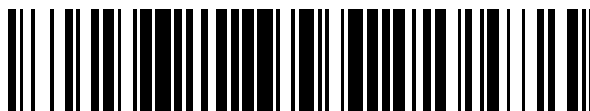


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 975**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2005 E 05717846 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1720881**

54 Título: **Derivados de 11-hidroxi-5H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona como intermedios clave para la preparación de pirrolbenzodiazepinas sustituidas en C2**

30 Prioridad:

01.03.2004 GB 0404575

01.12.2004 GB 0426392

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

25.03.2013

73 Titular/es:

SPIROGEN SÀRL (100.0%)

**Chemin de la Pacottaz 1, c/o Michael Forer, 1806
St-Légier-La Chiésaz, CH**

72 Inventor/es:

**HOWARD, PHILIP WILSON y
GREGSON, STEPHEN JOHN**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 398 975 T3

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

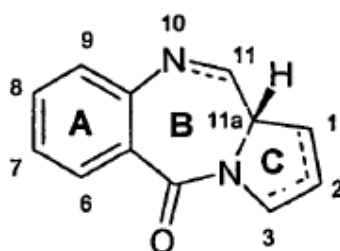
DESCRIPCIÓN

Derivados de 11-hidroxi-5h-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona como intermedios clave para la preparación de pirrolobenzodiazepinas sustituidas en C2

[0001] La presente invención se refiere a pirrolobenzodiazepinas (PBD), y en particular pirrolobenzodiazepinas útiles en la síntesis de compuestos sustituidos en C2.

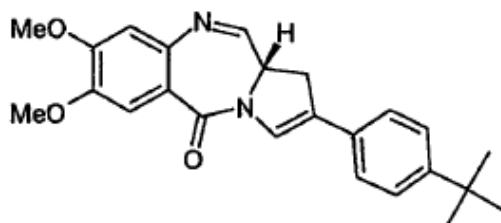
Antecedentes de la invención

[0002] Algunas pirrolobenzodiazepinas (PBD) tienen la capacidad de reconocer y unirse a secuencias específicas de ADN; la secuencia preferida es PuGpu. El primer antibiótico antitumoral de PBD, antramycin, se descubrió en 1965 (Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)). Desde entonces, se han descrito un conjunto de PBD naturales y se han desarrollado aproximadamente 10 rutas sintéticas para un conjunto de análogos (Thurston, et al., Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)). Los miembros de la familia incluían abeimicina (Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)), quicamicina (Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (patente japonesa 58-180 487; Thurston, et al., Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)), mazetramicina (Kuminoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)), neotramicinas A y B (Takeuchi, et al., J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)), porotramicina (Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)), protracarcina (Shimizu, et al., J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley y Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)), sibanomicina (DC-102)(Hara, et al., J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988); Itoh, et al., J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)), sibiromicina (Leber, et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) y tomamicina (Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)). Las PBD tienen la estructura general:

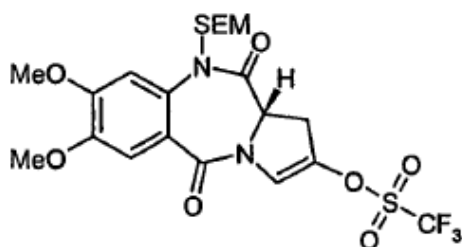


Difieren en el número, tipo y posición de sustituyentes, en los anillos aromáticos A y anillos pirrol C, y en el grado de saturación del anillo C. En el anillo B existe una imina (N=C), una carbinolamina (NH-CH(OH)), o un éster metílico de carbinolamina (NH-CH(OMe)) en la posición N10-C11 que es el centro electrofílico responsable de la alquilación de ADN. Todos los productos naturales conocidos tienen una configuración (S) en la posición C11a quiral que les proporciona un giro hacia la derecha cuando se observaba desde el anillo C hacia el anillo A. Esto les da la forma tridimensional apropiada para la isohelicidad con el surco menor del ADN en forma B, conduciendo a un encaje ajustado en el sitio de unión (Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975); Hurley y Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)). Su capacidad de formar un aducto en el surco menor les permite interferir con el procesamiento del ADN, y por tanto su uso como agentes antitumorales.

[0003] Los presentes inventores han descrito previamente, en WO 2004/043963, los compuestos citotóxicos que tienen un grupo arilo en la posición C2, por ejemplo:

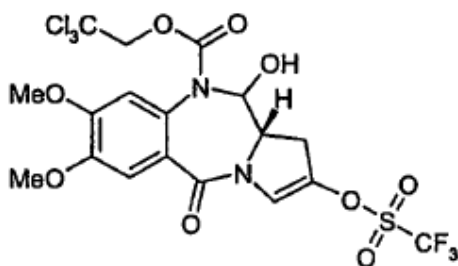


[0004] La síntesis de estos compuestos se consiguió a través del siguiente intermedio:



15 cuya síntesis se describió en detalle en WO 00/12508. Este método implica una reducción como etapa de desprotección, que puede conducir a la sobrerreducción del compuesto que no es deseable. Además, con ciertos grupos C2, la etapa de reducción no tiene lugar.

[0005] También se han descrito los siguientes intermedios

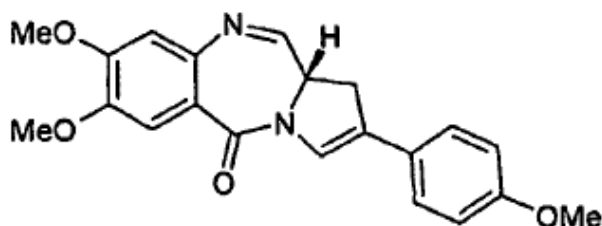


30 pero su síntesis se ha demostrado que es difícil y sólo tiene lugar con un rendimiento bajo.

[0006] Previamente, se describió la síntesis del pimer ejemplo de un dímero C2-C3/C2'-C3'-endo pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepina (Thurston, D. E. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2859-2862 (2001)).

[0007] Posteriormente, se describió una nueva estrategia para la síntesis de pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas (PBD) C2-C3 insaturadas citotóxicas con sustituyentes C2 acrililo conjugados (Thurston, D. E. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 1547-1549 (2004)).

[0008] Copper et al., han descrito la síntesis de compuestos de pirrolobenzodiazepinas que tienen un grupo arilo en la posición C2, por ejemplo:

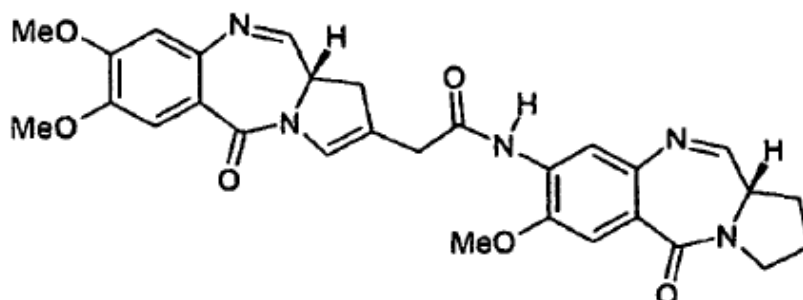


[0009] Copper et al., no describen compuestos de pirrolobenzodiazepinas dímeros (Cooper et al., CHEMICAL COMMUNICATIONS, 2002, 1764-1765). Los compuestos de pirrolobenzodiazepinas dímeros no están descritos.

[0010] Kang et al. han descrito una síntesis alternativa del compuesto mostrado anteriormente (Kang et al., CHEMICAL COMMUNICATIONS, 2003, 1688-1689). Los autores proporcionan base para la localización de la endo instauración en el anillo de C. Kang et al. no describen compuestos de pirrolobenzodiazepinas dímeros.

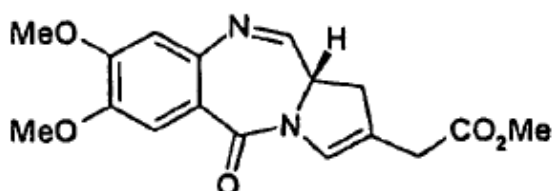
[0011] Gregson et al. han descrito la preparación de compuestos dímeros de pirrolobenzodiazepinas unidos a amida, por ejemplo:

65



20 [0012] Gregson et al. no describen un compuesto dímero de pirrolobenzodiazepinas que tengan grupos arilo en la posición C2 (Gregson et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2003, 2277-2280).

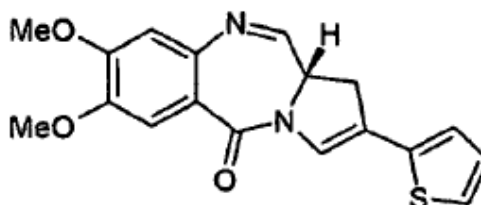
25 [0013] Gregson et al. también han descrito la preparación de compuestos de pirrolobenzodiazepinas que tengan un grupo alquilo no sustituido en la posición C2, por ejemplo:



40 [0014] Los compuestos dímeros de pirrolobenzodiazepinas no se describen (Gregson et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2000, 10, 1899-1852).

45 [0015] Fukuyama et al. describen la síntesis total de (+)-Porotramicina B (Fukuyama et al. TETRAHEDRON LETTERS 1993, 34, 2577-2580). Los compuestos de pirrolobenzodiazepinas que tienen un grupo arilo en la posición C2 no están descritos.

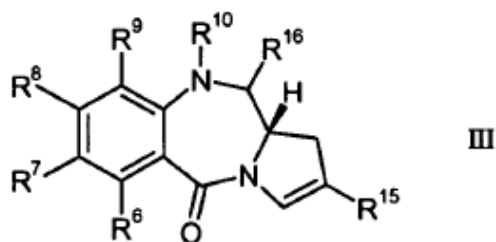
50 [0016] Tiberghien et al. describen la preparación de varios compuestos monómeros de pirrolobenzodiazepinas que tienen sustituyentes en la posición C2, por ejemplo:



[0017] Tiberghien et al. no describen compuestos dímeros (Tiberghien et al., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2004, vol. 14, 5041-5044, publicada después de la fecha de prioridad del presente caso).

Descripción de la invención

[0018] En un primer aspecto, la presente invención comprende un compuesto de fórmula III



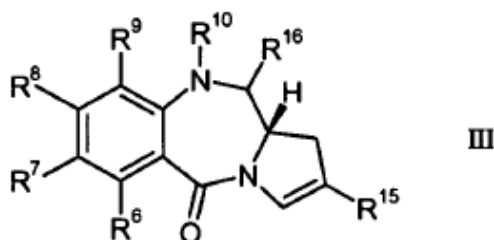
y sales y solvatos del mismo, en la que:

15 R^6 y R^9 se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C_{1-12} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos;

siendo el compuesto un dímero teniendo cada monómero la fórmula (III), en la que los grupos R^8 de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula $-X-R''-X-$ que une los monómeros, en la que R'' es un grupo alquileo C_{3-12} , cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, y cada X se selecciona independientemente entre O, S, o NH, y R^7 se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno;

20 R^{10} y R^{16} forman juntos un doble enlace entre N10 y C11, o bien, R^{10} es H y R^{16} es OH; y R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

25 **[0019]** En un segundo aspecto, la presente invención comprende un compuesto de fórmula III



y sales y solvatos del mismo, en la que:

40 R^6 y R^9 se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C_{1-12} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos;

siendo el compuesto un dímero teniendo cada monómero la fórmula (III), en la que los grupos R^8 de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula $-X-R''-X-$ que une los monómeros, en la que R'' es un grupo alquileo C_{3-12} , cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, y cada X se selecciona independientemente entre O, S, o NH, y R^7 se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno;

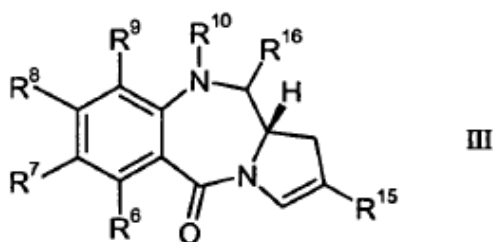
45 R^{10} es un grupo protector de nitrógeno de base carbamato;

R^{16} es $-O-R^{11}$;

R^{11} es un grupo protector de oxígeno o H; y

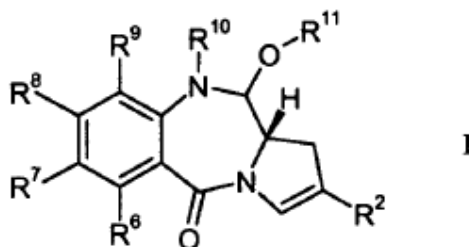
50 R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

[0020] En un aspecto adicional, la presente invención comprende un método de síntesis de un compuesto de fórmula III:



65

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I:



con un compuesto de fórmula z-R¹⁵ en una reacción de acoplamiento, en el que:

R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', nitro, Me₃Sn y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituidos;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', nitro, Me₃Sn y halógeno, o siendo el compuesto un dímero teniendo cada monómero la fórmula (III), en el que los grupos R⁷ o grupos R⁸ de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula -X-R"-X- que une los monómeros, en el que R" es un grupo alquilenos C₃₋₁₂, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos,

y cada X se selecciona independientemente entre O, S, o NH;

o cualquier pareja de grupos adyacentes entre R⁶ a R⁹ juntos forman un grupo -O-(CH₂)_p-O-, en el que p es 1 ó 2;

R¹⁰ es un grupo protector de nitrógeno de base carbamato;

R² es un grupo saliente lábil;

R¹⁶ es O-R¹¹, en el que R¹¹ es un grupo protector de oxígeno, o OH, o R¹⁰ y R¹⁶ juntos forman un doble enlace entre N10 y C11;

z-R¹⁵ es cualquier reactivo adecuado para la reacción de acoplamiento; y

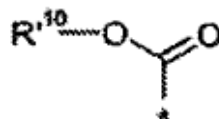
R¹⁵ es un grupo arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido.

[0021] Aspectos adicionales de la presente invención se refieren a compuestos del primer aspecto para utilizar en métodos de terapia (particularmente en el tratamiento de enfermedades proliferativas), composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Definiciones

Grupos protectores de nitrógeno de base carbamato

[0022] Los grupos protectores de nitrógeno de base carbamato son conocidos en la técnica y presentan la siguiente estructura:

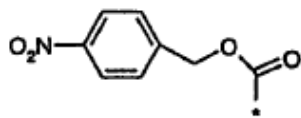


en la que R¹⁰ es R tal como se ha definido anteriormente. Un gran número de grupos adecuados se describen en las páginas 503 a 549 de Greeno, T.W. y Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

[0023] Los grupos particularmente preferidos incluyen Troc, Teoc, Fmoc, BOC, Doc, Hoc, TcBOC, 1-Adoc y 2-Adoc.

[0024] Los grupos protectores que se pueden eliminar con catálisis de paladio no son preferidos, por ejemplo, Alloc.

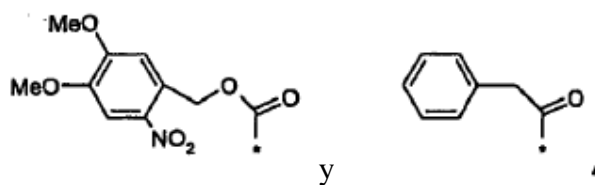
[0025] También son adecuados para utilizar en la presente invención grupos protectores de nitrógeno que se pueden eliminar in vivo (por ejemplo, enzimáticamente, utilizando luz) tal como se describe en WO 00/12507. Entre los ejemplos de estos grupos protectores se incluyen:



5

que es lábil a nitroreductasa (por ejemplo, utilizando ADEPT/GDEPT);

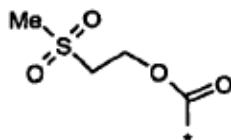
10



15

que son fotolábiles; y

20



25

que es lábil a glutatión (por ejemplo, utilizando NPEPT).

30

Grupos protectores de oxígeno

[0026] Los grupos protectores de oxígeno son conocidos en la técnica. Un gran conjunto de grupos adecuados se describen en las páginas 23 a 200 de Greeno, T.W. y Wuts, G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

35

[0027] Las clases de particular interés incluyen silil éteres, metil éteres, alquil éteres, bencil éteres, ésteres, benzoatos, carbonatos y sulfonatos.

40

[0028] Los grupos protectores de oxígeno preferidos incluyen TBS, THP para el átomo de oxígeno de C11, y éster metílico para el átomo de oxígeno de C2 (donde esté presente).

45

[0029] Tal como se ha mencionado anteriormente, el grupo protector de oxígeno R^{14} debe ser ortogonal al grupo protector de oxígeno R^{11} . Los grupos protectores que son ortogonales entre sí se pueden eliminar cada uno utilizando reactivos o condiciones que no eliminan el otro grupo protector.

50

[0030] También puede ser preferido que cualquier grupo protector utilizado durante la síntesis y la utilización de compuestos de fórmula I sean ortogonales entre sí. Sin embargo, a menudo no es necesario, pero puede ser deseable, para el grupo protector de nitrógeno de base carbamato y R^{11} que sean ortogonales entre sí, dependiendo de si el compuesto de fórmula III va a utilizarse con el grupo protector de nitrógeno en su lugar.

Grupos salientes lábiles

55

[0031] Los grupos salientes lábiles adecuados para utilizar en la presente invención son en particular susceptibles de acoplamiento catalizado por paladio, por ejemplo, utilizando el acoplamiento de Suzuki o Stille. Los grupos adecuados incluyen mesilato ($-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ donde $n = 0, 1$ ó 4 , $-\text{OSO}_2\text{-R}^s$ donde R^s es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-Me-Ph, tosilato), I, Br y Cl. Más preferidos son $-\text{OSO}_2(\text{C}_n\text{F}_{2n+1})$ donde $n = 0, 1$ ó 4 , I, Br y Cl, siendo triflato ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) y Br los más preferidos.

60

Sustituyentes

[0032] La frase "opcionalmente sustituido", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo principal que puede estar no sustituido o puede estar sustituido.

65

[0033] A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo principal que porta uno o más sustituyentes. El término "sustituyente" se utiliza aquí en el sentido convencional y se refiere a un grupo químico que está unido covalentemente, o si es apropiado, fusionado, a un grupo principal. Una

amplia variedad de sustituyentes son conocidos y los métodos para su formación e introducción en una variedad de grupos también son conocidos.

[0034] A continuación se describen ejemplos de sustituyentes con más detalle.

[0035] Alquilo C₁₋₁₂: El término "alquilo C₁₋₁₂", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, que puede ser alifático o alicíclico, y que puede ser saturado o insaturado (por ejemplo, parcialmente insaturado, totalmente insaturado). De este modo, el término "alquilo" incluye las subclases alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, etc. descritos a continuación.

[0036] Ejemplo de grupos alquilo saturados incluyen, pero sin limitación, metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃), butilo (C₄), pentilo (C₅), hexilo (C₆) y heptilo (C₇).

[0037] Ejemplo de grupos alquilo lineal saturado incluyen, pero sin limitación, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), n-butilo (C₄), n-pentilo (amilo) (C₅), n-hexilo (C₆) y n-heptilo (C₇).

[0038] Ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados incluyen iso-propilo (C₃), iso-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), tert-butilo (C₄), iso-pentilo (C₅), y neo-pentilo (C₅).

[0039] Alqueno C₂₋₁₂: El término "alqueno C₂₋₁₂" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlace carbono-carbono.

[0040] Ejemplos de grupos alqueno insaturados incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo, -CH=CH₂), 1-propenilo (-CH=CH-CH₃), 2-propenilo (alilo, -CH=CH-CH₂), isopropenilo (1-metilvinilo, -C(CH₃)=CH₂), butenilo (C₄), pentenilo (C₅), y hexenilo (C₆).

[0041] Alquino C₂₋₁₂: El término "alquino C₂₋₁₂" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlace carbono-carbono.

[0042] Ejemplos de grupos alquino insaturados incluyen, pero sin limitación, etinilo (etinilo, -C≡CH) y 2-propinilo (propargilo, -CH₂-C≡CH).

[0043] Cicloalquilo C₃₋₁₂: El término "cicloalquilo C₃₋₁₂" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo que es también un grupo ciclico; es decir, un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un compuesto hidrocarburo cíclico (carbocíclico), cuyo grupo tiene de 3 a 7 átomos de carbono, incluyendo de 3 a 7 átomos de anillo.

