

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 379**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 07808517 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2173739**

54 Título: **Análogos de CC-1065 sustituidos y sus conjugados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2013

73 Titular/es:

**SYNTARGA B.V. (100.0%)
TOERNOOIVELD 1
6525 ED NIJMEGEN, NL**

72 Inventor/es:

**BEUSKER, PATRICK HENRY;
SPIJKER, HENRI JOHANNES;
JOOSTEN, JOHANNES ALBERTUS
FREDERIKUS;
HUIJBREGTS, TIJL y
DE GROOT, FRANCISCUS MARINUS HENDRIKUS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 433 379 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

Análogos de CC-1065 sustituidos y sus conjugados

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos agentes que son análogos del agente alquilante de ADN CC-1065 y a sus conjugados. Además, la presente invención se refiere a intermedios para la preparación de dichos agentes y sus conjugados. Los conjugados están diseñados para liberar su (múltiple) carga tras una o más etapas de activación y/o a una velocidad y periodo de tiempo controlados por el conjugado con el fin de liberar de forma selectiva y/o liberar de forma controlable uno o más de dichos agentes alquilantes de ADN. Los agentes, conjugados e intermedios se pueden usar para tratar una enfermedad que se caracteriza por una proliferación (celular) no deseada. Como ejemplo, los agentes y los conjugados de la presente invención se pueden usar para tratar un tumor.

15 **Antecedentes de la invención**

Las duocarmicinas, aisladas por primera vez de un caldo de cultivo de especies de *Streptomyces*, son miembros de una familia de antibióticos antitumorales que también incluye a CC-1065. Estos extremadamente potentes agentes derivan supuestamente su actividad biológica de una capacidad para alquilar de forma selectiva de secuencia el ADN en el N3 de la adenina en la ranura menor, que inicia una cascada de acontecimientos que termina en un mecanismo de muerte celular apoptótica.

Aunque CC-1065 ha mostrado una citotoxicidad muy potente, no se pudo usar en la clínica por la grave hepatotoxicidad retardada.² Esta observación condujo al desarrollo de análogos sintéticos de CC-1065 (véanse derivados de CC-1065 en, por ejemplo, Aristoff et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 6234; Boger et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 2207; Boger et al., Chem. Rev. 1997, 97, 787; Milbank et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 649; Atwell et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 3400; Wang et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 1541; Boger et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2021; Parrish et al., Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 3815; Daniell et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 177; Tichenor et al., J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 15683; Purnell et al., Bioorg. Med. Chem. 2006, 16, 5677; Bando y Sugiyama, Acc. Chem. Res. 2006, 39, 935; los documentos EP0154445; WO 88/04659; WO 90/02746; WO 97/12862; WO 97/32850; WO 97/45411; WO 98/52925; WO 99/19298; WO 01/83482; WO 02/067937; WO 02/067930; WO 02/068412; WO 03/022806; WO 2004/101767; WO 2006/043839; y WO 2007/051081), que generalmente mostraron una citotoxicidad similar pero menor hepatotoxicidad. No obstante, estos derivados carecen de suficiente selectividad por células tumorales porque la selectividad de estos agentes, y de los agentes citotóxicos en general, se basa en gran parte en la diferencia en la velocidad de proliferación de las células tumorales y las células normales y, por tanto, pueden afectar a las células sanas que muestran una velocidad de proliferación relativamente alta. Normalmente esto conduce a efectos secundarios graves. Las concentraciones de fármacos que erradicarían por completo el tumor no se pueden alcanzar por los efectos secundarios limitantes de la dosis, tales como toxicidad en el tracto gastrointestinal y en la médula ósea. Además, los tumores pueden desarrollar resistencia contra los agentes anticancerosos tras un tratamiento prolongado. En el moderno desarrollo de fármacos, uno de los principales objetivos se puede considerar dirigir los fármacos citotóxicos al sitio del tumor.

Un enfoque prometedor para obtener selectividad por las células tumorales o tejidos tumorales es explotar la existencia de antígenos asociados a tumores, receptores y otros restos receptores que pueden servir como diana. Dicha diana puede regularse por aumento o, en cierta medida, estar presente específicamente en el tejido tumoral o en tejido estrechamente asociado, tal como tejido neovascular, con respecto a otros tejidos con el fin de alcanzar un objetivo eficiente. Se han identificado y validado muchas dianas y se han desarrollado varios procedimientos para identificar y validar las dianas³. Acoplado un ligando, por ejemplo un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para dicho antígeno, receptor u otro resto receptor asociados a tumor, a un agente terapéutico, este agente se puede dirigir de forma selectiva al tejido tumoral.

Otro enfoque prometedor para obtener selectividad por las células tumorales o tejidos tumorales es explotar la existencia de enzimas asociadas a tumores. Una enzima que se localiza principalmente en el lugar tumoral puede convertir un profármaco inactivo farmacológicamente que consiste en un sustrato enzimático unido directa o indirectamente al fármaco tóxico, al fármaco correspondiente en las proximidades o dentro del tumor. A través de este concepto se puede generar una concentración elevada de agente anticanceroso tóxico en el lugar del tumor. Si la dosis es suficientemente alta puede matar a todas las células tumorales, lo que puede disminuir el desarrollo de células tumorales resistentes al fármaco.

Las enzimas también pueden ser transportadas a las proximidades o dentro de las células diana o del tejido diana mediante, por ejemplo, tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a anticuerpos (ADEPT)⁴, tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a polímeros (PDEPT) o tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a macromoléculas (MDEPT)⁵, tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a virus (VDEPT)⁶, o tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a genes (GDEPT)⁷. Con, por ejemplo, ADEPT, un fármaco no tóxico se convierte selectivamente en un compuesto citotóxico en la superficie de las células diana mediante un conjugado anticuerpo-enzima que se ha predirigido a la superficie de dichas células.

Otro enfoque prometedor más para obtener selectividad por las células tumorales o tejidos tumorales es explotar el efecto potenciado de la permeabilidad y la retención (EPR). A través de este efecto PER, las macromoléculas acumulan de forma pasiva en los tumores sólidos como consecuencia de la patología desorganizada de la vasculatura tumoral angiogénica con su endotelio discontinuo, que conduce a la hiperpermeabilidad a macromoléculas grandes y la falta de drenaje linfático tumoral eficaz.⁸ Acoplado un agente terapéutico directa o indirectamente a una macromolécula, dicho agente puede ser dirigido de forma selectiva al tejido tumoral.

Además de una direccionalidad eficiente, otros criterios importantes para una aplicación con éxito de conjugados dirigidos de agentes citotóxicos en tratamiento tumoral son que el uno o más agentes se liberan de forma eficiente del conjugado en el lugar del tumor y que el conjugado no es citotóxico o únicamente débilmente citotóxico, mientras que el propio agente citotóxico exhibe una citotoxicidad altamente potente. Idealmente, esto conduce a la generación de moléculas citotóxicas solo en el lugar del tumor, lo que tiene como resultado un índice terapéutico considerablemente incrementado con respecto al agente citotóxico no dirigido. Otro importante criterio para un conjugado dirigido con éxito es que el conjugado debe tener propiedades farmacológicas adecuadas, tales como suficiente estabilidad en la circulación, baja tendencia de agregación y buena solubilidad en agua.

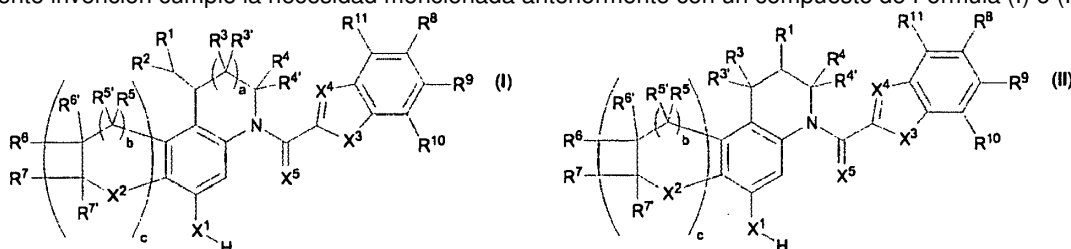
Se han descrito varios conjugados y derivados CC-1065 (véanse los conjugados de derivados de CC-1065, POR EJEMPLO Suzawa et al., Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 2175; Jeffrey et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1344; Wang et al., Bioorg. Med Chem. 2006, 14, 7854; Tietze et al., Chem. Cur. J. 2007, 13, 4396; los documentos WO 91/16324, WO 94/04535, WO 95/31971, US 5,475,092, US 5,585,499, US 5,646,298, WO 97/07097, WO 97/44000, US 5,739,350, WO 98/11101, WO 98/25898, US 5,843,937, US 5,846,545, WO 02/059122, WO 02/30894, WO 03/086318, WO 2005/103040, WO 2005/112919, WO 2006/002895, WO 2006/110476, WO 2007/038658 y WO 2007/059404). En estos conjugados, una o más propiedades favorables comentadas anteriormente no son óptimas. Como ejemplo ilustrativo, se han descrito conjugados de glucósidos de análogos de seco CC-1065 que se pueden activar en el lugar de la lesión mediante un abordaje ADEPT.⁹ La diferencia en citotoxicidad entre los conjugados y los correspondientes fármacos, expresados como el cociente de citotoxicidad, $CI_{50, \text{conjugado}}/CI_{50, \text{fármaco parental}}$, fue relativamente bajo y los propios análogos de seco CC-1065 no mostraron una citotoxicidad extremadamente potente. Se realizaron mejoras en el cociente de citotoxicidad a través del desarrollo de los conjugados de glicósidos de derivados de seco CC-1065 con un grupo saliente secundario.¹⁰ Aunque estos conjugados demostraron un elevado cociente de citotoxicidad, sus propiedades farmacéuticas no fueron óptimas. Por ejemplo, generalmente mostraban mala hidrosolubilidad, que es una consecuencia de la naturaleza lipófila inherente de la clase CC-1065 de compuestos.

Tietze et al., Eur. J. Org. Chem. 2002, 1634-1645 se refiere a la síntesis y evaluación biológica de nuevos análogos y profármacos del antibiótico citotóxico CC-1065 para un tratamiento selectivo para el cáncer. El documento WO 01183448 se refiere a nuevos profármacos de 6-hidroxi-1H-indoles, 5-hidroxi-1,2-dihidro-3H-pirrol[3,2-e]indoles y 5-hidroxi-1,2-dihidro-3H-benzo[e]indol así como a derivados de 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[f]guinolina para usar en un tratamiento selectivo para el cáncer El documento no publicado WO 2007 108g 14g se refiere a análogos insolubles de cc-1065 y sus conjugados.

De acuerdo con esto, todavía existe una clara necesidad en la técnica de conjugados de derivados de CC-1065 que muestran cocientes de citotoxicidad elevados, contienen derivados de CC-1065 que tienen una potente citotoxicidad y favorables propiedades farmacológicas y liberan los derivados de CC-1065 con eficacia.

Sumario de la invención

La presente invención cumple la necesidad mencionada anteriormente con un compuesto de Fórmula (I) o (II):



o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1;

R^2 se selecciona de H, N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^b , SR^b , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)OR^a$, $S(O)_2OR^a$, $OS(O)R^a$, $OS(O)_2R^a$, $OS(O)OR^a$, $OS(O)_2OR^a$, OR^b , $N(R^b)R^c$, $+N(R^b)(R^c)R^d$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $OP(O)(OR^a)(OR^a)$, $SiR^aR^aR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)R^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)R^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)OR^a$, y $N(R^a)C(O)N(R^a)R^a$, en la que R^a , R^b , and R^c se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituidos y R^b , R^c y R^d se seleccionan de forma independiente de alquilo C_{1-3} y heteroalquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituidos;

R^3 , R^3' , R^4 y R^4' se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, en la que dos o más de R^2 , R^3 , R^3' , R^4 y R^4' están unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos

y/o heterociclos opcionalmente sustituidos y/o $R^3 + R^3$ y/o $R^4 + R^4$ son de forma independiente =O, =S, =NOR¹⁸, o =NR¹⁸, estando R¹⁸ seleccionado de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido.

X² se selecciona de O, C(R¹⁴)(R¹⁴), y NR¹⁴, en la que R¹⁴ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y en la que R¹⁴ está ausente o se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ y R⁵ se seleccionan de forma independiente de OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)Rⁱ, +N(R^e)(Rⁱ)R^g, P(O)(OR^e)(ORⁱ), OP(O)(OR^e)(ORⁱ), SiR^eRⁱR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)Rⁱ, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)Rⁱ, N(R^e)C(O)Rⁱ, N(R^e)C(O)ORⁱ, y N(R^e)C(O)N(Rⁱ)R^g, en la que R^e, Rⁱ, and R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₆₋₁₂, arilo, C₆₋₁₂ o heteroarilo C₁₋₁₂, estando dos o más de R^e, Rⁱ, y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

y/o R⁵ + R⁵, y/o R⁶ + R⁶, y/o R⁷ + R⁷ son de forma independiente =O, =S, =NOR¹², o =NR¹², estando R¹² seleccionado de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido,

y/o R⁵ + R⁶, y/o R⁶ + R⁷, y/o R⁷ + R¹⁴ están ausentes, lo que significa que hay un doble enlace presente entre los átomos portadores de R⁵ y R⁶, y/o R⁶ y R⁷, y/o R⁷ y R¹⁴, respectivamente, estando dos o más de R⁵, R⁵, R⁶, R⁶, R⁷, R⁷, R¹⁴, y R¹⁴ opcionalmente unidos por uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

X¹ se selecciona de O, S, y NR¹³, en la que R¹³ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

X³ se selecciona de O, S, y NR¹⁵, en la que R¹⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

o -X³- representa -X^{3a} y X^{3b}- en la que X^{3a}, está conectado al carbono al que está unido X⁴ y X^{3b}, está conectado al anillo fenilo en posición orto con R¹⁰, en la que X^{3a} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, y X^{3b} se selecciona del mismo conjunto de sustituyentes que R⁸;

X⁴ se selecciona de N y CR¹⁶, en la que R¹⁶ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

X⁵ se selecciona de O, S, y NR¹⁷, en la que R¹⁷ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

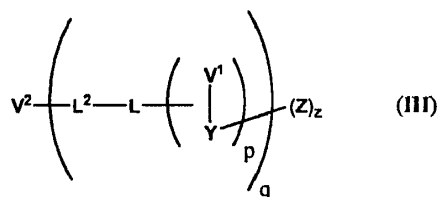
R⁸, R⁹, R¹⁰, and R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^h, SR^h, S(O)R^h, S(O)₂R^h, S(O)OR^h, S(O)₂OR^h, OS(O)R^h, OS(O)₂R^h, OS(O)OR^h, OS(O)₂OR^h, OR^h, NHR^h, N(R^h)Rⁱ, +N(R^h)(Rⁱ)R^j, P(O)(OR^h)(ORⁱ), OP(O)(OR^h)(ORⁱ), SiR^hRⁱR^j, C(O)R^h, C(O)OR^h, C(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)R^h, OC(O)OR^h, OC(O)N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, N(R^h)C(O)ORⁱ, N(R^h)C(O)N(Rⁱ)R^j, y un grupo hidrosoluble como se define en la reivindicación 1, en la que R^h, Rⁱ, y R^j se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siendo uno o más de los sustituyentes opcionales en R^h, Rⁱ, y/o R^j un grupo hidrosoluble y estando dos o más de R^h, Rⁱ, and R^j opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y X^{3b} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

a se selecciona de 0 y 1;

b y c son 1; con la condición como se define en la reivindicación 1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un conjugado de un compuesto de fórmula (I) o (II).

En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III):



o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que

V² está ausente o es un resto dirigido como se define en la reivindicación 8;

cada L² está ausente de forma independiente o es un grupo de unión que une V² a L;

Cada L está ausente de forma independiente o es un grupo de unión que une L² a uno o más V¹ y/o Y;

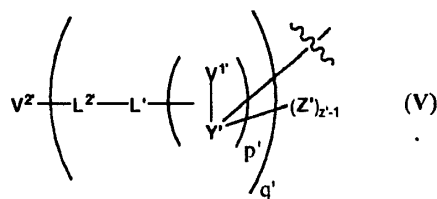
cada V¹ está ausente de forma independiente o es un resto que contiene un sustrato de una enzima;

Cada Y está ausente de forma independiente o es un sistema espaciador de autoeliminación unido a V¹, opcionalmente L, y uno o más Z y se selecciona como se ha definido en la reivindicación 8;

cada p y q son números que representen un grado de ramificación y son cada uno de forma independiente un número entero positivo.

z es un número entero positivo igual o superior al número total de sitios de unión para Z;

cada Z es de forma independiente un compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento en la que el uno o más de X¹, R⁶, R⁷, R^R, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ puede, opcionalmente además, estar sustituido por un sustituyente de fórmula (V):

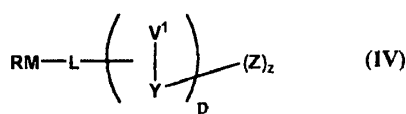


en la que cada V^z , L^z , L' , V^1 , Y^1 , Y , Z' , p' , q' y z' tiene el mismo significado que se ha definido para V^2 , L^2 , L , V^1 , Y , Z , p , q y z , respectivamente, estando uno o más sustituyentes de fórmula (V) conectados de forma independiente a uno o más de X^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} mediante Y' ,

estando cada Z conectado de forma independiente a Y a través de X^1 o un átomo en R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} .

Cabe destacar que z no representa un grado de polimerización; por tanto z no indica que una serie de restos Z estén conectados entre sí.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV):



o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que

RM es un resto reactivo que es como se ha definido en la reivindicación 16 y L , V^1 , Y , Z , p y z son como se ha definido anteriormente, a excepción de que L ahora une el RM a uno o más de V^1 y/o Y , y el uno o más restos V^2 - L^2 presentes opcionalmente en Z como se ha definido anteriormente en el presente documento, pueden opcionalmente e independientemente sustituirse por RM' , que es un resto reactivo seleccionado de forma independiente del mismo grupo que RM , y en el que si hay más de un resto reactivo en (IV), algunos o todos los restos reactivos son iguales o diferentes. Estos conjugados adaptador-agente de fórmula (IV) pueden o no considerarse intermedios para los compuestos de fórmula (III).

Además, la presente invención se refiere a análogos que contienen anillo ciclopropilo de compuestos de fórmulas (I) and (II), que se forman mediante la reorganización y la eliminación concomitante de $H-R^1$ de los correspondientes seco compuestos de fórmulas (I) y (II) (Figura 1). Se cree que dichos análogos que contienen anillo de ciclopropilo son la especie activa, supuestamente formada a partir de compuestos de fórmulas (I) y (II) in vivo mediante dicha reorganización.

La presente invención se refiere a compuestos enantioméricamente puros y/o diaestereoméricamente puros de las fórmulas (I) - (IV) así como a mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros de los compuestos de fórmulas (I) - (IV).

Se encontró que los compuestos de fórmulas (I) y (II) exhibían una elevada citotoxicidad *in vitro*. Esto hace que estos compuestos sean adecuados para aplicar con fines de liberación de fármacos, incluyendo aplicaciones para dirigir un fármaco y la liberación controlada usando compuestos de fórmulas (III) y/o (IV).

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra la reorganización de un compuesto seco en un compuesto que contiene ciclopropilo.

La Figura 2 ilustra la preparación del agente 4 a partir del compuesto 1.

La Figura 3 representa la síntesis del agente 7 a partir del compuesto 5.

La Figura 4 muestra la preparación del agente 9 a partir del compuesto 5.

La Figura 5 ilustra la síntesis del agente 11 a partir del compuesto 10.

La Figura 6 representa la preparación del agente 12 a partir del compuesto 10.

La Figura 7 proporciona algunas estructuras ilustrativas de conjugados adaptador-agente.

Descripción de la invención

La siguiente descripción detallada se proporciona de modo que la invención pueda entenderse de manera más completa.

Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen generalmente el mismo significado que un experto en la técnica entiende habitualmente.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, hace referencia a una molécula de inmunoglobulina de longitud completa, una porción inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina de longitud

completa o un derivado de una molécula de inmunoglobulina de longitud completa o una porción de la misma, es decir una molécula que contiene un sitio de unión a antígeno que se une inmuno-específicamente a un antígeno de una diana de interés o parte de la misma, incluyendo dichas dianas, entre otras, células tumorales. La inmunoglobulina para ser de cualquier tipo (p. ej., IgG, IgE, IgM, IgD, IgA o IgY), clase (p. ej., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 o IgA2) o subclase de molécula de inmunoglobulina. La inmunoglobulina puede derivar de cualquier especie, por ejemplo ser humano, roedor (p. ej., de ratón, de rata o de hámster), de burro, de oveja, de conejo, de cabra, de cobaya, de camélido, de caballo, de vaca o de pollo, pero, preferentemente, es de origen humano, murino o de conejo. Los anticuerpos útiles en la invención incluyen, entre otros, anticuerpos monoclonales, policlonales biespecíficos, humanos, humanizados o quiméricos, anticuerpos monocatenarios, fragmentos Fv, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos F(ab')₂, fragmentos producidos por una biblioteca de expresión de Fab, anticuerpos anti-idiotípicos, CDR y fragmentos de unión a epítipo de cualquiera de los anteriores que se unen inmuno-específicamente a un antígeno de interés.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo que puede sustituirse por otro grupo en una reacción de sustitución nucleofílica. Dichos grupos salientes son bien conocidos en la técnica y los ejemplos incluyen, entre otros, un haluro (fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro), un sulfonato (p. ej., un alcanosulfonato C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tal como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, y un alquilbencenosulfonato C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido, tal como p-toluenosulfonato), succinimida-N-óxido, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato y un alcoxicarboxilato. Para las sustituciones en el carbono saturado, los haluros y los sulfonatos son los grupos salientes preferidos.

La expresión "grupo hidrosoluble" hace referencia a un grupo funcional que está bien solvatado en ambientes acuosos y que imparte mejor hidrosolubilidad al compuesto al que está unido. Ejemplos de grupos hidrosolubles incluyen, entre otros, polialcoholes, sacáridos de cadena lineal o cíclicos, aminas y poliaminas primarias, secundarias, terciarias o cuaternarias, grupos sulfato, grupos carboxilato, grupos fosfato, grupos fosfonato, grupos ascorbato, glicoles, incluyendo polietilenglicoles, y poliéteres.

El término "sustituido", cuando se usa como adjetivo de "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" y similares, indica que dicho grupo "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" contiene uno o más sustituyentes (que no son hidrógeno). Ejemplos de sustituyentes incluyen, entre otros OH, =O, =S, =NR^k, =N-OR^k, SH, NH₂, NO₂, NO, N₃, CF₃, CN, OCN, SCN, NCO, NCS, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^k, SR^k, S(O)R^k, S(O)OR^k, S(O)₂R^k, S(O)₂OR^k, OS(O)R^k, OS(O)OR^k, OS(O)₂R^k, OS(O)₂OR^k, OP(O)(OR^k)(OR^l), P(O)(OR^k)(OR^l), OR^k, NHR^k, N(R^k)R^l, N(R^k)(R^l)R^m, Si(R^k)(R^l)(R^m), C(O)R^k, C(O)OR^k, C(O)N(R^k)R^l, OC(O)R^k, OC(O)OR^k, OC(O)N(R^k)R^l, N(R^k)C(O)R^l, N(R^k)C(O)OR^l, N(R^k)C(O)N(R^l)R^m, y los derivados típicos de estos sustituyentes, o una forma protonada o desprotonada de cualquier de estos sustituyentes, en los que R^k, R^l, y R^m se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituido, o una combinación de los mismos, estando dos o más de R^k, R^l y R^m opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

El término "arilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático carbocíclico que comprende 6-24 átomos de carbono, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados. Ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo y antraceno.

El término "heteroarilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático carbocíclico que comprende 1-24 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio y fósforo, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, pirrolilo, triazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazol, indazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo y quinolinilo. En una realización, un grupo heteroarilo comprende de 1 a 4 heteroátomos. Cabe destacar que "grupo heteroarilo C₁" indica que solo hay un carbono presente en el sistema de anillo del grupo heteroaromático. Un ejemplo de dicho grupo heteroaromático es un grupo de tetrazolilo.

El término "alquilo" como se usa en este documento se refiere a un sustituyente hidrocarbilo ramificado, saturado o insaturado. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, butilo, ventilo, hexilo, octilo, decilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y 1-butinilo.

El término "heteroalquilo" como se usa en este documento se refiere a un sustituyente hidrocarbilo ramificado, saturado o insaturado en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo. Ejemplos incluyen, entre otros, metiloximetilo, etiloximetilo, metiloxietilo, etiloxietilo, metilamonometilo, dimetilaminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, metiltiometilo, etiltiometilo, etiltioetilo y metiltioetilo.

El término "cicloalquilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico no aromático saturado o insaturado que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados. Ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo,

1,3-ciclohexadienilo, decalinilo y 1,4-ciclohexadienilo.

El término "heterocicloalquilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico no aromático saturado o insaturado que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados, en el que al menos un carbono en uno de los anillos está sustituido por un heteroátomo. Ejemplos incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo y morfolinilo. Cabe destacar que "grupo heterocicloalquilo C₁" indica que solo hay un carbono presente en el sistema de anillo del heterocicloalcano. Un ejemplo de dicho grupo es un grupo dioxiranilo.

El número de átomos de carbono que un "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" y similares, puede contener se indica mediante una designación que acompaña a dichos términos (es decir, alquilo C₁₋₁₀ significa que dicho alquilo puede contener de uno a diez carbonos).

El término "carbociclo" en el presente documento se refiere a un resto cicloalcanos o areno saturado o insaturado, en el que los términos "cicloalcanos" y "areno" se definen como restos parentales de los sustituyentes "cicloalquilo" y "arilo", respectivamente, como se define en el presente documento anteriormente.

El término "heterociclo" en el presente documento se refiere a un resto heterocicloalcano o heteroareno saturado o insaturado, en el que los términos "heterocicloalcano" y "heteroareno" se definen como restos parentales de los sustituyentes "heterocicloalquilo" y "heteroarilo", respectivamente, como se define en el presente documento anteriormente.

La extensión "-ileno", frente a "-ilo" en, por ejemplo, "alquileno" frente a "alquilo", indica que dicho, por ejemplo, "alquileno" es un resto divalente conectado a uno o dos de otros restos mediante un doble enlace o dos enlaces sencillos covalentes, respectivamente, frente a ser un grupo monovalente conectado a un resto mediante un enlace covalente sencillo en dicho, por ejemplo, "alquilo". El término "alquileno" se refiere a un resto hidrocarbilenos de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, el término "heteroalquileno" como se usa en el presente documento hace referencia a un resto hidrocarbilenos de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado en el que al menos un carbono está sustituido por un heteroátomo; el término "arileno", como se usa en el presente documento, hace referencia a un resto carbocíclico aromático que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados; el término "heteroarileno", como se usa en el presente documento hace referencia a un resto carbocíclico aromático que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados, en el que al menos un carbono e uno de los anillos está sustituido por un heteroátomo; el término "cicloalquileno" como se usa en el presente documento hace referencia a un resto hidrocarbilenos cíclico no aromático saturado o insaturado, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados; e término "heterocicloalquileno", como se usa en el presente documento hace referencia a un resto hidrocarbilenos cíclico no aromático saturado o insaturado, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados, en el que al menos un carbono en uno de los anillos está sustituido por un heteroátomo. Ejemplos de restos divalentes incluyen los ejemplos proporcionados para los grupos monovalentes anteriores en el presente documento en los que se ha eliminado un átomo de hidrógeno.

El prefijo "poli" en "polialquileno", "poliheteroalquileno", "poliarileno", "poliheteroarileno", "policicloalquileno", "poliheterocicloalquileno" y similares indica que dos o más de estos restos "-ileno", por ejemplo restos alquileno, están unidos para formar un resto multivalente ramificado o no ramificado que contiene dos o más sitios de unión para restos adyacentes.

Ciertos compuestos de la invención poseen centros quirales y/o dobles enlaces y/o pueden tener tautómeros; las mezclas tautoméricas, enantioméricas diaestereoméricas y geométricas de dos o más isómeros, en cualquier composición, así como los isómeros individuales (incluyendo los tautómeros) están dentro del alcance de la presente invención. Cuando se usa el término "isómero", hace referencia a un isómero tautomérico, enantiomérico, diaestereomérico y/o geométrico o a una mezcla de dos o más de estos isómeros, a menos que el contexto dicte lo contrario.

El término "unido" en el presente documento hace referencia a una conexión covalente entre dos átomos y puede hacer referencia a un enlace sencillo, un doble enlace o un triple enlace o, si son posibles estructuras de resonancia, el orden de enlace de dicho enlace puede ser diferente en dos o más de estas estructuras de resonancia. Por ejemplo, si el enlace es parte de un anillo aromático, el enlace puede ser un enlace sencillo en una estructura de resonancia y un doble enlace en otra estructura de resonancia.

