la extrusión en el tamaño deseado (Lee, R. J.; Low, P. S., Biochim. Biophys. Acta, 1995 (1233) 134-144.

5 Un tercer método implica formar el liposoma por el segundo método descrito aquí sustituyendo a una molécula derivada del precursor de R_{13} . El liposoma decorado con estos grupos de cabeza reactivos en el fosfolípido es entonces capaz de reaccionar con precursores de la fórmula (I) en donde T es activado con un grupo funcional complementario y el liposoma
10 con los grupos de cabeza de fosfolípido reactivo interactúa con estos intermediarios de la misma manera como se describe para los esquemas O a S (Lee, R. J., Low, P. S., J. Biol. Chem., 1994, 269 (5), 3198-3204, Gyongyossy-Issa, M I C et al., Arch Biochem Biophys., 1998, 353 (1), 101-108).

15 Métodos de síntesis específicos

 Compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon mediante los siguientes ejemplos y esquemas de reacción; los ejemplos y los diagramas que ilustran las secuencias de reacción se ofrecen a manera de ilustración, para ayudar a entender la invención y no
20 debe considerarse para limitar de alguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que se dan más adelante. Los presentes compuestos también se pueden usar como intermediarios en ejemplos subsecuentes para producir compuestos adicionales de la presente invención. No se hizo ningún

intento para optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un experto en la técnica sabrá cómo incrementar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina en tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

5 Los reactivos se compraron de fuentes comerciales. Los microanálisis se realizaron en Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, New Jersey y se expresaron en por ciento en peso de cada elemento por peso molecular total. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) para átomos de hidrógeno atoms se midieron en el solvente indicado con (TMS) como el estándar interno en un espectrómetro Bruker Avance (300 MHz). Los valores se expresan en partes por millón a partir de TMS. Los espectros de masa (EM) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform LC como (ESI) m/z ($M+H^+$) usando una técnica de electroaspersión. Los compuestos estereoisoméricos se pueden caracterizar como mezclas racémicas o como 15 diastereómeros y enantiómeros separados de los mismos usando cristalografía de rayos X y otros métodos conocidos por un experto en la técnica. A menos que se indique de otra manera, los materiales usados en los ejemplos se obtuvieron de los proveedores comerciales fácilmente disponibles o fueron sintetizados por método estándares conocidos por un experto en la técnica de 20 síntesis química. Los grupos sustituyentes, que varían entre los ejemplos, son hidrógeno a menos que se indique de otra manera.

EJEMPLO 1**Acido 1-[[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]fenil]acetil]-4-piperidinpropanoico (Comp. 1)**

5 Se añadió yoduro de metilo (3.21 ml, 51.6 mmoles) a una solución de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinotiol, compuesto 1a (6.00 g, 51.6 mmoles) en etanol absoluto (45 ml) La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas, se concentró y se secó bajo vacío para dar el compuesto 1b como un aceite incoloro.

10 EM (ES+) m/z 172 (M+41)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.89 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 9.56 (s, 1H).

 Se añadió Boc₂O (11.33 g, 51.91 mmoles) a una solución del compuesto 1b (13.4 g, 51.9 mmoles) y TEA (7.23 ml, 51.9 mmoles) en DCM
15 (70 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días La capa orgánica se lavó con agua (2x75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto 1c.

 EM (ES+) m/z 231 (M+H⁺).

 Una solución del compuesto 1c (0.91 g, 3.95 mmoles) y ácido 3-
20 aminofenilacético, compuesto 1d (0.59 g, 3.95 mmoles) en DMA (5 ml) se calentó a 80-85°C durante 4 días La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeCN El sólido se filtró y se lavó con MeCN y Et₂O, después se secó bajo vacío. Se añadió agua y el pH se ajustó a pH 1-2 mediante la

adición gota a gota de HCl concentrado. La solución resultante se liofilizó para dar el compuesto 1e como un sólido amarillo claro

EM (ES+) m/z 234 (M+H⁺)

Boc₂O (19 g, 87 mmoles) y TEA (13 ml, 96 mmoles) se añadieron a una solución de 4-piperidinmetanol, compuesto 1f (10 g, 87 mmoles), DMAP (cantidad catalítica), dioxano (90 ml) y agua (45 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto 1g.

10 EM (ES+) m/z 216 (M+H⁺).

Se añadió DMSO (4.28 ml, 60.38 mmoles) durante un periodo de 15 minutos a una solución de cloruro de oxalilo (2.63 ml, 30.19 mmoles) en DCM (110 ml) a -78°C. Después de agitación a -78°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución del compuesto 1g (5.0 g, 23.2 mmoles) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. TEA (19.42 ml, 139.3 mmoles) se añadió gota a gota y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extinguió con agua. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con NH₄Cl saturado (75 ml), agua (75 ml), NaHCO₃ saturado (75 ml) y salmuera saturada (75 ml), después se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto 1h.

20

EM (ES+) m/z 214 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.4 (s, 9H), 1.89 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 9.65 (s, 1H).

Una solución del compuesto 1h (2.29 g, 10.7 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota a una solución de carboetoximetilentrifenilfosforano (4.11 g, 10.7 mmoles) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 15-30% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto 1i.

EM (ES+) m/z 284 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.2 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.69 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 15 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 15, 7 Hz, 2H).

Una mezcla del compuesto 1i (1.6 g, 5.6 mmoles), TFA (10 ml) y anisol (1 gota) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró y se secó bajo vacío para dar el compuesto 1j como una sal de TFA.

EM (ES+) m/z 184 (M+H⁺)

NMM (0.22 ml, 2.07 mmoles), compuesto 1e (0.29 g, 1.04 mmoles), NMM (0.114 ml, 1.04 mmoles), HOBT (0.07g, 0.51 mmoles) y HBTU (0.46 g, 1.24 mmoles) se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto 1j (0.308 g, 1.04 mmoles) en MeCN (20 ml) y DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante la noche, se extinguió con NH₄Cl saturado, se concentró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo

vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 10% de EtOH/1 5% de NH₄OH/DCM a 16% de EtOH/1.5% de NH₄OH/DCM) para dar el compuesto 1k como un sólido incoloro

EM (ES+) m/z 399 (M+H⁺)

5 El compuesto 1k (0.27 g) se disolvió en HCl 6N enfriado con hielo (20 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró y MeCN (3x20 ml) se usó como un azeótropo. El sólido resultante se trituroó con Et₂O y DCM y se purificó por CLAR de fase inversa (10-90% de MeCN/agua, 0.1% de TFA) para dar el compuesto 1l como una
10 sal de TFA.

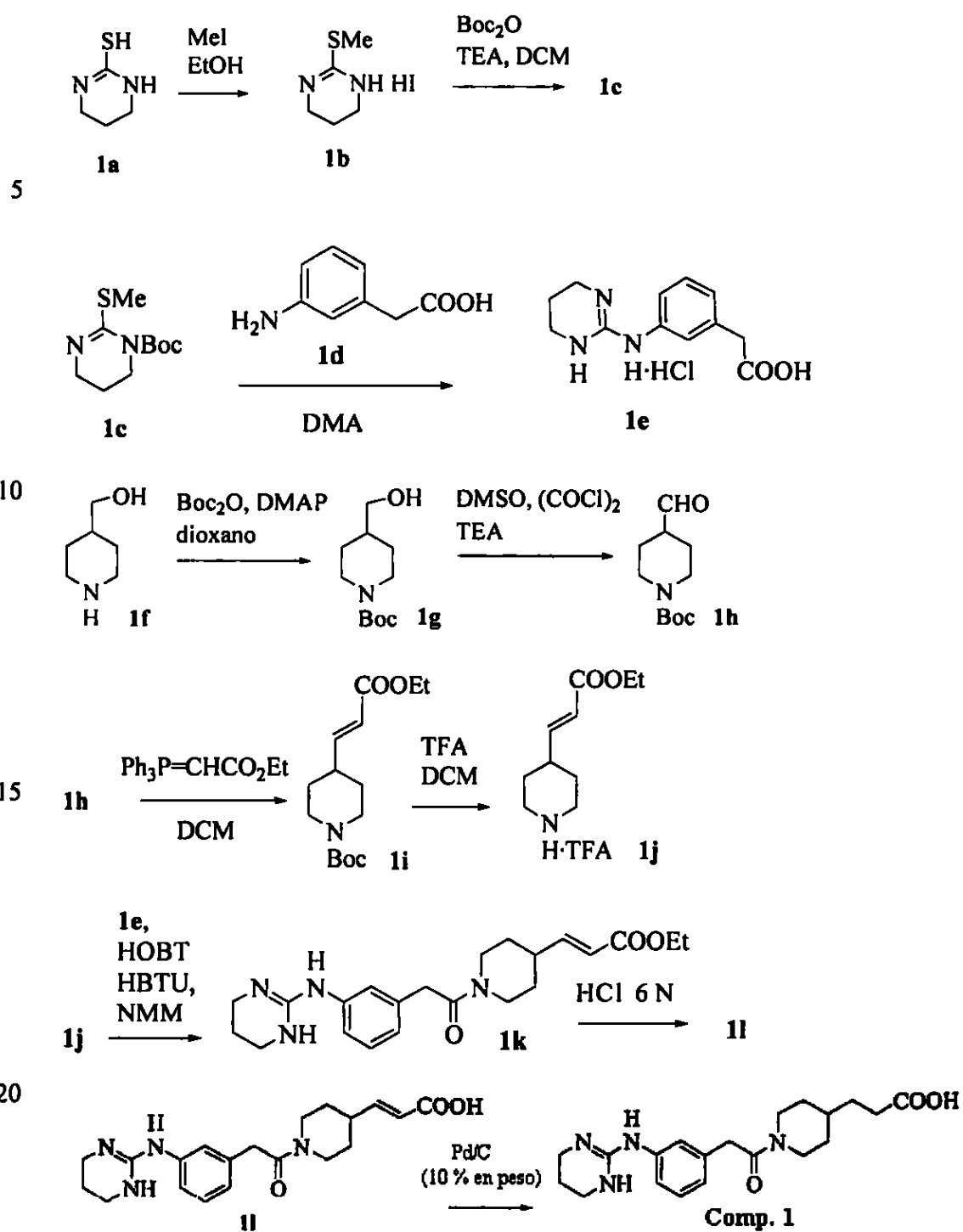
EM (ES+) m/z 371 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.07 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 5.74 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 8.15 (br s,
15 1H), 9.76 (s, 1H).

Análisis calculado para C₂₀H₂₆N₄O₃·1.57CF₃COOH·0.38H₂O. C, 49.96; H, 5.14; N, 10.08; F, 16.09; H₂O, 1.24.

Encontrado. C, 49.62; H, 5.00; N, 9.97; F, 15.98; H₂O, 1.25

10% de paladio sobre carbón (85 mg) se añadió a una solución
20 del compuesto 1l (0.05 g) en EtOH tibio (10 ml) bajo argón y la mezcla se hidrogenó (2.812 kg/cm²) en un aparato de Parr. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 1 como un sólido pegajoso

EM (ES+) m/z 373 ($M+H^+$).

EJEMPLO 2**Acido 1-[1-oxo-3-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]fenil]propil]-4-piperidinpropanoico (Comp. 2)**

5 El compuesto 1c (0.84 g, 3.65 mmoles) se añadió a una solución de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico, compuesto 2a (0.60 g, 3.65 mmoles) en DMA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80-85°C durante 3 días, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeCN (30 ml) y se filtró. Se añadió agua al filtrado y el pH se ajustó a 1-2 mediante la adición gota a gota
10 de HCl concentrado. La solución resultante se liofilizó para dar el compuesto 2b.

EM (ES+) m/z 248 (M+H⁺)

Una solución de HCl 4N en dioxano (8 ml) se añadió gota a gota a una solución del compuesto 2c (1.0 g, 3.9 mmoles) en MeOH (20 ml) a 0°C.
15 La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró usando MeCN (3x20 ml) como un azeotropo. El sólido se trituró con Et₂O y hexano, se disolvió en agua y se liofilizó para dar el compuesto 2d como un sólido incoloro.

EM (ES+) m/z 172 (M+H⁺)

20 NMM (0.23 ml, 2.11 mmoles) se añadió a una solución del compuesto 2d (0.20 g, 0.70 mmoles) en MeCN (25 ml) y DMF (2 ml). El compuesto 2b (0.15 g, 0.70 mmoles), NMM (0.15 ml, 1.40 mmoles), HOBT (0.05 g, 0.35 mmoles) y HBTU (0.32 g, 0.84 mmoles) se añadieron después y

la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, y durante la noche a temperatura ambiente. NH₄Cl saturado se añadió y la mezcla de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc (25 ml) La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo vacío La mezcla cruda se purificó por CLAR de fase
5 inversa (10-90% de MeCN/agua, 0.1% de TFA) para dar el compuesto 2e

EM (ES+) m/z 401 (M+H⁺).

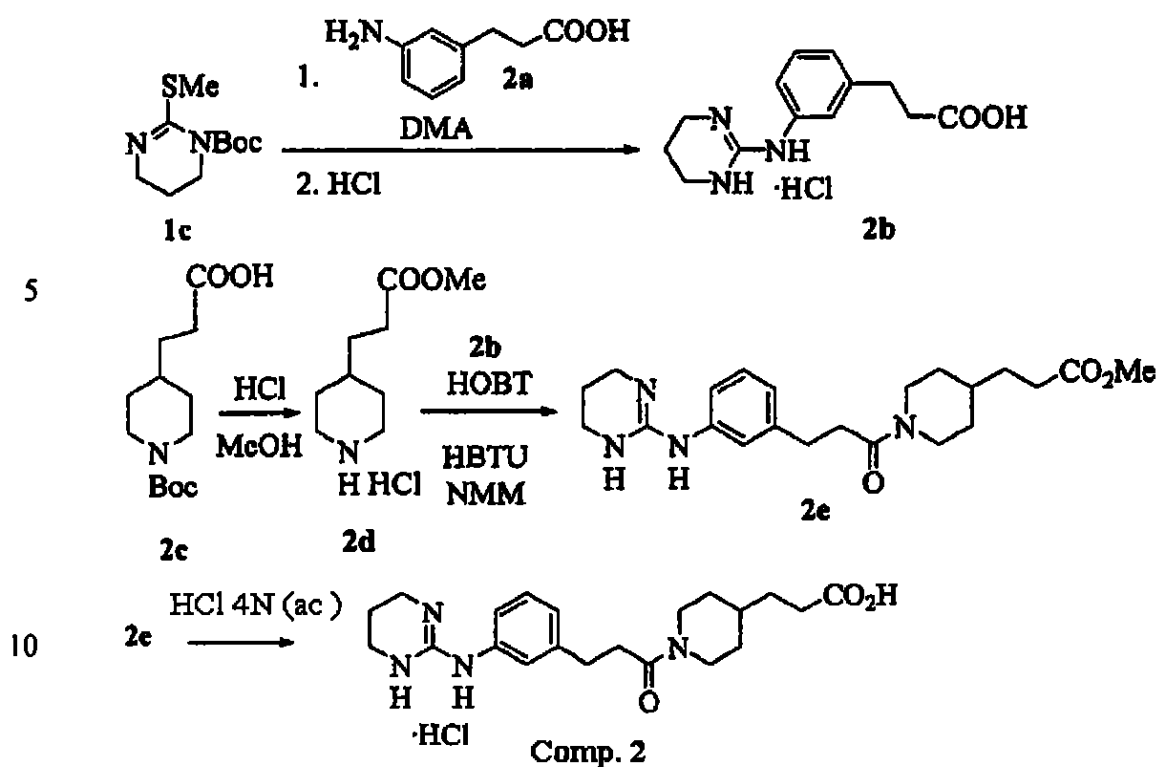
El compuesto 2e (0.21 g) se disolvió en HCl 4N (20 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente La mezcla se concentró usando MeCN (3 x 25 ml) como un azeotropo y se trituró con Et₂O
10 para dar el compuesto 2 como una sal de HCl.

EM (ES+) m/z 387 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.93 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.39 (m, 1H),
15 7.97 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H).

Análisis calculado para C₂₁H₃₀N₄O₃·1.85 HCl·1.15 H₂O C, 53.14, H, 7.26; N, 11.82; H₂O, 4.37.

Encontrado C, 53.19, H, 7.14, N, 11.91, H₂O, 4.62.



EJEMPLO 3

15

Acido β -[1-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]fenil]acetil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico
(Comp. 3)

Clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (98%, 2.55 g, 26.17
 20 mmoles), NMM (14.39 ml, 130.8 mmoles), HOBT (1.47 g, 10.90 mmoles) y
 HBTU (9.83 g, 26.16 mmoles) se añadieron a una solución del compuesto 3a
 (5.00 g, 21.80 mmoles) en MeCN (75 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a
 0°C y durante la noche a temperatura ambiente, se extinguió con NH_4Cl

saturado, se concentró y se extrajo con EtOAc (3x75 ml) La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 30-60% de acetato de etilo/hexano con unas pocas gotas de TEA) para dar el compuesto 3b como un líquido.

EM (ES+) m/z 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

n-BuLi (2.5M en hexano, 7.34 ml, 18.35 mmoles) se añadió gota a gota a una solución agitada de 3-bromoquinolina (3.81 g, 18.35 mmoles) en Et_2O anhidro (65 ml) a -78°C durante un periodo de 30 minutos La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y una solución del compuesto 3b (1.0 g, 3.67 mmoles) en Et_2O (20 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 10 minutos La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente Después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con una solución de NH_4Cl saturado y se diluyó con EtOAc La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 15-25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto 3c como un líquido.

EM (ES+) m/z 341 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Una solución de NaHMDS (1M, 3.17 ml, 3.17 mmoles) en THF se añadió durante un periodo de 15 minutos a una solución agitada de fosfonoacetato de trimetilo (0.51 ml, 3.17 mmoles) en THF (15 ml) a 0°C bajo argón. Después de que la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, una

solución del compuesto 3c (0.27 g, 0.79 mmoles) en THF (3 ml) se añadió durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, se puso a reflujo durante 2.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (30 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (2x25 ml) y salmuera (2x25 ml). La capa acuosa se extrajo con Et₂O y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 10-30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto 3d como una mezcla de isómeros *E*- y *Z*-.

10 EM (ES+) *m/z* 397 (M+H⁺)

Una mezcla de los isómeros *E*- y *Z*- del compuesto 3d (0.25 g, 0.63 mmoles) y 10% de Pd/C (0.12 g) en MeOH (15 ml) se agitó durante la noche bajo presión de hidrógeno (0.3515 kg/cm²) en un aparato de Parr. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (70% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto 3e como un aceite.

EM (ES+) *m/z* 399 (M+H⁺)
¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H)

El compuesto 3e (0.11 g) se disolvió en dioxano (3 ml), se añadió una gota de anisol y se añadió gota a gota HCl 4N en dioxano (3 ml). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró usando MeCN como un azeotropo. El sólido resultante se trituró con Et₂O y hexano y se secó para dar el compuesto 3f como un sólido pegajoso

EM (ES+) m/z 299 (M+H⁺).

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.34 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.70 (m, 1H)

Análisis calculado para C₁₈H₂₂N₂O₂·2.2 TFA·0.4H₂O. C, 48.36;
10 H, 4.53, N, 5.04, F, 22.54.

Encontrado: C, 48.24; H, 4.42; N, 4.99, F, 22.56.

1,3-Diamino-2-hidroxipropano, compuesto 3i (10.0 g, 111 mmoles) se disolvió en etanol (30 ml) y agua desionizada (30 ml). Disulfuro de carbono (6.67 ml, 110.95 mmoles) se añadió gota a gota mediante un embudo
15 de adición durante un periodo de 35 minutos, mientras la temperatura se mantenía a 25-33°C para dar una mezcla blanca lechosa. La mezcla resultante se puso a reflujo durante 2 horas para dar una solución amarilla. Después de enfriar la mezcla en agua con hielo, se añadió gota a gota HCl concentrado (7 ml) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a 25-
20 26°C. La temperatura de la mezcla se elevó después a 79°C. Después de agitación durante 21 horas, la mezcla se enfrió a 2°C y se filtró mediante filtración bajo vacío. Se recogió un sólido blanco, se lavó tres veces con una mezcla de 1:1 de etanol frío y agua y se secó bajo vacío a 40°C para dar el

compuesto 3j

EM (ES⁺) m/z 174 (M⁺MeCN)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2.96 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.89 (m, 1H).

5 Yoduro de metilo (2.9 ml, 46 mmoles) se añadió a una solución agitada del compuesto 3j (6.1 g, 46 mmoles) en etanol absoluto (35 ml) y la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentración, el residuo se trituró con Et₂O y se secó bajo vacío para dar el compuesto 3k como un sólido blanco.

10 EM (ES⁺) m/z 188 (M+MeCN)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2.59 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H).

TEA (6.91 ml, 49.61 mmoles) se añadió a una solución del compuesto 3k (13.06 g, 49.61 mmoles) en DCM (50 ml) y DMA (5 ml). La
15 mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió Boc₂O (10.82 g, 49.61 mmoles) a 4°C. La mezcla se calentó a 41-43°C durante 18 horas para dar una solución amarillo claro. La solución resultante se lavó con agua (3x75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío para dar el compuesto 3l como un sólido

20 EM (ES⁺) m/z 247 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.95 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.51 (m, 1H)

Acido 3-aminofenilacético, compuesto 1d (2.60 g, 17.25 mmoles)

se añadió a una solución del compuesto 3l (5.1 g, 21 mmoles) en DMA (5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeCN (75 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con MeCN y Et₂O, se recogió en agua y se acidificó con HCl concentrado

5 Después de liofilización, el compuesto 3m se obtuvo como un sólido blanco.

EM (ES+) m/z 250 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.16 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para convertir
10 el compuesto 2d al compuesto 2e, el compuesto 3m se convirtió para proveer el compuesto 3n como un sólido

EM (ES+) m/z 530 (M+H⁺).

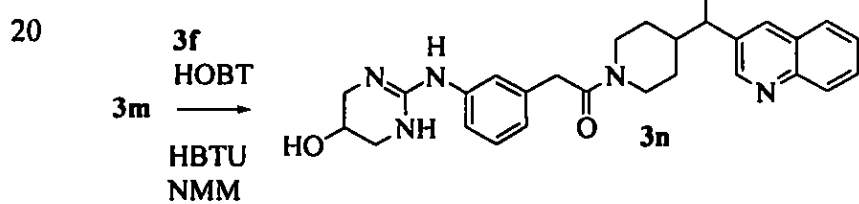
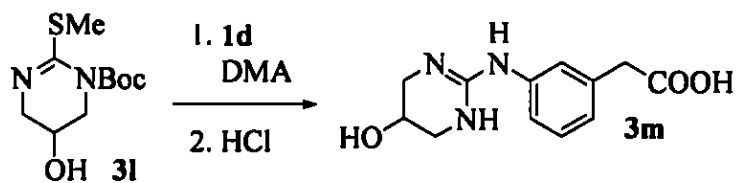
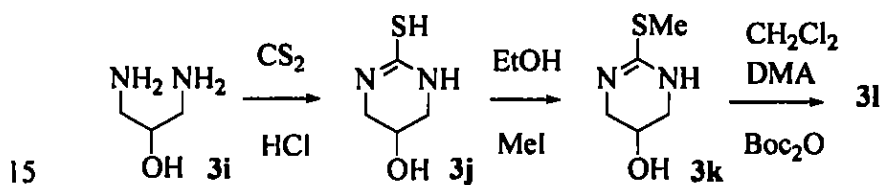
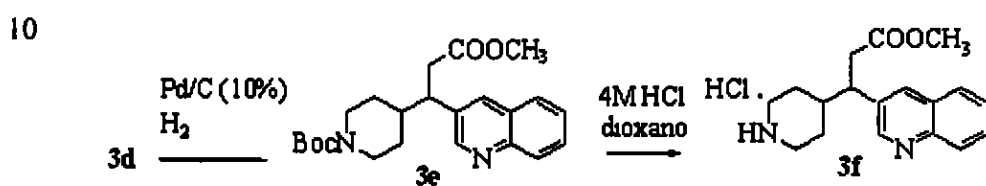
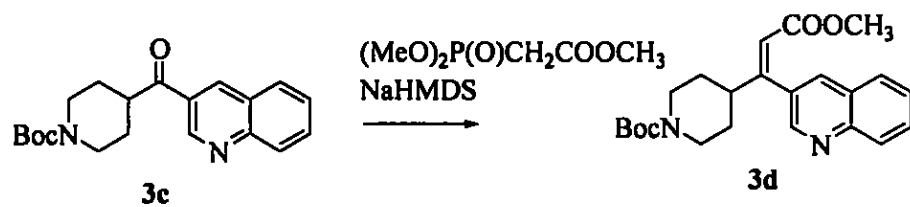
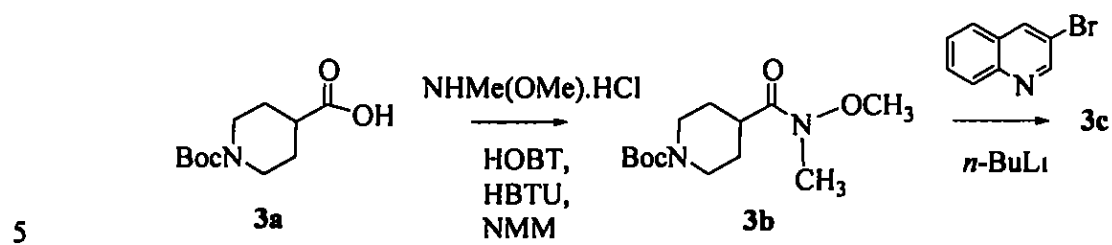
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.92 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.17 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.06 (m, 2H),
15 4.32 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.25 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H)

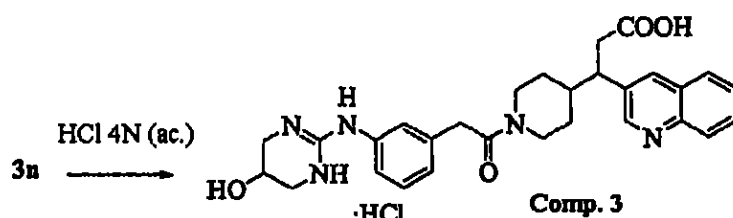
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para convertir el compuesto 2e al compuesto 2, el compuesto 3n se convirtió para proveer el compuesto 3 como un sólido.

20 EM (ES+) m/z 516 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.92 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.10 (m,

1H), 8.18 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 9.21 (br s, 1H).





5

EJEMPLO 4

Acido β-[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico (Comp. 4)

10 El compuesto 4a se preparó como se describe en el documento WO 99/31061 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para convertir el compuesto 2d al compuesto 2e, el compuesto 4a se convirtió y se purificó por CLAR de fase inversa (10-70% de acetonitrilo/agua, 0 1% de TFA) para proveer el compuesto 4b.

15 EM (ES+) m/z 501 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.02 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.61 (m, 2H) 2.72 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)

20 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para convertir el compuesto 2e al compuesto 2, el compuesto 4b se convirtió para proveer el compuesto 4 como un sólido pegajoso.

EM (ES+) m/z 487 (M+H⁺).

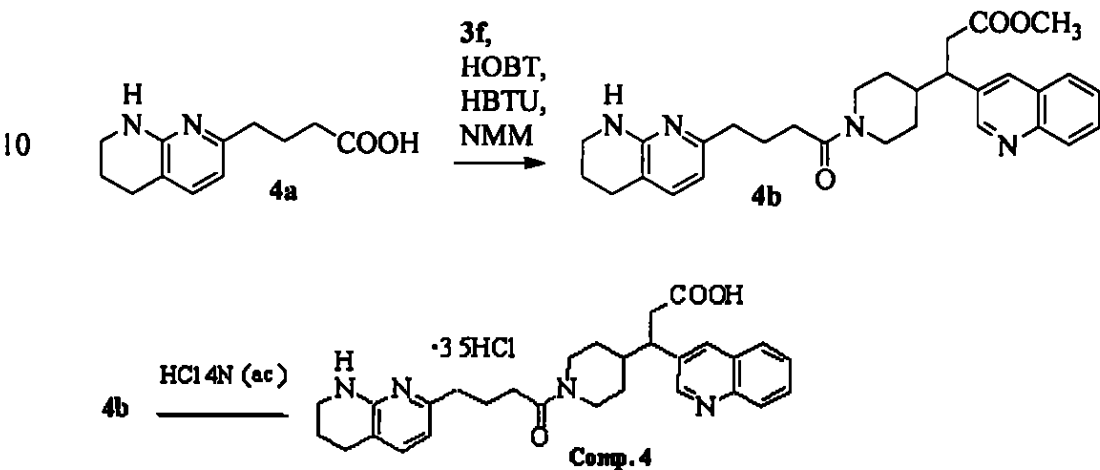
243

239

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.99 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.72 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

5 Análisis calculado para C₂₉H₃₄N₄O₃·3.5 HCl·H₂O: C, 55.09; H, 6.30, N, 8.86; H₂O, 3.24

Encontrado: C, 54.83; H, 6.53; N, 9.08; H₂O, 3.24.



Usando el procedimiento del ejemplo 4 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a:

20

Comp.	Nombre	EM (m/z)
14	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinpropanoico	466
15	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinpropanoico	480

240

16	Acido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetil]-4-piperidinpropanoico	452
17	Acido 6-metoxi- β -[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-piridinpropanoico	467
82	Acido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-3-[1-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-propanoico	

5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

EJEMPLO 5

Acido 1,2,3,4-tetrahidro- β -[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico (Comp. 5)

10

El compuesto 3d (0 49 g) se combinó con 10% de Pd/C (0.6 g) en metanol (40 ml) y agua (1.5 ml), y se hidrogenó a 3.515 kg/cm² de H₂ durante 3 días. Después de filtración del catalizador, el material evaporado se purificó por cromatografía instantánea (gradiente 20-30% de acetato de etilo en heptano con unas pocas gotas de trietilamina) para proveer los compuestos 5a (0 23 g, 47%) y 5b (0 16 g, 32%).

15

Compuesto 5a.

EM (ES+) m/z 403 (M+H⁺)

20

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.2-1.7 (m, 4H), 1 45 (s, 9H), 1.9-2.4 (m, 4H), 2.5-3 1 (m, 5H), 3.27 (m, 1H), 3 68 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 6 48 (d, J = 8 Hz, 1H), 6 61-6 69 (m, 1H), 6 92-6.99 (m, 2H).

Compuesto 5b.

EM (ES+) m/z 403 5 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.8-1.3 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 10H), 3.45 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 8.08 (m, 1H)

5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3e al compuesto 3f, el compuesto 5a se convirtió para proveer el compuesto 5c como un sólido.

EM (ES+) m/z 303 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.61 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 8.76 (m, 2H)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para convertir el compuesto 2d al compuesto 2e, el compuesto 4a se hizo reaccionar con el compuesto 5c y se purificó por CLAR de fase inversa (10-
15 70% de acetonitrilo/agua, 0 1% de TFA) para proveer el compuesto 5d.

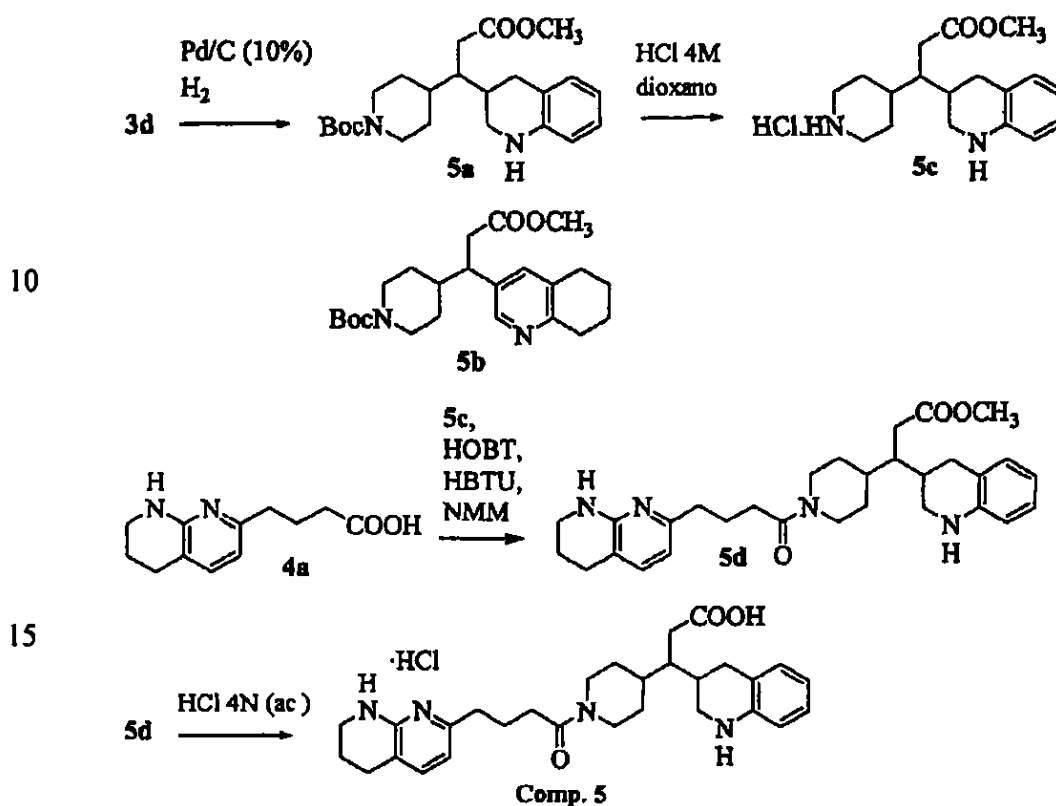
EM (ES+) m/z 505 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.11 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.79 (m, 6H), 2.32 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 6.58 (m, 3H), 7.63 (d, J =
20 7 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para convertir el compuesto 2e al compuesto 2, el compuesto 5d se convirtió para proveer el compuesto 5 como una sal de HCl

EM (ES+) m/z 491 ($M+H^+$).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.13 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.54 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H)



Usando el procedimiento del ejemplo 5 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a:

247
243

Comp.	Nombre	EM (m/z)
18	Acido 1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidinpropanoico	456
19	Acido 1,2,3,4-tetrahidro-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	491
57	Acido 5,6,7,8-tetrahidro-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	491

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

EJEMPLO 6

10 Acido β-[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-piridinpropanoico (Comp. 6)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3a al compuesto 3b, ácido *N*-Boc-piperidin-4-propiónico, 15 compuesto 2c se convirtió al compuesto 6a (líquido incoloro, purificado por cromatografía instantánea (sobre gel de sílice, eluido con 30-50% de acetato de etilo/hexano con unas pocas gotas de TEA)

EM (ES+) m/z 301 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1 14 (m, 4H), 1 45 (s, 9H), 1 62 (m, 1H), 1 68 (m, 2H), 2 44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2 63 (m, 2H), 3 18 (s, 3H), 3 68 (s, 3H), 4 08 (m, 2H)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3b al compuesto 3c, el compuesto 6a se convirtió al compuesto

6b (purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluido con 30-50% de acetato de etilo/hexano con unas pocas gotas de TEA).

EM (ES+) m/z 319 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3c al compuesto 3d, el compuesto 6b se convirtió al compuesto 6c (purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluido con 30-50% de acetato de etilo/hexano con unas pocas gotas de TEA)

EM (ES+) m/z 375 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3d al compuesto 3e, el compuesto 6c se convirtió al compuesto 6d (purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluido con 15-35% de acetato de etilo/hexano con unas pocas gotas de TEA).

EM (ES+) m/z 377 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.91 (m, 4H), 1.12 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.53 (m, 3H), 2.63 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.43 (m, 2H)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3e al compuesto 3f, el compuesto 6d se convirtió al compuesto 6e (sólido blanco)

EM (ES+) m/z 277 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.91 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.53 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para convertir el compuesto 1c al compuesto 1e, el compuesto 1c se hizo reaccionar con ácido 3-aminobenzoico, compuesto 6f para proveer el compuesto 6g como un sólido amorfo blanco.

5 EM (ES+) m/z 220 (M+H⁺)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 4.13 (m, 2H), 5.42 (t, J = 5 Hz, 4H), 6.81 (m, 4H)

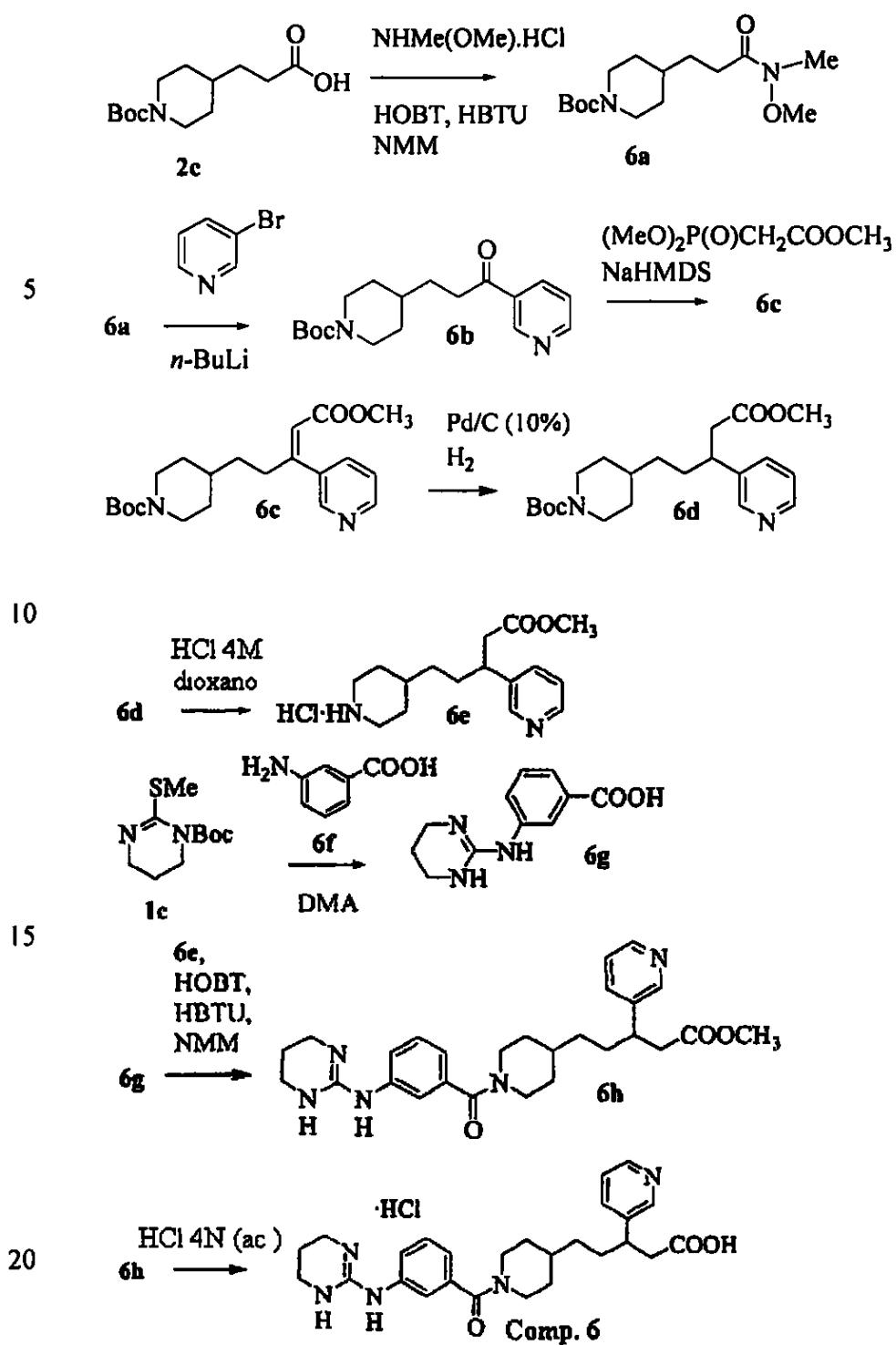
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para convertir el compuesto 1j al compuesto 1k, el compuesto 6g se hizo reaccionar con el
10 compuesto 6e para producir el compuesto 6h (purificado mediante CLAR de fase inversa: 5-50% de acetonitrilo/agua, 0 1% de TFA).

EM (ES+) m/z 478 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para convertir el compuesto 2e al compuesto 2, el compuesto 6h se convirtió al compuesto 6
15 (purificado mediante CLAR de fase inversa: 5-50% de acetonitrilo/agua, 0 1% de TFA).

EM (ES+) m/z 464 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.11 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.65 (m, 2H),
20 4.38 (m, 2H), 7.12-7.51 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.65 (m, 2H)



EJEMPLO 7**Acido β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoi]]-4-piperidinil]etil]-3-piridinpropanoico (Comp. 7)**

5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3l al compuesto 3m, el compuesto 3l se hizo reaccionar con ácido 3-aminobenzoico, compuesto 6f para proveer el compuesto 7a como un sólido amorfo blanco.

EM (ES+) m/z 235 (M+H⁺).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.18 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 12 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.84 (m, 2H)

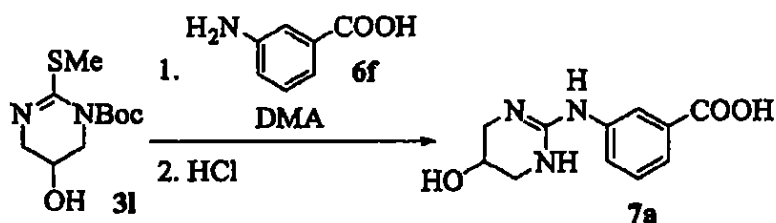
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3m al compuesto 3n, el compuesto 7a se hizo reaccionar con el compuesto 6e para producir el compuesto 7b (sólido blanco, se purificó por
15 CLAR de fase inversa. 2-30% de acetonitrilo/agua, 0.1% de TFA).

EM (ES+) m/z 494 (M+H⁺).

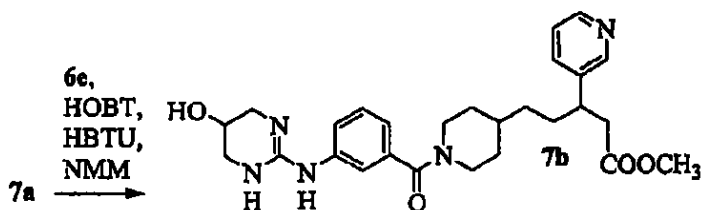
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3n al compuesto 3, el compuesto 7b se convirtió para proveer el compuesto 7 como un sólido blanco

20 EM (ES+) m/z 480 (M+H⁺).

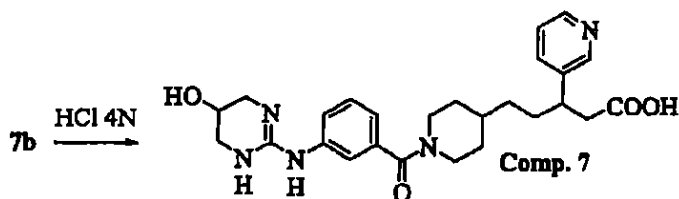
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.03 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 7.12-8.78 (m, 8H), 9.91 (s, 1H)



5



10



EJEMPLO 8

Acido β-[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-piridinpropanoico (Comp. 8)

15

El compuesto 8a de ácido se derivó del éster etílico correspondiente como se describe en el documento WO99/31061, cuya síntesis se describe en el documento WO 00/72801.

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5 para convertir el compuesto 4a al compuesto 5c, el compuesto 8a se hizo reaccionar con el compuesto 6e para dar el compuesto 8b (se purificó por CLAR de fase inversa 10-90% de acetonitrilo/agua, 0.1% de TFA)

20

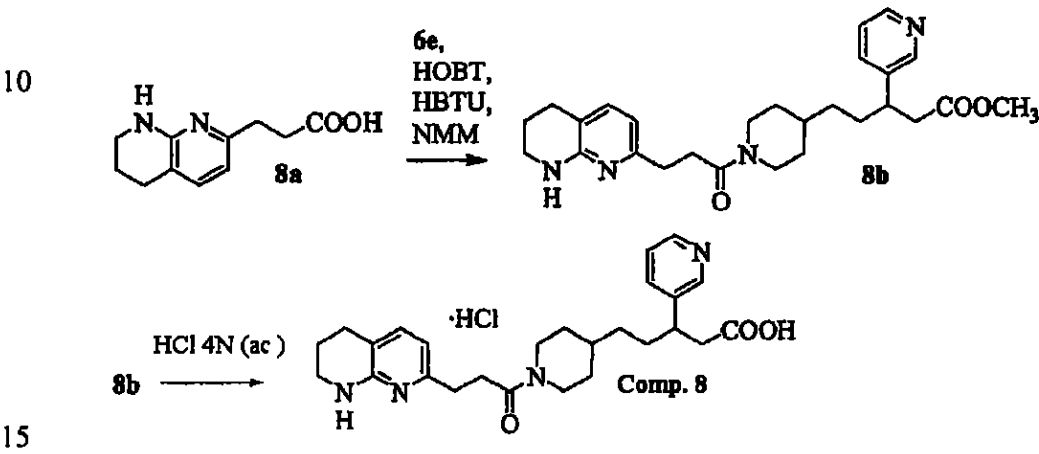
EM (ES+) m/z 465 (M+H⁺).

253
249

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5 para convertir el compuesto 5c al compuesto 5, el compuesto 8b se convirtió para proveer el compuesto 8 como una sal de HCl.

EM (ES+) m/z 451 (M+H⁺)

5 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1 03 (m, 2H), 1 19 (m, 2H), 1 49 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2 98 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 7 25 (m, 2H), 7 51 (m, 1H), 7 73 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8 31 (s, 1H), 8 65 (m, 2H)



Usando el procedimiento del ejemplo 8 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a:

20

Comp.	Nombre	EM (m/z)
20	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinpentanoico	494
21	Acido 6-metoxi-β-[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-piridinpropanoico	481

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

EJEMPLO 9

Acido β -[2-[1-[1-Oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-

5

piridinpropanoico (Comp. 9)

Una mezcla del compuesto 6e (0.14 g, 0.44 mmoles) en DCM (10 ml) y NMM (0.09 ml, 0.89 mmoles) se agitó durante 0.5 horas a temperatura ambiente, después se enfrió en un baño de hielo. Cloruro de 4-bromobutirilo, compuesto 9a (0.06 ml, 0.58 mmoles) y NMM (0.09 ml, 0.89 mmoles) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con solución de NH_4Cl saturada (5 ml), agua (5 ml) y HCl 1N (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío para dar el compuesto 9b como un aceite viscoso.

EM (ES+) m/z 345 (M-Br).

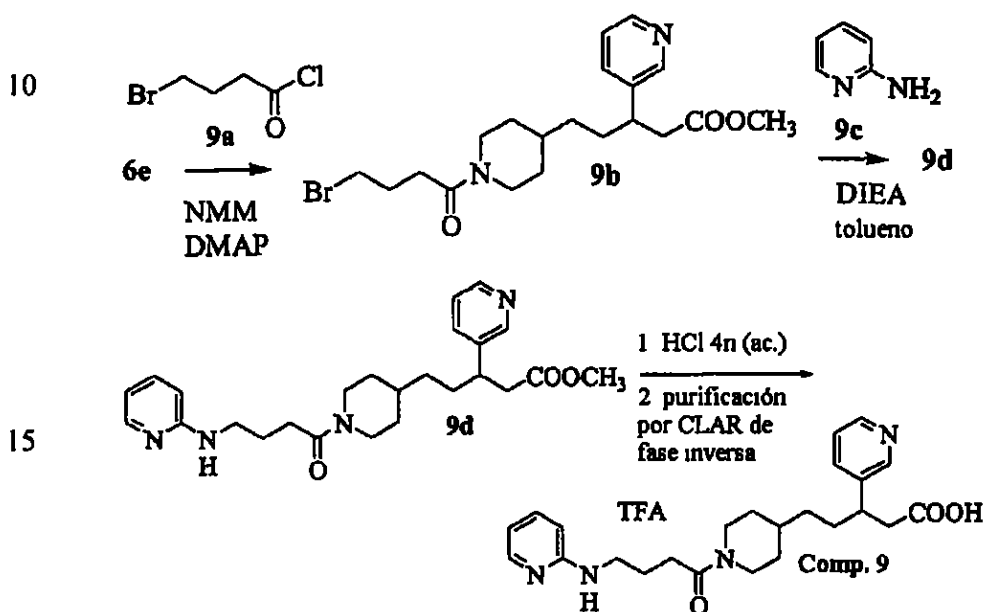
DIEA (0.73 ml, 4.23 mmoles) se añadió a una solución agitada del compuesto 9b (0.60 g, 1.41 mmoles) y 2-aminopiridina compuesto 9c (0.39 g, 4.23 mmoles) en tolueno (10 ml). La mezcla se puso a reflujo durante la noche y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa (2-30% de acetonitrilo/agua, 0.1% de TFA) para dar el compuesto 9d como un aceite

EM (ES+) m/z 439 (M+H⁺)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6 para convertir el compuesto 6h al compuesto 6, el compuesto 9d se convirtió al compuesto 9 (se purificó por CLAR de fase inversa: 2-30% de acetonitrilo/agua, 0.1% de TFA).