[0044] Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, los derivados de:

compuestos de hidrocarburo monocíclico saturado:

ciclopropano (C₃), ciclobutano (C₄), ciclopentano (C₅), ciclohexano (C₆), cicloheptano (C₇), metilciclopropano (C₄), dimetilciclopropano (C₅), metilciclobutano (C₅), dimetilciclobutano (C₆), metilciclopentano (C₆), dimetilciclopentano (C₇) y metilciclohexano (C₇);

compuestos hidrocarburos monocíclicos insaturados:

ciclopropeno (C₃), ciclobuteno (C₄), ciclopenteno (C₅), ciclohexeno (C₆), metilciclopropeno (C₄), dimetilciclopropeno (C₅), metilciclobuteno (C₅), dimetilciclobuteno (C₆), metilciclopenteno (C₆), dimetilciclopenteno (C₇) y metilciclohexeno (C₇); y

Compuestos hidrocarburos policíclicos saturados:

norcarano (C₇), norpinano (C₇), norbornano (C₇).

[0045] Heterociclilo C₃₋₂₀: El término "heterociclilo C₃₋₂₀" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto heterocíclico, cuyo grupo tiene de 3 a 20 átomos de anillo, de los cuales de 1 a 10 son heteroátomos de anillo. Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos de anillo.

[0046] En este contexto, los prefijos (por ejemplo C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) indican el número de átomos del anillo o el intervalo del número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término "heterociclilo C₅₋₆", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo.

[0047] Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, los derivados de:

- N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C₅), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C₅), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), piperidina (C₆), dihidropiridina (C₆), tetrahidropiridina (C₆), azepina (C₇); O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetrahidrofurano) (C₅), oxol (dihidrofurano) (C₅), oxano (tetrahidropirano) (C₆), dihidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepina (C₇);
- 5 S₁: tiirano (C₃), tietano (C₄), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C₅), tiano (tetrahidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇);
O₂: dioxolano (C₅), dioxano (C₆), y dioxepano (C₇);
O₃: trioxano (C₆);
N₂: imidazolidina (C₅), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (dihidropirazol) (C₅), piperazina (C₆);
- 10 N₁O₁: tetrahidrooxazol (C₅), dihidrooxazol (C₅), tetrahidroisoxazol (C₅), dihidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetrahidrooxazina (C₆), dihidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);
N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);
N₂O₁: oxadiazina (C₆);
O₁S₁: oxatiol (C₅) y oxatiano (tioxano) (C₆); y,
N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).
- 15 **[0048]** Ejemplos de grupos heterociclilo sustituidos incluyen los derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas (C₅), tales como arabinofurano, lixofurano, ribofurano, y xilofurano, y piranosas (C₆), tales como alopirano, altopirano, glucopirano, manopirano, gulopirano, idopirano, galactopirano, y talopirano.
- 20 **[0049]** Arilo C₅₋₂₀: El término "arilo C₅₋₂₀", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático, cuyo grupo tiene de 3 a 20 átomos de anillo. Preferiblemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos de anillo.
- 25 **[0050]** En este contexto, los prefijos (por ejemplo C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆, etc.) indican el número de átomos de anillo, o el intervalo de átomos de anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término "arilo C₅₋₆", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo.
- 30 **[0051]** Los átomos de anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en "grupos carboarilo". Ejemplos de grupos carboarilo incluyen, pero sin limitación, los derivados de benceno (es decir, fenilo) (C₆), naftaleno (C₁₀), azuleno (C₁₀), antraceno (C₁₄), fenantreno (C₁₄), naftaceno (C₁₈), y pireno (C₁₆).
- 35 **[0052]** Ejemplos de grupos arilo que comprenden anillos fusionados, por lo menos uno de los cuales es un anillo aromático, incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de indano (por ejemplo 2,3-dihidro-1H-indeno) (C₉), indeno (C₉), isoindeno (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C₁₀), acenafteno (C₁₂), fluoreno (C₁₃), fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅), y aceantreno (C₁₆).
- 40 **[0053]** Alternativamente, los átomos de anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en "grupos heteroarilo". Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, los derivados de:
- N₁: pirrol (azol) (C₅), piridina (azina) (C₆);
O₁: furano (oxol) (C₅);
S₁: tiofeno (tiol) (C₅);
- 45 N₁O₁: oxazol (C₅), isoxazol (C₅), isoxazina (C₆);
N₂O₁: oxadiazol (furazano) (C₅);
N₃O₁: oxatriazol (C₅);
N₁S₁: tiazol (C₅), isotiazol (C₅);
N₂: imidazol (1,3-diazol) (C₅), pirazol (1,2-diazol) (C₅), piridazina (1,2-diazina) (C₆), pirimidina (1,3-diazina) (C₆) (por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C₆);
- 50 N₃: triazol (C₅), triazina (C₆); y,
N₄: tetrazol (C₅).
- [0054]** Ejemplos de heteroarilo que comprende anillos fusionados, incluyen, pero sin limitación:
- 55 C₉ (con 2 anillos fusionados) derivado de benzofurano (O₁), isobenzofurano (O₁), indol (N₁), isoindol (N₁), indolizina (N₁), indolina (N₁), isoindolina (N₁), purina (N₄) (por ejemplo, adenina, guanina), benzimidazol (N₂), indazol (N₂), benzoxazol (N₁O₁), benzisoxazol (N₁O₁), benzodioxol (O₂), benzofurazano (N₂O₁), benzotriazol (N₃), benzotiofurano (S₁), benzotiazol (N₁S₁), benzotiadiazol (N₂S);
- 60 C₁₀ (con 2 anillos fusionados) derivado de cromeno (O₁), isocromeno (O₁), cromano (O₁), isocromano (O₁), benzodioxano (O₂), quinolina (N₁), isoquinolina (N₁), quinolizina (N₁), benzoxazina (N₁O₁), benzodiazina (N₂), piridopiridina (N₂), quinoxalina (N₂), quinazolina (N₂), cinolina (N₂), ftalazina (N₂), naftiridina (N₂), pteridina (N₄);
C₁₁ (con 2 anillos fusionados) derivado de benzodiazepina (N₂);
C₁₃ (con 3 anillos fusionados) derivado de carbazol (N₁), dibenzofurano (O₁), dibenzotiofeno (S₁), carbolina (N₂), perimidina (N₂), piridoindol (N₂); y,

C₁₄ (con 3 anillos fusionados) derivado de acridina (N₁), xanteno (O₁), tioxanteno (S₁), oxantreno (O₂), fenoxatiina (O₁S₁), fenazina (N₂), fenoxazina (N₁O₁), fenotiazina (N₁S₁), tiantreno (S₂), fenantridina (N₁), fenantrolina (N₂), fenazina (N₂).

5 **[0055]** Los grupos anteriores, ya sean solos o como parte de otro sustituyente, pueden estar por sí solos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre ellos mismos y los sustituyentes adicionales indicados a continuación.

10 Halógeno: -F, -Cl, -Br, y -I.

Hidroxilo: -OH.

15 Éter: -OR, en el que R es un sustituyente éter, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ (también referido como alcoxi C₁₋₇, descrito a continuación), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ (también referido como grupo heterociclioxi C₃₋₂₀), o un grupo arilo C₅₋₂₀ (también referido como un grupo ariloxi C₅₋₂₀), preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇.

20 Alcoxi: -OR, en el que R es un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₇ incluyen, pero sin limitación, -OMe (metoxi), -OEt (etoxi), -O(nPr) (n-propoxi), -O (iPr) (isopropoxi), -O(nBu) (nbutoxi), -O(sBu) (sec-butoxi), -O(iBu) (isobutoxi), y -O(tBu) (tert-butoxi).

25 Acetal: -CH(OR¹)(OR²), en el que R¹ y R² son independientemente sustituyentes de acetal, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇, o, en el caso de un grupo acetal "cíclico", R¹ y R², junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de anillo. Ejemplos de grupos acetal incluyen, pero sin limitación, -CH(OMe)₂, -CH(OEt)₂, y -CH(OMe)(OEt).

30 Hemiacetal: -CH(OH)(OR¹), en el que R¹ es un sustituyente hemiacetal, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos hemiacetales incluyen, pero sin limitación, -CH(OH) (OMe) y -CH (OH) (OEt) .

35 Cetal : -CR(OR¹)(OR²), en el que R¹ y R² son tal como se define para los acetales, y R es un sustituyente de cetal diferente de hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos cetales incluyen, pero sin limitación, -C(Me)(OMe)₂, -C(Me)(OEt)₂, -C(Me)(OMe)(OEt), -C(Et)(OMe)₂, -C(Et)(OEt)₂, y -C (Et) (OMe) (OEt) .

40 Hemicetal: -CR(OH)(OR¹), en el que R¹ es tal como se define para hemiacetales, y R es un sustituyente de hemicetal diferente de hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos hemicetales incluyen, pero sin limitación, -C (Me) (OH) (OMe), -C (Et) (OH) (OMe), -C(Me)(OH) (OEt), y -C(Et)(OH)(OEt).

Oxo (ceto, -ona): =O.

Tiona (tiocetona): =S.

45 Imino (imina): =NR, en el que R es un sustituyente de imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos éster incluyen, pero sin limitación, =NH, =NMe, =NEt, y =NPh.

50 Formilo (carbaldehído, carboxaldehído): -C(=O)H.

55 Acilo (ceto): -C(=O)R, en el que R es un sustituyente de acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ (también referido como alquilacilo C₁₋₇ o alcanilo C₁₋₇), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ (también referido como heterocicliacilo C₃₋₂₀), o un grupo arilo C₅₋₂₀ (también referido como arilacilo C₅₋₂₀), preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, -C(=O)CH₃ (acetilo), -C(=O)CH₂CH₃ (propionilo), -C(=O)C(CH₃)₃ (t-butirilo), y -C(=O)Ph (benzoílo, fenona).

Carboxi (ácido carboxílico): -C(=O)OH.

60 Tiocarboxi (ácido tiocarboxílico): -C(=S)SH.

Tiolarboxi (ácido tiolarboxílico): -C(=O)SH.

Tionocarboxi (ácido tionocarboxílico): -C(=S)OH.

65 Ácido imídico: -C (=NH) OH.

Ácido hidroxámico: $-C(=NOH)OH$.

5 Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): $-C(=O)OR$, en el que R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos éster incluyen, pero sin limitación, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, y $-C(=O)OPh$.

10 Aciloxi (éster inverso): $-OC(=O)R$, en el que R es un sustituyente de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitación, $-OC(=O)CH_3$ (acetoxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, y $-OC(=O)CH_2Ph$.

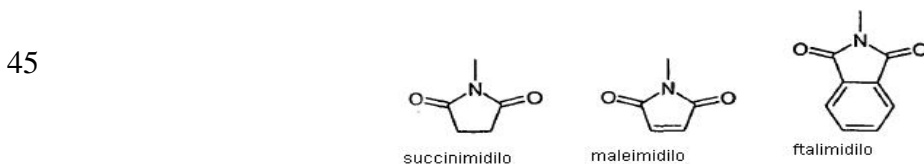
15 Oxicarboniloxi: $-OC(=O)OR$, en el que R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos éster incluyen, pero sin limitación, $-OC(=O)OCH_3$, $-OC(=O)OCH_2CH_3$, $-OC(=O)OC(CH_3)_3$, y $-OC(=O)OPh$.

20 Amino: $-NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes de amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} (también referido como alquilamino C_{1-7} o dialquilo C_{1-7} amino), un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente H o un grupo alquilo C_{1-7} o en el caso de un grupo amino "cíclico", R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de anillo. Los grupos amino pueden ser primarios ($-NH_2$), secundarios ($-NHR^1$), o terciarios ($-NHR^1R^2$), y en forma catiónica, pueden ser cuaternarios ($-^+NR^1R^2R^3$). Ejemplos de grupos amino incluyen, pero sin limitación, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, y $-NHPh$. Ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero sin limitación, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, y tiomorfolino.

25 Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): $-C(=O)NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes de amino, tal como se define para grupos amino. Ejemplos de grupos amino incluyen, pero sin limitación, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, y $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, así como grupos amido en que R^1 y R^2 , juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidincarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolincarbonilo, y piperazincarbonilo

30 Tioamido (tiocarbamilo): $-C(=S)NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes de amino, tal como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos amido incluyen, pero sin limitación, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, y $-C(=S)NHCH_2CH_3$.

35 Acilamido (acilamino): $-NR^1C(=O)R^2$, en el que R^1 es un sustituyente de amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-7} y R^2 es un sustituyente de acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero sin limitación, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, y $-NHC(=O)Ph$. R^1 y R^2 pueden formar juntos una estructura cíclica, como en, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo, y ftalimidilo:

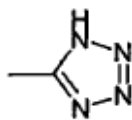


50 Aminocarboniloxi: $-OC(=O)NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes de amino, tal como se define para grupos amino. Ejemplos de grupos aminocarboniloxi incluyen, pero sin limitación, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHMe$, $-OC(=O)NMe_2$, y $-OC(=O)NEt_2$.

55 Ureido: $-N(R^1)CONR^2R^3$ en el que R^2 y R^3 son independientemente sustituyentes de amino, tal como se define para grupos amino, y R^1 es un sustituyente de ureido, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos ureido incluyen, pero sin limitación, $-NHCONH_2$, $-NHCONHMe$, $-NHCONHt$, $-NHCONMe_2$, $-NHCONEt_2$, $-NMeCONH_2$, $-NMeCONHMe$, $-NMeCONHt$, $-NMeCONMe_2$, y $-NMeCONEt_2$.

60 Guanidino: $-NH-C(=NH)NH_2$.

65 Tetrazolilo: un anillo aromático de cinco anillos que tiene cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono.



- 5 Imino: =NR, en el que R es un sustituyente de imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente H o un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos imino incluyen, pero sin limitación, =NH, =NMe, y =NEt.
- 10 Amidina (amidino): -C(=NR)NR², en el que cada R es un sustituyente de amidina, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente H o un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos amidina incluyen, pero sin limitación, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NMe₂, y -C(=NMe)NMe₂.
- 15 Nitro: -NO₂.
Nitroso: -NO.
Azido: -N₃.
- 20 Ciano (nitrilo, carbonitrilo): -CN.
Isociano: -NC.
Cianato: -OCN.
- 25 Isocianato: -NCO.
Tiociano (tiocianato): -SCN.
- 30 Isotiociano (isotiocianato): -NCS.
Sulfhidrilo (tiol, mercapto) : -SH.
- 35 Tioéter (sulfuro): -SR, en el que R es un sustituyente de tioéter, un grupo alquilo C₁₋₇ (también referido como un grupo alquilo C₁₋₇-tio), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₇-tio incluyen, pero sin limitación, -SCH₃ y -SCH₂CH₃.
- 40 Disulfuro: -SS-R, en el que R es un sustituyente de disulfuro, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇ (también referido como disulfuro de alquilo C₁₋₇). Ejemplos de grupos de disulfuro de alquilo C₁₋₇ incluyen, pero sin limitación, -SSCH₃ y -SSCH₂CH₃.
- 45 Sulfina (sulfino, sulfóxido): -S(=O)R, en la que R es un sustituyente de sulfina, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupo sulfina incluyen, pero sin limitación, -S(=O)CH₃ y -S(=O)CH₂CH₃.
- 50 Sulfona (sulfonilo): -S(=O)₂R, en la que R es un sustituyente de sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇, incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ fluorado o perfluorado. Ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero sin limitación, -S(=O)₂CH₃ (metanosulfonilo, mesilo), -S(=O)₂CF₃ (triflilo), -S(=O)₂CH₂CH₃ (esilo), -S(=O)₂C₄F₉ (nonaflilo), -S(=O)₂CH₂CF₃ (tresilo), -S(=O)₂CH₂CH₂NH₂ (taurilo), -S(=O)₂Ph (fenilsulfonilo, besilo), 4-metilfenilsulfonilo (tosilo), 4-clorofenilsulfonilo (closilo), 4-bromofenilsulfonilo (brosilo), 4-nitrofenilo (nosilo), 2-naftalensulfonato (napsilo), y 5-dimetilamino-naftalen-1-ilsulfonato (dansilo).
- 55 Ácido sulfinico (sulfino): -S(=O)OH, -SO₂H.
Ácidos sulfónico (sulfo) : -S(=O)₂OH, -SO₃H.
- 60 Sulfinato (éster de ácido sulfinico): -S(=O)OR; en el que R es un sustituyente de sulfinato, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos sulfinato incluyen, pero sin limitación, -S(=O)OCH₃ (metoxisulfonilo; sulfinato de metilo) y -S(=O)OCH₂CH₃ (etoxisulfonilo; sulfinato de etilo).
- 65 Sulfonato (éster de ácido sulfónico): -S(=O)₂OR, en el que R es un sustituyente de sulfonato, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀, o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₇. Ejemplos de grupos sulfonato incluyen, pero sin limitación, -S(=O)₂OCH₃ (metoxisulfonilo; sulfonato de metilo) y -S(=O)₂OCH₂CH₃ (etoxisulfonilo; sulfonato de etilo).

- 5 Sulfoniloxi: $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}$, en el que R es un sustituyente de sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero sin limitación, $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$.
- 10 Sulfoniloxi: $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}$, en el que R es un sustituyente de sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero sin limitación, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (mesilato) y $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (esilato).
- 15 Sulfato: $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$; en el que R es un sustituyente de sulfato, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfato incluyen, pero sin limitación, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ y $-\text{SO}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.
- 20 Sulfamilo (sulfamoilo; amida de ácido sulfínico; sulfnamida) : $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes de amino, tal como se define para los grupos amino. Ejemplos de grupos sulfamilo incluyen, pero sin limitación, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, y $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPH}$.
- 25 Sulfonamido (sulfnamoilo; amida de ácido sulfónico; sulfonamida): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes de amino, tal como se define para grupos amino. Ejemplos de grupos sulfonamido incluyen, pero sin limitación, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPH}$.
- 30 Sulfamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, en el que R^1 es un sustituyente de amino, tal como se define para grupos amino. Ejemplos de grupos sulfamino incluyen, pero sin limitación, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$.
- 35 Sulfonamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, en el que R^1 es un sustituyente de amino, tal como se define para grupos amino, y R es un sustituyente de sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero sin limitación, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$.
- 40 Sulfinamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$, en el que R^1 es un sustituyente de amino, tal como se define para grupos amino, y R es un sustituyente de sulfinamino, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos de grupos sulfinamino incluyen, pero sin limitación, $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$.
- 45 Fosfino (fosfina) : $-\text{PR}^2$, en el que R es un sustituyente de fosfino, por ejemplo, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} o un arilo C_{5-20} . Ejemplos de grupos fosfino incluyen, pero sin limitación, $-\text{PH}_2$, $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$, y $-\text{P}(\text{Ph})_2$.
- 50 Fosfo: $-\text{P}(=\text{O})_2$.
- 55 Fosfinilo (óxido de fosfina): $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^2$, en el que R es un sustituyente de fosfinilo, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} o un arilo C_{5-20} . Ejemplos de grupos fosfinilo incluyen, pero sin limitación, $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$, y $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$.
- 60 Ácidos fosfónico (fosfono): $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$.
- 65 Fosfonato (fosfono éster): $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$, en el que R es un sustituyente de fosfonato, por ejemplo, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} o un arilo C_{5-20} . Ejemplos de grupos fosfonato incluyen, pero sin limitación, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$, y $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$.
- 70 Ácido fosfórico (fosfonooxi): $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$.
- 75 Fosfato (fosfonooxi éster): $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$, en el que R es un sustituyente de fosfato, por ejemplo, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} o un arilo C_{5-20} . Ejemplos de grupos fosfato incluyen, pero sin limitación, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$, y $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OPh})_2$.
- 80 Ácido fosforoso: $-\text{OP}(\text{OH})_2$.
- 85 Fosfito: $-\text{OP}(\text{OR})_2$, en el que R es un sustituyente de fosfito, por ejemplo, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} o un arilo C_{5-20} . Ejemplos de grupos fosfito incluyen, pero sin limitación, $-\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O-t-Bu})_2$, y $-\text{OP}(\text{OPh})_2$.

Fosforamidita: $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$, en la que R^1 y R^2 son sustituyentes de fosforamidita, por ejemplo, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} o un arilo C_{5-20} . Ejemplos de grupos fosforamidita incluyen, pero sin limitación, $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$, y $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$.

Fosforamidato: $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$, en el que R^1 y R^2 son sustituyentes de fosforamidato, por ejemplo, $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente $-\text{H}$, un grupo alquilo C_{1-7} o un arilo C_{5-20} . Ejemplos de grupos fosforamidato incluyen, pero sin limitación, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$, y $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$.

Alquileno

[0056] Alquileno C_{3-12} : El término "alquileno C_{3-12} ", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo bidentado obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, ambos del mismo átomo de carbono o uno de cada uno de los dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarburo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que pueden ser alifáticos o alicíclicos, y que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o totalmente insaturados. De este modo, el término "alquileno" incluye las subclases alquilenilo, alquinileno, cicloalquileno, etc., descritas a continuación.