Los compuestos de la invención pueden también contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radioactivas o no, estén dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "sal farmacéuticamente activa", como se usa en el presente documento, se refiere a una sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Para los compuestos que contienen uno o más grupos básicos, por ejemplo un grupo amina, se pueden formar sales de adición de ácido. Para los compuestos que contienen uno o más grupos ácidos, por ejemplo un grupo de ácido carboxílico, se pueden formar sales de adición de base. Para los compuestos que contienen grupos tanto ácidos como básicos, los compuestos

zwiteriónicos se pueden obtener además como sales. Cuando el compuesto de la invención comprende más de un átomo o grupo cargado, puede haber múltiples contraiones (distintos).

5 La expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a una asociación de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención: Ejemplos de disolventes que forman solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, agua, alcohol isopropílico, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo y ácido acético. Cuando se hace referencia al agua como un solvato se puede usar el término "hidrato".

10 El término "conjugado" en el presente documento más adelante hace referencia a un compuesto de fórmula (III).

La expresión "conjugado adaptador-agente" en el presente documento más adelante hace referencia a un compuesto de fórmula (IV).

15 El término "agente" en el presente documento más adelante hace referencia a un compuesto de fórmula (I), (II), (I'), o (II').

20 La expresión "resto dirigido" hace referencia a cualquier resto que se une específicamente o se asocia o forma complejos de forma reactiva con un resto específicamente o en un exceso relativo presente en o cerca del sitio diana, sobre, dentro o cerca de la célula diana, o en (la proximidad de) el tejido u órgano diana, por ejemplo un receptor, un complejo de receptor, sustrato, determinante antigénico u otro resto receptor, o puede dirigir el conjugado al sitio diana mediante otros mecanismos en virtud de su naturaleza, por ejemplo mediante el efecto EPR. Ejemplos de un resto dirigido incluyen, entre otros, un aptámero, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un polímero, un dendrímero, una lectinas, un modificador de la respuesta biológica, una enzima, una vitamina, un factor de crecimiento, un esteroide, un residuo de azúcar, un residuo de oligosacárido, una proteína vehículo y una hormona, o una combinación de los mismos.

30 La expresión "resto que mejora las propiedades farmacocinéticas del compuesto" hace referencia a un resto que cambia las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la presente invención de un modo tal que se puede obtener un efecto terapéutico. El resto puede, por ejemplo, incrementar la solubilidad en agua, incrementar el tiempo de circulación o reducir la inmunogenicidad.

El término "grupo de unión" hace referencia a un elemento estructural de un compuesto que une un elemento estructural de dicho compuesto a uno o más de otros elementos estructurales de dicho mismo producto.

35 La expresión "un número que representa el grado de ramificación" se usa para indicar que el número subíndice al lado de un paréntesis de cierre representa cuantas unidades del resto dentro del paréntesis están unidas directamente al resto inmediatamente a la izquierda del correspondiente paréntesis de apertura. Por ejemplo, A-(B)_b, siendo b un número que representa un grado de ramificación significa que b unidades de B están todas unidas a A. Esto significa que cuando b es 2, la fórmula se reduce a B-A-B.

40 La expresión "un número que representa el grado de polimerización" se usa para indicar que el número subíndice al lado de un paréntesis de cierre representa cuantas unidades del resto dentro del paréntesis están unidas entre sí. Por ejemplo, A-(B)_b, siendo b un número que representa un grado de polimerización significa que cuando b es 2, la fórmula se reduce a A-B-B.

45 La expresión "espaciador de liberación única" hace referencia a un espaciador de autoeliminación que puede liberar un resto tras la autoinmolación.

50 La expresión "espaciador de liberación múltiple" hace referencia a un espaciador de autoeliminación que puede liberar dos o más restos tras la autoinmolación repetida.

55 La expresión "espaciador en cascada electrónica" hace referencia a un espaciador de autoeliminación, ramificado o no ramificado, que se puede auto eliminar a través de una o más eliminaciones en cascada de electrones $1,2+2n$ ($n \geq 1$).

La expresión "espaciador de ciclación ω -amino aminocarbonilo" hace referencia a un espaciador de autoeliminación que puede eliminarse a través de un procedimiento de ciclación con la formación de un derivado de urea cíclico.

60 La expresión "sistema espaciador" hace referencia a un resto espaciador único o a dos o más de los mismos o diferentes restos espaciadores acoplados. Un sistema espaciador puede ser ramificado o no ramificado y contiene uno o más sitios de unión para Z así como V¹ y opcionalmente L.

65 En el presente documento y en sus reivindicaciones, los verbos "comprender", "tener", "contener" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitante para querer decir que están incluidos los elementos que están "comprendido", "tenían" o "contenían", pero no se excluyen los elementos no mencionados específicamente. Además, la referencia a un elemento con un artículo indefinido "un" o "uno/una" no excluye la posibilidad de que esté

presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido “un” o “uno/una” normalmente significa “al menos uno/una”.

5 En las estructuras genéricas a lo largo de esta descripción y en las reivindicaciones se usan letras para definir elementos estructurales. Algunas de estas letras pueden representar equivocadamente un átomo, tal como C, N, O, P, K, B, F, S, U, V, W, I, e Y. Para evitar confusiones siempre que estas letras no representen un átomo se proporcionan en tipo de letra negrita.

10 Cuando hay uno o más adjetivos y/o frases adjetivas de un nombre, es decir a) el primero en una lista de nombres o b) que está en cualquier punto en medio de una lista de nombres y dicho nombre y adjetivos juntos están precedidos por la palabra “y” u “o”, los adjetivos no solo se aplican a dicho nombre sino que siguen al nombre por separado, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, esto significa que la expresión “alquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, o heterocicloalquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido” deberá leerse como “alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido” y la expresión “alquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₈ o heterocicloalquilo C₁₋₇” debe leerse como “alquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₈ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido”. A lo largo de la presente descripción y en las reivindicaciones se dibujan las estructuras moleculares y partes de las mismas. Como es habitual en dichas figuras, los enlaces entre átomos se representan con líneas, en algunos casos para indicar la estereoquímica, con líneas en negrita o discontinuas o en cuña. Normalmente, una línea que termina en un espacio (un extremo “suelto”), es decir en un extremo que no tiene otra línea o átomo específico conectado al mismo, representa un grupo CH₃. Esto es correcto para las figuras que representan los compuestos de la presente invención. Para las estructuras que representan un elemento estructural de los compuestos de la presente invención, una línea que termina en un espacio puede indicar la posición de unión de otro elemento estructural del compuesto. Esto se ha indicado con una línea ondulada perpendicular a y que cruza la línea “suelta” en la mayoría de las figuras. Además, las estructuras o partes de las mismas se han dibujado, con la suposición de que las estructuras sellen de izquierda a derecha, o que significa que, por ejemplo en las figuras de los compuestos de fórmula (III) V² (si está presente) siempre se localiza en el lado izquierdo y Z siempre se localiza en el lado derecho de dichas estructuras.

30 En el presente documento se usan las abreviaturas siguientes y tienen las definiciones indicadas: AIBN: 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo); DMF: N,N-dimetilformamida; EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; THF: tetrahidrofurano; TTMSS: tris(trimetilsilil)silano.

35 **Agentes, conjugados adaptador-agente y conjugados**

La presente invención proporciona nuevos agentes que pertenecen a la clase de agentes alquilantes de ADN CC-1065 y las duocarmicinas. Además, la invención se refiere a nuevos conjugados de estos agentes y al conjugados adaptador-agente, que pueden o no servir como intermedios para dichos conjugados.

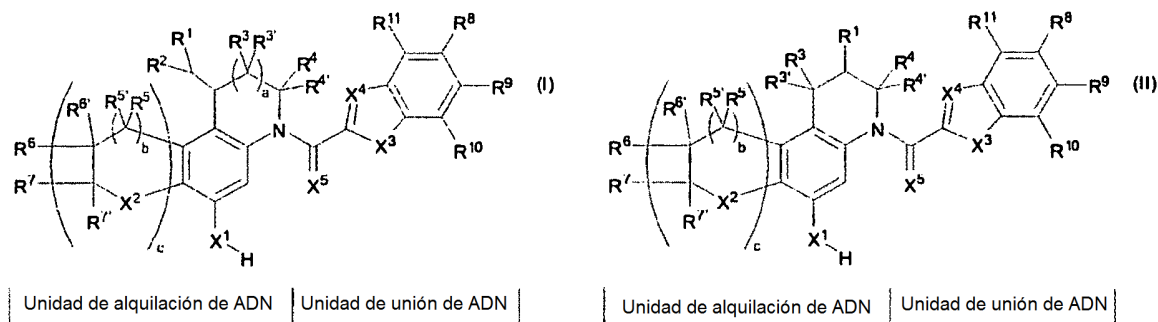
40 Los agentes de la presente invención se estima que se van a usar para tratar una enfermedad que se caracteriza por una proliferación (celular) no deseada. Por ejemplo, un agente de la presente invención se puede usar para tratar un tumor, cáncer, una enfermedad auto inmunitaria o una enfermedad infecciosa.

45 Los conjugados de la presente invención se estima, en un aspecto, que son aplicables a agentes diana de las fórmulas (I) y (II) a un sitio diana específico en el que el conjugado se puede convertir en uno o más agentes o ser inducido a convertirse en uno o más de dichos agentes. La presente invención puede además encontrar aplicación en liberación controlada (inespecífica) de uno o más de dichos agentes de un conjugado, con el objetivo de, por ejemplo, potenciar las propiedades farmacocinéticas.

50 Inesperadamente se encontró que los compuestos de fórmulas (I) y (II) exhibían una elevada citotoxicidad *in vitro*, lo que hace que estos compuestos sean adecuados para aplicar en liberación de fármacos. Una explicación para la citotoxicidad elevada *in vitro* puede ser un escudo estérico del sitio alquilante en un compuesto de fórmula (I) o (II).

55 **Agentes:**

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II):

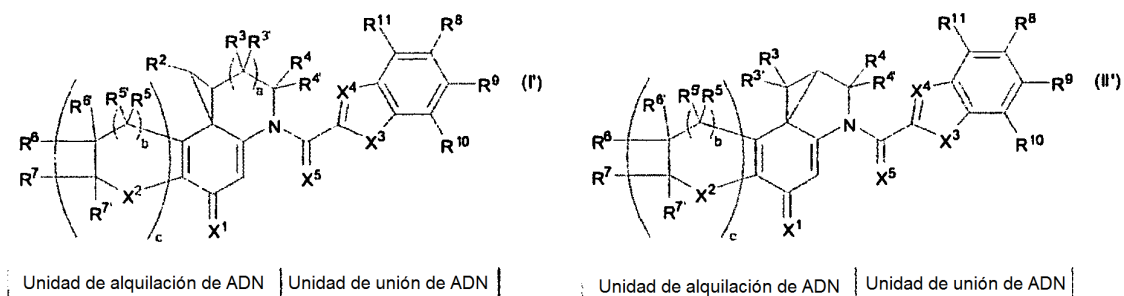


o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que

R¹ es como se ha definido en la reivindicación 1;

- 5 R² se selecciona de H, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^b, SR^b, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)OR^a, S(O)₂OR^a, OS(O)R^a, OS(O)₂R^a, OS(O)OR^a, OS(O)₂OR^a, OR^b, N(R^b)R^c, ⁺N(R^b)(R^c)R^d, P(O)(OR^a)(OR^a), OP(O)(OR^a)(OR^a), SiR^aR^aR^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)R^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)OR^a, y N(R^a)C(O)N(R^a)R^a, en la que R^a, R^a, and R^a se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituidos y R^b, R^c y R^d se seleccionan de forma independiente de alquilo C₁₋₃ y heteroalquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituidos ;
- 10 R³, R³, R⁴ y R⁴ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, en la que dos o más de R², R³, R³, R⁴ y R⁴ están unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos y/o R³ + R³ y/o R⁴ + R⁴ son de forma independiente =O, =S, =NOR¹⁸, o =NR¹⁸, estando R¹⁸ seleccionado de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido.
- 15 X² se selecciona de O, C(R¹⁴)(R¹⁴), y NR¹⁴, en la que R¹⁴ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y en la que R¹⁴ está ausente o se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
- R⁵ y R⁵ se seleccionan de forma independiente de de OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, ⁺N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f, y N(R^e)C(O)N(R^f)R^g, en la que R^e, R^f, and R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₆₋₁₂, arilo , C₆₋₁₂ o heteroarilo C₁₋₁₂, estando dos o más de R^e, R^f, y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.
- 20 y/o R⁵ + R⁵, y/o R⁶ + R⁶, y/o R⁷ + R⁷ son de forma independiente =O, =S, =NOR¹², o =NR¹², estando R¹² seleccionado de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, y/o R⁵ + R⁶, y/o R⁶ + R⁷, y/o R⁷ + R¹⁴ están ausentes, lo que significa que hay un doble enlace presente entre los átomos portadores de R⁵ y R⁶, y/o R⁶ y R⁷, y/o R⁷ y R¹⁴, respectivamente, estando dos o más de R⁵, R⁵, R⁶, R⁶, R⁷, R⁷, R¹⁴ y R¹⁴ unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.
- 30 X¹ se selecciona de O, S, y NR¹³, en la que R¹³ se selecciona de H y alquilo9 C₁₋₈ opcionalmente sustituido; X³ se selecciona de O, S, y NR¹⁵, en la que R¹⁵ se selecciona de H y alquilo9 C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
- o -X³ - representa -X^{3a} y X^{3b} - en la que X^{3a}, está conectado al carbono al que está unido X⁴ y X^{3b}, está conectado al anillo fenilo en posición orto con R¹⁰, en la que X^{3a} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, y X^{3b} se selecciona del mismo conjunto de sustituyentes que R⁸;
- 35 X⁴ se selecciona de N y CR¹⁶, en la que R¹⁶ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; X⁵ se selecciona de O, S, y NR¹⁷, en la que R¹⁷ se selecciona de H y alquilo9 C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
- 40 R⁸, R⁹, R¹⁰, and R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^h, SR^h, S(O)R^h, S(O)₂R^h, S(O)OR^h, S(O)₂OR^h, OS(O)R^h, OS(O)₂R^h, OS(O)OR^h, OS(O)₂OR^h, OR^h, NHR^h, N(R^h)Rⁱ, ⁺N(R^h)(Rⁱ)R^j, P(O)(OR^h)(ORⁱ), OP(O)(OR^h)(ORⁱ), SiR^hRⁱR^j, C(O)R^h, C(O)OR^h, C(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)R^h, OC(O)OR^h, OC(O)N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, N(R^h)C(O)ORⁱ, N(R^h)C(O)N(Rⁱ)R^j, y un grupo hidrosoluble como se define en la reivindicación 1, en la que R^h, Rⁱ, y R^j se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siendo uno o más de los sustituyentes opcionales en R^h, Rⁱ, y/o R^j un grupo hidrosoluble y estando dos o más de R^h, Rⁱ, and Rⁱ opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y X^{3b} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.
- 50 a se selecciona de 0 y 1;
b y c son 1; con la condición como se define el la reivindicación 1.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I') o (II'):



5 en la que todos los sustituyentes tienen el mismo significado que se ha descrito para los compuestos de fórmulas (I) y (II) anteriores. Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) supuestamente se convierten en (I') y (II'), respectivamente, in vivo con eliminación concomitante de H-R¹, como se ilustra esquemáticamente en la Figura 1 para un compuesto de fórmula (I).

10 Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I') o (II'), en el que dicho compuesto comprende un grupo ciclopropilo, que puede formarse mediante reorganización y eliminación concomitante de H-R¹ de un compuesto de fórmula (I) o (II).

15 Debe entenderse que en la totalidad del presente documento, al hacer referencia a un compuesto de fórmula (I) o (II), esto incluye la referencia a un compuesto de fórmula (I') o (II'), respectivamente, a menos que las partes estructurales de (I) y (II) no presentes en (I') y (II') estén afectadas o que el contexto indique lo contrario. De un modo similar, al hacer referencia a una parte estructural (fragmento, conjugado adaptador-agente o conjugado de fórmula (I) o (II), esto incluye referencia a una parte (fragmento) estructural similar, conjugado adaptador-agente o conjugado de fórmula (I') o (II'), respectivamente, a menos que las partes estructurales de (I) y (II) no presentes en (I') y (II') estén afectadas o que el contexto indique lo contrario.

20 También debe entenderse que cuando la referencia se hace a un compuesto de fórmula (I) o (II) y se especifica el alcance de R², esta especificación solo afecta a un compuesto de fórmula (I) dado que R² está ausente en un compuesto de fórmula (II), Por tanto, cuando se lea "R²" en este documento, se podría leer "R² (si está presente)".

25 También debe entenderse que la presente invención se refiere a compuestos enantioméricamente puros y/o diaestereoméricamente puros de las fórmulas (I) y (II) así como a mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros de los compuestos de fórmulas (I) y (II).

30 Las consideraciones sobre los efectos de los sustituyentes en los compuestos de fórmulas (I) y (II) y sus análogos que contiene ciclopropilo proporcionados en el presente documento se presentan sin consentir a un mecanismo específico de acción para los compuestos de fórmulas (I) y (II) y sus análogos que contienen ciclopropilo.

35 Se puede considerar que los compuestos de fórmula (I) y (II) se generan a partir de una unidad de unión a ADN y una unidad alquilante de ADN como se indica en las figuras anteriores.

40 Se considera que la unidad alquilante de ADN de los compuestos de fórmulas (I) y (II) contiene el sitio de alquilación. La alquilación de ADN se puede producir mediante ataque de ADN sobre el carbono portador de R¹ en un compuesto de fórmula (I) o (II) o en el mismo carbono en el análogo que contiene ciclopropilo de dicho compuesto.

En una, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I). En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II).

45 R¹ en un compuesto de fórmula (I) o (II) es un grupo saliente seleccionado de halógeno, azida (N₃), carboxilato [OC(O)Rⁿ], carbonato [OC(O)ORⁿ], carbamato [OC(O)N(Rⁿ)Rⁿ], y OS(O)₂R^o, en los que Rⁿ y Rⁿ se seleccionan de forma independiente de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y en los que R^o se selecciona de perhaloalquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆, bencilo o fenilo opcionalmente sustituidos. En una realización, R¹ se selecciona de halógeno y OS(O)₂R. En otra realización, el grupo saliente R¹ en un compuesto de fórmula (I) o (II) es un halógeno. En otra realización, R¹ se selecciona de cloruro (Cl), bromuro (Br) y yoduro (I). En otra realización más, R¹ es cloruro (Cl). En otra realización más, R¹ es bromuro (Br). En otra realización más, R¹ es OS(O)₂R^o. En otra realización más, R¹ se selecciona de triflato [OS(O)₂CF₃], tosilato [OS(O)₂C₆H₄CH₃], y mesilato [OS(O)₂CH₃].

55 Variando el grupo saliente R¹, se puede ajustar la actividad alquilante de los agentes seco y afectar a la velocidad de transformación de un agente seco en un agente que contiene ciclopropilo de fórmula (I') o (II'). En la capacidad saliente de R¹ es demasiado buena, esto puede hacer que el agente seco se convierta en un agente alquilante

(específico) también, que puede disminuir el cociente de citotoxicidad de los conjugados de compuestos de fórmulas (I) y (II), dado que el agente puede alquilar estando todavía unido al conjugado. Por otro lado, si R^1 es un grupo saliente demasiado malo, el agente *seco* puede no cerrarse para formar un agente que contiene ciclopropilo, que se cree que está en la especie activa, que puede reducir su citotoxicidad y, más probablemente, reducir el cociente de citotoxicidad. Por tanto, en una realización, el parámetro de Swain-Scorr s del sitio alquilante es mayor de 0,3. En otras realizaciones, el parámetro s de Swain-Scott es mayor que 0,5 o 0,7 o 1,0.

El tamaño de R^1 puede afectar a la velocidad de alquilación de no ADN de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un conjugado del mismo. Si R^1 es un grupo relativamente voluminoso, la alquilación específica se puede reducir porque el carbono portador de R^1 está algo protegido.

Otro medio de ajustar la actividad alquilante de los agentes *seco* y sus derivados que contienen ciclopropilo puede proteger algo el carbono al que está unido el grupo saliente R^1 o en el que se puede producir un ataque nucleofílico eligiendo al menos uno de R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presente de modo que no sea hidrógeno. La protección de dicho carbono puede reducir una alquilación específica por los compuestos de fórmulas (I) y (II) y sus análogos que contienen ciclopropilo y sus conjugados también. Aunque la introducción de hindrancia estérica también puede afectar a la velocidad de alquilación del ADN, puede ser razonable asumir que la alquilación específica se puede ver afectada más que la alquilación de ADN, dado que esto último se produce, posiblemente, después de que el agente está colocado idealmente para el ataque nucleofílico estando unido a la ranura menor del ADN. El carbono portador de R^1 en un compuesto de fórmula (II), siendo un átomo de carbono secundario, ya está algo protegida en comparación con el R^1 portador de carbono en un compuesto de fórmula (I) cuando R^2 es H. A este respecto, un compuesto de fórmula (II) se puede comparar con un compuesto de fórmula (I) en el que R^2 es otro que no es hidrógeno. No obstante, se puede conseguir más protección eligiendo uno o más de R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes pueden ser distinto a hidrógeno.

En una forma de realización, R^2 es hidrógeno.

En otra realización, R^2 se selecciona de H, N_3 , NO_2 , NO , CF_3 , CN , $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^b , SR^b , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)OR^a$, $S(O)_2OR^a$, $OS(O)R^a$, $OS(O)_2R^a$, $OS(O)OR^a$, $OS(O)_2OR^a$, OR^b , $N(R^b)R^c$, $+N(R^b)(R^c)R^d$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $OP(O)(OR^a)(OR^a)$, $SiR^aR^aR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)R^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)R^a$, $N(R^a)C(O)R^a$, $N(R^a)C(O)OR^a$, y $N(R^a)C(O)N(R^a)R^a$, en la que R^a , R^a , and R^a se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituidos y R^b , R^c y R^d se seleccionan de forma independiente de alquilo C_{1-3} y heteroalquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituidos ;

En una realización, R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En otra realización, R^2 se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo. En otra realización, R^2 es metilo. En otras realizaciones, R^2 es etilo o propilo o isopropilo.

En una realización adicional, R^2 se selecciona de N_3 , halógeno, $OS(O)_2R^a$, CF_3 , NO_2 , $N(R^b)R^c$, OR^b , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)R^a$ y $C(O)N(R^a)R^a$

En otra realización, R^2 se selecciona de cloruro (Cl), bromuro (Br), azida(N_3), CF_3 , NO_2 , metoxi (OMe) y acetil [$C(O)CH_3$].

En otra realización, R^2 se selecciona de cloruro y bromuro. En una realización adicional, R^2 es cloruro. En otra realización adicional, R^2 es bromuro. En otras realizaciones, R^2 es azida(N_3) o CF_3 o NO_2 o metoxi (OMe) o acetil [$C(O)CH_3$].

R^1 y R^2 pueden ser iguales entre sí. En este caso, la síntesis de un compuesto de fórmula (I) puede conseguirse en un rendimiento más alto y/o con más facilidad porque el compuesto contiene un centro quiral menos que cuando los sustituyentes R^1 y R^2 son diferentes uno de otro y R^2 no es hidrógeno. En una realización, R^1 y R^2 son iguales entre sí. En otra forma de realización, R^1 y R^2 son ambos bromuro o cloruro. En otra realización, R^1 y R^2 son ambos cloruro (Cl). En otra realización, R^1 y R^2 son ambos bromuro (Br).

Como alternativa o de forma simultánea, la protección estérica del carbono portador de R^1 se puede introducir eligiendo uno o más de R^3 , R^3 , R^4 y R^4 para que no sea hidrógeno. En una realización, R^3 , R^3 , R^4 y R^4 son cada uno H. En otra realización, R^3 y R^3 son ambos H. En otra realización, R^4 y R^4 son ambos H. En otra realización, uno de R^3 y R^3 es alquilo C_{1-3} , mientras que el otro es H. En otra realización, uno de R^4 y R^4 es alquilo C_{1-3} , mientras que el otro es H. En otra realización, uno de R^3 y R^3 es alquilo C_{1-3} y uno de R^4 y R^4 es alquilo C_{1-3} , mientras que los otros son H. En otra realización, tanto R^3 como R^3 son, de forma independiente, alquilo C_{1-3} . En otra realización, R^4 y R^4 son de forma independiente alquilo C_{1-3} .

La actividad alquilante de un compuesto de fórmula (I) o (II) o su análogo que contiene ciclopropilo también se puede ver afectada por la naturaleza de X^1 . La naturaleza de X^1 puede afectar a la velocidad a la cual y a las condiciones en las que el anillo de agentes *seco* cercano a los análogos de ciclopropilo y/o la velocidad a la cual el anillo de ciclopropilo se abre mediante ataque nucleofílico (mediante ADN) y, por tanto, afectar al comportamiento de alquilación. En una realización, X^1 es O. En otra realización, X^1 es NR^{13} .

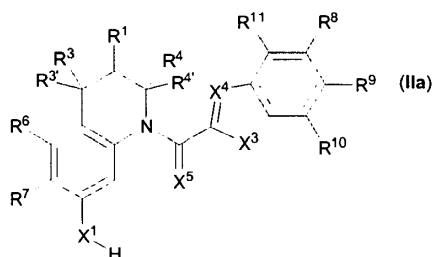
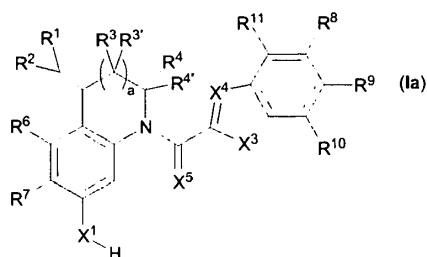
Los sustituyentes R^5 , R^5 , R^6 , R^6 , R^7 , R^7 , y X^2 así como el tamaño del o lo anillos conectados al lado izquierdo del anillo portador de X^1 pueden, por ejemplo, cada uno de forma independiente o dos o más juntos, afectar a las propiedades farmacocinéticas de la agente, afectar a la solubilidad en agua, afectar al comportamiento de agregación, afectar al procedimiento de alquilación o afectar a la fuerza de unión a ADN. Además, especialmente R^5 y R^5 , y, en cierta medida R^6 y R^6 también, puede también afectar al grado de protección del carbono sobre el que se puede producir el ataque nucleofílico.

En una realización, al menos un R^5 y R^5 no es hidrógeno. En otra realización, R^5 no es hidrógeno. En otra realización, R^5 se selecciona de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^e , SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $^+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $C(O)R^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)N(R^e)R^f$, $OC(O)R^e$, $OC(O)OR^e$, $OC(O)N(R^f)$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, and $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f , y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 o heterocicloalquilo C_{1-3} , estando dos o más de R^e , R^f , y R^g unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más de los carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos. En otra realización, R^5 se selecciona de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO , CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^e , SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $^+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $C(O)R^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)N(R^e)R^f$, $OC(O)R^e$, $OC(O)OR^e$, $OC(O)N(R^f)$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, and $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f , y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 o heterocicloalquilo C_{1-3} , estando dos o más de R^e , R^f , y R^g unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más de los carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos. En otra realización, R^5 se selecciona de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^e , SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $^+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $C(O)R^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)N(R^e)R^f$, $OC(O)R^e$, $OC(O)OR^e$, $OC(O)N(R^f)$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, and $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f , y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 o heterocicloalquilo C_{1-3} , R^e se selecciona de H, metilo sustituido, y alquilo C_{2-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 p heterocicloalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, estando dos o más de R^e , R^f y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos. En otra realización más, R^5 se selecciona de nitro, halógeno, amino, hidroxilo y alquilamino C_{1-3} opcionalmente sustituido, di(C_{1-3} alquil)amino, alquilcarbonilamino C_{1-3} , alcoxycarbonilamino C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , alquilcarboniloxi C_{1-3} , alquilaminocarboniloxi C_{1-3} o alquilo C_{1-3} . En otra realización más, R^5 es alquilo C_{1-3} lineal opcionalmente sustituido. En otra realización, R^5 es alquilo C_{1-3} lineal insustituido. En otra realización, R^5 se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, CF_3 , F, Cl, Br, metoxi, amino (NH_2), metilamino, formilo, hidroximetilo y dimetilamino. En otra realización, R^5 es metilo. En otras realizaciones, R^5 es etilo o propilo o isopropilo.