5 EM (ES+) m/z 425 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.01 (m, 2H), 1.11 (m, 4H), 1.36 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.31-8.72 (m, 8H)



Usando el procedimiento del ejemplo 9 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a.

20

Comp.	Nombre	EM (m/z)
22	Acido β -[2-[1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	475
23	Acido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinpentanoico	468
24	Acido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinpropanoico	440
5 25	Acido 6-metoxi- β -[2-[1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-piridinpropanoico	455

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

EJEMPLO 10

Acido 6-metoxi- β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-piridinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-piridinpropanoico (Comp. 10)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6 para convertir el compuesto 6c al compuesto 6d, el compuesto 10a se convirtió al compuesto 10b (líquido incoloro, purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, 10-15% de acetato de etilo/hexano con unas pocas gotas de TEA).

EM (ES+) m/z 407 ($M+H^+$) como una mezcla racémica que se separó enantioméricamente usando una columna chiralcel OJ eluyendo con hexano/etanol (75:25).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.04 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.05

(s, 1H)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6 para convertir el compuesto 6d al compuesto 6e, el compuesto 10b se convirtió para proveer el compuesto 10c como una sal de HCl

5 EM (ES+) m/z 307 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.98 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.76 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.04 (m, 1H)

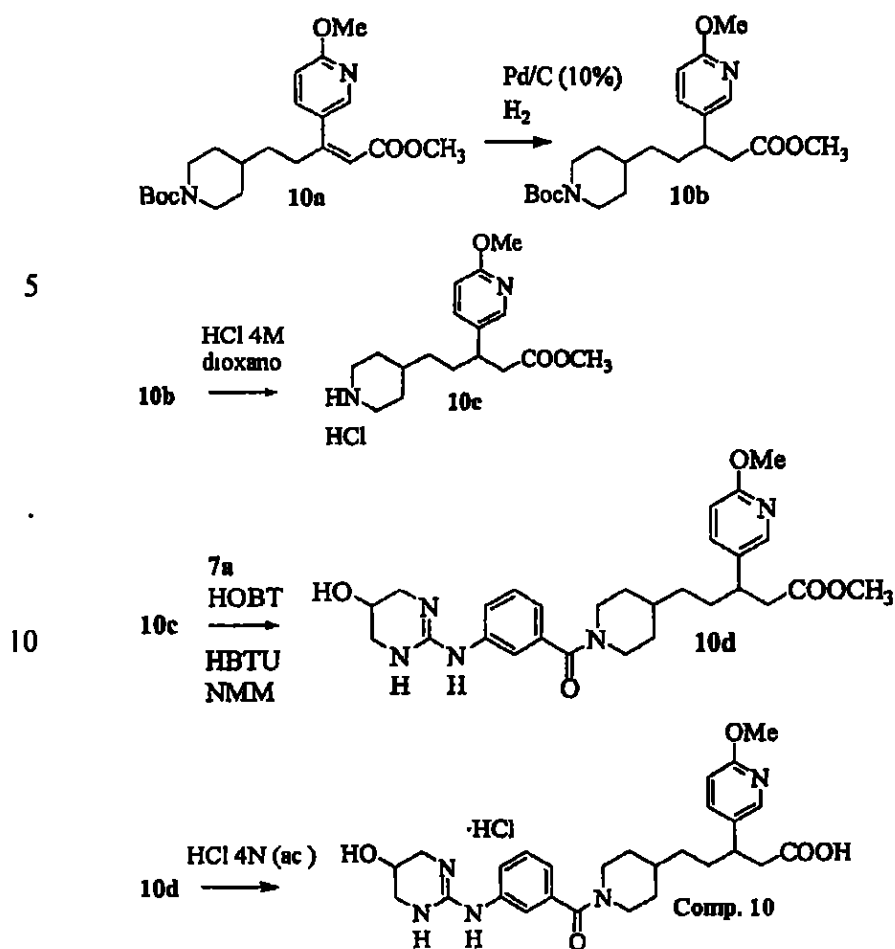
Análisis calculado para C₁₇H₂₆N₂O₃·1.63 CF₃COOH·0.2 H₂O: C, 49.08; H, 5.70; N, 5.65, H₂O, 0.73.

Encontrado C, 49.10; H, 5.66; N, 5.65, H₂O, 0.93.

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7 para convertir el compuesto 7a al compuesto 7b, el compuesto 7a se hizo reaccionar con el compuesto 10c para producir el compuesto 10d. Usando el procedimiento
15 descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3n al compuesto 3, el compuesto 10d se convirtió para producir el compuesto 10 como una sal de HCl (se purificó por CLAR de fase inversa. 5-50% de acetonitrilo/agua, 0.1% de TFA)

EM (ES+) m/z 510 (M+H⁺).

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.99 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 1.53 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.15 (d, J = 11 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 8.03 (m, 1H).



EJEMPLO 11

Usando los procedimientos descritos en los ejemplos 6 y 8 para preparar el compuesto 8, los enantiómeros del compuesto 21 se produjeron a partir de los enantiómeros de 10b.

Los dos intermediarios quirales puros 10b-1 (isómero 1 elución más rápida) y 10b-2 (isómero 2 elución más lenta) se obtuvieron por cromatografía de CLAR quiral (fase estacionaria: 500 g de Chiralcel OJ, eluyente. hexano/etanol 75/25; longitud de onda: 220 nm) Compuestos 10b-1

255
255

y 10b-2 se convirtieron individualmente a 21a y 21b, respectivamente, por los mismos métodos usados para convertir 6d a 8 en los ejemplos 6 y 8

Usando el procedimiento del ejemplo 11 y los solventes apropiados, columnas, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a

Comp.	Nombre	EM (m/z)
28a	Acido 6-metoxi-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-piridinpropanoico	467
28b	Acido 6-metoxi-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-piridinpropanoico	467

EJEMPLO 12

Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico (Comp. 11)

15

A una solución del compuesto 12a (5 g, 20.55 mmoles) y NMM (4.96 ml, 45.11 mmoles) en THF anhidro (50 ml) a -20°C bajo nitrógeno, cloroformiato de isobutilo (2.67 ml, 20.58 mmoles) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó durante 30 minutos y N,O-dimetilhidroxilamina (2 g, 20.5 mmoles) se añadió en una porción. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Después de concentración bajo vacío, el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O y NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se

20

concentró bajo vacío para dar el compuesto 12b como un aceite. El compuesto 12b se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Butyllitio (2.5M en hexano, 4.19 ml, 10.48 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-1,2-(metilenodioxo)benceno, compuesto 12c (1.26 ml, 10.48 mmoles) en THF (40 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y una solución del compuesto 12b (2 g, 6.98 mmoles) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. Después de que la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se removió el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó 2 horas adicionales a temperatura ambiente y se extinguió con una solución de NH₄Cl saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CLAR de fase inversa para dar el compuesto 12d como un aceite.

Hexametildisilazida de sodio (1.0M en THF, 2.07 ml, 2.07 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de fosfonoacetato de trimetilo (0.33 ml, 2.07 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y una solución del compuesto 12d (0.18 g, 0.52 mmoles) en THF (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales, se enfrió, se diluyó con Et₂O (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CLAR de fase inversa para dar el compuesto 12e. Una solución del compuesto 12e (0.5 g, 1.24 mmoles) en MeOH (20 ml) se hidrogenó a 2.812 kg/cm² de H₂ en presencia de 10% de paladio sobre carbón

257
261

(0.2 g) durante 16 horas. El catalizador se removió por filtración sobre celite. El filtrado se concentró bajo vacío para dar el compuesto 12f como un aceite. El compuesto 12f se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. TFA (5 ml) se añadió a una solución del compuesto 12f (0.37 g, 0.91 mmoles) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante CLAR de fase inversa para dar el compuesto 12 g como un aceite.

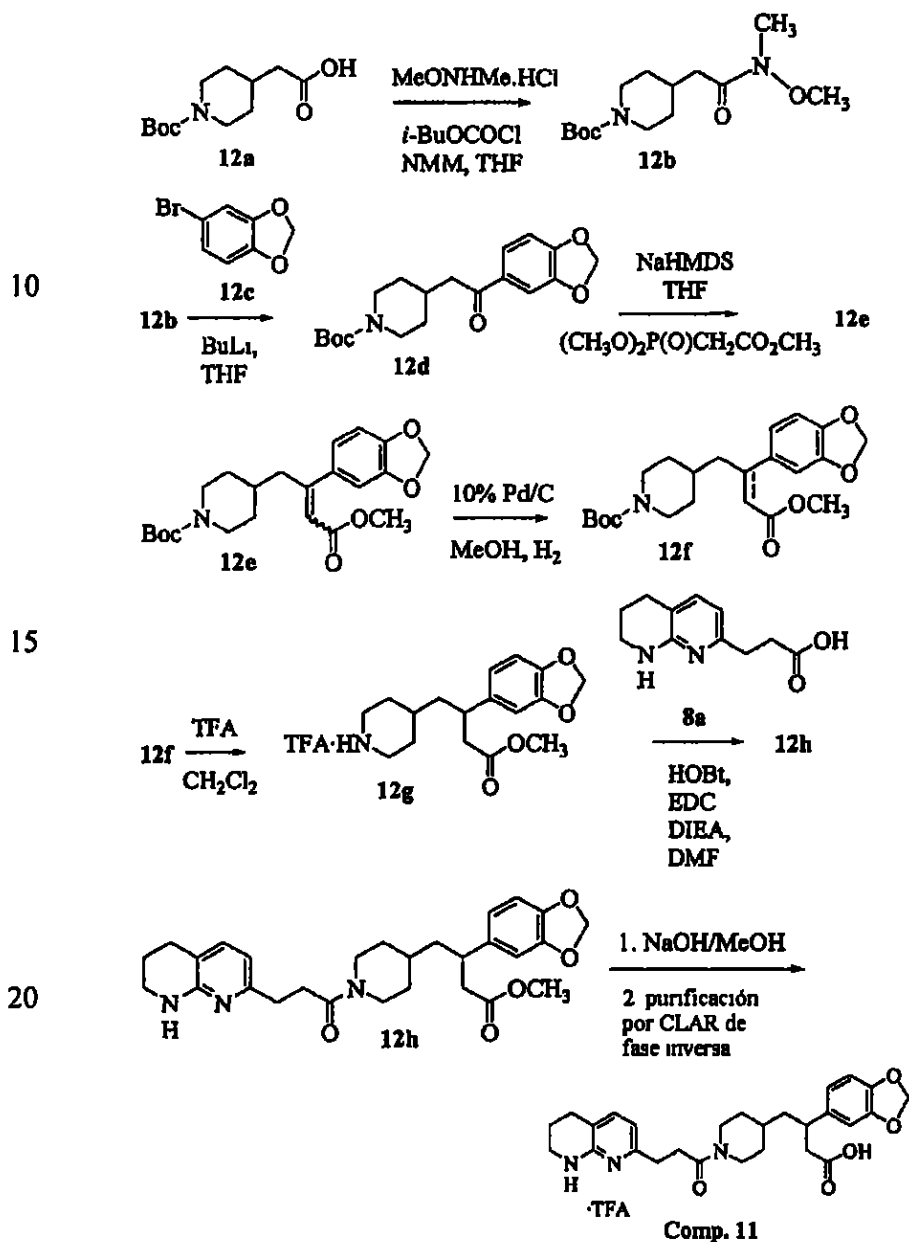
A una solución del compuesto 8a (0.28 g, 1.15 mmoles) en DMF (40 ml), 1-HOBt (0.135 g, 1.0 mmoles), EDC (0.192 g, 1.0 mmoles) y DIEA (0.35 ml, 2 mmoles) se añadieron bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Una solución del compuesto 12g (0.28 g, 0.067 mmoles) y DIEA (0.35 ml, 2 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió a la mezcla que contenía el compuesto 8a. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml), seguido por DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El compuesto crudo resultante 12h se usó como tal en la siguiente reacción. El compuesto crudo 12h se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió NaOH 3N acuoso (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se neutralizó con HCl 2N. Después de que el solvente se evaporó, el residuo se purificó mediante CLAR de fase inversa para dar el compuesto 11.

EM (ES+) m/z 480 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -RMN del compuesto 11. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.09 (m,

258

2H.), 1.30 (m, 1H), 1.4-1.7 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.7-3.1 (m, 7H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.99 (dd, $J = 5.3$ Hz, 14.3 Hz, 2H), 4.49 (dd, $J = 5.3$ Hz, 14.3 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.82 (s, 2H), 15.0 (s, 1H).



259
262

Usando el procedimiento del ejemplo 12 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a

5	Comp.	Nombre	EM (m/z)
	26	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	494
	27	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoi]-4-piperidinbutanoico	509
	28	Acido 6-metoxi-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-piridinpropanoico	467
10	29	Acido β-[[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	501
	30	Acido β-(3-fluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	454
	31	Acido β-(3-fluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	468
	32	Acido β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	487
	33	Acido β-(4-fluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	454
15	34	Acido β-(4-fluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	468
	35	Acido 2-metil-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidinpropanoico	452
	36	Acido β-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	478
	37	Acido β-(3,5-difluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	472
20	38	Acido β-(3,5-difluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	486
	39	Acido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-β-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinbutanoico	504

260 264

40	Acido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-β-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piperidinbutanoico	520
41	Acido β-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	530
42	Acido β-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	484
5	43 Acido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-β-(4-fenoxifenil)-4-piperidinbutanoico	528
	44 Acido β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-4-isoquinolinpropanoico	487
	45 Acido β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-piridinpropanoico	437
10	46 Acido β-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	478
	47 Acido 2,4-dimetoxi-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidinpropanoico	498
	48 Acido 2-metoxi-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidinpropanoico	468

15 EJEMPLO 13

Acido β-[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico (Comp. 12)

Una suspensión de hidruro de litio-aluminio (3.11 g, 0.082 mol) en Et₂O (250 ml) se enfrió a -55°C bajo argón. Una solución del compuesto 3b (18.5 g, 0.068 mol) en Et₂O (75 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 15 minutos de tal manera que la temperatura no excediera -50°C. Se removió el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó hasta 5°C, se enfrió

nuevamente a -35°C y se añadió celite (50 g). La mezcla se extinguió lentamente con solución de bisulfato (15.30 g en 43 ml de H_2O) mientras la temperatura se mantuvo a -30°C . La mezcla resultante se calentó a 0°C , se filtró sobre celite y el residuo sólido en el filtro se lavó con EtOAc (750 ml) y

5 H_2O (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 0.5N (100 ml), NaHCO_3 saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por destilación de Kugelrohr ($120\text{-}140^{\circ}\text{C}$ a 1.5-2 mm Hg) para dar el compuesto 13a como un aceite

10 incoloro.

Una mezcla de 3-bromoquinolina (10.40 g, 0.05 moles), trimetilsililacetileno (8.48 ml, 0.06 mol), yoduro cuproso (0.5 g) y *trans*-diclorobis(trifenilfosfin)paladio (1 g) y TEA (15 ml) se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 1 hora. Se añadió H_2O (150 ml), seguido por Et_2O

15 (300 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyente: 100% de DCM) para dar 3-(trimetilsililetinil)quinolina como un aceite café. 3-(Trimetilsililetinil)quinolina se disolvió en MeOH anhidro (100 ml) y se

20 añadió K_2CO_3 (0.69 g, 5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió DCM (250 ml). La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto 13b como un sólido blanquecino.

Butil-litio (2.5 M en hexano, 9.44 ml, 23.6 mmoles) se añadió gota a gota a una solución del compuesto 13b (3.62 g, 23.6 mmoles) en THF (150 ml) bajo argón, de tal manera que la temperatura no excediera -60°C, después la mezcla se enfrió a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos y una solución del compuesto 13a en THF (40 ml) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre -60 y -70°C. Después de agitación a -70°C durante 30 minutos, la mezcla se calentó a 0°C durante un periodo de 20 min y se añadió H₂O (1 ml). La mezcla resultante se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gradiente de eluyente DCM/MeOH: 100:0 a 95:5) para dar el compuesto 13c como un aceite. Una mezcla del compuesto 13c (6.05 g) en piridina (100 ml) se hidrogenó en presencia de catalizador de Lindlar (1 g) a 0.0703 kg/cm² de hidrógeno durante 7 horas. El catalizador se removió por filtración sobre celite y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gradiente de eluyente hexano/EtOAc: 9:1 a 1:1) para dar el compuesto 13d como un sólido.

Una solución de 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (1.24 ml, 11.53 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos a una solución del compuesto 13d (4.25 g, 11.53 mmoles) y TEA (1.81 ml, 13 mmoles) en DCM (80 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron solución de NH₄Cl acuosa (50 ml) y DCM (150 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y

se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gradiente de eluyente: hexano/EtOAc: 4:1 a 1:1) para dar el compuesto 13e como un aceite.

Una solución del compuesto 13e (4.45 g, 9.5 mmoles) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a un matraz que contenía hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.57 g, 14.25 mmoles, se lavó tres veces con hexano (3 x 25 ml)) a 60°C bajo argón. La mezcla se calentó a 60°C durante 15 minutos. Clorotrimetilsilano (2.41 g, 19 mmoles) se añadió por medio de jeringa y la mezcla se calentó durante 4 horas a 60°C. Se añadió H₂O (0.5 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió DCM (250 ml) y la mezcla se secó (Na₂SO₄). Después de filtración y evaporación, el residuo se calentó a 130°C durante 2 horas bajo vacío. La purificación por cromatografía en columna instantánea (eluyente: 1% de MeOH en DCM) dio el compuesto 13f como un aceite amarillo.

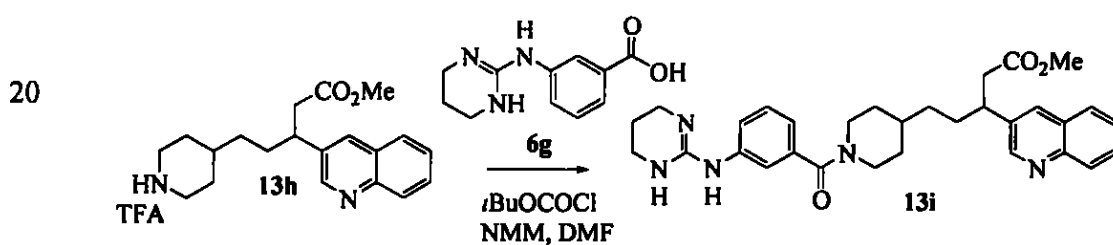
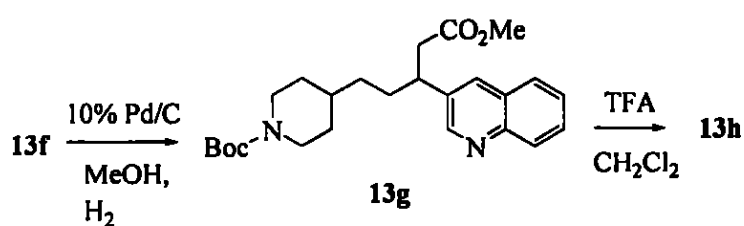
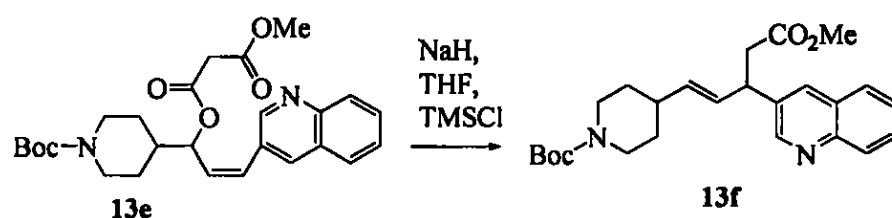
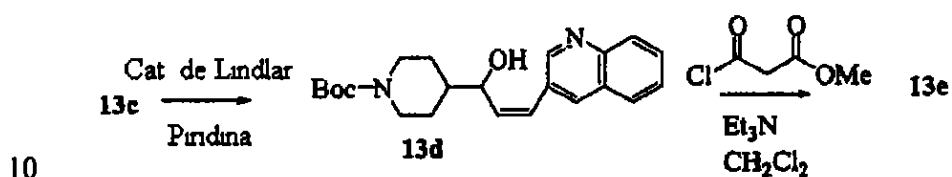
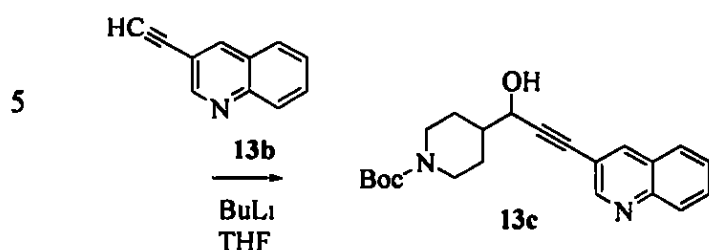
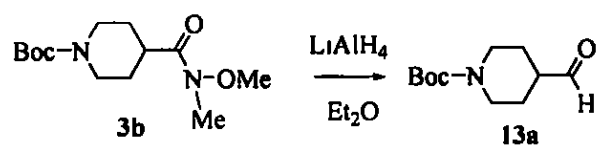
Una solución del compuesto 13f (0.375 g, 0.88 mmoles) en MeOH (50 ml) se hidrogenó en presencia de 10% de paladio sobre carbón (120 mg) a 0.0703 kg/cm² de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se removió por filtración sobre celite y el solvente se evaporó para dar un compuesto crudo 13g, que se usó como tal para la siguiente reacción. Se añadió TFA (10 ml) a una solución del compuesto 13g (0.35 g, 0.82 mmoles) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró bajo vacío para dar el compuesto crudo 13h, que se usó como tal para la siguiente reacción.

Cloroformiato de isobutilo (0.118 ml, 0.90 mmoles) se añadió a una solución del compuesto 6g (230 mg, 0.90 mmoles) y NMM (0.385 ml, 3.5 mmoles) en DMF (8 ml) bajo argón a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y una solución del compuesto 13h (0.455 g, 0.82 mmoles) en DMF (7 ml) se añadió gota a gota. Después de que la adición se completó, se removió el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió H₂O (0.5 ml) y la mezcla se concentró bajo alto vacío a 80°C. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa para dar el compuesto 13i como un polvo blanco.

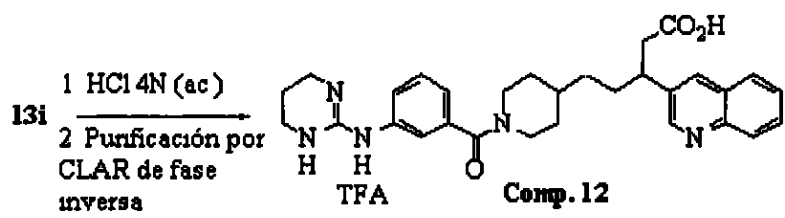
NaOH 1N acuoso (10 ml) se añadió a una solución del compuesto 13i (0.15 g, 0.2 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 1N (10 ml). La purificación por CLAR de fase inversa dio el compuesto 12 como un polvo blanco después de liofilización.

EM (ES+) m/z 514 (M+H⁺)

¹H-RMN del compuesto 12. ¹HRMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 0.97-1.86 (m, 18H), 2.66 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).



270
266



5 Usando el procedimiento del ejemplo 13 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a:

	Comp.	Nombre	EM (m/z)
10	49	Acido β-[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	530
	50	Acido β-[2-[1-[3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	513
	51	Acido β-[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	501
15	52	Acido β-[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	507
	53	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinil)amino]benzoil]-4-piperidinpentanoico	506
	54	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinpentanoico	523
20	55	Acido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetil]-4-piperidinpentanoico	480

EJEMPLO 14**Acido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-β-fenil-4-piperidinbutanoico (Comp. 13)**

5 Dicarbonato de di-*tert*-butilo (41.25g, 189 mmoles) se añadió en una porción a una solución de 4-(2-hidroxietil)piperidina, compuesto 14a (24 42g, 189 mmoles) en DMF (200 ml) a 0°C. Después de 1 hora, se removió el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con Et₂O (200
10 ml) y H₂O (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl saturado (200 ml) y salmuera (200 ml) y se secó (MgSO₄). Después de filtración y evaporación, el compuesto 14b se obtuvo como un aceite transparente y se usó como tal sin purificación adicional.

Una solución de DMSO (14 g, 179 mmoles) en DCM (80 ml) se
15 añadió gota a gota durante un periodo de 1.5 horas a una solución 2M de cloruro de oxalilo (62.8 ml, 125.6 mmoles) en DCM seco (200 ml) a -78°C, de tal manera que la temperatura no excediera -60°C. Una solución del compuesto 14a en DCM (30 ml) se añadió gota a gota a -78°C durante un periodo de 50 minutos. Después de agitarse 30 minutos a -78°C, se removió
20 el baño de enfriamiento y la temperatura de la mezcla de reacción se dejó elevar a -30°C durante un periodo de 30 minutos. Se añadió TEA (25.41 g, 251 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado sólido que se había formado se removió

por filtración y el filtrado se lavó con HCl 0.3N (2 x 100 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gradiente de eluyente hexano/EtOAc 100/0 a 70/30) para dar el compuesto 14c

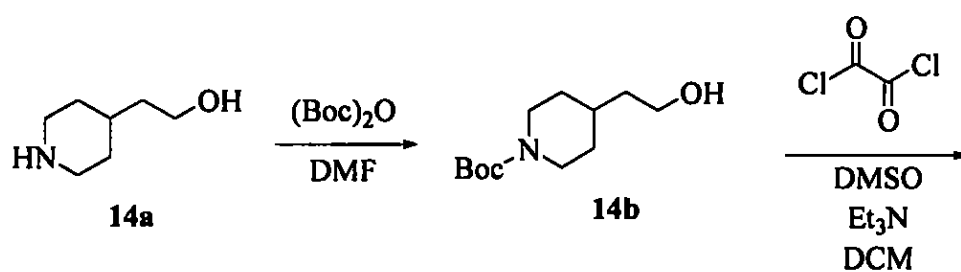
- 5 Una solución 1M de LiHMDS (73 ml, 73 mmoles) se añadió por medio de jeringa a una solución de fosfonoacetato de trimetilo (13.29g, 73 mmoles) en THF (200 ml) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó después durante 20 minutos a -78°C y una solución del compuesto 14c (8.3 g, 36.5 mmoles) en THF (50 ml) se añadió durante un periodo de 30 minutos.
- 10 Después de agitación durante 15 minutos a -78°C , se removió el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución de NH_4Cl saturada (40 ml). Et_2O (200 ml) se añadió, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (140 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de
- 15 filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gradiente de eluyente hexano/EtOAc 100/0 a 85/15), dando una mezcla de isómeros *E*- y *Z*- del compuesto 14d.

- El compuesto 14d, ácido fenilborónico (1.55 g, 12.32 mmoles), $[\text{RhCl}(\text{Cod})]_2$ (0.1 g, 0.227 mmoles) y Cod (0.557 g, 5.15 mmoles) se
- 20 combinaron en H_2O (15 ml) y se calentaron a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Ácido fenilborónico (1.0 g, 8.2 mmoles) se añadió nuevamente y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, Et_2O

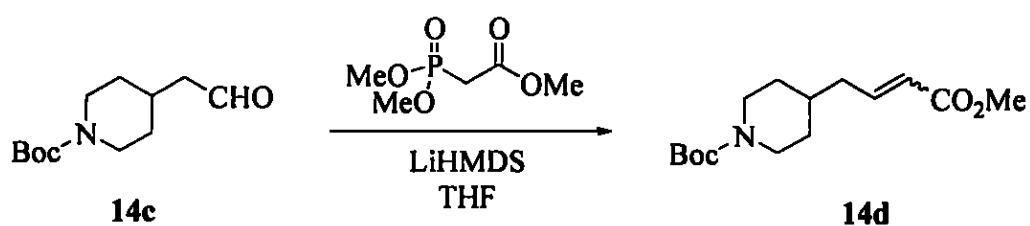
(100 ml) se añadió y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con Et₂O (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea, dando el compuesto 14e

- 5 TFA (6 ml) se añadió a una solución del compuesto 14e (1.48 g, 4.09 mmoles) en DCM (14 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se concentró bajo vacío y se purificó mediante CLAR de fase inversa para dar el compuesto 14f como una sal de trifluoroacetato

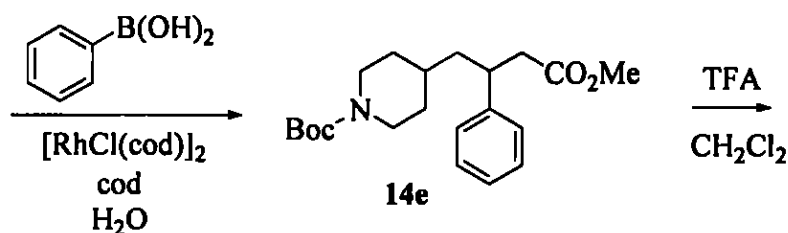
- HOBt (0.333 g, 2.46 mmoles), EDC (0.47 g, 2.46 mmoles) y
10 NMM (0.68 g, 5.28 mmoles) se añadieron a una solución del compuesto 8a (0.64 g, 2.64 mmoles) en DMF (30 ml) bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió una solución del compuesto 14f (0.66 g, 1.76 mmoles) y NMM (0.68 g, 5.28 mmoles) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura
15 ambiente. Se añadió agua (2 ml), seguido por DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto crudo resultante 14g se usó como tal en la siguiente reacción. A una solución del compuesto 14g en dioxano (2 ml) y H₂O (1 ml) se añadió NaOH (0.78 g, 19.5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se neutralizó con
20 HCl 2N. Después de que el solvente se evaporó, el residuo se purificó por CLAR de fase inversa para dar el compuesto 13 después de liofilización



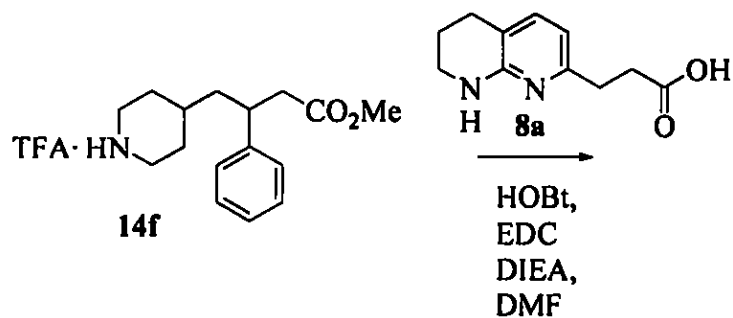
5



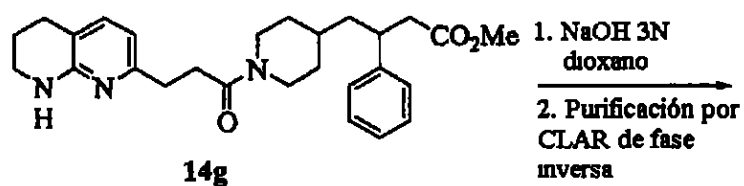
10

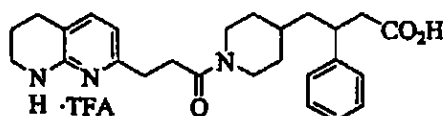


15



20





Comp. 13

Usando el procedimiento del ejemplo 14 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a:

Comp.	Nombre	EM (m/z)
56	Acido β -(2-naftalenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	486

10

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

EJEMPLO 15

Isómeros 1, 2, 3, y 4 de ácido 1,2,3,4-tetrahidro- β -[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico
(Comp. 19-1, 19-2, 19-3, 19-4)

A una solución agitada de la amida de Weinreb 12b (3 00 g, 10.48 mmoles) y 3-bromoquinolina, compuesto 15a (10.9 g, 52 38 mmoles) en THF (120 ml) se añadieron gota a gota *n*-BuLi (solución 2.5 M en hexano, 21 0 ml, 52 38 mmoles) durante un periodo de 20 minutos a -78°C. La mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -74°C durante la adición. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C, y después se removió

272

el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió por la adición de NH_4Cl saturado en agua (50 ml), y éste se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (30% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto de cetona 15b como una espuma color ámbar.

EM (ES+) m/z 355.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.78 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 7.64 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.70 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H)

A una solución de THF (166 ml) de fosfonoacetato de trimetilo (11.65 ml, 80.58 mmoles) se añadió gota a gota NaHMDS (1.0M en THF, 67.2 ml, 67.15 mmoles) durante un periodo de 10 minutos a -78°C . La mezcla resultante parcialmente solidificada se agitó a -50°C durante 20 minutos. A la mezcla solidificada pegajosa resultante, se añadió una solución de THF (119 ml) de la cetona, compuesto 15b (4.76 g, 13.43 mmoles) a -50°C durante un periodo de 5 minutos. Después de la adición, el baño de enfriamiento se cambió a un baño de agua y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se puso a reflujo después durante 2.5 horas. La reacción se monitoreó por CLAR. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (50 ml $\times$ 2), y salmuera (50

277
273

ml) La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (100 g, 6.5×5 cm, 20% a 30% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto de olefina 15c como un jarabe rojo-ámbar, mezcla de isómeros E,Z.

5 EM (ES+) m/z 411.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Una solución de MeOH (150 ml) del compuesto de olefina 15c (2.76 g, 6.72 mmoles) se añadió a 10% de Pd/C (5.52 g como tal, 50% humedecido con agua). La solución se desgasificó bajo vacío/ N_2 y después se presurizó a una presión de 4.218 kg/cm^2 de H_2 . La reacción se agitó a
10 temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (70 g, columna 3×25 cm, eluyendo con 30% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto de hidroquinolina 15d como una goma amarillo clara) y el compuesto 15e como un producto menor.

15 Alternativamente, se puede usar tolueno como el solvente. Una solución del compuesto 15c (17.14 g, mmoles), se combinó con 10% de Pd/C (8.6 g) en tolueno (210 ml) con TEA (2.1 ml). La mezcla de reacción se agitó en un aparato de Parr a 50°C y 3.515 kg/cm^2 durante aproximadamente 28 horas. Esta se detuvo cuando el hidrógeno recogido se hizo más lento.
20 Después de cromatografía, el compuesto 15d se aisló.

EM (ES+) m/z 417.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.0-1.6 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.0-2.7 (m, 8H), 3.00 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 4.11 (m, 2H),

276
274

6.49 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.62 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (m, 2H).

Los enantiómeros individuales del compuesto 19 se prepararon separando los isómeros de 15d y llevándolos a los compuestos de producto finales 19-1, 19-2, 19-3, y 19-4, por el mismo método por el que el compuesto 5a se convirtió al compuesto 5 en el ejemplo 5, pero usando el compuesto de tetrahidronaftindina 8a en lugar de 4a

Los cuatro isómeros del compuesto 15d se separaron por cromatografía quiral secuencial. El trabajo de CLAR preparativa activada por UV se logró usando una columna de compresión axial dinámica LC50 tipo Prochrom, que se llenó con 500 gramos de fase estacionaria. Se utilizó una bomba de mezclado de baja presión por gradientes cuaternaria Prep LC 4000 (Waters), un detector UV K-2500 (KNAUER), un autoinyector 233 XL (Gilson), una bomba de jeringa 402 (Gilson), un recolector de fracciones 202 (Gilson), una válvula de recolector de fracciones rh.7030L (Gilson), y software de control Unipoint (Gilson). Los isómeros (numerados basados en orden de elusión: isómero 1 primera elusión) 15d-1 y 15d-2 se separaron de los isómeros 15d-3 y 15d-4 usando una columna Chiralpak® OD. Tris-(3,5-dimetilfenilcarbarnato) de celulosa que revestía un gel de sílice de 20 μm , 5 cm de ID; 41 cm de longitud; usando metanol como eluyente 100 % en volumen a 80 ml/min y una longitud de onda 220 nm. Esto dio por resultado 15d-1 y 15d-2 como una mezcla y 15d-3 y 15d-4 como una mezcla. Los isómeros 15d-1 y 15d-2 se separaron en una columna quiral. Chiralpak® AD: tris-(3,5-dimetilfenilcarbarnato) de amilosa que revestía un gel de sílice de 20

275
279

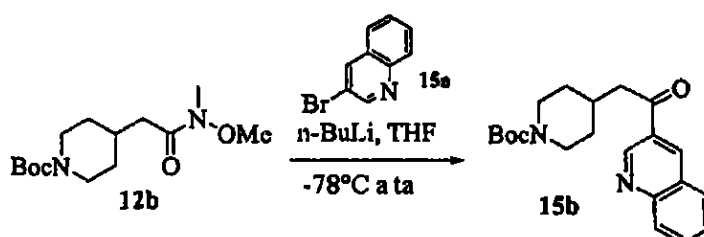
μm, 5 cm de DI, 41 cm de longitud, usando etanol como eluyente 100 % en volumen a 80 ml/min; longitud de onda de 220 nm. Esto dio por resultado dos isómeros puros 15d-1 y 15d-2, que fueron convertidos individualmente a 19-1 y 19-2, respectivamente, por los métodos descritos en el ejemplo 5 con los reactivos apropiados y materiales de partida.

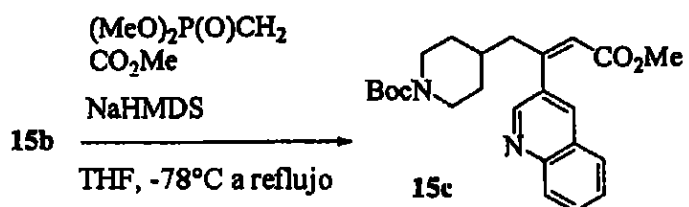
Los isómeros 15d-3 y 15d-4 se separaron en una columna quiral Chiralpak® AD, tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa que revestía 20 μm de gel de sílice, 500 gr; 5 cm de DI, 41 cm de longitud y como eluyente usando etanol. 100 % en volumen a 80 ml/min; longitud de onda 220 nm. Esto dio por resultado dos isómeros puros 15d-3 y 15d-4, que fueron convertidos individualmente a 19-3 y 19-4, respectivamente, por los métodos descritos en el ejemplo 5 con los reactivos apropiados y materiales de partida

Compuestos 19-1, 19-2, 19-3, 19-4. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.86-2.95 (m, 24H), 3.22 (br d, 1H), 3.41 (br s, 2H), 3.82 (br d, 1H), 4.37 (br d, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H)

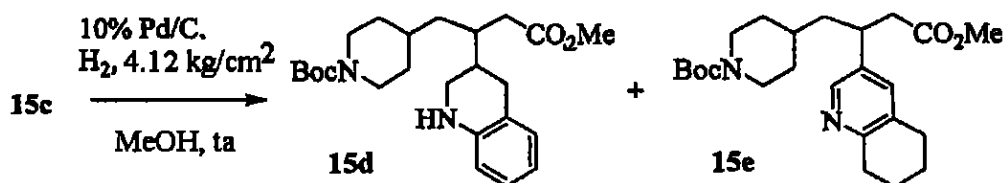
Compuesto No	Rotación óptica de 15d (en MeOH)	No de compuesto	Rotación óptica de 19 (en MeOH)
15d-1	+30°	19-1	+15.85°
15d-2	+62.03°	19-2	+24.15°
15d-3	-64.57°	19-3	-24.78°
15d-4	-30.99°	19-4	-14.57°

20

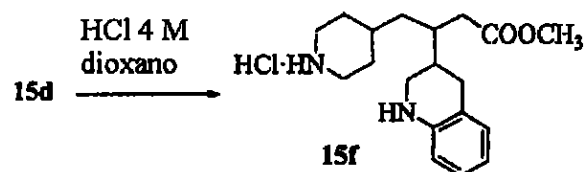




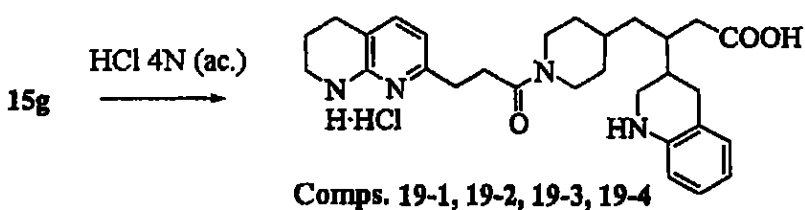
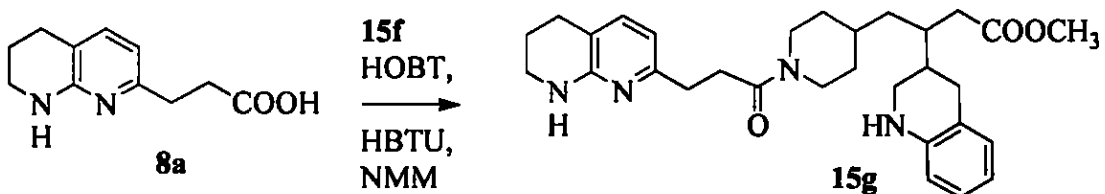
5



10



15



20

Usando los procedimientos del ejemplo 19 y los solventes apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros isómeros individuales de los compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a:

277 261

Comp.	Nombre	EM (m/z)	
5-1, 5-2, 5-3, 5-4	Acido 1,2,3,4-tetrahidro-β-[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico	491	
58a	Acido 5,6,7,8-tetrahidro-β-[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico	491	
5	58b	Acido 5,6,7,8-tetrahidro-β-[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico	491

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10	No de compuesto	Rotación óptica de 5a (en MeOH)	No de compuesto	Rotación óptica de 5 (en MeOH)
	5a-3	-62°	5-3	-26.41°
	5a-4	-46°	5-4	-19.57°

EJEMPLO 16

15 Acido N-metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico (Comp. 67)

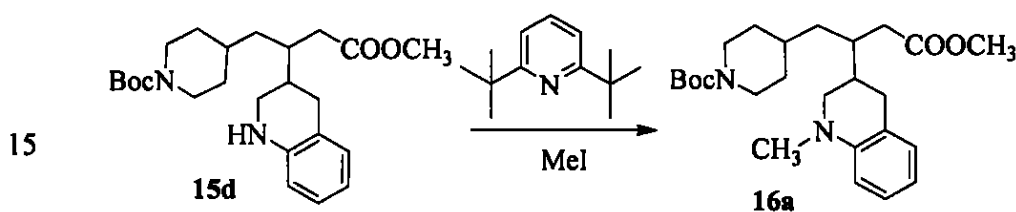
20 El compuesto 67 se preparó por el mismo método usado para convertir el compuesto 15d al compuesto 19 como se describe en el ejemplo 15, excepto que en este caso el compuesto intermediario 15d se alquiló antes del paso de desprotección de Boc. El compuesto de producto alquilado 16a se convirtió al compuesto 67 de la misma manera que el compuesto 15d se convirtió al compuesto 19. El compuesto 15d (280 mg, 0.67 mmoles) se disolvió en DMF anhidro (10 ml) y se trató con 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0.181

ml, 0.81 mmoles) y yodometano (0.050 ml, 0.81 mmoles) y se dejó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción pura se evaporó y después se purificó por cromatografía instantánea (20% de EtOAc en hexano, pocas gotas de trietilamina) para dar 16a (90 mg, 31%) como un sólido vítreo

EM (ES+) m/z 431 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.0-1.7 (m, 7H), 1.45 (s, 9H), 2.0-2.7 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 6.4-6.6 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8 Hz, 1H).

Comp.	Nombre	EM (m/z)
67	Acido <i>N</i> -metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	505



EJEMPLO 17

Ester ter-butilico de ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico (Comp. 70)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3d al compuesto 3e, el compuesto 14d se convirtió al

compuesto 17a.

EM (ES+) m/z 286 (M+H⁺)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para
convertir el compuesto 3e al compuesto 3f, el compuesto 17a se convirtió al
5 compuesto 17b.

EM (ES+) m/z 186 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 14 para
convertir el compuesto 14f al compuesto 14g, el compuesto 17b se hizo
reaccionar con el compuesto 8a para dar el compuesto 17c.

10 EM (ES+) m/z 374.2 (M+H⁺).

NaOH 3N (3.21 ml, 9.63 mmoles) se añadió a una
solución del compuesto 17c (1.8g, 4.82 mmoles) en MeOH (9 ml) La mezcla
resultante se agitó durante 4 5 horas a temperatura ambiente. HCl 2N (4.82
ml, 9 64 mmoles) se añadió, y la mezcla se concentró bajo presión reducida
15 DCM se añadió al residuo, y el sólido se removió por filtración. El filtrado se
evaporó para dar el compuesto 17d.

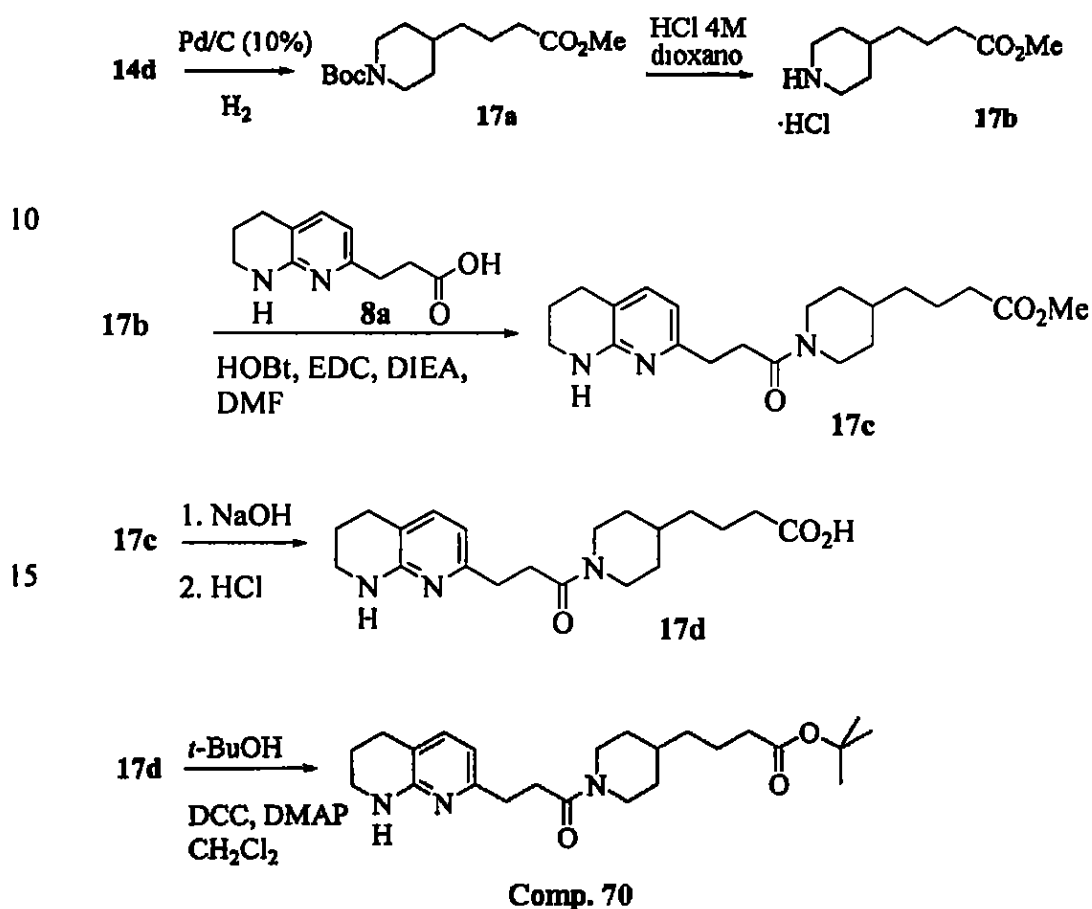
EM (ES+) m/z 360.3 (M+H⁺).

t-Butanol (0.476 ml, 4.98 mmoles), 1,3-diciclohexilcarbodiimida
(1M en DCM; 1 ml, 1 mmoles), y DMAP (1M en DCM; 0.11 ml, 0.11 mmoles)
20 se añadieron a una solución del compuesto 17d (0.3 g, 0.83 mmoles) en DCM
(2 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura
ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se
purificó por CLAR de fase inversa (10-90% de MeCN/agua, 0.1% de TFA)

para dar el compuesto 70.

EM (ES+) m/z 388.4 (M+H⁺).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.98-1.86 (m, 9H), 1.42 (s, 9H),
1.93 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.68-3.10 (m,
5 7H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.3 Hz,
1H), 6.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H).