[0057] Ejemplos de grupos alquileno C_{3-12} saturados incluyen, pero sin limitación, $-(\text{CH}_2)_n-$ donde n es un número entero de 3 a 12, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (propileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (butileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (pentileno) y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (heptileno).

[0058] Ejemplos de grupos alquileno C_{3-12} saturados ramificados incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

[0059] Ejemplos de grupos alquileno C_{3-12} lineales parcialmente insaturados (grupos alquilenilo y alquinileno C_{3-12}) incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, y $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$.

[0060] Ejemplos de grupos alquileno C_{3-12} ramificados parcialmente insaturados (grupos alquilenilo y alquinileno C_{3-12}) incluyen, pero sin limitación, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

[0061] Ejemplos de a grupos alquileno C_{3-12} saturados alicíclicos (cicloalquilenos C_{3-12}) incluyen, pero sin limitación, ciclopentileno (por ejemplo ciclopent-1,3-ileno), y ciclohexileno (por ejemplo ciclohex-1,4-ileno).

[0062] Ejemplos de grupos alquileno C_{3-12} alicíclicos parcialmente insaturados (cicloalquilenos C_{3-12}) incluyen, pero sin limitación, ciclopentenileno (por ejemplo 4-ciclopenten-1,3-ileno), ciclohexenileno (por ejemplo 2-ciclohexen-1,4-ileno; 3-ciclohexen-1,2-ileno; 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

Enfermedades proliferativas

[0063] Un experto en la materia está fácilmente capacitado para determinar si un compuesto candidato trata o no un estado proliferativo para cualquier tipo de célula concreta. Por ejemplo, en los ejemplos de más adelante se describen ensayos que pueden utilizarse convenientemente para valorar la actividad ofrecida por un compuesto concreto.

[0064] El término "enfermedad proliferativa" se refiere a una proliferación celular no controlada o no deseada de células excesivas o anormales que no se desean, como por ejemplo, crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sean *in vitro* o *in vivo*.

[0065] Ejemplos de estados proliferativos incluyen, pero sin limitación, proliferación celular benigna, pre-maligna y maligna, incluyendo sin limitación, neoplasmas y tumores (por ejemplo histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (por ejemplo cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo de tejidos conectivos), y aterosclerosis.

[0066] Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluyendo sin limitación, de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo de intestino, de colon), de mama (mamaria), ovárica, prostática, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, de páncreas, de cerebro y de piel.

Métodos de tratamiento

5 [0067] Tal y como se describe anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III del primer aspecto para su uso en un método de terapia. Pueden utilizarse los compuestos del primer aspecto en un método de tratamiento, que comprende la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto del primer aspecto preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para mostrar beneficio a un paciente. Dicho beneficio puede ser por lo menos la mejora de por lo menos un síntoma. La cantidad real administrada, y la velocidad y evolución temporal de administración, dependerán de la naturaleza y la gravedad de lo que está siendo tratado. La prescripción del tratamiento, por ejemplo las decisiones sobre la dosis, está dentro de la responsabilidad de los médicos de medicina general y otros doctores.

15 [0068] Puede administrarse un compuesto solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea simultáneamente o secuencialmente dependiendo de la patología que se va a tratar. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo fármacos; cirugía; y terapia de radiación. Si el compuesto de fórmula III lleva un grupo protector de nitrógeno de base carbamato que puede eliminarse in vivo, entonces pueden utilizarse los métodos de tratamiento descritos en WO 00/12507 (ADEPT, GDEPT y PDT).

20 [0069] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención, y para el uso de acuerdo con la presente invención, pueden comprender, además del principio activo, es decir un compuesto de fórmula III, un excipiente, portador, tampón, estabilizador farmacéuticamente aceptables u otros materiales bien conocidos por los expertos en la materia. Dichos materiales no deben ser tóxicos y no deben interferir en la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del portador u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral, o mediante inyección, por ejemplo cutánea, subcutánea, o intravenosa.

25 [0070] Las composiciones farmacéuticas para la administración oral puede ser en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede comprender un portador sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un portador líquido como el agua, el petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Pueden incluirse una solución salina fisiológica, solución de dextrosa u otros sacáridos o glicoles, tales como el polietilenglicol, el polipropilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un portador sólido como una gelatina.

30 [0071] Para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o la inyección en el lugar de la dolencia, el principio activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que esté libre de pirógenos y que tenga un pH, una isotonicidad y una estabilidad aceptables. Los expertos en la materia están capacitados para preparar soluciones adecuadas utilizando, por ejemplo, vehículos isotónicos como la Inyección de cloruro sódico, la Inyección de Ringer, la Inyección lactateada de Ringer. Pueden incluirse, según sea necesario, conservantes, estabilizadores, tampones, antioxidantes y/o otros aditivos.

35 Otras formas incluidas

40 [0072] A menos que se especifique lo contrario, se incluyen en los anteriores las formas iónicas, de sal, solvato y protegidas bien conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia a ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO⁻), una sal o solvato del mismo, además de formas protegidas convencionales. De modo similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N⁺HR¹HR²), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal clorhidrato, además de las formas protegidas convencionales de un grupo amino. De modo similar, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O⁻), una sal o solvato del mismo, además de las formas protegidas convencionales.

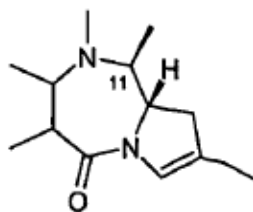
45 Isómeros, sales y solvatos

50 [0073] Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas concretas, incluyendo pero sin limitación, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t, y r, formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol, y enolato; formas syn y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de barco, silla, giro, sobre, y mediasilla; y combinaciones de los mismos, referidos más adelante colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

55 [0074] Preferiblemente, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente estereoquímica en la posición C11:

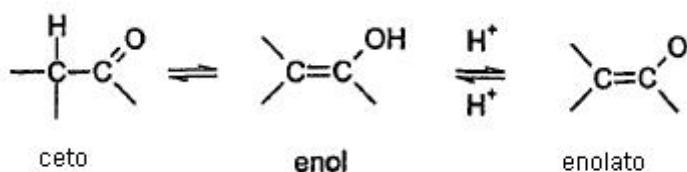
60

65



[0075] Cabe indicar que, excepto tal y como se discute más adelante para las formas tautoméricas, están excluidas específicamente del término “isómeros”, tal y como se utiliza en la presente invención, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir isómeros que difieren en las conexiones entre átomos más que simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De modo similar, una referencia a orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. No obstante, una referencia a una clase de estructuras puede incluir bien formas estructuralmente isoméricas que se encuentran en esa clase (por ejemplo alquilo C_{1-7} incluye n-propilo y iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec-, y tert-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta-, y para-metoxifenilo).

[0076] La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol, y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más adelante), imina/enamina, amida/ imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hiroxiazol, y nitro/ac-nitro.



[0077] Cabe indicar que incluido específicamente en el término “isómero” están los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D), y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

[0078] A menos que se especifique de otra manera, una referencia a un compuesto concreto incluye todas esas formas isoméricas, incluyendo la mezcla racémica (completa o parcial) y otras mezclas de los mismos. Los procedimientos para la preparación (por ejemplo síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo cristalización fraccional y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas son conocidas en la técnica o se obtienen fácilmente mediante la adaptación de los procedimientos enseñados en la presente invención, o procedimientos conocidos, de una manera conocida.

[0079] A menos que se especifique de otra manera, una referencia a un compuesto concreto también incluye formas iónicas, de sal, de solvato, y protegidas de los mismos, por ejemplo, tal y como se discute más adelante.

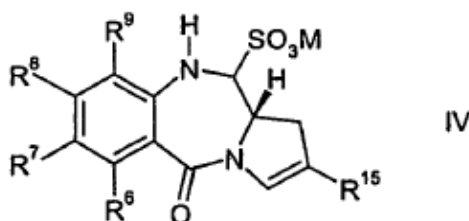
[0080] Puede ser conveniente o deseable para preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se discuten ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

[0081] Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes como Al^{+3} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión amonio (es decir NH_4^+) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, y trometamina, además de aminoácidos, como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

[0082] Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces puede formarse con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso.

[0083] Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múxico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

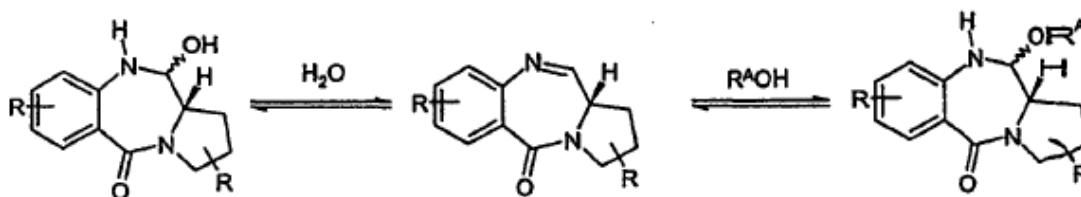
[0084] Puede formarse una forma de sal particular de interés a partir de compuestos de fórmula III, en la que R¹⁰ y R¹⁶ forman una unión imina, mediante la reacción de dicho compuesto con una sal de bisulfito para formar un derivado de bisulfito del PBD. Estos compuestos pueden representarse como:



en los que M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, o si el compuesto es un dímero, los dos grupos M pueden representar juntos un catión divalente farmacéuticamente aceptable, y los otros grupos son tal y como se han definido previamente.

[0085] Puede ser conveniente o deseable para preparar, purificar, y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. En la presente invención se utiliza el término "solvato" en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo compuesto activo, sal de compuesto activo) y un disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede referirse convenientemente como un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

[0086] Los solvatos de particular relevancia para la presente invención son aquellos en los que el disolvente se añade a lo largo de la unión de imina de la fracción de PBD, que se ilustra más adelante cuando el solvente es agua o un alcohol (R^AOH, en el que R^A es un sustituyente de éter tal y como se describe anteriormente):



Estas formas pueden llamarse las formas de cabinolamina y carbinolamina éter de la PBD. El balance de estos equilibrios depende de las condiciones en las que se encuentran los compuestos, además de la naturaleza de la propia fracción.

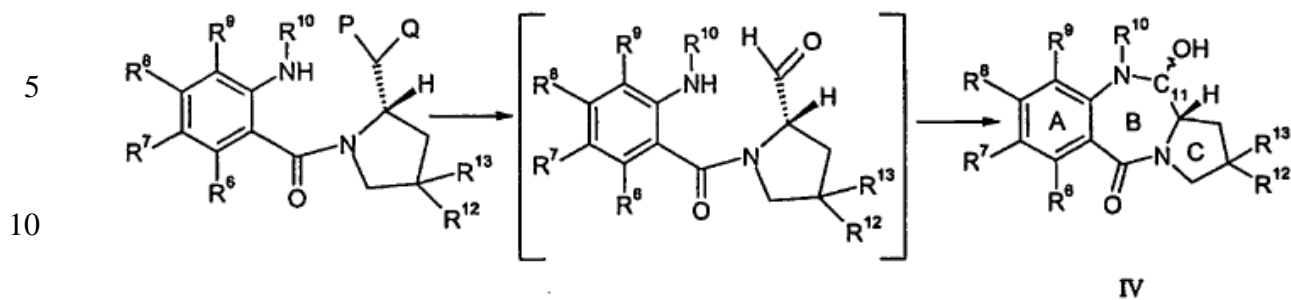
[0087] En general cualquier disolvente nucleofílico es capaz de formar dichos solvatos tal y como se ilustra anteriormente para disolventes hidroxílicos. Otros disolventes nucleofílicos incluyen tioles y aminas.

[0088] Estos solvatos pueden aislarse en forma sólida, por ejemplo, mediante liofilización.

Rutas sintéticas generales

[0089] La síntesis de compuestos de PBD se describe ampliamente en WO 00/12508.

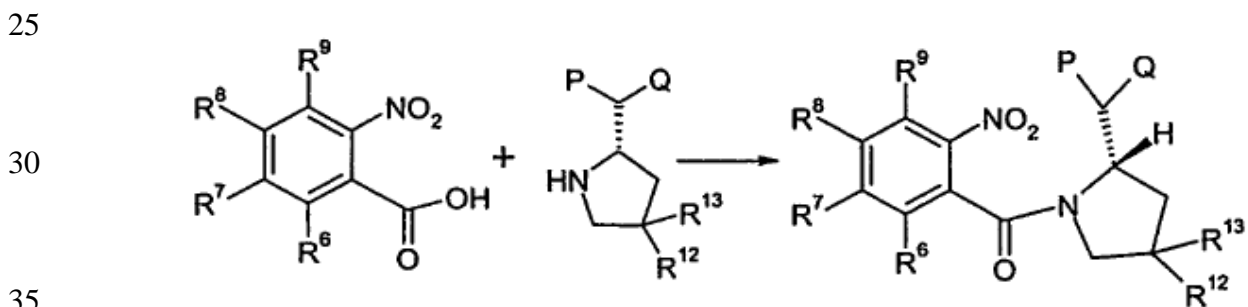
[0090] Tal y como se describe en esa solicitud de patente, un paso clave en una ruta preferente para PBD es una ciclación para producir el anillo B, que implica la generación de un aldehído (o un equivalente funcional del mismo) en lo que será la posición 11, y ataca al mismo mediante el nitrógeno N10-Pro:



15 en el que los sustituyentes son tal y como se definen en el segundo aspecto de la invención. El “aldehído enmascarado” –CPQ puede ser un acetal o un tioacetal, en cuyo caso la ciclación implica el desenmascaramiento. Alternativamente, puede ser un alcohol –CHOH, en cuyo caso la reacción implica la oxidación, por ejemplo mediante TPAP, TEMPO o DMSO (oxidación de Swern).

20 **[0091]** En esta reacción, R¹² es preferiblemente O-R¹⁴, es decir un grupo hidroxil protegido, y R¹³ es H.

[0092] Puede producirse el compuesto aldehído enmascarado mediante la condensación de una pirrolidina 2,4-sustituida correspondiente con un ácido 2-nitrobenzoico:



40 **[0093]** A continuación puede reducirse el grupo nitro a –NH₂ y protegerse mediante la reacción con un agente adecuado, por ejemplo un cloroformiato, que proporciona un grupo protector de nitrógeno eliminable en el compuesto de fórmula IV.

[0094] En el esquema 1 se ilustra un proceso que implica el procedimiento de oxidación-ciclación (más tarde se describirá un tipo alternativo de ciclación con referencia al esquema 2).

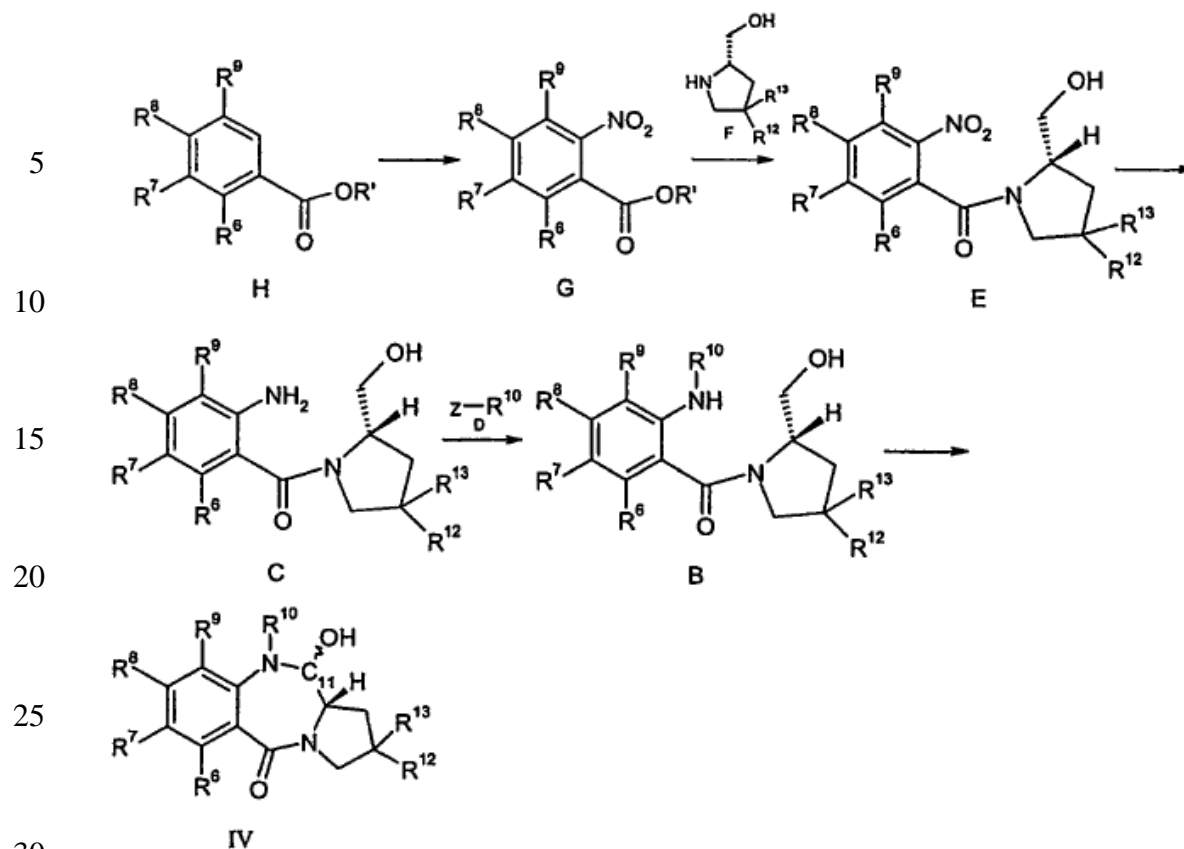
45

50

55

60

65



Esquema 1

[0095] La exposición del alcohol (B) (en el que el nitrógeno N10-Pro se protege generalmente como carbamato) a perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP)/N-metilmorfolina N-óxido (NMO) sobre tamices A4 da lugar a la oxidación acompañada por el cierre espontáneo del anillo B para proporcionar el producto **IV** deseado. Se ha observado que el procedimiento de oxidación de TPAP/NMO es particularmente conveniente para reacciones de escala pequeña mientras que el uso de los procedimientos de oxidación basados en DMSO, particularmente oxidación de Swern, demuestra ser superior para trabajos de mayor escala (por ejemplo > 1 g). Un agente oxidante particularmente preferente es el (diacetoxido) benceno (1,1 eq) y TEMPO (0,1 eq) disuelto en CH_2Cl_2 .

[0096] El alcohol no ciclado (B) puede prepararse mediante la reacción de un reactivo de protección de nitrógeno de fórmula D, que es preferiblemente un cloroformiato o cloruro de ácido, a una solución del amino alcohol C, generalmente en solución, generalmente en presencia de una base como la piridina (preferiblemente 2 equivalentes) a una temperatura moderada (por ejemplo a 0°C). Bajo estas condiciones normalmente se observó poca o ninguna O-acilación.

[0097] Puede prepararse el amino alcohol C clave mediante la reducción del correspondiente nitrocompuesto E, mediante la elección de un método que dejará el resto de la molécula intacta. El tratamiento de E con cloruro de estaño (II) en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol a reflujo, generalmente proporciona, tras la eliminación de las sales de estaño, el producto deseado en alto rendimiento.

[0098] La exposición de E a hidrazina/níquel Raney evita la producción de sales de estaño y puede dar lugar a una mayor producción de C, aunque este procedimiento es menos compatible con el rango de posibles sustituyentes de los anillos C y A. Por ejemplo, si hay una insaturación en el anillo C (ya sea en el mismo anillo, o en R^2 o R^3), esta técnica puede ser inadecuada. Otros medio adecuado de reducción serían la hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono como catalizador.