En una realización, R^6 y R^6 are son hidrógeno o R^6 es hidrógeno y R^6 está ausente. En otra realización, al menos uno de R^6 y R^6 no es hidrógeno. En otra realización, R^6 no es hidrógeno. En otra realización, R^6 es un grupo estéricamente voluminoso, lo que significa que el átomo de R^6 que está conectado a resto de un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene al menos dos sustituyentes aparte de hidrógeno o flúor que están cada uno de ellos conectado a un enlace sencillo de dicho átomo. En otra realización más, R^6 se selecciona de terc-butilo e isopropilo. En otra realización, R^6 es terc-butilo. En otra realización más, R^6 es isopropilo.

Aunque la velocidad y la eficiencia de la alquilación de los compuestos de fórmulas (I) y (II) se pueden ajustar de varios modos, en un aspecto de la presente invención esto se consigue introduciendo protección estérica que eligió un compuesto de fórmula (I) al menos uno de R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 y R^6 presentes para ser otro que no sea hidrógeno y para un compuesto de fórmula (II), opcionalmente uno o más de R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes que no son hidrógeno. Los sustituyentes no deben producir demasiada hindrancia estérica, aunque, especialmente cuando de más de mimo de estos sustituyentes es otro distinto a hidrógeno, y esto podría afectar de forma adversa a la alquilación de ADN. Además, puede proporcionar una unión al ADN mucho menos eficiente en el hueco menor que hay en el ADN y puede implicar dificultades sintéticas. En una realización, solo R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 se presentan en algo distinto a hidrógeno. En otra realización, dos de R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes son otros distintos a hidrógeno y al menos uno de estos dos es un grupo metilo o un grp0o de tamaño similar, lo que significa que su radio de van der Waals no es más eficaz que el de un grupo metilo grande. En otra realización más, dos de R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes son otros distintos a hidrógeno y cada uno de estos tres son, de forma independiente, un grupo metilo o un grp0o de tamaño similar, lo que significa que su radio de van der Waals no es más eficaz que el de un grupo metilo grande.

En un aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmulas (I) y (II) están representados por compuestos de fórmula (KA) y (IIa), respectivamente,

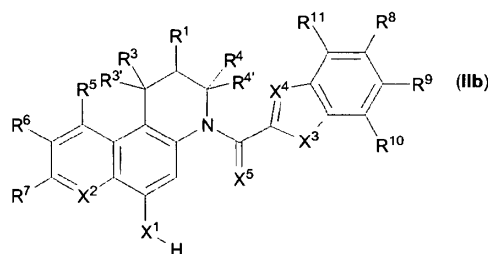
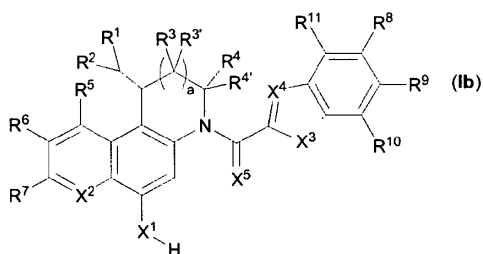


En una realización, R⁶ y R⁷ en (Ia) o (IIa) son ambos H21.

- 5 R⁶ puede ser un grupo estéricamente voluminoso pero que el carbono portador un polipéptido portador R¹ es algo recuperado. En una realización, R⁶ es un grupo terc-butilo; En otra realización, R⁶ es un grupo isopropílico.

En otro aspecto, los compuestos de fórmulas (I) y (II) están representados por compuestos de fórmula (Ib) y (IIb), respectivamente

10



En una realización, X² en (Ib) o (IIb) es N.

- 15 En otra realización, X² en (Ib) o (IIb) es CH.

En otra realización, R⁵, R⁶, y R⁷ en (Ib) o (IIb) son cada uno H.

En otra realización, R⁵, R⁶, y R⁷ en (Ib) o (IIb) son H y X² es CH.

20

En otra realización, R⁵ y R⁷ en (Ib) o (IIb) son cada uno H y R⁶ es CO₂Me.

En otro ambiente, R⁵ y R⁷ en (Ib) o (IIb) son cada uno H y R⁶ es CO₂Me.

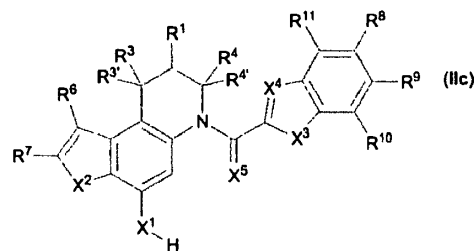
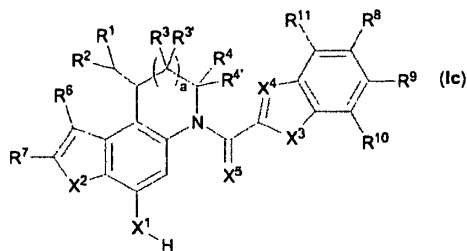
- 25 En otra realización, R⁵ y R⁷ en (Ib) o (IIb) son cada uno H y R⁶ es CN.

En otra realización más, R⁵ en (Ib) o (IIb) se selecciona de nitro, halógeno, amino, hidroxilo y alquilamino C₁₋₃ opcionalmente sustituido, di(C₁₋₃ alquil)amino, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alcocarbonilamino C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, alquilaminocarboniloxi C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃. En otra realización más, R⁵ en (Ib) o (IIb) es alquilo C₁₋₃ lineal opcionalmente sustituido. En otra realización, R⁵ en (Ib) o (IIb) es alquilo C₁₋₃ lineal opcionalmente sustituido. En otra realización, R⁵ en (Ib) o (IIb) es metilo. En otras realizaciones, R⁵ en (Ib) o (IIb) es etilo o propilo o isopropilo.

30

En otro aspecto más, los compuestos de fórmulas (I) y (II) están representados por compuestos de fórmulas (Ic) y (IIc), respectivamente

35



En una realización, X² in (Ic) o (IIc) es NH.

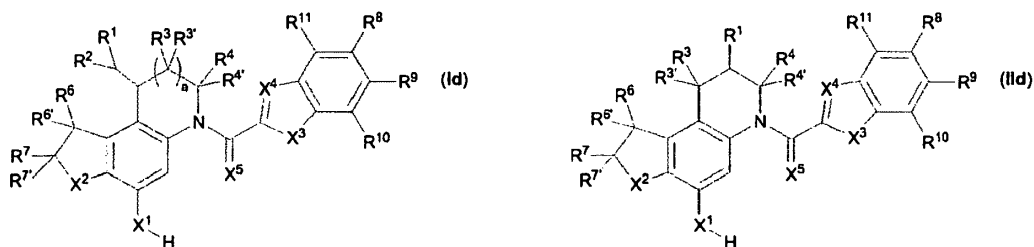
40

En otra realización, R⁶ y R⁷ en (Ic) o (IIc) son H y CO₂CH₃, respectivamente, y X² es NH.

En otra realización, R^7 y R^6 en (Ic) o (IIc) son H y CO_2CH_3 , respectivamente, y X^2 es NH.

En otra realización, R^6 en (Ic) o (IIc) es CH_3 y X^2 es NH.

- 5 En otro aspecto más, los compuestos de fórmulas (I) y (II) están representados por compuestos de fórmulas (Id) y (IId), respectivamente



- 10 En una realización, X^2 in (Id) o (IId) es NH.

En otra realización, R^6 y $R^{6'}$ en (Id) o (IId) son juntos =O.

En otra realización, R^7 and $R^{7'}$ en (Id) o (IId) son $\text{CO}_2\text{-CH}_3$ y CH_3 , respectivamente.

- 15 En otra realización, en un compuesto de fórmula (Id) o (IId), X^2 es NH, R^6 y $R^{6'}$ son juntos =O, y R^7 y $R^{7'}$ son CO_2CH_3 y CH_3 , respectivamente.

En una realización, $c = 1$ y $b = 1$. En otra realización, $a = 0$.

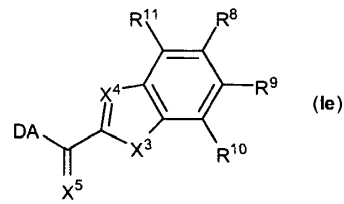
- 20 En una realización, R^2 en un compuesto de fórmula (I) es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes son hidrógeno. En una realización, R^2 en un compuesto de fórmula (I) se selecciona de metilo, etilo, propilo e isopropilo y R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En una realización adicional, R^2 en un compuesto de fórmula (I) se selecciona de N_3 , halógeno, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, CF_3 , NO_2 , $\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$, OR^b , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^a$ y $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^a$ y R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , and R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En otra realización, R^2 en un compuesto de fórmula (I) se selecciona de cloruro y bromuro y R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes son cada uno hidrógeno.

- 30 En una realización, R^2 , R^5 , R^5 , R^6 and R^6 presentes son cada uno hidrógeno y uno de R^3 , R^3 , R^4 , y R^4 se selecciona de alquilo C_{1-3} . En otra realización, R^2 , R^5 , R^5 , R^6 and R^6 presentes son cada uno hidrógeno y uno de R^3 , R^3 , R^4 , y R^4 se selecciona de metilo. En otra realización, R^2 , R^5 , R^5 , R^6 , and R^6 presentes son cada uno hidrógeno y dos de R^3 , R^3 , R^4 , y R^4 se seleccionan de forma independiente de alquilo C_{1-3} . En otra realización más, R^2 , R^5 , R^5 , R^6 y R^6 presentes son cada uno hidrógeno y dos de R^3 , R^3 , R^4 , y R^4 son metilo.

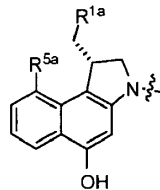
- 35 En otra realización más, R^5 se selecciona de nitro, halógeno, amino, hidroxilo y alquilamino C_{1-3} opcionalmente sustituido, di(C_{1-3} alquil)amino, alquilcarbonilamino C_{1-3} , alcocarbonilamino C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , alquilcarboniloxi C_{1-3} , alquilaminocarboniloxi C_{1-3} o alquilo C_{1-3} y R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^6 y R^6 presentes son cada uno H. En otra realización más, R^5 es alquilo C_{1-3} lineal opcionalmente sustituido y R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En otra realización, R^5 es alquilo C_{1-3} lineal opcionalmente sustituido y R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^6 y R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En otra realización, R^5 se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, CF_3 , F, Cl, Br, metoxi, amino (NH_2), metilamino, formilo, hidroximetilo y dimetilamino, y R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En otra realización, R^5 no es metilo cuando R^8 es N,N -dimetilaminoetoxi, R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno, X^3 es NH, X^4 es CH, y X^5 es O.

- 45 En otra realización, R^6 es un grupo estéricamente voluminoso y R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , and R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En una realización, R^6 es *terc*-butilo y R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , y R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En otra realización, R^6 es isopropilo y R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , R^5 , and R^6 presentes son cada uno hidrógeno. En otra realización, R^6 se selecciona de *terc*-butilo e isopropilo y $b = 0$. En otra realización más, R^6 se selecciona de *terc*-butilo e isopropilo y $c = 0$.

- 50 La hinchancia estérica se puede introducir eligiendo que R^5 sea distinto a hidrógeno. En una realización, un compuesto de fórmula (I) está representado por un compuesto de fórmula (Ie):

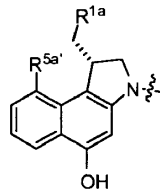


en la que **DA** es



5 o por un isómero o por una mezcla de isómeros, en la que R^{1a} se selecciona de Cl y Br y R^{5a} se selecciona de nitro, halógeno, amino, hidroxilo y alquilamino C_{1-3} opcionalmente sustituido, di(C_{1-3} alquil)amino, alquilcarbonilamino C_{1-3} , alcóxicarbonilamino C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , alquilcarboniloxi C_{1-3} , alquilaminocarboniloxi C_{1-3} o alquilo C_{1-3} .

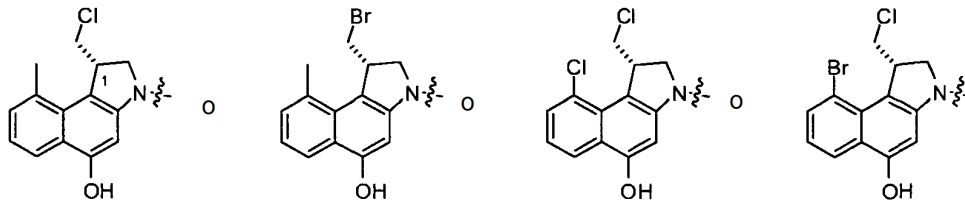
10 En una realización adicional, un compuesto de fórmula (I) está representado por un compuesto de fórmula (Ie) en la que **DA** es



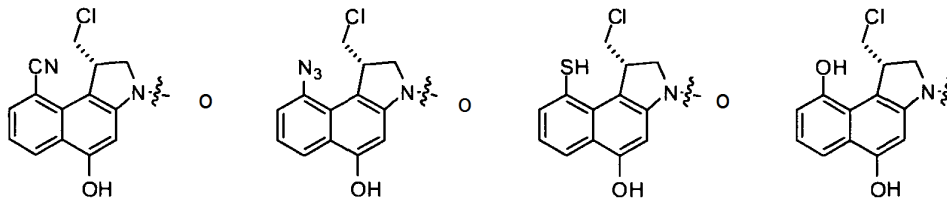
15 o por un isómero o por una mezcla de isómeros, en la que R^{1a} se selecciona de Cl y Br y $R^{5a'}$ se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, CF_3 , F, Cl, Br, metoxi, amino, metilamino, formilo, hidroximetiloo y dimetilamino.

En realizaciones adicionales, un compuesto de fórmula (I) está representado por un compuesto de fórmula (Ie) en la que **DA** es

20

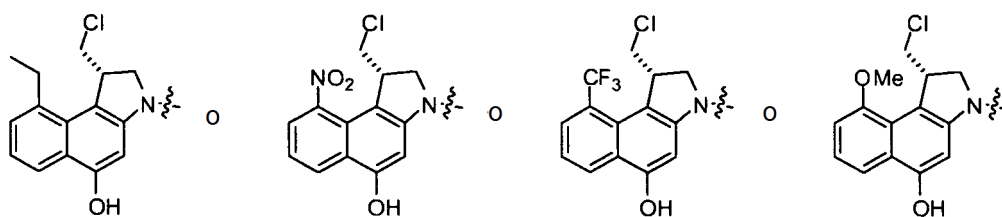


o

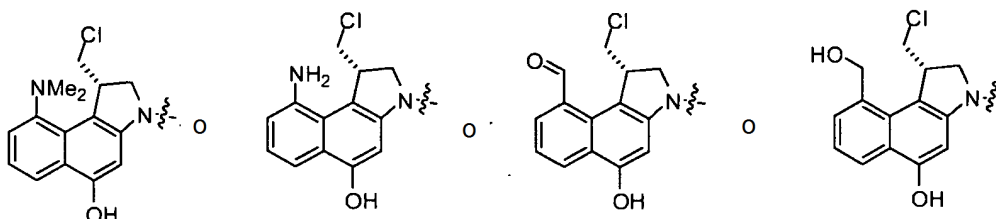


25

o



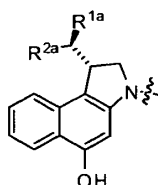
o



5

o por un isómero de uno de estos o por una mezcla de isómeros.

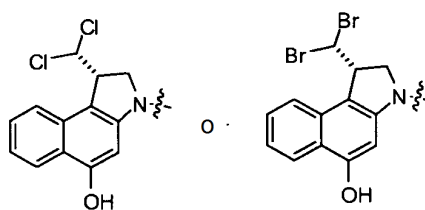
10 Como alternativa, R^2 se puede seleccionar para que sea distinto a hidrógeno con el fin de introducir hindrancia estérica. En una realización, un compuesto de fórmula (I) está representado por un compuesto de fórmula (Ie) en la que **DA** es



15 o por un isómero o por una mezcla de isómeros, en la que R^{1a} se selecciona de Cl y Br y R^{2a} se selecciona de Cl y Br.

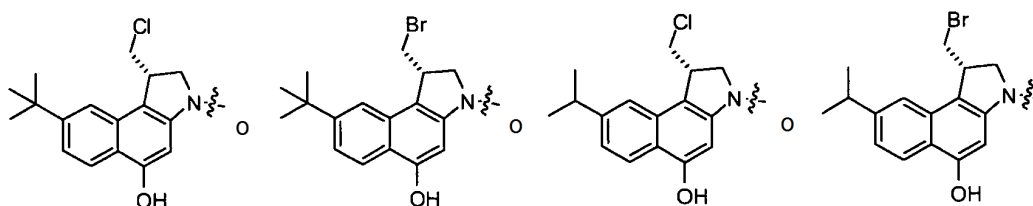
En realizaciones adicionales, un compuesto de fórmula (I) está representado por un compuesto de fórmula (Ie) en la que **DA** es

20



o por un isómero de uno de estos o por una mezcla de isómeros.

25 Como alternativa de nuevo, la hindrancia estérica también se puede crear eligiendo R^6 para que sea un sustituyente voluminoso. En una realización, un compuesto de fórmula (I) está representado por un compuesto de fórmula (Ie) en la que **DA** es

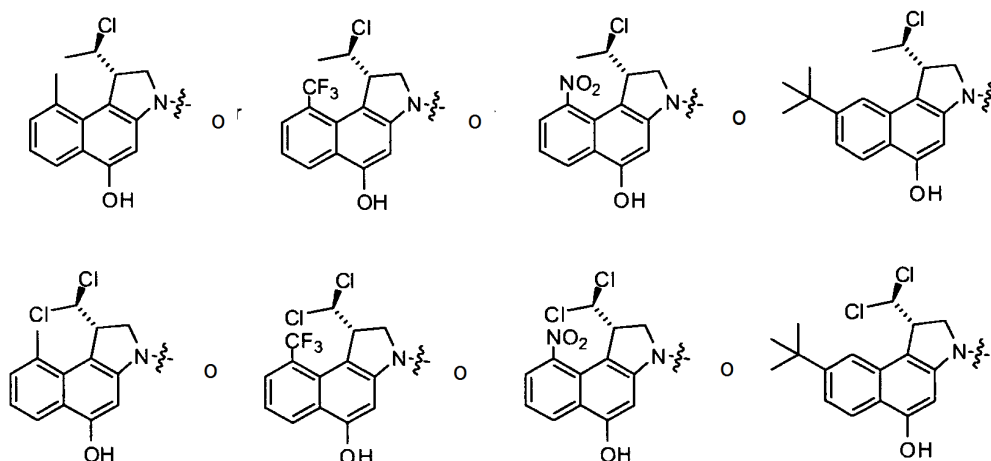


30

o por un isómero de uno de estos o por una mezcla de isómeros.

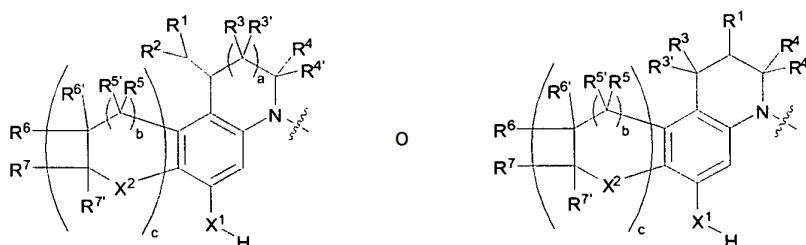
Más de uno R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , R^5 , R^5' , R^6 , and R^6' presentes pueden ser distinto a hidrógeno. Por ejemplo, R^2 and R^5 se pueden seleccionar para que sean distintos a hidrógeno. Como alternativa, R^2 y R^6 , o R^6 y R^5 , o R^2 y R^4 , o R^2 y R^4' pueden seleccionarse, por ejemplo, para que sean distintos a hidrógeno. Todas las demás combinaciones de dos o más sustituyentes del grupo de R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , R^5 , R^5' , R^6 y R^6' pueden seleccionarse para que sean distintos a hidrógeno.

En realizaciones distintas, un compuesto de fórmula (I) está representado por un compuesto de fórmula (Ie) en la que **DA** es



o por un isómero de uno de estos o por una mezcla de isómeros.

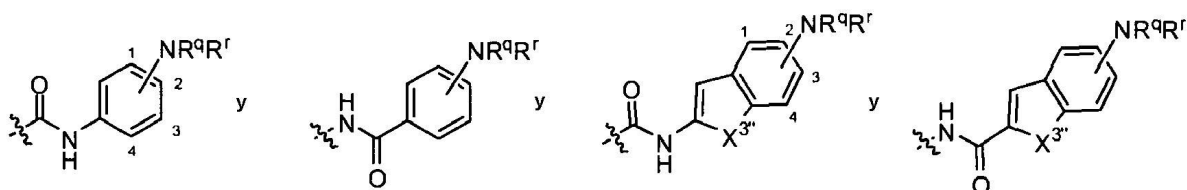
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto alquilante de ADN que comprende el resto



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , R^5 , R^6 , R^6' , R^7 , R^7' , X^1 , X^2 , a, b, y c son como se define para un compuesto de fórmula (I) o (II) anteriormente en el presente documento, y en la que R^5 se selecciona de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^e , SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $^+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $C(O)R^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)N(R^e)R^f$, $OC(O)R^e$, $OC(O)OR^e$, $OC(O)N(R^f)$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, and $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 o heterocicloalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos, estando dos o más de R^e , R^f y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

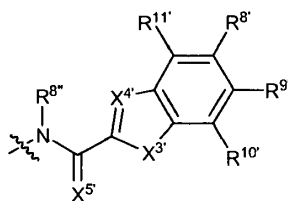
Se considera que la unidad de unión a ADN de los compuestos de fórmulas (I) y (II) ayuda a realizar una unión eficiente de estos compuestos al ADN. Comprende una estructura (hetero)aromático o más estructuras (hetero)aromáticas condensadas o acopladas. El resto heteroaromático puede ser, por ejemplo, un resto indol o benzofurano opcionalmente sustituido. Dicho resto puede estar acoplado a un resto alquilante de ADN mediante, por ejemplo, un enlace amida. En una realización, X^3 es NH. En otra realización, X^3 es O. En otra realización, X^4 es CH. En otra realización, X^5 es O. En otra realización, X^3 es NH, X^4 es CH, y X^5 es O.

Los sustituyentes R^8 , R^9 , R^{10} , and R^{11} pueden ayudar a mejorar la afinidad de unión de un compuesto de fórmula (I) o (II) para ADN. Esto se puede producir, por ejemplo, seleccionando uno de estos sustituyentes para ser un resto (hetero)aromático. Por tanto, en una realización, R^8 se selecciona de



5 en la que $X^{3''}$ se selecciona de O, S y $NR^{15'}$, en la que $R^{15'}$ se selecciona del mismo conjunto de sustituyentes que R^{15} , R^q y R^r se seleccionan de H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y NR^qR^r está conectado al anillo fenilo a través de uno cualquiera de los átomos de carbono 1-4. En una realización, NR^qR^r está conectado al anillo fenilo a través del átomo de carbono 2 o 4.

En otra realización, R^8 es un sustituyente de la fórmula



10 en la que X^3 , X^4 , X^5 , R^8 , R^9 , $R^{10'}$ y $R^{11'}$ se seleccionan del mismo conjunto de sustituyentes como se ha definido anteriormente para X^3 , X^4 , X^5 , R^8 , R^9 , $R^{10'}$, y $R^{11'}$, respectivamente, y en la que $R^{8''}$ se selecciona de H y alquilo C_{1-5} o heteroalquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido y opcionalmente unido a R^9 o $R^{11'}$ para formar un heterociclo opcionalmente sustituido.

Todas las realizaciones para R^8 , R^9 , $R^{10'}$, and $R^{11'}$ especificadas en el presente documento también son aplicables a R^8 , R^9 , $R^{10'}$ y $R^{11'}$, respectivamente.

20 En una realización, R^8 o $R^{8''}$ y $R^{11'}$, y/o $R^{8''}$ y $R^{11'}$ están unidos para formar junto con los átomos de unión un resto dihidropirrol opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes R^8 , R^9 , $R^{10'}$ y $R^{11'}$ pueden también ayudar a mejorar las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de fórmula (I) o (II) o su conjugado, por ejemplo su solubilidad en agua. Esto se puede producir, por ejemplo, seleccionando uno o más de los sustituyentes R^8 , R^9 , $R^{10'}$ y $R^{11'}$ para que comprendan o sean un grupo hidrosoluble. Además, dicho grupo hidrosoluble puede evitar que un compuesto de fórmula (I) o (II) atraviese una barrera biológica, especialmente cuando es una barrera apolar, tal como una membrana celular. Esto puede ser ventajoso, especialmente cuando un compuesto de fórmula (I) o (II) se libera en una célula dirigida a través de la conjugación con un resto dirigido antes de su liberación desde el conjugado. Cuando un compuesto de fórmula (I) o (II) se libera de forma prematura desde el conjugado, por ejemplo en la circulación, puede ser incapaz o solo moderadamente capaz de entrar en las células (no dirigido) tan específicamente ya que sus capacidades de translocación en la membrana pueden estar alteradas. Esto puede conducir a un incremento de la selectividad y, por tanto, a menos efectos secundarios. Además, al menos en algunos casos, por ejemplo cuando el grupo hidrosoluble está cargado positivamente en condiciones fisiológicas, el grupo hidrosoluble puede también mejorar la afinidad de unión por el ADN por medio de interacciones electrostáticas favorables.

Un grupo hidrosoluble es un grupo que imparte un incremento de la solubilidad en un compuesto de fórmula (I) o (II) y/o un conjugado del mismo. En una realización, la solubilidad en agua de un compuesto de la presente invención portador de un grupo hidrosoluble aumenta en más del 100 % en comparación con el compuesto que carece de dicho grupo hidrosoluble. En otras realizaciones, la solubilidad en agua de un compuesto de la presente invención portador de un grupo hidrosoluble aumenta en más del 75 % o del 50 % o del 25 % o del 10 % en comparación con el compuesto que carece de dicho grupo hidrosoluble. El grupo hidrosoluble puede también contribuir a evitar o reducir la agregación de compuestos de la presente invención o a reducir los efectos secundarios. Ejemplos de grupos hidrosolubles incluyen, entre otros, $-NH_2$, $-NH-$, $-NHR^s$, $-NR^s$, $-N(R^s)(R^t)$, $-N(R^s)(R^t)-$, $-N(R^s)(R^t)(R^u)$, $-COOH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)O-$, $-OP(O)(OR^s)O-$, $-OP(O)(OH)OR^s$, $-OP(O)(OR^s)OR^t$, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)O-$, $-P(O)(OR^s)OH$, $-P(O)(OR^s)O-$, $-P(O)(OR^s)(OR^t)$, $-OS(O)_2OH$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^s$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^s$, $-OS(O)OH$, $-OS(O)O-$, $-OS(O)OR^s$, $-S(O)OH$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)OR^s$, $-OS(O)_2$, $-OS(O)_2R^s$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2R^s$, $-OS(O)R^s$, $-S(O)-$, $-S(O)R^s$, $-(OCH_2CH_2)_vOH$, $-(OCH_2CH_2)_vO-$, $-(OCH_2CH_2)_vOR^s$, un resto de azúcar, un oligosacárido y un resto oligopeptídico, o una forma protonada o desprotonada del mismo y además cualquier combinación del mismo, en los que R^s , R^t , y R^u se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, estando dos o más de R^s , R^t y R^u opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos, y v es un número entero seleccionado de 1 a 100. El grupo hidrosoluble puede estar en cualquier posición en R^8 , R^9 , $R^{10'}$ y/o $R^{11'}$ o puede constituir todo el resto R^8 , R^9 , $R^{10'}$ o

R¹¹. El grupo hidrosoluble puede estar localizado, por ejemplo, en cualquier posición interior, formar parte de la cadena principal, formar parte de una estructura anular, ser un grupo funcional pendiente de la cadena principal o un anillo, o estar localizado en la posición en la cual el sustituyente R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ está unido al resto del agente.