Usando el procedimiento del ejemplo 17 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo,

pero sin limitarse a:

Comp.	Nombre	EM (m/z)
68	Ester etílico de ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico	388.4
69	Ester isopropílico de ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico	402.3
71	Ester octílico de ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico	472.5
72	Ester isobutílico de ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico	416.4
73	Ester metílico de ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico	374.2

EJEMPLO 18

10 Ester 2,2-dimetil-propioniloximetílico de ácido 4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico (Comp. 74)

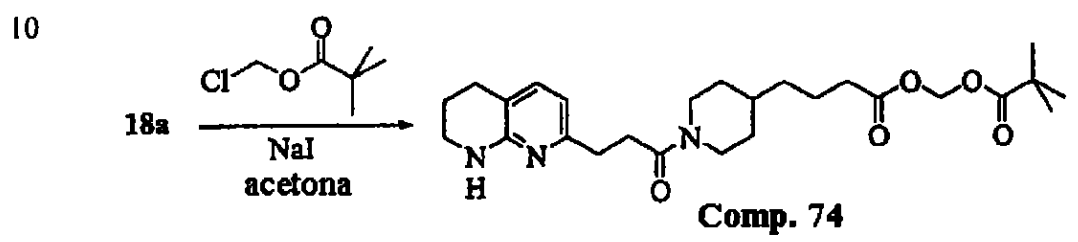
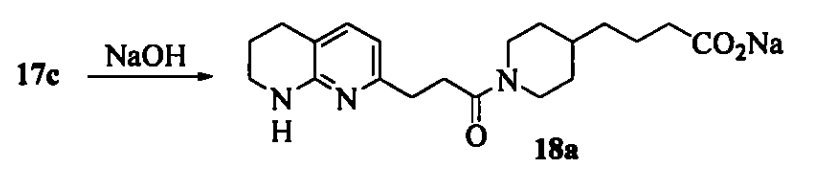
15 Se añadió NaOH 3N (3.21 ml, 9.63 mmoles) a una solución del compuesto 17c (1.8 g, 4.82 mmoles) en MeOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar 18a

EM (ES+) m/z 360.3 (M+H⁺)

20 Pivalato de clorometilo (0.21 ml, 1.46 mmoles) y NaI acuoso al 25% (0.13 ml) se añadieron a una suspensión del compuesto 18a (0.5g, 1.3 mmoles) en acetona (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por CLAR de fase inversa (10-90% de MeCN/agua, 0.1% de TFA) para dar el compuesto 74.

EM (ES+) m/z 474.3 (M+H⁺).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.05 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 3H), 3.51 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H)



15 **EJEMPLO 19**
Acido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico (Comp. 36a)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir
20 el compuesto 12b al compuesto 12d, el compuesto 12b se convirtió al
compuesto 19b sobre reacción con *n*-BuLi y 6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano
19a (el compuesto 19a se obtuvo en tres pasos a partir de 1,4-dibromo-2-
fluorobenceno como se describe en Organic Letters (2001), 3(21), 3357-

3360)

EM (ES+) m/z 368.4 (M+Na⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12d al compuesto 12e, el compuesto 19b se convirtió al
5 compuesto 19c.

EM (ES+) m/z 424.4 (M+Na⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12e al compuesto 12f, el compuesto 19c se convirtió al compuesto 19d.

10 EM (ES+) m/z 426.5 (M+Na⁺).

El compuesto racémico 19d se separó en los dos compuestos enantioméricamente puros 19e y 19f en una columna quiral usando metanol como eluyente (fase estacionaria Chiralpak AD 20 μm (Daicel); eluyente. metanol, diámetro de columna: 50 mm; detector: celda superpreparativa
15 Knauer de 0.5 mm; longitud de onda 225 nm)

Compuesto 19f (segundo isómero de elusión). $[\alpha]^{20}_D -24.3$ (c 0.717, MeOH)

Compuesto 19e (primer isómero de elusión) $[\alpha]^{20}_D +24.8$ (c 0.775, MeOH)

20 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12f al compuesto 12g, el compuesto 19f se convirtió al compuesto 19g

EM (ES+) m/z 304.4 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12g al compuesto 12h, el compuesto 19g se convirtió al compuesto 19h.

EM (ES+) m/z 492 (M+H⁺).

5 El compuesto crudo 19h se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió NaOH 3N acuoso (6 ml) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se neutralizó con HCl 2N Después de que el solvente se evaporó, el residuo se purificó mediante CLAR de fase inversa para dar el compuesto 36a.

10 EM (ES+) m/z 478 8 (M+H⁺).

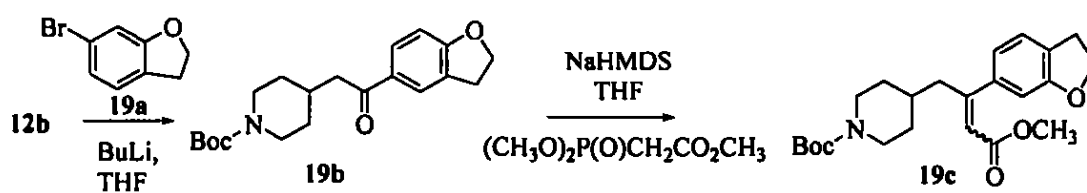
¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.09 (1.07 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.40-1.86 (m, 3H), 1.73-2.0 (m, 3H), 2.42 (t, J = 12.5 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67-3.24 (m, 10H), 3.5 (br s, 2H), 3.93 (dd, J = 19.8 Hz, J = 16.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 16.2 Hz, J = 14.7 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H)

Análisis calculado para C₂₈H₃₅N₃O₄·1.05 HCl·0.6 H₂O. C, 63.86; H, 7.13; N, 7.98; Cl, 7.07, H₂O, 2.06.

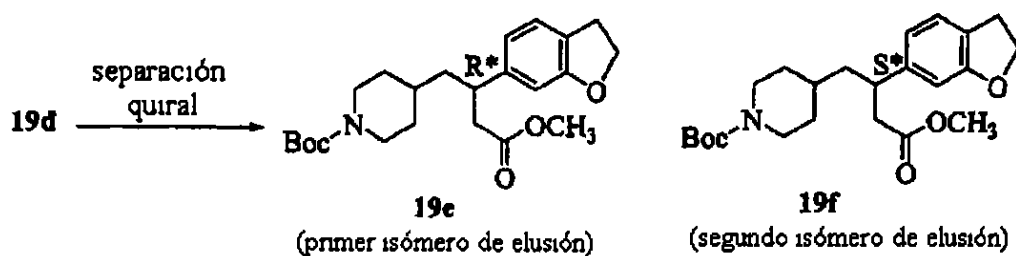
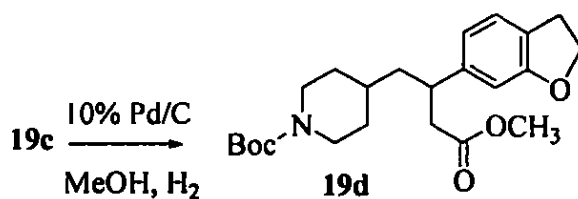
Encontrado: C, 63.67; H, 7.32; N, 8.12; Cl, 6.94; H₂O, 1.91

20 [α]_D²⁰ -31.1 (c 0.675, MeOH)

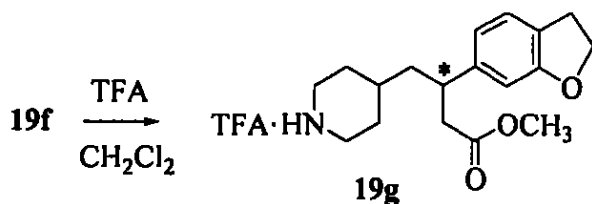
El enantiómero 36b se obtuvo a partir del enantiómero del compuesto de rápido movimiento 19e usando procedimientos descritos para convertir 19f al compuesto 36a.



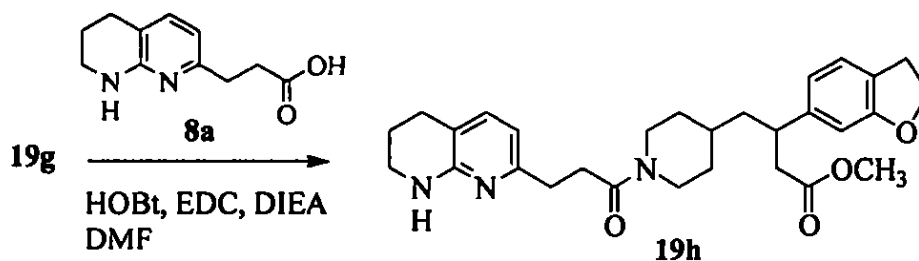
5



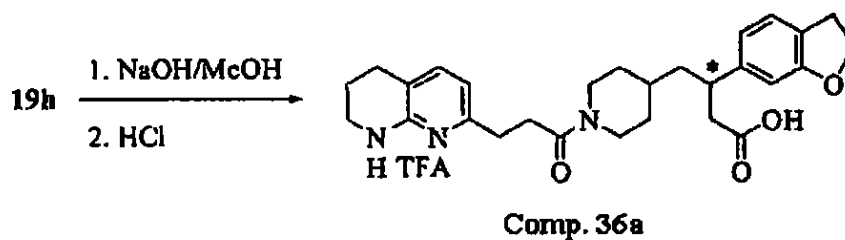
10



15



20



EJEMPLO 20**Acido 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico (Comp. 76)**

5 A una solución de bromo-metoxifenol, compuesto 20a (10 g, 49 2 mmoles) y *N,N*-dietil-*N*-diisopropilamina (0 7g, 54 2 mmoles) en DCM seco (100 ml) se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (9 03 g, 54 2 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se añadieron agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre
10 Na_2SO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente hexano:EtOAc; 9:1) para dar el compuesto 20b.

EM (ES+) m/z 396/398 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir
15 el compuesto 12b al compuesto 12d, el compuesto 12b se convirtió al compuesto 20c

EM (ES+) m/z 502.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir
el compuesto 12d al compuesto 12e, el compuesto 20c se convirtió al
20 compuesto 20d.

EM (ES+) m/z 558 2 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir
el compuesto 12e al compuesto 12f, el compuesto 20d se convirtió al

compuesto 20e

EM (ES+) m/z 408 3 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12f al compuesto 12g, el compuesto 20e se convirtió al
5 compuesto 20f.

EM (ES+) m/z 308 1 (M+H⁺)

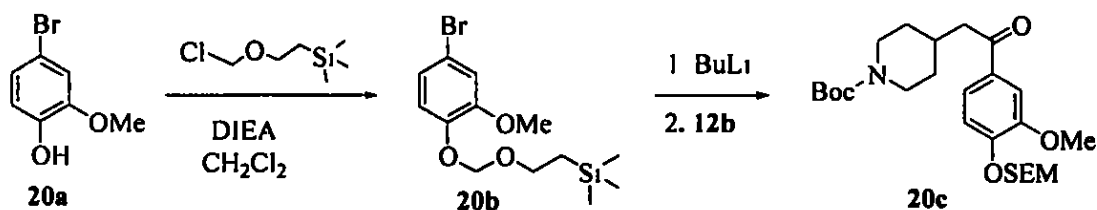
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12g al compuesto 12h, el compuesto 20f se convirtió al
compuesto 20g.

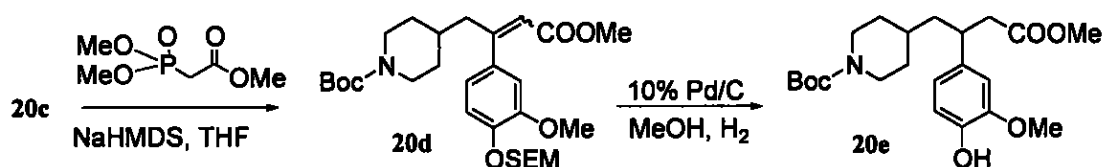
10 EM (ES+) m/z 496.8 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12h al compuesto 11, el compuesto 20g se convirtió al
compuesto 76.

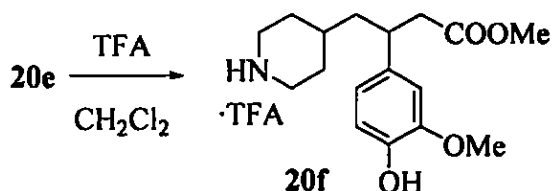
EM (ES+) m/z 482 4 (M+H⁺)

15 ¹HRMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.93 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1 5 (m, 3H), 1.8 (m, 3H), 2.47 (m, 6H), 2.72 (m, 3H), 2.83 (d, J = 7 3 Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3 40 (br s, 2H), 3 74 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 14 7 Hz, J = 14.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 14.7 Hz, J = 14.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 d, J = 8.1 Hz, 1H), 6 77 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 7 2 Hz, 1H),
20 8 04 (br s, 1H).

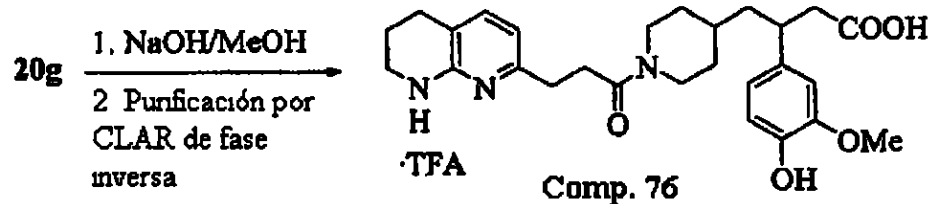
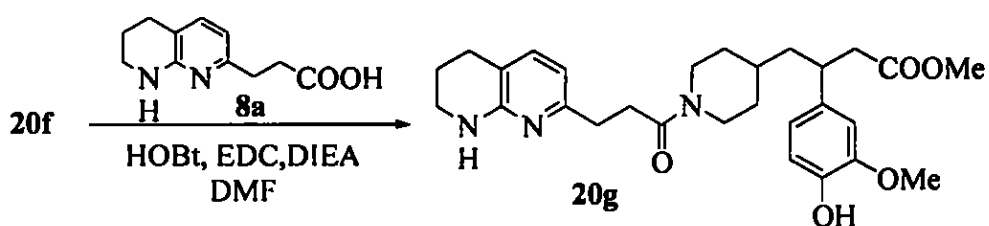




5



10



15

Los derivados en los cuales el sustituyente hidroxilo del compuesto 76 es alquilado o acilado se puede hacer usando métodos generales, materiales de partida, y reactivos conocidos por un experto en la técnica

EJEMPLO 21**Acido 3-(3-metilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico (Comp. 79)**

5 Una solución de 3-bromoanilina, compuesto 21a (2 ml, 18.4 mmoles), dicarbonato de di-tert-butilo (4.05 g, 18.6 mmoles) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas bajo N₂. La mezcla se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con solución NaHCO₃ saturada y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se
10 filtró, y se evaporó, para dar el compuesto 21b.

EM (ES+) m/z 256.8/258.8 (M-CH₃)

 Hidruro de sodio (60% en aceite; 0.78 g, 19.5 mmoles) se añadió en pequeñas porciones a una solución del compuesto 21b (4.18 g, 15.4 mmoles) y yoduro de metilo (1.21 ml, 19.5 mmoles) en DMF (50 ml) a 0°C. La
15 mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vació en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 21c.

EM (ES+) m/z 270.9/272.9 (M-CH₃)

20 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12b al compuesto 12d, el compuesto 21c se convirtió al compuesto 21d.

EM (ES+) m/z 455.0 (M+Na⁺)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12d al compuesto 12e, el compuesto 21d se convirtió al compuesto 21e.

EM (ES+) m/z 510.9 (M+Na⁺).

5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12e al compuesto 12f, el compuesto 21e se convirtió al compuesto 21f

EM (ES+) m/z 512.8 (M+Na⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir
10 el compuesto 12f al compuesto 12g, el compuesto 21f se convirtió al compuesto 21g.

EM (ES+) m/z 291.0 (M+H⁺)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para
convertir el compuesto 12g al compuesto 12h, el compuesto 21g se convirtió
15 al compuesto 21h.

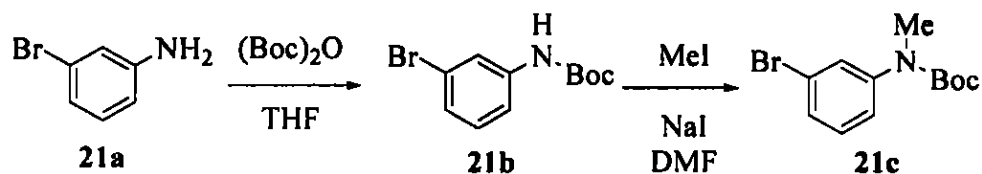
EM (ES+) m/z 479.0 (M+H⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para
convertir el compuesto 12h al compuesto 11, el compuesto 21h se convirtió al
compuesto 79.

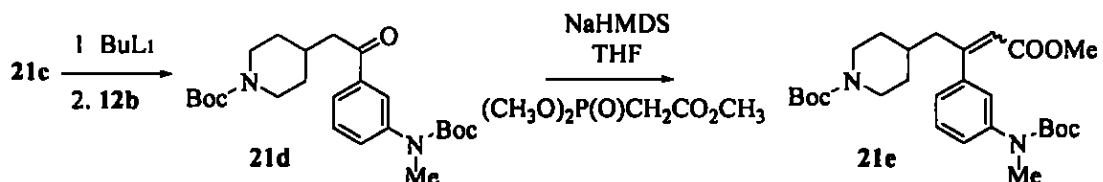
20 EM (ES+) m/z 465.0 (M+H⁺).

¹HRMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.99 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 1.4-
1.65 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.3-3.0 (m, 13H), 3.17 (m, 1H), 3.42
(m, 2H), 3.87 (dd, J = 17.7 Hz, J = 15.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 15.2 Hz, J =

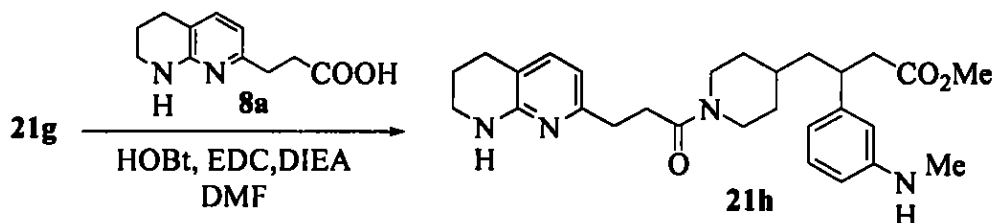
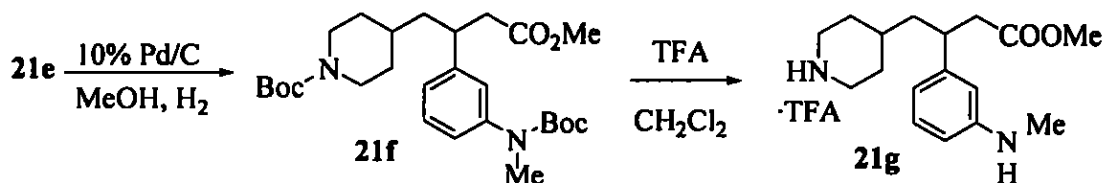
11.6 Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H)



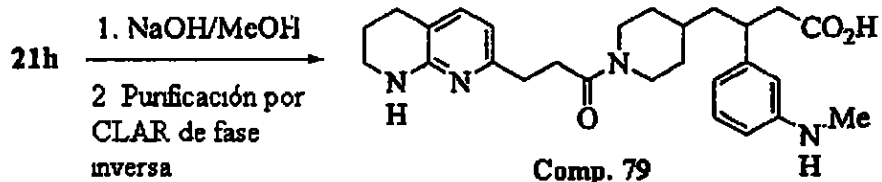
5



10



15



Usando el procedimiento del ejemplo 21 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica, otros compuestos de la presente invención se puede preparar incluyendo, pero sin limitarse a:

296
292

Comp.	Nombre	EM (m/z)
78	Acido 3-(3-etilamino-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico	479 0

EJEMPLO 22

5 **Acido 3-Naftalen-2-il-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-piperidin-4-il]-butírico (Comp. 56a)**

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 19 para convertir el compuesto 12b al compuesto 19b, el compuesto 12b se convirtió al
10 compuesto 22a sobre reacción con 2-bromonaftaleno.

EM (ES+) m/z 376 (M+Na⁺)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 19 para convertir el compuesto 19b al compuesto 19c, el compuesto 22a se convirtió al
compuesto 22b

15 EM (ES+) m/z 432.1 (M+Na⁺).

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 19 para convertir el compuesto 19c al compuesto 19d, el compuesto 22b se convirtió al
compuesto 22c

EM (ES+) m/z 434.1 (M+Na⁺)

20 El compuesto racémico 22c se separó en los dos compuestos enantioméricamente puros 22d y 22e en una columna quiral usando etanol como eluyente (fase estacionaria. Chiralpak AD 20 μm (Daicel), diámetro de columna 50 mm, detector celda superpreparativa Knauer de 0.5 mm, longitud

de onda: 225 nm).

22d (primer isómero de elusión) $[\alpha]^{20}_D +0.177$ (c 0.75, MeOH).

22e (segundo isómero de elusión): $[\alpha]^{20}_D -0.167$ (c 0.683, MeOH).

5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 19 para convertir el compuesto 19f al compuesto 19g, el compuesto 22e se convirtió al compuesto 22f

EM (ES+) m/z 312.0 (M+H⁺).

10 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 19 para convertir el compuesto 19g al compuesto 19h, el compuesto 22f se hizo reaccionar con el compuesto 8a para dar el compuesto 22g.

EM (ES+) m/z 500.0 (M+H⁺).

15 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 19 para convertir el compuesto 19h al compuesto 36a, el compuesto 22g se convirtió al compuesto 56a.

EM (ES+) m/z 486.0 (M+H⁺).

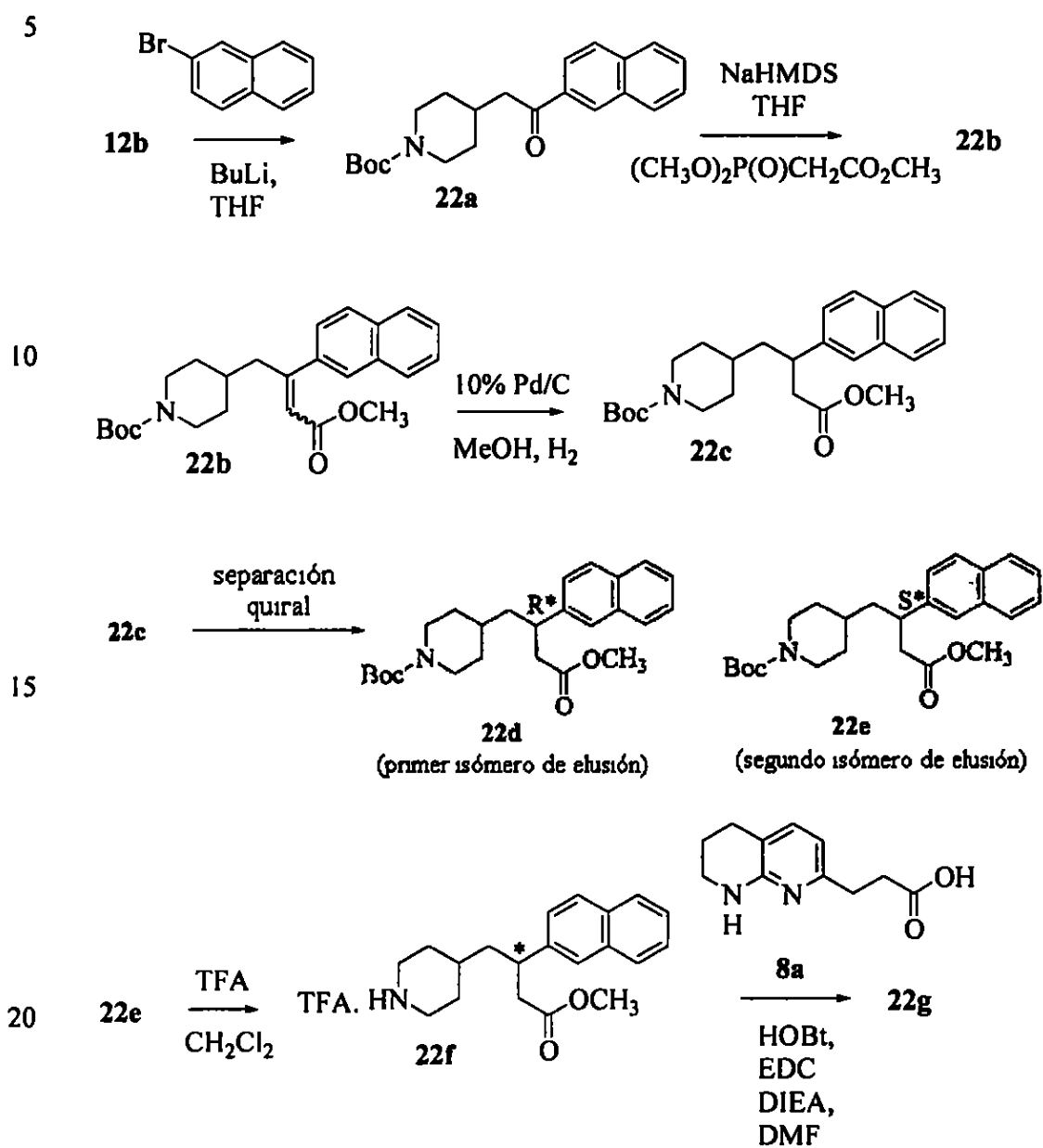
¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.95-1.35 (m, 3H), 1.44-2.0 (m, 6H), 2.35 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.55-3.1 (m, 9H), 3.40 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.7-7.85 (m, 3H).

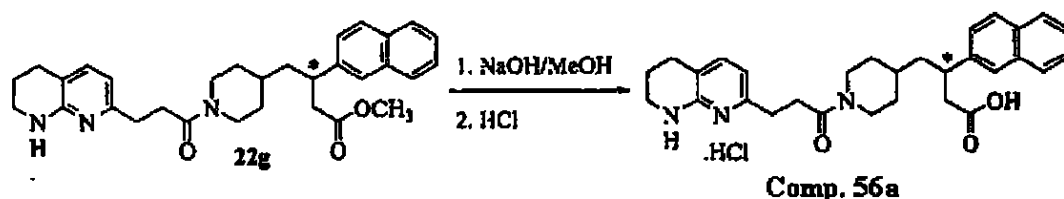
Análisis calculado para C₃₀H₃₅N₃O₃·1.1 HCl·0.75 H₂O: C, 66.83; H, 7.03; N, 7.80; Cl, 7.24; H₂O, 2.51

Encontrado: C, 66.53; H, 7.26; N, 8.15; Cl, 7.27; H₂O, 2.39.

$[\alpha]_D^{20} -0.193$ (c 0.717, MeOH).

El enantiómero 56b se obtuvo del enantiómero de rápido movimiento 22d usando procedimientos descritos para convertir 22e al compuesto 56a





5

EJEMPLO 23

**3-(3-Fluoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propionil)-
piperidin-4-il]-butiramida (Comp. 64)**

10 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12b al compuesto 12d, el compuesto 12b se convirtió al compuesto 23a sobre reacción con 1-bromo-3-fluorobenceno

EM (ES+) m/z 344 (M+Na⁺).

15 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12d al compuesto 12e, el compuesto 23a se convirtió al compuesto 23b sobre reacción con cianometilfosfonato de dietilo

EM (ES+) m/z 367.4 (M+Na⁺).

20 Una solución del compuesto 23b (2.06 g, 5.98 mmoles) en EtOH (50 ml) se hidrogenó a 0.3515 kg/cm² en presencia de 10% de paladio sobre carbón (200 mg) durante 40 horas. El catalizador se removió por filtración sobre celite. El filtrado se concentró bajo vacío para dar el compuesto 23c

EM (ES+) m/z 369.5 (M+Na⁺)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir

el compuesto 12f al compuesto 12g, el compuesto 23c se convirtió al compuesto 23d.

EM (ES+) m/z 247 (M+H⁺)

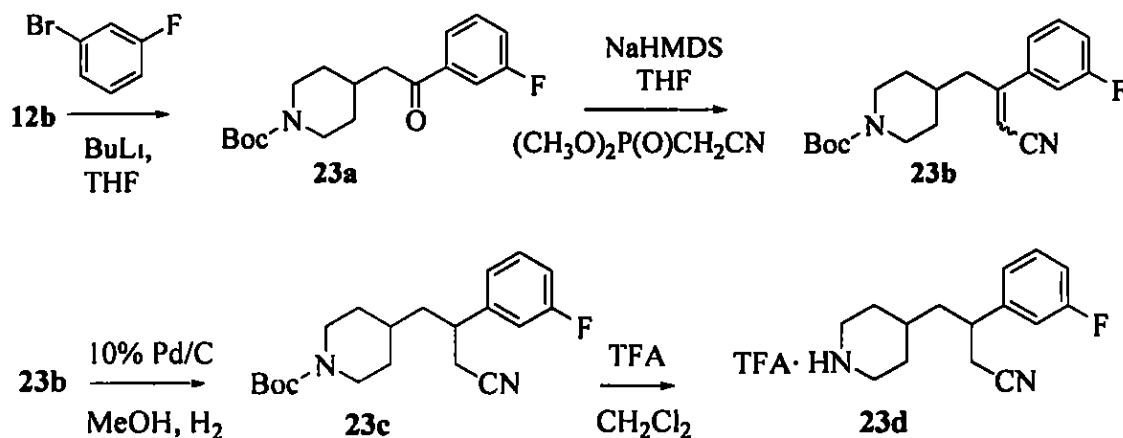
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir
5 el compuesto 12g al compuesto 12h, el compuesto 23d se hizo reaccionar con
el compuesto 8a para dar el compuesto 23e

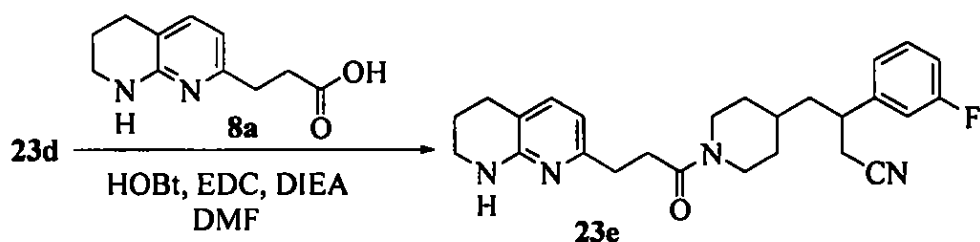
EM (ES+) m/z 435 (M+H⁺)

Una mezcla del compuesto 23e (150 mg, 0.345 mmoles) y HCl
12N (10 ml) se calentó a 40°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó a
10 sequedad y se secó adicionalmente por liofilización para dar el compuesto 64.

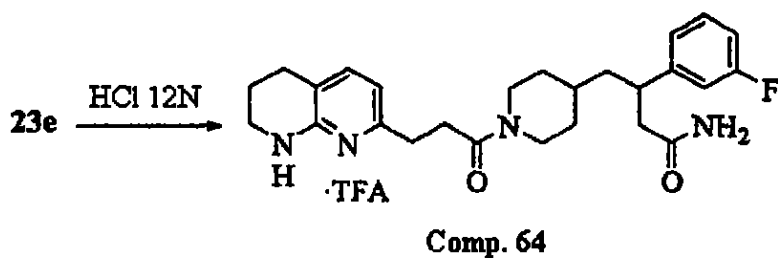
EM (ES+) m/z 453.5 (M+Na⁺).

¹HRMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.25 (m, 1H),
1.4-1.65 (m, 3H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.25-2.5 (m, 4H), 2.7-2.9 (m, 8H), 3.21 (m,
1H), 3.82 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H),
15 6.71 (br s, 1H), 6.95-7.15 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 7.36 (dd, J = 15.1 Hz, J =
7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 13.77 (br s, 1H)





5



10

EJEMPLO 24

Acido 3-(3-fluoro-fenil)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-propil)-piperidin-4-il]-butirico (Comp. 81)

15 Hidruro de litio-aluminio (1.0M en THF; 16.5 ml, 16.5 mmoles) se
 añadió lentamente a una suspensión del compuesto 8a (2.0g, 8.2 mmoles) en
 THF seco (60 ml) a 0°C. Se removió el baño de enfriamiento, y la mezcla se
 agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con
 agua y se añadió celite. La mezcla se extrajo con Et₂O y EtOAc. La fase
 20 orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión
 reducida, dando el compuesto 24a.

EM (ES+) m/z 193.2 (M+H⁺)

El compuesto 24a (0.5 g, 2.6 mmoles) se añadió a una

suspensión de clorocromato de piridinio (0.67g, 3.12 mmoles) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico y la mezcla se filtró. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄. Después de la remoción del agente de secado por filtración, el solvente se removió bajo presión reducida, dando una mezcla del 24a y 24b que se usó como tal para la siguiente reacción

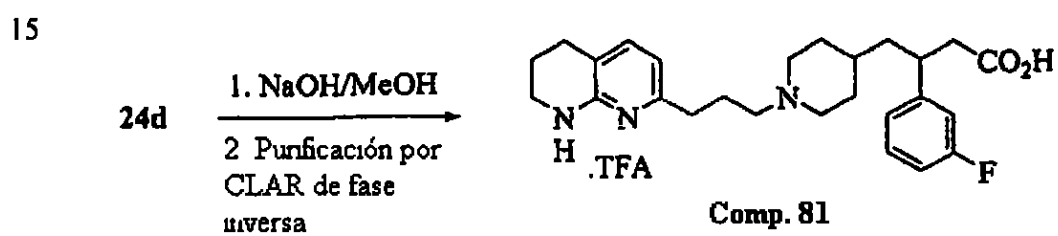
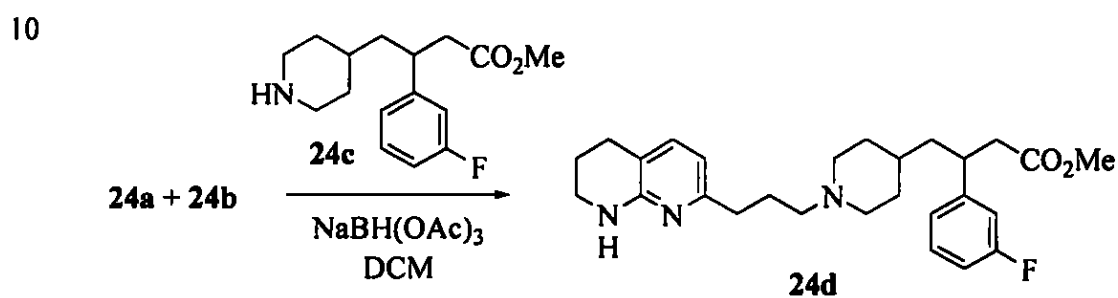
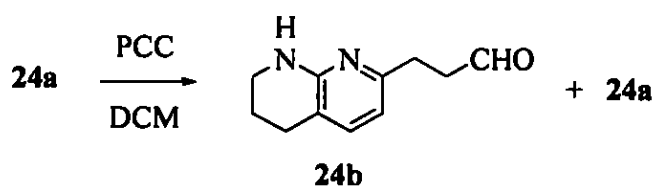
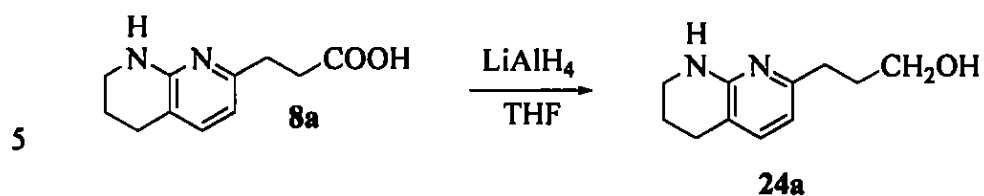
Compuesto 24b EM (ES+) m/z 191.1 (M+H⁺)

Triacetoxiborohidruro de sodio (25.6 mg, 0.074 mmoles) se añadió a una mezcla de 24a y 24b (0.01 g, 0.05 mmoles) y el compuesto de piperidina 24c (0.015 g, 0.05 mmoles; obtenido usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12a al compuesto 12g, y en donde bromo-3-fluorobenceno se sustituyó por el 4-bromo-1,2-(metilendioxi)benceno (compuesto 12c) y se hizo reaccionar para formar un compuesto de 3-fluorofenilo análogo al compuesto 12f) en DCM (0.2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico, y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gradiente de eluyente DCM/MeOH/NH₄OH, 100:0.0 a 90:9.1) para dar el compuesto 24d.

EM (ES+) m/z 454.4 (M+H⁺)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12 para convertir el compuesto 12h al compuesto 11, el compuesto 24d se convirtió al

compuesto 81

EM (ES+) m/z 440.5 (M+H⁺)

EJEMPLO 25**Acido β -(3-fluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico (Comp. 30a y 30b)**

5 E compuesto 30 se sintetizó siguiendo el procedimiento fijado en el ejemplo 12 en donde bromo-3-fluorobenceno se substituyó por el 4-bromo-1,2-(metilenodioxo)benceno (compuesto 12c) y se hizo reaccionar para formar un compuesto de 3-fluorofenilo análogo al compuesto 12f

 El compuesto adicional 30 se resolvió en dos isómeros (Comp. 10 30a y Comp. 30b) siguiendo de manera general el procedimiento expuesto en el ejemplo 19, en donde la fase estacionaria fue Chiralcel OD, eluyente hexano/EtOH 95/5, longitud de onda. 220 nm El isómero de más interés fue el segundo isómero de elusión. Los isómeros separados se convirtieron a los compuestos 30a y 30b mediante la terminación de la síntesis del Compuesto 15 12f como se expuso en el ejemplo 12 para dar los compuestos 30a y 30b.

EJEMPLO PROSPECTIVO 26**Acido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-4-[1-(3-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il-butil)-piperidin-4-il]-propanoico (Comp. 80)**

20

 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3b al compuesto 3c, el compuesto 3b se puede convertir para proveer el compuesto 26a cuando se hace reaccionar con 6-bromo-2,3-

dihidrobenzofurano.

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3c al compuesto 3d, el compuesto 26a se puede convertir para proveer el compuesto 26b

5 Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3d al compuesto 3e, el compuesto 26b se puede convertir para proveer el compuesto 26c

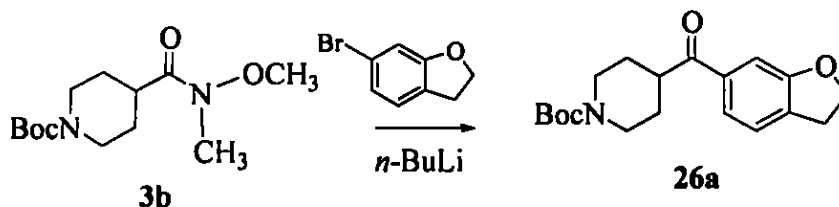
Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3e al compuesto 3f, el compuesto 26c se puede convertir para
10 proveer el compuesto 26d

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para convertir el compuesto 3f al compuesto 3g, el compuesto 26d se puede convertir para proveer el compuesto 26e.

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 para convertir
15 el compuesto 4a al compuesto 4b, el compuesto 26e se puede convertir para proveer el compuesto 26f

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 para convertir el compuesto 4b al compuesto 4, el compuesto 26f se puede convertir para proveer el compuesto 80.

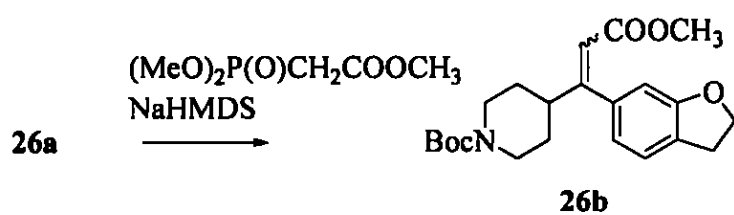
20



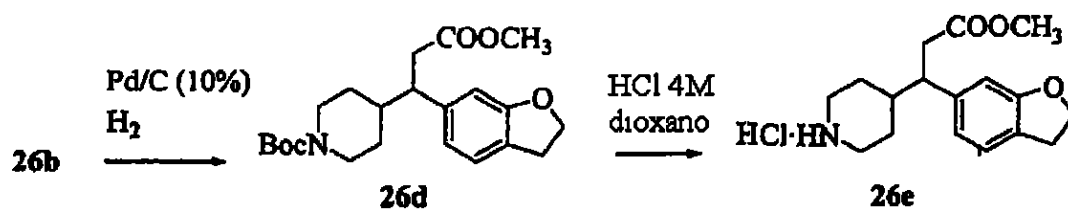
305

302

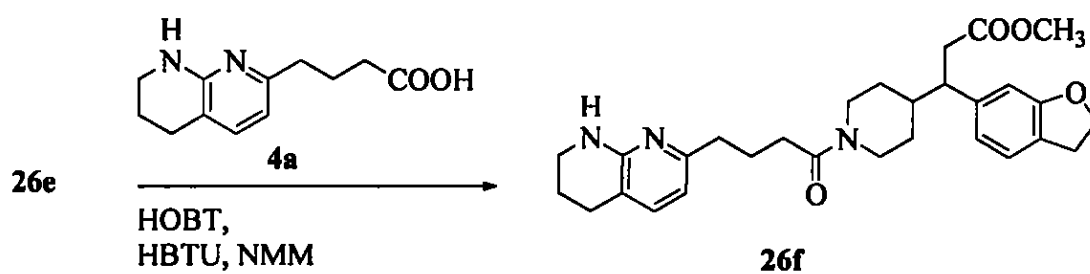
297



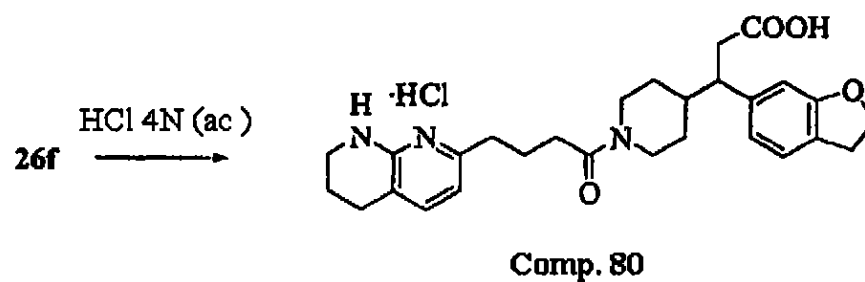
5



10

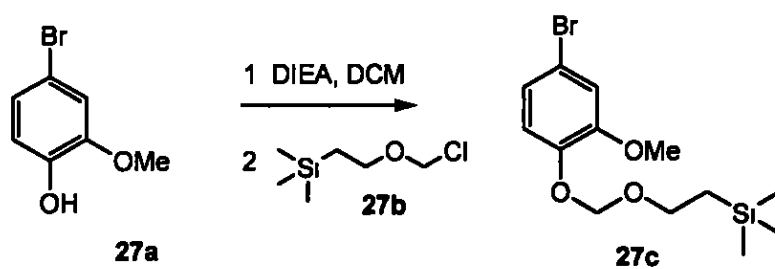


15



EJEMPLO 27

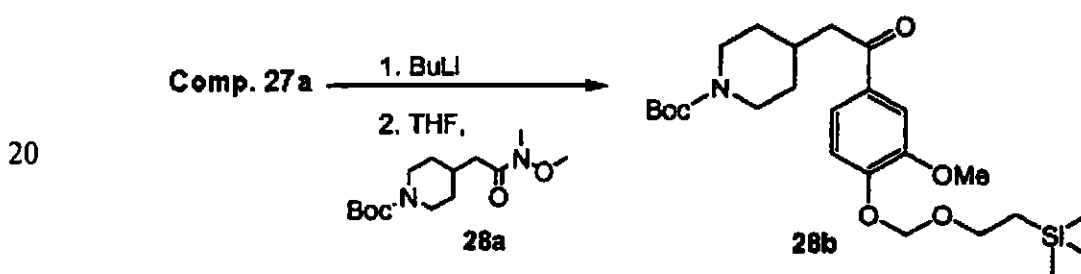
20



Una muestra del compuesto 27a (78.2 g, 385 mmoles) y diisopropiletilamina (DIEA) (54.8 g, 424 mmoles, 73.8 ml) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (700 ml) y el compuesto 27b (70.7 g, 424 mmoles, 75 ml) se añadió gota a gota. Después de 16 horas, mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió salmuera (500 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml). La fase orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró y el residuo, un semisólido anaranjado, se aplicó a columna instantánea (gel de sílice, 6 x 20 cm). El residuo se eluyó con heptano (500 ml), seguido por 10% de EtOAc/heptano (2 l) en fracciones de 500 ml. Las fracciones 1 y 2 dieron compuestos 27c puro. Una segunda purificación se requirió en las fracciones 3 y 4 usando las condiciones cromatográficas descritas anteriormente. Los cosechas se combinaron para dar 112 g del compuesto 27c:

¹H RMN (CDCl₃) δ. 7.1-7.0 (m, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (t, 2H), 0.9 (t, 2H) y 0.0 ppm (s, 9H)

EJEMPLO 28



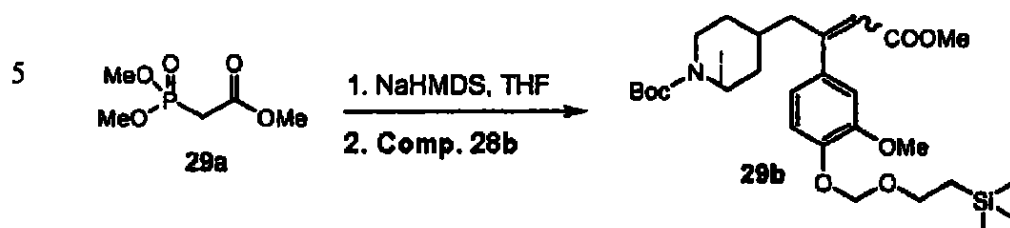
El compuesto 27c (112.2 g, 330.7 mmoles) se disolvió en THF

seco (1.3 l) La solución incolora se enfrió a -75°C y se añadió *n*-butil-litio 2.5M (120.3 ml, 300.6 mmoles) en hexanos a través de un embudo de adición. Después de 15 minutos de agitación a -75°C , una solución del compuesto 28a (86.09 g, 300.6 mmoles) en THF seco (500 ml) se añadió gota a gota durante 5 2 horas con un embudo de adición a -75°C . Durante la adición, la solución incolora se volvió verde claro y después se hizo amarilla. El análisis de CLAR indicó que la reacción había llegado a su terminación 20 minutos después de completarse la adición del compuesto 28a. La reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado (100 ml), después se dejó que alcanzara la 10 temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera (250 ml), y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron. El residuo amarillo pálido resultante se dividió en dos lotes y se aplicó de manera separada a una columna de cromatografía instantánea 15 (gel de sílice, 10 cm para el primer lote/8 cm para la segunda, embudo fritado 6 cm de ancho) con vacío aplicado. El primer lote del compuesto 28b se eluyó con heptano (2 l), seguido por un gradiente de heptano/EtOAc: 95/5 (2 l), 90/10 (4 l), 80/20 (4 l) y 70/30 (4 l). El segundo lote se eluyó con heptano (1 l), seguido por heptano/EtOAc 9/1 (2 l), 85/15 (2 l), y 80/20 (2 l). Las fracciones 20 se combinaron y se evaporaron para dar 109 g del compuesto 28b:

^1H RMN (CDCl_3) δ . 7.5 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.2-4.0 (ancho m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.8 (t, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.8-2.7 (ancho t, 2H), 2.15 (ancho m, 1H), 1.7 (ancho d, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.3-1.1 (ancho m, 2H), 0.9 (t, 2H) y 0.0

ppm (s, 9H).

EJEMPLO 29



El compuesto 29a (fosfonoacetato de trimetilo) (124.12 g, 681.6 mmoles, 112.5 ml) en 50 ml de THF seco se enfrió a 0°C y NaHMDS en THF (1.0 M, 681.6 ml) se añadió a 0°C en tres porciones iguales con agitación mecánica. Después de la adición de la primera porción, la solución se volvió una suspensión color beige pegajosa y la consistencia permaneció sin cambio a lo largo de la duración de la adición. La suspensión se agitó a 0°C durante 1 hora tiempo después del cual el compuesto 28b (109.0 g, 227.2 mmoles) se añadió en una porción como una suspensión en THF seco (250 ml). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 96 horas. En este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de amonio saturado (400 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo resultante se vació en un embudo de vidrio fritado que contenía una almohadilla de gel de sílice instantánea (diámetro 15 cm, altura 8 cm). El compuesto se aisló por primera elusión con heptano puro (2 l) después con un gradiente de heptano/EtOAc: 90/10 (2 l), 80/20 (4 l), y 70/30 (4 l), se recogió en fracciones de 1.8 litros. El

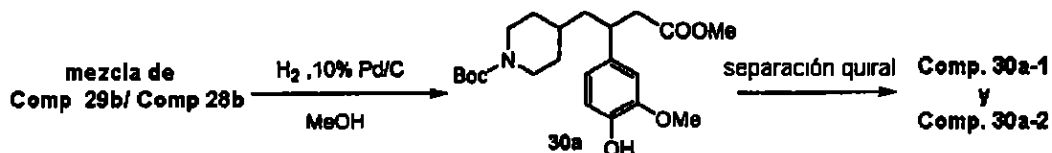
10

15

20

compuesto 29b se aisló como una mezcla de isómeros *E/Z*, y se contaminó con el compuesto 28b sin reaccionar (33% por CLAR, 120 g total de mezcla). La mezcla se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

5

EJEMPLO 30

La mezcla del compuesto 29b y compuesto 28b (total 120 g),
 10 como se preparó en el ejemplo 29, se disolvió en MeOH (1 l) y, bajo una corriente de argón, se añadió catalizador 10% de Pd-C (3.0 g). La mezcla se agitó en un aparato de Parr® bajo una atmósfera de H₂ gaseoso (30 3515 kg/cm²) durante 18 horas a temperatura ambiente. En este tiempo, el análisis de LC/MS para la reacción indicada que el compuesto 29b se había
 15 convertido al compuesto 30a. Después de purgar completamente con argón gaseoso, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el solvente se removió bajo vacío. El residuo resultante se aplicó a columna instantánea (gel de sílice, 15 cm x 8 cm) en un embudo de vidrio fritado y eluido con un gradiente de heptano puro (2 l) seguido por mezclas de
 20 heptano/ EtOAc 90/10 (2 l), 80/20 (4 l), 70/30 (4 l), recogiendo en fracciones de 1.8 l. En evaporación, el compuesto 30a se aisló como una espuma blanca (47.5 g).