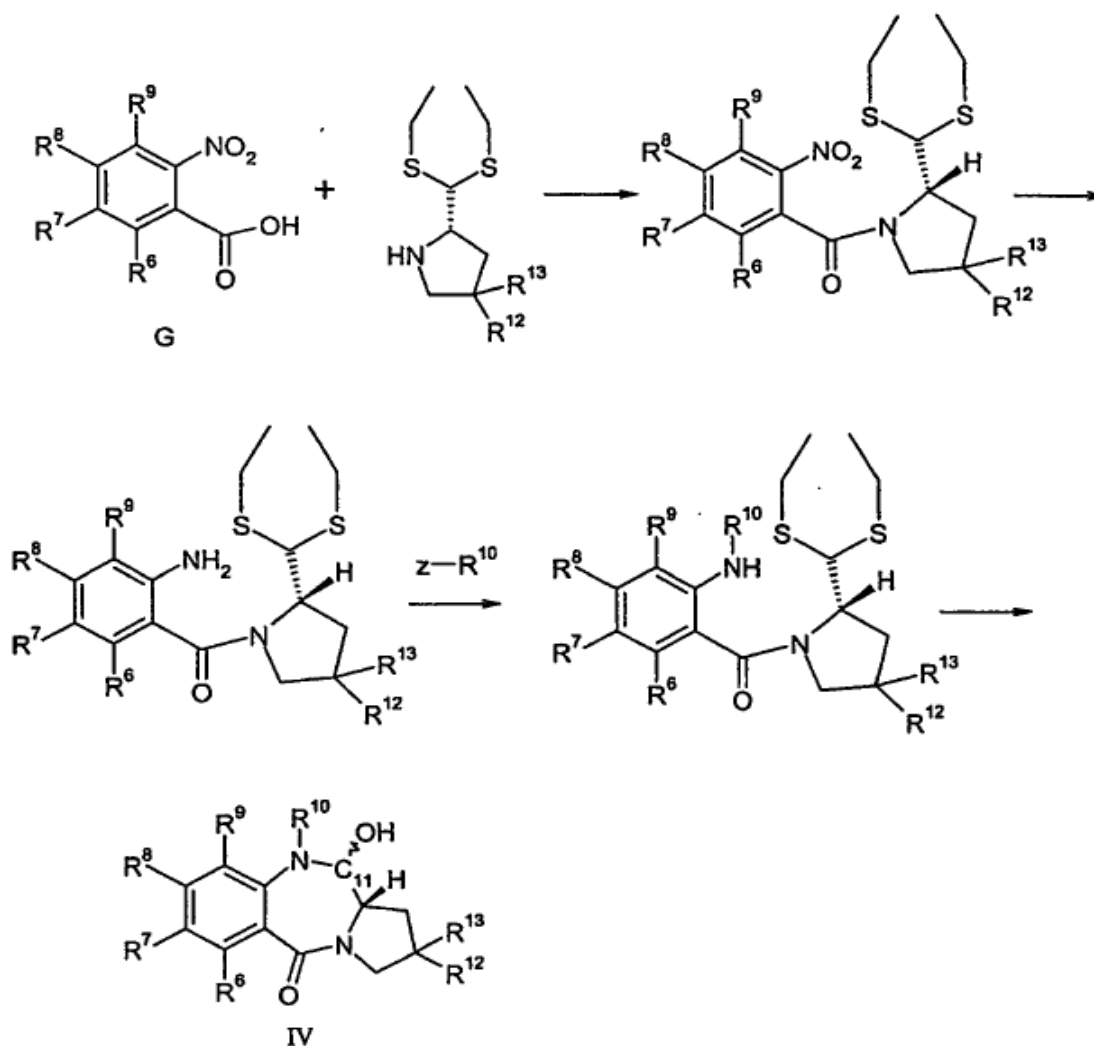
[0099] El nitrocompuesto de fórmula E puede prepararse mediante el acoplamiento del cloruro de o-nitrobenzoilo apropiado con un compuesto de fórmula F, por ejemplo en presencia de K_2CO_3 a -25°C bajo una atmósfera de N_2 . Pueden prepararse fácilmente los compuestos de fórmula F, por ejemplo mediante olefinación del derivado de cetona de L-trans-hidroxiprolina. El intermedio de cetona también puede aprovecharse mediante la conversión en el enol triflato para utilizar en reacciones de acoplamiento mediadas por paladio.

[0100] Se sintetiza el cloruro de o-nitrobenzoilo a partir del ácido nitrobenzoico (o éster alquílico después de hidrólisis) de fórmula G, el cual se prepara a partir de ácido vanílico (o éster alquílico) derivado H. Muchos de éstos

están disponibles comercialmente y algunos se describen en Althuis, T.H. y Hess, H.J., J. Medicinal Chem., 20(1), 146-266 (1977).

Ciclación alternativa (Esquema 2)

[0101]



Esquema 2

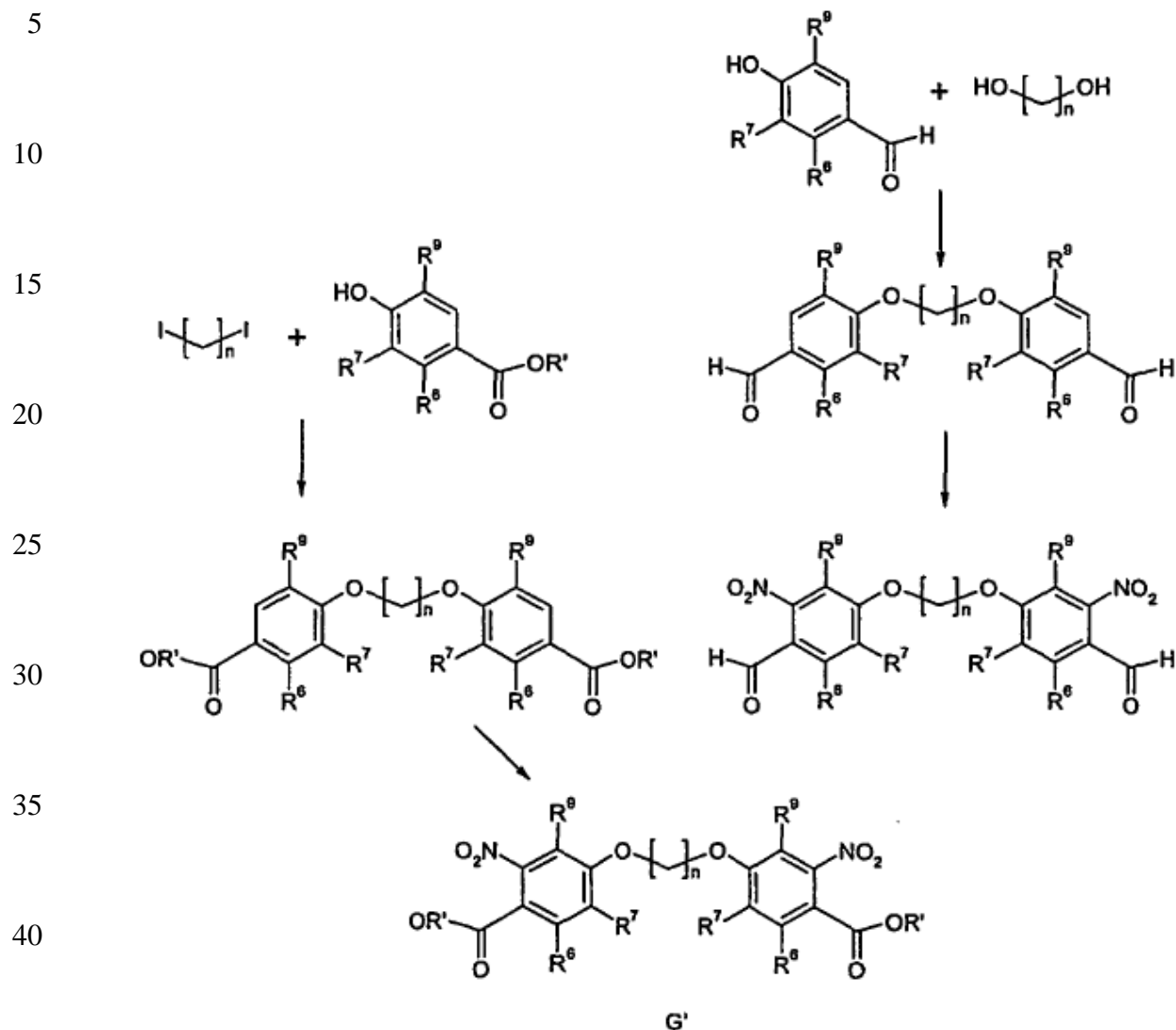
[0102] En el esquema 1, el último o penúltimo paso era una ciclación oxidativa. En el esquema 2 se muestra una alternativa, utilizando acoplamiento de tioacetal. El desenmascaramiento mediado por mercurio provoca la ciclación al compuesto IV de PBD protegido.

[0103] El compuesto de tioacetal puede prepararse tal y como se muestra en el esquema 2: se acopla el anillo C protegido de tioacetal [preparado mediante un procedimiento de la literatura: Langley, D.R. & Thurston, D.E., J. Organic Chemistry, 52, 91-97 (1987)] con el ácido o-nitrobenzoico (o éster alquílico después de hidrólisis) (G) utilizando un procedimiento de la literatura. El nitrocompuesto resultante no puede reducirse mediante hidrogenación, debido al grupo tioacetal, de manera que se utiliza el cloruro de estaño (II) para producir la amina. A continuación, se protege el N, por ejemplo, mediante la reacción con un cloroformiato o cloruro de ácido, como el 2,2,2-tricloroetilcloroformiato.

[0104] Los anillos C que contienen acetal pueden utilizarse como una alternativa en este tipo de ruta con desprotección que implica otros procedimientos, incluyendo el uso de condiciones ácidas.

Síntesis de dímero (Esquema 3)

[0105]



Esquema 3

[0106] Pueden sintetizarse dímeros de PBD utilizando la estrategia desarrollada para la síntesis de los monómeros de PBD protegidos. Las rutas de síntesis ilustradas en el esquema 3 muestran compuestos cuando la unión de dímeros es la de la fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$. Normalmente se lleva a cabo el paso de la formación de dímero para formar un bis(nitroácido) G'. Este compuesto puede tratarse a continuación como compuesto G ya sea en el esquema 1 o en el esquema 2 anteriores.

[0107] Puede obtenerse el bis(nitroácido) G' mediante nitración (por ejemplo utilizando ácido nítrico al 70%) del bis(ácido carboxílico). Éste puede sintetizarse mediante la alquilación de dos equivalentes del ácido benzoico pertinente con el diiodoalcano apropiado bajo condiciones básicas. Muchos ácidos benzoicos están disponibles comercialmente y otros pueden sintetizarse mediante procedimientos convencionales. De modo alternativo, pueden juntarse los ésteres de los ácidos benzoicos pertinentes mediante una eterificación de Mitsunobu con un alcanodiol apropiado, seguido de nitración, y a continuación hidrólisis (no ilustrado).

[0108] Una síntesis alternativa del bis(nitroácido) implica la oxidación del bis(nitroaldehído), por ejemplo con permanganato de potasio. Éste puede obtenerse a su vez mediante la nitración directa del bis(aldehído), por ejemplo con HNO_3 al 70%. Finalmente, puede obtenerse el bis(aldehído) a través de la eterificación de Mitsunobu de dos equivalentes del aldehído benzoico con el alcanodiol apropiado.

Rutas alternativas a PBDs

[0109] Los procedimientos alternativos de síntesis de PBDs protegidos en N10 se describen en la solicitud en trámite PCT/GB2004/003873 (presentada el 10 de setiembre de 2004) que reivindica la prioridad de GB0321295.8 (presentada el 11 de setiembre de 2003), que describe el uso de intermedios de isocianato.

5

Formación de compuesto de fórmula I

[0110]

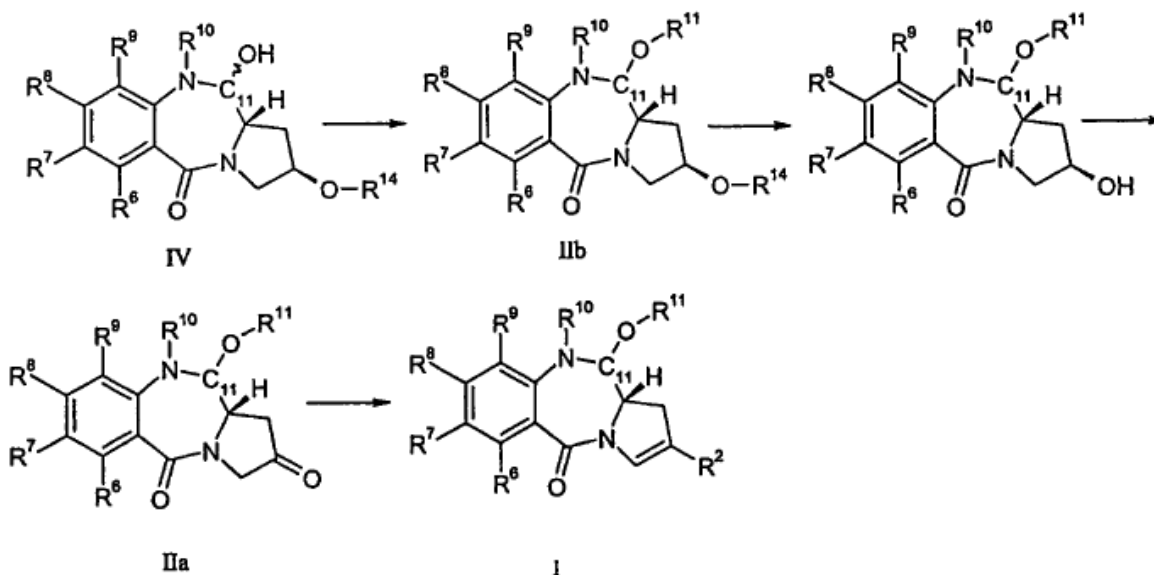
10

15

20

25

30



35

[0111] Después de la ciclación para formar el anillo B, a continuación preferentemente se re-protege el alcohol IV en C11 mediante medios convencionales para proporcionar IIb. Por ejemplo, si R¹¹ es TBS, puede tener lugar la protección mediante la reacción de IV con TBSOTf y 2,6-lutidina. La división del grupo protector de C2 de IIb proporciona a continuación el alcohol de C2. Por ejemplo, cuando el grupo protector de C2 (R¹⁴) es acilo, esta desprotección puede realizarse mediante la adición de una solución acuosa de K₂CO₃.

40

[0112] Esta reprotección en la posición C11 y desprotección del alcohol de C2 permite la reacción posterior de selectivamente la posición del alcohol de C2 dejando la posición de C11 sin afectar. A continuación puede oxidarse el alcohol de C2 hasta la cetona IIb. Preferiblemente se realiza esta oxidación bajo condiciones de Swern con buen rendimiento. No obstante, también proporcionan la cetona con buen rendimiento otros procedimientos de oxidación que implican TPAP o el reactivo de Dess Martin.

45

[0113] Si en el compuesto de fórmula I R₂ es -OSO₂CH₃, -OSO₂(C_nF_{2n+1}) en el que n=0,1 ó 4, o -OSO₂R^s, entonces puede lograrse la conversión desde IIb mediante el tratamiento con el anhídrido apropiado. Por ejemplo, si R² es triflato la reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de piridina.

50

[0114] Si en el compuesto de fórmula I R² es -I o -Br, entonces puede lograrse la conversión desde IIb mediante la reacción con hidrazina y yodo o bromo respectivamente.

55

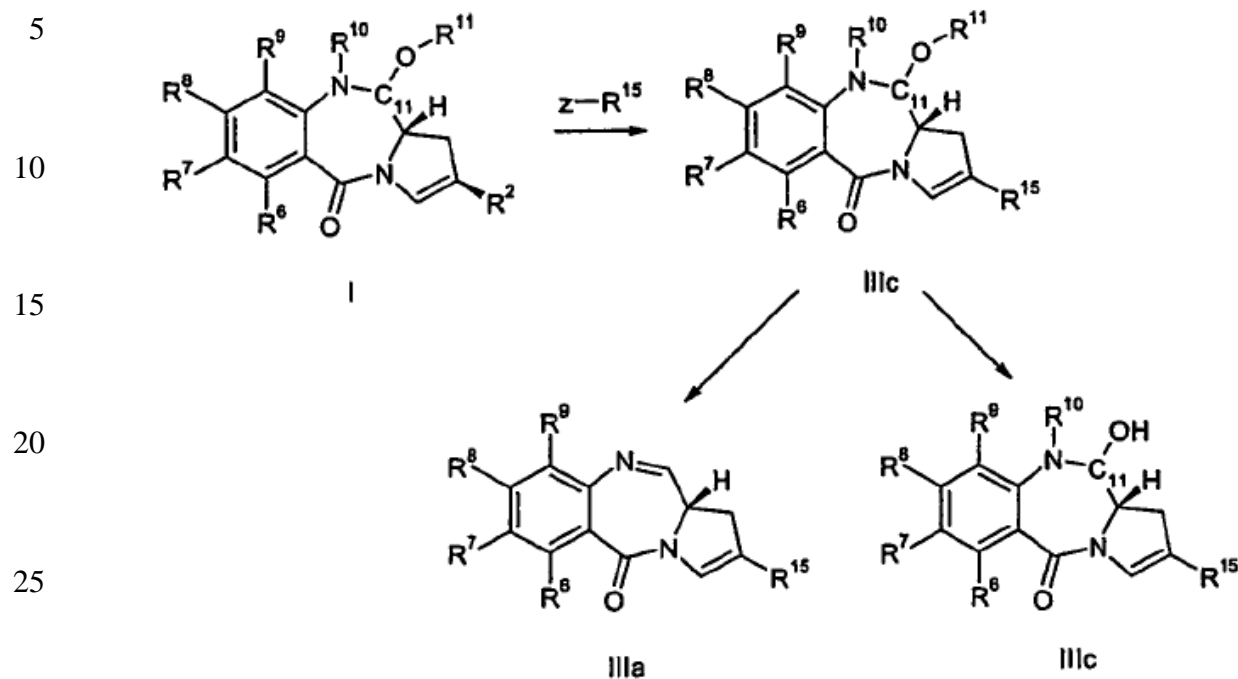
[0115] Si en el compuesto de fórmula I R² es -Cl, entonces puede lograrse la conversión desde IIb mediante la reacción con oxiclورو de fósforo (por ejemplo POCl₃).

55

Síntesis de compuestos de fórmula III

[0116]

60



[0117] Este compuesto de fórmula I se puede hacer reaccionar bajo diversas condiciones para producir moléculas precursoras de PBD con grupos colgantes acoplados en la posición C2 de IIIc.

[0118] En particular, se prefiere la utilización de un acoplamiento catalizado por paladio, tal como un acoplamiento Suzuki, Stille y Heck. El catalizador de paladio puede ser cualquier catalizador adecuado, por ejemplo Pd(PPh₃)₄, Pd(OCOCH₃)₂, PdCl₂, Pd(dba)₃. Los compuestos que se acoplan pueden ser cualquier reactivo adecuado, por ejemplo, para Heck, alquenos con un H sp², para Stille, organoestannanos; y para Suzuki, derivados de organoboro.

[0119] En un aspecto preferido de la invención, el acoplamiento se puede realizar bajo condiciones de microondas. Habitualmente, el catalizador de paladio, tal como Pd(PPh₃)₄, está en soporte sólido, por ejemplo en poliestireno, para facilitar el work-up y permitir el reciclado potencial del catalizador. El ácido borónico no reaccionado se puede secuestrar después del consumo completo de triflato utilizando PS-DEAM, utilizándose un cartucho separador de fases para aislar el producto de acoplamiento. Dicho método permite la síntesis en paralelo de más de un compuesto (por ejemplo, hasta 10, 20 ó 30) compuestos a la vez.

[0120] El enlace imina en el compuesto de fórmula IIIc se puede desproteger mediante métodos estándar para producir el compuesto IIIa no protegido (que puede ser en su forma de éter de carbinolamina o carboinolamina, dependiendo de los disolventes utilizados). Por ejemplo, si R¹⁰ es Alloc, entonces la desprotección se lleva a cabo utilizando paladio para eliminar el grupo protector N10, seguido de la eliminación de agua. Si R¹⁰ es Troc, entonces la desprotección se lleva a cabo utilizando una pareja Cd/Pb para producir el compuesto de fórmula IIIa.

[0121] Si el grupo protector de nitrógeno (R¹⁰) es tal que el producto final deseado aún lo contiene, por ejemplo si es eliminable in vivo, entonces el compuesto de fórmula IIIb se puede sintetizar mediante la eliminación de los grupos protectores de oxígeno bajo condiciones adecuadas.

Preferencias adicionales

[0122] Las siguientes preferencias pueden aplicarse a todos los aspectos de la invención tal como se ha descrito anteriormente, o pueden referirse a un único aspecto. Las preferencias se pueden combinar en cualquier combinación.

R⁶ a R⁹

[0123] Si el compuesto es un dímero, se prefiere que el puente del dímero es de fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n es de 3 a 12, y más preferiblemente 3 a 7. Se prefiere que los sustituyentes R^8 se unan para formar el puente del dímero.

5 [0124] R^9 es preferiblemente H.

[0125] R^6 se selecciona preferiblemente entre H, OH, OR, SH, NH_2 , nitro y halógeno, y es más preferiblemente H o halógeno, y lo más preferiblemente es H.

10 [0126] R^7 y R^8 (cuando el compuesto no es un dímero) se seleccionan preferiblemente independientemente entre H, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', y halógeno, y más preferiblemente se seleccionan independientemente entre H, OH y OR, en los que R se selecciona preferiblemente entre grupos alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido, heterocíclico C_{3-10} y arilo C_{5-10} . Los sustituyentes particularmente preferidos en las posiciones 7 y 8 son OMe y OCH_2Ph .