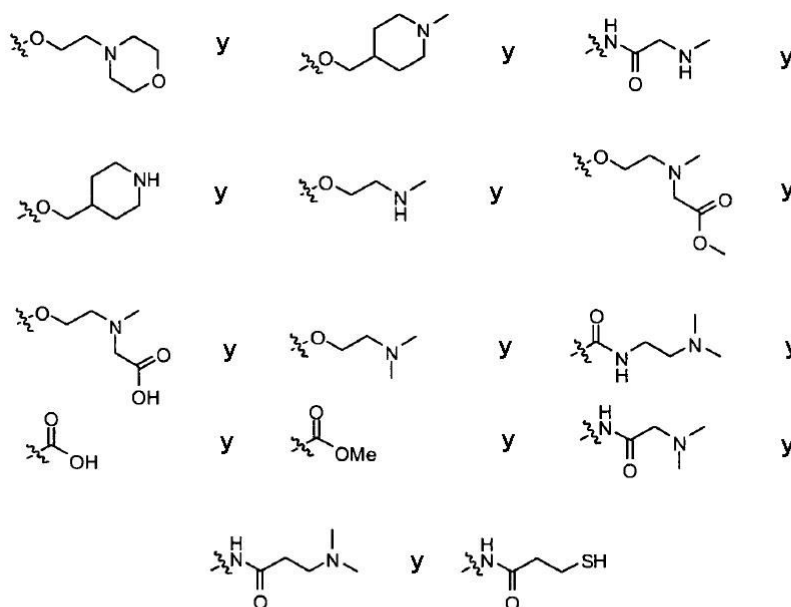
- 5 En una realización, ninguno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ contiene un grupo hidrosoluble.
En otra realización, al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ contiene un grupo hidrosoluble.
En otra realización, al menos uno de R⁸, R⁹ y R¹⁰ contiene un grupo hidrosoluble.
- 10 En otra realización más, R⁸ contiene un grupo hidrosoluble.
En otra realización más, R⁹ contiene un grupo hidrosoluble.
- 15 En otra realización más, R¹⁰ contiene un grupo hidrosoluble.
En una realización, el grupo hidrosoluble es un grupo de ácido carboxílico.
En otra realización, el grupo hidrosoluble es un grupo amino.
- 20 En una realización adicional, el grupo hidrosoluble es un grupo amino primario.
En otra realización, el grupo hidrosoluble es un grupo amino secundario.
- 25 En otra realización, el grupo hidrosoluble es un grupo amino terciario.
En otra realización, el grupo hidrosoluble es un grupo amino cuaternario (amonio).
- 30 En otras realizaciones, el grupo hidrosoluble es un grupo amino alifático primario o secundario o terciario o cuaternario.
En otras realizaciones, el grupo hidrosoluble es un grupo dimetilamino o un grupo metilamino o un grupo amino (NH₂).
- 35 En otra realización, el grupo hidrosoluble es un grupo *N*-metil-*N*-(carboximetil)amino.
En otra realización más, el grupo hidrosoluble es un grupo *N*-metil-*N*-(2-metoxi-2-oxoetil)amino.
- 40 En otra realización, al menos uno de los sustituyentes R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ contiene o es el resto COOH.
En otra realización, al menos uno de los sustituyentes R⁸, R⁹ y R¹⁰ contiene o es el resto de COOH y hay al menos otro grupo hidrosoluble presente en R⁸, R⁹ o R¹⁰.
- 45 En otra realización, al menos uno de los grupos hidrosolubles en R⁸, R⁹ y R¹⁰ es un resto amino alifático secundario, terciario o cuaternario que no está conjugado en un resto aromático o un grupo carbonilo.
En otra realización más, al menos uno de los grupos hidrosolubles en R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es un resto amina alifático secundario que no está conjugado con un resto aromático o un grupo carbonilo y al menos uno de los sustituyentes
- 50 R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ contiene o es el resto COOH.
En otra realización más, al menos uno de los grupos hidrosolubles en R⁸, R⁹ y R¹⁰ es un resto amino alifático secundario que no está conjugado con un resto aromático o un grupo carbonilo y al menos uno de los sustituyentes,
- 55 R⁸, R⁹ y R¹⁰ contiene o es el resto COOH.
En otra realización más, al menos uno de los sustituyentes R⁸, R⁹ y R¹⁰ es un resto COOH y un resto amino alifático secundario que no está conjugado con un resto aromático o un grupo carbonilo.
- 60 En una realización, R⁸, R⁹, o R¹⁰ se selecciona de alquileo -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileo C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileo C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileo C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileo C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₄.
- 65 En otra realización, R⁸ se selecciona de alquileo -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileo C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileo C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileo C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileo C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -

CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₄.

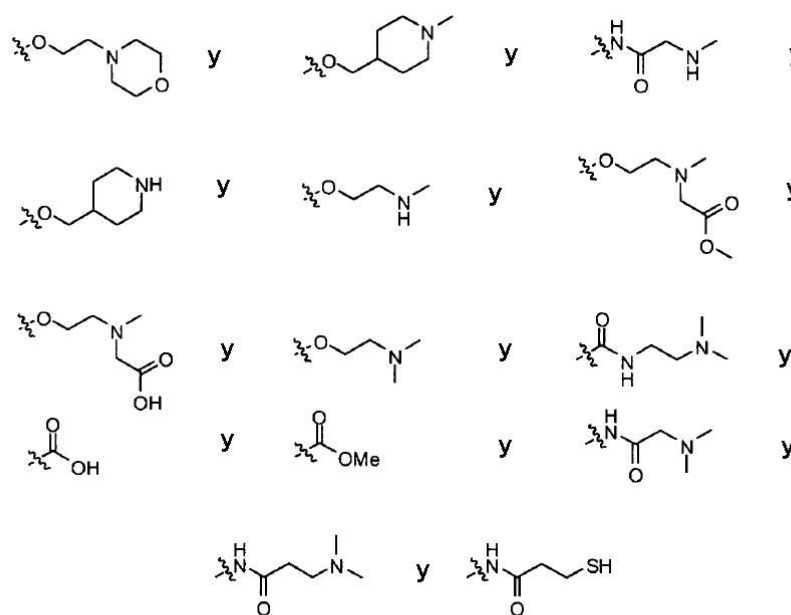
5 En otra realización, R⁹ se selecciona de alquileo -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileo C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileo C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileo C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileo C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₄.

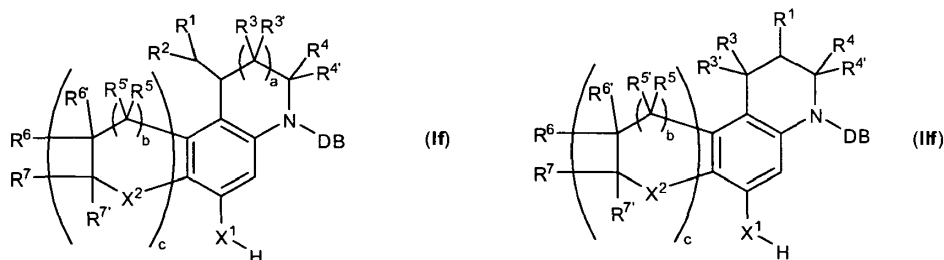
10 En otra realización, R¹⁰ se selecciona de alquileo -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileo C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileo C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileo C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileo C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₄.

15 En una realización, R⁸, R⁹ o R¹⁰ se selecciona de

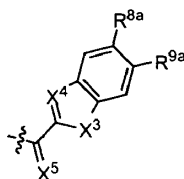


En otra realización, R⁸ se selecciona de





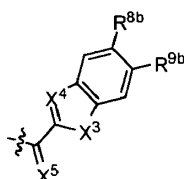
en la que **DB** es



5

en la que X^3 , X^4 y X^5 son como se ha definido anteriormente en el presente documento, R^{8a} se selecciona de alquileno -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileno C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileno C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileno C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileno C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₃ y R^{9a} se selecciona de H, alquilo C₁₋₃ y alquilcarbonilo C₁₋₃. En otra realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o (II) está representado por un compuesto de fórmula (If) o (IIf), respectivamente, en la que **DB** es

10

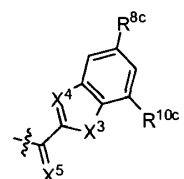


15

en la que X^3 , X^4 y X^5 son como se ha definido anteriormente en el presente documento, R^{9a} se selecciona de alquileno -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileno C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileno C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileno C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileno C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₃ y R^{8b} se selecciona de H, alquilo C₁₋₃ y alquilcarbonilo C₁₋₃. En otra realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o (II) está representado por un compuesto de fórmula (If) o (IIf), respectivamente, en la que **DB** es

20

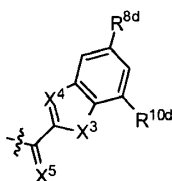
25



30

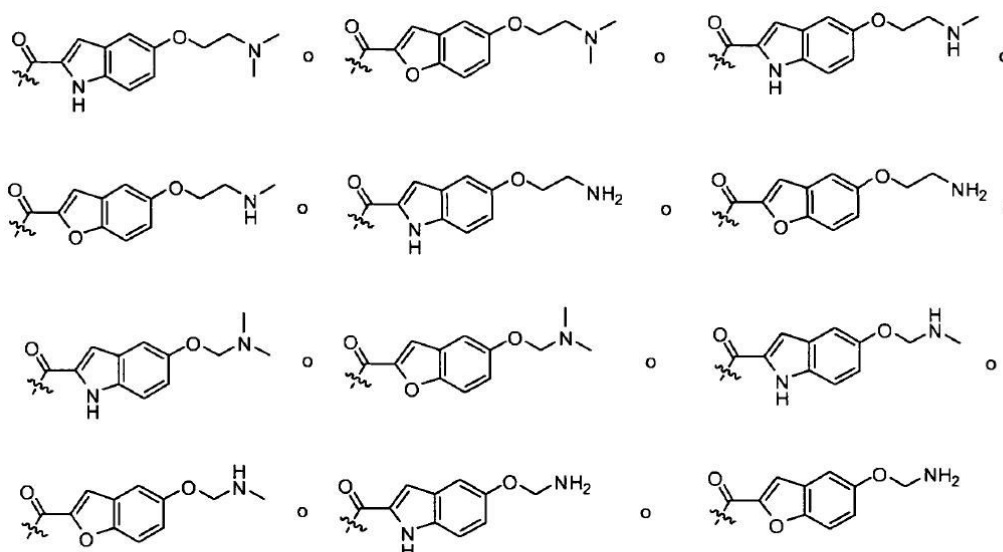
en la que X^3 , X^4 y X^5 son como se ha definido anteriormente en el presente documento, R^{8c} se selecciona de alquileno -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileno C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileno C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileno C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileno C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₄ y R^{10c} se selecciona de H, alquilo C₁₋₃ y alquilcarbonilo C₁₋₃. En otra realización de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o (II) está representado por un compuesto de fórmula (If) o (IIf), respectivamente, en la que **DB** es

35

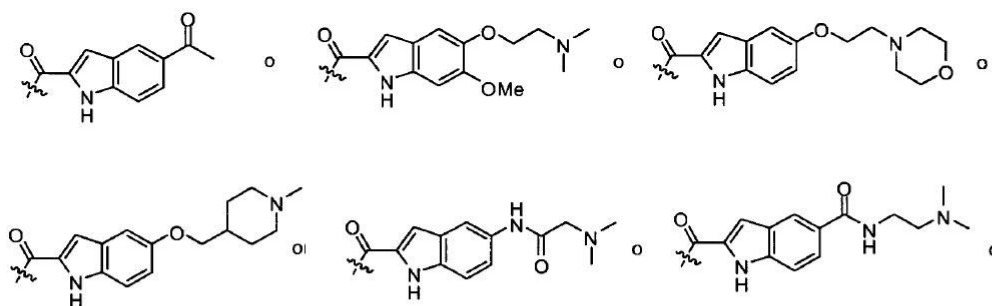


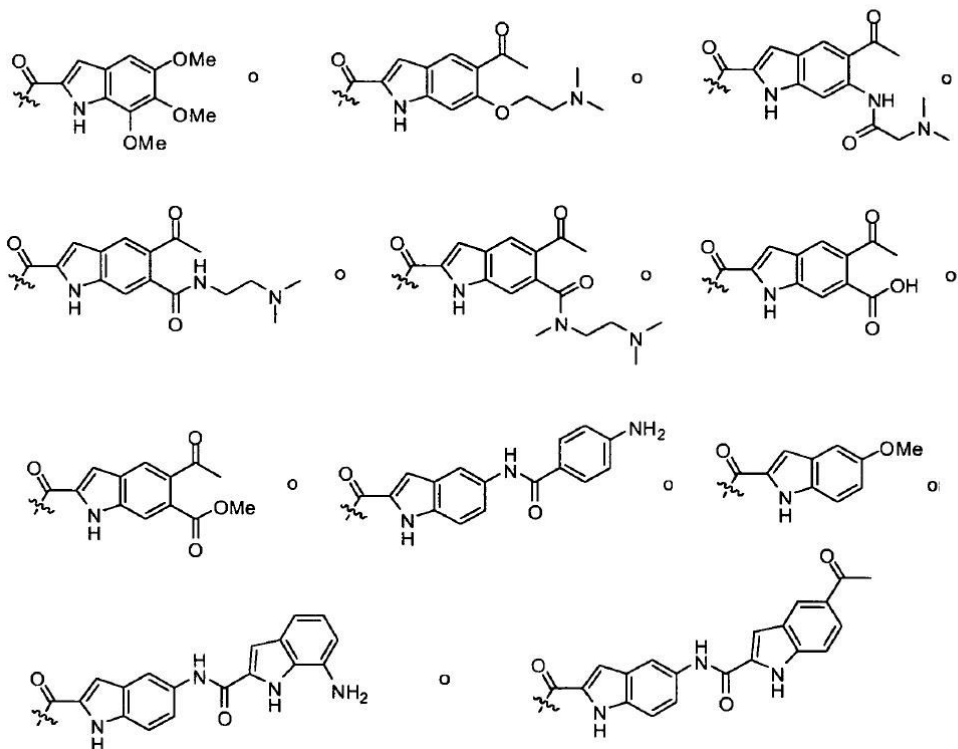
5 en la que X^3 , X^4 y X^5 son como se ha definido anteriormente en el presente documento, R^{10d} se selecciona de alquileno -O-C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, -N(R¹⁰⁰)C(O)-alquileno C₁₋₅-N(R¹⁰⁰)₂, (1-(R¹⁰⁰)piperidin-4-il)-alquileno C₁₋₅-O-, (morfolin-4-il)-alquileno C₁₋₈-O-, -C(O)N(R¹⁰⁰)-alquileno C₁₋₆-N(R¹⁰⁰)₂, y -CO₂R¹⁰⁰, en las que cada R¹⁰⁰ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, estando el último sustituido opcionalmente con COOH o COOR³⁰⁰, siendo R³⁰⁰ alquilo C₁₋₄ y R^{8d} se selecciona de H, alquilo C₁₋₃ y alquilcarbonilo C₁₋₃.

10 En distintas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) está representado por un compuesto de fórmula (If) o (IIf), respectivamente, en la que **DB** es



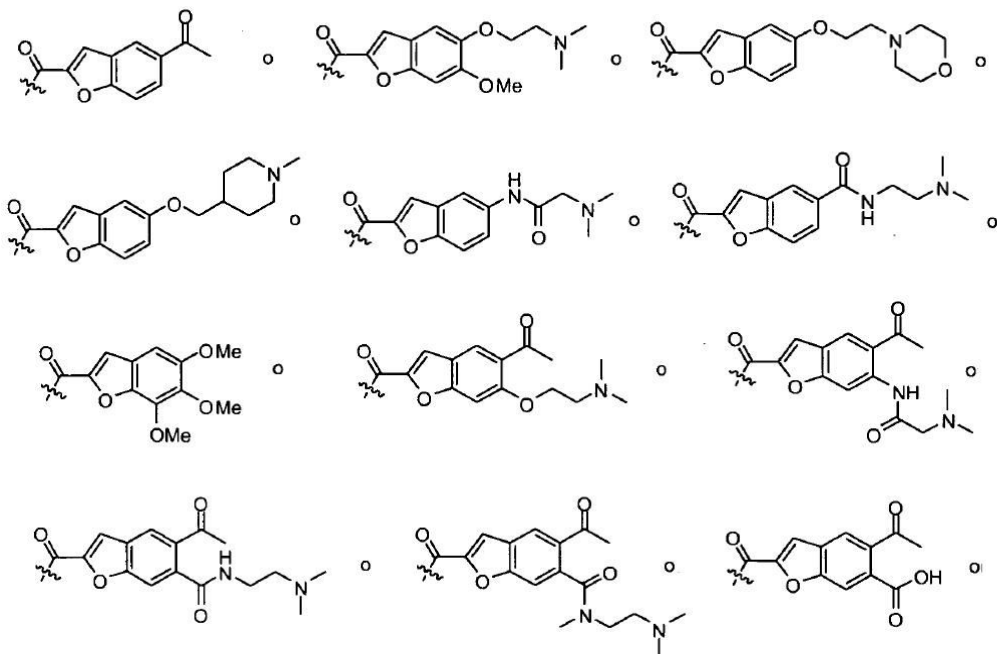
15 En otras distintas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) está representado por un compuesto de fórmula (If) o (IIf), respectivamente, en la que **DB** es

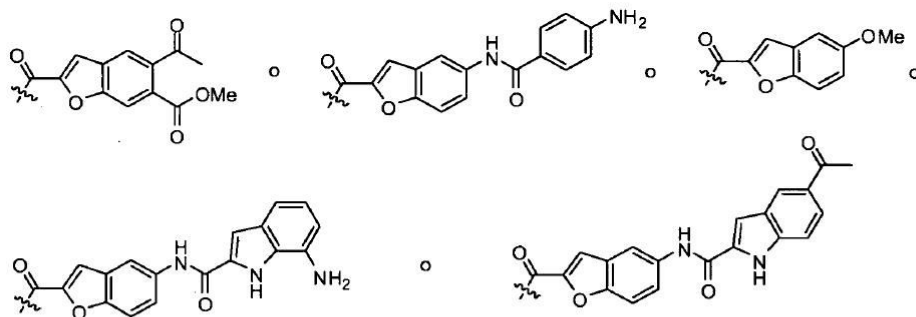




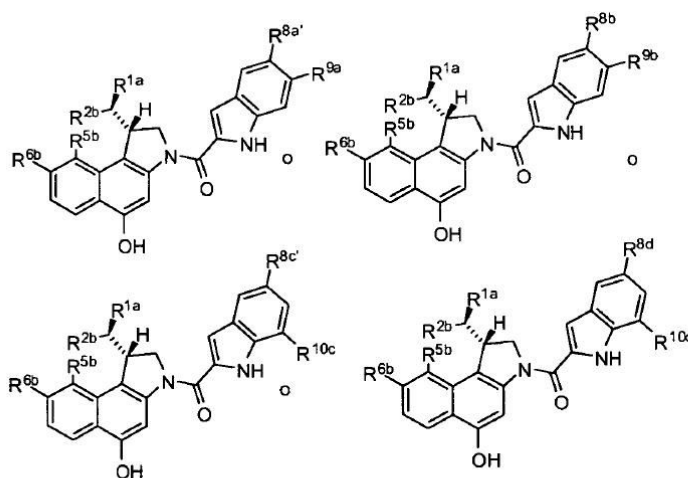
En otras distintas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) está representado por un compuesto de fórmula (If) o (IIf), respectivamente, en la que **DB** es

5





En distintas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se representa mediante

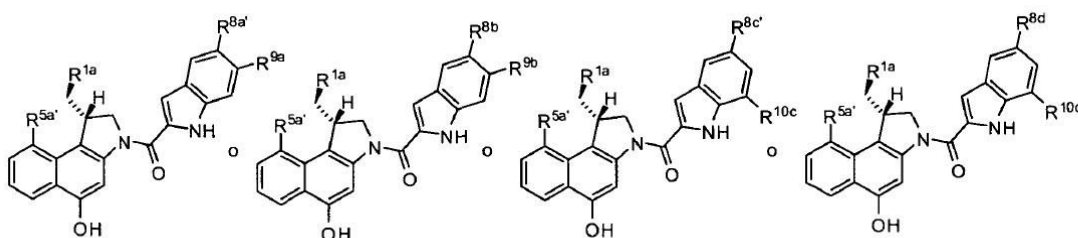


5

o por un isómero de uno de estos, o por una mezcla de isómeros, en la que R^{5b} se selecciona del mismo conjunto que R^{5a} , a excepción de que puede seleccionarse para que sea hidrógeno también, R^{6b} se selecciona de hidrógeno, terc-butilo e isopropilo, R^{2b} se selecciona del mismo conjunto que R^2 , a excepción de que puede no ser metilo cuando R^{5b} y R^{6b} son ambos hidrógeno, R^{1a} , R^{8b} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10c} y R^{10a} son como se ha definido anteriormente, y $R^{8a'}$ y $R^{8c'}$ se seleccionan de los mismos conjuntos de sustituyentes que R^{8a} y R^{8c} , respectivamente, a excepción de que $R^{8a'}$ y $R^{8c'}$ pueden no ser *N,N*-dimetilaminoetoxi cuando R^{9a} o R^{10c} es H, R^{5b} es metilo, R^{1a} es cloruro, y R^{2b} y R^{6b} son ambos hidrógeno.

10

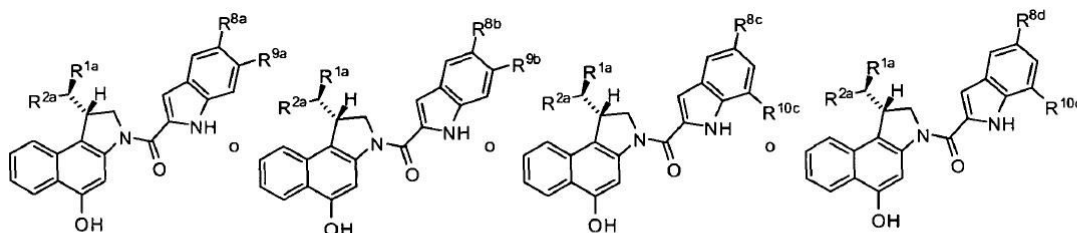
15 En distintas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) está representado por



20

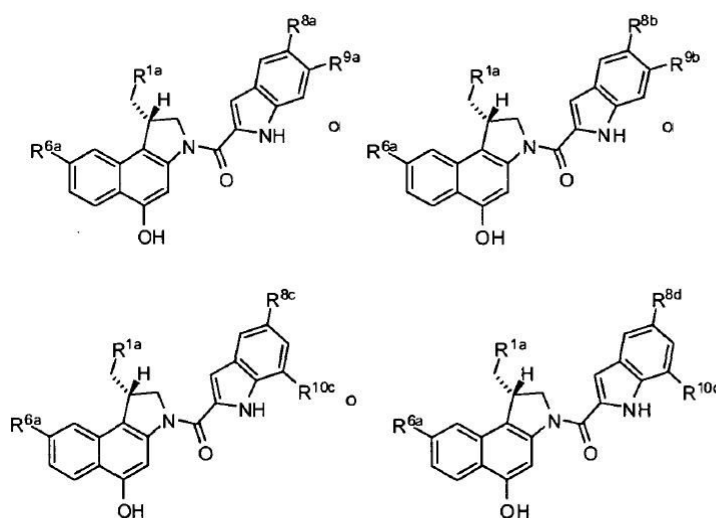
o por un isómero de uno de estos, o por una mezcla de isómeros, en la que R^{1a} , $R^{5a'}$, R^{8b} , R^{8d} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10c} , son como se ha definido anteriormente y $R^{8a'}$ se selecciona del mismo conjunto de sustituyentes que R^{8a} , a excepción de que $R^{8a'}$ y $R^{8c'}$ puede no ser *N,N*-dimetilaminoetoxi cuando R^{9a} o R^{10c} es H, R^{1a} es cloruro y $R^{5a'}$ es metilo.

En otras distintas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) está representado por



- 5 o por un isómero de uno de estos o por una mezcla de isómeros, en la que R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{9a}, R^{9b}, R^{10c}, y R^{10d} son como se ha definido anteriormente.

En otras distintas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) está representado por



- 10 o por un isómero de uno de estos o por una mezcla de isómeros, en la que R^{1a}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{9a}, R^{9b}, R^{10c} y R^{10d} son como se ha definido anteriormente y R^{6a} se selecciona de terc-butilo e isopropilo.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) en la que R² se selecciona de CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, C(O)R^a, C(O)OR^a y C(O)N(R^a)R^a, en la que R^a y R^a se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, R³, R³, R⁴, y R⁴ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, R¹ se selecciona de halógeno y OSO₂R⁰, y al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ comprende al menos un grupo hidrosoluble.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) o (IIb) en la que R² se selecciona de CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, C(O)R^a, C(O)OR^a y C(O)N(R^a)R^a, en la que R^a y R^a se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; X² es CR¹⁴; R³, R³, R⁴, y R⁴ R³, R³, R⁴, y R⁴ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, R¹ se selecciona de halógeno y OSO₂R⁰, siempre que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ comprendan al menos un grupo hidrosoluble.

- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II), en la que R² se selecciona de N₃, NO₂, NO, halógeno, SR^b, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)OR^a, S(O)₂OR^a, OS(O)R^a, OS(O)₂R^a, OS(O)OR^a, OS(O)₂OR^a, OR^b, N(R^b)R^c, *N(R^b)(R^c)R^d, P(O)(OR^a)(OR^a), OP(O)(OR^a)(OR^a), SiR^aR^aR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)OR^a, y N(R^a)C(O)N(R^a)R^a, en la que R^a, R^a, y R^a se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituidos y R^b, R^c y R^d se seleccionan de forma independiente de alquilo C₁₋₃ y heteroalquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituidos.

- 35 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) o (IIb), en la que R² se selecciona de N₃, NO₂, NO, halógeno, SR^b, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)OR^a, S(O)₂OR^a, OS(O)R^a, OS(O)₂R^a, OS(O)OR^a, OS(O)₂OR^a, OR^b, N(R^b)R^c, *N(R^b)(R^c)R^d, P(O)(OR^a)(OR^a), OP(O)(OR^a)(OR^a), SiR^aR^aR^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)OR^a, y N(R^a)C(O)N(R^a)R^a, en la que R^a, R^a, y R^a se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituidos y R^b, R^c y R^d se seleccionan de forma independiente de alquilo C₁₋₃ y heteroalquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituidos y X² es CR¹⁴.