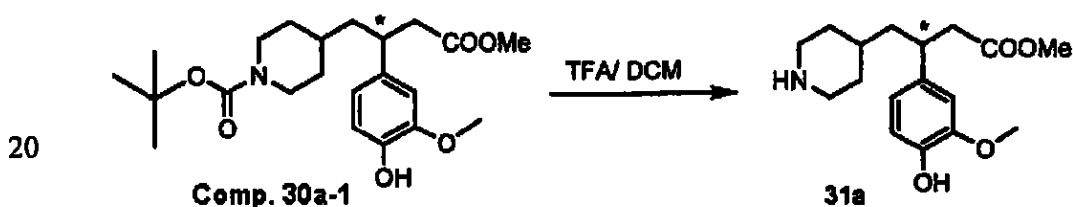
¹H RMN (CDCl₃) δ. 6.9-6.6 (m, 3H), 5.6 (s, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H),

3.9 (s, 3H), 3.6 (s, 3H) 3.2-3.1 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 4H), 1.8-1.0 (m, 7 H) y 1.4 ppm (s, 9H).

El compuesto 30a se separó en sus enantiómeros puros por cromatografía quiral de conformidad con el método descrito aquí.

5 La separación del Compuesto 30a se realizó en una columna Chiralpak AD de 5 cm a un flujo de 1 ml/min. El monitoreo se llevó a cabo a $\lambda = 220$ nm, y el eluyente era una mezcla de heptano/EtOH/MeOH (92.4.4). El enantiómero de elución más rápida del compuesto 30a, compuesto 30a-1 (12.96 g) probó ser el ligando de unión menos potente para los receptores $\alpha_V\beta_3$ y $\alpha_V\beta_5$, mientras que el enantiómero de elución más lenta del compuesto 4a, compuesto 30a-2 (17.62 g) dio los ligandos de unión más potentes (véase la sección más adelante) Por lo tanto, el enantiómero de elución más lenta el compuesto 30a-2 se llevó adelante para usarse en la preparación de compuestos ópticamente activos subsecuente, a menos que se indique de otra manera

EJEMPLO 31

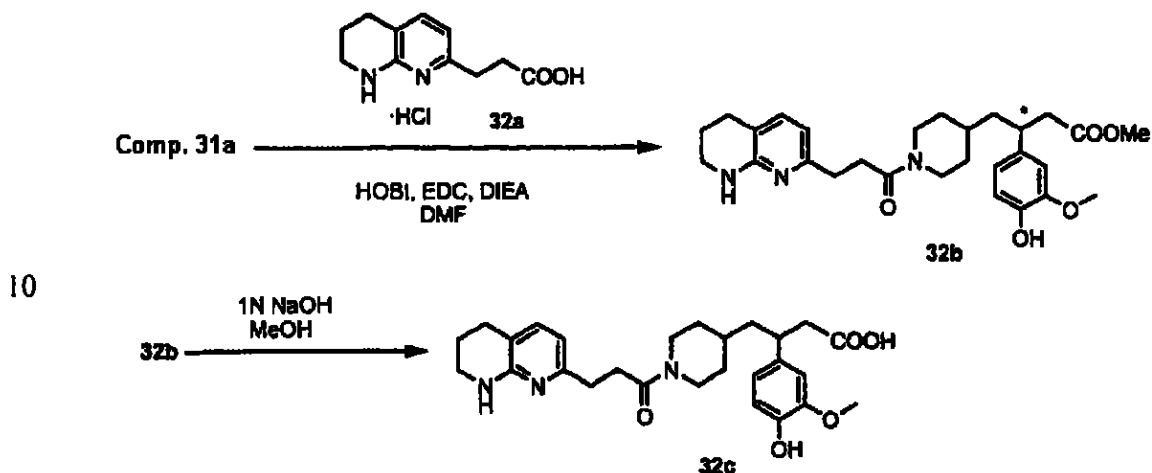


El compuesto 30a-1 (12.96 g) se disolvió en 25 ml de DCM seco y se añadió TFA (10.0 ml). Después de agitación durante 1 hora a

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se co-evaporó con cloroformo (3 x) y DCM (2 x) para dar el compuesto 31a como una sal de TFA (12.56 g).

5

EJEMPLO 32



Una mezcla del compuesto 32a (3.77 g, 15.55 mmoles), el
 15 compuesto 31a (5.46 g, 12.96 mmoles), HOBT (1.93 g, 14.25 mmoles), DIEA
 (8.14 g, 63.0 mmoles, 11.0 ml) y EDC (2.73 g, 14.25 mmoles) se disolvieron
 en DMF seco (200 ml). Después de 96 horas a temperatura ambiente, la
 reacción se diluyó con agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x
 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 300
 20 ml) después se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se
 purificó sobre una columna instantánea (gel de sílice, 6 x 20 cm) eluyendo con
 DCM (1 l), seguido por un gradiente de DCM/ 10% de NH_4OH en MeOH. 95/5
 (2 l), 90/10 (2 l), 85/15 (2 l). Las fracciones se recogieron en los siguientes
 volúmenes. 1 a 3: 500 ml cada uno, 4 a 19: 200 ml cada uno, y 20: 500 ml. El

compuesto 32b se aisló como una espuma.

El compuesto 32b (325 mg) se disolvió en NaOH 1N (1.3 ml) y MeOH (2.6 ml). Después de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con HCl 2N (0.400 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de prueba, enjuagando con MeOH, y se purificó en varias corridas separadas por CLAR (12 min por corrida; 35 ml/min) eluyendo con 15-35% de CH₃CN· H₂O/ 0.1 % de TFA en una columna de fase inversa C18 (100 x 30 mm). El compuesto 32c se obtuvo como un polvo amarillo claro (195 mg):

10 LRMS m/z 481.26;

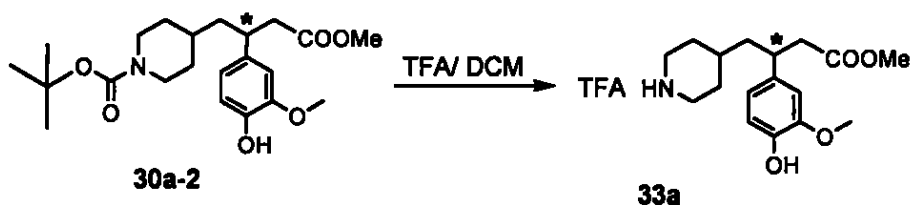
¹H RMN (CDCl₃) δ: 9.5 (ancho s, 1H), 7.5-7.3 (m, 5 H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (ancho s, 2H), 3.1 (ancho m, 1H), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.55 (d, 2H), 2.45 (t, 1H), 1.9 (ancho s, 3H), 1.7-1.4 (m, 3H), 1.25 (m, 1H) y 1.1-0.9 ppm (m, 2H).

15 El compuesto 32c se probó en las pruebas de unión α_vβ₃ y α_vβ₅ descritas en el ejemplo biológico 4 con los siguientes resultados:

Prueba	Resultado para Comp 32c
Afinidad de unión de α _v β ₃	CI ₅₀ = 104 nM
Afinidad de unión de α _v β ₅	CI ₅₀ = 2,313 nM

20 Con base en la deficiente afinidad de unión de receptor del compuesto 32c en relación al compuesto 35c (véase más adelante), el compuesto 32c no se investigó más para su potencial como un ligando direccional.

EJEMPLO 33

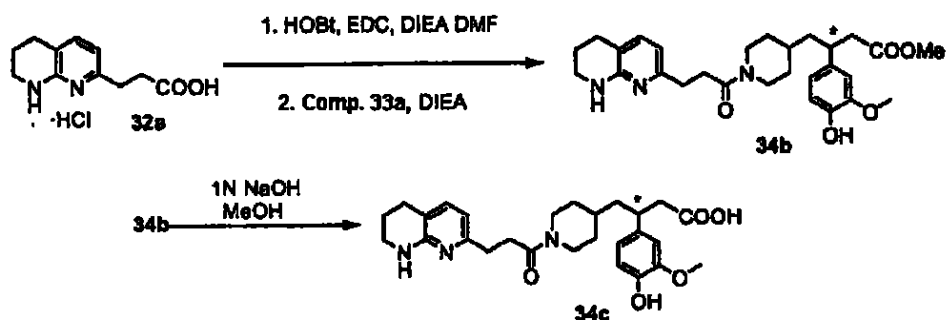


5

El compuesto 30a-2 (17.6 g, 43.3 mmoles), el enantiómero de elusión más lenta del ejemplo 30, se disolvió en 30 ml de DCM seco y se añadió TFA (15.0 ml). Después de 1.5 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se co-evaporó con cloroformo (3 x) y DCM (2 x) y se almacenó bajo vacío para obtener el compuesto 33a como su sal de TFA como un sólido amarillo (16.5 g).

10

EJEMPLO 34



15

Una mezcla del compuesto 32a (11.75 g, 48.41 mmoles), HOBt (5.99 g, 44.33 mmoles), DIEA (13.02 g, 100.8 mmoles, 17.55 ml) y EDC (8.49 g, 44.3 mmoles) se disolvieron en DMF seco (200 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, después se añadió una solución del compuesto 33a (17.0 g, 40.3 mmoles) y DIEA (13.02 g, 100.75 mmoles, 17.55

20

ml) en DMF (100 ml) Después de 140 horas (~6 días) de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (900 ml) La mezcla de reacción diluida se extrajo con EtOAc (4x 300 ml) Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 300 ml) después se
5 secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron El residuo se purificó en una columna de cromatografía instantánea (gel de sílice, 6 x 20 cm), eluyendo primero con DCM (800 ml) y después con un gradiente de DCM/ 10% NH₄OH (0 1%, ac) en MeOH en las siguientes proporciones 95/5 (2 l), 90/10 (2 l), 80/20 (2 l) Las fracciones se recogieron en volúmenes de 300 ml. Las
10 fracciones se concentraron para dar 980 mg del compuesto 34b como un aceite rojo. Una muestra impura del compuesto 34b se recuperó de otras fracciones (6.17 g)

El compuesto 34b (435 mg) se agitó con NaOH 3N (0 700 ml) en MeOH (2 0 ml) Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se
15 añadió HCl 2N para neutralizar la solución (1 0 ml). La solución roja se transfirió en un tubo de prueba, enjuagando con MeOH, y se purificó en varias corridas de CLAR separadas (12 min por corrida, 35 ml/ min) eluyendo con un gradiente de 15-35% de CH₃CN: H₂O/ 0 1% de TFA en una columna de fase inversa C18 (100 x 30 mm) La liofilización de las fracciones dieron el
20 compuesto 34c (378 mg) como un polvo amarillo claro:

LRMS m/z: 481.26;

¹H RMN (CDCl₃) δ 9.7 (ancho s, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.4-6.0 (ancho s, 3H), 4.5 (t, 1H), 4.1-3.9 (m,

1H), 3.9 (s, 3H), 3.5 (ancho s, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.0-2.7 (m, 6H), 2.6 (d, 2H), 2.5 (t, 1H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7-1.4 (m, 3H), 1.3 (m, 1H) y 1.2-0.9 ppm (m, 2H)

El compuesto 34c se probó en las pruebas de unión de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ descritas en el ejemplo biológico 4 con los siguientes resultados:

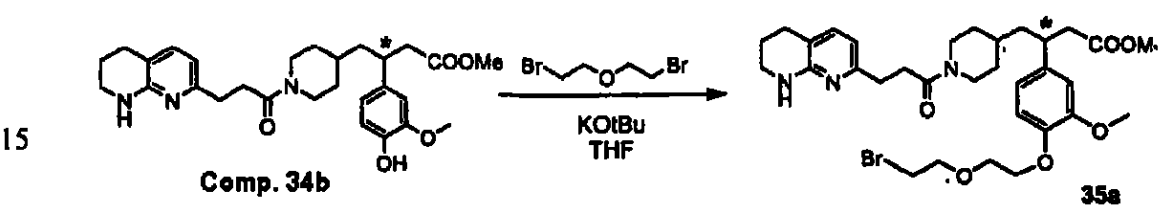
5

Prueba	Resultado para Comp. 34c
Afinidad de unión de $\alpha_v\beta_3$	Cl ₅₀ = 1.1 nM
Afinidad de unión de $\alpha_v\beta_5$	Cl ₅₀ = 17 nM

Con base en la fuerte afinidad de unión de receptor del compuesto 34c en relación al compuesto 34c, el compuesto 34c se escogió para la preparación de ligandos direccionales.

10

EJEMPLO 35



Eter dibromoetillico (2.5 g, 1.35 ml, 10.76 mmoles) se añadió a una solución del compuesto 34b (0.48 g, 0.97 mmoles) y t-butoxido de potasio 1.0 M/propanol en THF seco (1.5 mmoles, 1.5 ml), y la mezcla se calentó a 70°C. La reacción alcanzó aproximadamente una conversión de 50% en los primeros 30 minutos y se continuó la agitación. Después de 5 horas, se añadió solución de t-butoxido de potasio 1.0 M adicional (0.95 mmoles, 0.95 ml), y la reacción se completó después de 30 minutos a 70°C. La reacción se

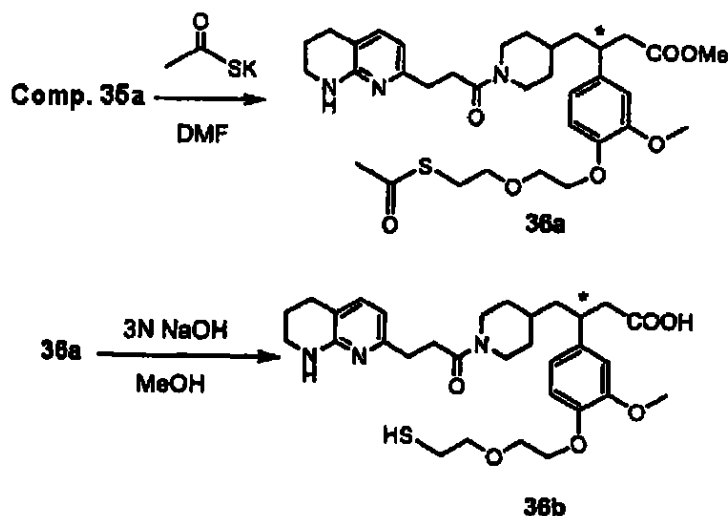
20

extinguió con agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y DCM (2 x 50 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 4 x 16 cm) eluyendo con un gradiente de DCM (500 ml), seguido por DCM/ 10% de NH₄OH (0.1 % ac) en MeOH 97/3 (1 l), después 95/5 (1 l) La primera fracción recogida fue de un volumen de 400 ml, seguido por fracciones de 100 ml para recolecciones 2-15. Las concentración de las fracciones dio el compuesto 35a (318 mg) como un aceite,

10 LRMS: 645.24 m/z;

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.1 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.8 (ancho s, 1H) 4.5 (t, 1H), 3.9 (t, 4H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 3H), 2.7-2.6 (m, 4H), 2.5 (d, 2H) 2.4 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 3H) 1.2-1.1 (m, 1H) y 1.0 ppm (m, 2H)

15

EJEMPLO 36

10 Tioacetato de potasio (0.28 g, 2.46 mmoles) se añadió a una solución del compuesto 35a (0.159 g, 0.246 mmoles) en DMF seco (1 ml) y la mezcla se calentó a 60°C. Después de agitación durante 1 hora a 60°C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de

15 sodio, se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 4 x 10 cm). La columna se eluyó primero con EtOAc (fracciones de 3 x 100 ml) después DCM (fracciones de 5 x 100 ml), y finalmente un gradiente de DCM/ 10% de NH₄OH (0.1 % ac) en MeOH: 98/ 2 (10 x 50 ml), después 95/ 5 (10 x 50 ml) para dar el compuesto 36a (80 mg).

20 LRMS: 641.31 m/z.

El compuesto 36a (aproximadamente 80 mg) se disolvió en MeOH (0.800 ml) y se añadió NaOH 3N (0.400 ml). Después de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con HCl 2N. La purificación se llevó a cabo usando varias corridas de CLAR separadas (12

minutos por corrida, 35 ml/min), eluyendo con un gradiente de 25-45% de CH₃CN: H₂O/ 0.1% de TFA en una columna de fase inversa C18 (100 x 30 mm). Con liofilización, el compuesto 36b (60 mg) se obtuvo como un polvo amarillento.

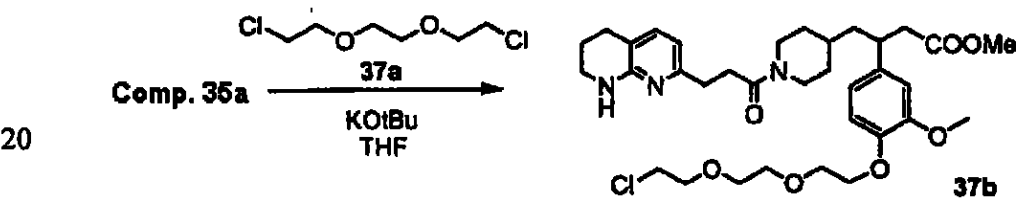
5 LRMS 585.2 m/z;

¹H RMN (CDCl₃) δ 9.6 (ancho s, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.4 (br s, 3H), 4.5 (t, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1-3.7 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 5H), 2.8-2.7 (m, 4H), 2.6-2.4 (m, 3H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7-1.4 (m, 3H), 1.3-1.2 (m, 1H), y 1.1-1.0 ppm (m, 2H).

El compuesto 36b se probó en las pruebas de unión de α_vβ₃ y α_vβ₅ descritas en el ejemplo biológico 4 con los siguientes resultados:

Prueba	Resultado para el Comp. 36b
Afinidad de unión de α _v β ₃	CI ₅₀ = 0.8 nM
Afinidad de unión de α _v β ₅	CI ₅₀ = 4.8 nM

EJEMPLO 37



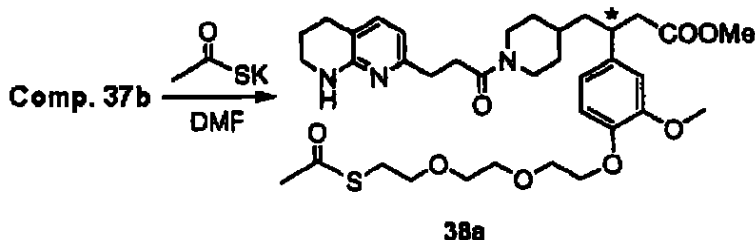
El compuesto 37a (7.7 g, 41.2 mmoles) se añadió a una solución del compuesto 35a (2.0 g, 4.0 mmoles) y t-butoxido de potasio 1.0M/propanol

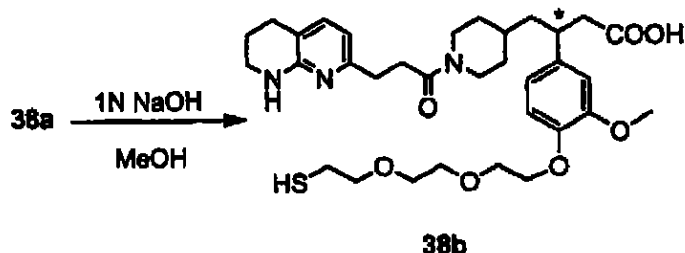
en THF seco (13.0 ml, 13 mmoles) La mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas, tiempo en el cual la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml), y después se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y DCM (2 x 50 ml) Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 4 x 16 cm) La columna se eluyó con DCM (500 ml), seguido por DCM/10% de NH₄OH (0.1 % ac) en MeOH 98/2 (0.5 l), 95/5 (1 l), y 90/10 (1 l) Las fracciones se concentraron para dar 1.11 g del compuesto 37b

LRMS: 645 32 m/z;

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7.1 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (d 1H), 4.7 (ancho s, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.8-3.7 (m, 6H), 3.65 (t, 2H), 3.6 (s, 3H) 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.85 (q, 2H), 2.7 (m, 3H), 2.5 (d, 2H), 2.4 (m, 1H) 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H), 1.3 (m, 1H) y 1.0 ppm (m, 2H).

EJEMPLO 38





5

Tioacetato de potasio (1.94 g, 17.0 mmoles) se añadió a una solución del compuesto 37b (1.1 g, 17 mmoles) en DMF seco (11 ml). La reacción se completó después de 15 horas de agitación a 70°C. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (300 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 4 x 20 cm), eluyendo primero con EtOAc puro (500 ml), después con DCM puro (500 ml), seguido por DCM/10% de NH₄OH (0.1% ac) en MeOH: 98/2 (1 l), 95/5 (1 l) y 90/10 (1 l). En concentración de las

10 fracciones, el compuesto 38a se aisló (1.07 g) como un aceite amarillo.

El compuesto 38a (1.0 g, 1.5 mmoles) se trató con NaOH 3N (1.46 ml, 4.37 mmoles) en MeOH (4.4 ml). Después de 21 horas de agitación a temperatura ambiente, HCl 2N (aprox. 1.0 ml) se añadió para alcanzar pH 7. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de prueba, usando MeOH para

20 enjuagar, y se purificó por varias corridas de CLAR separadas (12 minutos por corrida, 35 ml/min), eluyendo con un gradiente de 25-45% de CH₃CN:H₂O/ 0.1% de TFA en una columna de fase inversa C18 (100 x 30 mm). En liofilización, el compuesto 38b se obtuvo como un polvo blanco.

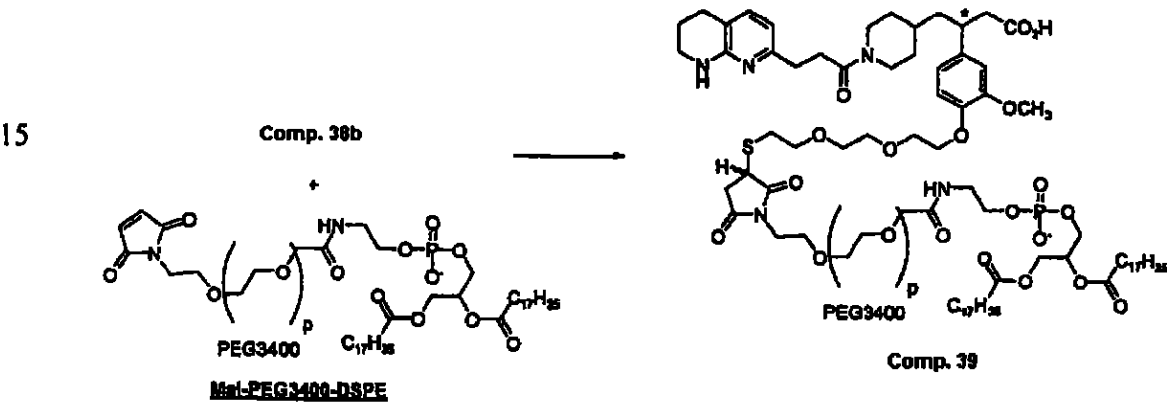
LRMS 629 31 m/z,

¹H RMN (CDCl₃) δ 9.8 (br s, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.0-3.8 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.7-3.6 (m, 6H), 3.5 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.1 (d, 2H), 2.5 (t, 1H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.6 (t, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3 (m, 1H), y 1.0 ppm (m, 2H)

El compuesto 12b se probó en las pruebas de unión a α_vβ₃ y α_vβ₅ descritas en el ejemplo biológico 4 con los siguientes resultados:

Prueba	Resultado para el Comp 12b
Afinidad de unión de α _v β ₃	Cl ₅₀ = 1.8 nM
Afinidad de unión de α _v β ₅	Cl ₅₀ = 9.6 nM

EJEMPLO 39



20 El compuesto 39 se caracterizó por cromatografía de líquidos de alta presión (CLAP) usando las condiciones ilustradas en el cuadro 1. Los resultados se muestran en las figuras 1A-1B, en donde la figura 1A muestra el cromatograma de CLAP para un Mal-PEG-DSPE (peso molecular de PEG

3400 Daltons) antes de la conjugación al compuestos 38b. El compuesto Mal-PEG-DSPE da tres picos, cada uno a 20 42 minutos, lo que representa 78% del total, a 23.73 minutos y 23.90 minutos, que juntos son aproximadamente 22% del total La figura 1B muestra el compuesto Mal-PEG-DSPE después de la reacción con el compuesto 38b, para dar el compuesto 39 La conjugación de Mal-PEG-DSPE dio por resultado el pico a 20 42 minutos para desplazarse a los picos de conjugado de 19.02 minutos y 19 82 minutos Los picos Mal-PEG-DPSE a 23 73 minutos y 23 90 minutos se desplazaron a picos de conjugado a 22 13 minutos y 22 78 minutos. Los picos a 23.42 minutos y 23.90 minutos son Mal-PEG-DPSE sin reaccionar (aproximadamente 1.85% por ciento del total) El pico a 19 02 minutos representa aproximadamente 5% del conjugado total, y el pico a 19.82 minutos representa aproximadamente 73% del conjugado total, mientras que los picos a 22.13 minutos y 22 78 minutos representan aproximadamente 20% del conjugado total.

15

CUADRO 1
Condiciones de CLAP

20	Fase móvil	100% = MeOH:THF:0.17M NH4Ac, 94 5 1 20% = H2O·MeOH THF 0 17M NH4Ac, 79:19:1:1
	Columna	Waters C-18, 5micras, 15 0 x 0.46 cm
	Horno	35°C
	Tiempo de corrida	12.5 minutos

Velocidad de flujo	1 ml/min
Detección	UV 216, 340 nm
% grad.	50%-100%

5

EJEMPLO 40

Los Liposomas que comprendían fosfatidilcolina de soya
hidrogenada, colesterol y metoxi-poli(etilenglicol)-diestearoilfosfatidil-
10 etanolamina (HSPE.Chol:mPEG-DSPE, relación molar de 56.4:38 3:53, peso
molecular de mPEG de 2000 Daltons) y que contenían doxorubicina atrapada
(Doxil[®]/Caelyx[®]) se prepararon como se describe en la técnica (véase, por
ejemplo, patente de E U A No 5,103,556; 5,213,804)

Soluciones micelares del conjugado direccional identificado
15 como fórmula (1a) o fórmula (1b) se prepararon hidratando una película de
lípidos seca del conjugado con regulador de pH para dar una solución de
ligandos conjugados a concentraciones variables.

La transferencia del conjugado de lípidos-polímero-ligando en los
liposomas preformados Doxil[®] se inició mezclando una alícuota de 60 µL de
20 una solución micelar de los conjugados direccionales para proveer 2 756 µg,
5 513 µg y 11 026 µg del ligando conjugado con 1 ml de los liposomas
preformados Las mezclas se incubaron a 60°C durante 1 hora

Los análisis mostraron que las relaciones de ligando/liposoma

fueron 18, 36, y 72 para las soluciones de ligando conjugado/liposoma que tenían cantidades de ligando conjugado de 2 756 μg , 5 513 μg , y 11 026 μg , respectivamente. Se determinó que la eficiencia de inserción de cada una era 100%, 87.41%, y 87.96% en cada solución, respectivamente.

5

EJEMPLOS EXPERIMENTALES BIOLOGICOS

Como se demuestra mediante estudios biológicos descritos más adelante, como se muestra en el cuadro I, los compuestos de la presente
10 invención son antagonistas de receptor de integrina $\alpha\text{v}\beta 3$ y $\alpha\text{v}\beta 5$ útiles en el tratamiento de un trastorno mediado por integrina

EJEMPLO1

Prueba de unión a $\alpha\text{v}\beta 3$ purificado en fase sólida *in vitro*

15

Los métodos de prueba de unión a vitronectina/ $\alpha\text{v}\beta 3$ fueron derivados de Mehta et al. (*Biochem J*, 1998, 330, 861). Los $\alpha\text{v}\beta 3$ humanos (Chemicon International Inc., Temecula, CA), a una concentración de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ disuelto en regulador de pH Tris (20 mM de Tris, 1 mM de CaCl_2 , 1 mM de
20 MgCl_2 , 10 μM de MnCl_2 , 150 mM de NaCl), fue inmovilizado sobre placas de 96 pozos Immulon (Dynex Technologies, Chantilly, VA) durante la noche a 4°C Las placas se lavaron y se trataron con regulador de pH bloqueador (3% de BSA en regulador de pH Tris) para 2 horas a 37°C. Las placas después se

enjuagaron 2 veces con regulador de pH de prueba que comprende regulador de pH Tris. Los compuestos sintetizados se añadieron en a los pozos por duplicado inmediatamente antes de la adición de 2 nM de vitronectina (Sigma, St. Louis, MO) Después de 3 horas de incubación a 37°C, las placas se lavaron 5 veces en regulador de pH de prueba Un anticuerpo policlonal de conejo de IgG de vitronectina anti-humano (Calbiochem, San Diego, CA) se añadió (1:2000) y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Reactivos de equipo de peroxidasa VectaStain ABC (Vector Laboratories, Burlingame, CA) utilizando una IgG de anti-conejo marcada con biotina, se utilizaron para detección de anticuerpo unido Las placas se leyeron a 490 nm en un lector de microplaca Molecular Devices (Sunnyvale, CA). El cuadro 1 muestra los resultados de la prueba de unión de $\alpha v \beta 3$ de fase sólida *in vitro* para compuestos representativos de la presente invención.

15

EJEMPLO 2

Prueba de unión a GP IIb/IIIa purificado en fase sólida *in vitro*

Una placa de microtitulación Immulon-2 de 96 pozos (Dynatech- Immulon) se revistió con 50 μ l/pozo de GP IIb/IIIa purificado con RGD-afinidad (intervalo efectivo 0.5-10 μ g/ml) en 10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 1 mM de $MgCl_2$ a pH 7.4 La placa se cubrió y se incubó durante la noche a 4°C La solución de GP IIb/IIIa se desechó y 150 μ l de BSA al 5% se añadió y se incubó a temperatura ambiente durante 1-3 horas. La placa se lavó

20

extensivamente con regulador de pH Tyrodes modificado Fibrinógeno biotinilado (25 μ l/pozo) a 2 x de concentración final se añadió a los pozos que contenían los compuestos de prueba (25 μ l/pozo). La placa se cubrió y se incubó a t.a. durante 2-4 horas. Veinte minutos antes de completarse la incubación, una gota de reactivo A (equipo de peroxidasa de rábano picante VectaStain ABC, Vector Laboratories, Inc.) y un reactivo de gotas B se añadió mezclando a 5 ml de una mezcla de regulador de pH Tyrodes modificado y se deja reposar. La solución de ligando se desechó y la placa se lavó (5 x 200 μ l/well) con regulador de pH Tyrodes modificado. Reactivo de HRP-Biotina-Avidina Vecta Stain (50 μ l/pozo, como se preparó antes) se añadió y se incubó a t.a. durante 15 min. La solución de Vecta Stain se desechó y los pozos se lavaron (5 x 200 μ l/pozo) con regulador de pH Tyrodes modificado. Regulador de pH de revelado (10 ml de regulador de pH de citrato 50 mM/fosfato a pH 5.3, 6 mg de o-fenilendiamina, 6 μ l de H_2O_2 al 30%; 50 μ l/pozo) se añadió y se incubó a t.a. durante 3-5 min y después se añadió H_2SO_4 2N (50 μ l/pozo). La absorbancia se leyó a 490 nM. La tabla 1 muestra los resultados de la prueba de unión a GP IIb/IIIa purificada en fase sólida *in vitro* para compuestos representativos de la presente invención.

20

EJEMPLO 3**Prueba de unión a $\alpha_v\beta_5$ purificado en fase sólida *in vitro***

El método de prueba de unión a vitronectina/ $\alpha_v\beta_5$ se realizó de la

327
324

misma manera que la prueba de unión a vitronectina/ $\alpha_v\beta_3$ del ejemplo 2, con la diferencia de que 1 $\mu\text{g/ml}$ de $\alpha_v\beta_5$ purificado humano (Chemicon International, Inc.) fue inmovilizado sobre placas de 96 pozos Immulon (Dynex Technologies) en lugar de $\alpha_v\beta_3$. Todos los otros aspectos de la prueba incluyen reguladores de pH, reactivos y tiempos de incubación permanecen sin cambiar.

CUADRO 1

	Comp.	$\alpha_v\beta_3$ CI_{50} (μM)		$\alpha_v\beta_5$ CI_{50} (μM)		$\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ CI_{50} (μM)	
10	1	0.0560 ± 0.007	N=2	>5	ND	4.33 ± 0.15	N=2
	2	$5.4000 \pm$	N=1			4.78 ± 1.013	N=2
	3	0.0036 ± 0.0004	N=5	2.5		0.21	N=1
	4	0.0005 ± 0.0001	N=3	0.0355 ± 0.0089	N=4	0.87 ± 0.19	N=2
	5	0.0037 ± 0.0014	N=3	0.2607 ± 0.0569	N=3	14.84 ± 0.68	N=2
	5-3	0.1613	N=1	>5	N=1	ND	
	5-4	0.0054 ± 0.0002	N=3	0.1616 ± 0.0627	N=3	9.82	N=1
15	6	0.0076 ± 0.0021	N=2	0.54	N=1	1.62 ± 0.05	N=2
	7	0.0082 ± 0.0014	N=2	0.0395 ± 0.0085	N=2	1.67 ± 0.74	N=2
	8	0.0179 ± 0.0034	N=4	0.253	N=1	1.36 ± 0.43	N=2
	9	>1	N=1	ND		8.51 ± 2.36	N=2
	10	0.0024 ± 0.0013	N=2	0.0335 ± 0.0075	N=2	1.67	N=1
	11	0.0011 ± 0.0002	N=3	0.0023 ± 0.0009	N=3	2.52 ± 0.30	N=2
	12	0.0042 ± 0.0014	N=3	0.078 ± 0.017	N=2	0.136 ± 0.003	N=2
20	13	0.0032 ± 0.0006	N=2	0.036 ± 0.0133	N=2	11.09 ± 3.40	N=2
	14	0.0361 ± 0.0001	N=2	0.108 ± 0.034	N=1	5.04	N=1
	15	0.0019 ± 0.0002	N=4	0.0334 ± 0.0063	N=4	4.03 ± 0.43	N=2
	16	0.2810	N=1	0.775	N=1	25.38	N=1
	17	0.0008 ± 0.0001	N=4	0.0313 ± 0.0060	N=4	6.60 ± 1.42	N=2

326
325

5	18	>5	N=1	>5	N=1	>50	N=1
	19	0 0025 ± 0 0004	N=3	0 0171 ± 0 0025	N=3	13.77 ± 9 69	N=2
	19-1	0 0367	N=1	1 12	N=1	>50	N=1
	19-2	0 0013 ± 0 0001	N=2	0 0092 ± 0 0004	N=2	12 9	N=1
	19-3	0 0447 ± 0 0204	N=2	1 17 ± 0 02	N=2	ND	
	19-4	0.0013 ± 0.0007	N=3	0.0075 ± 0.0018	N=3	4.86	N=1
	20	0 1417 ± 0 027	N=3	0 995	N=1	1 80	N=1
	21	0 0280 ± 0.0031	N=3	0.78	N=1	1 80 ± 0 63	N=2
	21b	0 405	N=1	0 28	N=1	1 97	N=1
	21a	0 0213 ± 0 0019	N=3	0 8413 ± 0 4054	N=3	5.31	N=1
10	22	0 0046 ± 0 0008	N=3	0 195	N=1	0 43 ± 0 07	N=2
	23	0 2980 ± 0.1460	N=2	2 010	N=1	4 93	N=1
	24	0 3070	N=1	0 387	N=1	19.30	N=1
	25	0 0456 ± 0 0066	N=2	0 773 ± 0 118	N=2	8 67 ± 1.72	N=2
	26	0 0277 ± 0 0053	N=2	0.5	N=1	5 92	N=1
	27	0 0480	N=1	0 81	N=1	1 62 ± 0 56	N=2
	28	0 0007 ± 0 0002	N=3	0 0027 ± 0 0008	N=4	6.10 ± 2 44	N=2
	28a	0 0003 ± 0 0002	N=2	0 0042 ± 0 0018	N=2	1 83 ± 0 57	N=2
	28b	0 0208 ± 0 0053	N=2	0.1262 ± 0 0448	N=2	24 26	N=1
	29	0 0022 ± 0 0008	N=3	0 119 ± 0.0150	N=3	1.74 ± 0 89	N=2
15	30	0 0010 ± 0 0002	N=3	0 0028 ± 0 0001	N=3	14 39 ± 5 98	N=2
	30a	0.0004 ± 0.0002	N=3	0.0019 ± 0.0004	N=3	2.93 ± 1 86	N=2
	30b	0 0317 ± 0 0147	N=2	0 0482 ± 0 0028	N=2	>50	N=1
	31	0 0330	N=1	0 3	N=1	21 57 ± 4 87	N=2
	32	0 0008 ± 0 0002	N=3	0 0022 ± 0 0007	N=3	1 055 ± 0 56	N=2
	33	0 0013 ± 0 0004	N=3	0 0226 ± 0.0052	N=3	>50	N=1
	34	0 1476 ± 0.1004	N=2	1 041 ± 0 109	N=2	>50	N=1
	35	0 0007 ± 0 0004	N=2	0 0007 ± 0 0002	N=3	0 965 ± 0 07	N=2
	36	0 0008 ± 0 00006	N=4	0 0007 ± 0 0002	N=3	3 11 ± 0.04	N=2
	36a	0 0004	N=3	0 0009 ± 0 0006	N=2	0 79 ± 0 05	N=3
20	36b	0 084	N=1	0 129	N=1	>50	N=1
	37	0 0158 ± 0 0043	N=2	0 0897 ± 0 0116	N=3	>50	N=1

5	38	0.4840	N=1	2.11	N=1	>50	N=1
	39	0.0066 ± 0.0018	N=2	0.0287 ± 0.0133	N=2	>50	N=1
	40	0.0052 ± 0.0002	N=2	0.308 ± 0.0630	N=2	23.95 ± 9.89	N=2
	41	0.0018 ± 0.0010	N=2	0.8725 ± 0.1575	N=2	19.3 ± 2.60	N=2
	42	0.0007 ± 0.0003	N=3	0.0189 ± 0.0046	N=3	5 ± 0.74	N=2
	43	0.0079 ± 0.0007	N=2	0.2225 ± 0.0885	N=2	28.82 ± 15.8	N=2
	44	0.0022 ± 0.0009	N=3	0.002 ± 0.0006	N=3	5.44 ± 1.1	N=2
	45	0.0008 ± 0.0001	N=3	0.0017 ± 0.0003	N=3	6.61 ± 2.85	N=2
	46	0.0035 ± 0.0006	N=2	0.0659 ± 0.0171	N=2	13.64 ± 1.33	N=2
	47	0.0014 ± 0.0007	N=3	0.0046 ± 0.0017	N=3	1.47 ± 0.37	N=2
10	48	0.0010 ± 0.0005	N=3	0.0033 ± 0.0014	N=3	1.21 ± 0.20	N=2
	49	0.0018 ± 0.0005	N=3	0.0895 ± 0.0255	N=2	0.16 ± 0.02	N=3
	50	0.0156 ± 0.0044	N=4	0.676	N=1	0.19 ± 0.04	N=2
	51	0.0030 ± 0.0006	N=4	0.169 ± 0.019	N=2	0.48 ± 0.01	N=2
	52	0.0064 ± 0.0014	N=4	>50	N=1	0.57 ± 0.04	N=2
	53	0.0298 ± 0.0137	N=5	0.1375 ± 0.0415	N=2	0.94 ± 0.05	N=2
	54	0.0017 ± 0.0005	N=3	0.0347 ± 0.0117	N=3	0.24	N=1
	55	0.0950	N=1	0.737	N=1	15.59	N=1
	56	0.0019 ± 0.0006	N=3	0.0245 ± 0.0065	N=2	39.12 ± 0.785	N=2
	56a	0.0005 ± 0.0002	N=3	0.0265 ± 0.0034	N=3	14.66	N=1
15	56b	0.3263 ± 0.0894	N=3	0.8096 ± 0.1045	N=3	ND	
	57	0.0016 ± 0.0007	N=3	0.0109 ± 0.0042	N=3	3.04 ± 0.55	N=2
	58a	0.0004 ± 0.0003	N=3	0.0323 ± 0.0082	N=3	1.44 ± 0.39	N=2
	58b	0.083 ± 0.020	N=2	0.5760 ± 0.1490	N=2	35.5	N=1
	59	0.0026 ± 0.0014	N=2	0.0096 ± 0.0038	N=2	7.805 ± 4.67	N=2
	60	0.0010 ± 0.0008	N=2	0.0309 ± 0.0006	N=2	4.53 ± 2.47	N=2
	61	0.0045 ± 0.0007	N=3	0.0253 ± 0.0073	N=3	37.45 ± 31.58	N=2
	62	0.0900 ± 0.0020	N=2	0.1700 ± 0.0810	N=2	>50	N=1
	63	0.0018 ± 0.0008	N=3	0.0070 ± 0.0008	N=3	10.23 ± 6.41	N=2
	64	0.0615 ± 0.0055	N=2	0.1473 ± 0.0847	N=2	>50	N=1
20	65	0.0008	N=2	0.0346 ± 0.0002	N=2	3.84	N=1
	66	0.0012 ± 0.0001	N=3	0.0103 ± 0.0014	N=3	28.27	N=1

5	67	0 048 ± 0 0030	N=2	0 176 ± 0 0350	N=2	7 82	N=1
	68	0 413	N=1	>1	N=1	35 6	N=1
	69	>0 5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
	70	>0 5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
	71	>0 5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
	72	>0 5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
	73	>0.5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
	74	0 193	N=1	>1	N=1	>50	N=1
	75	0 0053 ± 0 0010	N=2	0 0419 ± 0.0052	N=3	>50	N=1
	76	0 0018 ± 0 0003	N=2	0.0397 ± 0 0121	N=2	5 38	N=1
10	76a	0 0011± 0 0002	N=2	0 0169± 0.0021	N=2	10 38	N=1
	77	0 138	N=1	0 789 ± 0 065	N=2	ND	
	78	0.0057 ± 0 0001	N=2	0 0260 ± 0 0030	N=2	24 72	N=1
	79	0 0035 ± 0 0015	N=3	0 025 ± 0 0060	N=2	40 23	N=1
	81	0 0067 ± 0 0002	N=3	0 0101 ± 0 0017	N=3	22 73	N=1

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con examples provistos para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que caen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

EJEMPLO 4

Prueba de unión a ligando direccional y conjugado direccional

La capacidad de los compuestos para inhibir la unión de $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$ a vitronectina se midió como se describe en Luci, D K , Santulli, R. J.;

Gauthier, D A , Ghosh, S , Kinney, W A , DeCorte, B ; Galemme, R. A. Jr.; Lewis, J M ; Proost, J C , Tounge, B A , Dorsch, W E , Wagaman, M W , Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E. *Heterocycles* 2004, 62, 543-557. $\alpha_v\beta_3$ o $\alpha_v\beta_5$ humano (Chemicon International Inc.) disuelto en regulador de pH Tris (20 mM de Tris, 1 mM de CaCl_2 , 1 mM de MgCl_2 , 10 μM de MnCl_2 , 150 mM de NaCl) fue inmovilizado (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) en placas de 96 pozos Immulon (Dynex Technologies) durante la noche a 4°C Las placas se bloquearon con 3% de BSA en regulador de pH Tris durante 2 horas a 37°C. Las placas después se enjuagaron 2X en regulador de pH de prueba (regulador de pH Tris con 0.3% de BSA y 0.2% de Tween-20) Cinco minutos antes de la adición de 4 nM de vitronectina (Sigma Chemical Co), los compuestos se añadieron a los pozos en duplicado. Después de 3 horas a 37°C, las placas se lavaron 5X en regulador de pH de prueba. Un anticuerpo policlonal de vitonectrina IgG de conejo antihumano (Calbiochem Inc.) se añadió (1:2000) y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente Los reactivos de equipo de peroxidasa VectaStain ABC (Vector Laboratories) que utiliza un IgG anti-conejo marcada con biotina, se utilizaron para detección de anticuerpo unido (490 nm)

La adhesión de células endoteliales a vitronectina es mediada por $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$. La capacidad de los liposomas conjugados para inhibir la adhesión de células endoteliales microvasculares humanas (HMVEC) a vitronectina se evaluó Tiras de adhesión de células Cytomatrix revestidas con vitronectina (Chemicon) se rehidrataron con 200 μl de PBS durante por lo

menos 15 minutos a temperatura ambiente y después se aspiró. HMVECs (Clonetics) se tripzinizaron para dispersar células del matraz de cultivo y se disolvieron en DPBS con 0.1 % de BSA (regulador de pH de prueba). Las células se mezclaron fluorescentemente con Calcein AM 5 μ M (Molecular Probes) y se incubaron en la oscuridad durante 30 min a 37°C. Después de incubarse, las células se lavaron 2X en regulador de pH de prueba y el número de células se ajustó a 1×10^6 /ml. Una muestra de 50 μ l de compuesto se añadió a cada pozo seguido por 50 μ l de la suspensión de células. Las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C, 5 % de CO₂. Después de 1 hora, las placas se lavaron suavemente con regulador de pH de prueba tibio y las células adherentes se lisaron durante 15 min en 100 μ L de 1 M de Tris pH 8.0 con 1% de SDS. La intensidad fluorescente se determinó usando un lector de placa Cytofluor 2300 (Applied Biosystems) fijado a 485 de excitación y 530 de emisión.

Células de carcinoma de colon HT-29 se adhieren a fibronectina a través de la integrina $\alpha_5\beta_1$ como se describe en Kraft, S., Diefenbach, B., Mehta, R.; Jonczyk, A; Luckenbach, G A., Goodman, S L. *J. Biol. Chem* 1999, 274, 1979-1985. Para determinar si el conjugado de liposoma puede inhibir esta interacción, se utilizó la siguiente prueba de adhesión. La capacidad de los compuestos para bloquear la adhesión de células HT-29 se llevó a cabo de una manera similar a la prueba de HMVEC/vitronectina anteriormente descrita. Las únicas diferencias en el protocolo fueron que 1) se utilizaron tiras de adhesión de células Cytomatrix revestidas con

fibronectina (Chemicon) y 2) células HT-29 (ATCC) fueron las células usadas en todos los experimentos (la misma densidad, el mismo procedimiento de marcaje)

EJEMPLO PROSPECTIVO 5

5

A ratones hembras jóvenes (4-6 semanas) inmunodeficientes combinados severos (SCID) se les inyectó una línea de células tumorales que expresaban receptores de integrina $\alpha 5\beta 3$ en el tejido subcutáneo del flanco o de la almohadilla de grasa mamaria. Cuando los tumores palpables logran un tamaño de aproximadamente 300 mm³ (típicamente 14 días después de la inoculación), los liposomas terapéuticos sensibilizados por células objetivo preparados como se describe en el ejemplo 40 y además incluyendo un marcador adecuado se administran mediante una sola inyección intravenosa por la vena de la cola, en un volumen de aproximadamente 200 μ l continuando a

10

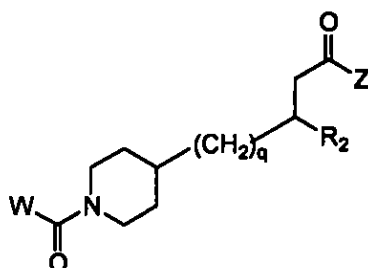
15

aproximadamente 1 μ mol del total de lípidos. Los animales son sacrificados en tiempos diseñados después de la inyección, órganos perfundidos con solución salina *in situ*, y tejidos extirpados para análisis. La biodistribución de los liposomas se determina por detección del marcador de liposoma o por localización cuantitativa de doxorubicina suministrada por los liposomas.

20

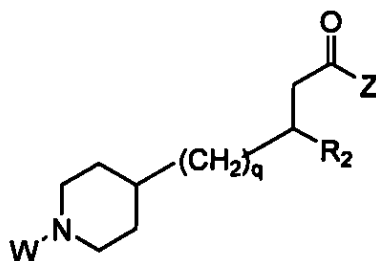
NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1 - Un ligando direccional que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste de la fórmula (I).