15 [0127] En el tercer aspecto de la invención, R^{10} es preferiblemente Troc. R^{11} es preferiblemente un grupo protector de oxígeno de sililo (más preferiblemente TBS) o THP. R^2 es preferiblemente triflato. Por consiguiente, en una realización particularmente preferida del tercer aspecto de la invención, R^{10} es Troc, R^{11} es TBS o THP y R^2 es triflato.

20 [0128] En algunas realizaciones del cuarto aspecto de la invención, R^{10} es preferiblemente Troc y R^{16} es $O-R^{11}$, en el que R^{11} es preferiblemente un grupo protector de oxígeno de sililo (más preferiblemente TBS) o THP.

[0129] En otras realizaciones del cuarto aspecto de la invención, R^{10} y R^{16} forman juntos un doble enlace entre N10 y C11.

25 [0130] En el cuarto aspecto de la invención, R^{15} se selecciona preferiblemente entre grupos arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos y grupos alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituidos, cuyo grupo tiene un doble enlace o triple enlace carbono-carbono conjugado al doble enlace en el anillo de C.

30 [0131] Los compuestos de la presente invención preferiblemente tienen R^{10} y R^{16} formando un doble enlace entre N10 y C11. Los compuestos de la invención son dímeros a través de C8, es decir, los grupos R^8 de cada monómero forman juntos un puente de dímero que tiene la fórmula $-X-R^8-X-$ que une los monómeros. Más preferiblemente, el puente de dímero es de fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$, en la que n es 3 a 12, más preferiblemente 3, 5, ó 7. Las preferencias para R^6 , R^7 y R^9 son tal como se expresan anteriormente. R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

35 [0132] R^{15} es más preferiblemente un grupo arilo C_{5-7} opcionalmente sustituido, y lo más preferiblemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

40 [0133] Si R es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, se prefiere que es un alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido.

Ejemplos

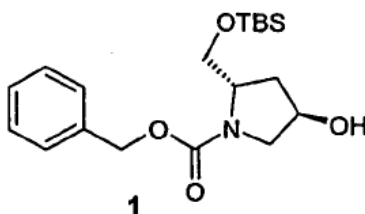
Ejemplo 1 – Formación de intermedio dímero clave (2-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1,10,11,11a-tetrahidro-5Hpirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]] (13))

45 (2S, 4R) -N- (Benziloxicarbonil) -2-t-butildimetilsililoximetil-4-hidroxipirrolidina (1)

[0134]

50

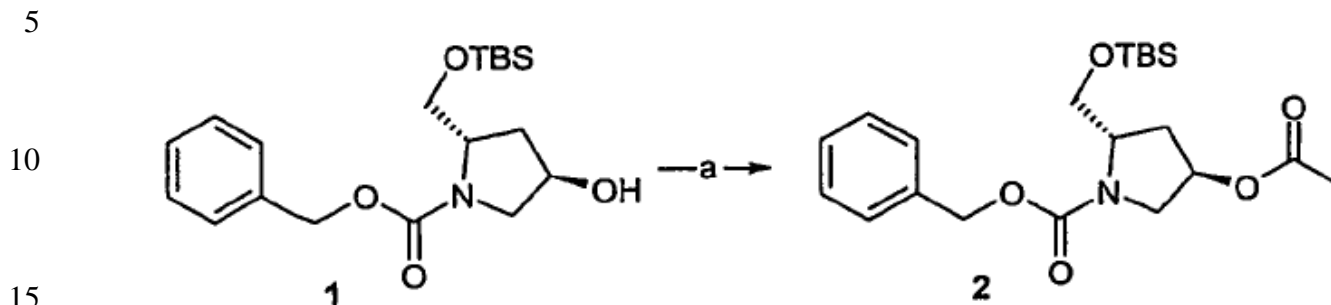
55



60 [0135] El compuesto 1 se forma con un alto rendimiento en un proceso de 4 etapas conocido en la técnica empezando a partir de trans-4-hidroxi-L-prolina (S.J. Gregson et al., J. Med. Chem., 2004, 1161-1174).

(2S, 4R)-N-(Benziloxicarbonil)-2-t-butildimetilsililoximetil-4-oxiacetilpirrolidina (2)

[0136]



(a) piridina, Ac₂O, DMAP, THF, 16 h, 96%;

[0137] Se añadieron piridina (18,3 g, 18,7 mL, 232 mmol, 1,1 eq), anhídrido acético (23,6 g, 21,8 mL, 232 mmol, 1,1 eq) y DMAP (5,14 g, 42,1 mmol, 0,2 eq) a una solución agitada de 1 (76,9 g, 211 mmol) en THF anhidro (1 L). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, después de lo cual la TLC (95:5 v/v CHCl₃/MeOH) mostró el consumo completo del material de partida. Se eliminó el exceso de disolvente mediante evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en EtOAc (1 L), se lavó con HCl 1 N (2 x 1 L), H₂O (1 L), solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 L) y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente produjeron el acetato 2 como un aceite incoloro (80,7 g, 94%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (rotámeros) δ 7.36-7.12 (m, 5H), 5.30-5.10 (m, 3H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.74-3.55 (m, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.03 y 0.00 (s x 2, 6H); MS (ES), m/z (intensidad relativa) 430 ([M + Na]⁺, 95), 408 ([M + H]⁺, 100).

(2S,4R)-2-*t*-Butildimetilsililoximetil-4-oxiacetilpirrolidina (3)

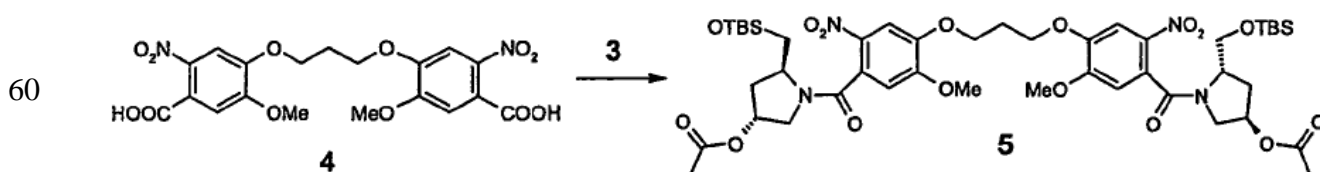
[0138]



[0139] Se sometió una emulsión de sililo éter 2 (1,95 g, 4,80 mmol) y Pd/C al 10% (0,17 g) en etanol absoluto (10 mL) a hidrogenación Parr a 45 Psi durante 16 h después de lo cual, la TLC (95:5 v/v CHCl₃/MeOH) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el Pd/C, y la almohadilla del filtro se lavó repetidamente con etanol. Se eliminó el exceso de disolvente mediante evaporación rotatoria bajo presión reducida para producir la amina 3 como un aceite ceroso naranja pálido (1,28 g, 98%): IR (CHCl₃) 3315, 2930, 2858, 1739, 1652, 1472, 1435, 1375, 1251, 1088, 838, 779, 667 cm⁻¹.

1,1'-[[[(Propan-1,3-diol)dioxi]bis[(2S,4R)-(5-metoxi-2-nitro-1,4-fenileno)carbonil]]bis[2-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-4-oxiacetilpirrolidina] (5)

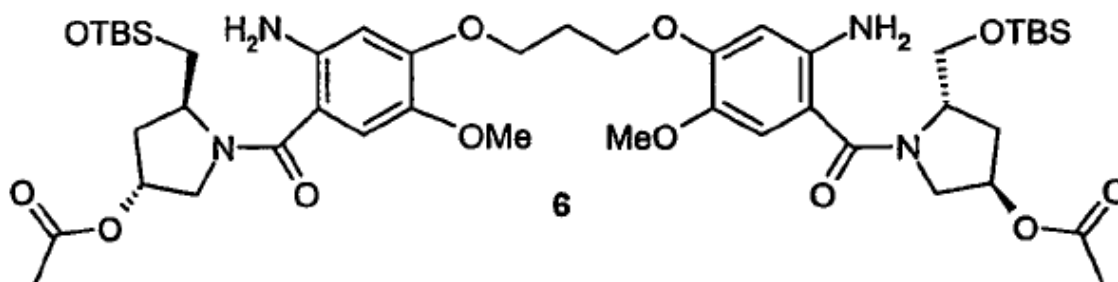
[0140]



[0141] Se añadió una cantidad catalítica de DMF (2 gotas) a una solución agitada del ácido 4 (8,12 g, 17,4 mmol) 1 y cloruro de oxalilo (3,80 mL, 5,52 g, 43,5 mmol, 2,5 eq) en THF anhidro (250 mL). El precipitado inicial se disolvió gradualmente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución de cloruro de ácido resultante se añadió gota a gota a una mezcla agitada de la amina 3 (11,9 g, 43,5 mmol, 2,5 eq), TEA (9,71 mL, 7,05 g, 69,7 mmol, 4,0 eq) y H₂O (2,26 mL) en THF (100 mL) a 0°C (hielo/acetona) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas más. El exceso de THF se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se separó entre H₂O (400 mL) y EtOAc (400 mL). Las capas se dejaron separar y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con NH₄Cl saturado (200 mL), NaHCO₃ saturado (200 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL) y se secaron (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente produjeron el producto crudo como un aceite oscuro. La purificación mediante cromatografía flash (99,7:0,3 v/v CHCl₃/MeOH) aisló la amida pura 5 como un cristal amarillo claro (13,3 g, 78%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.06 (br s, 2H), 4.44 (br s, 2H), 4.25-4.20 (m, 4H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 0.80 (s, 18H), 0.00 (s x 2, 12H); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 166.3, 154.5, 148.2, 137.4, 128.0, 127.2, 109.2, 108.5, 72.9, 65.6, 62.6, 57.4, 56.5, 54.8, 33.0, 28.6, 25.8, 21.0, 18.1; MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1000 ([M + Na]⁺, 39), 978 ([M + H]⁺, 63), 977 (M⁺, 100), 812 (13).

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis((2S,4R)-(5-metoxi-2-amino-1,4-fenilen)carbonil)]bis(2-(tert-butildimetilsililoximetil)-4-oxiacetilpirrolidina)] (6)

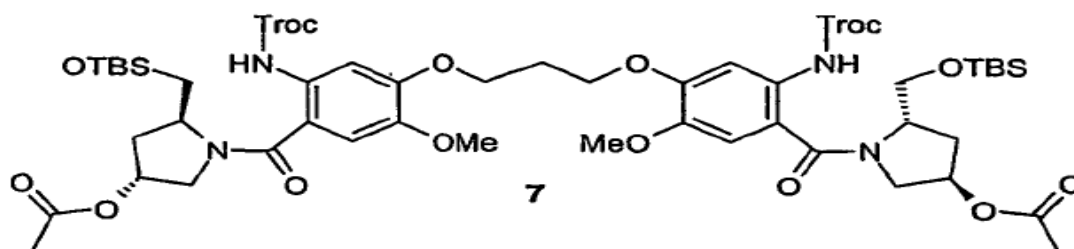
[0142]



[0143] Se añadió ditionito de sodio (16,59 g, 95,27 mmol, 5 eq) a una solución agitada de amida 5 (18,6 g, 19,1 mmol) en H₂O (200 mL) y THF (400 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 36 h después de lo cual se eliminó el exceso de THF mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con H₂O (300 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 mL) y se secaron (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente produjeron el producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash (80:20 v/v hexano/EtOAc, a continuación gradiente hasta EtOAc puro) para producir el producto 6 como una espuma amarilla (9,53 g, 55%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (rotámetros) δ 6.70 y 6.67 (s x 2, 2H), 6.25 y 6.23 (s x 2, 2H), 5.20 (br s, 2H), 4.49 (br s, 4H), 4.16-4.05 (m, 6H), 3.70 (s, 6H), 3.68-3.57 (m, 4H), 2.36-2.27 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 0.85 (s, 18H), 0.01 y 0.00 (s x 2, 12H); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.0, 141.1, 116.3, 113.1, 102.3, 102.1, 102.0, 66.2, 65.3, 65.2, 57.0, 28.9, 18.2; MS (ES), m/z (intensidad relativa) 946 (M⁺ + 29, 43), 933 ([M + 16]⁺, 61), 932 ([M + 15]⁺, 100), 918 ([M + H]⁺, 72).

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis((2S,4R)-[5-metoxi-1,4-fenilen-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)]carbonil)] bis(2-(tert-butildimetilsililoximetil)-4-oxiacetilpirrolidina)] (7)

[0144]

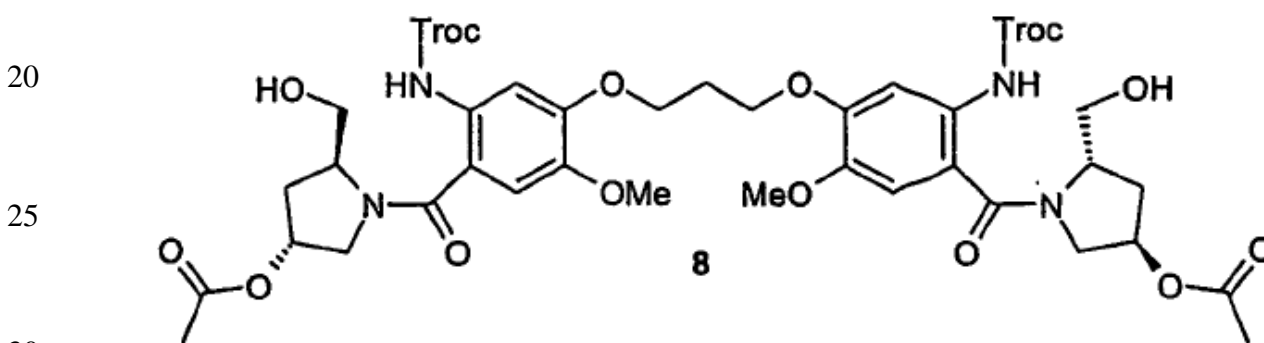


[0145] Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (3,58 mL, 5,50 g, 26,0 mmol, 2,2 eq) en DCM anhidro (60 mL) a una solución de piridina anhidra (3,82 mL, 3,80 g, 47,2 mmol, 4,0 eq) y bis-anilina 6 (10,8

g, 11,8 mmol) en DCM anhidro (150 mL) a -10°C (N_2 líquido/etanodiol). Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 150 mL), CuSO_4 saturado (150 mL), H_2O (150 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 mL) y se secó (MgSO_4). La filtración y evaporación del disolvente produjeron un aceite amarillo viscoso que se purificó mediante cromatografía flash (70:30 v/v hexano/EtOAc) para producir el producto 7 como un cristal blanco (13,8 g, 92%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (br s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.76 y 6.74 (s x 2, 2H), 5.21 (br s, 2H), 4.79 y 4.73 (d x 2, 4H, J = 12.0 Hz), 4.56 (br s, 2H), 4.26-4.23 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.60 (br s, 4H), 2.40-2.32 (m, 4H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 0.85 (s, 18H), 0.01 y 0.00 (s x 2, 12H); ^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.2, 151.9, 151.5, 150.8, 143.4, 132.6, 114.4, 111.7, 95.3, 74.4, 65.5, 65.4, 57.3, 56.4, 32.5, 28.8, 25.8, 21.1, 18.1, 14.9; MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1306 ($[\text{M} + 38]^+$, 92), 1304 ($[\text{M} + 36]^+$, 100), 1282 ($[\text{M} + 14]^+$, 97), 1280 ($[\text{M} + 12]^+$, 55).

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis[(2S,4R)-[5-metoxi-1,4-fenileno-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)]carbonil]] bis(2-hidroximetil-4-oxiacetilpirrolidina) (8)

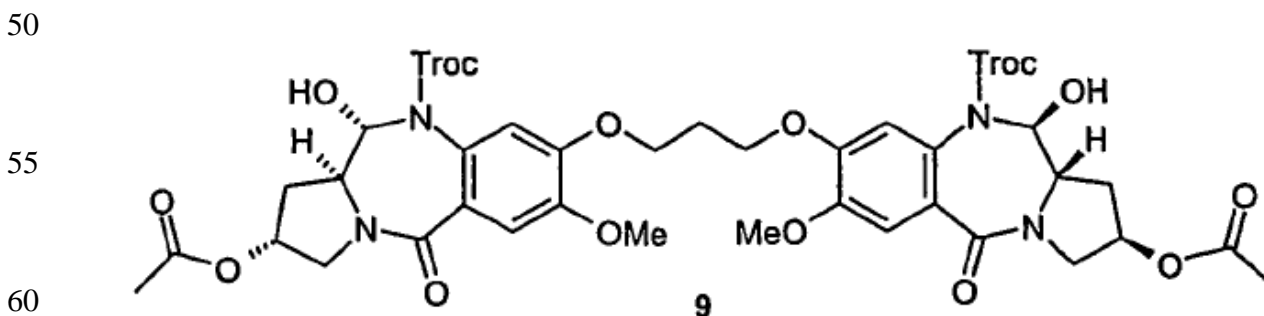
[0146]



[0147] Se añadió una mezcla de ácido acético glacial (310 mL) y H_2O (100 mL) a una solución de 7 (13,8 g, 10,9 mmol) en THF (250 mL) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (750 mL) y se neutralizó con NaHCO_3 saturado (5 L). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 L) y se secaron (MgSO_4). La TLC (60:40 v/v hexano/EtOAc) reveló la desaparición completa del material de partida. La filtración y evaporación del disolvente produjeron el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (99.7:0.3 v/v $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, a continuación hasta 96:4 v/v $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para proporcionar el producto 8 como un cristal blanco (11,6 g, > 100%): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (br s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.18 (br s, 2H), 4.78 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 4.72 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 4.50 (br s, 2H), 4.22-4.19 (m, 4H), 4.00 (br s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.76-3.52 (m, 6H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.94 (s, 6H); ^{13}C RMN (125.8 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 152.2, 149.8, 145.0, 111.3, 106.5, 95.6, 74.4, 72.5, 65.4, 64.1, 58.7, 56.5, 56.3, 33.6, 29.1, 21.1.

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis[(11S,11aS,2R)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-11-hidroxi-7-metoxi-2-oxiacetil-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]] (9)

[0148]

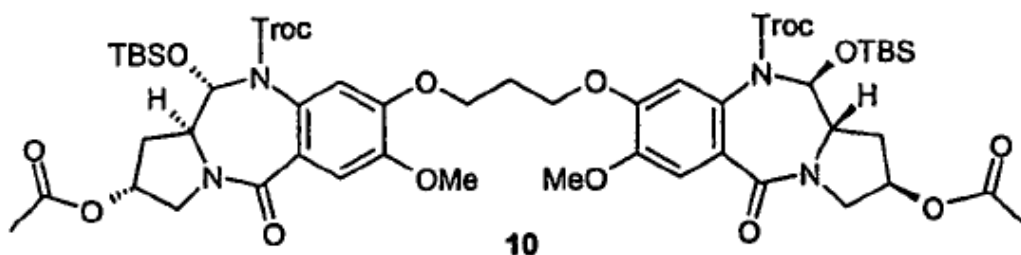


[0149] Se añadieron TEMPO (0,69 g, 4,42 mmol, 0,4 eq) y BAIB (15,7 g, 48,7 mmol, 4,4 eq) a una solución agitada de diol 8 (11,5 g, 11,1 mmol) en DCM (150 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h y se diluyó con DCM (400 mL), se lavó con NaHSO_3 saturado (500 mL), NaHCO_3 saturado (500 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL) y secó (MgSO_4). La filtración y evaporación del disolvente produjeron el producto crudo que

se purificó mediante cromatografía en columna flash (99,9: 0.1 v/v CHCl₃/MeOH, a continuación gradiente hasta 99,7:0,3 v/v CHCl₃/MeOH) para proporcionar el producto **9** como un cristal amarillo claro (4,43 g, 39%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 2H, **H6**), 6.84 (s, 2H, **H9**), 5.68 (d, 2H, J = 9.1 Hz, **H11**), 5.37-5.35 (m, 2H, **H2**), 5.18 (d, 2H, J = 12.0 Hz, **Troc CH₂**), 4.32-4.21 (m, 6H, **OCH₂CH₂CH₂O**, **Troc CH₂**), 4.03 (dd, 2H, J = 13.2, 2.6 Hz, **H3**), 3.92 (s, 6H, **OCH₃** x 2), 3.39-3.69 (m, 4H, **H3** y **H11a**), 2.39-2.35 (m, 6H, **OCH₂CH₂CH₂O** y **H1**), 2.03 (s, 6H, **CH₃CO₂** x 2); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (**CH₃CO₂**), 167.4 (**C_{quat}**), 154.3 (**C_{quat}**), 150.5 (**C_{quat}**), 149.1 (**C_{quat}**), 127.4 (**C_{quat}**), 124.9 (**C_{quat}**), 114.1 (**C9**), 110.9 (**C6**), 95.0 (**Troc CCl₃**), 87.5 (**C11**), 75.0 (**Troc CH₂**), 71.4 (**C2**), 65.5 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 58.4 (**C11a**), 56.1 (**OCH₃**), 51.1 (**C3**), 35.8 (**C1**), 29.1 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 21.0 (**CH₃CO₂**); MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1058 ([M + Na]⁺, 100).