40

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II), en la que R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , y R^4 se seleccionan de forma independiente de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, halógeno, SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $OC(O)R^e$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, y $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f , y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 , o heterocicloalquilo C_{1-3} , estando dos o más de R^c , R^f , y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, y R^5 puede además estar ausente; R^1 se selecciona de halógeno y OSO_2R^c ; X^4 es CH; R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan de forma independiente de H, R^h , NO_2 , halógeno, $N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)OR^h$, $C(O)R^h$, SR^h , OR^h , y $O(CH_2)_{bb}N(R^{101})(R^{102})$, en la que R^{101} y R^{102} son de forma independiente H o alquilo C_{1-3} insustituido, bb es un número entero de 1 a 20, y R^b y R^i se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{6-15} heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} comprenda al menos un grupo hidrosoluble.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que R^2 , R^4 , y R^4 son H, R^5 se selecciona de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, halógeno, SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $OC(O)R^e$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, y $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f , y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 , o heterocicloalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos, estando dos o más de R^e , R^f , y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos; X^2 es CR^{14} ; R^1 se selecciona de halógeno y OSO_2R^c ; X^4 es CH; a es 0; R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, R^h , NO_2 , halógeno, $N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)OR^h$, $C(O)R^h$, SR^h , OR^h , y $O(CH_2)_{bb}N(R^{101})(R^{102})$, en la que R^{101} y R^{102} son de forma independiente H o alquilo C_{1-3} insustituido, bb es un número entero de 1 a 20, y R^h y R^i se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{6-15} , o heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} comprenda al menos un grupo hidrosoluble.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II), en la que R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , y R^4 se seleccionan de forma independiente de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, halógeno, SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $OC(O)R^e$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, y $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f , y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 , o heterocicloalquilo C_{1-3} , estando dos o más de R^c , R^f , y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, y R^5 puede además estar ausente; R^1 se selecciona de halógeno y OSO_2R^c ; X^4 es CH; X^3 es NH; X^5 es O; R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan de forma independiente de H, R^h , NO_2 , halógeno, $N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)OR^h$, $C(O)R^h$, SR^h , OR^h , y $O(CH_2)_{bb}N(R^{101})(R^{102})$, en la que R^{101} y R^{102} son de forma independiente H o alquilo C_{1-3} insustituido, bb es un número entero de 1 a 20, y R^h y R^i se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{6-15} heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} comprenda al menos un grupo hidrosoluble.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) en la que R^2 , R^4 , y R^4 se seleccionan de forma independiente de OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, halógeno, SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $+N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $OC(O)R^e$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$, y $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en la que R^e , R^f , y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 , o heterocicloalquilo C_{1-3} , estando dos o más de R^c , R^f , y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, y R^5 puede además estar ausente; R^1 se selecciona de halógeno y OSO_2R^c ; X^4 es CH; X^2 es CR^{14} ; a es 0; X^3 es NH; X^5 es O; R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan de forma independiente de H, R^h , NO_2 , halógeno, $N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)OR^h$, $C(O)R^h$, SR^h , OR^h , y $O(CH_2)_{bb}N(R^{101})(R^{102})$, en la que R^{101} y R^{102} son de forma independiente H o alquilo C_{1-3} insustituido, bb es un número entero de 1 a 20, y R^h y R^i se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{6-15} heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} comprenda al menos un grupo hidrosoluble.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II), en la que R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , y R^4 son H, R^5 y R^5 se seleccionan de forma independiente de R^{e1} , $C(O)N(R^{e2})R^{f2}$, $C(O)OR^{e2}$, $OC(O)N(R^{e2})R^{f2}$, $OC(O)OR^{e2}$, en la que R^{e1} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido y R^{e2} y R^{f2} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y R^5 puede además estar ausente; R^6 y R^6 se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_{1-6} , ciano, o alcoxi C_{1-6} insustituidos, y R^5 puede además estar ausente; R^7 y R^7 se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_{1-6} insustituido, y R^7 puede además estar ausente; R^1 se selecciona de halógeno y OSO_2R^c ; X^4 es CH; X^2 es $C(R^{14})(R^{14})$; R^{14} y R^{14} son de forma independiente H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y R^{14} puede además estar ausente; X^3 es NH; X^5 es O; R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, R^h , NO_2 , halógeno, $N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)OR^h$, $C(O)R^h$, SR^h , y

OR^h, en la que R^h y Rⁱ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅, o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ comprende al menos un grupo hidrosoluble y que ninguno de R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ sea O(CH₂)_{bb}N(R¹⁰¹)(R¹⁰²), en la que R¹⁰¹ y R¹⁰² son de forma independiente H o alquilo insustituido y bb es un número entero de 1 a 20.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que R², R³, R^{3'}, R⁴, y R^{4'} se seleccionan de R^{e1}, C(O)N(R^{e2})Rⁱ², C(O)OR^{e2}, OC(O)N(R^{e2})Rⁱ², OC(O)OR^{e2}, en la que R^{e1} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R^{e2} y Rⁱ² se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, y R⁵ puede además estar ausente; R⁶ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁₋₆, ciano, o alcoxi C₁₋₆ insustituidos, y R⁶ puede además estar ausente; R⁷ y R^{7'} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁₋₆ insustituido, y R⁷ puede además estar ausente; R¹ se selecciona de halógeno y OSO₂R^o; X⁴ es CH; X² es CR¹⁴; R¹⁴ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; a es 0; X³ es NH; X⁵ es O; R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, R^h, NO₂, halógeno, N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, OC(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)OR^h, C(O)R^h, SR^h, y OR^h, en la que R^h y Rⁱ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ comprenda al menos un grupo hidrosoluble y ninguno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es O(CH₂)_{bb}N(R¹⁰¹)(R¹⁰²), en la que R¹⁰¹ y R¹⁰² son de forma independiente H o alquilo insustituido y bb es un número entero de 1 a 20.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II), en la que R², R³, R^{3'}, R⁴, y R^{4'} son H, R⁵ y R^{5'} se seleccionan de forma independiente de R^{e1}, C(O)N(R^{e2})Rⁱ², C(O)OR^{e2}, OC(O)N(R^{e2})Rⁱ², OC(O)OR^{e2}, en la que R^{e1} es metilo sustituido o alquilo C₂₋₃ opcionalmente sustituido y R^{e2} y Rⁱ² se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R⁶ y R^{6'} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁₋₆ insustituido, ciano, o alcoxi C₁₋₆, y R⁶ puede además estar ausente; R⁷ y R^{7'} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁₋₆ insustituido y R⁷ puede además estar ausente; R¹ se selecciona de halógeno y OSO₂R^o; X⁴ es CH; X² es C(R¹⁴)(R^{14'}); R¹⁴ y R^{14'} son de forma independiente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y R¹⁴ puede además estar ausente; X³ es NH; X⁵ es O; R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, R^h, NO₂, halógeno, N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, OC(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)OR^h, C(O)R^h, SR^h, y OR^h, en la que R^h y Rⁱ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ sea O(CH₂)_{bb}N(R¹⁰¹)(R¹⁰²), en la que R¹⁰¹ y R¹⁰² son de forma independiente H o alquilo C₁₋₃ insustituido y bb es un número entero de 1 a 20.

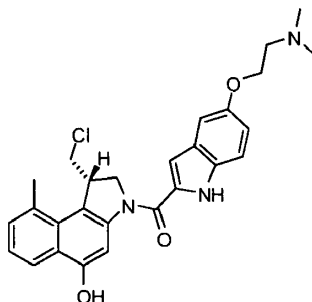
En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que R², R³, R^{3'}, R⁴, y R^{4'} se seleccionan de R^{e1}, C(O)N(R^{e2})Rⁱ², C(O)OR^{e2}, OC(O)N(R^{e2})Rⁱ², OC(O)OR^{e2}, en la que R^{e1} es metilo sustituido o alquilo C₂₋₃ opcionalmente sustituido y R^{e2} y Rⁱ² se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, y R⁶ se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁₋₆, ciano, o alcoxi C₁₋₆ insustituidos, y R⁶ puede además estar ausente; R⁷ y R^{7'} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁₋₆ insustituido, y R⁷ puede además estar ausente; R¹ se selecciona de halógeno y OSO₂R^o; X⁴ es CH; X² es CR¹⁴; R¹⁴ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; a es 0; X³ es NH; X⁵ es O; R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, R^h, NO₂, halógeno, N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, OC(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)OR^h, C(O)R^h, SR^h, y OR^h, en la que R^h y Rⁱ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siempre que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es O(CH₂)_{bb}N(R¹⁰¹)(R¹⁰²), en la que R¹⁰¹ y R¹⁰² son de forma independiente H o alquilo insustituido y bb es un número entero de 1 a 20.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II), en la que R², R³, R^{3'}, R⁴, y R^{4'} son H, R⁵ y R^{5'} se seleccionan de forma independiente de R^{e1}, C(O)N(R^{e2})Rⁱ², C(O)OR^{e2}, OC(O)N(R^{e2})Rⁱ², OC(O)OR^{e2}, en la que R^{e1} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R^{e2} y Rⁱ² se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido; R⁶ y R^{6'} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁₋₆ insustituido, ciano, o alcoxi C₁₋₆, y R⁶ puede además estar ausente; R⁷ y R^{7'} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo C₁₋₆ insustituido y R⁷ puede además estar ausente; X² es C(R¹⁴)(R^{14'}); R¹⁴ y R^{14'} son de forma independiente H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y R¹⁴ puede además estar ausente; R¹ se selecciona de halógeno y OSO₂R^o; X⁴ es CH; X³ es NH; X⁵ es O; R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, R^h, NO₂, halógeno, N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, OC(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)OR^h, C(O)R^h, SR^h, y OR^h, en la que R^h y Rⁱ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siempre que ninguno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ comprenda un grupo hidrosoluble.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que R², R³, R^{3'}, R⁴, y R^{4'} se seleccionan de R^{e1}, C(O)N(R^{e2})Rⁱ², C(O)OR^{e2}, OC(O)N(R^{e2})Rⁱ², OC(O)OR^{e2}, en la que R^{e1} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido y R^{e2} y Rⁱ² se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente

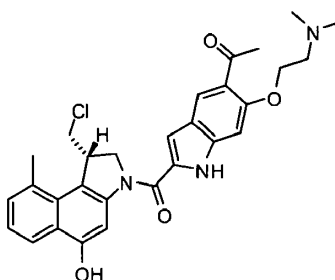
5 sustituido; R^6 se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_{1-6} , ciano, o alcoxi C_{1-6} insustituídos; R^7 se selecciona de H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o heteroalquilo C_{1-6} insustituído, X^2 es CR^{14} ; R^{14} es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; a es O; R^1 se selecciona de halógeno y OSO_2R^0 ; X^4 es CH; X^3 es NH; X^5 es O; R^8, R^9, R^{10} , y R^{11} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, R^h , NO_2 , halógeno, $N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)OR^h$, $C(O)R^h$, SR^h y OR^h , en la que R^h y R^i se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{6-15} o heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, siempre que ninguno de R^8, R^9, R^{10} y R^{11} comprenda un grupo hidrosoluble.

10 En una realización, un compuesto de a presente invención está representado por



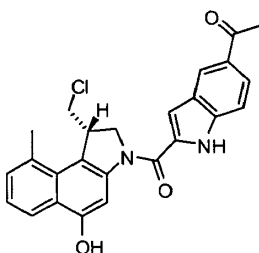
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

15 En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



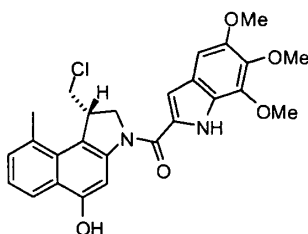
20 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



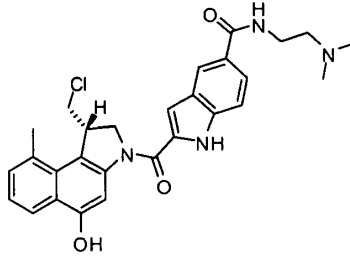
25 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



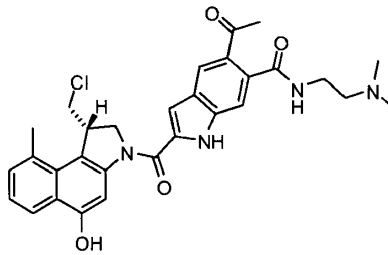
30 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



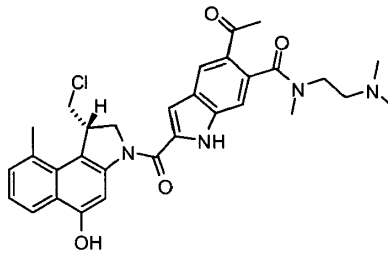
5 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



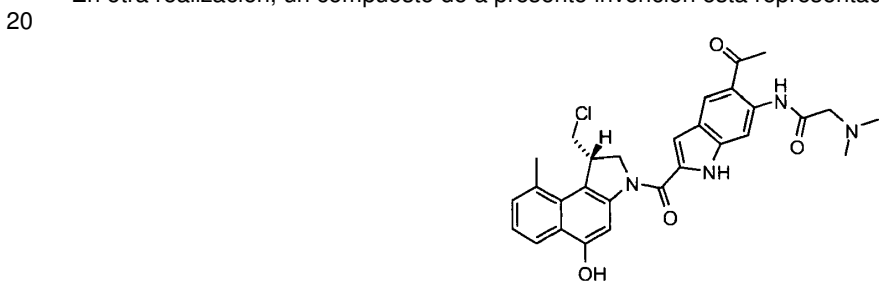
10 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



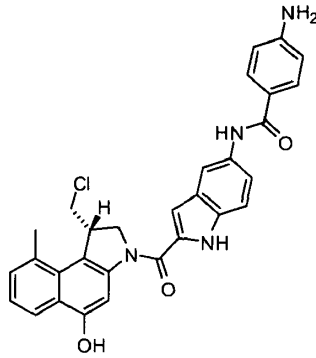
15 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



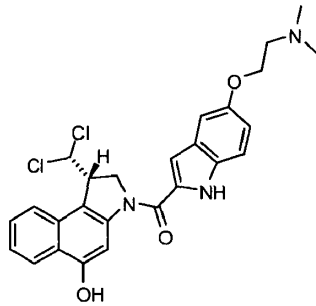
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

25 En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



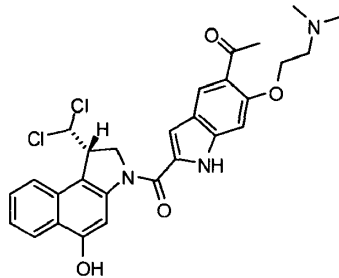
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

5 En una realización, un compuesto de a presente invención está representado por



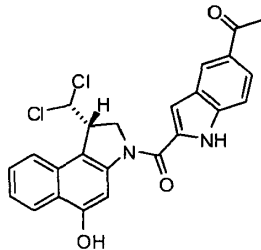
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

10 En una realización, un compuesto de a presente invención está representado por



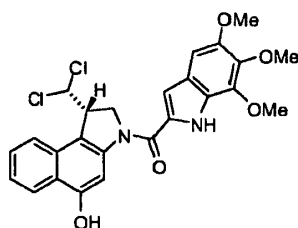
15 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



20 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por

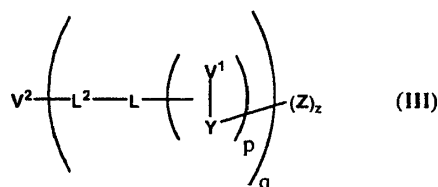


o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

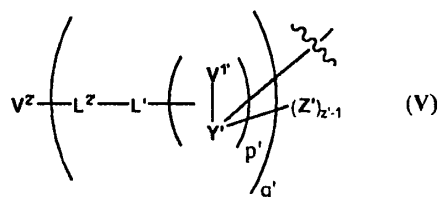
5 Conjugados y conjugados adaptador-agente

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un conjugado de un compuesto de fórmula (I) o (II) que se puede convertir in vivo en una o más etapas en un compuesto de fórmula (I) o (II), respectivamente. Estos conjugados pueden afectar de forma favorable a las propiedades farmacocinéticas y a otras características de un compuesto de fórmula (I) o (II). En una realización, la presente invención se refiere a un conjugado que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) conjugado con al menos un prorresto, es decir un resto que se puede eliminar in vivo para liberar un compuesto de fórmula (I) o (II). En otra realización, la presente invención se refiere a un conjugado que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) conjugado con un prorresto.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III).



o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que V^2 está ausente o es un resto dirigido como se define en la reivindicación 8; cada L^2 está ausente de forma independiente o es un grupo de unión que une V^2 a L ; Cada L está ausente de forma independiente o es un grupo de unión que une L^2 a uno o más V^1 y/o Y ; cada V^1 está ausente de forma independiente o es un resto que contiene un sustrato de una enzima; cada Y está ausente de forma independiente o es un sistema espaciador de autoeliminación unido a V^1 , opcionalmente L , y uno o más Z y se selecciona como se ha definido en la reivindicación 8; cada p y q son números que representan un grado de ramificación y cada uno es de forma independiente un número entero positivo; z es un número entero positivo igual o superior al número total de sitios de unión para Z ; cada Z es de forma independiente un compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento en la que uno o más de X^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} puede, opcionalmente además, estar sustituido por un sustituyente de fórmula (V):

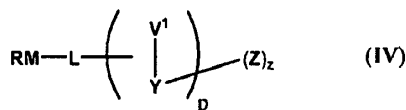


en la que cada V^2 , L^2 , L' , V^1 , Y' , Z' , p' , q' y z' tiene el mismo significado que se ha definido para V^2 , L^2 , L , V^1 , Y , Z , p , q y z , respectivamente, estando el uno o más sustituyentes de fórmula (V) conectados de forma independiente a uno o más de X^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} mediante Y' , estando cada Z' conectado de forma independiente a Y' a través de X^1 o un átomo en R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} .

Debe entenderse a partir de la fórmula (III) que L puede estar conectado a V^1 y/o a Y . Si L está conectado a Y , esto significa que tanto V^1 como L , así como uno o más Z , están conectados a Y . Si L está conectado a V^1 , esto significa que V^1 y uno o más Z están conectados a Y . L también puede estar conectado a V^1 y a Y al mismo tiempo. Si Y está ausente, L está conectado a V^1 o si V^1 está ausente, L está conectado directamente a Z .

Los restos $V^2(-L^2-L(-V^1-Y))_p(Z)_z$ y uno o más $V^2(-L^2-L'(-V^1-Y'))_{p'}(Z')_{z'-1}$ conectados a un compuesto de fórmula (I) o (II) se denominan en el presente documento prorrestos.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (IV):



5 o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que **RM** es un resto reactivo que es como se ha definido en la reivindicación 16 y **L**, **V¹**, **Y**, **Z**, **p** y **z** son como se ha definido anteriormente, a excepción de que **L** ahora une el **RM** a uno o más de **V¹** y/o **Y**, y el uno o más restos **V²-L²** presentes opcionalmente en **Z** como se ha definido anteriormente en el presente documento, pueden opcionalmente e independientemente sustituirse por **RM'**, que es un resto reactivo seleccionad de forma independiente del mismo grupo que **RM**, y en el

10 que si hay más de un resto reactivo en (IV), algunos o todos los restos reactivos son iguales o diferentes. Estos conjugados adaptador-agente de fórmula (IV) pueden o no considerarse intermedios para los compuestos de fórmula (III).

15 Los restos **RM-L(-(V¹-Y))_p(Z)_{z-1}** y uno o más **RM'-L'(-(V¹-Y'))_p(Z')_{z'-1}** conectados a un compuesto de fórmula (I) o (II) se denominan en el presente documento prorrorestos.

20 Debe entenderse que la presente invención se refiere a compuestos enantioméricamente puros y/o diaestereoméricamente puros de las fórmulas (III) y (IV) así como a mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros de los compuestos de fórmulas (III) y (IV).

25 Cuando un compuesto de fórmula (III) o (IV) contiene sitios de unión para **Z** que no están acoplados a **Z**, por ejemplo como consecuencia de una reacción de acoplamiento incompleta durante la síntesis, estos sitios de unión se consideran unidos a H, OH, o a un grupo saliente en su lugar. Si todos estos sitios de unión están conectados con **Z**, **z** equivale al número de dichos sitios de unión; de otro modo, **z** es menor. Los compuestos de la presente invención pueden existir como mezcla, en la que cada componente de la mezcla tiene un valor **z** diferente. Por ejemplo, el compuesto puede existir como mezcla de dos compuestos separados, un compuesto en el que **z** es 4 y otro compuesto en el que **z** es 3. Además, para una **z** dada, el compuesto puede existir como mezcla de isómeros (constitutivos) dado que **Z** puede estar conectada a diferentes conjuntos de sitios de unión.

30 A efectos de claridad, al hablar de las conexiones de un primer resto con otros restos dentro de la fórmula (III) o (IV), en general solo se mencionan dichos otros restos que están directamente al lado de dicho primer resto en la fórmula (III) o (IV). Debe entenderse que si uno de dichos otros restos no está presente, dicho primer resto está realmente conectado a primer resto en línea que esté presente, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Por ejemplo, se afirma que "**V¹** se ha escindido de **Y**", esta frase en realidad significa que "**V¹** se ha escindido de **Y**, o de **Z** si no hay **Y**" y debe leerse como "**V¹** se ha escindido de **Z**" cuando se hace referencia a un compuesto que carece de **Y**.

35 En un compuesto de fórmula (III) o (IV), un compuesto de fórmula (I) o (II) puede estar conjugado a un prorrosto a través de su grupo hidrosoluble. De este modo, el grupo hidrosoluble puede contribuir menos a la solubilidad en agua del compuesto de fórmula (III) o (IV), pero puede contribuir de nuevo a la solubilidad en agua de **Z** tras la eliminación de dicho prorrosto.

40 En el presente documento, cuando se mencionan **V²**, **L²**, **L**, **V¹**, **Y**, **Z**, **RM**, **p**, **q**, o **z** se entenderá que lo mismo se aplica para cada uno de **V²**, **L²**, **L'**, **V¹**, **Y'**, **Z'**, **RM'**, **p'**, **q'**, o **z'** respectivamente.

45 El resto **V¹**

50 En un compuesto de fórmula (III) o (IV), el resto **V¹** puede ser un grupo escindible o transformable de forma condicional. En otras palabras, se ha diseñado para transformarse y/o escindirse de **Y** mediante un proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático después de llevarlo o estar en una condición determinada. Esta condición puede ser, por ejemplo, llevar un compuesto de la invención en un medio acuoso, que conduce a hidrólisis de **V¹**, o llevar a un compuesto de la invención en un ambiente que contenga una enzima que reconozca y escinda **V¹**, o llevar a un compuesto de la invención en condiciones reductoras, lo que conduce a la reducción y/o eliminación de **V¹**, o llevar a un compuesto de la invención en condiciones oxidantes, lo que conduce a la oxidación y/o eliminación de **V¹**, o poner un compuesto de la invención en contacto con radiación, p. ej., luz UV, lo que conduce a la transformación y/o escisión, o poner un compuesto de la invención en contacto con calor, lo que conduce a la transformación y/o escisión, o llevar a un compuesto de la invención a presión reducida, lo que conduce a transformación, por ejemplo una retrocicloaddición, y/o escisión, o llevar a un compuesto de la invención a presión elevada o alta, lo que conduce a transformación y/o escisión. Esta condición se puede cumplir después de administrar un compuesto de la presente invención a un animal, por ejemplo un mamífero, por ejemplo un ser humano. La condición se puede cumplir cuando el compuesto localiza, por ejemplo, un órgano, tejido, célula, diana subcelular o diana microbiana específicos mediante, por ejemplo, la presencia de factores internos (p. ej., enzimas específicas de la diana o hipoxia) o aplicación de factores externos (p. ej., radiación, campos magnéticos) o la

condición se puede haber cumplido ya directamente tras la administración (enzimas ubicuas).

En general, la transformación de V^1 conducirá directa o indirectamente a la escisión de V^1 de Y . Como alternativa, la transformación de V^1 puede conducir a la formación de un resto V^1-Y que es un adaptador de autoinmolación. Por ejemplo, la oxidación de V^1 que es un átomo de hidrógeno en un grupo hidroxilo puede conducir a un resto para u

5 orto-hidroxibencilo que se autoelimina.

Como alternativa de nuevo V^1 puede estar ausente. En este caso, se pretende que el proresto sea no extraíble de Z y todo el proresto o un aparte del mismo (debido a la degradación de un compuesto de fórmula (III) o (IV) en uno o más de otros sitios en la molécula) permanezca conectado a uno o más restos Z .

10 Un compuesto de la presente invención puede contener más de un resto V^1 por proresto (p y/o $q > 1$). Estos restos V^1 pueden o no ser iguales o pueden o no requerir las mismas condiciones para transformación y/o escisión.

En un aspecto de la presente invención se usa un conjugado para dirigir uno o más restos Z a las células diana. En este caso, un resto V^1 puede, por ejemplo, contener una molécula sustrato que es escindida por una enzima presente en las proximidades de las células diana o dentro de las células diana, por ejemplo células tumorales. Por ejemplo, V^1 puede contener un sustrato que es escindido por una enzima presente a niveles elevados en las proximidades o dentro de las células diana en comparación co otras partes del cuerpo o mediante una enzima que está presente únicamente en las proximidades o dentro de las células diana.

20 Es importante reconocer que si se consigue la especificidad de una célula diana únicamente basándose la transformación y escisión selectivas de dicho V^1 en el sitio diana, la condición causante de la escisión debería ser, preferentemente, al menos hasta un cierto grado, específica de la célula diana, mientras que la presencia de otros resto específico de la diana en el compuesto de la invención, por ejemplo en un resto V^2 , reduce o elimina este requisito. Por ejemplo, cuando V^2 produce internalización selectiva en una célula diana, una enzima también presente en otras células puede transformar y/o escindir V^1 . En una realización, la transformación y/o escisión de V^1 se producen intracelularmente. En otra realización, la transformación y/o escisión de V^1 se producen extracelularmente.

30 En una realización, V^1 contiene un di-, tri-, tetra-, u oligopéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos reconocida por una enzima proteolítica, por ejemplo plasmina, una catepsina, catepsina B, antígeno específico de próstata (PSA), activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA) o un miembro de la familia de las matriz metaloproteasas presentes en las proximidades o en el interior de las células diana, por ejemplo células tumorales. En una realización, V^1 es un péptido. En otra realización, V^1 es un dipéptido. En otra realización, V^1 es un tripéptido. En otra realización, V^1 es un tetrapéptido. En otra realización más, V^1 es un peptidomimético.

En otra realización más, V^1 contiene un β -glucurónido que es reconocido por la β -glucuronidasa presente en las proximidades o en el interior de las células tumorales.

40 En una realización, V^1 contiene un sustrato de una enzima.

En una realización, V^1 contiene un sustrato de enzima extracelular.

En otra realización, V^1 contiene un sustrato de enzima intracelular.

45 En otra realización más, V^1 contiene un sustrato de enzima lisosomal.

En otra realización más, V^1 contiene un sustrato de la serina proteasa plasmina.

50 En otra realización más, V^1 contiene un sustrato de una o más de las catepsinas, por ejemplo catepsina B.

En otra realización más, V^1 contiene un sustrato de la galactosidasa.

55 Cuando V^1 se escinde extracelularmente, el uno o más restos Z se pueden liberar extracelularmente. Esto puede proporcionar la ventaja de que estos restos Z no solo son capaces de afectar a las células que rodean directamente al sitio de activación (p. ej., células positivas para la diana) sino también a las células que están algo alejadas del sitio de activación (p. ej., células negativas para la diana) debido a la difusión (efecto espectador).

60 Una enzima para escindir V^1 también se puede transportar a las proximidades o al interior de las células diana o del tejido diana mediante, por ejemplo, tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a anticuerpos (ADEPT), tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a polímeros (PDEPT) o tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a macromoléculas (MDEPT), tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a virus (VDEPT), o tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a genes (GDEPT). En una realización, la transformación y/o escisión de V^1 se producen a través de una enzima unida a un anticuerpo.

65 En de nuevo otra realización, V^1 contiene un resto, por ejemplo un resto nitro(hetero)aromático que se puede

transformar y/o escindir mediante reducción en condiciones hipóxicas o mediante reducción con una nitroreductasa. Tras la reducción del grupo nitro y la escisión del resto resultante, la eliminación del sistema espaciador **Y**, si está presente, conduce a la liberación de uno o más restos **Z**.

5 En una realización, la invención se refiere a un conjugado en el que **V¹** es un dipéptido, tripéptido, tetrapéptido u oligopéptido compuesto por L-aminoácidos naturales, D-aminoácidos no naturales o aminoácidos sintéticos o un peptidomimético o cualquier combinación de los mismos.

10 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto en el que **V¹** comprende un tripéptido. El tripéptido puede estar unido a través de su extremo C a **Y**. En una realización, el residuo aminoácido en C-terminal del tripéptido se selecciona de arginina, citrulina y lisina, el residuo de aminoácido del medio del tripéptido se selecciona de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, ciclohexilglicina, triptófano y prolina, y el residuo aminoácido en N-terminal del tripéptido se selecciona de cualquier aminoácido natural o no natural.

15 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto en el que **V¹** comprende un dipéptido. El dipéptido puede estar unido a través de su extremo C a **Y**. En una realización, el residuo aminoácido en C-terminal del dipéptido se selecciona de alanina, arginina, citrulina y lisina, el residuo de aminoácido en N-terminal del dipéptido se selecciona de cualquier aminoácido natural o no natural.

20 En una realización, cuando el grupo α-amino del aminoácido en N-terminal de **V¹** no está acoplado a **L**, este aminoácido puede estar funcionalizado con un grupo de bloqueo adecuado acoplado al grupo α-amino o puede ser un aminoácido no natural de modo que se evita la degradación prematura no deseada de **V¹** mediante, por ejemplo, enzimas ubicuas o exopeptidasas.

25 En una realización adicional, **V¹** se selecciona de D-alanilfenilalanilissina, D-valileucilissina, D-alanilleucilissina, D-valilfenilalanilissina, D-valiltriptofanilissina, D-alaniltriptofanilissina, alanilfenilalanilissina, valilleucilissina, alanilleucilissina, valilfenilalanilissina, valiltriptofanilissina, alaniltriptofanilissina, D-alanilfenilalanilcitrulina, D-valilleucilcitrulina, D-alanilleucilcitrulina, D-valilfenilalanilcitrulina, D-valiltriptofanilcitrulina, D-alaniltriptofanilcitrulina, alanilfenilalanilcitrulina, valilleucilcitrulina, alanilleucilcitrulina, valilfenilalanilcitrulina, valiltriptofanilcitrulina, y alaniltriptofanilcitrulina.

30 En otra realización más, **V¹** se selecciona de fenilalanilissina, valilissina, valilalanina, D-fenilalanilfenilalanilissina, fenilalanilfenilalanilissina, glicilfenilalanilissina, alanilissina, valilcitrulina, N-metilvalilcitrulina, fenilalanilcitrulina, isoleucilcitrulina, triptofanilissina, triptofanilcitrulina, fenilalanilarginina, fenilalanilalanina, glicilfenilalanilleucilglicina, alanilleucilalanilleucina, alanilarginilarginina, fenilalanil-N⁹-tosilarginina, fenilalanil-N⁹-nitroarginina, leucilissina, leucilcitrulina y fenilalanil-O-benzoilteonina.

En una realización adicional, **V¹** se selecciona de fenilalanilsilina, valilsilina y valilcitrulina.

40 Por tanto, en una realización, la presente invención se refiere a un compuesto en el que **V¹** contiene un sustrato que se puede escindir mediante enzimas proteolíticas, plasmina, una catepsina, catepsina B, β-glucuronidasa, una galactosidasa, antígeno específico de próstata (PSA), activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA), un miembro de la familia de la matriz metaloproteasas o una enzima localizada por medio de un tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos, tal como ADEPT, VDEPT, MDEPT, GDEPT, o PDEPT, o en el que **V¹** contiene un resto que se puede escindir o transformar mediante reducción en condiciones de hipoxia, mediante reducción mediante una nitroreductasa, o mediante oxidación.