Fórmula (I)

y la fórmula (II).



Fórmula (II)

- en donde W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de $C_{0-6}(R_1)$,
 -alquilo de $C_{1-8}(R_{1a})$, -alquilo de C_{0-8} -arilo(R_1, R_8), -alquilo de
 20 C_{0-8} -heterociclilo(R_1, R_8), -alcoxi de $C_{0-6}(R_1)$, -alcoxi de C_{0-8} -arilo(R_1, R_8), y -
 alcoxi de C_{0-6} -heterociclilo(R_1, R_8), R_1 se selecciona del grupo que consiste de
 hidrógeno, $-N(R_4)_2$, $-N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_6)$, -heterociclilo(R_8) y -heteroarilo(R_8);
 R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,

- $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7) y $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$; R_4 se
selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C_{1-8} (R_7); R_5 se
5 selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$,
 $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_8), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_8), $-C(=O)$ -arilo(R_8),
 $-C(=O)$ -heteroarilo(R_8), $-C(=O)-N(R_4)$ -cicloalquilo(R_8), $-C(=O)-N(R_4)$ -arilo(R_8),
 $-CO_2-R_4$, $-CO_2$ -cicloalquilo(R_8), $-CO_2$ -arilo(R_8), $-C(R_4)(=N-R_4)$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
10 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7), $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-8}
15 (R_7), $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7),
 $-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -cicloalquilo(R_8) y $-SO_2$ -arilo(R_8); R_6 se selecciona del grupo
que consiste de -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8);
 R_7 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C_{1-8} (R_9), $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_9),
20 $-N$ (alquilo de C_{1-8} (R_9)) $_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_9), $-C(=O)-NH_2$,
 $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_9), $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-8} (R_9)) $_2$,
 $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}),
 $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_9),

- CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de
 C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de
 C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),
 5 ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀),
 -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀), R₈ es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
 -alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 10 -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
 -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),
 -cicloalquilo(R₁₀) y -arilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y,
 15 en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉), -alcoxi de C₁₋₈(R₉),
 -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -
 NHC(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-NH₂,
 20 -NHC(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 -NHC(=O)-NH-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-O-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -NHC(=O)-O-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
 -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -NHC(=O)-cicloalquilo(R₁₀),

-NHC(=O)-heterociclilo(R₁₀), -NHC(=O)-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-heteroarilo(R₁₀),
 -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de
 C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 -SO₂-arilo(R₁₀), -NHSO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHSO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo
 5 de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de
 C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈
 (R₉), -N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo,
 -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀), y -heteroarilo(R₁₀) cuando está
 unido a un átomo de carbono, R₉ se selecciona del grupo que consiste de
 10 hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₈, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂,
 -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂,
 -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo
 de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro y oxo, R₁₀
 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
 15 que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈,
 -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H,
 -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈
 y -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en
 donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados
 20 del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alcoxi de C₁₋₈, -C(=O)H,
 -C(=O)-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈,
 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈,
 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -NH₂, -NH-alquilo

- de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono, R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -
- alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -O-alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -S-
- alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -
- 5 NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -NH-C(=O)NHalquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- 10 NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- 20 NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -

- $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{R}_{14}),$ -
 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ -
 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ -
 $\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ -
5 $\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ -
 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ -
 $\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ -
 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ -
 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14}),$ y -
10 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14});$ R_{12} se selecciona del grupo que
consiste de -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), -O-alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -NH-alquilo de
 $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -S-alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - CH_2O -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - CH_2NH -alquilo
de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - CH_2S -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -O-
 $\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -NH- $\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ alquilo
15 de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -
 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -O- $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -O- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -
alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -NH- $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, -NH- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo de
 $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo de
 $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo de
20 $\text{C}_{1-8}(\text{R}_{14})$, - $\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, -O- $\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, -
-NH- $\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, - $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, -
 $\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, - $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, -
O- $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, -NH- $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{14})$, -

- CH₂O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -CH₂NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -
- 5 OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- 10 OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- 15 SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- 20 CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -

- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- 5 CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- 10 NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- 15 CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), y -
- 20 CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), R₁₄ cuando R₁₁ y R₁₂ termina con un C(=O) se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, OH, -O-alquilo de C₁₋₄ y NH₂, de otra manera R₁₄ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -SH, COOH y -COO-alquilo de C₁₋₄; Z se selecciona del

- grupo que consiste de hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-O$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-CO_2H$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-O-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH_2$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-O$ -alquilamida de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-N$ (alquilo de C_{1-8})₂ y $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-8} ; y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos
- 10 2.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W se selecciona del grupo que consiste de $-alquilo$ de $C_{0-4}(R_1)$ y $-alquilo$ de C_{0-4} -arilo(R_1, R_8).
- 3.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-alquilo$ de $C_{0-4}(R_1)$ o $-alquilo$ de
- 15 C_{0-4} -fenilo(R_1, R_8)
- 4 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de $-N(R_4)(R_6)$, $-heterociclilo(R_8)$ y $-heteroarilo(R_8)$.
- 5 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
- 20 caracterizado además porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de $-N(R_4)(R_6)$, $-dihidro-1H$ -pirrolo[2,3-*b*]piridinilo(R_8), $-tetrahidropirimidinilo(R_8)$, $-tetrahidro-1,8$ -naftiridinilo(R_8), $-tetrahidro-1H$ -azepino[2,3-*b*]piridinilo(R_8) y $-piridinilo(R_8)$.

6 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de $-N(R_4)(R_6)$, -tetrahidropirimidinilo(R_6) y -tetrahydro-1,8-naftiridinilo(R_6)

7 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} (R_7) y $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$.

8.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$

9 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno

10.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_6), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_6), $-C(=O)$ -arilo(R_6), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_6), $-C(=O)-N(R_4)$ -cicloalquilo(R_6), $-C(=O)-N(R_4)$ -arilo(R_6), $-CO_2-R_4$, $-CO_2$ -cicloalquilo(R_6), $-CO_2$ -arilo(R_6), $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$.

- $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, $-SO_2-N(R_4)_2$,
5 $-SO_2$ -cicloalquilo(R_8) y $-SO_2$ -arilo(R_8)
- 11.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 se selecciona del grupo que consiste de
 $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-CO_2-R_4$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
10 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$ y $-SO_2-N(R_4)_2$.
- 12.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_6 se selecciona del grupo que consiste de
 $-heterociclilo(R_8)$ y $-heteroarilo(R_8)$.
- 13.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque R_8 se selecciona del grupo que consiste de
 $-dihidroimidazolilo(R_8)$, $-tetrahidropiridinilo(R_8)$, $-tetrahidropirimidinilo(R_8)$ y
 $-piridinilo(R_8)$
- 14 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_7 es uno a dos sustituyentes
20 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
 $-C_{1-4}alcoxi(R_9)$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-N(alquilo de C_{1-4}(R_9))_2$,
 $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N(alquilo de C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}),

-C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀),
 -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀),
 -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de C₁₋₄ (R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de
 C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄NH-alquilo de
 5 C₁₋₄(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉),
 -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxil, nitro,
 oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀)

15.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque R₇ es uno a dos sustituyentes
 10 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
 -alcoxil de C₁₋₄ (R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂,
 (halógeno)₁₋₃, hidroxil y oxo.

16.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque R₇ es hidrógeno.

15 17.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque R₈ es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
 -alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂,
 20 -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
 -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉),
 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),

-cicloalquilo(R₁₀) y -arilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄-R₁₁)₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de carbono.

18.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉) y -SO₂-NH₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂,

-CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

19 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, 5 caracterizado además porque R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C₁₋₄(R₉) cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), 10 -O-arilo(R₁₀), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, halógeno, hidroxí y oxo cuando está unido a un átomo de carbono

20 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y 15 -alquilo de C₁₋₄(R₉) cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄ (R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀) e hidroxí cuando está unido a un átomo de carbono

21 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, 20 caracterizado además porque R₉ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo

de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro y oxo.

22 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₉ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂,
5 -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)-alcoxi de C₁₋₄, (halógeno)₁₋₃, hidroxí y oxo.

23 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₉ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halógeno)₁₋₃ e hidroxí.

10 24 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo
15 de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄ y -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -alcoxi de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄,
20 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

25.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $(R_{10})_{1-4}$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂,
5 halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

26.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{10} es hidrógeno.

27 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de
10 -alquilo de C_{1-4} (R_7)(R_{11}), -alquenilo de C_{2-4} (R_7)(R_{11}), -alquinilo de C_{2-4} (R_7)(R_{11}), -cicloalquilo(R_7)(R_{11}), -heterociclilo(R_8)(R_{12}), -arilo(R_8)(R_{12}) y -heteroarilo(R_8)(R_{12})

28.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de
15 -cicloalquilo(R_7)(R_{11}), -heterociclilo(R_8)(R_{12}), -arilo(R_8)(R_{12}) y -heteroarilo(R_8)(R_{11})

29 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de
-cicloalquilo(R_7)(R_{11}), -heterociclilo(R_8)(R_{12}), -fenilo(R_8)(R_{12}),
20 -naftalenilo(R_8)(R_{12}) y -heteroarilo(R_8)(R_{11}).

30.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de
-tetrahidropirimidinilo(R_8)(R_{12}), -1,3-benzodioxolilo(R_8)(R_{12}),

-dihidrobenzofuranilo(R₈)(R₁₂), -tetrahydroquinolinilo(R₈)(R₁₂), -fenilo(R₈)(R₁₂),
-naftalenilo(R₈)(R₁₂), -piridinilo(R₈)(R₁₂), -pirimidinilo(R₈)(R₁₂), y
-quinolinilo(R₈)(R₁₂).

- 31 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
- 5 caracterizado además porque R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -
alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -O-alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -S-
alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -
NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)NH-alquilo
de C₁₋₈ (R₁₄), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -O-C(=O)alquilo de
10 C₁₋₈(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(=O)(R₁₄), -C(=O)O-alquilo de
C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)O-alquilo de
C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -O-C(=O)-alquilo de
NHC₁₋₈C(=O)(R₁₄), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₄), -
SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
15 NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄),
-C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
-OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
20 -NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
y -SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄)

32.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -

- alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$,
5 -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, y -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$.
- 10 33 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque R_{12} se selecciona del grupo que consiste de – alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -CH₂O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -CH₂NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -CH₂S-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -
15 NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -CH₂O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -CH₂NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -CH₂O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -NH-
20 C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),

350

349

- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- 5 NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- 10 CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- 15 NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), y -
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄)

20 34 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque q es 1, 2 ó 3.

35.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z se selecciona del grupo que consiste de

hidroxi, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₄, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₄, -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, alquilo de C₁₋₈-OC(O)-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamidad de C₁₋₈, alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂ y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈.

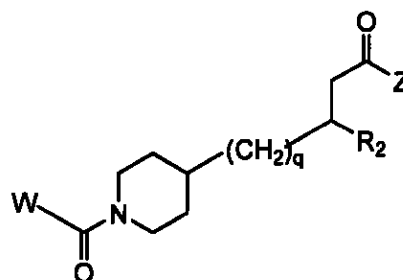
36.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el ligando direccional es conjugado a un elemento radioactivo.

37 - El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el ligando direccional es conjugado a un agente formador de imagen.

38.- El ligando direccional de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque el agente formador de imagen se selecciona del grupo que consiste de ⁹⁹Tc, ¹²⁵I, ¹⁸F, ¹¹C y ⁶⁴Cu

39.- Un ligando direccional de la fórmula (I)

20



Fórmula (I)

en donde W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₀₋₄ (R₁) y -

alquilo de C₀₋₄-fenilo(R₁,R₈); R₁ es -NH(R₈), R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -tetrahidropirimidinilo(R₈)(R₁₂), -1,3-benzodioxolilo(R₈)(R₁₂), -dihidrobenzofuranilo(R₈)(R₁₂), -tetrahydroquinolinilo(R₈)(R₁₂), -fenilo(R₈)(R₁₂), -naftalenilo(R₈)(R₁₂), -piridinilo(R₈)(R₁₂), -pirimidinilo(R₈)(R₁₂) y

5 -quinolinilo(R₈)(R₁₂), R₆ se selecciona del grupo que consiste de -dihidroimidazolilo(R₈), -tetrahidropiridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) y -piridinilo(R₈); R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C₁₋₄ (R₉) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro

10 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀) e hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono, R₉ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halógeno)₁₋₃ e hidroxilo; R₁₀ se selecciona independientemente del grupo

15 que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -alcoxi de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono; q es 1, 2 o 3, R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₄), -O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -S-

20 alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂S-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₄), -C(=O)NH-

352

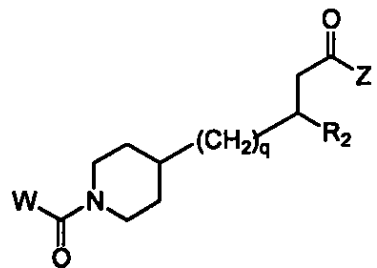
352

- alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{14})$, $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $CH_2OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$,
- 5
- 10
- 15
- 20

386
353

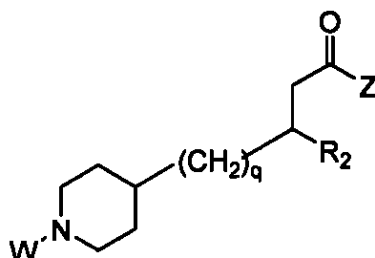
CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄),
CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), y
CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄); R₁₄ cuando R₁₁ y R₁₂ terminan con un C(=O) se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, OH, -O-alquilo de C₁₋₄ y NH₂; de otra manera R₁₄ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -SH, COOH y -COO-alquilo de C₁₋₄; Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈-OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂ y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈, y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40.- Un conjugado direccional que tiene a formula seleccionada del grupo que consiste de la fórmula (I):



Fórmula (I)

y la fórmula (II)



5

Fórmula (II)

- en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-N(R_4)_2$, $-N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_6)$, $-\text{heterociclilo}(R_8)$ y $-\text{heteroarilo}(R_8)$; R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
 10 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2\text{-alquilo de } C_{1-8}(R_7)$ y $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$; R_4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y $-\text{alquilo de } C_{1-8} (R_7)$, R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$,
 15 $-C(=O)\text{-cicloalquilo}(R_8)$, $-C(=O)\text{-heterociclilo}(R_8)$, $-C(=O)\text{-arilo}(R_8)$,
 $-C(=O)\text{-heteroarilo}(R_8)$, $-C(=O)-N(R_4)\text{-cicloalquilo}(R_8)$, $-C(=O)-N(R_4)\text{-arilo}(R_8)$,
 $-CO_2-R_4$, $-CO_2\text{-cicloalquilo}(R_8)$, $-CO_2\text{-arilo}(R_8)$, $-C(R_4)(=N-R_4)$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 20 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2\text{-alquilo de } C_{1-8} (R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2\text{-alquilo de } C_{1-8}$

(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇),
 -SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-cicloalquilo(R₈) y -SO₂-arilo(R₈), R₆ se selecciona del grupo
 que consiste de -cicloalquilo(R₈), -heterociclilo(R₈), -arilo(R₈) y -heteroarilo(R₈);
 R₇ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
 5 que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₈(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
 -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 10 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de
 C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de
 C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),
 ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀),
 15 -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀), R₈ es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
 -alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
 20 -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),
 -cicloalquilo(R₁₀) y -arilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y,

en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, -O-cicloalquilo(R_{10}), -O-arilo(R_{10}), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -NHC(=O)-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$,
 5 -C(=O)-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9)$)₂, -C(=O)-NH-arilo(R_{10}), -NHC(=O)-NH₂, -NHC(=O)-NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -NHC(=O)-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9)$)₂, -NHC(=O)-NH-arilo(R_{10}), -NHC(=O)-O-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -NHC(=O)-O-arilo(R_{10}), -C(=O)-cicloalquilo(R_{10}), -C(=O)-heterociclilo(R_{10}), -C(=O)-arilo(R_{10}), -C(=O)-heteroarilo(R_{10}), -NHC(=O)-cicloalquilo(R_{10}),
 10 -NHC(=O)-heterociclilo(R_{10}), -NHC(=O)-arilo(R_{10}), -NHC(=O)-heteroarilo(R_{10}), -CO₂H, -CO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -CO₂-arilo(R_{10}), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -SO₂-N(alquilo de $C_{1-8}(R_9)$)₂, -SO₂-arilo(R_{10}), -NHSO₂-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -NHSO₂-arilo(R_{10}), -SH, -S-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -S-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -alcoxi de
 15 $C_{1-8}(R_9)$, -S-alquilo de C_{1-8} -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -NH₂, -NH-alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, -N(alquilo de $C_{1-8}(R_9)$)₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquilo(R_{10}), -heterociclilo(R_{10}), -arilo(R_{10}), y -heteroarilo(R_{10}) cuando está unido a un átomo de carbono; R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C_{1-8} , -NH₂, -NH-alquilo de C_{1-8} , -N(alquilo de C_{1-8})₂,
 20 -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C_{1-8} , -C(=O)-N(alquilo de C_{1-8})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-8} , -SO₂-alquilo de C_{1-8} , -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C_{1-8} , -SO₂-N(alquilo de C_{1-8})₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro y oxo, R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo

que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈,
 -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H,
 -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈
 y -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en
 5 donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alcoxi de C₁₋₈, -C(=O)H,
 -C(=O)-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈,
 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈,
 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -NH₂, -NH-alquilo
 10 de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está
 unido a un átomo de carbono, q es 0, 1, 2, o 3; R_{2a} se selecciona del grupo
 que consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₇)(R₁₁), -alqueno de C₂₋₈(R₇)(R₁₁), -alquino
 de C₂₋₈(R₇)(R₁₁), -cicloalquilo(R₇)(R₁₁), -heterociclo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂) y
 -heteroarilo(R₈)(R₁₂). R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de
 15 C₁₋₈ (R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -S-alquilo de
 C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-
 C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de
 C₁₋₈ (R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -
 NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -
 20 C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-
 C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-
 C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -
 C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -

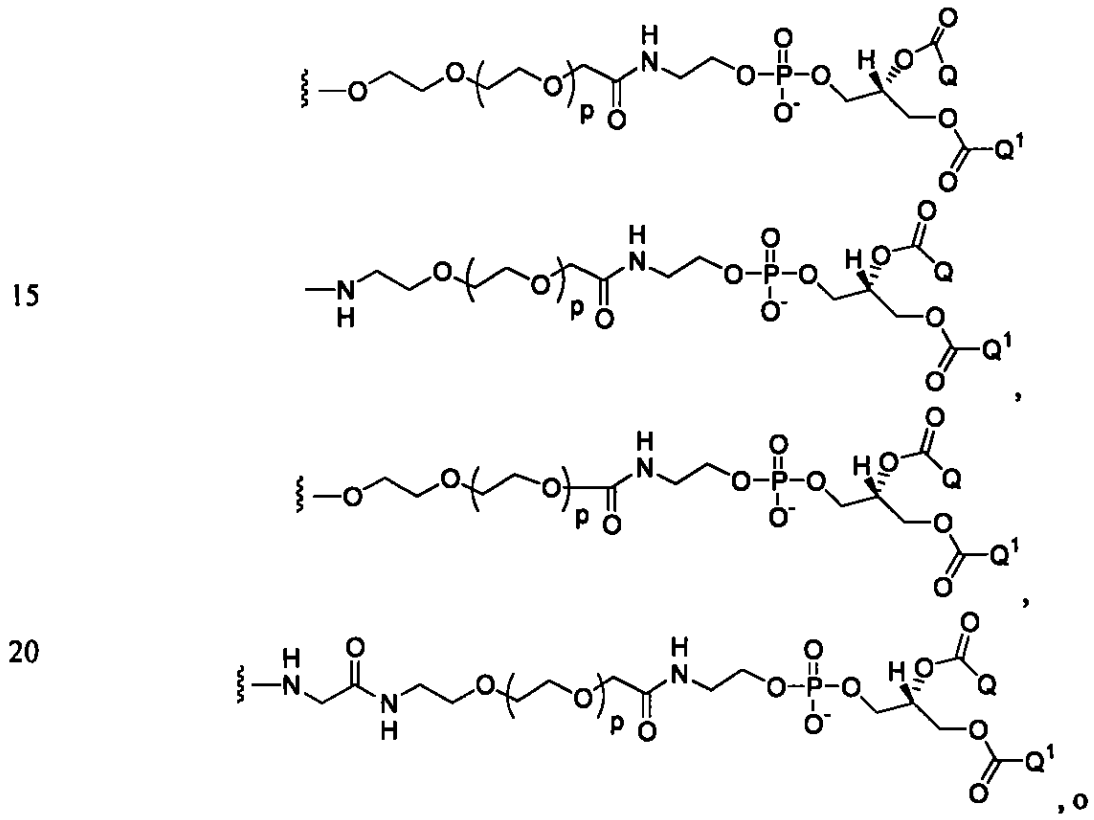
- NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₄), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
-OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
5 SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
10 NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
15 OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₄), -
NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
20 NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), R₁₂ se selecciona del grupo que
consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-alquilo de

359

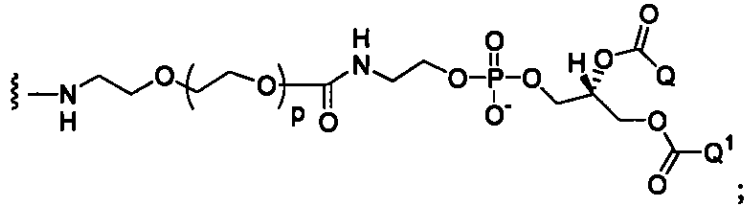
- $C_{1-8}(R_{13})$, $-S$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2S$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, $-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$,

NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
5 SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
10 CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
15 CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
20 OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -

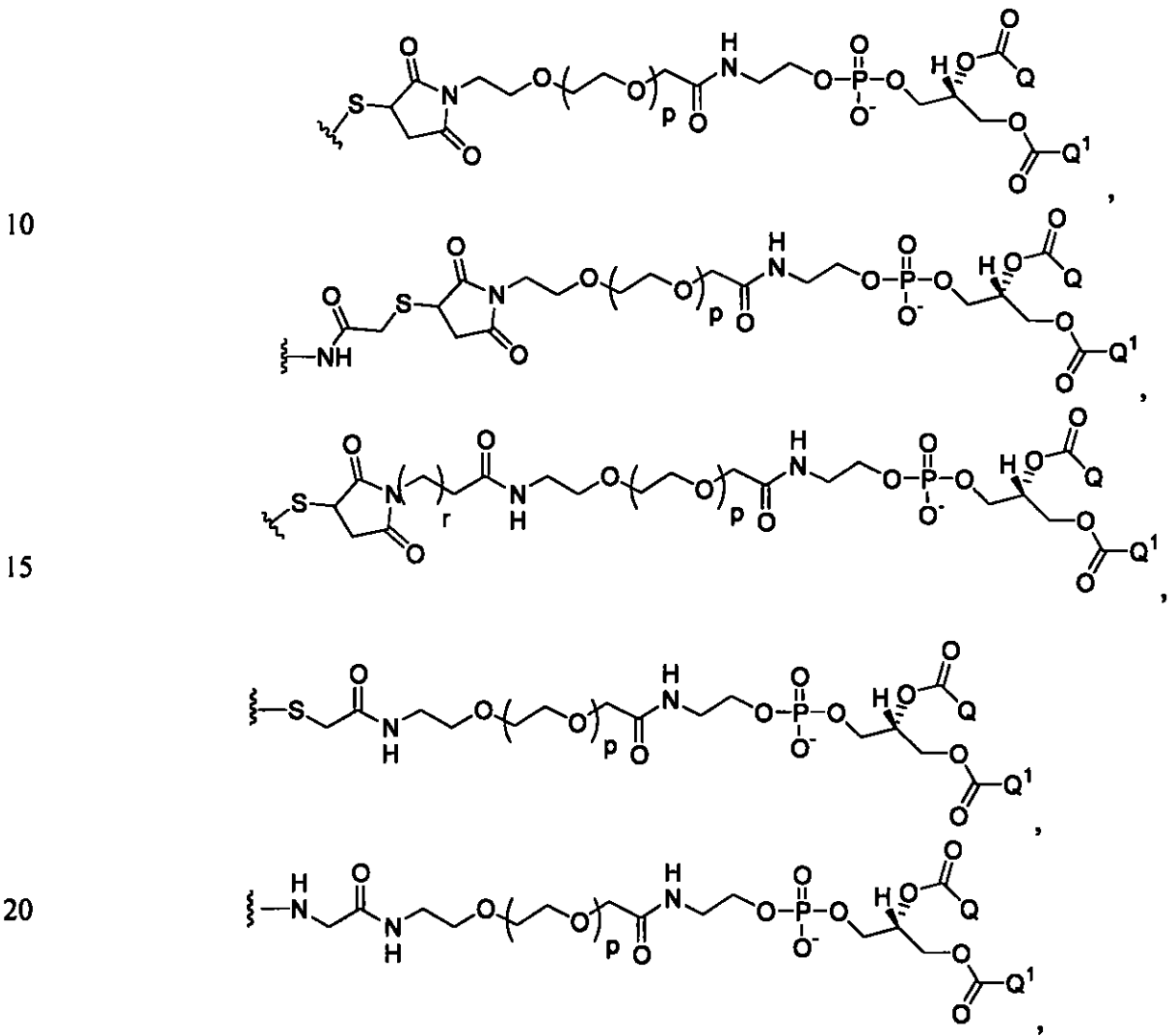
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 5 CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), en donde cuando R₁₁ o
- 10 R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona de



365
362



5 y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un ---C(=O)--- , R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

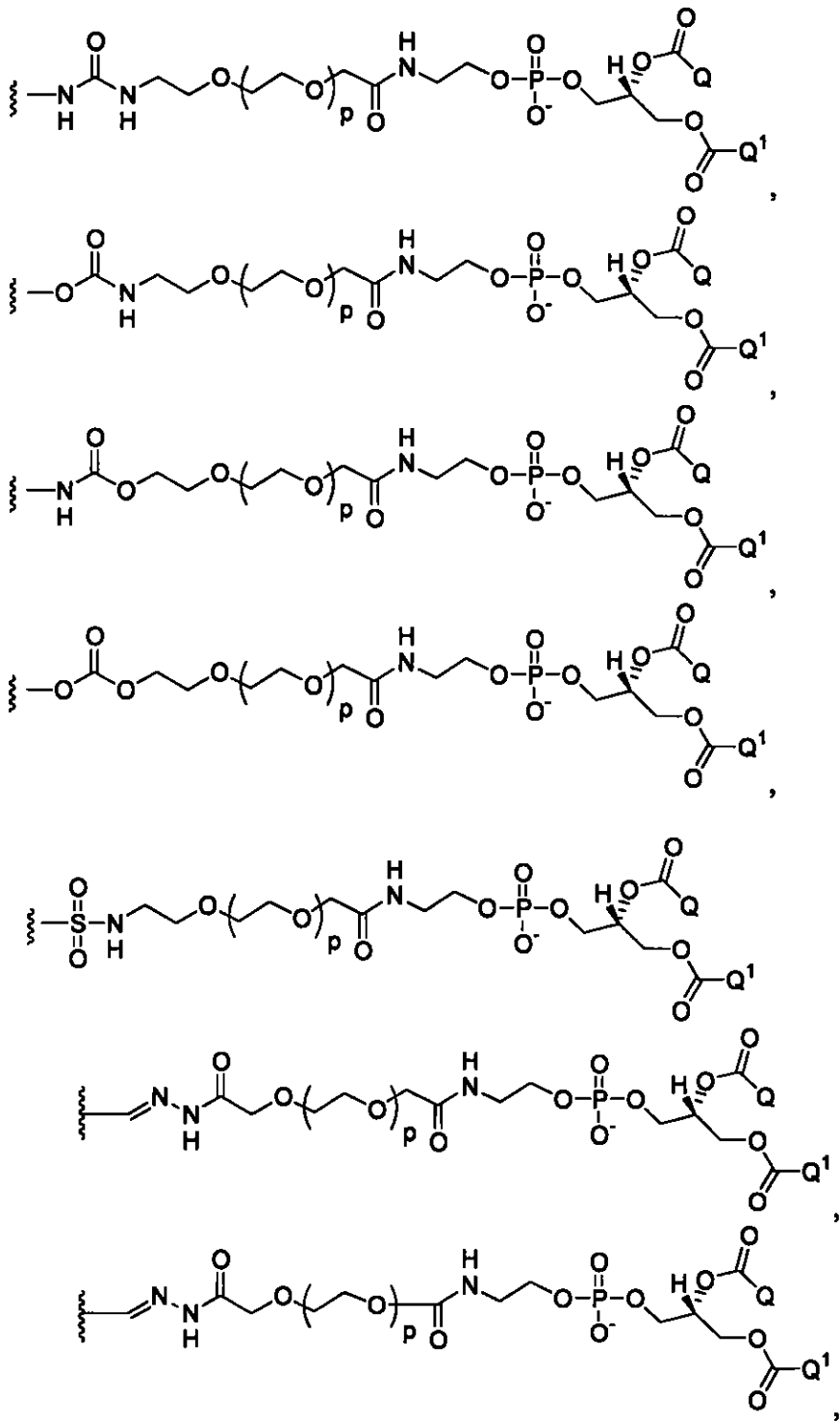


5

10

15

20



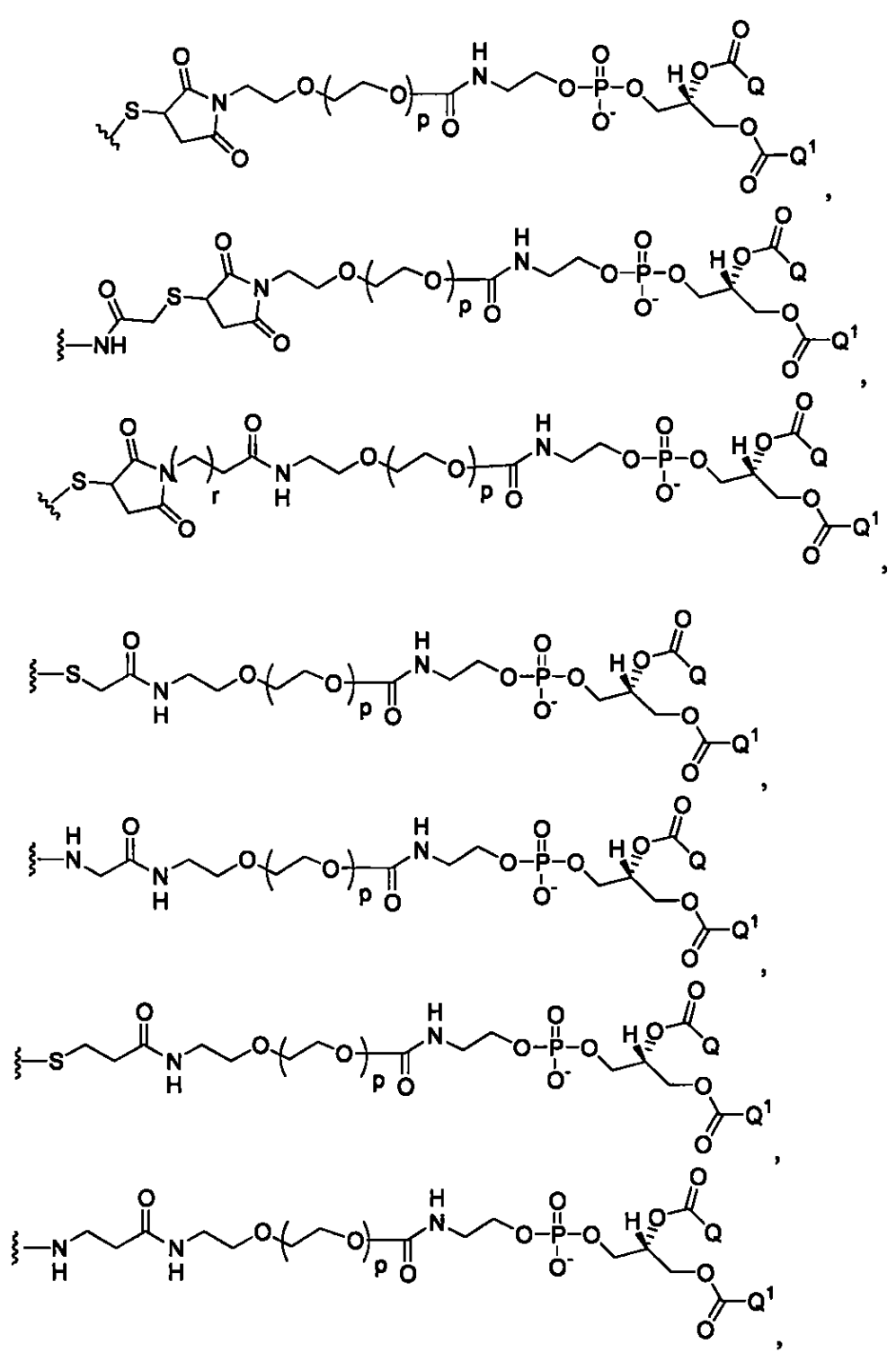
~~365~~
365

5

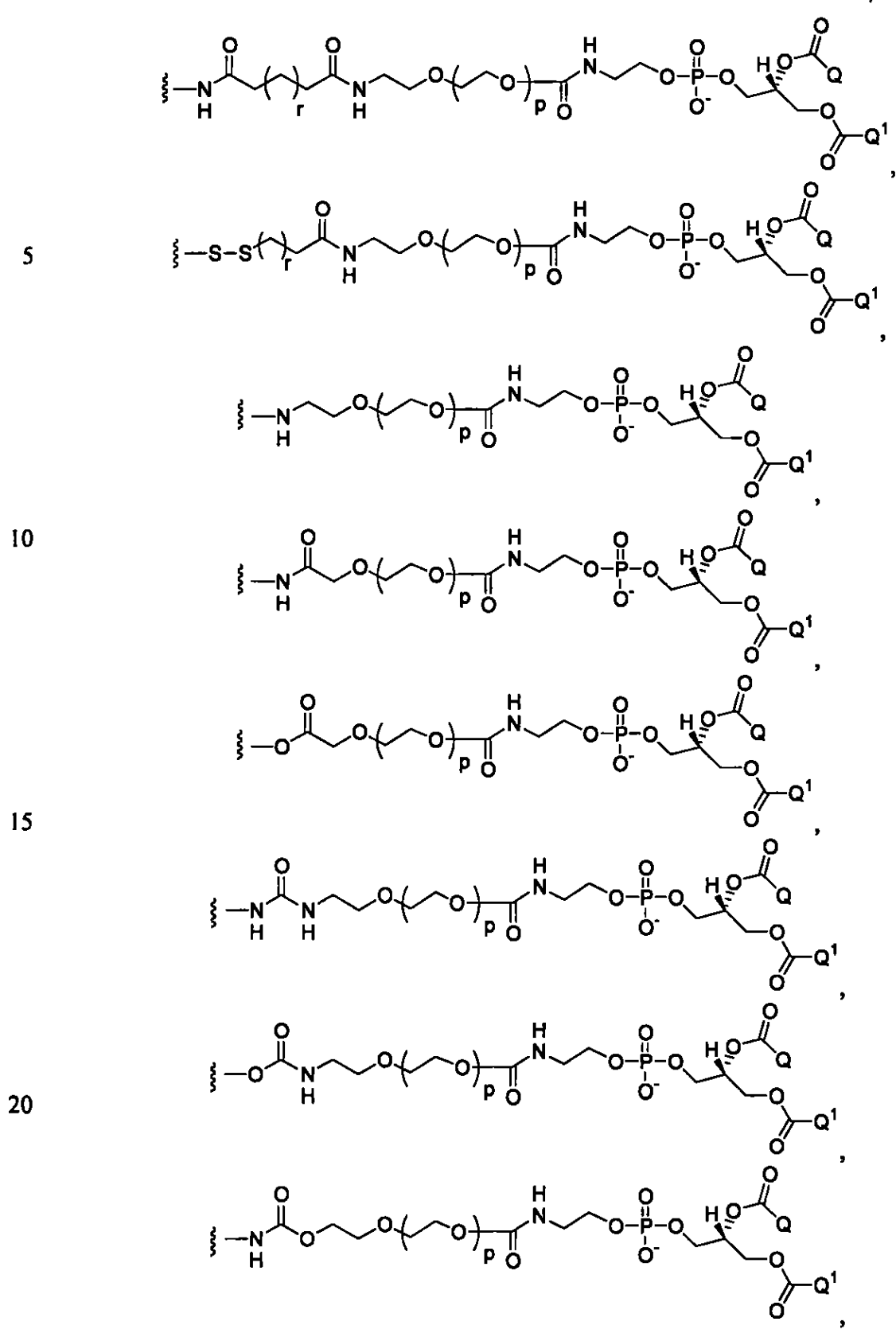
10

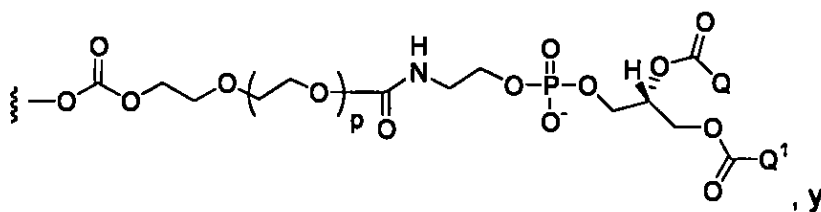
15

20

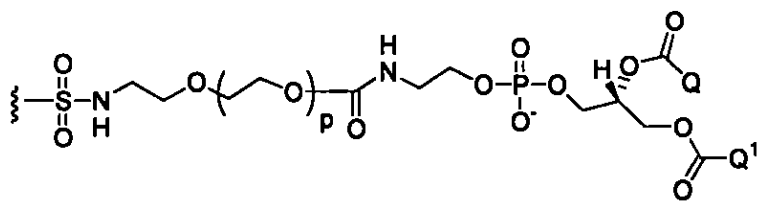


366





5



en donde la unidad $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O-(CH_2CH_2O)_p$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 750 a 5000 daltons, r es un entero de 0 a 8; Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los

10 mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de la cadena saturada de C_{11} de ácido láurico, la cadena saturada de C_{13} de ácido mirístico, la cadena saturada de C_{15} de ácido palmítico, la cadena saturada de C_{17} estearico, la cadena monoinsaturada de C_{17} de ácido oleico, y la cadena diinsaturada de C_{17} de ácido linoleico; Z se

15 selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -OH, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-O$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -CO₂H, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)O-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -O-C(O)alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -NH₂, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -NH-alquilo de

20 C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -N(alquilo de C_{1-8})₂, $-O$ -alquilamida de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)-NH-alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de C_{1-8} -C(O)-N(alquilo de C_{1-8})₂, y $-NHC(O)$ alquilo de C_{1-8} ; y sales, mezclas racémicas y enantiómeros

farmacéuticamente aceptables de los mismos

41.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₀₋₄(R₁) y -alquilo de C₀₋₄arilo(R₁,R₈)

5 42.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque W es -alquilo de C₀₋₄(R₁) o -alquilo de C₀₋₄fenilo(R₁,R₈)

43.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₁ se selecciona del grupo
10 que consiste de -N(R₄)(R₆), -heterociclilo(R₈) y -heteroarilo(R₈).

44.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₁ se selecciona del grupo que consiste de -N(R₄)(R₆), -dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridinilo(R₈),
-tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈),
15 -tetrahidro-1H-azepino[2,3-b]piridinilo(R₈) y -piridinilo(R₈)

45.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₁ se selecciona del grupo que consiste de -N(R₄)(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₈) y
-tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈)

20 46 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,

-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄ (R₇) y
-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂.

47.- El conjugado direccional de conformidad con la
reivindicación 40, caracterizado además porque R₄ se selecciona del grupo
5 que consiste de hidrógeno y -alquilo de C₁₋₄(R₇).

48.- El conjugado direccional de conformidad con la
reivindicación 40, caracterizado además porque R₄ es hidrógeno

49.- El conjugado direccional de conformidad con la
reivindicación 40, caracterizado además porque R₅ se selecciona del grupo
10 que consiste de -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈),
-C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈),
-C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄,
-CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂,
-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄,
15 -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄,
-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂,
-N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆),
-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂,
-N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de
20 C₁₋₄(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilod de C₁₋₄(R₇),
-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-cicloalquilo(R₈) y -SO₂-arilo(R₈)

50 - El conjugado direccional de conformidad con la
reivindicación 40, caracterizado además porque R₅ se selecciona del grupo

que consiste de $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-CO_2-R_4$, $-C(R_4)(=N-R_4)$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$ y
 $-SO_2-N(R_4)_2$

5 51 - El conjugado direccional de conformidad con la
reivindicación 40, caracterizado además porque R_6 se selecciona del grupo
que consiste de -heterociclilo(R_8) y -heteroarilo(R_8)

 52.- El conjugado direccional de conformidad con la
reivindicación 40, caracterizado además porque R_6 se selecciona del grupo
10 que consiste de -dihidroimidazolilo(R_8), -tetrahidropiridinilo(R_8),
-tetrahidropirimidinilo(R_8) y -piridinilo(R_8).

 53 - El conjugado direccional de conformidad con la
reivindicación 40, caracterizado además porque R_7 es uno a dos sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
15 $-C_{1-4}$ alcoxi(R_9), $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$,
 $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}),
 $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}), $-C(=O)$ -arilo(R_{10}),
 $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-CO_2$ -arilo(R_{10}),
20 $-C(=NH)-NH_2$, $-SH$, $-S$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de $C_{1-4}-S$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de C_{1-4} -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de $C_{1-4}NH$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
 $-SO_2-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-SO_2$ -arilo(R_{10}), ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro,

oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀)

54.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₇ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
5 -alcoxi de C₁₋₄ (R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo y oxo.

55.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₇ es hidrógeno.

56.- El conjugado direccional de conformidad con la
10 reivindicación 40, caracterizado además porque R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
15 -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) y -arilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados
20 del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄-R₁₁)₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),

-C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉),
 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -SH,
 -S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de
 5 C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -NH₂,
 -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro,
 oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀) cuando
 está unido a un átomo de carbono

57 - El conjugado direccional de conformidad con la
 10 reivindicación 40, caracterizado además porque R₈ es uno a cuatro
 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de
 hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de
 C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉) y
 -SO₂-NH₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno
 15 a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
 consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀),
 -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de
 C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -NH₂, -NH-alquilo de
 C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando
 20 está unido a un átomo de carbono

58 - El conjugado direccional de conformidad con la
 reivindicación 40, caracterizado además porque R₈ es uno a cuatro
 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

hidrógeno y -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}), $-NH_2$, -NH-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -N(alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, halógeno, hidroxí y oxo cuando está unido a un átomo de carbono

59 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}) e hidroxí cuando está unido a un átomo de carbono

60 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro y oxo

61 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)$ -alcoxi de C_{1-4} , (halógeno)₁₋₃,

hidroxi y oxo.

62.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} ,
5 $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, (halógeno)₁₋₃ e hidroxi.

63 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$,
10 $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-4} y $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-4})₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo
15 de C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, ciano, halógeno, hidroxi, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

20 64 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque $(R_{10})_{1-4}$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} ,

-N(alquilo de C₁₋₄)₂, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

65.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₁₀ es hidrógeno

5 66 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₄ (R₇)(R₁₁), -alqueno de C₂₋₄(R₇)(R₁₁), -alquino de C₂₋₄(R₇)(R₁₁), -cicloalquilo(R₇)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂) y -heteroarilo(R₈)(R₁₂).

10 67.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -cicloalquilo(R₇)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂) y -heteroarilo(R₈)(R₁₁)

15 68.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -cicloalquilo(R₇)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -fenilo(R₈)(R₁₂), -naftalenilo(R₈)(R₁₂) y -heteroarilo(R₈)(R₁₁).

20 69 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40 caracterizado además porque R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -tetrahidropirimidinilo(R₈)(R₁₂), -1,3-benzodioxolilo(R₈)(R₁₂), -dihidrobenzofuranilo(R₈)(R₁₂), -tetrahydroquinolinilo(R₈)(R₁₂), -fenilo(R₈)(R₁₂), -naftalenilo(R₈)(R₁₂), -piridinilo(R₈)(R₁₂), -pirimidinilo(R₈)(R₁₂) y -quinolinilo(R₈)(R₁₂)

70 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{11} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -NH- alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -S-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -NH-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)NH-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)NH-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)alquilo de C_{1-8} (=O)(R_{13}), -NH-C(=O)alquilo de C_{1-8} C(=O)(R_{13}), -C(=O)O-alquilo de C_{1-8} C(=O)(R_{13}), -O-C(=O)O-alquilo de C_{1-8} C(=O)(R_{13}), -NH-C(=O)O-alquilo de C_{1-8} C(=O)(R_{13}), -C(=O)NH-alquilo de C_{1-8} C(=O)(R_{13}), -O-C(=O)NH-alquilo de C_{1-8} C(=O)(R_{13}), -NH-C(=O)NH-alquilo de C_{1-8} C(=O)(R_{13}), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R_{13}), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R_{13}), C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), y SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13})

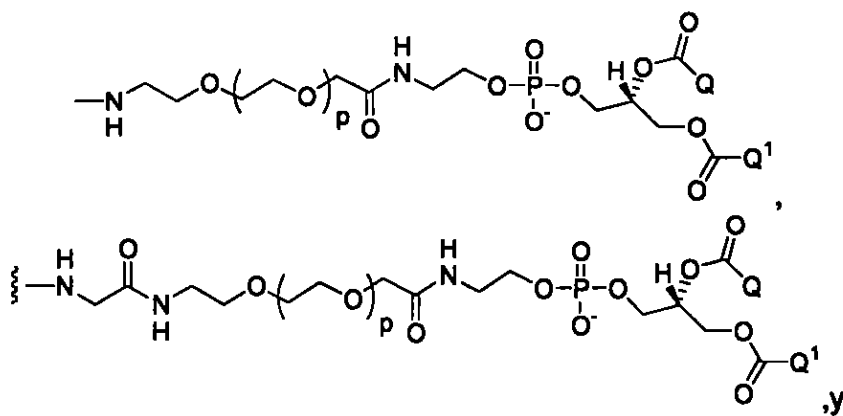
71 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{11} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -NH-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -S-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -NH-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -

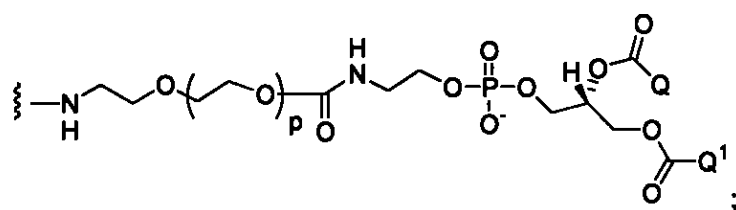
C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), y -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃)

72 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₄(R₁₃), -S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃).

- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- 5 CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 10 NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 15 CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃); en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

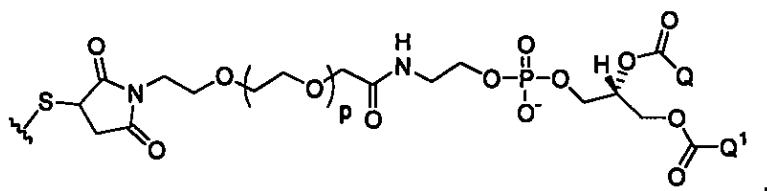
20



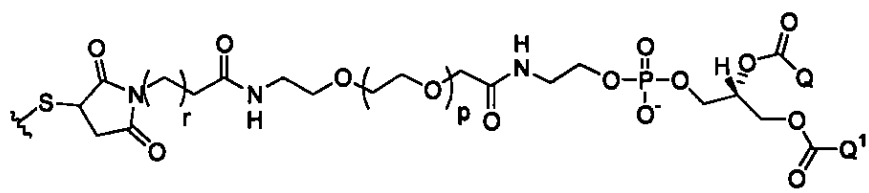


y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-\text{C}(=\text{O})-$, R_{13} se selecciona del grupo

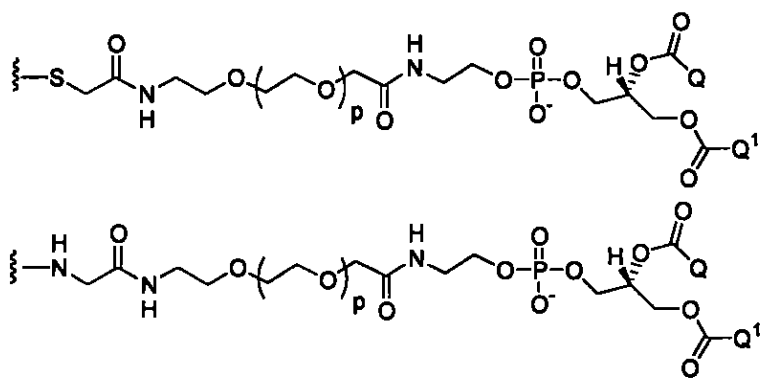
5 que consiste de



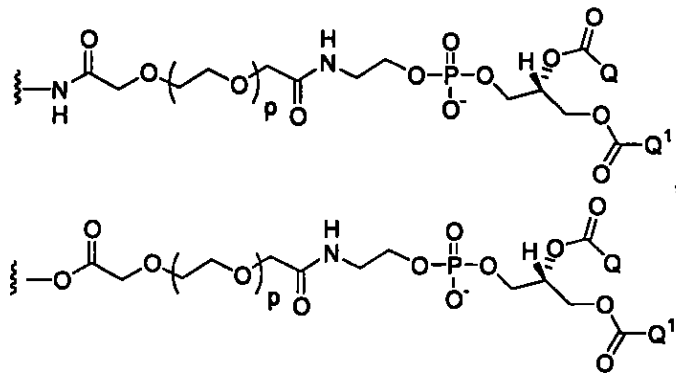
10

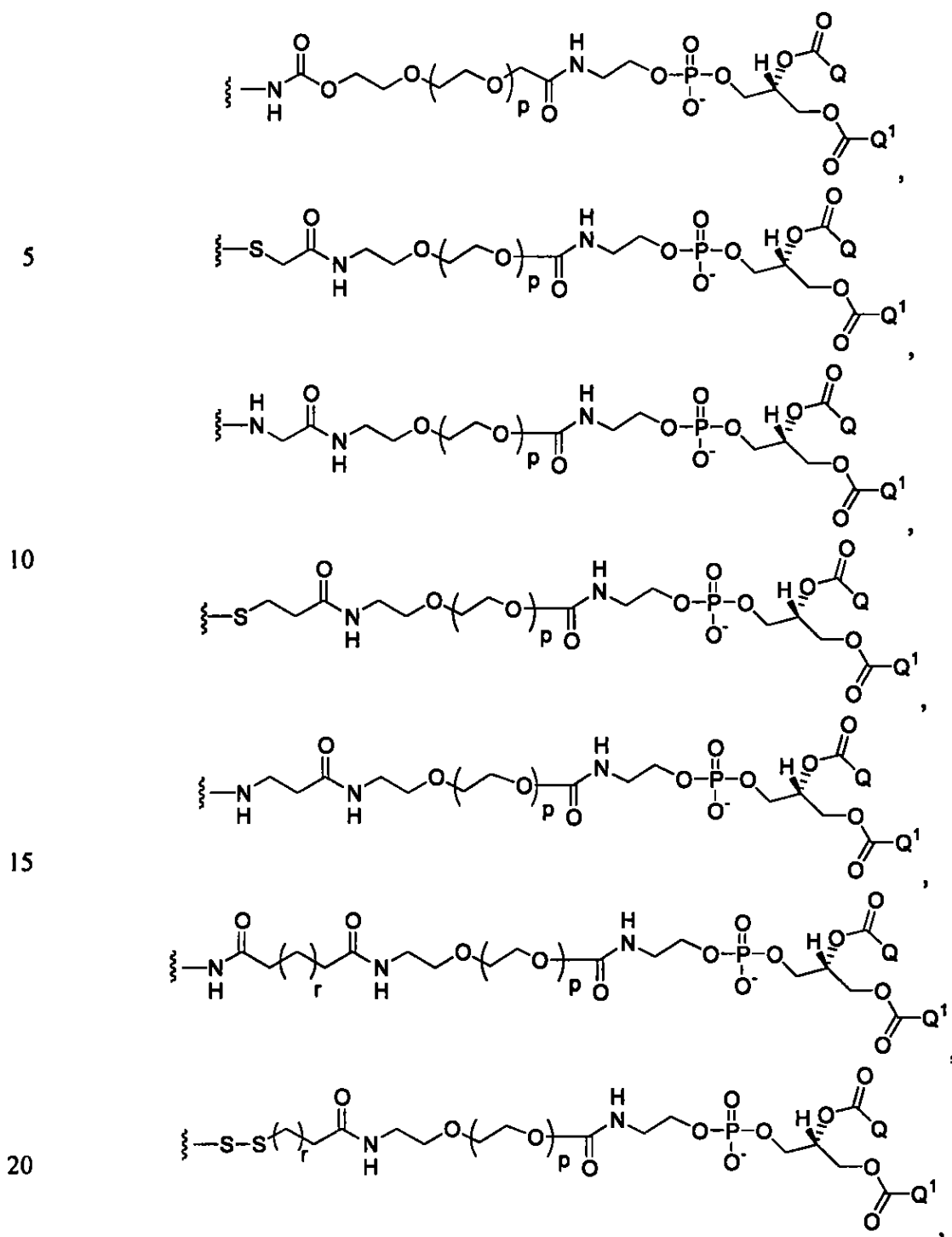


15

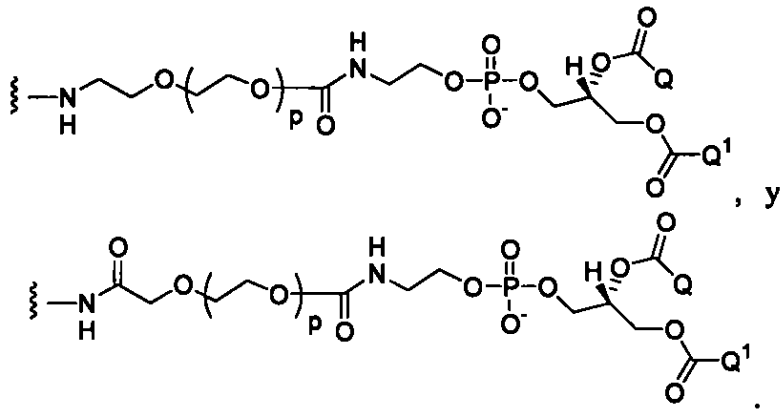


20



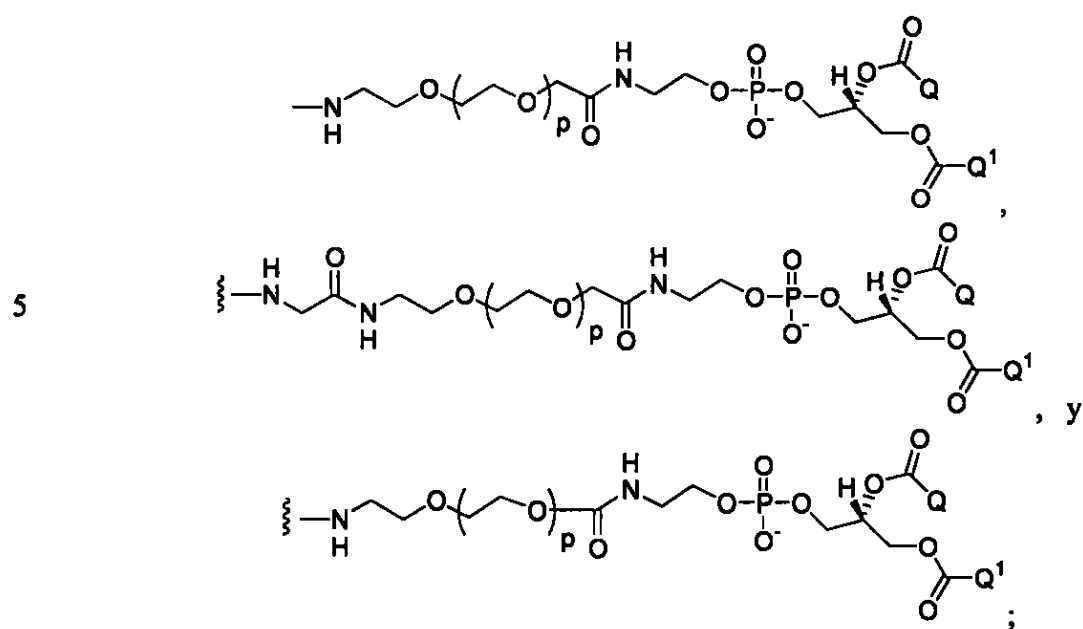


5

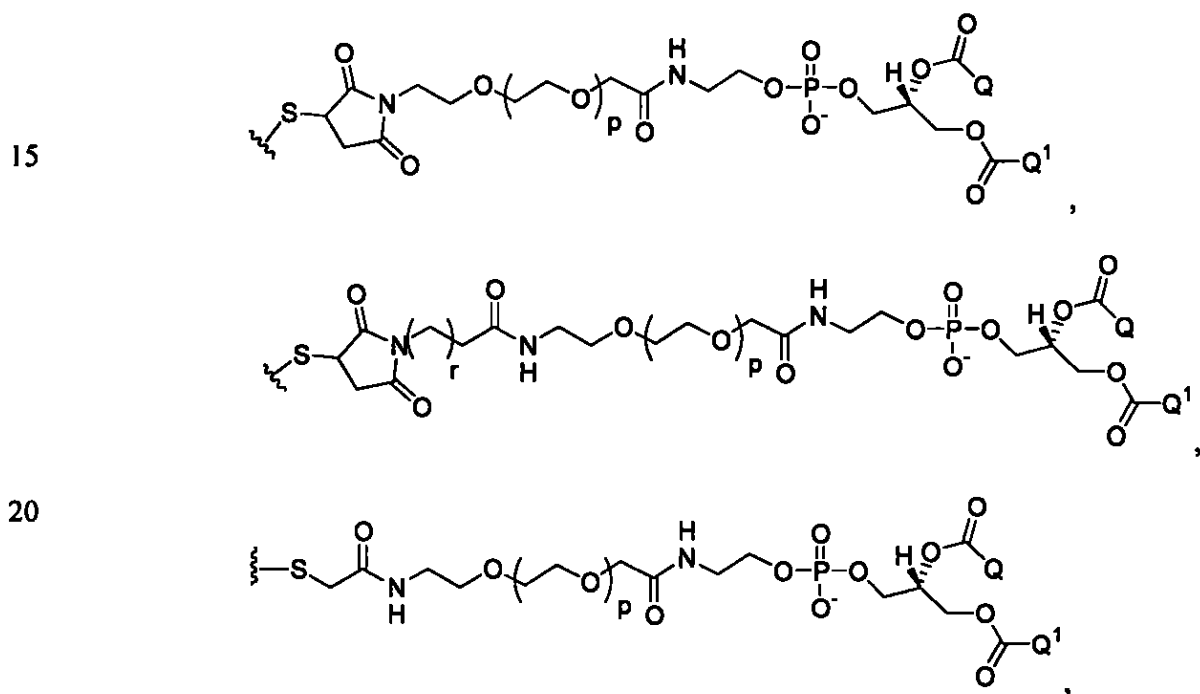


- 73 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque R_{12} se selecciona del grupo
- 10 que consiste de $-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo de C_{1-6} (R_{13}), $-\text{CH}_2\text{NH}$ -alquilo de C_{1-6} (R_{13}), $-\text{CH}_2\text{S}$ -alquilo de C_{1-6} (R_{13}), $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo de C_{1-6} (R_{13}), $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo de C_{1-6} (R_{13}), $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo de C_{1-6} (R_{13}), $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo de $\text{C}_{1-6}\text{C}(=\text{O})$ (R_{13}), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ (R_{13}), $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{CH}_2(R_{13})$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ (R_{13}), $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ (R_{13}); en donde cuando R_{11} o R_{12} termina con un $-\text{C}(=\text{O})-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de
- 15
- 20

385
382



y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-C(=O)-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de

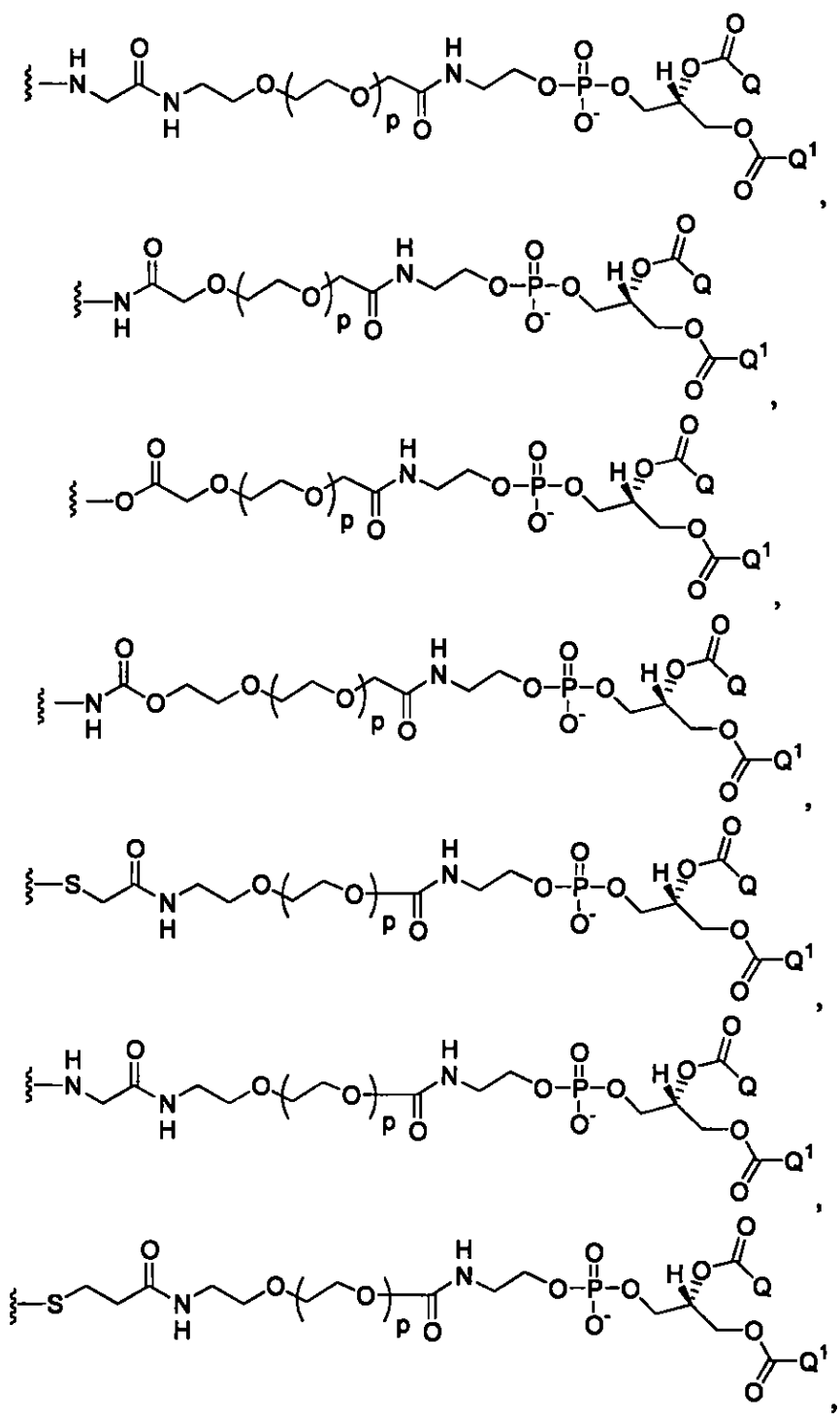


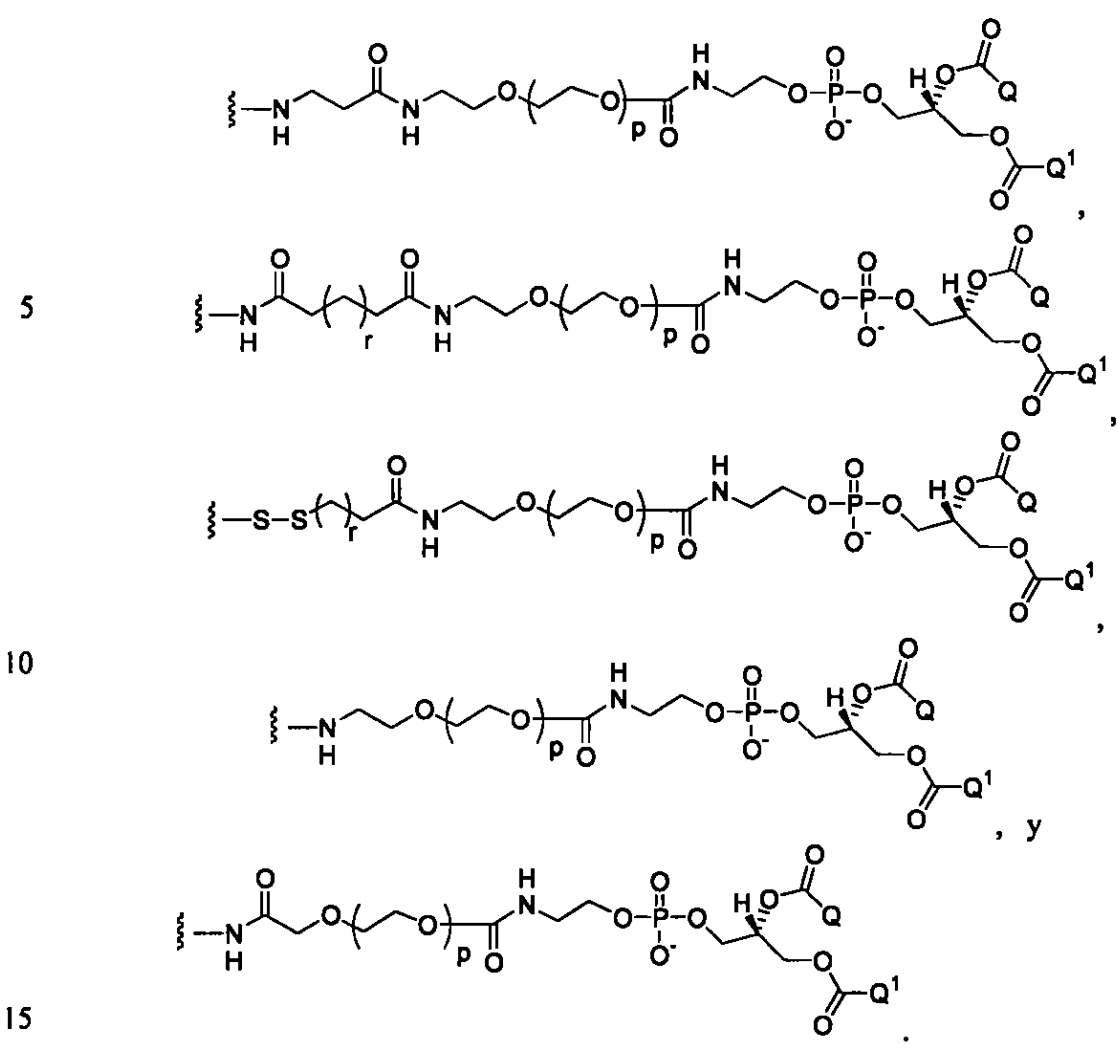
5

10

15

20





74.- El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque dicho $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O-(CH_2CH_2O)_p$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 2000 a 5000 daltons

20 75 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque Q y Q^1 de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del

grupo que consiste de la cadena saturada de C₁₅ de ácido palmitoico, la cadena saturada de C₁₇ de ácido estearoico, y la cadena monoinsaturada de C₁₇ de ácido oleico.

- 76.- El conjugado direccional de conformidad con la
- 5 reivindicación 40, caracterizado además porque W preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₀₋₄(R₁), -alquilo de C₁₋₄(R_{1a}), -alquilo de C₀₋₄-arilo(R₁,R₈), -alquilo de C₀₋₄-heterociclilo(R₁,R₈), -alcoxi de C₀₋₄(R₁), -alcoxi de C₀₋₄-arilo(R₁,R₈), y -alcoxi de C₀₋₄-heterociclilo(R₁,R₈), R₁ es -N(R₄)(R₈), -heterociclilo(R₈) o -heteroarilo(R₈); R_{1a} es -C(R₄)(=N-R₄),
- 10 -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇) o -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂; R₄ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₇); R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈),
- 15 -C(=O)-heteroarilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂,
- 20 -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇),

-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-cicloalquilo(R₈) o -SO₂-arilo(R₈); R₈ es -heterociclilo(R₈) o -heteroarilo(R₈), R₇ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂,
5 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄(R₉), -S-alquilo de
10 C₁₋₄-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxil, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) o -heteroarilo(R₁₀); R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉),
15 -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉) o -SO₂-NH₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de
20 C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxil, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono; R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂,

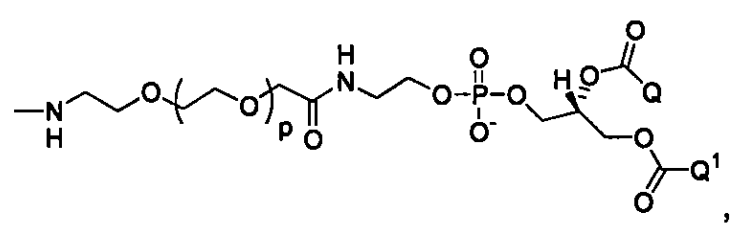
-C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂,
 -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo
 de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro u oxo, R₁₀
 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de
 5 hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de
 C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄ o -SO₂-N(alquilo
 de C₁₋₄)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₁₀ es uno
 a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno,
 10 -alquilo de C₁₋₄, -alcoxi de C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-NH₂,
 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de
 C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-N(alquilo
 de C₁₋₄)₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, halógeno,
 hidroxilo, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono; R_{2a} es
 15 -cicloalquilo(R₈)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂) o
 -heteroarilo(R₈)(R₁₂); q es 1, 2 o 3; R₁₁ se selecciona del grupo que consiste
 de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -S-
 alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -
 NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo
 20 de C₁₋₈ (R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃),
 -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -
 C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-
 C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-

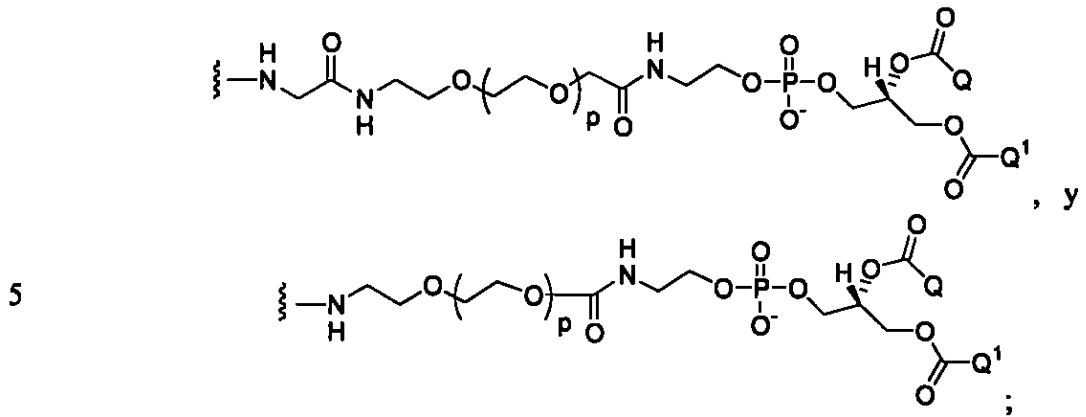
388

- C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -
SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
5 C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃); R₁₂ se selecciona del grupo que
10 consiste de -alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-alquilo de
C₁₋₄(R₁₃), -S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂NH-alquilo
de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-
C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo
de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -
15 C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)NH-
alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de
C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de
C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)NH-
alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -
20 OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
-NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -

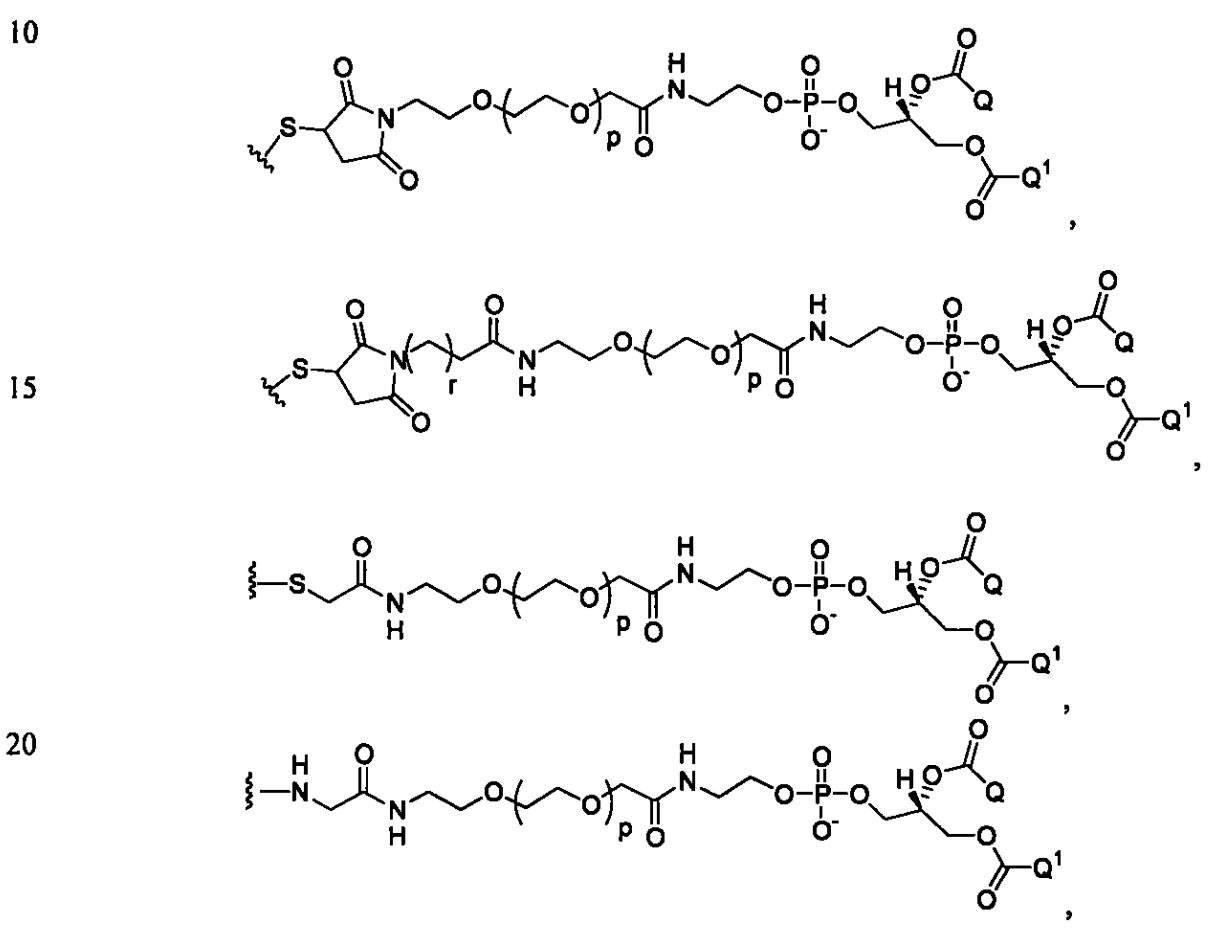
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- 5 SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 10 OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 15 CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

20





y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de



391

391

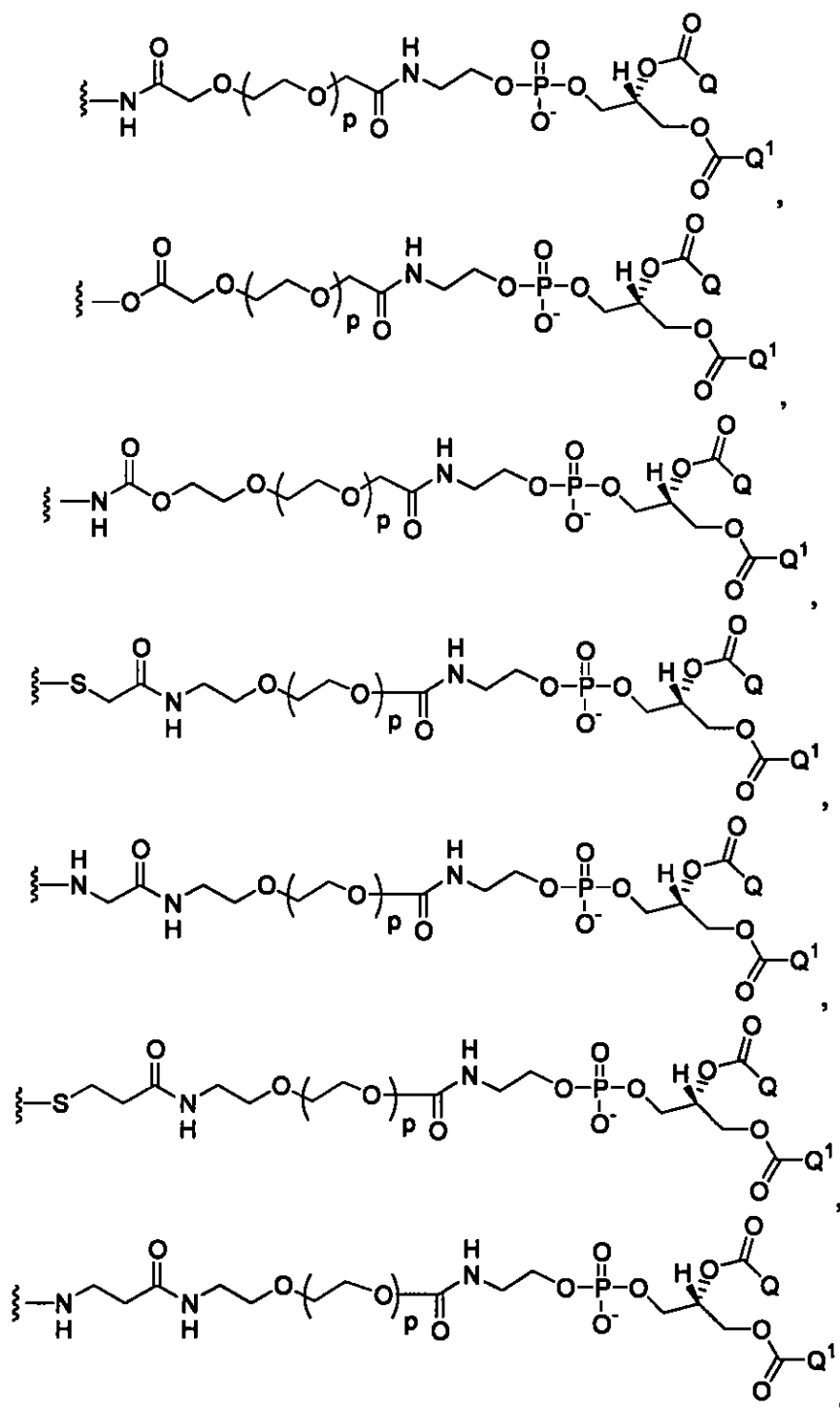
386

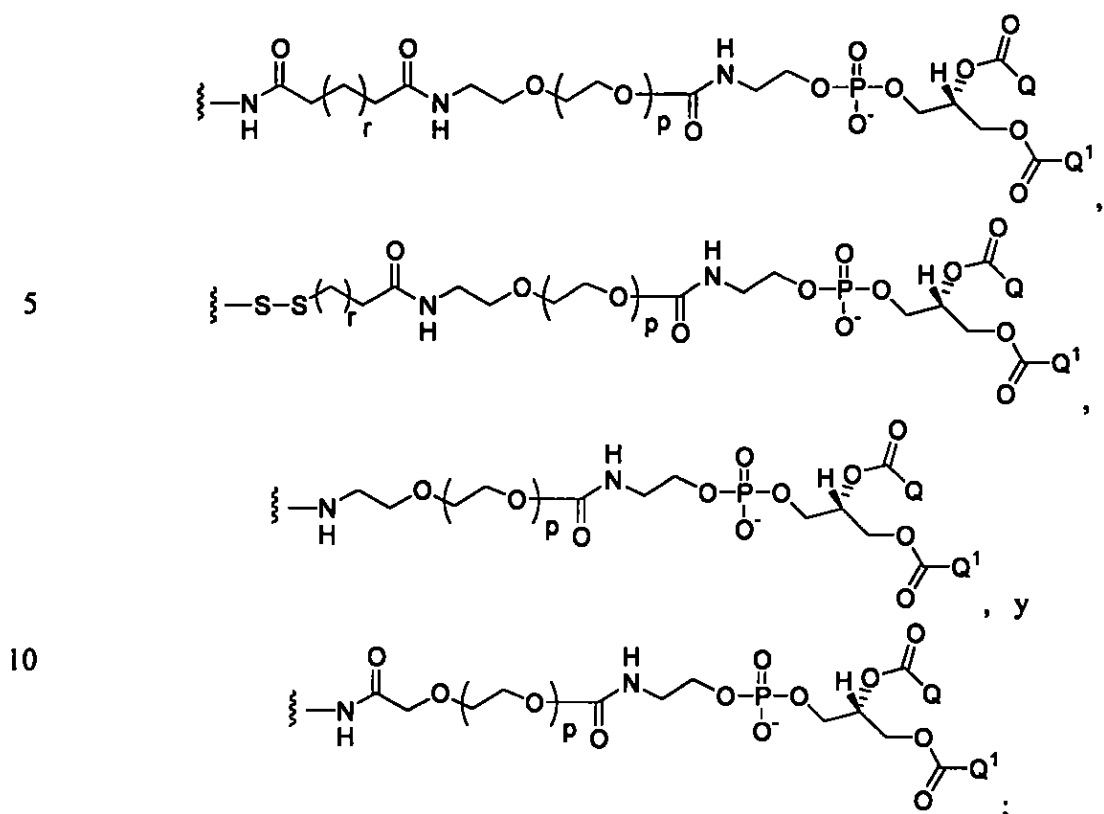
5

10

15

20





dicho $\text{---O---(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_p\text{---}$ o $\text{---O---(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_p\text{---}$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 750 a 5000 daltons, r es un entero de 0 a 8. Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de la cadena saturada de C_{11} de ácido láurico, la cadena saturada de C_{15} de ácido palmitoico, la cadena saturada de C_{17} estearoico, la cadena monoinsaturada de C_{17} de ácido oleico, y la cadena diinsaturada de C_{17} de ácido linoleico; se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, ---NH_2 , $\text{---NH---alquilo de } C_{1-8}$, $\text{---N(alquilo de } C_{1-8})_2$, $\text{---O---alquilo de } C_{1-8}$, $\text{---O---alquilo de } C_{1-8}\text{---OH}$, $\text{---O---alquilo de } C_{1-8}\text{---alcoxi de } C_{1-8}$, $\text{---O---alquilcarbonilo de } C_{1-8}\text{---alquilo de } C_{1-8}$, $\text{---O---alquilo de } C_{1-8}$

CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O- alquilo de C₁₋₈-O-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, y -

5 NHC(O)alquilo de C₁₋₈.

77 - El conjugado direccional de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque W es preferiblemente -alquilo de C₀₋₄(R₁) o -alquilo de C₀₋₄-fenilo(R₁,R₈); R₁ es -N(R₄)(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -tetrahydro-1,8-naftiridinilo(R₈); R_{1a} es

10 -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇) o -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, R₄ es hidrógeno, R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -CO₂-R₄, -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂,

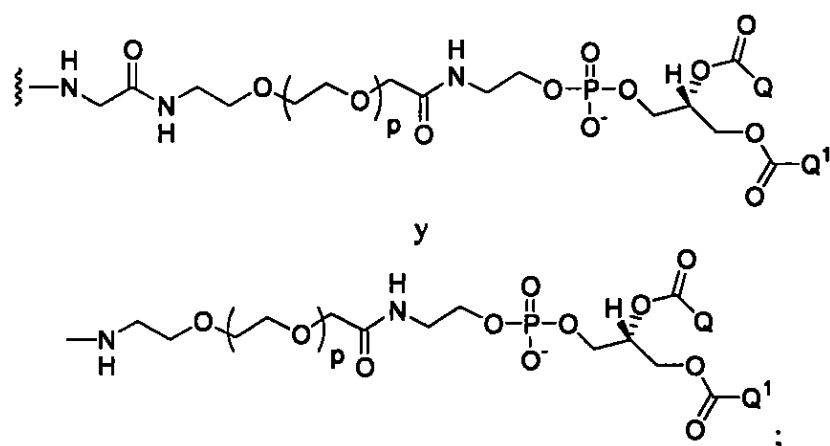
15 -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇) o -SO₂-N(R₄)₂; R₆ es -dihidroimidazolilo(R₈), -tetrahidropiridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -piridinilo(R₈); R₇ es hidrógeno; R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₉)

20 cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉) -O-arilo(R₁₀) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono, R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄,

397
394

- N(alquilo de C_{1-4})₂, (halógeno)₁₋₃ o hidroxil; R_{10} es hidrógeno; R_{2a} es
- tetrahidropirimidinilo(R_8)(R_{12}), -1,3-benzodioxolilo(R_8)(R_{12}),
- dihidrobenzofuranilo(R_8)(R_{12}), -tetrahydroquinolinilo(R_8)(R_{12}), -fenilo(R_8)(R_{12}),
- naftalenilo(R_8)(R_{12}), -piridinilo(R_8)(R_{12}), -pirimidinilo(R_8)(R_{12}) o
- 5 -quinolinilo(R_8)(R_{12}), q es 1 o 2; R_{12} se selecciona del grupo que consiste de -
- $CH_2-O-(CH_2)_4(R_{13})-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_4(R_{13})-$, $-CH_2-S-(CH_2)_4(R_{13})-$, $-CH_2-O-$
- $(CH_2)_6(R_{13})-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_6(R_{13})-$, $-CH_2-S-(CH_2)_6(R_{13})-$, $-NH-C(=O)-$
- $(CH_2)_4(R_{13})-$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_7(R_{13})-$, $-NH-C(=O)NH-(CH_2)_3(R_{13})-$, $-NH-$
- $C(=O)NH-(CH_2)_6(R_{13})-$, $-CH_2NH-C(=O)NH-(CH_2)_2(R_{13})-$, $-CH_2NH-C(=O)NH-$
- 10 $(CH_2)_5(R_{13})-$, $-NHC(=O)-(CH_2)_2-C(=O)(R_{13})-$, $-NHC(=O)-(CH_2)_3-C(=O)(R_{13})-$, -
- $NHC(=O)-(CH_2)_4-C(=O)(R_{13})-$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, -
- $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, -
- $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, $-OCH_2CH_2OCH_2C(=O)(R_{13})-$, -
- $OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2C(=O)(R_{13})-$, $-NHC(=O)CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, -
- 15 $NHC(=O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, -
- $CH_2NHCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, $-CH_2SCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, -
- $CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, -
- $CH_2NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, -
- $CH_2SCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2(R_{13})-$, $-CH_2NHC(=O)CH_2OCH_2C(=O)(R_{13})-$,
- 20 y $-NHC(=O)CH_2OCH_2C(=O)(R_{13})-$; en donde cuando R_{11} o R_{12} termina con un
- $-C(=O)-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de

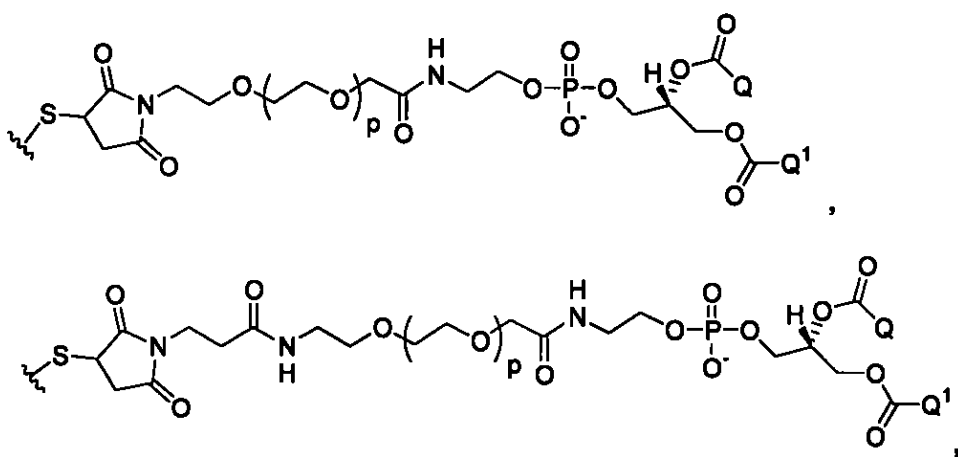
5



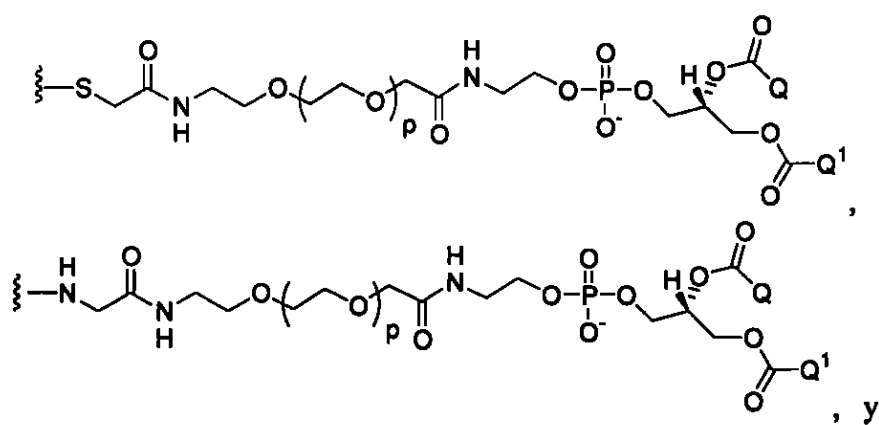
y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-C(=O)-$, R_{13} se selecciona del grupo

10 que consiste de

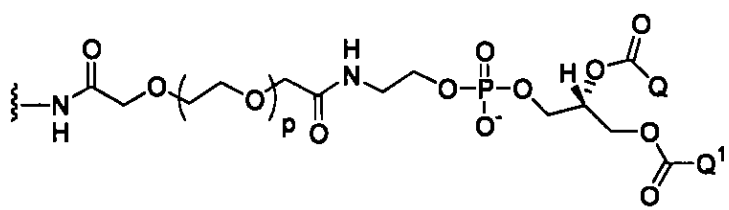
15



20



396

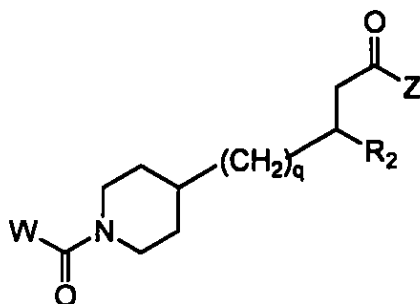


- 5 en donde dicho $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) seleccionado de 2000 (PEG 2000), 3400 (PEG 3400), o 5000 (PEG 5000) Daltons, r es un entero de 0 a 8, Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y es la cadena saturada de C_{17} de ácido estearico, Z se selecciona del grupo que
- 10 consiste de hidroxil, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-8})_2$, $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-OH}$, $-\text{O}$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-CO}_2\text{H}$, $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-C(O)O}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-O-C(O)}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-NH}_2$, $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-NH}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-8})_2$, $-\text{O}$ -alquilamida de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-C(O)-NH}$ -alquilo de C_{1-8} , $-\text{O}$ -alquilo de $\text{C}_{1-8}\text{-C(O)-N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-8})_2$, y $-\text{NHC(O)}$ -alquilo de C_{1-8}
- 15

- 78 - Una composición de liposoma terapéutica sensibilizada a una célula objetivo, que comprende (i) una composición liposomal compuesta de liposomas preformados que tienen un agente terapéutico atrapado; y (ii)
- 20 una pluralidad de conjugados direccionales, cada conjugado compuesto de (a) un lípido que tiene un grupo de cabeza polar y un grupo de cola hidrofóbico, (b) un polímero hidrofílico que tiene un extremo proximal y un extremo distal,

en donde el polímero se une en su extremo proximal al grupo de cabeza del lípido, y (c) un ligando direccional unido al extremo distal del polímero

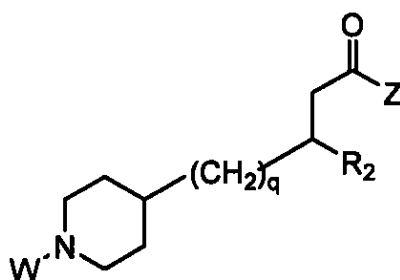
- 79 - El liposoma de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado además porque el conjugado direccional tiene una fórmula
- 5 seleccionada del grupo que consiste de la fórmula (I):



10

Fórmula (I)

y la fórmula (II)



15

Fórmula (II)

- en donde W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de $C_{0-6}(R_1)$,
 20 -alquilo de $C_{1-6}(R_{1a})$, -alquilo de C_{0-6} -arilo(R_1, R_8), -alquilo de
 C_{0-6} -heterociclilo(R_1, R_8), -alcoxi de $C_{0-6}(R_1)$, -alcoxi de C_{0-6} -arilo(R_1, R_8), y -
 alcoxi de C_{0-6} -heterociclilo(R_1, R_8), R_1 se selecciona del grupo que consiste de
 hidrógeno, $-N(R_4)_2$, $-N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_6)$, -heterociclilo(R_8) y -heteroarilo(R_8);

R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-8}(R_7)$ y $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$; R_4 se
5 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C_{1-8} (R_7); R_5 se
selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$,
 $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_8), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_8), $-C(=O)$ -arilo(R_8),
 $-C(=O)$ -heteroarilo(R_8), $-C(=O)-N(R_4)$ -cicloalquilo(R_8), $-C(=O)-N(R_4)$ -arilo(R_8),
 $-CO_2-R_4$, $-CO_2$ -cicloalquilo(R_8), $-CO_2$ -arilo(R_8), $-C(R_4)(=N-R_4)$,
10 $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7), $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
15 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-8}
(R_7), $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} (R_7),
 $-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -cicloalquilo(R_8) y $-SO_2$ -arilo(R_8), R_6 se selecciona del grupo
que consiste de -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) y -heteroarilo(R_8),
 R_7 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
20 que consiste de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$,
 $-N$ (alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$,
 $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$,
 $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}),

- C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de
 C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de
 C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂,
 5 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),
 ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxil, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀),
 -arilo(R₁₀) y -heteroarilo(R₁₀), R₈ es uno a cuatro sustituyentes
 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno,
 -alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂,
 10 -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),
 -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀),
 15 -cicloalquilo(R₁₀) y -arilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y,
 en donde R₈ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados
 del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉), -alcoxi de C₁₋₈(R₉),
 -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -
 NHC(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉),
 20 -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-NH₂,
 -NHC(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHC(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
 -NHC(=O)-NH-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-O- alquilo de C₁₋₈(R₉),
 -NHC(=O)-O-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀),

- C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -NHC(=O)-cicloalquilo(R₁₀),
-NHC(=O)-heterociclilo(R₁₀), -NHC(=O)-arilo(R₁₀), -NHC(=O)-heteroarilo(R₁₀),
-CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de
C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂,
5 -SO₂-arilo(R₁₀), -NHSO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NHSO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo
de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de
C₁₋₈(R₉), -S-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈
(R₉), -N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro, oxo,
-cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀), y -heteroarilo(R₁₀) cuando está
10 unido a un átomo de carbono, R₉ se selecciona del grupo que consiste de
hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₈, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂,
-C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂,
-CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo
de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro y oxo; R₁₀
15 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈,
-C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H,
-CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈
y -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en
20 donde R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados
del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -alcoxi de C₁₋₈, -C(=O)H,
-C(=O)-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈,
-C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈,

401

- SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono; q es 0, 1, 2, o 3, R_{2a} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₇)(R₁₁), -alquenilo de C₂₋₈(R₇)(R₁₁), -alquinilo de C₂₋₈(R₇)(R₁₁), -cicloalquilo(R₇)(R₁₁), -heterociclilo(R₈)(R₁₂), -arilo(R₈)(R₁₂) y -heteroarilo(R₈)(R₁₂); R₁₁ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -S-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈C(=O)(R₁₃), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),

405
402

- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- 5 SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 10 NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃); R₁₂ se selecciona del grupo que
- 15 consiste de -alquilo de C₁₋₈ (R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -S-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂S-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -
- 20 C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₈(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de

406

403

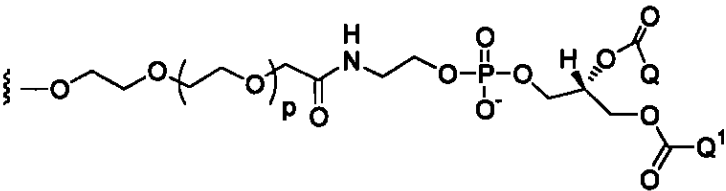
- $C_{1-8}(R_{13})$, $-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$,
-NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -
 $CH_2NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -
 $O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -
5 $CH_2O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)O$ -alquilo de
 $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-O-C(=O)NH$ -alquilo de
 $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)NH$ -
alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -
 $OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
10 $SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$,
 $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, -
 $SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, -
 $OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
15 $OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
20 $SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $CH_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -
 $CH_2SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, -

CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
5 CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃),
10 C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
15 NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
20 CH₂OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
CH₂OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),

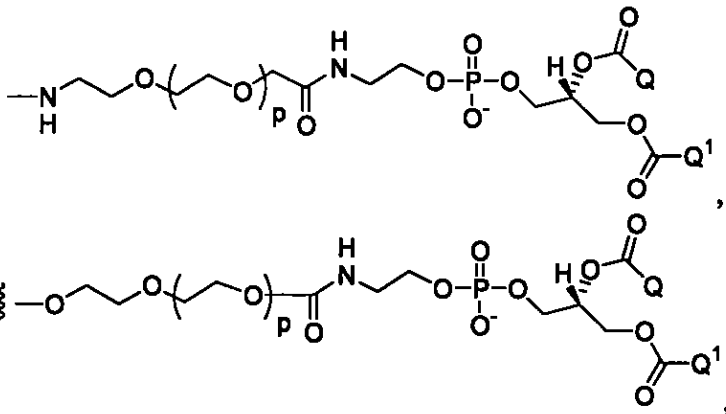
405

$\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$, en donde cuando R_{11} o R_{12} termina con un $-\text{C}(=\text{O})-$, R_{13} se selecciona de

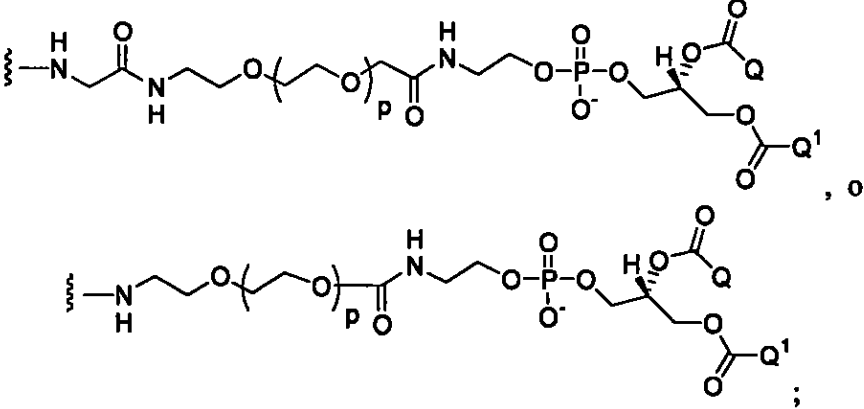
5



10

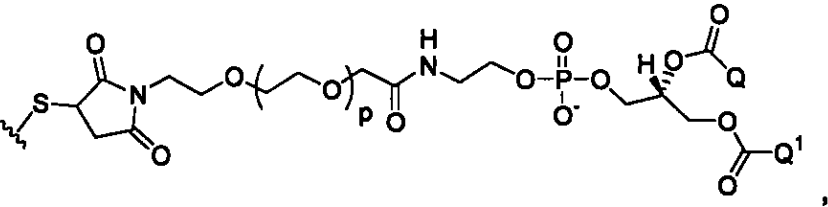


15



y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-\text{C}(=\text{O})-$, R_{13} se selecciona del grupo
que consiste de

20



401

406

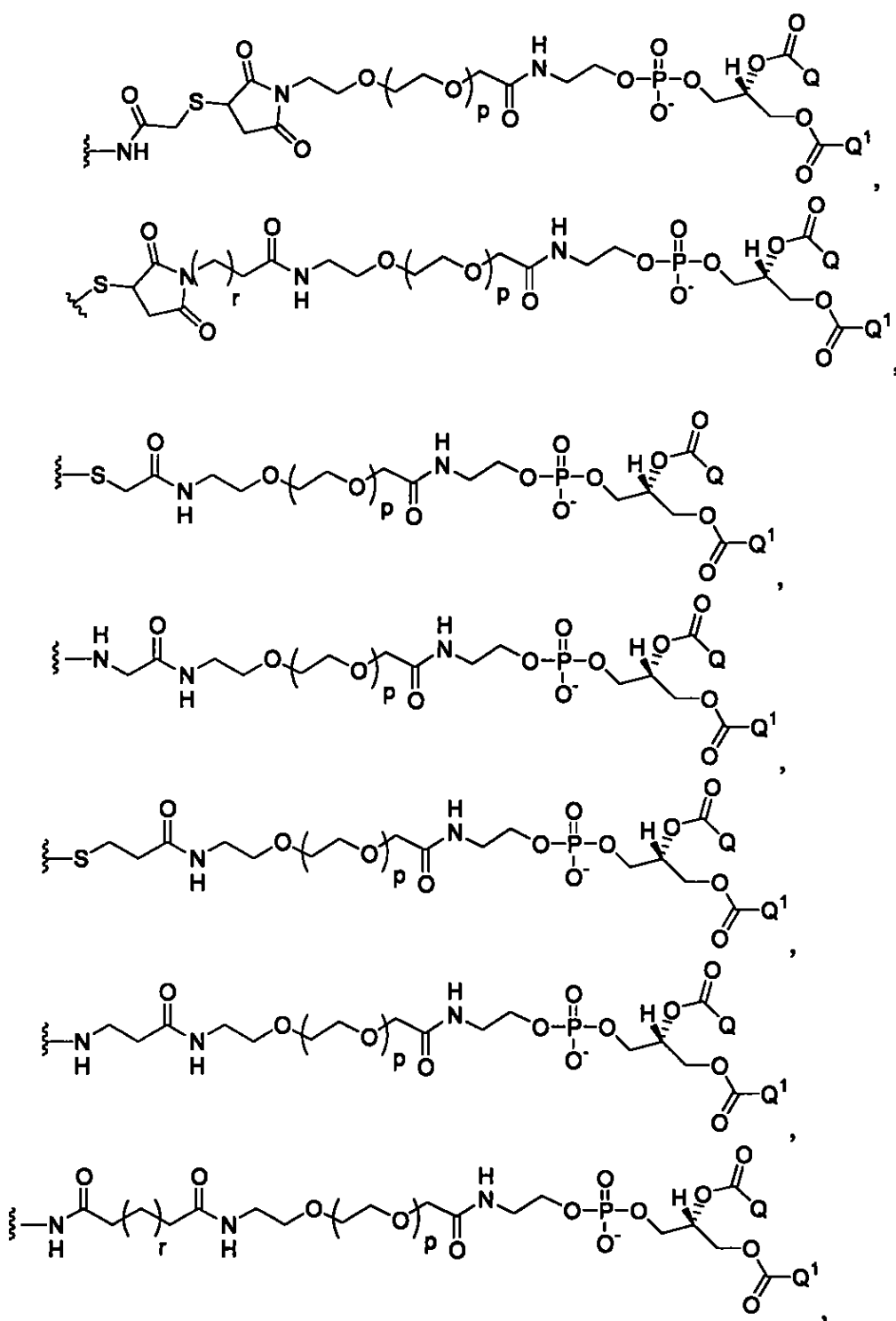
401

5

10

15

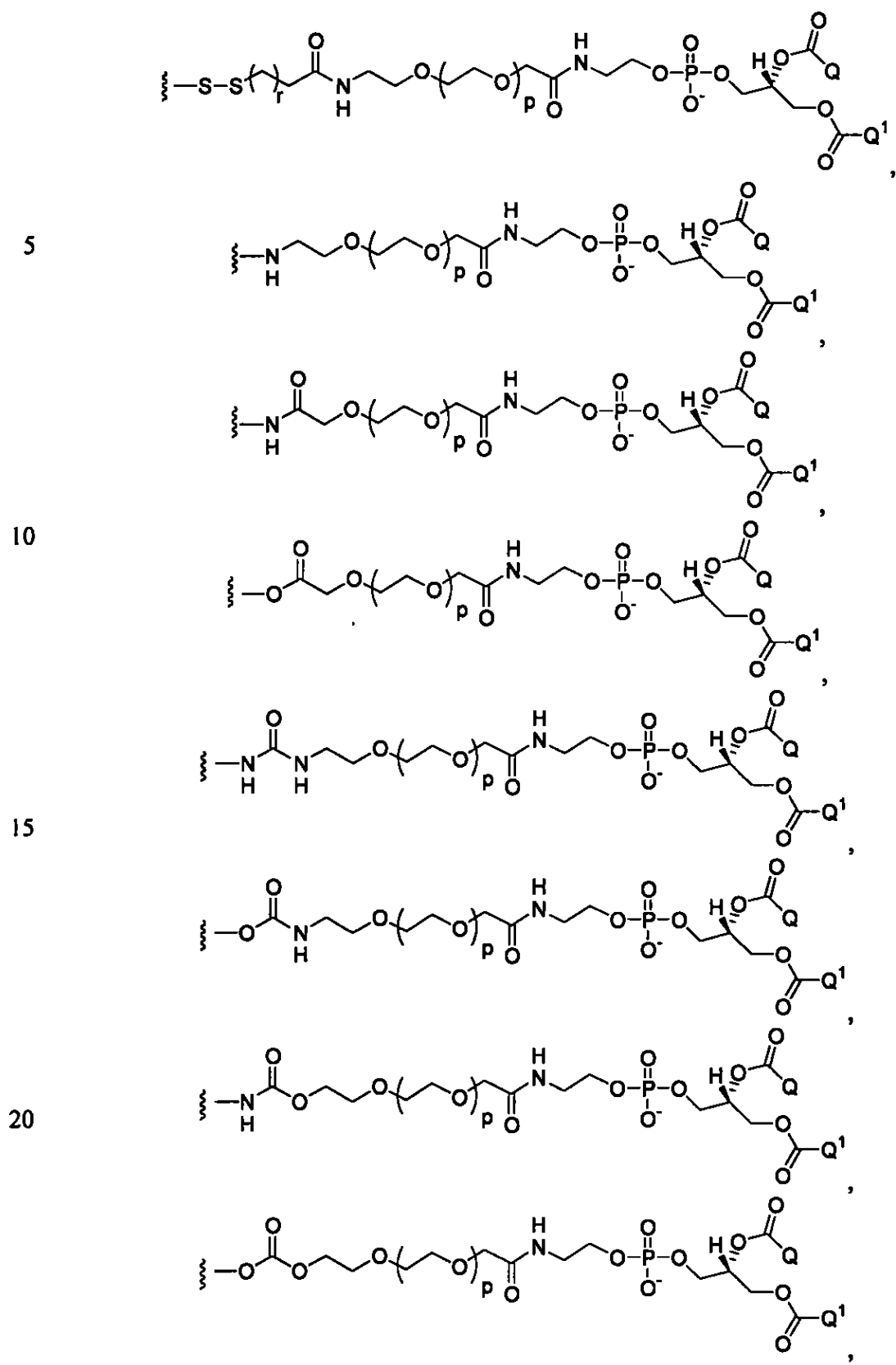
20



410

407

402



411

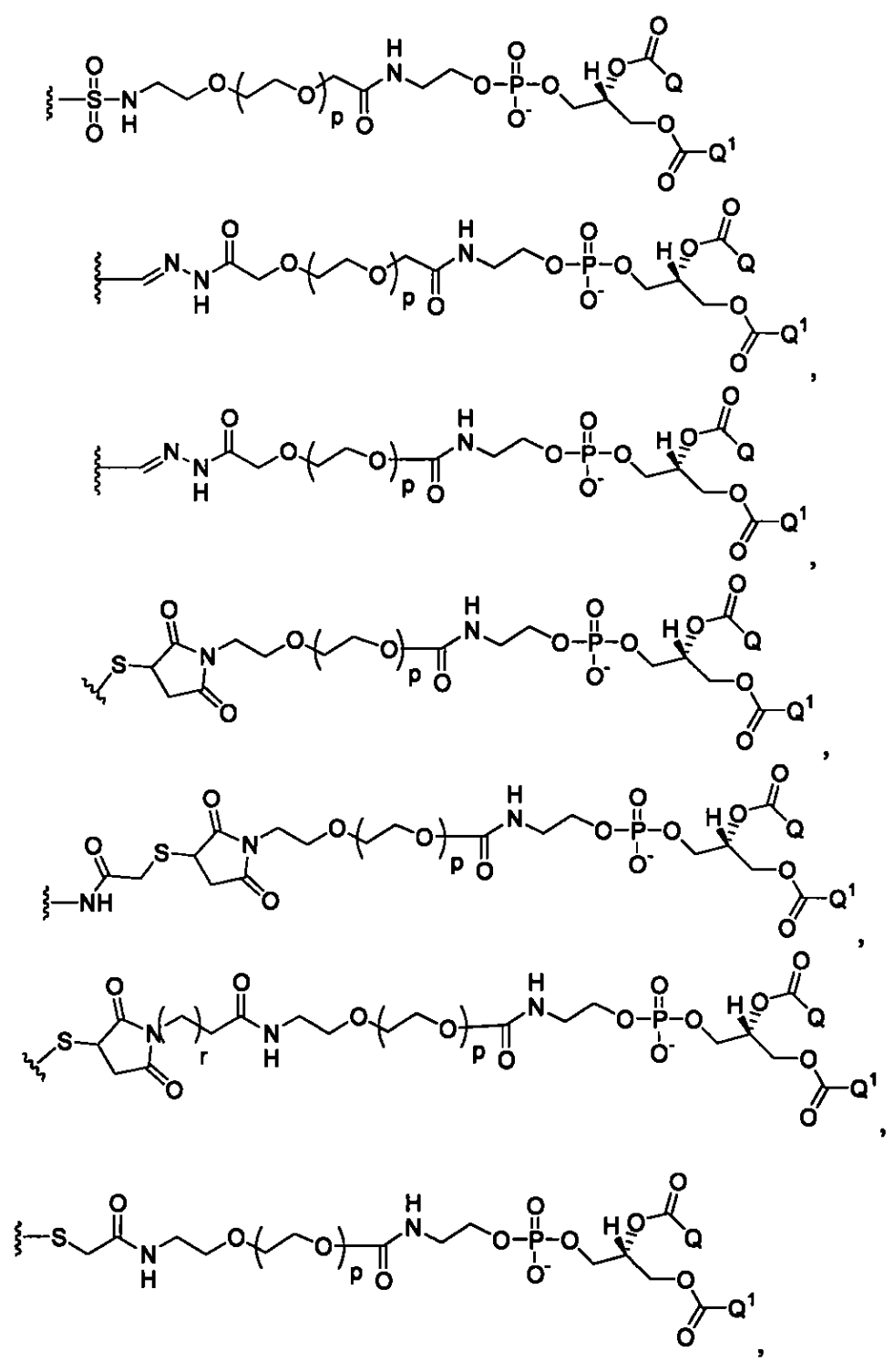
2108

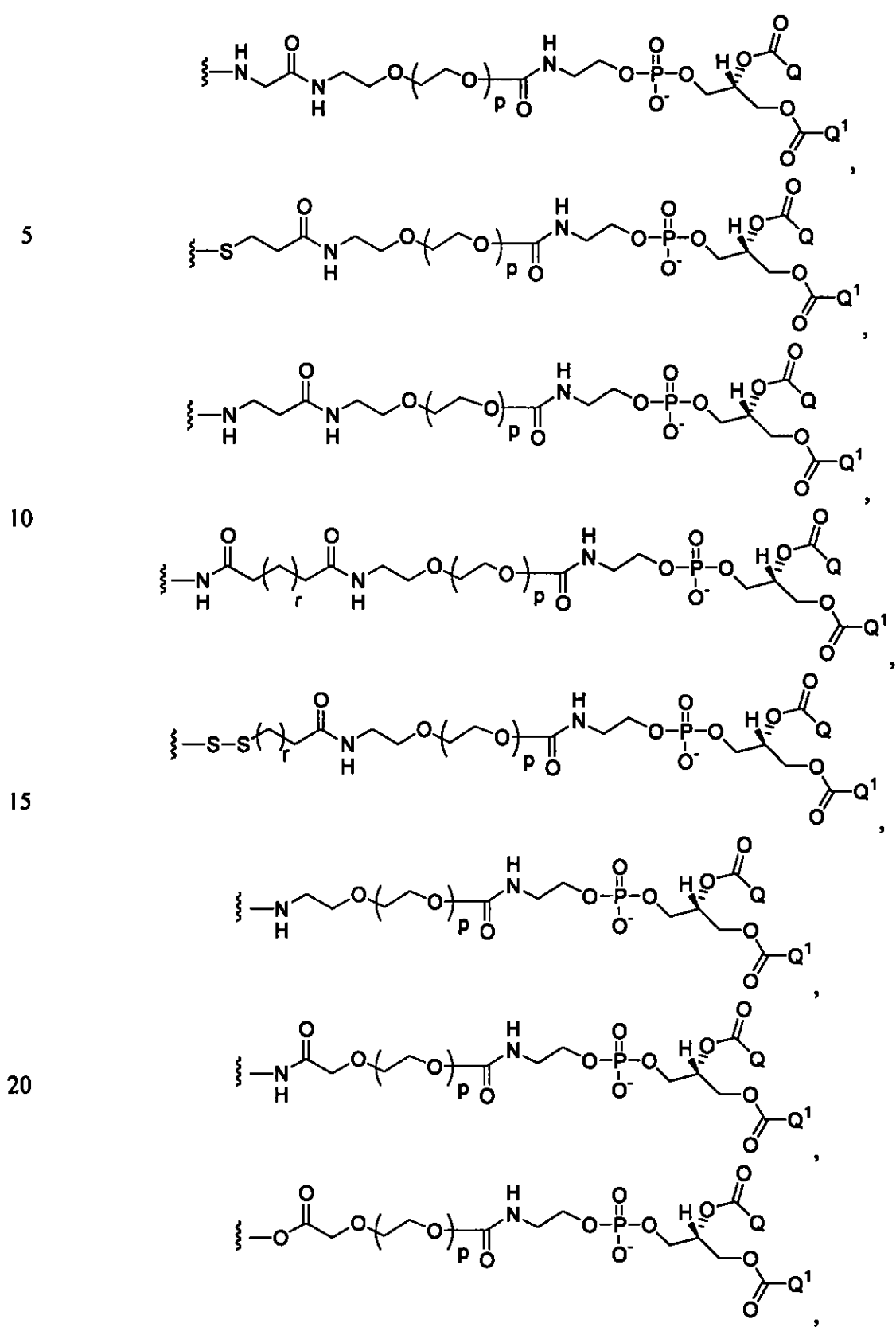
5

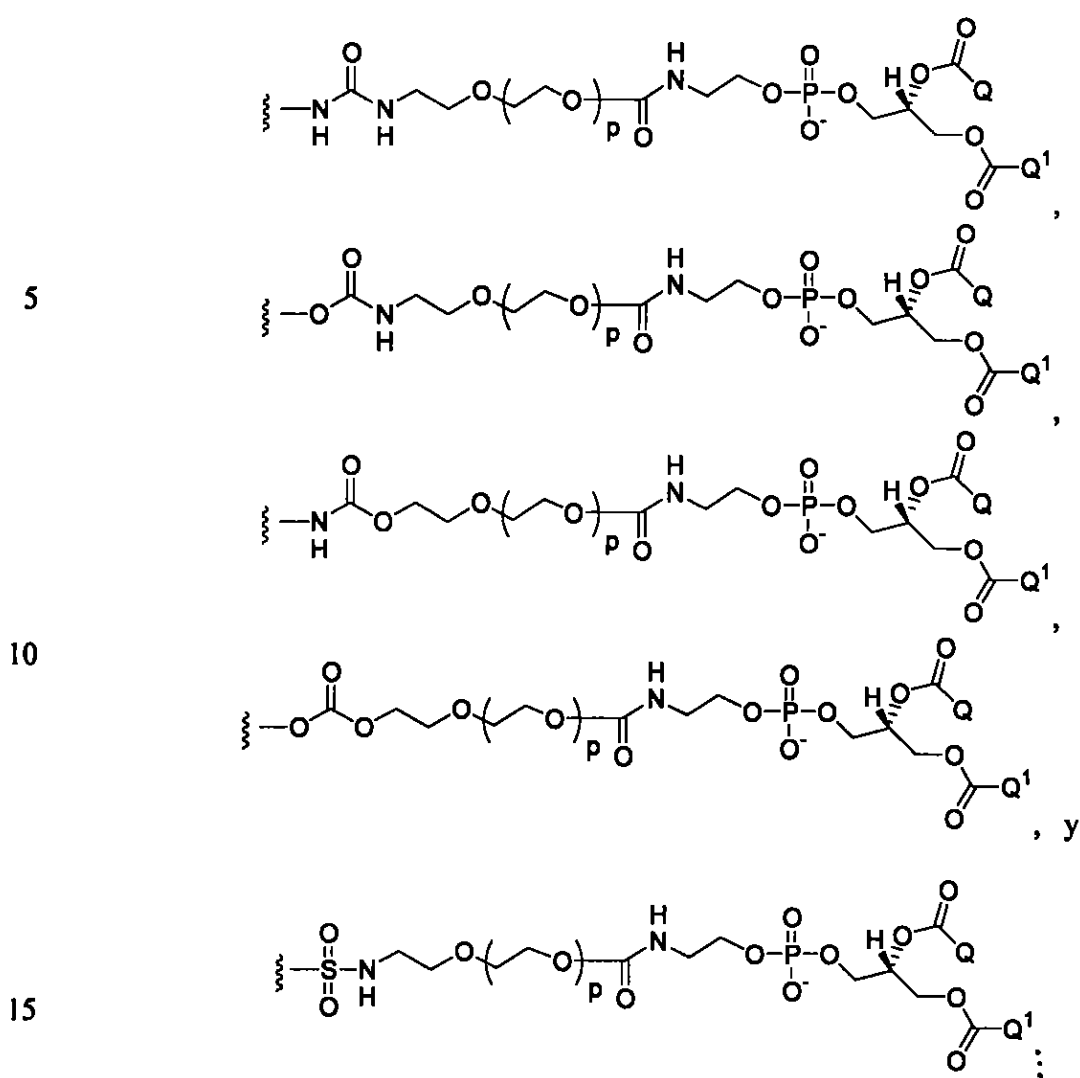
10

15

20







en donde la unidad $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 750 a 5000 daltons, r es un entero de 0 a 8; Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de la cadena saturada de C_{11} de ácido láurico, la cadena saturada de C_{13} de ácido mirístico, la cadena saturada de C_{15} de ácido palmítico, la

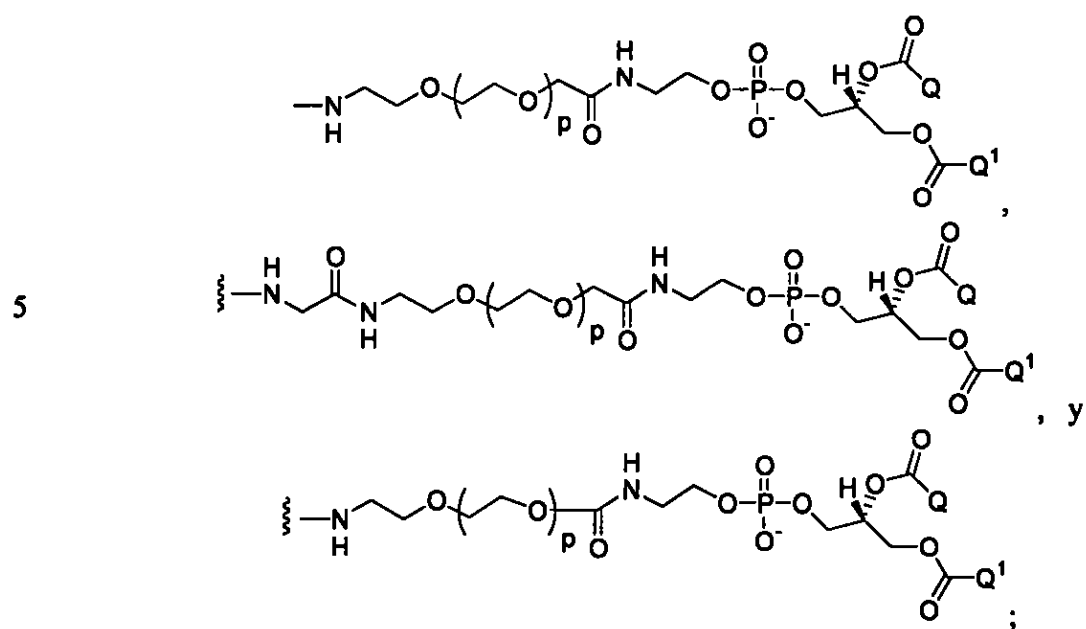
cadena saturada de C₁₇ estearoico, la cadena monoinsaturada de C₁₇ de ácido oleico, y la cadena diinsaturada de C₁₇ de ácido linoleico; Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxil, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-OH, -O-alquilo de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈, -O-alquilcarbonilo de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-CO₂H, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)O-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-NH₂, -O-alquilo de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -O-alquilamida de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈-C(O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, y -NHC(O)alquilo de C₁₋₈; y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos

80.- El liposoma de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₆ (R₁₃), -O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-alquilo de C₁₋₄(R₁₃), -S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂S-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)O-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆(R₁₃), -NH-C(=O)alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃), -NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃), -CH₂O-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃), -CH₂NH-C(=O)NH-alquilo de C₁₋₆C(=O)(R₁₃), -

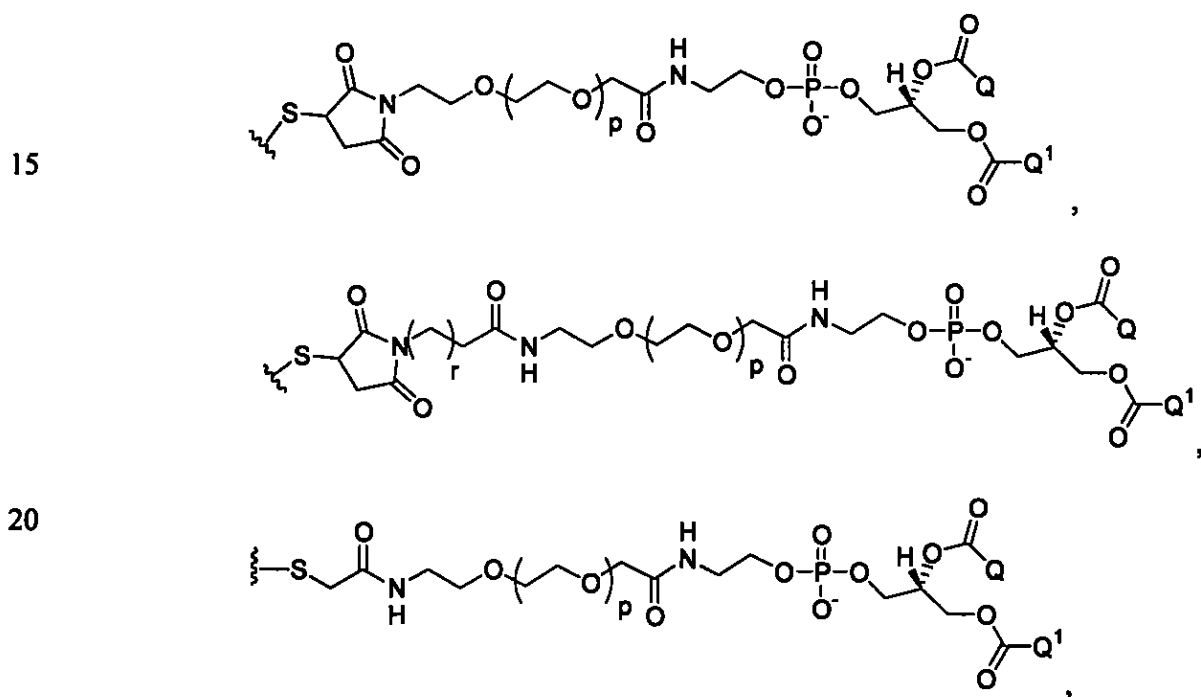
415

412

- OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃),
- NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- 5 NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- SO₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- 10 CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 15 NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂OC(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), -
- 20 CH₂NHC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
- CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), en donde cuando R₁₁ o
- R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de



y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-C(=O)-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de



417

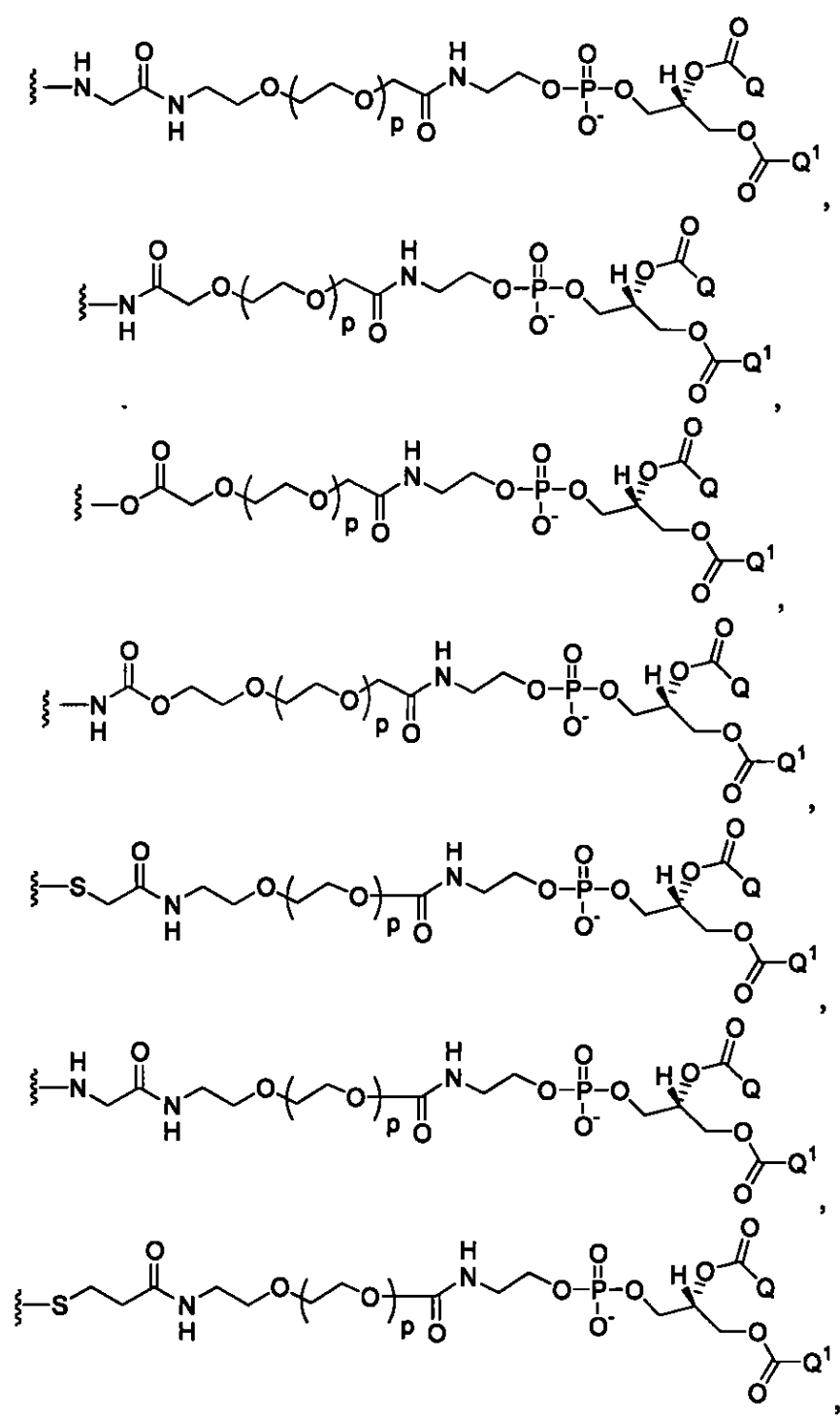
414

5

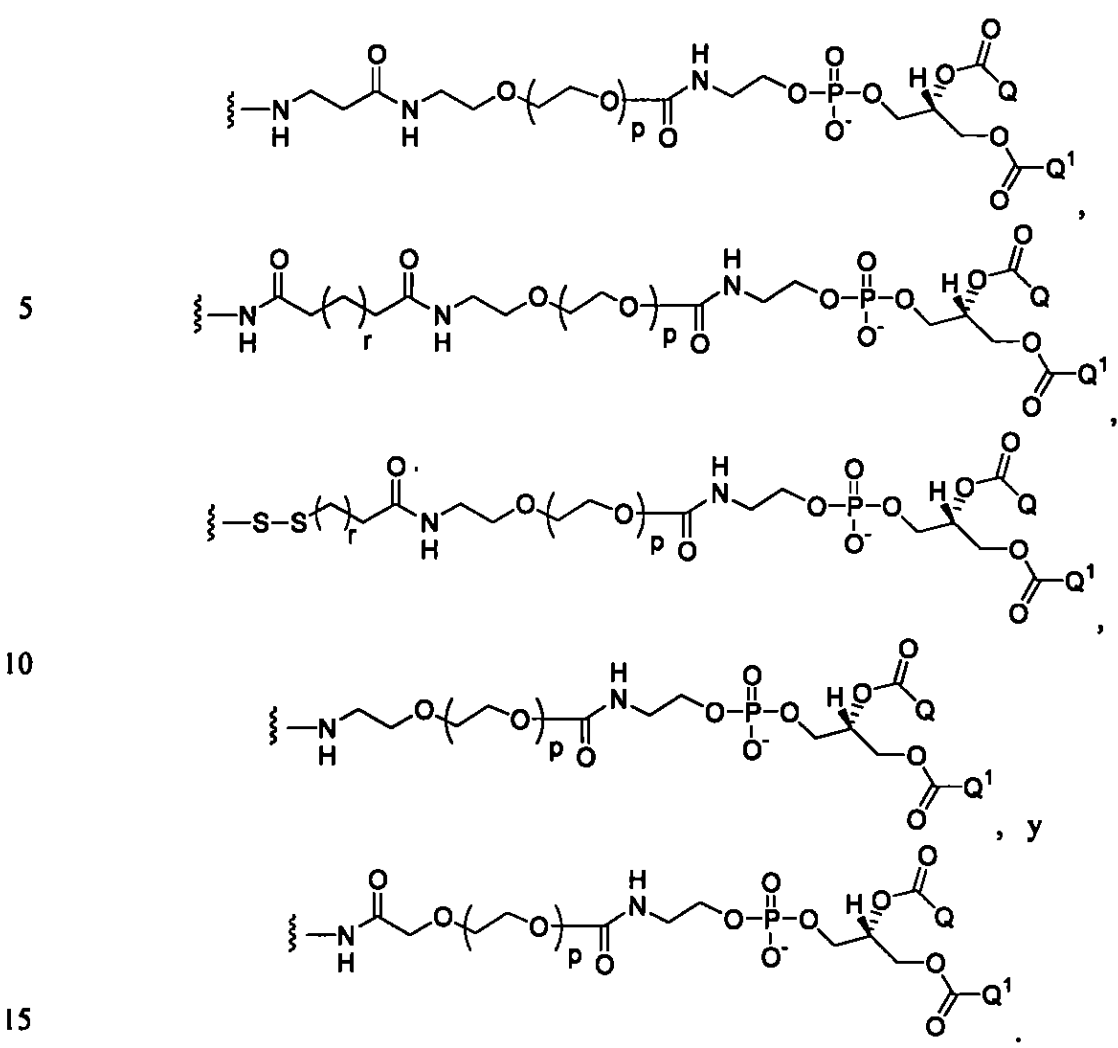
10

15

20

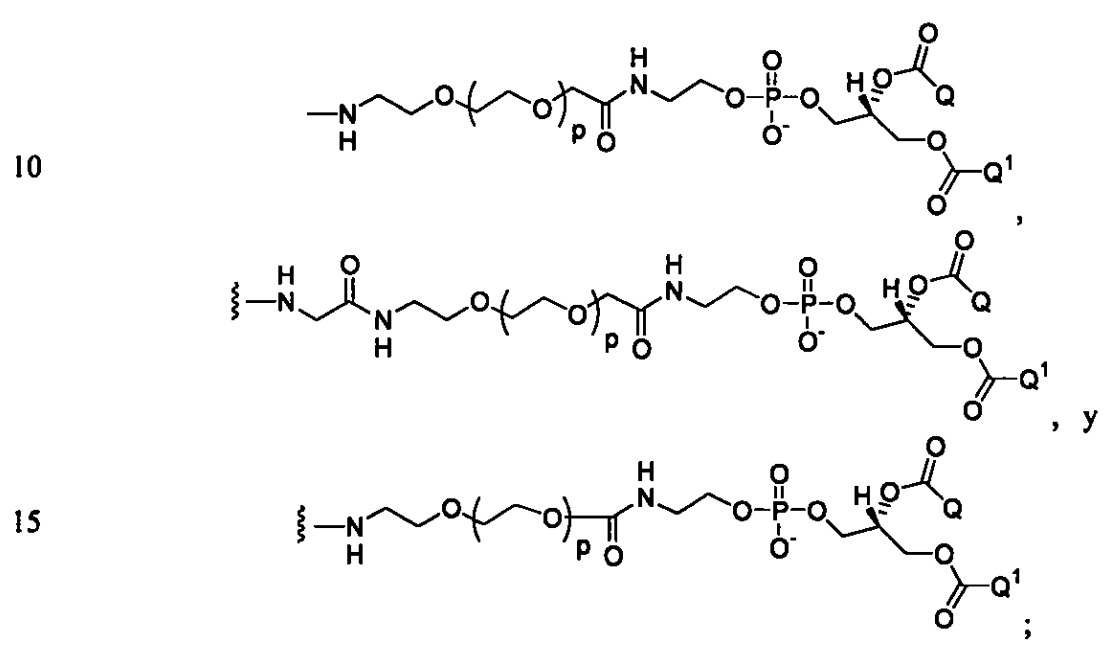


415

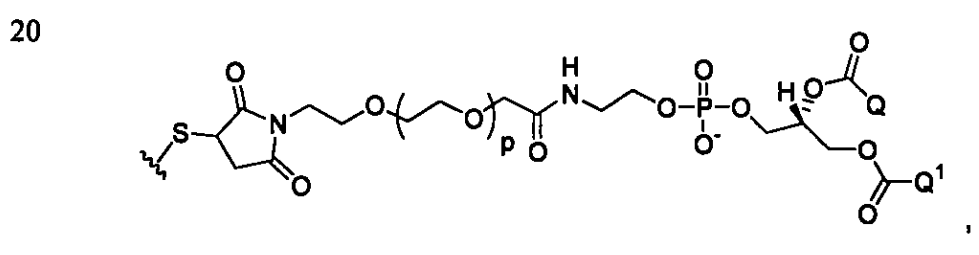


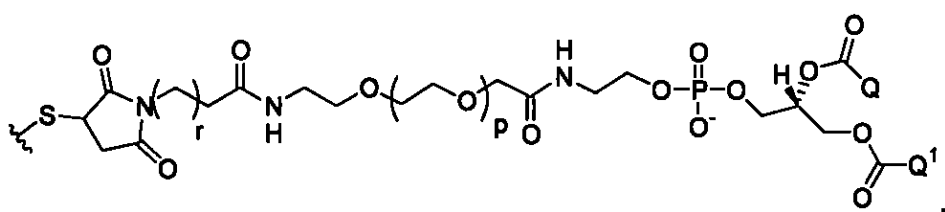
81 - El liposoma de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque R_{12} se selecciona del grupo que consiste de - CH_2O -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, - CH_2NH -alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$, - CH_2S -alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$, - $NH-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, - $CH_2NH-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-6}(R_{13})$, - $NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_{13})$, - $NH-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-6}C(=O)(R_{13})$, - $OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, - $NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, - $OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, -

- NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- CH₂SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R₁₃), -
- 5 NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃), y -
- CH₂NH(C=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R₁₃); en donde cuando R₁₁ o R₁₂ termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

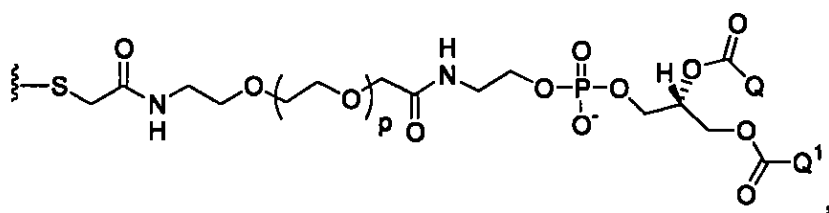


y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

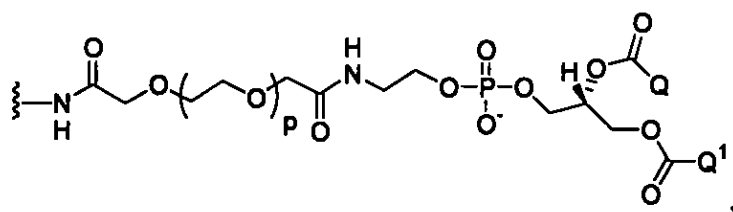
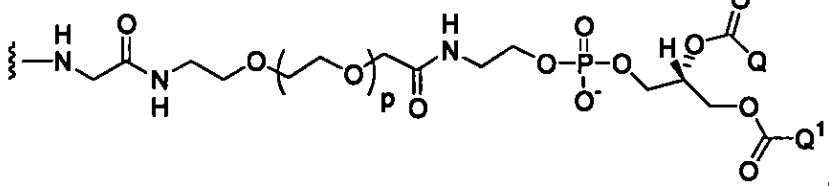




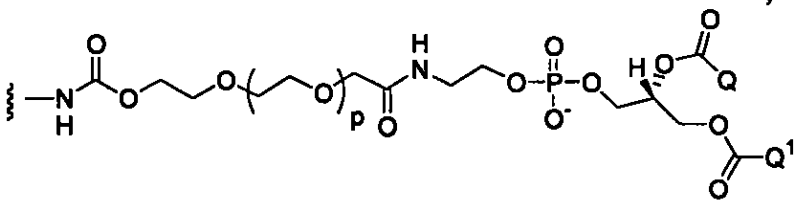
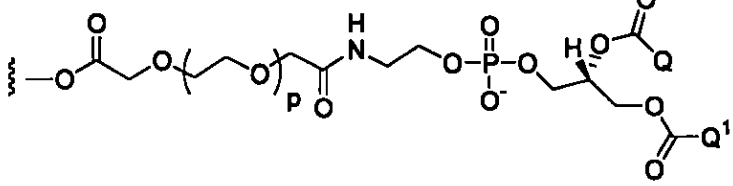
5



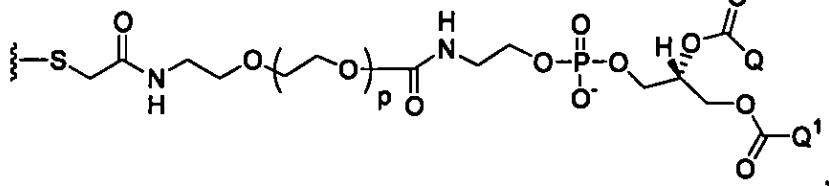
10

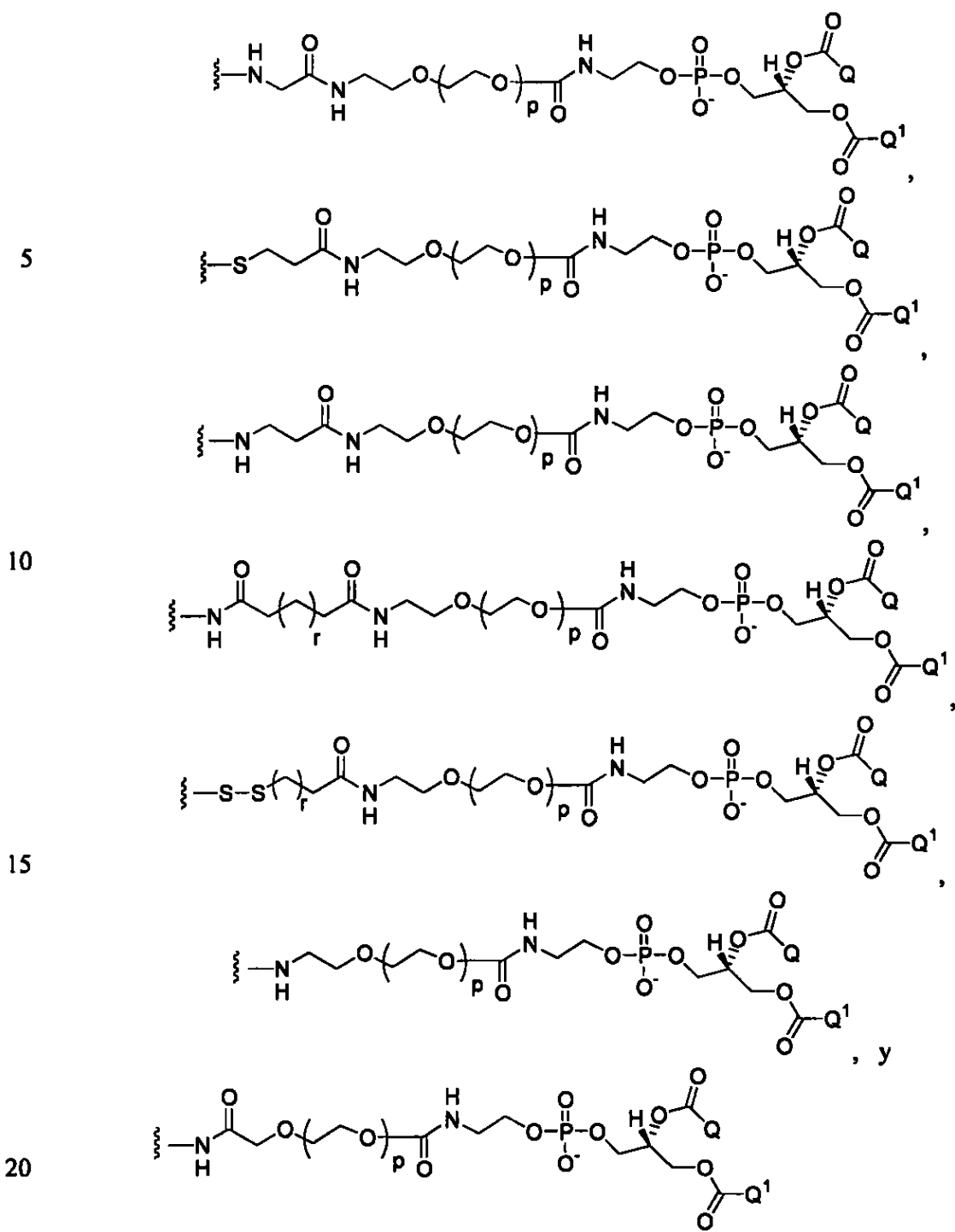


15



20





82 - El liposoma de conformidad con la reivindicación 79,

caracterizado además porque dicho $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O(\text{---})_p$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 2000 a 5000 daltons.