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis[(11S,11aS,2R)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-11-(tert-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-2-oxiacetil-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]] (10)

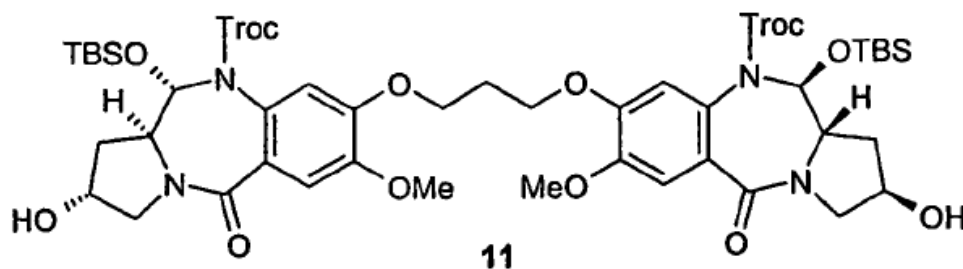
[0150]



[0151] Se añadió TBSOTf (2,70 mL, 3,10 g, 11,7 mmol, 3,0 eq) a una solución agitada de bis-alcohol **9** (4,05 g, 3,91 mmol) y 2,6-lutidina (1,82 mL, 1,68 g, 15,6 mmol, 4,0 eq) en DCM (50 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2,5 h y se diluyó con DCM (150 mL), se lavó con CuSO₄ saturado (2 X 100 mL), NaHCO₃ saturado (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL) y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente produjeron el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (99,9:0,1 v/v CHCl₃/MeOH) para proporcionar el producto **10** como un cristal blanco (5,05 g, >100%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (s, 2H, **H6**), 6.52 (s, 2H, **H9**), 5.53 (d, 2H, J = 9.0 Hz, **H11**), 5.14 (br s, 2H, **H2**), 4.99 (d, 2H, J = 12.0 Hz, **Troc CH₂**), 4.06-3.87 (m, 8H, **OCH₂CH₂CH₂O**, **Troc CH₂** y **H11a**), 3.71 (s, 6H, **OCH₃** x 2), 3.48-3.43 (m, 4H, **H3**), 2.21-2.11 (m, 4H, **OCH₂CH₂CH₂O** y **H1**), 2.03-1.96 (m, 2H, **H1**), 1.81 (s, 6H, **CH₃CO₂** x 2), 0.63 (s, 18H, **TBS CH₃** x 6), 0.00 (s x 2, 12H, **TBS CH₃** x 4); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (**CH₃CO₂**), 167.9 (**C_{quat}**), 153.6 (**C_{quat}**), 150.4 (**C_{quat}**), 149.2 (**C_{quat}**), 127.9 (**C_{quat}**), 125.5 (**C_{quat}**), 113.9 (**C9**), 110.7 (**C6**), 95.2 (**Troc CCl₃**), 88.2 (**C11**), 74.7 (**Troc CH₂**), 71.7 (**C2**), 65.0 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 60.5 (**C11a**), 56.1 (**OCH₃**), 51.2 (**C3**), 36.2 (**C1**), 28.8 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 25.6 (**TBS CH₃**), 21.0 (**CH₃CO₂**), 17.8 (**TBS C_{quat}**), 14.2 y 14.1 (**TBS CH₃**); MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1285 ([M + 21]⁺, 100), 1265 ([M+H]⁺, 75).

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis[(11S,11aS,2R)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-11-(tert-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-2-hidroxi-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]] (11)

[0152]

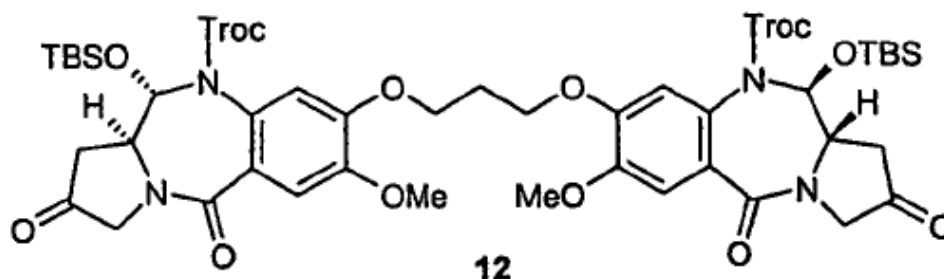


[0153] Se añadió gota a gota una solución de K₂CO₃ (93 mg, 0,67 mmol, 5,0 eq) en H₂O (2 mL) a una solución agitada de acetato **10** (170 mg, 0,13 mmol) en MeOH (3 mL). La solución incolora inicial se volvió finalmente amarilla y se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 h cuando la TLC (95:5 v/v CHCl₃/MeOH) mostró el consumo completo del material de partida. Se eliminó el exceso de disolvente mediante evaporación rotatoria y la mezcla se neutralizó con precaución con HCl 1 N hasta pH 7. La mezcla

resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (40 mL) y se secaron (MgSO₄). La filtración y la eliminación del disolvente produjeron el producto **11** como un cristal blanco (151 mg, 95%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (s, 2H, **H6**), 6.52 (s, 2H, **H9**), 5.53 (d, 2H, J = 9.0 Hz, **H11**), 5.00 (d, 2H, J = 12.0 Hz, **Troc CH₂**), 4.36-4.35 (m, 2H, **H2**), 4.06-3.82 (m, 8H, **OCH₂CH₂CH₂O**, **Troc CH₂** y **H3**), 3.61 (s, 6H, **OCH₃** x 2), 3.54-3.48 (m, 2H, **H11a**), 3.39-3.34 (m, 2H, **H3**), 2.96 y 2.95 (br s x 2, 2H, **OH** x 2), 2.21-2.20 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**), 2.19-2.08 (m, 2H, **H1**), 1.90-1.74 (m, 2H, **H1**), 0.64 (s, 18H, **TBS CH₃** x 6), 0.00 (s, 12H, **TBS CH₃** x 4); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (**C_{quat}**), 153.6 (**C_{quat}**), 150.3 (**C_{quat}**), 149.1 (**C_{quat}**), 127.9 (**C_{quat}**), 125.4 (**C_{quat}**), 113.9 (**C9**), 110.7 (**C6**), 95.2 (**Troc CCl₃**), 88.3 (**C11**), 74.7 (**Troc CH₂**), 69.4 (**C2**), 65.0 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 60.9 (**C11a**), 55.9 (**OCH₃**), 54.1 (**C3**), 38.8 (**C1**), 28.9 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 25.6 (**TBS CH₃**), 17.8 (**TBS C_{quat}**); MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1196 ([M + 16]⁺, 100), 1181 ([M + H]⁺, 82).

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis[(11S,11aS)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-11-(tert-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]]] (12)

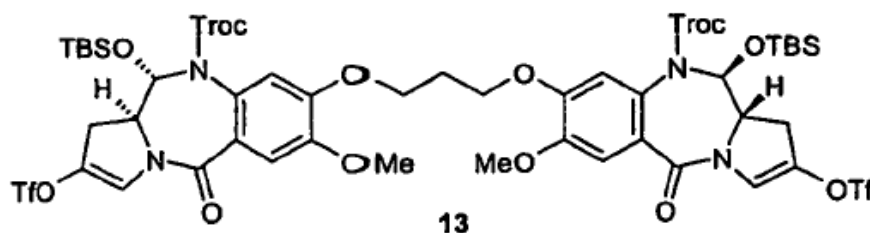
[0154]



[0155] Se añadió gota a gota una solución de DMSO anhidro (0,82 mL, 0,90 g, 11,5 mmol, 6,0 eq) en DCM anhidro (20 mL) a una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,88 mL de una solución 2 M en DCM, 5,76 mmol, 3,0 eq) bajo atmósfera de nitrógeno a -60°C (N₂ liq /CHCl₃). Después de agitar a -55°C durante 1,5 h, se añadió gota a gota una solución del sustrato 11 (2,26 g, 1,92 mmol) en DCM anhidro (30 mL) a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó durante 2 h adicionales a -45°C. Se añadió gota a gota una solución de TEA (10,8 mL, 7,82 g; 71,7 mmol, 4,2 eq) en DCM anhidro (90 mL) a la mezcla y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C, se lavó con HCl 1 N frío (2 x 50 mL), H₂O (50 mL), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL) y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente al vacío produjeron el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (70:30 v/v hexano/EtOAc, a continuación gradiente hasta 40:60 v/v hexano/EtOAc) para producir carbinolamina **12** como un cristal blanco (1,62 g, 72%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s, 2H, **H6**), 6.54 (s, 2H, **H9**), 5.59 (d, 2H, J = 9.2 Hz, **H11**), 4.98 (d, 2H, J = 12.0 Hz, **Troc CH₂**), 4.09-3.86 (m, 8H, **OCH₂CH₂CH₂O**, **Troc CH₂** y **H3**), 3.75-3.66 (m, 10H, **OCH₃** x 2, **H11a**, y **H3**), 2.72 (dd, 2H, J = 10.2, 19.6 Hz, **H1**), 2.82 (dd, 2H, J = 2.6, 19.6 Hz, **H1**), 2.22-2.19 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**), 0.63 (s, 18H, **TBS CH₃** x 6), 0.00 (s x 2, 12H, **TBS CH₃** x 4); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 207.7 (**C2**), 168.0 (**C_{quat}**), 153.7 (**C_{quat}**), 150.7 (**C_{quat}**), 149.4 (**C_{quat}**), 127.8 (**C_{quat}**), 124.6 (**C_{quat}**), 114.0 (**C9**), 110.6 (**C6**), 95.1 (**Troc CCl₃**), 87.4 (**C11**), 74.8 (**Troc CH₂**), 65.0 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 58.9 (**C11a**), 56.1 (**OCH₃**), 53.0 (**C3**), 40.3 (**C1**), 28.8 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 25.6 (**TBS CH₃**), 17.8 (**TBS C_{quat}**); MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1224 ([M + 48]⁺, 100), 1210 ([M + 34]⁺, 60), 1199 ([M + Na]⁺, 35), 1192 ([M + 16]⁺, 40), 1176 (M⁺, 18).

1,1'-[[[(Propan-1,3-diil)dioxi]bis[(11S,11aS)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-11-(tert-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-2-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1,10,11,11a-tetrahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]]] (13)

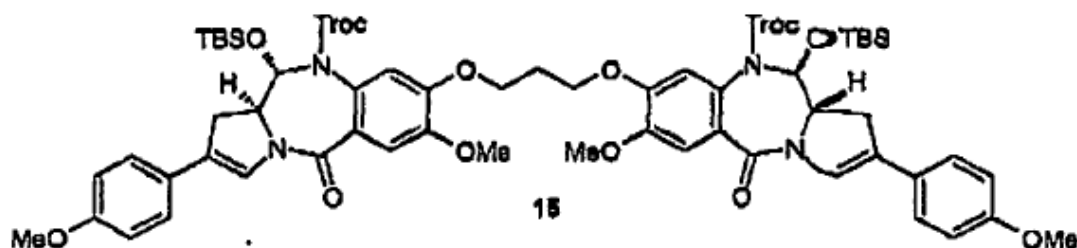
[0156]



5 **[0157]** Se añadió rápidamente de una vez anhídrido triflico anhidro (3,09 mL, 5,19 g, 18,4 mmol, 22 eq) recogidos de una ampolla recién abierta a una solución agitada vigorosamente de cetona 12 (0,98 g, 0,84 mmol) y piridina anhidra (1,49 mL, 1,46 g, 18,4 mmol, 22 eq) en DCM anhidro (50 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. El precipitado inicial se disolvió gradualmente y la solución finalmente se volvió de un color rojo oscuro. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 4,5 h cuando la TLC (80:20 v/v EtOAc/hexano) reveló el consumo completo del material de partida. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado frío (60 mL) y se extrajo con DCM (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con CuSO₄ saturado (2 x 125 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (125 mL) y se secaron (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente produjeron el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (80:20 v/v hexano/EtOAc) para producir el triflato **13** como un cristal amarillo claro (0,74 mg, 61%): $[\alpha]_D^{25} = +46,0^\circ$ (c = 0,33, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (s, 2H, **H6**), 7.19 (s, 2H, **H3**), 6.77 (s, 2H, **H9**), 5.94 (d, 2H, J = 8.9 Hz, **H11**), 5.23 (d, 2H, J = 12.0 Hz, **Troc CH₂**), 4.31-4.28 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**), 4.18 (d, 2H, J = 12.2 Hz, **Troc CH₂**), 4.15-4.13 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**), 3.95-3.91 (m, 8H, **OCH₃ x 2**, **H11a**), 3.35 (dd, 2H, J = 11.0, 16.6 Hz, **H1**), 2.84 (d, 2H, J = 16.6 Hz, **H1**), 2.46-2.44 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**), 0.89 (s, 18H, **TBS CH₃ x 6**), 0.29 y 0.26 (s x 2, 12H, **TBS CH₃ x 4**); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (**C_{quat}**), 153.6 (**C_{quat}**), 151.0 (**C_{quat}**), 149.5 (**C_{quat}**), 136.0 (**C_{quat}**), 127.7 (**C_{quat}**), 123.9 (**C_{quat}**), 121.0 (**C3**), 114.0 (**C9**), 110.9 (**C6**), 95.1 (**Troc CCl₃**), 86.3 (**C11**), 74.8 (**Troc CH₂**), 65.0 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 60.6 (**C11a**), 56.2 (**OCH₃**), 34.4 (**C1**), 28.8 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 25.6 (**TBS CH₃**), 17.8 (**TBS C_{quat}**); IR (CHCl₃) 3020, 2957, 2860, 1725, 1674, 1651, 1604, 1516, 1466, 1454, 1431, 1409, 1329, 1312, 1274, 1216, 1138, 1113, 1083, 1042, 1006, 900, 840, 757, 668, 646, 610 cm⁻¹; MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1461 ([M + 21]⁺, 100), 1440 (M⁺, 55).

Ejemplo 2- 1,1'-[[[(Propan-1,3-diiil)dioxi]bis[(11aS)-7-metoxi-2-(p-metoxibenceno)-1,11a-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]] (ZC-207)

25 **[0158]** 1,1'-[[[(Propan-1,3-diiil)dioxi]bis[(11S,11aS)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-11-(tert-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-2-(p-metoxibencen)-1,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]] (15)



45 Se añadió una solución de TEA (0,20 mL, 148 mg, 1,46 mmol, 6,0 eq) en H₂O (1,5 mL) y EtOH (10 mL) a una solución de triflato 13 (350 mg, 0,24 mmol) en tolueno (10 mL) a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron ácido 4-metoxibencenoborónico (96 mg, 0,6:3 mmol, 2,6 eq) y Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 9 mmol, 0,04 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 minutos cuando la TLC (80:20 v/v EtOAc/hexano) reveló el consumo completo del material de partida. Se extrajo el disolvente en exceso y el residuo se disolvió en EtOAc (25 mL), se lavó con H₂O (15 mL), solución saturada de cloruro sódico (15 mL) y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente produjo el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (80:20 v/v hexano/EtOAc) entonces un gradiente hasta 50:50 v/v hexano/EtOAc para producir 15 como un vidrio amarillo (286 mg, 87%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 2H, **H3**), 7.32-7.28 (m, 6H, **H6** and **H13**), 6.92 (d, 4H, J = 8.7 Hz, **H14**), 6.81 (s, 2H, **H9**), 5.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz, **H11**), 5.24 (d, 2H, J = 12.0 Hz, **Troc CH₂**), 4.34-4.29 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**), 4.20-4.11 (m, 4H, **Troc CH₂** and **OCH₂CH₂CH₂O**), 4.00-3.96 (m, 8H, **H11a** and **OCH₃ x 2**), 3.84 (s, 6H, **OCH₃ x 2**), 3.36 (dd, 2H, J = 10.8, 16.6 Hz, **H1**), 2.85 (d, 2H, J = 16.5 Hz, **H1**), 2.48-2.45 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**), 0.93 (s, 18H, **TBS CH₃ x 6**), 0.30 and 0.27 (s x 2, 12H, **TBS CH₃ x 4**); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (**C_{quat}**), 161.3 (**C_{quat}**), 159.2 (**C_{quat}**), 151.1 (**C_{quat}**), 148.1 (**C_{quat}**), 140.3 (**C_{quat}**), 126.2 (**C13**), 126.0 (**C_{quat}**), 123.2 (**C_{quat}**), 121.9 (**C3**), 119.3 (**C_{quat}**), 114.3 (**C6**), 111.9 (**C14**), 111.2 (**C9**), 95.2 (**Troc CCl₃**), 87.3 (**C11**), 74.8 (**Troc CH₂**), 65.0 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 61.5 (**C11a**), 56.1 and 55.3 (**OCH₃**), 35.3 (**C**), 28.8 (**OCH₂CH₂CH₂O**), 25.7 (**TBS CH₃**), 17.9 (**TBS C_{quat}**); MS (ES), m/z (intensidad relativa) 1357 (M⁺, 63), 1114 (48), 955 (59), 919 (78).

60 1,1'-[[[(Propan-1,3-diiil)dioxi]bis[(11aS)-7-metoxi-2-(p-metoxibenceno)-1,11a-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]] (ZC-207)

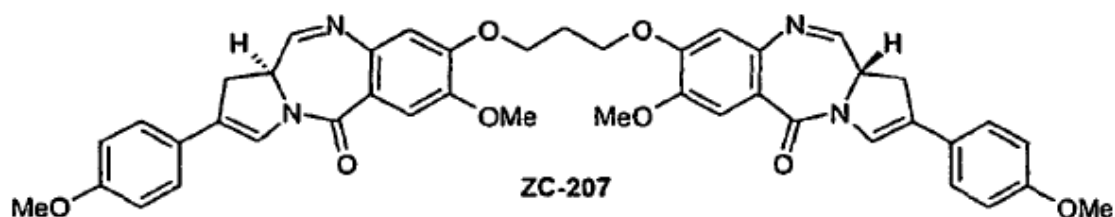
[0159]

5

10

15

20



25

30

35

[0160] Se añadió la pareja Cd/Pd al 10% (461 mg, 3,73 mmol, 20 eq) a una mezcla en agitación rápida de 15 (253 mg, 0,19 mmol), THF (5 mL) y NH₄OAc 1 N (5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1,5 horas cuando la TLC mostró el consumo completo del material de partida. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con H₂O y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL) y se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (50 mL) y se secaron (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente produjo el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (99,9:0,1 v/v CHCl₃/MeOH, entonces gradiente hasta 95:5 v/v CHCl₃/MeOH) para producir ZC-207 como un vidrio amarilla (132 mg, 96%): $[\alpha]_D^{20} = +880,0^\circ$ ($c = 0,22$, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)TM 7.79 (d, 2H, $J = 3.9$ Hz, **H11**), 7.44 (s, 2H, **H6**), 7.30 (s, 2H, **H3**), 7.24 (d, 4H, $J = 8.7$ Hz, **H13**), 6.81 (d, 4H, $J = 8.7$ Hz, **H14**), 6.79 (s, 2H, **H9**), 4.30-4.18 (m, 6H, **OCH₂CH₂CH₂O** and **H11a**), 3.86 (s, 6H, **OCH₃** x 2), 3.74 (s, 6H, **OCH₃** x 2), 3.48 (dd, 2H, $J = 11.8, 16.2$ Hz, **H1**), 2.85 (d, 2H, $J = 16.2$ Hz, **H1**), 2.38-2.32 (m, 2H, **OCH₂CH₂CH₂O**); ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃)TM 162.5 (C11), 161.3 (C_{quat}), 159.2 (C_{quat}), 151.1 (C_{quat}), 148.1 (C_{quat}), 140.3 (C_{quat}), 126.2 (C13), 126.0 (C_{quat}), 123.2 (C_{quat}), 121.9 (C3), 114.3 (C14), 111.9 (C9), 111.2 (C6), 65.4 (OCH₂CH₂CH₂O), 56.2 and 55.3 (OCH₃), 53.8 (C11a), 35.6 (C1), 28.9 (OCH₂CH₂CH₂O); MS (ES), m/z (intensidad relativa) 741 (M⁺, 43), 660 (71).