50 En otro aspecto de la presente invención, un conjugado de la presente invención se usa (también) para mejorar las propiedades (farmacocinéticas) de **Z**. Cuando un proresto no tiene que eliminarse de forma selectiva en el sitio diana, **V¹** de dicho proresto puede, por ejemplo, se ro contener un grupo que es escindido por enzimas ubicuas, por ejemplo esterasas que están presentes en la circulación o enzimas intracelulares, tales como, por ejemplo, proteasas y fosfatasas, mediante ciclación intramolecular controlada por pH o mediante hidrólisis catalizada con ácido, catalizada con base o no catalizada, o **V¹** puede ser o contener, por ejemplo, un disulfuro o formar un disulfuro con un resto adyacente. **Por tanto**, **V¹** puede, opcionalmente junto con el o los átomos conectores de **L** y/o **Y**, formar, por ejemplo, un grupo carbonato, carbamato, urea, éster, amida, imina, hidrazona, oxima, disulfuro, acetal o cetal, que se puede escindir in vivo. Esto significa que **V¹**, opcionalmente junto el o los átomos conectores de **L** y/o **Y**, pueden también representar, por ejemplo, -OC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R^v)-, -N(R^v)C(O)-, -C(O)N(R^v)-, -N(R^v)C(O)O-, -N(R^v)C(O)N(R^w)-, -C(O)-, -OC(R^v)(R^w)-, -C(R^v)(R^w)O-, -OC(R^v)(R^w)O-, -C(R^v)(R^w)-, -S-, -S-S-, -C=, =C-, -N=, =N-, -C=N-, -N=C-, -O-N=, =N-O-, -C=N-O-, -O-N=C-, -N(R^v)-N= =N-N(R^v)-, -N(R^v)-N=C-, o -C=N-N(R^v)-, en las que R^v y R^w se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₀ o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituidos, estando R^v y R^w opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

65 Si **V¹** o **V¹-Y** representa un proresto entero o **L** está conectado a **Y** y no a **V¹**, **V¹** puede, en este caso, seleccionarse de, por ejemplo, R^p-[O(R^p)P(O)]_{pp}-, R^p-C(O)-, R^p-OC(O)-, y R^p-N(R^p)C(O)-, en las que pp se selecciona de 1 a 3 y cada R^p y R^p se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅,

heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{6-15} o heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, estando R^p y R^p opcionalmente unidos por un enlace para formar un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido.

5 En una realización, V^1 se selecciona de fosfona, fenilaminocarbonilo, 4-(piperidino)piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo y 4-metilpiperazinocarbonilo.

El propio V^1 puede contribuir a propiedades (farmacocinéticas) favorables del conjugado, mediante, por ejemplo, la presencia de grupos funcionales polares en V^1 .

10 Cabe destacar que V^1 , en forma de di-, tri-, tetra- u oligopéptido, o en cualquier otra forma, puede contener grupos protectores. Los compuestos de la invención que comprenden dicho V^1 protegido puede no liberar ningún resto Z en las condiciones que transformen y/o escindan el correspondiente V^1 no protegido. No obstante, cuando dichos compuestos están desprotegidos, dichos compuestos liberarán uno o más restos Z cuando están en las condiciones adecuadas. Los compuestos que comprenden dicho V^1 protegido pueden entrar dentro del alcance de la presente invención. En particular, lo anterior se puede concebir para compuestos de fórmula (IV). Grupos protectores adecuados para grupos funcionales, en particular para aminoácidos, son bien conocidos para los químicos orgánicos y por ejemplo se pueden encontrar en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1981. Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se pueden diseñar para liberar en última instancia un compuesto de fórmula (I) o (II), o un compuesto de fórmula (I') o (II'), tras la transformación y/o escisión del uno o más restos V^1 y $V^{1'}$. La liberación de un compuesto de fórmula (I) o (II), un compuesto de fórmula (I') or (II'), o un derivado del mismo, de un conjugado de la presente invención mediante otro mecanismo no se excluye de la presente invención.

25 En otro aspecto de la presente invención, un compuesto de fórmula (III) representa un intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (II) u otro compuesto de fórmula (III). En este caso, por ejemplo, V^2 , L^2 , L , e Y están ausentes, p , q y z son todos 1, y el resto V^1 puede ser un grupo protector. Puede haber o no uno o más restos $V^2(-L^2-L'(-V^1-Y'))_p(Z')_{z-1}$ en los que V^2 , L^2 , L' , y Y' pueden o no estar ausentes y p , q , y z' pueden o no ser 1. En una realización, un compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (I) o (II) al que está unido un resto V^1 . En otra realización, un compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (I) o (II) al que está unido un resto V^1 y un resto $V^2(-L^2-L'(-V^1-Y'))_p(Z')_{z-1}$. En otra realización más, un compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (I) o (II) al que está unido un resto V^1 y un resto $V^{1'}$.

En una realización, V^1 no es un grupo protector.

35 En otra realización, V^2 , L^2 , L e Y están ausentes y p , q , y z son todos 1.

En una realización adicional, V^1 es un grupo extraíble químicamente.

40 En una realización adicional más, V^1 es un grupo extraíble químicamente conectado a Z mediante X^1 .

En una realización adicional más, V^1 es un grupo bencilo conectado a Z mediante X^1 .

En otra realización, V^1 es terc-butoxicarbonil(metilamino)etil(metilamino)carbonilo.

45 En otra realización, V^1 es 4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-carbonilo.

En una realización, V^1 está conectado a L mediante más de un grupo funcional en V^1 .

50 En otra realización, V^1 está conectado a L mediante más de un grupo funcional en V^1 .

En otra realización, V^1 está conectado a L mediante más de un grupo funcional en la cadena lateral de uno de los aminoácidos naturales o no naturales de V^1 .

55 En otra realización, el aminoácido en N-terminal de V^1 está conectado a L mediante su α amino.

En otra realización, V^1 está ausente.

El sistema espaciador de autoeliminación Y

60 El sistema espaciador de autoeliminación Y , si está presente, se une a V^1 y opcionalmente L a uno o más restos Z .

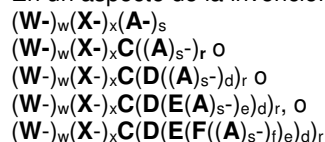
Un sistema espaciador de autoeliminación Y se puede incorporar en un conjugado de la presente invención para, por ejemplo, mejorar las propiedades de Z o el conjugado en general para proporcionar químicas de acoplamiento adecuados y/o para crear espacios entre V^1 y Z

65 Un compuesto de la presente invención puede contener más de un sistema espaciado Y por prorrosto. Estos restos

Y pueden ser o no iguales.

Tras la escisión o transformación de **V**¹, el lado izquierdo de **Y** puede desbloquearse o se puede formar un resto de autoeliminación **V**¹-**Y**, que tiene como resultado la liberación eventual de uno o más restos **Z**. Los sistemas espaciadores de autoeliminación pueden ser, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 02/083180 y WO 2004/043493, así como otros espaciadores de autoeliminación conocidos para un experto en la técnica.

En un aspecto de la invención se refiere a compuestos en los que **Y** se selecciona de:



en las que:

W y **X** son cada uno un espaciador de cascada electrónica 1,2+2*n* de liberación única (*n* ≥ 1), siendo iguales o diferentes;

A es un espaciador de ciclación de ω-amino aminocarbonilo que forma un derivado de urea cíclica tras la ciclación; **C**, **D**, **E**, y **F** son cada uno un espaciador o sistema espaciador de liberación múltiple de autoeliminación que tras la activación puede liberar como máximo los grupos *r*, *d*, *e* y *f*, respectivamente; *s* es 0 o 1;

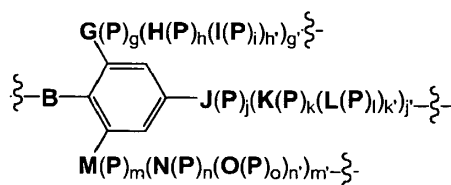
r, *d*, *e* y *f* son números que representan un grado de ramificación;

w y *x* son números que representan un grado de polimerización;

r, *d*, *e*, y *f* son, de forma independiente, un número entero de 2 (incluido) a 24 (incluido);

w y *x* son de forma independiente un número entero de 0 (incluido) a 5 (incluido).

En un aspecto adicional de la invención, los sistemas espaciadores de liberación múltiple de autoeliminación **C**, **D**, **E**, y **F** se seleccionan de forma independiente de un resto que tiene la fórmula:



en la que:

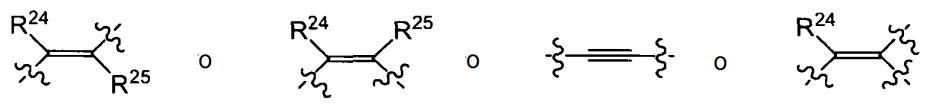
B se selecciona de NR²¹, O, y S;

P es C(R²²)(R²³)Q-(W⁻)_w(X⁻)_x;

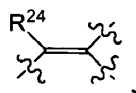
Q está ausente o es -O-CO-;

W y **X** son cada uno un espaciador de cascada electrónica 1,2+2*n* de liberación única (*n* ≥ 1), siendo iguales o diferentes;

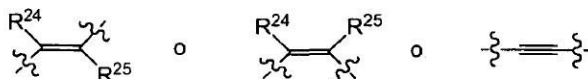
G, **H**, **I**, **J**, **K**, **L**, **M**, **N**, y **O** se seleccionan de forma independiente de restos que tienen la fórmula:



G, **J**, y **M** pueden, además, seleccionarse del grupo de **P** e hidrógeno con la condición de que so dos de **G**, **J**, y **M** son hidrógeno, el grupo restante debe ser

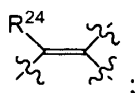


O ser



y a mismo tiempo estar conjugado a

50



R²¹ se selecciona de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^x, SR^x, S(O)R^x, S(O)₂R^x, S(O)OR^x, S(O)₂OR^x, OS(O)R^x, OS(O)₂R^x, OS(O)OR^x, OS(O)₂OR^x, OR^x, NHR^x, N(R^x)R^{x1}, ⁺N(R^x)(R^{x1})R^{x2}, P(O)(OR^x)(OR^{x1}), OP(O)(OR^x)(OR^{x1}), C(O)R^x, C(O)OR^x, C(O)N(R^{x1})R^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, OC(O)N(R^x)R^{x1}, N(R^{x1})C(O)R^x, N(R^{x1})C(O)OR^x, y N(R^{x1})C(O)N(R^{x2})R^x, en las que R^x, R^{x1}, y R^{x2} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ o heteroarilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituidos, estando R^x, R^{x1}, y R^{x2} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de los sustituyentes R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

g, h, i, j, k, l, m, n, o, h', g', k', j', n', m' son números que representan un grado de ramificación y son, de forma independiente, 0, 1, o 2 con la condición de que

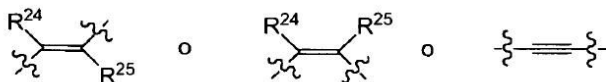
si **G** = hidrógeno o **P**, g, h, i, h', y g' son todos igual a 0;

si **J** = hidrógeno o **P**, j, k, l, k', y j' son todos igual a 0;

si **M** = hidrógeno o **P**, m, n, o, n', y m' son todos igual a 0;

Si **G, H, I, J, K, L, M, N u O** es

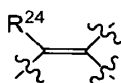
20



g + g' = 1, h + h' = 1, i = 1, j + j' = 1, k + k' = 1, l = 1, m + m' = 1, n + n' = 1, o = 1, respectivamente;

si **G, H, I, J, K, L, M, N u O** es

25



g + g' = 2, h + h' = 2, i = 2, j + j' = 2, k + k' = 2, l = 2, m + m' = 2, n + n' = 2, o = 1, respectivamente;

si g' = 0 y **G** no es hidrógeno o **P**, h, h' e i son igual a 0 y g > 0;

30

si g = 0 y **G** no es hidrógeno o **P**, g' > 0;

si g' > 0 y h' = 0, i = 0 y h > 0;

si g' > 0 y h = 0, h' > 0 y i > 0;

si j' = 0 y **J** no es hidrógeno o **P**, k, k', e l son igual a 0 y j > 0;

si j = 0 y **J** no es hidrógeno o **P**, j' > 0;

35

si j' > 0 y k' = 0, l = 0 y k > 0;

si j' > 0 y k = 0, k' > 0 y l > 0;

si m' = 0 y **M** no es hidrógeno o **P**, n, n' y es igual a 0 y m > 0;

si m = 0 y **M** no es hidrógeno o **P**, m' > 0;

si m' > 0 y n' = 0 = 0 and n > 0,

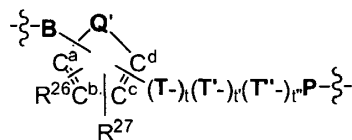
40

si m' > 0 y n = 0, n' > 0 y o > 0;

w y x son números de polimerización y son, de forma independiente, un número entero de 0 (incluido) a 5 (incluido).

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, los espaciadores de cascada electrónica 1,2+2n **W** y **X** se seleccionan de forma independiente de un resto que tiene la fórmula:

45



en la que

Q' = -R³⁰C=CR³¹-, S, O, NR³¹, -R³¹C=N-, o -N=CR³¹-;

50

B = NR³², O, S;

P = C(R²⁸)(R²⁹)Q;

R²⁶, R²⁷, **B**, y (T⁻)_t(T'⁻)_{t'}(T''⁻)_{t''}P están conectados a C^a, C^b, C^c, y C^d de un modo tal que **B** y (T⁻)_t(T'⁻)_{t'}(T''⁻)_{t''}P están conectados a dos átomos de carbono adyacentes o a C^a y C^d;

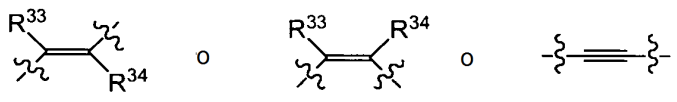
Q está ausente o es -O-CO-;

55

t, t', y t'' son números que representan el grado de polimerización y son, de forma independiente, un número entero

de 0 (incluido) a 5 (incluido).

T, T', y T'' se seleccionan de forma independiente de restos que tienen la fórmula:



5

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, y R³⁴ se seleccionan de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^y, SR^y, S(O)R^y, S(O)₂R^y, S(O)OR^y, S(O)₂OR^y, OS(O)R^y, OS(O)₂R^y, OS(O)OR^y, OS(O)₂OR^y, OR^y, NHR^y, N(R^y)R^{y1}, ⁺N(R^y)(R^{y1})R^{y2}, P(O)(OR^y)(OR^{y1}), OP(O)(OR^y)(OR^{y1}), C(O)R^y, C(O)OR^y, C(O)N(R^{y1})R^y, OC(O)R^y, OC(O)OR^y, OC(O)N(R^y)R^{y1}, N(R^{y1})C(O)R^y, N(R^{y1})C(O)OR^y, y N(R^{y1})C(O)N(R^{y2})R^y, en las que R^y, R^{y1}, and R^{y2} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ o heteroarilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituidos, estando R^x, R^{x1}, y R^{x2} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de los sustituyentes R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, y R³⁴ opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

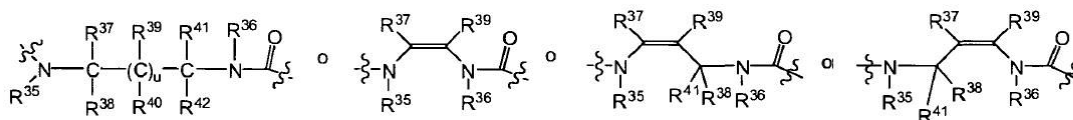
10

15

En las fórmulas anteriores, Q puede ser O-CO, pero también puede estar ausente. Por ejemplo, se ha notificado que un compuesto con un enlace de éter bencílico entre el espaciador de autoeliminación y el grupo que sale, estando la función oxicarbonilo ausente (Q está ausente) sufre autoeliminación¹¹.

20

De acuerdo con una realización adicional de la invención, los espaciadores de eliminación de ciclación de ω-amino aminocarbonilo A es un resto que tiene la fórmula:



25

en la que:

u es un número entero de 0 a 1;

R³⁵ y R³⁶ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, y R⁴² se seleccionan de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^z, SR^z, S(O)R^z, S(O)₂R^z, S(O)OR^z, S(O)₂OR^z, OS(O)R^z, OS(O)₂R^z, OS(O)OR^z, OS(O)₂OR^z, OR^z, NHR^z, N(R^z)R^{z1}, ⁺N(R^z)(R^{z1})R^{z2}, P(O)(OR^z)(OR^{z1}), OP(O)(OR^z)(OR^{z1}), C(O)R^z, C(O)OR^z, C(O)N(R^{z1})R^z, OC(O)R^z, OC(O)OR^z, OC(O)N(R^z)R^{z1}, N(R^{z1})C(O)R^z, N(R^{z1})C(O)OR^z, y N(R^{z1})C(O)N(R^{z2})R^z, en las que R^z, R^{z1}, and R^{z2} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ o heteroarilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituidos, estando R^z, R^{z1}, and R^{z2} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de los sustituyentes R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R³², R³³, y R³⁴ opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

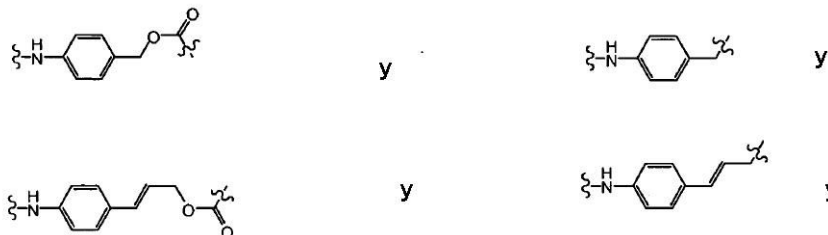
30

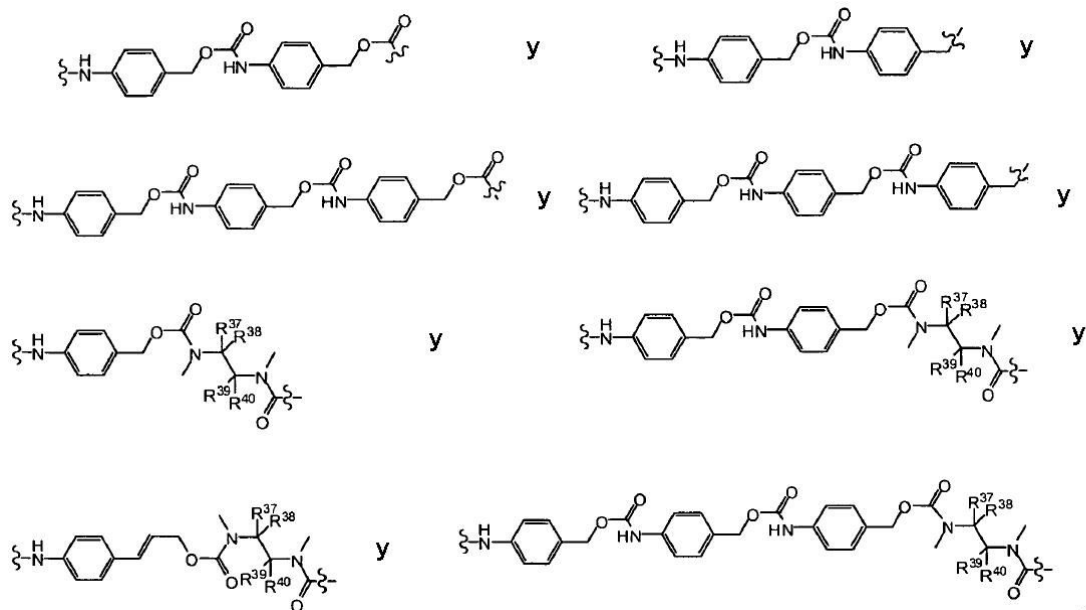
35

40 En una realización, Y está ausente.

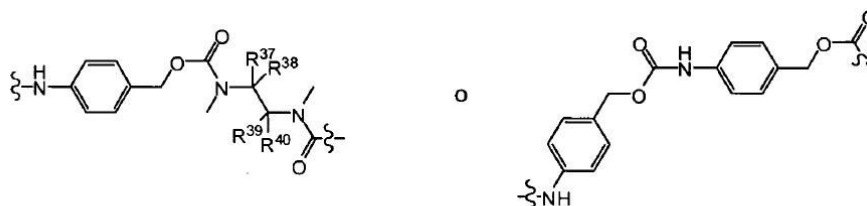
En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III) o (IV), en la que X¹ es O e Y está conectado a X¹ mediante un espaciador de ciclación de ω-amino aminocarbonilo que forma parte de Y.

45 En una realización, el sistema espaciado Y se selecciona de



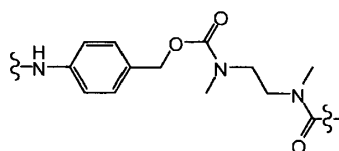


En otra realización, el sistema espaciador **Y** es



5

En otra realización, el sistema espaciador **Y** es



10

Otros ejemplos de espaciadores de autoeliminación incluyen, entre otros, espaciadores que pueden sufrir ciclación¹², tales como amidas de ácido 4-aminobutírico opcionalmente sustituidas, sistemas anulares biciclo[2.2.1] y biciclo[2.2.2] y amidas de ácido 2-aminofenilpropiónico adecuadamente sustituidos y espaciadores de ciclación de "trimetil-lock"¹³. Un espaciador de glicina en el que un grupo saliente que contiene amina está conectado en la posición α es otro espaciador útil para los compuestos de la invención¹⁴. En un conjugado de la presente invención, un sistema espaciado **Y** puede estar conectado a más de un resto **V**¹. En este caso, la transformación y/o escisión de uno de estos restos **V**¹ puede desencadenar la liberación de uno o más restos **Z**. Cuando los restos **V**¹ transformados o escindidos en condiciones diferentes están conectados al mismo **Y**, se puede producir la liberación de uno o más restos **Z** cuando un conjugado de la presente invención se pone en una de varias condiciones distintas. Como alternativa, se puede usar un sistema espaciador **Y** que requiera desencadenar dos o incluso más veces con el fin de autoeliminarse. Un ejemplo de dicho espaciador de autoeliminación es un espaciador de bicina.¹⁵ Cuando se usa este espaciador en combinación con diferentes restos **V**¹ escindibles de forma selectiva conectados a dicho espaciador, la selectividad de la liberación de **Z** se puede aumentar ya que se han de cumplir dos condiciones diferentes antes de liberar **Z**.

25

*El grupo adaptador **L***

El grupo adaptador **L** une uno o más restos **V**¹ y/o **Y** a **L**² o **RM**. La síntesis puede ser más directa cuando **L** está conectada a **V**¹ en lugar de **Y** y el compuesto puede ser menos propenso a una degradación prematura. La conexión de **L** a **Y** puede tener la ventaja de que **V**¹ se puede transformar y/o escindir con más facilidad. Otros motivos para conectar **L** a **Y** pueden ser, por ejemplo, que (parte de **Y**) permanece unido a **L** tras la escisión de **V**¹, lo que impide la liberación de moléculas pequeñas reactivas o que el compuesto muestre mejores propiedades (farmacocinéticas),

30

solubilidad o comportamiento de agregación. **L** puede estar ausente de un modo tal que **V¹** o **Y** está directamente conectado a **L²** o **RM**. No obstante, en otro aspecto, **L** es un grupo adaptador que une o separa funcionalmente los uno o más restos **V¹** y/o **Y** y el resto **L²** o **RM**. En un compuesto de fórmula (IV), la separación puede hacer que el resto reactivo **RM** sea más accesible a la pareja de reacción, por ejemplo cuando el resto funcional se está acoplado. En un compuesto de fórmula (III), la separación puede proporcionar una mejor accesibilidad de **V¹**, ya que **V²** se elimina después, lo que, especialmente en el caso de la escisión o transformación enzimática de **V¹**, puede mejorar la velocidad a la que se transforma y/o escinde **V¹**. El grupo adaptador **L** puede ser un resto hidrosoluble o contener uno o más restos hidrosolubles, de un modo tal que **L** contribuye a la solubilidad en agua de un compuesto de fórmula (III) o (IV). **L** también puede ser un resto o contener uno o más restos que reduzca(n) la agregación de un compuesto de fórmula in (III) o (IV), que puede ser o no un resto/restos que también aumenten la solubilidad en agua de un compuesto de las fórmulas (III) o (IV). El grupo adaptador **L** debe contener grupos funcionales adecuados en sus dos extremos para proporcionar un acoplamiento selectivo con uno o más restos **V¹** y/o **Y** y **L²** o **RM**

En un aspecto, el resto **L** es un resto dendrítico lineal o ramificado de modo que puede conectarse opcionalmente a más de un resto **V¹** y/o **Y**. La ramificación se puede producir mediante una o más estructuras clínicas o en uno o más átomos de ramificación que pueden ser, por ejemplo, carbono, nitrógeno, silicio o fósforo.

El número de ramificaciones en **L** que están conectados a **V¹** y/o **Y** no necesariamente equivale al número total de ramificaciones de la reacción de acoplamiento con **V¹** y/o **Y** no todas las ramificaciones se pueden acoplar a los restos **V¹** y/o **Y** debido a la incompleta conversión química. Esto significa que **L** puede contener ramificaciones que no estén acopladas a **V¹** o **Y**, sino que en su lugar terminan en un grupo funcional, H, OH o un grupo saliente.

Por tanto, cuando **L** está ramificado, los compuestos de la presente invención pueden existir como mezcla, en la que cada componente de la mezcla tiene un valor p diferente. Por ejemplo, el compuesto puede existir como mezcla de dos compuestos separados, un compuesto en el que p es 2 y otro compuesto en el que p es 3. Además, para una p dada, el compuesto puede existir como mezcla de isómeros (constitutivos) dado que **V¹** y/o **Y** puede estar conectada a diferentes conjuntos de ramificaciones en **L**.

En una realización, **L** está ausente.

En otra realización, **L** es un adaptador lineal.

En realización, **L** es un adaptador lineal preparado mediante una reacción de cicloadición entre una molécula que contiene un grupo azida y uno que contiene un grupo acetileno.

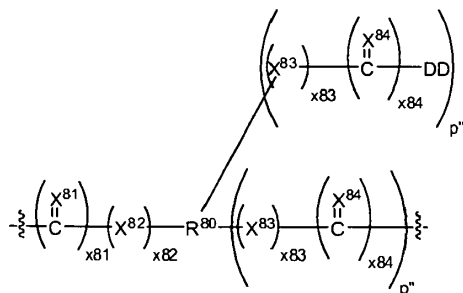
En otra realización, **L** es un adaptador ramificado.

En otra realización, **L** es un adaptador dendrítico. La estructura dendrítica puede generarse, por ejemplo, mediante reacciones de cicloadición entre las moléculas que contienen un grupo azida y unas que contienen un grupo acetileno.

En una realización, p es 1.

En otras realizaciones, p es 2 o 3 o 4 o 6 o 8 o 9.

En otra forma de realización, **L** está representado por la fórmula:



en la que:

X⁸¹ y **X⁸²** son cada uno de forma independiente O, NR⁸⁵ o S;

Cada uno de **X⁸³** y **X⁸⁴** son cada uno de forma independiente O, NR⁸⁶ o S;

Cada uno de x81, x82, x83 y x84 es de forma independiente 0 o 1;

P'' es un número que representa un grado de ramificación y es un número entero seleccionado de 1 (incluido) a 128 (incluido).

P'' es un número que representa un grado de ramificación y es un número entero seleccionado de 0 (incluido) a 127 (incluido).