83 - El liposoma de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de la cadena saturada de C_{15} de ácido palmitoico, la cadena saturada de C_{17} de ácido estearoico, y la cadena monoinsaturada de C_{17} de ácido oleico

84 - El liposoma de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque W preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de $-\text{alquilo de } C_{0-4}(R_1)$, $-\text{alquilo de } C_{1-4}(R_{1a})$, $-\text{alquilo de } C_{0-4}\text{-arilo}(R_1, R_8)$, $-\text{alquilo de } C_{0-4}\text{-heterociclilo}(R_1, R_8)$, $-\text{alcoxi de } C_{0-4}(R_1)$, $-\text{alcoxi de } C_{0-4}\text{-arilo}(R_1, R_8)$, y $-\text{alcoxi de } C_{0-4}\text{-heterociclilo}(R_1, R_8)$; R_1 es $-\text{N}(R_4)(R_8)$, $-\text{heterociclilo}(R_8)$ o $-\text{heteroarilo}(R_8)$; R_{1a} es $-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$, $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)(R_8)$, $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-R_4$, $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{CO}_2-R_4$, $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2\text{-alquilo de } C_{1-4}(R_7)$ o $-\text{C}(=\text{N}-R_4)-\text{N}(R_4)-\text{SO}_2-\text{N}(R_4)_2$; R_4 es hidrógeno o $-\text{alquilo de } C_{1-4}(R_7)$; R_8 es $-\text{C}(=\text{O})-R_4$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-cicloalquilo}(R_8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-heterociclilo}(R_8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-arilo}(R_8)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-heteroarilo}(R_8)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)\text{-cicloalquilo}(R_8)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_4)\text{-arilo}(R_8)$, $-\text{CO}_2-R_4$, $-\text{CO}_2\text{-cicloalquilo}(R_8)$, $-\text{CO}_2\text{-arilo}(R_8)$, $-\text{C}(R_4)(=\text{N}-R_4)$,

- $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$,
 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$,
5 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de C_{1-4}
 (R_7) , $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} (R_7) ,
 $-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -cicloalquilo(R_8) o $-SO_2$ -arilo(R_8); R_6 es -heterociclilo(R_8) o
-heteroarilo(R_8); R_7 es uno a dos sustituyentes independientemente
10 seleccionados de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
 $-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$,
 $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$,
 $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}),
 $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
15 $-CO_2$ -arilo(R_{10}), $-C(=NH)-NH_2$, $-SH$, $-S$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de
 C_{1-4} - S -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de C_{1-4} -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquilo de
 C_{1-4} - NH -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-NH_2$,
 $-SO_2-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-SO_2$ -arilo(R_{10}),
ciano, (halógeno) $_{1-3}$, hidroxí, nitro, oxo, -cicloalquilo(R_{10}), -heterociclilo(R_{10}),
20 -arilo(R_{10}) o -heteroarilo(R_{10}); R_8 es uno a cuatro sustituyentes
independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
 $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de
 $C_{1-4}(R_9))_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ o $-SO_2-NH_2$ cuando está unido a un

átomo de nitrógeno, y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -C(=O)-N(alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
5 -SO₂-NH₂, -NH₂, -NH-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -N(alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono, R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , -NH₂, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo
10 de C_{1-4} , -SO₂-N(alquilo de C_{1-4})₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxí, nitro u oxo, R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C_{1-4} o -SO₂-N(alquilo
15 de C_{1-4})₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-N(alquilo
20 de C_{1-4})₂, -NH₂, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, ciano, halógeno, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono; R_{2a} es -cicloalquilo(R_8)(R_{11}), -heterociclilo(R_8)(R_{12}), -arilo(R_8)(R_{12}) o -heteroarilo(R_8)(R_{12}), q es 1, 2 o 3. R_{11} se selecciona del grupo que consiste

- de -alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -NH-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -S-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -NH-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)NH-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)O-alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -O-C(=O)NH-alquilo de C_{1-8} (R_{13}),
- 5 -O-C(=O)alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)alquilo de $C_{1-8}(=O)(R_{13})$, -C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -O-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)O-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -O-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -NH-C(=O)NH-alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, -SCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R_{13}), -
- 10 NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂(R_{13}), -
- C(=O)CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), -
- OC(=O)OCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), -
- OC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), -
- 15 NHC(=O)NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}), y -
- SO₂NHCH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_rCH₂C(=O)(R_{13}); R_{12} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -O-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -NH-alquilo de C_{1-4} (R_{13}), -S-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -CH₂O-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -CH₂NH-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -CH₂S-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -C(=O)alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -O-C(=O)alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -NH-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -CH₂O-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -CH₂NH-C(=O)alquilo de C_{1-8} (R_{13}), -C(=O)O-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -C(=O)NH-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -O-C(=O)O-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -O-C(=O)NH-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -NH-C(=O)O-alquilo de C_{1-6} (R_{13}), -NH-C(=O)NH-alquilo de
- 20

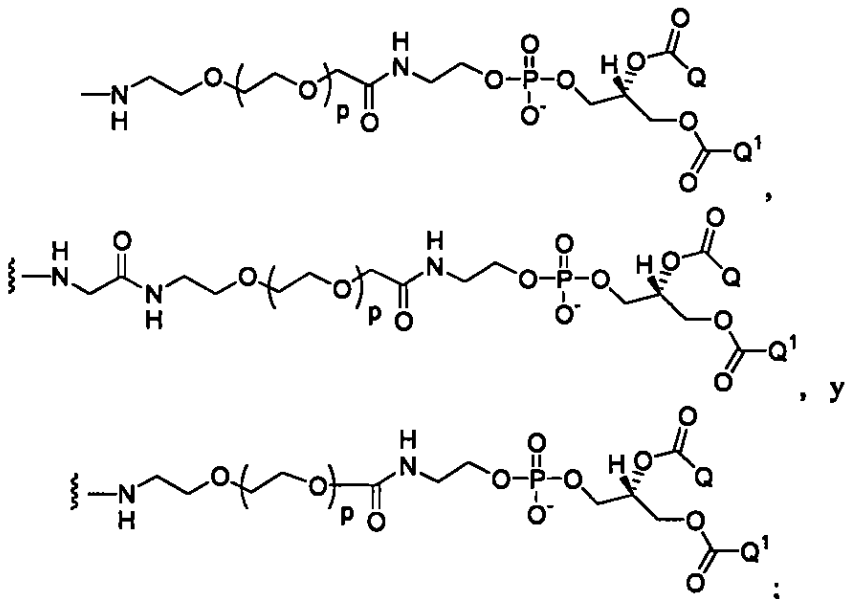
423

- $C_{1-8}(R_{13})$, $-NH-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)$ alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{13})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-CH_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-CH_2SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{13})$, $-CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-CH_2OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, $-CH_2NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{13})$, y

427
424

$\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{13})$, en donde cuando R_{11} o R_{12} termina con un $-\text{C}(=\text{O})-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de

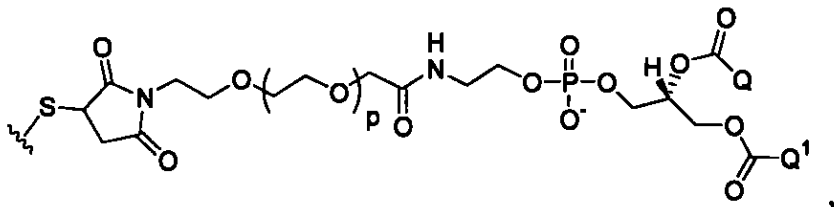
5



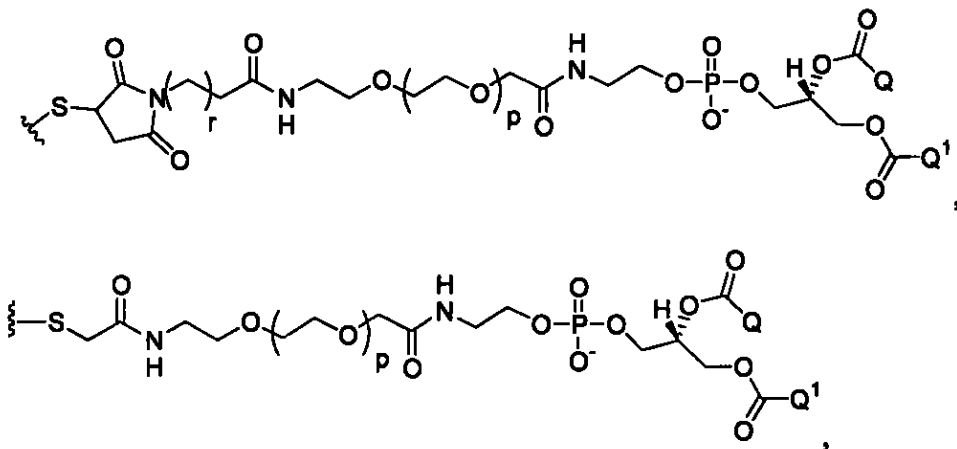
10

y cuando R_{11} o R_{12} no termina con un $-\text{C}(=\text{O})-$, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de

15



20



425

425

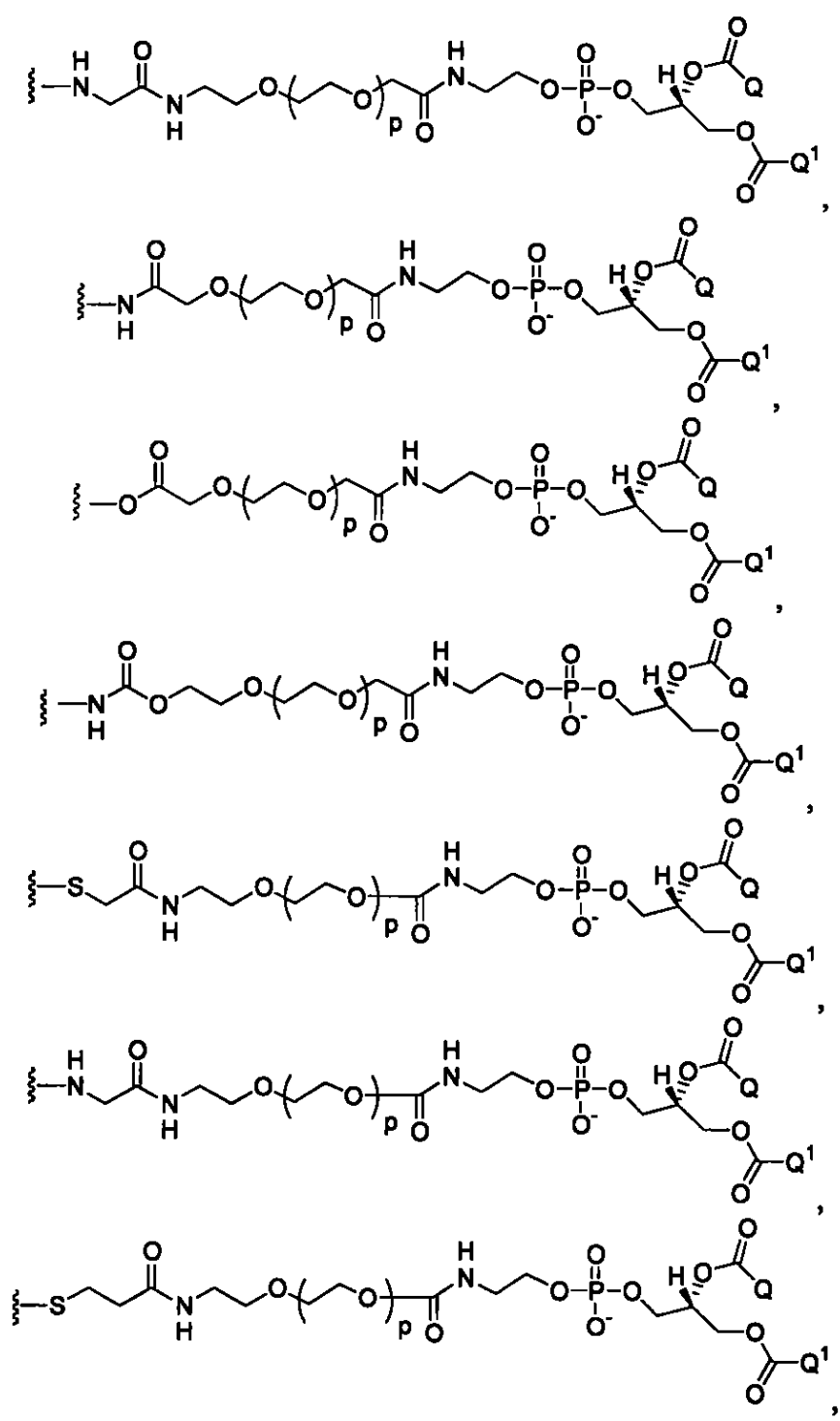
420

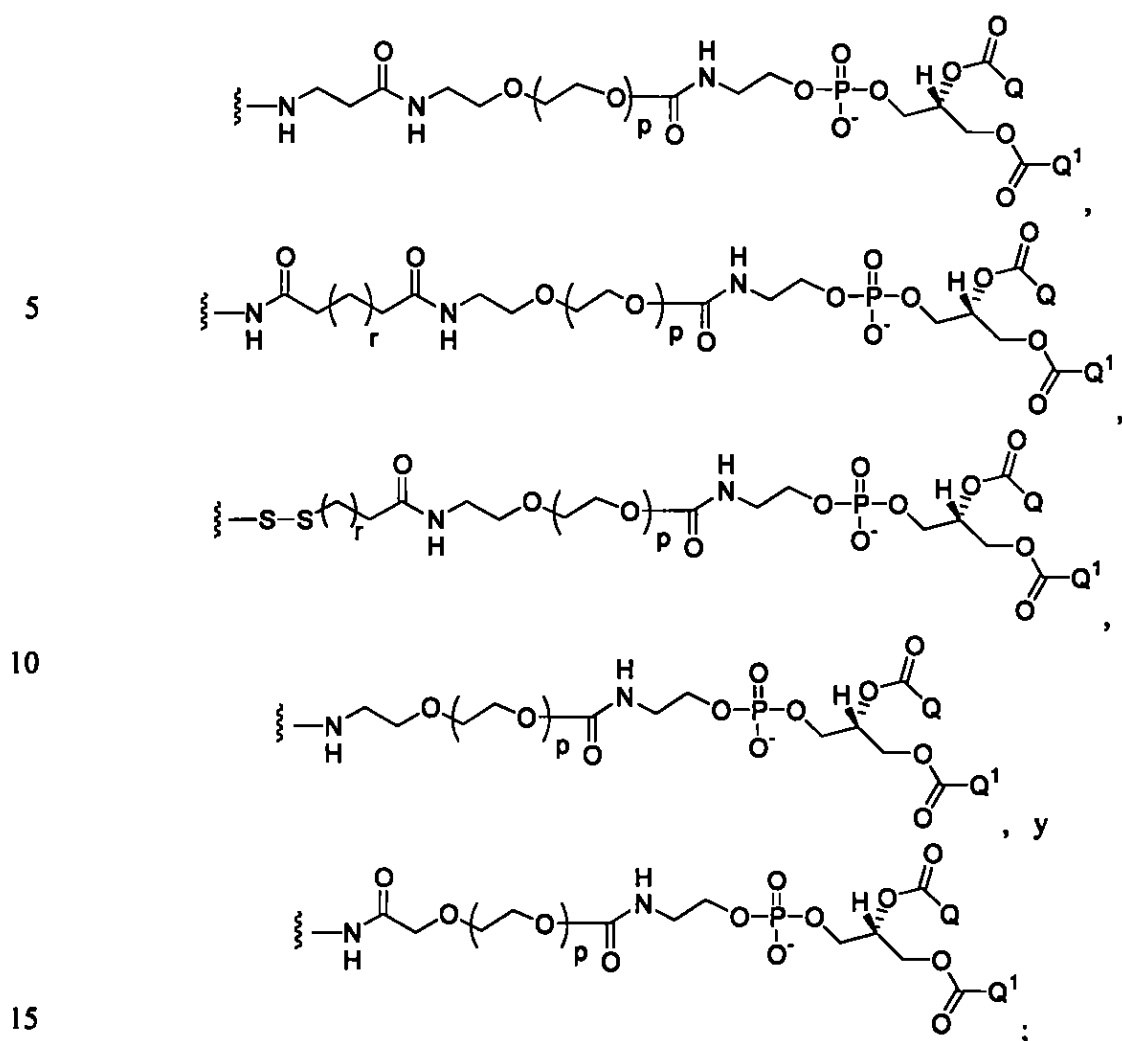
5

10

15

20





dicho $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) que varía en peso molecular de 750 a 5000 daltons, r es un entero de 0 a 8; Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y se seleccionan del grupo que consiste de la

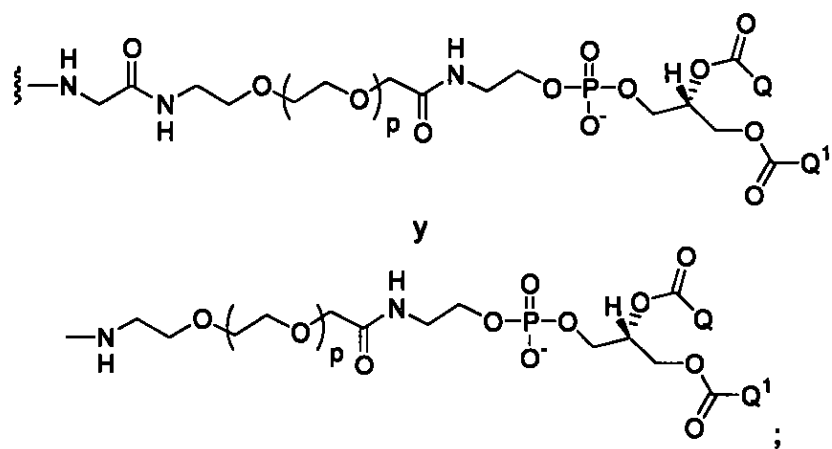
20 cadena saturada de C_{11} de ácido láurico, la cadena saturada de C_{15} de ácido palmitoico, la cadena saturada de C_{17} estearoico, la cadena monoinsaturada de C_{17} de ácido oleico, y la cadena diinsaturada de C_{17} de ácido linoleico; Z se

selecciona del grupo que consiste de hidroxí, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8}) $_2$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-O$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-CO_2H$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-O-C(O)$ alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH_2$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-N$ (alquilo de C_{1-8}) $_2$, $-O$ -alquilamida de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-N$ (alquilo de C_{1-8}) $_2$, y $-NHC(O)$ alquilo de C_{1-8}

85.- El liposoma de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado además porque W es preferiblemente $-$ alquilo de $C_{0-4}(R_1)$ o $-$ alquilo de C_{0-4} -fenilo(R_1, R_8); R_1 es $-N(R_4)(R_6)$, $-$ tetrahidropirimidinilo(R_8) o $-$ tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R_8); R_{1a} es $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$ o $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$; R_4 es hidrógeno; R_5 es $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-CO_2-R_4$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$ o $-SO_2-N(R_4)_2$; R_6 es $-$ dihidroimidazolilo(R_8), $-$ tetrahidropiridinilo(R_8), $-$ tetrahidropirimidinilo(R_8) o $-$ piridinilo(R_8); R_7 es hidrógeno; R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno o $-$ alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, $-$ alquilo

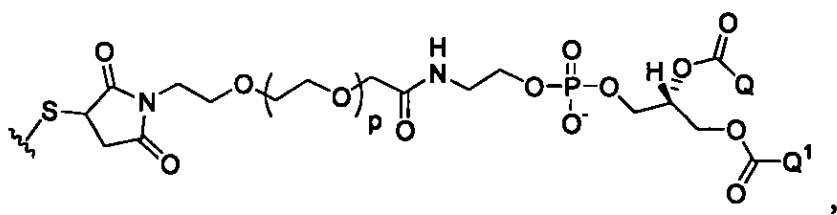
- de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$ -O-arilo(R_{10}) o hidroxí cuando está unido a un átomo de carbono; R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, (halógeno)₁₋₃ o hidroxí; R_{10} es hidrógeno; R_{2a} es -tetrahidropirimidinilo(R_8)(R_{12}), -1,3-benzodioxolilo(R_8)(R_{12}),
- 5 -dihidrobenzofuranilo(R_8)(R_{12}), -tetrahydroquinolinilo(R_8)(R_{12}), -fenilo(R_8)(R_{12}), -naftalenilo(R_8)(R_{12}), -piridinilo(R_8)(R_{12}), -pirimidinilo(R_8)(R_{12}) o -quinolinilo(R_8)(R_{12}); q es 1 o 2; R_{12} se selecciona del grupo que consiste de - $CH_2-O-(CH_2)_4(R_{13})-$, - $CH_2-NH-(CH_2)_4(R_{13})-$, - $CH_2-S-(CH_2)_4(R_{13})-$, - $CH_2-O-(CH_2)_6(R_{13})-$, - $CH_2-NH-(CH_2)_6(R_{13})-$, - $CH_2-S-(CH_2)_6(R_{13})-$, -NH-C(=O)- $(CH_2)_4(R_{13})-$, -NH-C(=O)- $(CH_2)_7(R_{13})-$, -NH-C(=O)NH- $(CH_2)_3(R_{13})-$, -NH-C(=O)NH- $(CH_2)_6(R_{13})-$, - $CH_2NH-C(=O)NH-(CH_2)_2(R_{13})-$, - $CH_2NH-C(=O)NH-(CH_2)_5(R_{13})-$, -NHC(=O)- $(CH_2)_2-C(=O)(R_{13})-$, -NHC(=O)- $(CH_2)_3-C(=O)(R_{13})-$, -NHC(=O)- $(CH_2)_4-C(=O)(R_{13})-$, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R_{13})-, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂C(=O)(R_{13})-, -NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -CH₂SCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂(R_{13})-, -CH₂NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R_{13})-, y -NHC(=O)CH₂OCH₂C(=O)(R_{13})-; en donde cuando R_{11} o R_{12} termina con un -C(=O)-, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de
- 10
- 15
- 20

5

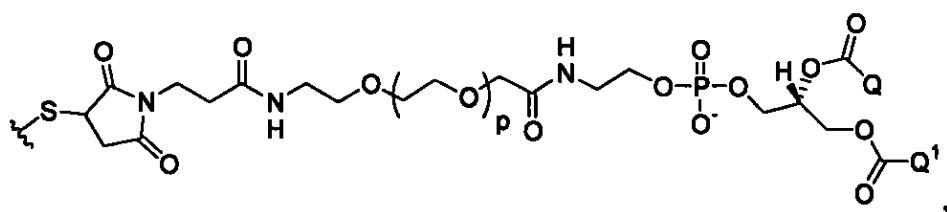


y cuando R₁₁ o R₁₂ no termina con un -C(=O)-, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de

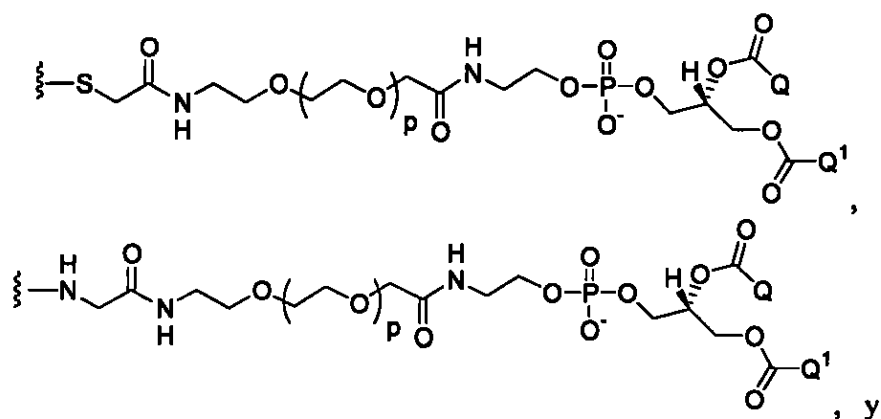
10

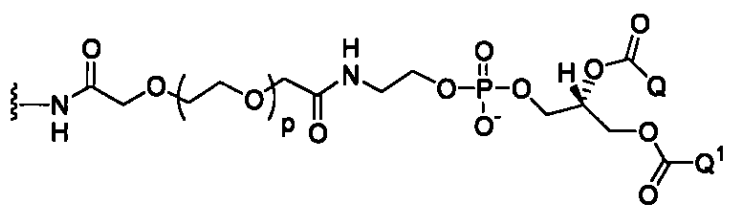


15



20





- 5 en donde dicho $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ o $-O-(CH_2CH_2O)_p-$ de R_{12} y R_{13} es un polímero de polietilenglicol (PEG) seleccionado de 2000 (PEG 2000), 3400 (PEG 3400), o 5000 (PEG 5000) Daltons; r es un entero de 0 a 8; Q y Q' de los sustituyentes R_{12} y R_{13} son los mismos dentro de un compuesto dado y es la cadena saturada de C_{17} de ácido estearico; Z se selecciona del grupo que
- 10 consiste de hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de $C_{1-8})_2$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-O$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-CO_2H$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-O-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH_2$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-N$ (alquilo de $C_{1-8})_2$, $-O$ -alquilamida de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-N$ (alquilo de $C_{1-8})_2$, y $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-8} .
- 15

86.- La composición de liposoma terapéutica de conformidad con la reivindicación 78, caracterizada además porque el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de esteroides, inmunosupresores,

20 antihistamínicos, antiasmáticos no esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa-2, agentes citotóxicos, agentes de terapia génica, agentes de radioterapia y agentes formadores de imagen.

87 - La composición de liposoma terapéutica de conformidad con la reivindicación 78, caracterizada además porque el agente terapéutico es un fármaco citotóxico.

5 88.- La composición de liposoma terapéutica de conformidad con la reivindicación 87, caracterizada además porque el fármaco citotóxico se selecciona del grupo que consiste de antibióticos de antraciclina, compuestos de platino, inhibidores de topoisomerase 1, y alcaloides de vinca.

10 89 - La composición de liposoma terapéutica de conformidad con la reivindicación 87, caracterizada además porque el agente citotóxico se selecciona del grupo que consiste de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, cisplatino, carboplatino, ormaplatino, oxaliplatino, zeniplatino, enloplatino, lobaplatino, spiroplatino, ((-)-(R)-2-aminometilpirrolidina (dicarboxilato de 1,1-ciclobutano)platino), (SP-4-3(R)- dicarboxilato de 1,1-ciclobutano(2-)-(2-metil-1,4-butanodiamina-N,N')platino), nedaplatino, (bis-acetato-amino-dicloro-15 ciclohexilamina-platino(IV), topotecan, irinotecan, (7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina), 7-(2-(N-isopropilamino)etil)-(20S)-camptotecina, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, vincristina, vinblastina, vinleurosina, vinrodisina, vinorelbina y vindesina.

20 90.- La composición de liposoma terapéutica de conformidad con la reivindicación 87, caracterizada además porque el agente citotóxico se selecciona del grupo que consiste de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, cisplatino, incluyendo sales.

432

Figura 1

Mal-PEG3400-DSPE antes de la reacción de conjugación

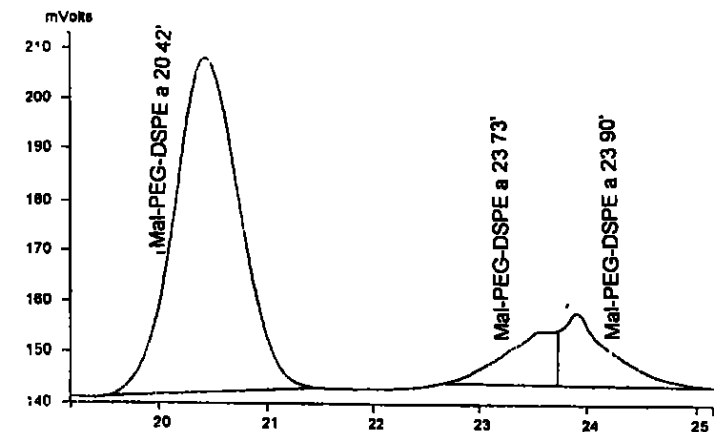


Figura 1 Vista expandida (desde el perfil entero) de picos de Mal-PEG3400-DSPE (en MES 20 mM, uv 216 nm). Mal-PEG3400-DSPE es una 'población' de moléculas que promedian alrededor de P M 3400 que dan estos 3 picos. El pico a 20 42° representa ~78% de Mal-PEG total, mientras que a 23 73° y 23 90° representa ~22% del total

Figura 2

Compuesto I después de la conjugación

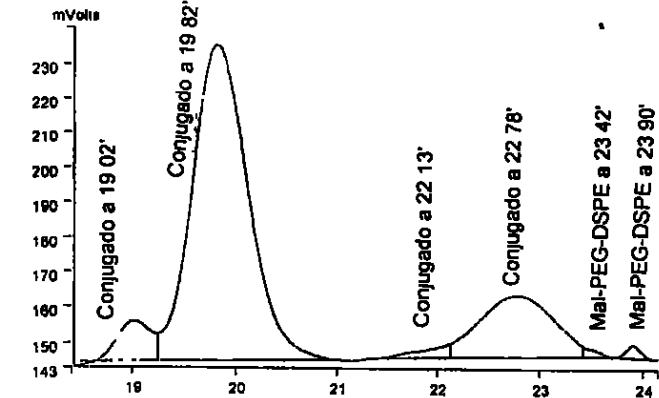


Figura 2 Vista expandida (desde el perfil entero) de picos de Mal PEG-DSPE y conjugado (compuesto I) (en MES 20 mM uv 216 nm). Cuando el intermediano 18 se conjuga a Mal PEG3400-DSPE, el Mal-PEG a 20 42° se desliza a pico de conjugado a 19 02° y 19 82° mientras que los picos de Mal-PEG DSPE a 23 73° y 23 90° se desplazan a picos de conjugado a 22 13° y 22 78°. Los picos a 23 42° y 23 90° se consideran Mal-PEG sin reaccionar (~1 85%). El pico a 19 02° representa ~5%, y el pico a 19 82° representa ~73% del conjugado total mientras que a 22 13° y 22 78° representa ~20% del conjugado total

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD-0026 CIP	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US2004/009465	International filing date (day/month/year) 29/03/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/02/2004
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

- a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

- 2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

- 3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5 With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the drawings,

- a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/009465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D401/14 C07D417/04 C07D405/14 A61K31/4523
A61P35/00 A61P19/02 A61P13/12 A61P17/06 A61P19/10

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)

IPC 7 C07D

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 5 753 659 A (MILLS, STUART DENNETT) 19 May 1998 (1998-05-19) column 18, line 6 - column 23, line 16; example 112	1-77, 79-85
Y	----- HOEKSTRA ET AL: "Potent, Orally Active GPIIb/IIIa Antagonists Containing a Nipecotic Acid Subunit. Structure-Activity Studies Leading to the Discovery of RWJ-53308" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, no. 25, 1999, pages 5254-5265, XP002142349 ISSN: 0022-2623 table 1 ----- -/--	1-77, 79-85

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in 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 document 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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2004

Date of mailing of the international search report

07.02.05

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31 70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	LAWSON, E. C. ET AL: "1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridine as a novel, constrained template for fibrinogen receptor (GPIIb/IIIa) antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 19, 2001, pages 2619-2622, XP002261904 Table 1, Elarofiban and RWJ-53419 -----	1-77, 79-85
Y	SU T ET AL: "FIBRINOGEN RECEPTOR (GPIIb-IIIa) ANTAGONISTS DERIVED FROM 5,6-BICYCLIC TEMPLATES. AMIDINOINDOLES, AMIDINOINDAZOLES, AND AMIDINO BENZOFURANS CONTAINING THE N-ALPHA-SULFONAMIDE CARBOXYLIC ACID FUNCTION AS POTENT PLATELET AGGREGATION INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 26, 1997, pages 4308-4318, XP000915289 ISSN: 0022-2623 table 2, compound 25; table 3, compound 32 -----	1-77, 79-85
Y	KATANO, KIYOAKI ET AL: "Tetrahydrothienopyridine derivatives as novel GPIIb/IIIa antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 21, 1996, pages 2601-2606, XP004135921 scheme 1, compounds 5c-5d; Table 1, compounds 8c and 8d -----	1-77, 79-85
Y	US 6 211 191 B1 (MEISSNER ROBERT S ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) cited in the application the whole document -----	1-77, 79-85
Y	WO 94/09029 A (MERCK AND CO., INC., USA) 28 April 1994 (1994-04-28) page 4, line 22 - line 26; claims 6,7; example 3 -----	1-77, 79-85
P,X	WO 2004/020435 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELG.) 11 March 2004 (2004-03-11) the whole document -----	1-77, 79-85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2004/009465

437

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☐ Claims Nos .
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☐ Claims Nos
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
3. ☐ Claims Nos
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows.

see additional sheet

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos
1-77, 79-85

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-77,79-85

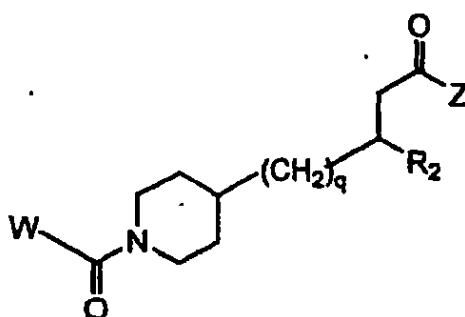
compounds of formula (I) and (II) according to claim 1 and the composition containing these compounds as defined in claim 40.

2. claims: 78, 86-90

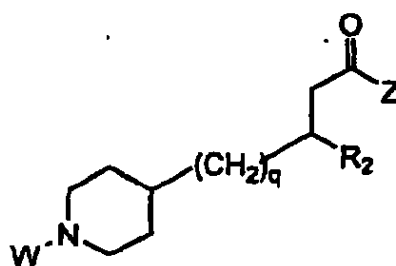
a therapeutic liposome composition sensitized to any target cell.

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to the synthesis and biological application of piperidinoyl carboxylic acid integrin antagonists affinity moiety of Formula (I) and Formula (II). These affinity moieties may be used with imaging agents or liposomes to target cells that express the $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, or $\alpha_v\beta_6$ integrin receptors.



Formula (I)



Formula (II)

wherein

W, R₂, Z and q are as described in the application.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/009465

440

443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5753659	A	19-05-1998	AU 692439 B2 11-06-1998
			AU 6289094 A 24-10-1994
			CA 2155307 A1 13-10-1994
			EP 0690847 A1 10-01-1996
			WO 9422835 A2 13-10-1994
			JP 3088016 B2 18-09-2000
			JP 8509967 T 22-10-1996
			NZ 262942 A 27-07-1997
			US 5563141 A 08-10-1996
			US 5750754 A 12-05-1998
			ZW 4194 A1 21-12-1994
US 6211191	B1	03-04-2001	AU 738452 B2 20-09-2001
			AU 1912899 A 05-07-1999
			CA 2315232 A1 24-06-1999
			EP 1044001 A1 18-10-2000
			JP 2002508326 T 19-03-2002
			WO 9930713 A1 24-06-1999
WO 9409029	A	28-04-1994	US 5340798 A 23-08-1994
			AU 5322994 A 09-05-1994
			WO 9409029 A1 28-04-1994
WO 2004020435	A1	11-03-2004	US 2004077684 A1 22-04-2004
			US 2004224986 A1 11-11-2004

PATENT COOPERATION TREATY

441 ~~444~~

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2004/009465

International filing date (day/month/year)
29 03 2004

Priority date (day/month/year)
18 02 2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/12, C07D401/14, C07D417/04, C07D405/14, A61K31/4523, A61P35/00, A61P19/02, A61P13/12,

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V

1 This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2 **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Schuemacher, A

Telephone No +49 89 2399-7818



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/009465

~~446~~
492

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23 1(b))
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of
 - a type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b format of material
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/009465

443

B x No. II Priority

1 ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b))

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis 1 and 64 1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3 ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17 1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4 Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/009465

447

449

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 78, 86-90

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*).
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos 78, 86-90
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

445

Box No. IV Lack of unilty of invention

- 1 ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ not paid additional fees
- 2 ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
- 3 This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-77,79-85

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes.	Claims	
	No	Claims	1-77,79-85
Inventive step (IS)	Yes.	Claims	
	No	Claims	1-77,79-85
Industrial applicability (IA)	Yes.	Claims	1-77,79-85
	No.	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/009465

446

Box No. VI Certain documents cited

- 1 Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
- 2 Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

43
447

Re Item IV

Lack of unity of invention

The separate inventions are:

Claims 1-77, 79-85 : compounds of formula (I) and (II) according to claim 1 and the composition containing these compounds as defined in claim 40.

Claims 78, 86-90 : a therapeutic liposome composition sensitized to any target cell.

In order to fulfil the requirements of Rule 13.1 PCT, a group of claimed inventions must be so linked as to form a single general inventive concept. The single general inventive concept is only present when each invention possesses the same or corresponding special technical features. These features are those which distinguish the invention from the prior art.

The technical problem addressed by claims 1-77, 79-85 appears to be the provision of compounds of formula (I) or (II) which selective bind to beta3, beta5 or dual integrin receptors.

The technical problem addressed by claims 78, 86-90 is the provision of a therapeutic liposome composition sensitized to any target cell, and which comprises a plurality of targeting conjugates.

As there is neither a common element linking the compounds of claims 1-77, 79-85 with the therapeutic liposome composition of claim 78, nor a common or corresponding technical problems to be solved, the requirements of unity are not fulfilled.

The present written opinion concerns only the first invention, namely claims 1-77 and 79-85.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The following documents are referred to in this communication:

D1 : US 5 753 659 A (MILLS, STUART DENNETT) 19 May 1998

D2 : HOEKSTRA ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 42, no. 25, 1999, pages 5254-5265, XP002142349

D3 : KATANO, KIYOAKI ET AL, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY

- LETTERS, vol. 6, no. 21, 1996, pages 2601-2606, XP004135921
D4 : KLEIN, SCOTT I. ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,
vol. 41, no. 14, 1998, pages 2492-2502, XP001040436
D5 : WO 94/09029 A (MERCK AND CO., INC., USA) 28 April 1994
D6 : LAWSON, E. C. ET AL, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, vol. 11, no. 19, 2001, pages 2619-2622, XP002261904
D7 : SU T ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 26,
1997, pages 4308-4318, XP000915289

2. NOVELTY, ARTICLE 33(2) PCT:

With regard to the prior art disclosed in the documents cited above the subject-matter of the present application, i.e the compounds of formula (I) or (II) according to present claim 1, does not appear to fulfil the requirements of novelty, cf. Article 33(2) PCT: Document D1 discloses example 112 and the starting material for the preparation of example 112, which are both two specific examples of compounds falling within the scope of current claims 1-39.

The claimed compounds differ from the compounds of D2-D7 mainly on account of the substituent R².

3. INVENTIVE STEP, ARTICLE 33(3) PCT:

The present application is related to piperidiny compounds of formula (I) or (II), which bind to integrins receptors. These compounds can therefore act as targeting agent and by means of conjugation can deliver a therapeutic agent to a neoplasm or the microenvironment thereof.

The compounds of D1 are inhibitors of the GPIIb/IIIa receptor, which belongs to the integrin receptor family. D1 is therefore related to the same technical field.

The technical problem may therefore be regarded as the provision of further piperidiny compounds as integrins receptors antagonists.

Nevertheless, D1 is already considered to provide a solution to the above mentioned technical problem because it discloses compounds, which inhibit the GPIIb/IIIa receptor and which moreover have the same structure as the claimed compounds (see compound 112 and the starting material used in example 112). Therefore, it is not at present apparent which part of the application could serve as a basis for a new and inventive claim since there is no difference of the current claims vis-à-vis the state of the art and appropriate information to clarify where an inventive step lies in the application and which unexpected

45
449

effect is associated with it.

Furthermore it should be pointed out that it must be made credible that essentially all of the claimed matter solves the given problem and that only the compounds which are suitable for solving the problem underlying the present subject-matter could be claimed. In view of the examples provided in the application, It does not appear scientifically reasonable that they all possess the desired activity: in fact, the claims also lack clarity and support within the sense of Article 5 and 6 PCT because examples 36b and 39 (**which are th unique examples that fall within the scope of the claims**) have Z = -OH, W is a 3,5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl-ethyl, and R² a substituted 3-methoxyphenyl ring, whereas the extremely broad generalisation of the definitions of W, R² and Z in independent claims 1 and 40 implies an extremely large number of possible compounds. (even if pharmacological data are provided fro several compounds, only examples 36b and 39 fall within the scope of the claims).

Taking into account the relevant state of the art and the common knowledge, it appears to be not predictable, that all alternatives would achieve the technical effect.

When only some and not substantially all claimed compounds exhibit a particular technical effect, then the conclusion must be drawn that the invention as broadly defined in the independent claim is not a solution to the technical problem.

The requirements of Article 33(3) PCT in conjunction with Art. 6 and 5 PCT are therefore not considered to be satisfied.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004/020435	11.03.2004	15.08.2003	16.08.2002

This document discloses piperidinyI compounds that selectively bind to integrin and wherein the generic disclosure of compounds overlaps with current claim 1.

PATENT COOPERATION TREATY

450

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

450

To
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
Attn. Johnson, Philip S.
New Brunswick, NJ 08933
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

RECEIVED

(PCT Rule 44.1)

FEB

Date of mailing
(day/month/year) 07/02/2005

Applicant's or agent's file reference

PRD-0026 CIP

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/009465

International filing date
(day/month/year)

29/03/2004

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report, however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No (41-22) 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4 Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis 1 and 90bis 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months

See the Annex to Form PCT/ISA/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Federico Bonomelli

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

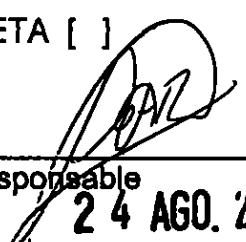
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

24 AGO. 2006

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

INFORME DE PROTOCOLOExpediente 06-79804Fecha: 04 de octubre de 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismosFacultad para desistir SIFacultad para desistir: SIRevisado; 202027

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19 only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

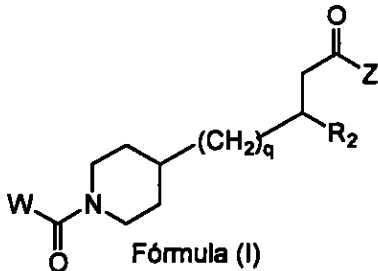
The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

No hay pago & excedente de publicacion

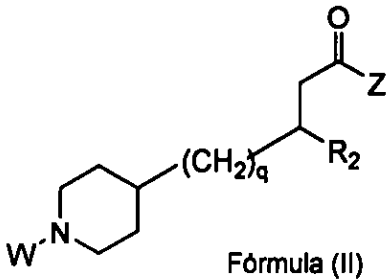
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		454
(21) N° de solicitud 06-083760		(51) Int Cl C07D 401/12		
22) Fecha de solicitud 24/08/06		(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		
(30) Prondad Estadinense	(31) No. Prondad 10782,060	(32) Fecha 18/02/04	(33) País US	
		(72) Inventor(es) DE CORTE, Bart // KINNEY, William, A. // MARYONOFF, Bruce, E. // GHOSH, Shyamali // LIU, Li // BRUNNER, Livia // GALEMMO, Robert, A.		
		(74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE		
(85) Fecha inicio fase nacional 18/04/06		(87) Publicacion internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha. Fecha (dd/mm/aa)		
Fecha de presentación de la solicitud Fecha 29/03/04		N° publicación WO 2005/082889 A1 de 09/09/05		
No de solicitud PCT/US2004/009465				
(54) Titulo COMPUESTOS DIRECCIONALES DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A INTEGRINAS.				

Reivindicación(es)

1 - Un ligando direccional que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste de la fórmula (I)



y la fórmula (II)



en donde W se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C₀₋₈(R₁), -alquilo de C₁₋₈(R_{1a}), -alquilo de C₀₋₈-arilo(R₁,R₈), -alquilo de C₀₋₈-heterociclilo(R₁,R₈), -alcoxi de C₀₋₈(R₁), -alcoxi de C₀₋₈-arilo(R₁,R₈), y -alcoxi de C₀₋₈-heterociclilo(R₁,R₈), R₁ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, -N(R₄)₂, -N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₈), -heterociclilo(R₈) y -heteroarilo(R₈), R_{1a} se selecciona del grupo que consiste de -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₈ (R₇) y -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, R₄ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y -alquilo de C₁₋₈ (R₇), R₅ se selecciona del grupo que consiste

de $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=O)-\text{cicloalquilo}(R_8)$, $-C(=O)-\text{heterocicilo}(R_8)$, $-C(=O)-\text{arilo}(R_8)$, $-C(=O)-\text{heteroarilo}(R_8)$, $-C(=O)-N(R_4)-\text{cicloalquilo}(R_8)$, $-C(=O)-N(R_4)-\text{arilo}(R_8)$, $-\text{CO}_2-R_4$, $-\text{CO}_2-\text{cicloalquilo}(R_8)$, $-\text{CO}_2-\text{arilo}(R_8)$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{CO}_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8} (R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{CO}_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8} (R_7)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-\text{SO}_2-N(R_4)_2$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8} (R_7)$, $-\text{SO}_2-N(R_4)_2$, $-\text{SO}_2-\text{cicloalquilo}(R_8)$ y $-\text{SO}_2-\text{arilo}(R_8)$, R_8 se selecciona del grupo que consiste de $-\text{cicloalquilo}(R_8)$, $-\text{heterocicilo}(R_8)$, $-\text{arilo}(R_8)$ y $-\text{heteroarilo}(R_8)$, R_7 es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, $-\text{alcoxi de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-\text{NH}_2$, $-C(=O)-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)-\text{NH}-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{heterocicilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{heteroarilo}(R_{10})$, $-\text{CO}_2H$, $-\text{CO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{CO}_2-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=NH)-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}-\text{alcoxi de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{SO}_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-\text{SO}_2-\text{arilo}(R_{10})$, ciano, (halógeno) $_{1-3}$, hidroxilo, nitro, oxo, $-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-\text{heterocicilo}(R_{10})$, $-\text{arilo}(R_{10})$ y $-\text{heteroarilo}(R_{10})$, R_9 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, $-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-\text{NH}_2$, $-C(=O)-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)-\text{NH}-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{heterocicilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{heteroarilo}(R_{10})$, $-\text{CO}_2H$, $-\text{CO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{CO}_2-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=NH)-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{SO}_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-\text{SO}_2-\text{arilo}(R_{10})$, $-\text{cicloalquilo}(R_{10})$ y $-\text{arilo}(R_{10})$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R_8 es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, $-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{alcoxi de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{O}-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-\text{O}-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{NHC}(=O)-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-\text{NH}_2$, $-C(=O)-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)-\text{NH}-\text{arilo}(R_{10})$, $-\text{NHC}(=O)-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=O)-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{NHC}(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-\text{NHC}(=O)-\text{NH}-\text{arilo}(R_{10})$, $-\text{NHC}(=O)-\text{O}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{NHC}(=O)-\text{O}-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{heterocicilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=O)-\text{heteroarilo}(R_{10})$, $-\text{NHC}(=O)-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-\text{NHC}(=O)-\text{heterocicilo}(R_{10})$, $-\text{NHC}(=O)-\text{arilo}(R_{10})$, $-\text{NHC}(=O)-\text{heteroarilo}(R_{10})$, $-\text{CO}_2H$, $-\text{CO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{CO}_2-\text{arilo}(R_{10})$, $-C(=NH)-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{SO}_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-\text{SO}_2-\text{arilo}(R_{10})$, $-\text{NHSO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{NHSO}_2-\text{arilo}(R_{10})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}-\text{alcoxi de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{S}-\text{alquilo de } C_{1-8}-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8} (R_9)$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, $-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-\text{heterocicilo}(R_{10})$, $-\text{arilo}(R_{10})$, y $-\text{heteroarilo}(R_{10})$ cuando está unido a un átomo de carbono, R_9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-\text{alcoxi de } C_{1-8}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{NH}_2$, $-C(=O)-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-\text{CO}_2H$, $-\text{CO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-\text{SO}_2-\text{arilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-\text{heterocicilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-\text{heteroarilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-\text{heterocicilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-\text{heteroarilo de } C_{1-8}$, $-\text{SO}_2-\text{heterocic$

C_{1-8})₂, ciano, (halógeno)₁₋₃, hidroxilo, nitro y oxo, R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-8} y $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-8})₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno, y, en donde R_{10} es uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alcoxi de C_{1-8} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-8} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8})₂, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y oxo cuando está unido a un átomo de carbono, R_{11} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), -O-alquilo de C_{1-8} (R_{14}), -NH-alquilo de C_{1-8} (R_{14}), -S-alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-O-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-NH-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-O-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-O-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-NH-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-O-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-NH-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-C(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NH(C=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, y $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, R_{12} se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), -O-alquilo de C_{1-8} (R_{14}), -NH-alquilo de C_{1-8} (R_{14}), -S-alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2S$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-O-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-NH-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2O-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2NH-C(=O)$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-O-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-O-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-NH-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2O-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2O-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2NH-C(=O)O$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de C_{1-8} (R_{14}), $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-O-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-NH-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-CH_2O-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-CH_2NH-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-O-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)$ (R_{14}), $-CH_2O-C(=O)O$ -

46

257

alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2NH-C(=O)O$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2O-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-CH_2NH-C(=O)NH$ -alquilo de $C_{1-8}C(=O)(R_{14})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-CH_2SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-CH_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $CH_2SCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-CH_2OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-CH_2NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $CH_2NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2(R_{14})$, $-C(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $SO_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-SO_2NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $CH_2OC(=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-CH_2OC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $-CH_2NH(C=O)CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, $CH_2NHC(=O)OCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$, y $-CH_2NHC(=O)NHCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_rCH_2C(=O)(R_{14})$,

R_{14} cuando R_{11} y R_{12} termina con un $C(=O)$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, OH, $-O$ -alquilo de C_{1-4} y NH_2 , de otra manera R_{14} se selecciona del grupo que consiste de $-OH$, $-SH$, $COOH$ y $-COO$ -alquilo de C_{1-4} , Z se selecciona del grupo que consiste de hidroxil, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-N$ (alquilo de C_{1-8}) $_2$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-OH$, $-O$ -alquilo de C_{1-8} -alcoxi de C_{1-8} , $-O$ -alquilcarbonilo de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-CO_2H$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)O$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-O-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH_2$, $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-N$ (alquilo de C_{1-8}) $_2$, $-O$ -alquilamida de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-NH$ -alquilo de C_{1-8} , $-O$ -alquilo de $C_{1-8}-C(O)-N$ (alquilo de C_{1-8}) $_2$ y $-NHC(O)$ -alquilo de C_{1-8} ; y sales, mezclas racémicas y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos

458

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

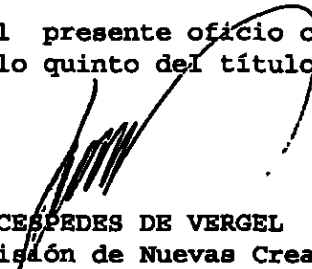
REFERENCIA	Radicación No.	06 83760
	Solicitud internacional	US2004/009465
	Fecha inicio fase nacional	18/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11922

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. Debe aclarar los nombres de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional y en el petitorio diligenciado en fase nacional. Adicionalmente, la solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 OCT. 2006 aalvarado