40

Ejemplo 3 - Formación de intermedio monómero clave ((11S,11aS)-7,8-Dimetoxi-11-(tert-butildimetilsililoximetil)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-[[trifluorometil] sulfonil] oxil]-1,2,3,10,11,11a-tetrahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona (27))

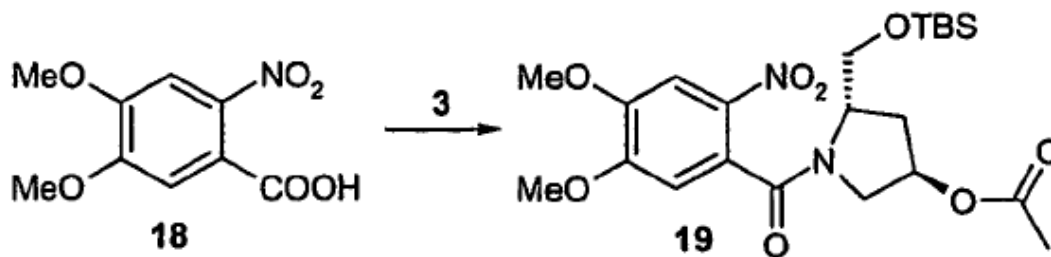
(2S) (4R)-N-(4,5-Dimetoxi-2-nitrobenzoi)-2-(tert-butildimetilsililoximetil)-4-oxiacetilpirrolidina (19)

45

[0161]

50

55



60

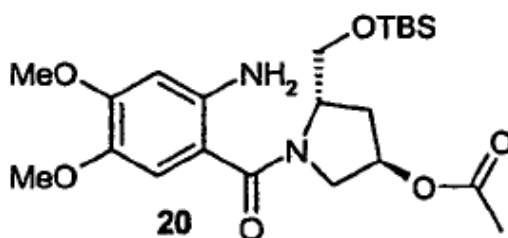
65

[0162] Se trató una solución agitada de ácido 6-nitroverátrico (**18**) (1,49 g, 6,58 mmol; 1,2 Equiv.) en DMF anhidro (2 mL) y DCM (80 mL) con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilo carbodiimida (1,26 g, 6,58 mmol, 1,2 Equiv.) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió poco a poco hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,03 g, 6,58 mmol, 1,2 Equiv.) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de **3** (1,5 g, 5,48 mmol, 1,0 Equiv.) en DCM (80 mL) y la mezcla se agitó durante 15 h adicionales.

A esto le siguió el calentamiento a 55°C durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se lavó con NH₄Cl (60 mL), NaHCO₃ (60 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo 4:6) produjo el producto **19** como cristales pálidos (2,11g, 79,9%): p.f. 134°C; [α]_D¹⁹ = -91,9° (c = 0,408, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.12 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.93 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.04 (s, 3 H, C=OCH₃), 2.20 - 2.28 (m, 1 H, H1a), 2.39 - 2.45 (m, 1 H, H1b), 3.22 (d, 1 H, J = 11.74 Hz, H3a), 3.47 (dd, 1 H, J = 11.89, 4.70 Hz, H3b), 3.75 (d, 1 H, J = 8.39 Hz, H11), 3.94 (s, 3 H, CH₃O7), 3.98 (s, 3 H, CH₃O8), 4.21 (d, 1 H, J = 9.76 Hz, H11), 4.56 (m, 1 H, H11a), 5.19 (m, 1 H, H2b), 6.73 (s, 1 H, H6), 7.68 (s, 1 H, H9); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.0 (C=O), 166.3 (C5), 154.0 (C7), 149.1 (C8), 137.6 (C5-6), 127.8 (C9-10), 109.1 (C6), 107.3 (C9), 72.9 (C2), 62.6 (C11), 57.4 (C11a), 56.5, 56.6 (CH₃O7 y CH₃O8), 52.0 (C3), 33.0 (C1), 25.7 (C(CH₃)₃), 21.2 (C=OCH₃), 18.1 (C_{quat}), -5.5 (Si(CH₃)₂); IR (película) 2953, 2856, 1740 (C=O), 1648 (C=O), 1579, 1525, 1463, 1427, 1338, 1278, 1243, 1225, 1115, 1070, 1028, 1004, 837, 780 cm⁻¹; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 483 ([M + H]⁺, 100); Análisis elemental calculado para C₂₂H₃₄N₂O₈Si: C, 54,75; H, 7,10; N, 5,80. Hallado: C, 54,50; H, 7,08; N, 5,79.

(2S,4R)-N-(2-Amino-4,5-dimetoxibenzoil)-2-(tert-butildimetilsililoximetil)-4-oxiacetilpirrolidina (**20**)

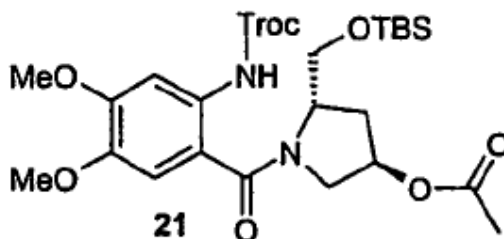
[0163]



[0164] Se agitó una suspensión de **19** (61,75 g, 127,9 mmol; 1 Equiv.) y Pd/C al 10% p/p (6,17 g) en etanol (400 mL) bajo atmósfera de H₂ (45 psi) utilizando un aparato Parr durante un periodo de 3 h. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó al vacío para producir **20** como un aceite amarillo pálido (57,5 g, 99%): [α]_D¹⁹ = -105,1° (c = 0,490, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.03 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.98 (s, 3 H, C=OCH₃), 2.09 - 2.15 (m, 1 H, H1a), 2.32-2.39 (m, 1 H, H1b), 3.57-3.64 (m, 2 H, H3a y H11), 3.73-3.77 (m, 4 H, H3b y CH₃O8), 3.82 (s, 3 H, CH₃O7), 4.00-4.11 (m (br), 1 H, H11), 4.40-4.60 (m, 1H, H11a), 5.21-5.27 (m, 1 H, H2b), 6.21 (s, 1 H, H9), 6.69 (s, 1 H, H6); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.6 (C=O), 170.0 (C5), 151.9 (C7), 141.7 (C9-10), 140.9 (C8), 112.2 (C6), 110.9 (C5-6), 100.6 (C9), 73.5 (C2), 62.6 (C11), 57.0 (C11a), 55.8, (CH₃O7), 56.6 (CH₃O8), 56.3 (C3), 32.9 (C1), 25.8 (C(CH₃)₃), 21.1 (C=OCH₃), 18.1 (C_{quat}), -5.5 (Si(CH₃)₂); IR (película) 3455, 3355 (NH₂), 2931, 2857, 1740 (C=O), 1628 (C=O), 1594, 1516, 1401, 1238, 1165, 1120, 1006, 837, 778, 668 cm⁻¹; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 453 ([M + H]⁺, 100).

(2S,4R)-N-(4,5-Dimetoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-benzoil)-2-(tert-butildimetilsililoximetil)-4-oxiacetilpirrolidina (**21**)

[0165]

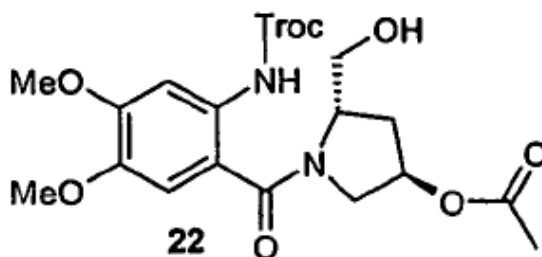


Se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (1,61 mL, 11,68 mmol, 2,2 Equiv.) a una solución agitada de **20** (2,40 g, 5,31 mmol; 1,0 Equiv.) y piridina (1,72 mL, 21,24 mmol, 4,0 Equiv.) en DCM anhidro (70 mL) a -20°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h adicionales. La mezcla de reacción se lavó con NH₄Cl (2 x 60 mL), CuSO₄ (60 mL), agua (60 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 mL), se secó

(MgSO₄), se filtró y concentró al vacío para producir **21** como un aceite incoloro (3,32 g, 99 %): $[\alpha]_{20}^D = -43.4^\circ$ (c = 0,980, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.28 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.96 (s, 3 H, C=OCH₃), 2.10 - 2.16 (m, 1 H, H1a), 2.35 - 2.41 (m, 1 H, H1b), 3.55 - 3.65 (br m, 1H, H3a), 3.68 - 3.74 (m, 2 H, H11 y H3b), 3.78 (s, 3 H, CH₃O7), 3.91 (s, 3 H, CH₃O8), 4.06 - 4.10 (m, 2 H, rotámeros de Cl₃CCH₂ y H11), 4.55 - 4.65 (m, 1 H, H11a), 4.74 - 4.82 (m, 1 H, Cl₃CCH₂, rotámeros), 5.20 - 5.25 (m, 1 H, H2b), 6.75 (s, 1 H, H6), 7.82 (br s, 1 H, H9), 9.38 (br s, 1 H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.5 (C=O), 169.2 (C5), 153.1, 151.4 (OC=ONH, rotámeros), 151.9 (C8), 144.1 (C7), 132.2 (C5-6), 114.8 (C9-10), 111.1 (C6), 104.3 (C9), 95.3, 93.9 (Cl₃C, rotámeros), 77.3, 76.3 (Cl₃CCH₂, rotámeros), 73.4 (C2), 62.3 (C11), 57.3 (C11a), 57.2 (C3), 56.1, 56.2 (CH₃O7 y CH₃O8), 32.5 (C1), 25.8 (C(CH₃)₃), 21.1 (C=OCH₃), 18.1 (C_{quat}), -5.5 (SiCH₃)₂; IR (película) 3318, 2954, 2858, 1774, 1743 (C=O y OC=ON), 1601 (NC=O), 1525, 1464, 1422, 1398, 1230, 1200, 1125, 1004, 836, 777, 720 cm⁻¹; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 629 ([M + H]⁺, 100).

(2S,4R)-N-(4,5-Dimetoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-benzoil)-2-hidroximetil-4-oxiacetilpirrolidina (**22**)

[0166]

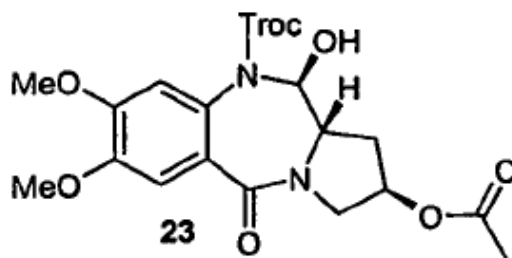


[0167] Se añadió una mezcla de ácido acético (81 mL) y agua (18 mL) a una solución agitada de **21** (5,10 g, 8,12 mmol; 1,0 Equiv.) en THF (45 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 48 h. Se extrajo el THF al vacío y la mezcla resultante se neutralizó hasta pH 7 con NaHCO₃ sólido (¡Precaución! Efervescencia vigorosa). La fase acuosa resultante se extrajo con DCM (5 x 150 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío.

El residuo oleoso se sometió a cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo 6:4) para producir **22** como una espuma (4,16 g, 99%): $[\alpha]_D^{18} = -65,0^\circ$ (c = 0,500, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.01 (s, 3 H, C=OCH₃), 2.05 - 2.13 (m, 1 H, H1b), 2.27 (dd, 1 H, J = 14.20, 7.62 Hz, H1a), 3.62 (d, 1 H, J = 12.36 Hz, H3a), 3.65 - 3.74 (m, 1 H, H11), 3.76 (dd, 1 H, J = 12.57, 3.80 Hz, H3b), 3.85 (s, 3 H, CH₃O7), 3.93 (s, 3 H, CH₃O8), 3.98 - 4.08 (m, 1 H, H11), 4.55-4.65 (m, 1 H, H11a), 4.79 (d, 1 H, J = 12.09 Hz, Cl₃CCH₂), 4.84 (d, 1 H, J = 12.04 Hz, Cl₃CCH₂), 5.18 - 5.25 (m, 1 H, H2b), 6.80 (s, 1 H, H6), 7.73 (br s, 1 H, H9), 9.03 (br s, 1 H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.6 (C=O), 170.4 (C5), 152.1 (OC=ONH), 151.5 (C8), 144.6 (C7), 131.2 (C5-6), 115.5 (C9-10), 110.8 (C6), 104.8 (C9), 95.3 (Cl₃C), 74.4 (Cl₃CCH₂), 72.5 (C2), 64.5 (C11), 58.8 (C11a), 56.6 (C3), 56.5 (CH₃O7), 56.1 (CH₃O8), 33.7 (C1), 21.1 (C=OCH₃); IR (película) 3358 (br NH y OH), 3015, 2941, 1740 (C=O y OC=ON), 1602 (NC=O), 1525, 1463, 1433, 1398, 1231, 1174, 1125, 1037, 969, 817, 756 cm⁻¹; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 363 ([M - Cl₃CCH₂O]⁺, 100), 513 ([M + H]⁺, 95).

(11S,11aS,2R)-7,8-Dimetoxi-11-hidroxi-2-oxiacetil-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona (**23**)

[0168]

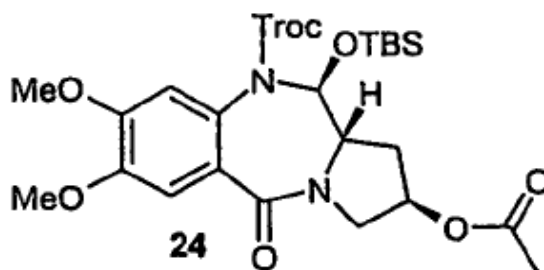


[0169] Se añadieron diacetato de diyodobenceno (83,7 g, 259,8 mmol, 1,78 Equiv.) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina nitroxilo (TEMPO) (4,50 g, 28,8 mmol, 0,2 Equiv.) a una solución agitada de **22** (74,7 g, 145,4 mmol; 1,0 Equiv.) en

DCM anhidro (1,5 L). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se diluyó con DCM (500 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bisulfito de sodio (700 mL) y la fase acuosa se retroextrajo con DCM (3 x 200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo 7:3) produjo **23** como un cristal blanco (57,65 g, 77 %) : $[\alpha]_{18}^D = +99,4^\circ$ (c = 0,483, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.04 (s, 3 H, **C=OCH₃**), 2.34 - 2.46 (m, 2 H, **H1b** y **H1a**), 3.69 - 3.77 (m, 2 H, **H3b** y **11a**), 3.92 (s, 3 H, **CH₃O8**), 3.95 (s, 3 H, **CH₃O7**), 4.05 (dd, 1 H, J = 13.13, 2.35 Hz, **H3a**), 4.23 (d, 1 H, J = 12.02 Hz, **Cl₃CCH₂**), 5.25 (d, 1 H, J = 12.02 Hz, **Cl₃CCH₂**), 5.38 (p, 1 H, J = 4.10 Hz, **H2b**), 5.70 (dd, 1 H, J = 9.66, 3.79 Hz, **H11**), 6.81 (s, 1 H, **H9**), 7.27 (s, 1 H, **H6**); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.3 (**C=O**), 167.4 (**C5**), 154.4 (**OC=ONH**), 151.1 (**C8**), 148.8 (**C7**), 127.5 (**C9-10**), 124.7 (**C5-6**), 112.7 (**C9**), 110.7 (C6), 95.0 (**Cl₃C**), 87.6 (**C11**), 75.0 (**Cl₃CCH₂**), 71.4 (**C2**), 58.3 (**C11a**), 56.19, 56.13 (**CH₃O8** y **CH₃O7**), 51.1 (**C3**), 35.9 (**C1**), 21.0 (**C=OCH₃**); IR (película) 3421 (br OH), 3008, 2946, 1719 (C=O), 1623 (OC=ON), 1603 (NC=O), 1515, 1429, 1374, 1304, 1238, 1212, 1057, 870, 819, 758, 711, 644 cm⁻¹; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 511 ([M - H]⁺, 100), 512.5 ([M+H]⁺, 99).

(11S,11aS,2R)-7,8-Dimetoxi-2-oxiacetil-11-(tert-butildimetilsililoximetil)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona (**24**)

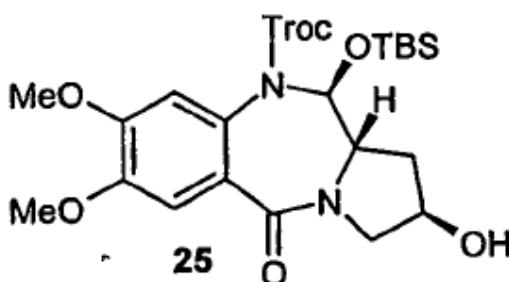
[0170]



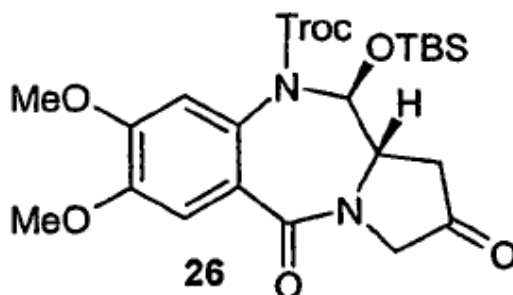
Se añadió TBDMSOTf (0,56 mL, 2,44 mmol; 1,5 Equiv.) a una solución agitada de **23** (834 mg, 1,63 mmol, 1,0 Equiv.) y 2,6-lutidina (0,38 mL, 3,26 mmol, 2,0 Equiv.) en DCM anhidro (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se diluyó con DCM (20 mL). La mezcla se lavó con una solución saturada de CuSO₄ (2 x 20 mL), NaHCO₃ saturado (30 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para producir **6** como cristal blanco (1,01 g, 99 %) : $[\alpha]_{18}^D = +52,7^\circ$ (c = 0,237, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.23 (s, 6 H, **Si(CH₃)₂**), 0.87 (s, 9 H, **C(CH₃)₃**), 2.03 (s, 3 H, **C=OCH₃**), 2.18 - 2.25 (m, 1 H, **H1b**), 2.30 - 2.40 (m, 1 H, **H1a**), 3.66 - 3.72 (m, 2 H, **H3b** y **11a**), 3.89 (s, 3 H, **CH₃O8**), 3.95 (s, 3 H, **CH₃O7**), 4.13 (d, 1 H, J = 13.40 Hz, **H3a**), 4.18 (d, 1 H, J = 12.04 Hz, **Cl₃CCH₂**), 5.23 (d, 1 H, J = 12.03 Hz, **Cl₃CCH₂**), 5.37 (p, 1 H, J = 2.62 Hz, **H2b**), 5.77 (d, 1 H, J = 8.95 Hz, **H11**), 6.74 (s, 1 H, **H9**), 7.28 (s, 1 H, **H6**); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.3 (**C=O**), 167.9 (**C5**), 153.5 (**OC=ONH**), 151.0 (**C8**), 148.9 (**C7**), 128.0 (**C9-10**), 125.4 (**C5-6**), 112.9 (**C9**), 110.6 (**C6**), 95.2 (**Cl₃C**), 88.2 (**C11**), 74.7 (**Cl₃CCH₂**), 71.7 (**C2**), 60.5 (**C11a**), 56.1 (**CH₃O7**), 56.9 (**CH₃O8**), 51.2 (**C3**), 36.2 (**C1**), 25.5 (**C(CH₃)₃**) 21.0 (**C=OCH₃**), 17.8 (**C_{quat}**), -4.3 y -5.3 (**Si(CH₃)₂**); IR (película) 3023, 2956, 1738 (C=O), 1718 (OC=ON), 1644 (NC=O), 1605, 1518, 1466, 1428, 1411, 1376, 1301, 1245, 1214, 1116, 1075, 1041, 1023, 842, 784, 756, 730, 712 cm⁻¹; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 627 ([M + H]⁺, 100).