$p'' + p''' \leq 128$;

5 Cada **DD** es, de forma independiente, H, OH o un grupo saliente;

R⁸⁰ está ausente o es un resto dendrítico ramificado o no ramificado y seleccionado de alquileo o polialquileo opcionalmente sustituido, heteroalquileo o poliheteroalquileo opcionalmente sustituido, arileno o polarileno opcionalmente sustituido, heteroarileno o poliheteroarileno opcionalmente sustituido, cicloalquileo o policicloalquileo opcionalmente sustituido, heterocicloalquileo o poliheterocicloalcano opcionalmente sustituido, -(CH₂CH₂O)_v-, -alquileo-(CH₂CH₂O)_v-, -(CH₂CH₂O)_v-alquileo-, -alquileo-(CH₂CH₂O)_v-alquileo-, -heteroalquileo-(CH₂CH₂O)_v-, -(CH₂CH₂O)_v-heteroalquileo-, -heteroalquileo-(CH₂CH₂O)_v-alquileo-, -heteroalquileo-(CH₂CH₂O)_v-heteroalquileo-, -alquileo-(CH₂CH₂O)_v-heteroalquileo-, una estructura dendrítica y un oligopéptido o cualquier combinación de dos o más de los anteriores;

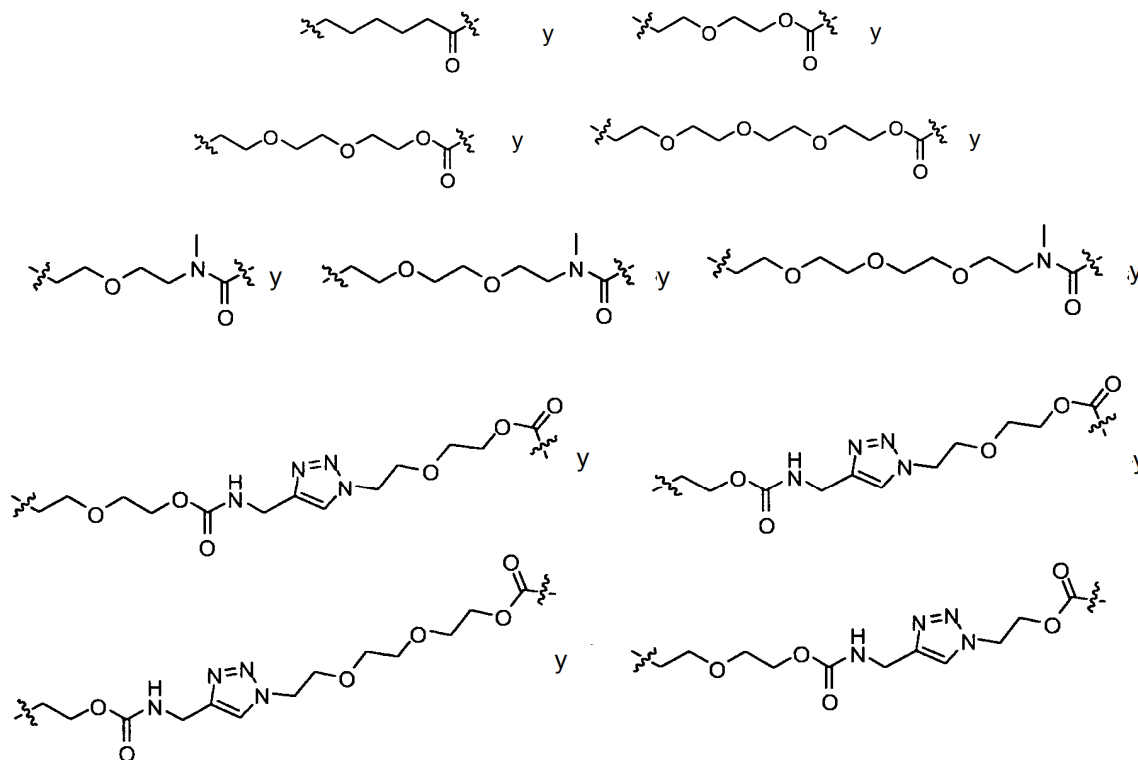
15 R⁸⁵ y R⁸⁶ se seleccionan de forma independiente de de H y alquilo C₁₋₆;

v se selecciona de 1 (incluido) y 500 (incluido).

Por ejemplo, **L** se puede seleccionar de alquileo C₁₋₁₀, alquilenocarbonilo C₁₋₁₀, alquilenoxicarbonilo C₁₋₁₂, carbonilalquileo C₁₋₁₂, carbonilalquilenoxicarbonilo C₁₋₁₂, alquilenaminocarbonilo C₁₋₁₂, alquileo C₁₋₁₂(metilamino)carbonilo y (CH₂CH₂O)_v-carbonilo.

20

En una realización, **L** se selecciona de



25

El resto reactivo **RM** y el grupo adaptador **L**²

30 El resto reactivo **RM** en un compuesto de fórmula (IV) está conectado al grupo adaptador **L** y es capaz de reaccionar con un grupo funcional estable en una pareja de reacción.

En una realización de la presente invención, el resto reactivo **RM** está diseñado para reaccionar con un grupo funcional sobre el resto **V**², que tiene como resultado la formación de un compuesto de fórmula (III). En esta reacción, el resto **RM** se transforma en el resto **L**². En otra realización, el resto reactivo **RM** está diseñado para reaccionar con un resto complementario in situ, por ejemplo in vivo para dar un compuesto que puede o no ser un compuesto de fórmula (III).

35

En un aspecto de la presente invención, el resto reactivo **RM** contiene un grupo electrófilo que reacciona con un grupo nucleofílico en la pareja de reacción, por ejemplo **V**², por ejemplo un grupo tiol, un grupo amino o un grupo hidroxilo.

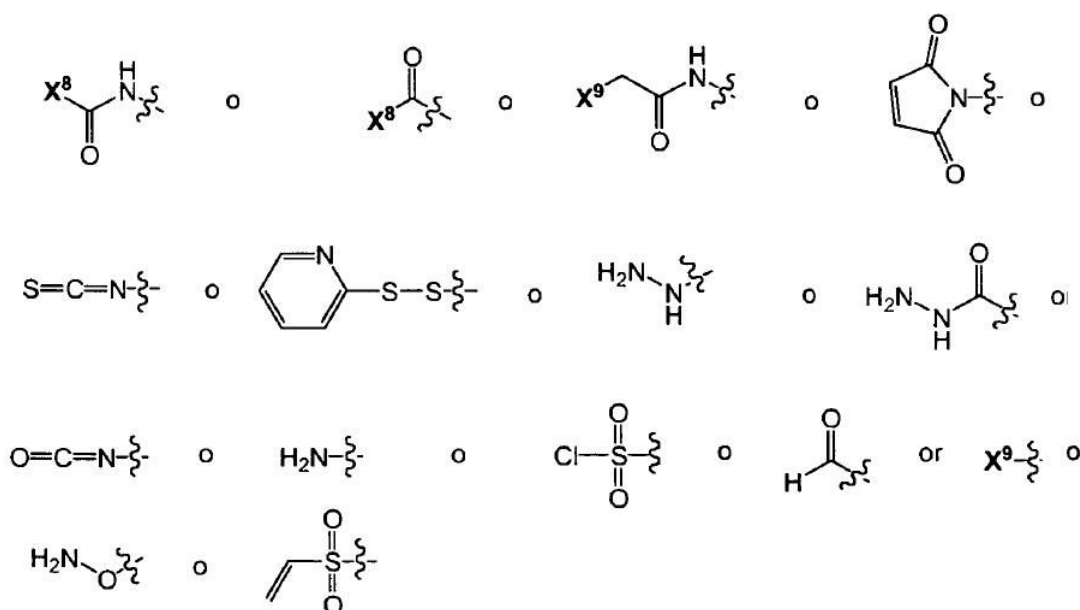
40

En otro aspecto de la presente invención, el resto reactivo **RM** contiene un grupo nucleófilo que reacciona con un grupo electrófilo en la pareja de reacción, por ejemplo **V²**, por ejemplo un grupo aldehído.

5 En otro aspecto de la invención, el resto reactivo **RM** contiene un resto de pareja de cicloadición, por ejemplo un alqueno un dieno, un 1,3-dipolo o un 1,3-dipolarófilo, que reacciona con una pareja de cicloadición complementaria en la pareja de reacción, por ejemplo **V²**, por ejemplo un dieno, un alqueno, un 1,3-dipolarófilo o 1,3-dipolo.

10 En otro aspecto de la invención, el resto reactivo **RM** contiene un grupo que se puede acoplar con un grupo complementario en la pareja de reacción, por ejemplo **V²**, en condiciones catalizadas por metales, biocatalizadas o catalizadas con enzimas, por ejemplo condiciones catalizadas con paladio.

En un aspecto de la invención, el resto reactivo **RM** es, sin limitaciones



15

en el que

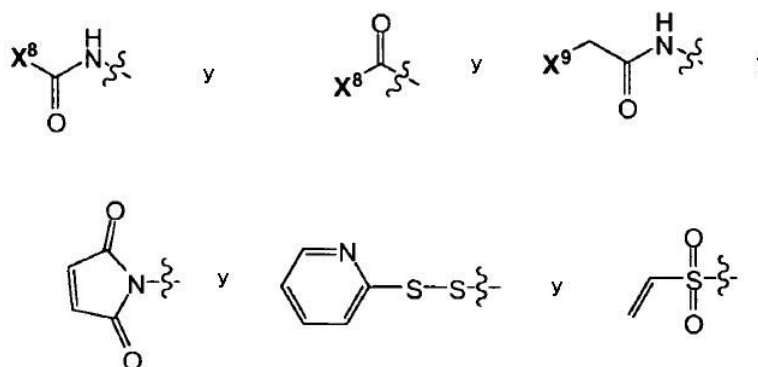
20 **X⁸** se selecciona de -Cl, -Br, -I, -F, -OH, -O-*N*-succinimida, -O-(4-nitrofenil), -O-pentafluorofenilo, -O-tetrafluorofenilo, -O-C(O)-R⁵⁰ y -O-C(O)-OR⁵⁰;

X⁹ se selecciona de -Cl, -Br, -I, -O-mesilo, -O-trifilo y -O-tosilo;

R⁵⁰ se selecciona alquilo C₁₋₁₀ y arilo C₆₋₁₀.

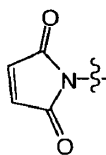
25 En una realización, el resto **RM** se selecciona de

25

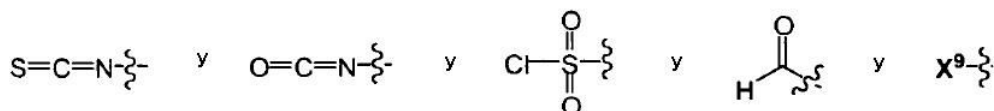
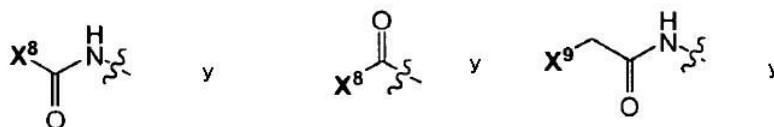


lo que le permite reaccionar con un grupo tiol en la pareja de reacción, por ejemplo el resto **V²**. En otra realización, el

resto **RM** es

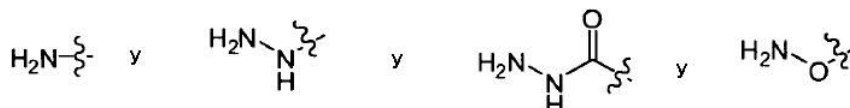


- 5 lo que le permite reaccionar con un grupo tiol en la pareja de reacción, por ejemplo el resto **V²**. En otra realización, el resto **RM** se selecciona de



- 10 lo que le permite reaccionar con un grupo amino, por ejemplo un grupo amino primario o secundario, en la pareja de reacción, por ejemplo el resto **V²**.

- 15 En otra realización, el resto **RM** se selecciona de

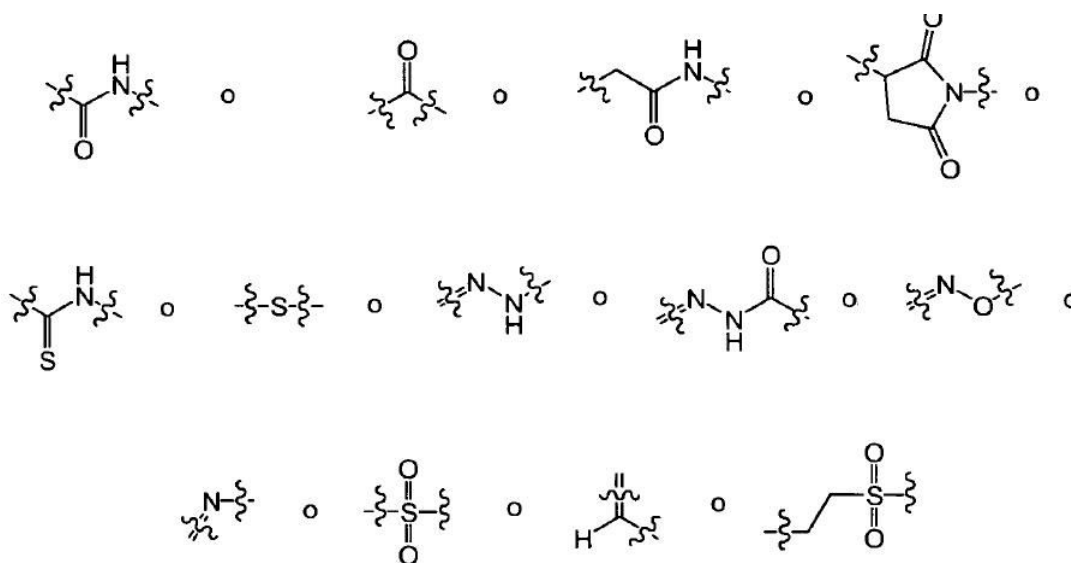


lo que le permite reaccionar con un grupo aldehído en la pareja de reacción, por ejemplo el resto **V²**.

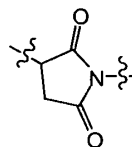
- 20 El grupo adaptador **L²** en un compuesto de fórmula (III) representa el resto de **RM** cuando el resto reactivo **RM** ha reaccionado con **V²**. Este grupo une el resto **V²** a **L**. El grupo que permanece puede ser un enlace, lo que significa que **L²** está ausente. No obstante, normalmente **L²** es un grupo adaptador. Cuando un compuesto de fórmula (III) se forma mediante otra vía que no sea la de un compuesto de fórmula (IV), **L²** no representa el resto de **RM**, pero puede representar un resto igual o similar y, además, se puede seleccionar de, por ejemplo, alquileo C₁₋₆, heteroalquileo C₁₋₆, cicloalquileo C₃₋₇, heterocicloalquileo C₁₋₇, arileno C₆₋₁₀ y heteroarileno C₁₋₁₀ opcionalmente sustituidos.

En una realización, el resto **L²** está ausente.

- 30 En otra realización, el resto **L²** es, sin limitaciones



5 En una realización adicional, el resto L^2 es



El resto V^2

10 El resto V^2 es un resto funcional, lo que significa que añade funcionalidad adicional a un compuesto de la invención.

En una realización, V^2 es un resto dirigido. En otra realización, el resto V^2 es un resto que mejora las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que produce acumulación de un compuesto de la invención en un sitio diana. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que mejora la solubilidad acuosa de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que aumenta la hidrofobicidad de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que reduce la extravasación de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que reduce la excreción de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que reduce la inmunogenicidad de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que potencia el tiempo de circulación de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que potencia la capacidad de un compuesto de la invención para atravesar una barrera biológica, por ejemplo una membrana, una pared celular o la barrera hematoencefálica. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que potencia la capacidad de un compuesto de la invención para internalizarse. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que hace que los compuestos de la invención se agreguen. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que reduce la agregación de un compuesto de la invención. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que hace que un compuesto de la invención forme micelas o liposomas. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que produce la formación de complejos de un compuesto de la invención con otra molécula, por ejemplo una biomolécula. En otra realización más, el resto V^2 es un resto polinucleótido que forma complejos con una secuencia de nucleótidos complementaria, por ejemplo ARN o ADN. En otra realización más, el resto V^2 es un resto que hace que un compuesto de la invención se una, asocie, interaccione o forme complejos con otro resto, por ejemplo una superficie (funcionalizada) o soporte sólido.

En otra realización, V^2 exhibe dos o más funciones diferentes.

35 En un aspecto de la invención, el resto V^2 incluye dentro de su alcance cualquier unidad que se una o asocie de forma reactiva o forme complejos con un receptor, un complejo receptor, antígeno u otro resto receptor asociado con una población de células diana dada. V^2 puede ser cualquier molécula que se une, forma complejos con o reacciona con un resto de una población celular que se busca para modificar terapéutica o, por el contrario, biológicamente. El resto V^2 actúa para liberar uno o más restos Z a la población de células diana concreta con la que V^2 reacciona o a la que V^2 se une. Dichos restos V^2 incluyen, entre otros, aptámeros, anticuerpos de longitud completa y fragmentos de anticuerpos, lectinas, modificadores de la respuesta biológica, enzimas, vitaminas, factores de crecimiento, esteroides, nutrientes, residuos de azúcar, residuos oligosacáridos, hormonas y cualquier derivado de los mismos, o

cualquier combinación de cualquiera de estos. Tras la unión, asociación reactiva o formación de complejos, los compuestos de la invención pueden o no internalizarse. Si se produce internalización, la transformación y/o escisión de V^1 se produce, preferentemente, en el interior de la célula diana.

5 Restos V^2 , de proteína no inmunorreactiva, polipéptidos o péptidos incluyen, entre otros, transferrina, factores de crecimiento epidérmico ("EGF"), bombesina, gastrina y sus derivados, péptido liberador de gastrina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, IL-2, IL-6, factores transformantes del crecimiento ("TGF"), tales como TGF- α y TGF- β , factores de crecimiento tumoral, factor de crecimiento de vaccinia ("VGF"), factores de crecimiento de insulina y de tipo insulina I y II, lectinas y apoproteína de las lipoproteínas de baja densidad.

10 Los restos de V^2 de anticuerpos policlonales son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpos. Se pueden usar varios procedimientos conocidos en la técnica para la producción de anticuerpos policlonales frente a un antígeno de interés.

15 Restos V^2 de anticuerpos monoclonales útiles son poblaciones homogéneas de anticuerpos frente a un antígeno concreto (p. ej., un antígeno de célula cancerosa). Un anticuerpo monoclonal (AcMo) frente a un antígeno de interés se puede preparar usando cualquier técnica conocida en la materia que proporcione la producción de moléculas de anticuerpos monoclonales.

20 Restos V^2 de anticuerpos monoclonales útiles incluyen, entre otros, anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales humanizados o anticuerpos monoclonales quiméricos de ser humano –ratón (o de otras especies). Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse mediante cualquiera de numerosas técnicas conocidas en la materia.

25 El resto V^2 también puede ser un anticuerpo biespecífico. En la materia se conocen los procedimientos para fabricar anticuerpos biespecíficos.

30 El resto V^2 puede ser un fragmento, derivado o análogo funcionalmente activo de un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente a un antígeno en una célula diana, por ejemplo un antígeno de célula cancerosa. A este respecto, "funcionalmente activo" quiere decir que el fragmento, derivado o análogo es capaz de provocar anticuerpos anti-anti-idiotipo que reconozcan el mismo antígeno que reconoce el anticuerpo del que deriva el fragmento, derivado o análogo.

35 Otros restos V^2 útiles comprenden fragmentos de anticuerpos que incluyen, entre otros, los fragmentos $F(ab')_2$ que contienen la región variable, la región constante de la cadena ligera y el dominio CH1 de la cadena pesada, que se pueden producir mediante digestión con pepsina de la molécula de anticuerpo, y los fragmentos Fab, que se pueden generar mediante la reducción de los puentes disulfuro de los fragmentos $F(ab')_2$. Otros restos V^2 útiles son dímeros de la cadena pesada y la cadena ligera de anticuerpos o cualquier fragmento mínimo de los mismos, tal como Fv o anticuerpos monocatenarios (SCA), anticuerpos de dominio, anticatalinas, aficuerpos, nanocuerpos y cualquier otra molécula con la misma especificidad, similar o comparable a la del anticuerpo parental.

45 Adicionalmente, anticuerpos recombinantes, tales como los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, que comprenden porciones humanas y no humanas, que se pueden preparar usando técnicas de ADN recombinantes estándar son restos V^2 útiles. Un anticuerpo quimérico puede ser una molécula en la que diferentes porciones derivan de diferentes especies animales, tales como los que tienen una región variable derivada de un anticuerpo monoclonal murino y una región constante de inmunoglobulina humana. Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpos de especies no humanas que tienen una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de las especies no humanas y una región estructural de una molécula de inmunoglobulina humana.

50 Los anticuerpos completamente humanos son restos V^2 particularmente deseables. Dichos anticuerpos también se pueden producir usando ratones transgénicos que son incapaces de expresar los genes de las cadenas ligera y pesada de inmunoglobulinas endógenas, pero que pueden expresar genes de las cadenas ligera y pesada. En otras realizaciones, el resto V^2 es una proteína de fusión de un anticuerpo, o un fragmento o derivado funcionalmente activo del mismo, por ejemplo uno en el que el anticuerpo esté condensado a través de un enlace covalente (p. ej., un enlace peptídico) en cualquiera de los extremos N o C con una secuencia de aminoácidos de otra proteína (o porción de la misma, preferentemente al menos una porción de 10, 20, o 50 aminoácidos de la proteína) que no es el anticuerpo. Preferentemente, el anticuerpo o fragmento del mismo está unido covalentemente a la otra proteína en el extremo N del dominio constante.

60 Los anticuerpos de restos V^2 incluyen análogos y derivados que están modificados, es decir mediante unión covalente de cualquier tipo de molécula de modo que dicha unión covalente permita al anticuerpo retener su inmunoespecificidad de unión al antígeno. Por ejemplo, a modo de limitaciones, derivados y análogos de anticuerpos incluyen los que se han modificado adicionalmente, por ejemplo mediante glicosilación, acetilación, pegilación, reducción de disulfuros, fosforilación, amidación, derivación mediante grupos protectores o bloqueantes conocidos, escisión proteolítica, unión a otra proteína etc. Adicionalmente, el análogo o derivado puede contener uno o más

aminoácidos no naturales.

Los anticuerpos de restos V^2 incluyen anticuerpos que tienen modificaciones (p. ej., sustituciones (por ejemplo cisteína en serina), deleciones o adiciones) en residuos de aminoácidos que interactúan con receptores Fc. En concreto, incluyen anticuerpos que tienen modificaciones en residuos de aminoácidos identificados como implicados en la interacción entre el dominio Fc y el receptor FcRn. También se pueden introducir modificaciones para poder acoplar el anticuerpo a conjugados adaptador-agente en posiciones específicas en el anticuerpo.

En una realización específica, un anticuerpo inmuno específico para un antígeno de cáncer o tumoral se usa como resto V^2 de acuerdo con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención.

Los anticuerpos inmuno específicos para un antígeno de célula de cáncer se pueden obtener comercialmente o producir mediante cualquier procedimiento conocido por un experto en la técnica, tal como síntesis química o técnicas de expresión recombinantes. Las secuencias nucleotídicas que codifican anticuerpos inmuno específicos para un antígeno de célula cancerosa se pueden obtener de, por ejemplo, la base de datos GenBank de una base de datos como esa, una fuente comercial o de otro tipo, publicaciones bibliográficas o clonación y secuenciación de rutina.

Ejemplos de anticuerpos disponibles para el tratamiento del cáncer incluyen, entre otros, HERCEPTIN (trastuzumab; Genentech, CA) que es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico; RITUXAN (rituximab; Genentech, CA), que es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico para el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin; OvaRex (oregovomab; AltaRex Corporation, MA), que es un anticuerpo murino para el tratamiento de cáncer de ovarios; Panorex (edrecolomab; Glaxo Wellcome, NC) que es un anticuerpo IgG_{2a} murino para el tratamiento del cáncer colorrectal; IMC-BEC2 (mitumomab; ImClone Systems, NY) que es un anticuerpo que es un anticuerpo IgG murino para el tratamiento del cáncer de pulmón; IMC-C225 (erbitux; Imclone Systems, NY) que es un anticuerpo IgG quimérico para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello; Vitaxin (MedImmune, MD) que es un anticuerpo humanizado para el tratamiento del sarcoma; Campath I/H (alemtuzumab, Leukosite, MA) que es un anticuerpo IgG₁ humanizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC); SGN-70 (Seattle Genetics, WA) que es un anticuerpo anti-CD70 humanizado para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas; Smart MI95 (Protein Design Labs, CA) que es un anticuerpo IgG humanizado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA); LymphoCide (epratuzumab, Immunomedics, NJ) que es un anticuerpo IgG humanizado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; SGN-33 (Seattle Genetics, WA) que es un anticuerpo anti-CD33 humanizado para el tratamiento la leucemia mieloide aguda; Smart ID 10 (Protein Design Labs, CA) que es un anticuerpo humanizado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; Oncolym (Techniclone, CA) que es un anticuerpo murino para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; Allomune (BioTransplant, CA) que es un AcMo anti-CD2 humanizado para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin o el linfoma no Hodgkin; anti-VEGF (Genentech, CA) que es un anticuerpo humanizado para el tratamiento de los cánceres pulmonar y colorrectal; SGN-40 (Seattle Genetics, WA) que es un anticuerpo anti-CD40 humanizado para el tratamiento del mieloma múltiple; SGN-30 (Seattle Genetics, WA) que es un anticuerpo anti-CD30 quimérico para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin; CEAcide (Immunomedics, NJ) que es un anticuerpo anti-CEA humanizado para el tratamiento del cáncer colorrectal; IMC-1C11 (ImClone Systems, NJ) que es un anticuerpo anti-KDR quimérico para el tratamiento del cáncer colorrectal, cánceres pulmonares y melanoma; y Cetuximab (ImClone Systems, NJ) que es un anticuerpo anti-EGFR quimérico para el tratamiento de los cánceres positivos para el factor de crecimiento epidérmico.

Otros anticuerpos útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, entre otros, anticuerpos contra los antígenos siguientes- CA125, CA15-3, CA19-9, L6, Lewis Y, Lewis X, alfa fetoproteína, CA 242, fosfatasa alcalina placentaria, antígeno específico de la próstata, fosfatasa ácida prostática, receptores del factor de crecimiento epidérmico, receptores de interleucina, CanAg, PEM, AFP, HER2, EGFR, VEGFR1, VEGFR2, MAGE-1, LUCA1, LUCA2, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, receptor anti-transferrina, receptor Eph de tirosina quinasas, PSCA, CLL-1, EphA2, EphB2, FLT3, p97, MUC1-KLH, MUC18, MUC16, PSMA, EpCAM, CTLA4, CEA, GD2, gp100, gangliósido GD3, GPC-3, MART1, PSA, receptor de la IL-2, CD2, CD4, CD20, CD44, CD30, CD55, CD19, CD79, CD52, CD25, CD46, CD56, CD7, CD74, CD133, CD80, CD140b, CD33, CD22, HLA-DR, HLA-DR10, gonadotropina coriónica humana, CD38, CD40, CD70, mucina, P21, MPG, y producto oncogénico Neu. En la presente invención se pueden usar muchos otros anticuerpos internalizantes o no internalizantes que se unen a los antígenos asociados al tumor, algunos de los cuales se han revisado¹⁶.

En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo antinuclear o un anticuerpo que se une a un receptor o complejo de receptores expresado sobre una célula diana. El receptor o complejo de receptores puede comprender un miembro de la superfamilia de los genes de inmunoglobulinas, una integrina, un receptor de quimiocinas, un miembro de la superfamilia de los receptores del TTNF, un receptor de citocinas, una proteína del complejo mayor de histocompatibilidad, una proteína de control del complemento o una lectinas.

En otra realización específica, un anticuerpo inmuno específico de un antígeno asociado con una enfermedad autoinmunitario se usa como resto V^2 de acuerdo con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención.

En otra realización específica, un anticuerpo inmuno específico para un antígeno viral o microbiano se usa como resto V^2 de acuerdo con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención. Como se usa en el presente documento, la expresión "antígeno viral" incluye, entre otros, cualquier péptido o proteína polipeptídica viral que es capaz de provocar una respuesta inmunitaria. Como se usa en el presente documento, la expresión "antígeno microbiano" incluye, entre otros, cualquier péptido, polipéptido, proteína, sacárido, polisacárido o lípido viral que es capaz de provocar una respuesta inmunitaria.

Continuamente se están descubriendo y desarrollando nuevos anticuerpos y la presente invención proporciona que estos nuevos anticuerpos también se pueden incorporar en un compuesto de la presente invención.

V^2 puede reaccionar con el resto reactivo **RM** mediante, por ejemplo, un heteroátomo en V^2 . Los heteroátomos que pueden estar presentes en V^2 incluyen, sin limitaciones, azufre (en una realización, de un grupo sulfhidrilo), oxígeno (en una realización, de un grupo carboxilo o hidroxilo), y nitrógeno (en una realización, de un grupo amino primario o secundario). V^2 también puede reaccionar mediante, por ejemplo, un átomo de carbono (en una realización, a partir de un grupo carbonilo). Estos átomos pueden presentar en V^2 en el estado natural de V^2 , por ejemplo un anticuerpo natural, o se puede introducir en V^2 mediante modificación (química).

Los grupos sulfhidrilos se pueden generar en un anticuerpo o fragmento de anticuerpo mediante reducción del anticuerpo (fragmento) con un agente reductor tal como ditioneitol (DTT) o tris-(2-carboxietil)fosfina (TCEP). De este modo, se pueden modificar los anticuerpos modificados que pueden tener de 1 a aproximadamente 20 grupos sulfhidrilos, pero normalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 grupos sulfhidrilos.

Como alternativa, V^2 pueden tener uno o más grupos carbohidratos que se pueden modificar químicamente para tener uno o más grupos sulfhidrilos. Como otra alternativa, los grupos sulfhidrilos se pueden generar mediante reacción de los grupos amino, por ejemplo desde restos de lisina, en V^2 con 2-iminotiolano (reactivo de Traut) u otro reactivo generador de sulfhidrilo.