(11S,11aS,2R)-7,8-Dimetoxi-2-hidroxi-11-(tert-butildimetilsililoximetil)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona (**25**)

[0171]



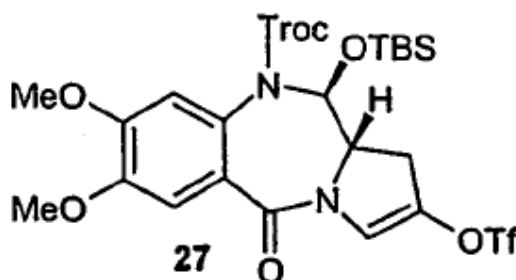
Se añadió una solución de K_2CO_3 (732 mg, 5,30 mmol; 1,0 Equiv.) en agua (15 mL) una solución agitada de **24** (3,32 g, 5,30 mmol, 1,0 Equiv.) en MeOH (15 mL) y THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y a continuación se eliminó el exceso de disolvente mediante evaporación rotatoria a presión reducida. El residuo acuoso restante se neutralizó hasta pH 7 con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (4 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía flash (EtOAc) para producir **25** como un cristal blanco (2,84 g, 92%); $[\alpha]_{22}^D = +58,3^\circ$ (c = 0,587, $CHCl_3$); 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.22 (s, 6 H, **Si(CH₃)₂**), 0.87 (s, 9 H, **C(CH₃)₃**), 2.06 - 2.11 (m, 1 H, **H1b**), 2.28 - 2.33 (m, 1 H, **H1a**), 3.60 (dd, 1 H, J = 4.31, 12.67 Hz, **H3b**), 3.71 (q, 1 H, J = 7.42, 15.67 Hz, **H11a**), 3.88 (s, 6 H, **CH₃O8** y **CH₃O7**), 4.01 (d, 1 H, J = 12.93 Hz, **H3a**), 4.17 (d, 1 H, J = 12.03 Hz, **Cl₃CCH₂**), 4.58 (br s, 1 H, **H2b**), 5.23 (d, 1 H, J = 12.03 Hz, **Cl₃CCH₂**), 5.54 (d, 1 H, J = 9.00 Hz, **H11**), 6.73 (s, 1 H, **H9**), 7.21 (s, 1 H, **H6**); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 168.4 (**C5**), 153.6 (**OC=ONH**), 151.9 (**C8**), 148.8 (**C7**), 128.0 (**C9-10**), 125.5 (**C5-6**), 112.8 (**C9**), 110.5 (**C6**), 95.2 (**Cl₃C**), 88.2 (**C11**), 74.7 (**Cl₃CCH₂**), 69.5 (**C2**), 60.8 (**C11a**), 56.0, 55.9 (**CH₃O8** y **CH₃O7**), 54.0 (**C3**), 38.8 (**C1**), 25.6 (**C(CH₃)₃**), 17.8 (**C_{quat}**), -4.2 y -5.2 (**Si(CH₃)₂**); IR (película) 3400 (br OH), 2932, 1731 (OC=ON), 1629 (NC=O), 1604, 1515, 1456, 1430, 1407, 1302, 1273, 1214, 1117, 1075, 987, 837, 754, 712, 638 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 585 ($[M + H]^+$, 100). (*11S,11aS*)-7,8-Dimetoxi-2-oxo-11-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona (**26**)



Se añadieron diacetato de diyodobenceno (2,44 g, 7,58 mmol, 1,78 Equiv.) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina nitroxilo (TEMPO) (133 mg, 0,85 mmol, 0,2 Equiv.) a una solución agitada de **25** (2,49 g, 4,26 mmol; 1,0 Equiv.) en DCM anhidro (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bisulfito sódico (2 x 25 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (40 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo 6:4) produjo **26** como un cristal blanco. (2,26 g, 91 %); $[\alpha]_{22}^D = +95,0^\circ$ (c = 0,795, $CHCl_3$); 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.22, 0.23 (dos s, 6 H, **Si(CH₃)₂**), 0.86 (s, 9 H, **C(CH₃)₃**), 2.56 (dd, 1 H, J = 3.12, 19.60, **H1b**), 2.96 (dd, 1 H, J = 10.29, 18.9, **H1a**), 3.90 (s, 3 H, **CH₃O8**), 3.95 - 3.99 (m, 5 H, **H3b**, **H11a** y **CH₃O7**), 4.21 (d, 1 H, J = 12.02 Hz, **Cl₃CCH₂**), 4.32 (d, 1 H, J = 20.93 Hz, **H3a**), 5.24 (d, 1 H, J = 12.03 Hz, **Cl₃CCH₂**), 5.83 (d, 1 H, J = 9.26 Hz, **H11**), 6.77 (s, 1 H, **H9**), 7.25 (s, 1 H, **H6**); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 207.8 (**C2**), 168.0 (**C5**), 153.7 (**OC=ONH**), 151.4 (**C8**), 149.2 (**C7**), 128.0 (**C9-10**), 124.5 (**C5-6**), 113.0 (**C9**), 110.4 (**C6**), 95.1 (**Cl₃C**), 87.4 (**C11**), 74.8 (**Cl₃CCH₂**), 58.9 (**C11a**), 56.2 (**CH₃O7**), 56.0 (**CH₃O8**), 52.8 (**C3**), 40.3 (**C1**), 25.5 (**C(CH₃)₃**), 17.8 (**C_{quat}**), -4.2 y -5.3 (**Si(CH₃)₂**); IR (película) 2934, 1763 (C=O), 1720 (OC=ON), 1649 (NC=O), 1604, 1515, 1402, 1274, 1217, 1120, 1075, 1002, 866, 834, 756, 712 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 615 ($[M + MeOH]^+$, 100).

(*11S,11aS*)-7,8-Dimetoxi-11-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-10-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-[[*(trifluorometil)sulfonil*]oxi]-1,2,3,10,11,11a-tetrahidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona (**27**)

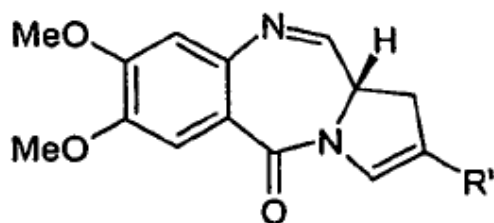
[0172]



Se añadieron piridina (1,71 mL; 21,17 mmol; 7 Equiv.) y anhídrido trifluorometanesulfónico (3,56 mL; 21,17 mmol; 7 Equiv) a una solución agitada de **27** (1,76 g, 3,02 mmol; 1 Equiv.) en CHCl₃ anhidro (50 mL) a 0-5 °C (baño de hielo). Se extrajo el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. En este punto, el análisis TLC reveló la persistencia del material de partida. Como resultado, se añadió un equivalente extra de piridina y Tf₂O (0,24 y 0,51 mL, respectivamente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional hasta que el consumo completo del material de partida se observó mediante TLC. La mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de CuSO₄, solución saturada de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/éter de petróleo 2:8) para producir **27** como un cristal amarillo claro (1,12 g, 52%) : $[\alpha]_{22}^D = +56,2^\circ$ (c = 0,587, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.25, 0.27 (dos s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.82 (dd, 1 H, J = 2.79, 16.66 Hz, H1b), 3.33 (ddd, 1 H, J = 1.96, 10.73, 16.59 Hz, H1a), 3.90 (s, 3 H, CH₃O8), 3.94 (s, 3 H, CH₃O7), 3.88 - 3.96 (m, 1 H, H11a), 4.20 (d, 1 H, J = 12.00 Hz, Cl₃CCH₂), 5.23 (d, 1 H, J = 12.00 Hz, Cl₃CCH₂), 5.93 (d, 1 H, J = 9.26 Hz, H11), 6.74 (s, 1H, H9), 7.17 (s, 1 H, H3), 7.23 (s, 1 H, H6); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 164.9 (C5), 153.6 (OC=ONH), 151.8 (C8), 149.3 (C7), 136.0 (C2), 127.9 (C9-10), 123.8 (C5-6), 121.0 (C3), 119.8 (CF₃), 113.2 (C9), 110.7 (C6), 95.1 (Cl₃C), 86.4 (C11), 74.9 (Cl₃CCH₂), 60.6 (C11a), 56.2 (CH₃O7), 56.0 (CH₃O8), 34.4 (C1), 25.5 (C(CH₃)₃), 17.8 (C_{quat}), -4.2 y -5.4 (Si(CH₃)₂); IR (película) 3008, 2930, 2858, 1725 (OC=ON), 1651 (NC=O), 1516, 1423, 1214, 1136, 1078, 897, 835, 783, 760, 713, 642 cm⁻¹; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 715 ([M + H]⁺, 100).

Ejemplo de referencia 4 - Síntesis paralela de PBD sustituidas en C2 (30a-al)

[0173]



30a-al

(i) Se vertió una solución de trietilamina (0,12 mL, 6 equiv.) en agua (0,2 mL) y etanol (1,0 mL) en una solución agitada de **27** (100 mg, 0,14 mmol, 1 Equiv.) en tolueno (1,0 mL) en un vial de proceso Emrys™. A la solución se añadió el ácido borónico apropiado (1,07 equiv.) y poliestireno trifenilfosfina paladio (0) PS-PPh₃Pd (15 mg, 0,0014 mmol, 0,01 Equiv). El vial se selló con un septum Reseal™, y a continuación la suspensión se irradió a 100°C durante 20 minutos bajo radiación de microondas utilizando una Estación de Microondas Optimizadora Emrys™ cuando la TLC mostró la ausencia del material de partida. Se añadió N,N-dietanolaminometil poliestireno PS-DEAM (87,5 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.[13 equiv. en exceso de ácido borónico]) a la reacción, y la suspensión se irradió a 100°C durante 10 minutos bajo radiación de microondas (como antes). Se añadió agua (3 mL) a la reacción y la suspensión se agitó durante 1 minutos. A continuación, la mezcla se transfirió a un cartucho separador de fases (PS) ajustado con una frita selectivamente permeable preconditionada con CH₂Cl₂ (3 mL) y acoplada a un cartucho de Na₂SO₄. La extracción con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), seguido de la concentración al vacío produjo un aceite que se redisolvió en THF (1,5 mL) y acetato de amonio 1N (1,5 mL).

(ii) A la mezcla resultante de la etapa previa se añadió Cd/Pb al 10% (140 mg, 1,12 mmol, 8,0 Equiv.) a la vez que se agitaba vigorosamente y la reacción se mantuvo durante 1 hora a temperatura ambiente cuando la TLC mostró la ausencia del material de partida. La mezcla se vertió en un cartucho de PS idéntico preconditionado con CH₂Cl₂ (3 mL) y se acopló a un cartucho de Na₂SO₄. La extracción con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) seguido de la concentración al vacío produjo un aceite que se sometió a cromatografía flash (EtOAc:Hexano 1:1) produjo los compuestos deseados, que se indican a continuación.

Compuesto	R''	Rendimiento (%)†	$[\alpha]_D^{25}$
30a	Fenilo	62	+1012°
30b	4-metilfenilo	39	+916°
30c	2-metilfenilo	38	+802°
30d	4-etilfenilo	45	+985°
30e	2,6-dimetilfenilo	35	+549°
30f	4-metoxifenilo	99‡	+976°
30g	3-metoxifenilo	---	+825°
30h	4-tert-butilfenilo	35	+781°

30i	4-fluorofenilo	41	+978°
30j	4-clorofenilo	67	+796°
30k	4-bifenilo	44	+792°
30l	4-fenoxifenilo	47	+823°
30m	2-naftilo	47	+720°
30n	3,4-metilenodioxifenilo	46	+837°
30o	trans-2-(4-metilfenil)vinilo	58	+990°
30p	2-tiofenilo	59	+974°
30q	trans-propenilo	78‡	+989°
30r	4-dimetilaminofenilo	44	+858°
30s	4-metiltiofenilo	18	+979°
30t	4-vinilfenilo	36	+796°
30u	3,4-diclorofenilo	41	+641°
30v	4-trifluorometilfenilo	28	+785°
30w	4-isopropilfenilo	44	+985°
30x	4-cianofenilo	42	+1000°
30y	3-piridinilo	14	+1200°
30z	4-piridinilo	27	+859°
30aa	4-formilfenilo	42	+928°
30ab	4-carboxilfenilo	43	---
30ac	2,6-dimetoxifenilo	18,5	---
30ad	4-acetanilida	26,3	---
30ae	4-aminofenilo	21,3	---
30af	1-naftilo	32	---
30ag	5-indol	34	---
30ah	3-aminofenilo	41	---
30ai	2,6-difluorofenilo	14	---
30aj	1-pirenilo	39	---
30ak	4-hidroxifenilo	14	---
30al	trans-hexenilo	---	---

† Rendimiento global, incluyendo el acoplamiento de Suzuki seguido de la formación de imina. ‡ rendimiento calculado solo a partir de la etapa final de desprotección de Troc. *Intervalo de concentración: 0,047-0,89 g/100 mL; Temperatura: 20-29°C. Todas las muestras se disolvieron en cloroformo de grado HPLC estabilizadas con amileno, adquirido de Fisher Chemicals, Lehielostershire, Reino Unido.

Ejemplo 5: Determinación de la citotoxicidad *In Vitro*

5 [0174] Se mantuvieron células de leucemia miloide crónica humana K562 en medio RPMI 1640 suplementado con suero de ternera fetal al 10% y glutamina 2 mM a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5% y se incubaron con una dosis específica de fármaco durante 1 hora ó 96 horas a 37°C en la oscuridad. La incubación se terminó mediante centrifugación (5 min, 300 g) y las células se lavaron una vez con un medio libre de fármaco. Después del tratamiento de fármaco adecuado, las células se transfirieron a placas de microtitulación de 96 pocillos (10⁴ células por pocillo, 8 pocillos por muestra). Las placas se mantuvieron entonces en la oscuridad a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5%. El análisis se basa en la capacidad de las células viables de reducir una sal de tetrazolinio soluble amarilla, bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT, Aldrich-Sigma), a un precipitado de formazán violeta insoluble. Después de la incubación de las placas durante 4 días (para permitir el control de las células para incrementar en número en aproximadamente 10 veces), se añadieron 20 µl de solución de MTT (5 mg/mL en solución salina tamponada con fosfato) a cada pocillo y las placas se incubaron posteriormente durante 5 horas. A continuación, las placas se centrifugaron durante 5 minutos a 300 g y el volumen del medio se pipeteó del residuo celular dejando 10-20 µl por pocillo. Se añadió DMSO (200 µL) a cada pocillo y las muestras se agitaron para asegurar la mezcla completa. A continuación, se leyó la densidad óptica a una longitud de onda de 550 nm en un lector de placas de ELISA Titertek Multiscan y se construyó una curva de dosis-respuesta. Para cada curva, se leyó un valor IC₅₀ como la dosis requerida para reducir la densidad óptica final hasta un 50% del valor de control.

Resultados

25 [0175] Los siguientes compuestos mostraron una IC₅₀ inferior a 1 µM después de un periodo de incubación de 96 horas: 30a, 30b, 30c, 30d, 30f, 30g, 30h, 30i, 30j, 30k, 30l, 30m, 30n, 30o, 30p, 30q, 30r, 30s, 30t, 30u, 30v, 30w, 30x, 30y, 30z, 30aa, 30ac, 30ad, 30ae, 30af, 30ag, 30ah, 30ai, 30aj, 30al.

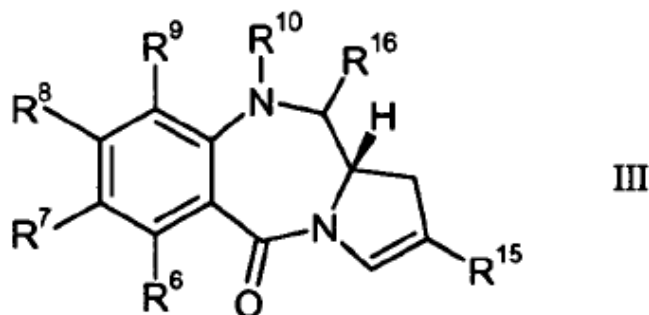
30 [0176] Los siguientes compuestos mostraron una IC₅₀ inferior a 10 nM después de un periodo de incubación de 96 horas: 30a, 30b, 30c, 30g, 30i, 30n, 30p, 30q, 30ai.

ES 2 398 975 T3

Compuesto	IC ₅₀ ^b (μM)
ZC-204	3,80 ± 0,44
ZC-207*	0,0053±0,0049
ZC-209	<0,01
ZC-211	<0,01
^b 1 hora de incubación *ZC-207 es un compuesto que se encuentra dentro del alcance de la reivindicación del presente compuesto. Todos los otros compuestos son ejemplos de referencia para ayudar a entender la presente invención.	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula III:



y sales y solvatos del mismo, en la que:

R^6 y R^9 se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C_{1-12} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos;

siendo el compuesto un dímero, teniendo cada monómero la fórmula (III), en la que los grupos R^8 de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula $-X-R''-X-$ que une los monómeros, en la que R'' es un grupo alquileo C_{3-12} , cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, y cada X se selecciona independientemente entre O, S, o NH, y R^7 se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno,

R^{10} y R^{16} forman juntos un doble enlace entre N10 y C11, o bien, R^{10} es H y R^{16} es OH; y R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el puente dímero tiene la fórmula $-O-(CH_2)_n-O-$ que une los monómeros, en la que n es de 3 a 12.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que n es de 3 a 7.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que $n = 3$.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^9 es H.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^6 se selecciona entre H, OH, OR, SH, NH_2 , nitro y halógeno.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^6 es H.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^7 se selecciona entre H, OH, OR, SH, NH_2 , NHR, NRR' y halógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R^7 es OR.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^7 es OMe.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R, OH, OR, NH_2 , NHR, NRR', CN, $C(=O)H$, $C(=O)OH$ y halógeno.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} sustituido por OR.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} sustituido por OMe.

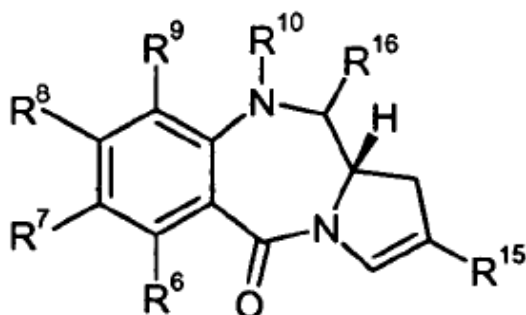
14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es H, R^7 es OMe, X es O, R'' es $(CH_2)_3$, R^9 es H, R^{10} y R^{16} juntos forman un doble enlace entre N10 y C11 y R^{15} es parametoxifenilo.

15. Compuesto de fórmula III

5

10

15



III

20

25

30

R^6 y R^9 se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C_{1-12} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos;

siendo el compuesto un dímero, teniendo cada monómero la fórmula (III), en la que los grupos R^8 de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula $-X-R''-X-$ que une los monómeros, en la que R'' es un grupo alquileo C_{3-12} , cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, y cada X se selecciona independientemente entre O, S, o NH; y R^7 se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno,

R^{10} es un grupo protector de nitrógeno de base carbamato;

R^{16} es $-O-R^{11}$;

R^{11} es un grupo protector de oxígeno o H; y

R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

35

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R^{10} es Troc.

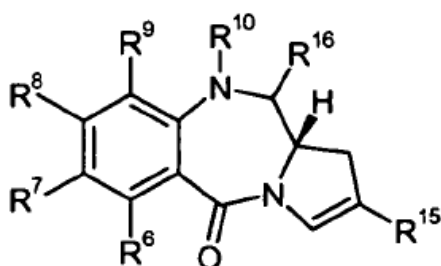
17. Compuesto según la reivindicación 15 ó 16, en el que R^{11} es un grupo protector de oxígeno de sililo o THP.

40

18. Método de síntesis de un compuesto de fórmula III:

45

50

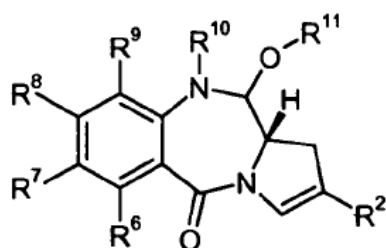


III

55

que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I:

60



I

65

con un compuesto de fórmula $z-R^{15}$ en una reacción de acoplamiento, en la que:

R^6 y R^9 se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C_{1-12} , heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos;

- R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', nitro, Me_3Sn y halógeno, o siendo el compuesto un dímero, teniendo cada monómero la fórmula (III), en la que los grupos R^7 o los grupos R^8 de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula $-X-R''-X-$ que une los monómeros, en la que R'' es un grupo alquileo C_{3-12} , cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, y cada X se selecciona independientemente entre O, S, o NH;
- R^{10} es un grupo protector de nitrógeno de base carbamato;
- R^2 es un grupo saliente lábil;
- R^{16} es $O-R^{11}$, en la que R^{11} es un grupo protector de oxígeno, o OH, o R^{10} y R^{16} juntos forman un doble enlace entre N10 y C11;
- $z-R^{15}$ es cualquier reactivo adecuado para la reacción de acoplamiento; y
- R^{15} es un grupo arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.
19. Método según la reivindicación 18, en el que la reacción de acoplamiento es una etapa de acoplamiento catalizada con paladio.
20. Método según la reivindicación 19, en el que el catalizador de paladio es $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OCOCH_3)_2$, $PdCl_2$ o $Pd(dba)_3$.
21. Método según la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que la reacción de acoplamiento se realiza bajo condiciones de microondas.
22. Método según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que el catalizador de paladio está soportado por un sólido.
23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para utilizar en un método de terapia.
24. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.