En una realización, el resto V^2 es un resto de unión al receptor.

En otra realización, el resto V^2 es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo.

En otra realización, el resto V^2 es un anticuerpo monoclonal o un fragmento del mismo.

En una realización, V^2 tiene uno o más grupos sulfhidrilo y V^2 reacciona con uno o más restos **RM** de los compuestos de fórmula (IV) mediante uno o más de estos grupos sulfhidrilo, átomos de azufre para formar un compuesto de fórmula (III).

En otra realización más, V^2 contiene uno o más puentes disulfuro que se pueden reducir químicamente a grupos sulfhidrilo (dos por cada puente disulfuro), que se pueden hacer reaccionar con uno o más restos reactivos **RM**.

En otra realización, V^2 contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 grupos sulfhidrilo que pueden reaccionar con uno o más restos reactivos **RM**.

En otra realización, V^2 contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 grupos sulfhidrilo que pueden reaccionar con uno o más restos reactivos **RM**.

En otra realización, V^2 contiene de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 grupos sulfhidrilo que pueden reaccionar con uno o más restos reactivos **RM**.

En otra realización, V^2 puede tener uno o más grupos carbohidratos que se pueden modificar químicamente para tener uno o más grupos sulfhidrilos. V^2 reacciona con restos **RM** mediante estos uno o más átomos de azufre de los grupos sulfhidrilo.

En otra realización, V^2 pueden tener uno o más grupos de lisina que se pueden modificar químicamente para tener uno o más grupos sulfhidrilos, que se pueden hacer reaccionar con uno o más restos reactivos **RM**. Los restos reactivos que pueden reaccionar con un grupo sulfhidrilo incluyen, entre otros, haluro de carbamoilo, haluro de acilo, α -haloacetamida, halometilcetona, sulfona de vinilo, maliemida y 2-disulfanilpiridina.

En otra realización más, V^2 pueden tener uno o más grupos carbohidratos que se pueden oxidar para proporcionar uno o más grupos aldehído. Los correspondientes aldehídos pueden reaccionar después con uno o más restos **RM** reactivos. Restos reactivos que pueden reaccionar con un grupo carbonilo en V^2 incluyen, entre otros, hidrazina, hidrazida, amina e hidroxilamina.

En otra realización más, V^2 pueden tener uno o más grupos amino, por ejemplo residuos de lisina que se pueden reaccionar con uno o más restos reactivos **RM**. Restos reactivos que pueden reaccionar con un grupo amino incluyen, entre otros, haluro de carbamoilo, haluro de acilo, α -haloacetamida, haluro de acilo, aldehído, cloruro de

sulfonilo, haluro de alquilo, sulfonato d alquilo, isocianato e isotiocianato.

Un conjugado de fórmula (III) puede existir como mezcla, en la que cada componente de la mezcla tiene un valor q diferente. Por ejemplo, el compuesto puede existir como mezcla de dos compuestos separados, un compuesto en el que q es 3 y otro compuesto en el que q es 4. Al analizar el compuesto de fórmula (III) se entiende que q puede ser el número medio (redondeado) de unidades $L^2-L(-(V^1-Y))_p(Z)_{z/q}$ por V^2 . Además, para una q dada, el compuesto puede existir como mezcla de isómeros (constitutivos) porque los restos $L^2-L(-(V^1-Y))_p(Z)_{z/q}$ pueden estar conectados con distintos conjuntos de grupos funcionales en V^2 . Debe entenderse que el número de restos Z en cada unidad solo equivale a z/q si todas las unidades son las mismas y/o contienen el mismo número de restos Z.

En una realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre de V^2 .

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 20.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 9.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 3.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q es aproximadamente 2.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 5.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q es aproximadamente 4.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 7 a aproximadamente 9.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de azufre y q es aproximadamente 8.

En una realización existe un compuesto de fórmula (III) como mezcla de compuestos distintos.

En una realización existe un compuesto de fórmula (III) como mezcla de compuestos distintos en los que q para tres compuestos es 1, 2 y 3, respectivamente.

En una realización existe un compuesto de fórmula (III) como mezcla de compuestos distintos en los que q para tres compuestos es 3, 4 y 5, respectivamente.

En una realización existe un compuesto de fórmula (III) como mezcla de compuestos distintos en los que q para tres compuestos es 5, 6 y 7, respectivamente.

En una realización existe un compuesto de fórmula (III) como mezcla de compuestos distintos en los que q para tres compuestos es 7, 8 y 9, respectivamente.

En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un nitrógeno de V^2 .

En otra realización más, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de carbono de V^2 .

En otro aspecto de la presente invención, el resto V^2 incluye cualquier unidad que produzca acumulación de compuestos de la invención en el sitio diana o en las proximidades del mismo mediante un mecanismo distinto a la unión o asociación reactiva o formación de complejos con un receptor, un antígeno u otro resto receptor asociado con un sitio diana dado, por ejemplo una población de células diana. Un modo de conseguir esto es, por ejemplo, usar una gran macromolécula como un resto V^2 , dirigida al tejido tumoral sólido mediante el efecto del aumento de la permeabilidad y la retención (EPR). Ringsdorf notificó el uso de polímeros para dirigir agentes antitumorales a tumores.¹⁷ A través de este efecto PER, las macromoléculas acumulan de forma pasiva en los tumores sólidos como consecuencia de la patología desorganizada de la vasculatura tumoral angiogénica con un endotelio discontinuo, que conduce a la hiperpermeabilidad a macromoléculas grandes y la falta de drenaje linfático tumoral eficaz.

El resto V^2 puede, por ejemplo, ser un polímero ramificado o sin ramificar tal como, por ejemplo, poli[N-(2-hidroxipropil)metacrilamida] (HPMA), poli(2-hidroxietil metacrilato) (HEMA), ácido poliflutámico o ácido poli-L-glutámico (PG), carboximetildextrano (CMDex), un poliacetal, chitosano, un polipéptido, un oligoetilenglicol o polietilenglicol (PEG), o un copolímero tal como un copolímero de HPMA, un copolímero de HPMA-ácido metacrílico,

un copolímero de HEMA-ácido metacrílico, un copolímero CMDex, un copolímero de β -ciclodextrina, un copolímero de PEG o un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico).¹⁸ En este documento tanto el polímero como el copolímero se denominan polímero.

5 E polímero puede estar conectado a L^2 mediante cualquier grupo funcional adecuado, que se puede localizar en uno o ambos extremos del polímero, lo que significa que en el conjugado 1 varía de 1 a 2 o, como alternativa, los grupos funcionales (también) se pueden localizar en los grupos que cuelgan del polímero de modo que L^2 (también) está conectado con el polímero mediante estos grupos pendientes, y q normalmente varía de 1 a aproximadamente 1.000. Opcionalmente, el polímero también puede contener un grupo dirigido adicional que se puede unir o asociar
10 de forma reactiva o formar complejos con un resto receptor, por ejemplo un anticuerpo o derivado de anticuerpo, unido al polímero mediante un grupo pendiente o grupo final, de modo que se alcanza una mejora de la direccionalidad al sitio diana.

15 Como alternativa, el resto V^2 puede ser un dendrímero o una proteína o fragmento de proteína, por ejemplo albúmina, que no tiene propiedades de direccionalidad a excepción de su capacidad para acumularse en el sitio diana por su tamaño o peso molecular.

En una realización, el resto V^2 es un polímero.

20 En otra realización, el resto V^2 es un polímero y q varía de 1 a aproximadamente 1000.

En otras realizaciones, el resto V^2 es un polímero y q varía de 1 a aproximadamente 500 o 400 o 300 o 200 o 100 o menos de 100.

25 En otra realización, el resto V^2 es un polímero y q varía de 1 a 2.

En una realización específica, el resto V^2 es un oligoetilenglicol o un polietilenglicol o un derivado de los mismos.

30 En otra realización, resto V^2 es un dendrímero, una proteína o un fragmento de proteína.

En otra realización, V^2 está ausente.

35 En otra realización, el resto V^2 es un resto que es capaz de transportar el conjugado a través de una barrera biológica, por ejemplo una membrana celular, con o sin unión previa, asociarse o formar complejos con un receptor o complejo de receptores. En una realización, el resto V^2 es un péptido Tat o un derivado, fragmento o análogo del mismo, o un resto que tiene propiedades de liberación transmembrana similares. En otra realización, el resto V^2 es una proteína o fragmento de proteína, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un resto vector peptídico o de unión a receptor, o un resto polimérico o dendrítico, o cualquier combinación de los mismos, al que se une un péptido Tat o un derivado, fragmento, análogo del mismo, o un resto que tiene propiedades de liberación transmembrana
40 similares.

Por tanto, en un aspecto de la invención, el resto V^2 es un resto dirigido seleccionado del grupo que consiste en una proteína o fragmento proteico, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, un resto de unión a receptor o vector peptídico y un resto polimérico o dendrítico y cualquier combinación de los mismos.

45 En otro aspecto de la invención, el resto V^2 es un resto que mejora las propiedades farmacocinéticas de un conjugado de la invención. Por ejemplo, el resto V^2 se puede elegir de un modo tal que se mejora (adicionalmente) la solubilidad en agua de los conjugados. Esto se puede conseguir eligiendo que V^2 sea un resto hidrofílico. Como alternativa, el resto V^2 se puede usar para, por ejemplo, incrementar el tiempo de residencia del compuesto en la circulación para reducir la extravasación y/o la excreción, reducir la agregación y/o reducir la inmunogenicidad del compuesto. Esto se puede conseguir, por ejemplo, eligiendo que V^2 sea un polietilenglicol u oligoetilenglicol o derivado de los mismos. Cuando el resto V^2 es un resto que mejora las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención y V^1 es un resto que se puede escindir o transformar de forma inespecífica y no hay restos V^1 y V^2 , el compuesto solo sirve para mejorar las propiedades (farmacocinéticas) del uno o más restos Z.
50

55 En una realización, V^2 es un resto que mejora las propiedades farmacocinéticas y V^1 es un resto que puede escindir o transformar de forma específica.

60 En otra realización, V^2 es un oligoetilenglicol o un polietilenglicol o un derivado de los mismos y V^1 es un resto que se puede escindir o transformar de forma específica.

En otra realización, V^2 es un resto que mejora las propiedades farmacocinéticas y V^1 es un resto que se puede escindir o transformar de forma inespecífica.

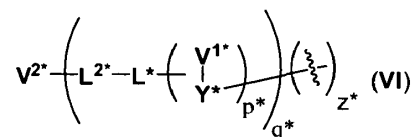
65 En otra realización, V^2 es un oligoetilenglicol o un polietilenglicol o un derivado de los mismos y V^1 es un resto que se puede escindir o transformar de forma inespecífica.

En otra realización, V^2 es un oligoetilenglicol o un polietilenglicol o un derivado de los mismos y V^1 es un resto que se puede escindir o transformar mediante enzimas ubicuas.

En otra realización, V^2 es un oligoetilenglicol o un polietilenglicol o un derivado de los mismos y V^1 es un hidrolizable.

5

En un aspecto de la presente invención, el resto V^2 está representado por la fórmula (VI):



10 en la que V^{2*} , L^{2*} , L^* , V^{1*} , Y^* , p^* , q^* , y z tienen el mismo significado que V^2 , L^2 , L , V^1 , Y , p , q , y z , respectivamente como se define en el presente documento, a excepción de que Y^* está conectado a L^{2*} . Cabe destacarse que z^* realmente equivale a g . Cuando un compuesto de fórmula (III) contiene un resto V^2 representado por la fórmula (VI), el uno o más restos L^{2*} están por tanto conectados a Y^* . Debe entenderse que en el presente documento cuando se mencionan V^2 , L^2 , L , V^1 , Y , p , q , o z , lo mismo se puede aplicar para cada uno V^{2*} , L^{2*} , L^* , V^{1*} , Y^* , p^* , q^* , o z^* ,
15 respectivamente.

20 Uso de un resto V^2 de fórmula (VI) en un conjugado de fórmula (III) implica que dos restos escindibles condicionalmente o transformables condicionalmente puede estar presente en el mismo proresto y, por tanto, pueden ser necesarias dos escisiones/transformaciones separados para eliminar completamente el proresto. El requisito de que deben haberse cumplido dos condiciones diferentes antes de liberar uno o más Z podría afectar favorablemente a las propiedades del conjugado. Por ejemplo, puede incrementar la eficacia de la direccionalidad del conjugado. Las dos transformaciones/escisiones se pueden producir en dos ubicaciones extracelulares/intracelulares diferentes. El resto a eliminar mediante la segunda escisión o como consecuencia de la segunda transformación se puede usar en este caso para ayudar a transportar Z desde una primera ubicación extracelular o intracelular a una segunda ubicación extracelular o intracelular.
25

30 Será evidente que un resto de V^2 de fórmula (VI) no solo puede ser útil en los conjugados de un compuesto de fórmula (I) o (II), sino que se puede usar en conjugados similares de otros agentes terapéuticos, restos diagnósticos y similares.

35 Debe entenderse que el resto funcional V^2 puede tener varias propiedades funcionales combinadas. Por ejemplo, V^2 puede ser un resto que mejora las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la presente invención y al mismo tiempo ser o contener un resto dirigido.

40 Los conjugados de la presente invención pueden contener uno o más prorestos. Estos prorestos pueden ser iguales o diferentes. La presencia de dos o más prorestos puede afectar de forma favorable a las propiedades del conjugado. Por ejemplo, puede mejorar la solubilidad en agua y/o incrementar la eficacia de la direccionalidad del conjugado. En una realización, cuando hay dos o más prorestos, dichos prorestos son diferentes ente sí. Los dos o más prorestos diferentes pueden tener diferentes funciones y se puede eliminar en diferentes condiciones y en diferentes ubicaciones extracelulares/intracelulares.

En una realización, existe un proresto unido a Z .

45 En otra realización, existe un proresto unido a Z a través de X^1 .

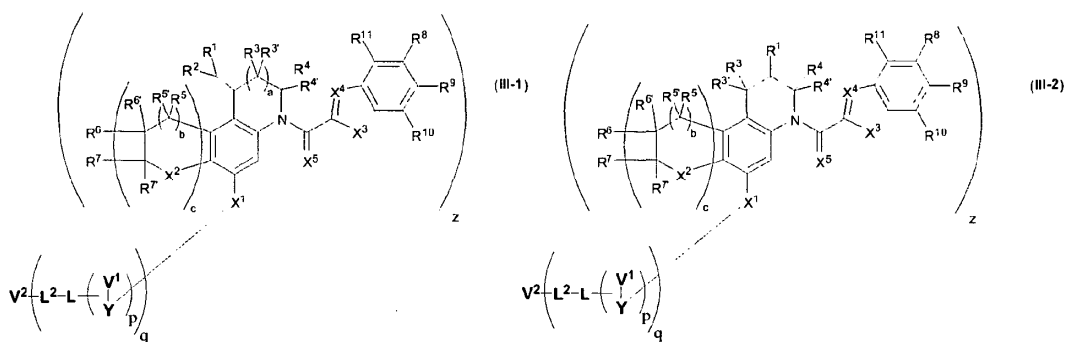
En otra realización, existen dos prorestos unidos a Z .

En otra realización, existen dos prorestos unidos a Z , de los cuales uno está conectado a través de X^1 .

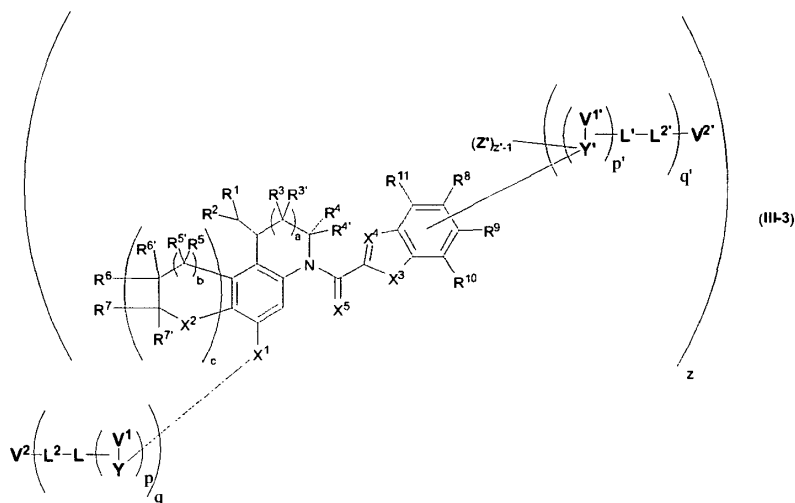
50 En otra realización, existen tres prorestos unidos a Z .

En otra realización, existen tres prorestos unidos a Z , de los cuales uno está conectado a través de X^1 .

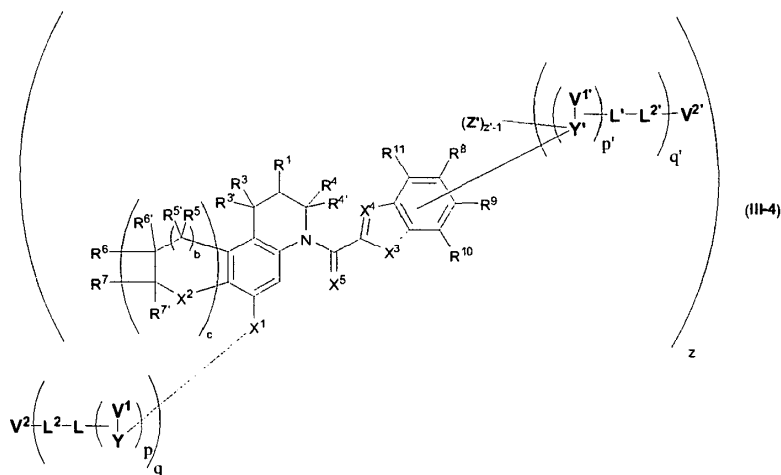
55 En una realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por un compuesto de fórmula (III-1) o (III-2):



En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por un compuesto de fórmula (III-3) o (III-4):



5



en las que Y' está conectado a un átomo que forma parte de R^8 , R^9 , R^{10} , o R^{11} .

10

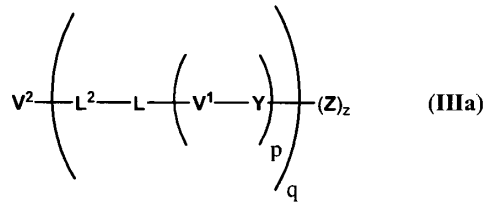
En una realización, p es un número entero de 1 (incluido) a 128 (incluido). En otra realización, q es un número entero de 1 (incluido) a 1000 (incluido). En otras realizaciones, p es un número entero de 1 (incluido) a 64 (incluido) o 32 (incluido) o 16 (incluido) u 8 (incluido) o 4 (incluido) o 2 (incluido). En otras realizaciones, q es un número entero de 1 (incluido) a 500 (incluido) o 400 (incluido) o 300 (incluido) o 200 (incluido) o 100 (incluido) o 16 (incluido) u 8 (incluido) o 6 (incluido) o 4 (incluido) o 2 (incluido).

15

En una realización, si hay más de 1 prorrosto conectado al primer Z y en uno de los prorrosts hay más de un sitio de unión para restos Z, los demás prorrosts conectados a dicho Z contiene cada uno un único sitio de unión para un resto Z.

20

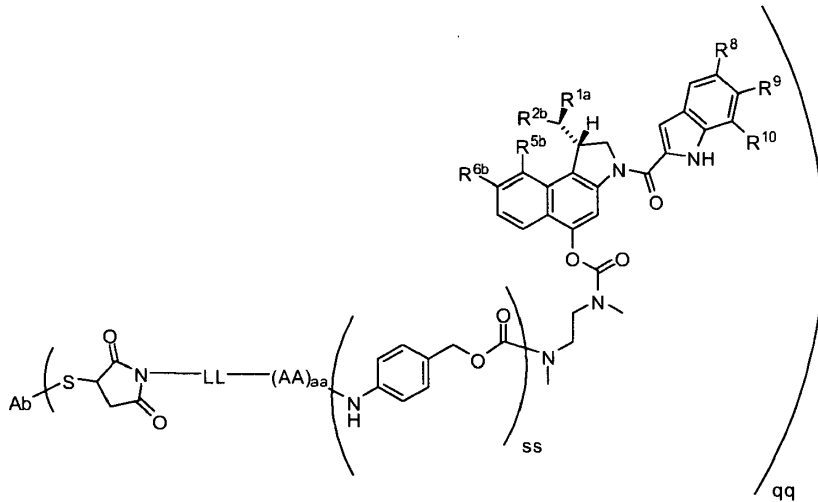
En una realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



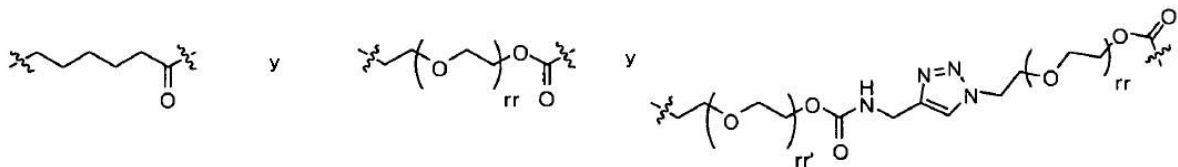
En una realización, p en un compuesto de fórmula (IIIa) es 1.

5 En otra realización, en un compuesto de fórmula (IIIa) p es 1 y z equivale a q.

En otra realización, un compuesto de fórmula (IIIa) está representado por

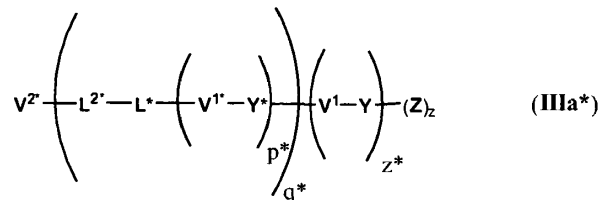


10 O por un isómero o una mezcla de isómeros, en los que R^{1a}, R^{2b}, R^{5b}, R^{6b}, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se ha definido anteriormente, (AA)_{aa} se selecciona de valicitrulina, valillisina, fenilalanillisina, alanilfenilalanilliina y D-alanilfenilalanillisina, ss es 1 o 2, LL se selecciona de



15 qq varía de 1 a 20, rr y rr' varía cada uno de forma independiente de 1 a 4, y Ab es un anticuerpo o fragmento o derivado del mismo.

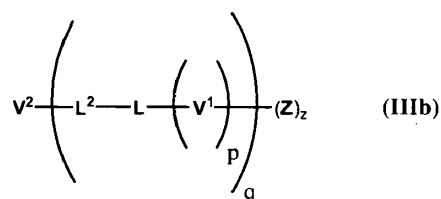
20 En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



En una realización, p* en un compuesto de fórmula (IIIa*) es 1.

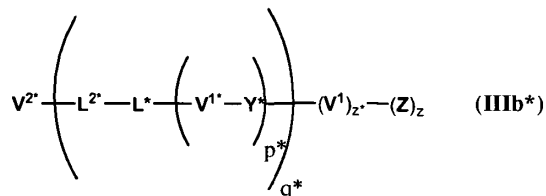
25 En otra realización, en un compuesto de fórmula (IIIa*) p* es 1 y z* equivale a q*.

En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



En una realización, p en un compuesto de fórmula (IIIb) es 1.

5 En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



En una realización, p* en un compuesto de fórmula (IIIb*) es 1.

10

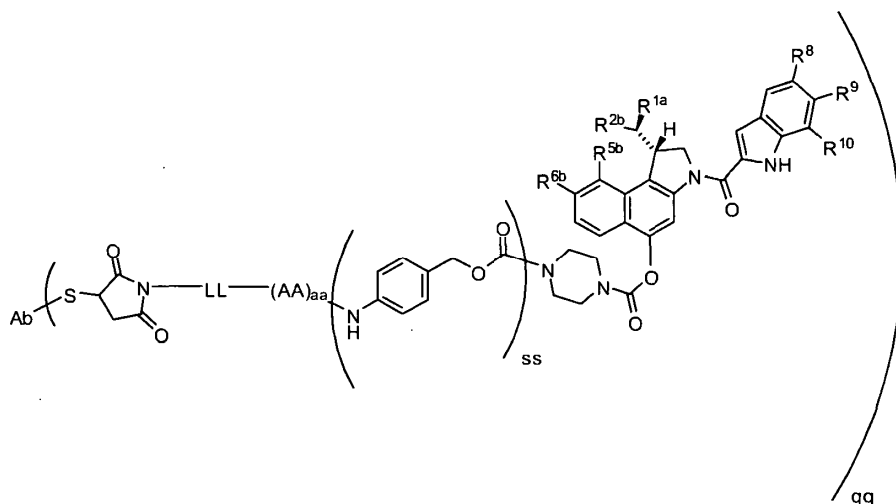
En otra realización, en un compuesto de fórmula (IIIb*) p* es 1 y z* equivale a q*.

En otra realización, V¹ en un compuesto de fórmula (IIIb*) es un sustrato escindible enzimáticamente. En una realización adicional, V¹ se puede escindir mediante una enzima intracelular. En otra realización, V¹ es un grupo N,N-dialquilaminocarbonilo en el que los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes y opcionalmente estar conectados entre sí para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. En otra realización más, V¹ es piperazinocarbonilo.

15

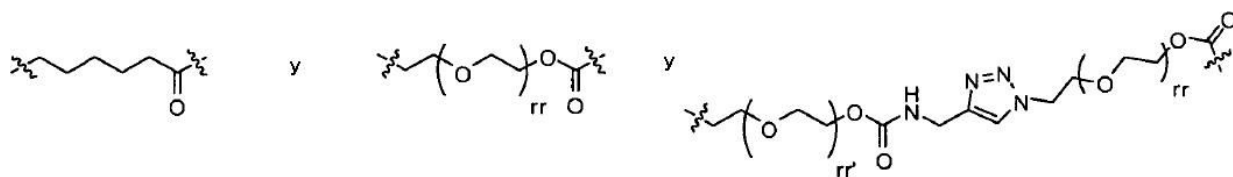
En otra realización, un compuesto de fórmula (IIIb*) está representado por

20



o por un isómero o una mezcla de isómeros, en los que R^{1a}, R^{2b}, R^{5b}, R^{6b}, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se ha definido anteriormente, (AA)_{aa} se selecciona de valilcitrulina, valilhisina, fenilalanilhisina, alanilfenilalanilhisina y D-alanilfenilalanilhisina, ss es 1 o 2, LL se selecciona de

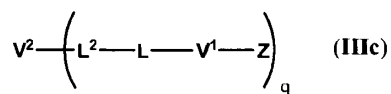
25



30

qq varía de 1 a 20, rr y rr' varía cada uno de forma independiente de 1 a 4, y Ab es un anticuerpo o fragmento o derivado del mismo.

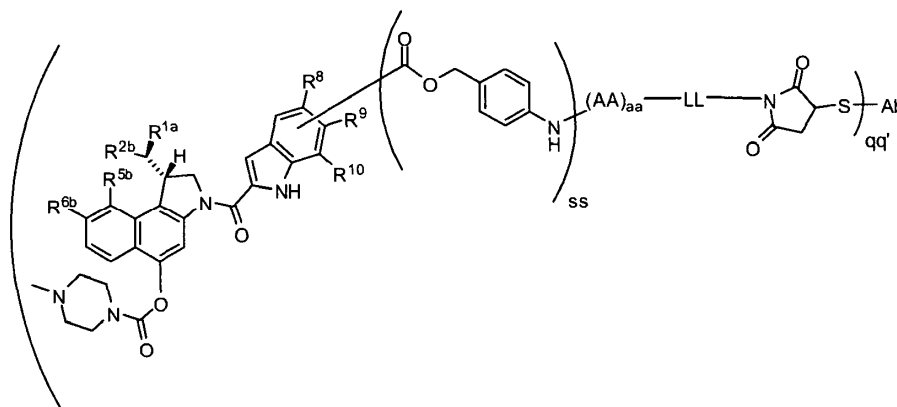
En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



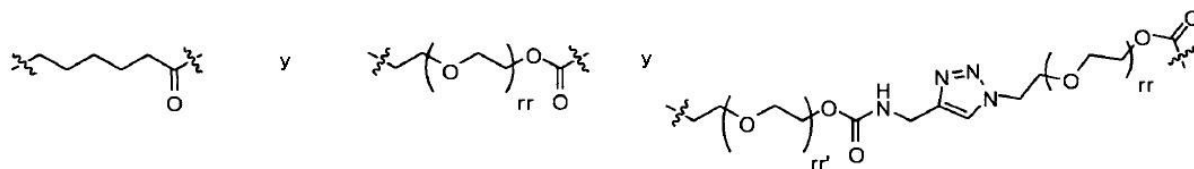
5 En otra realización más, un compuesto de fórmula (III) está representado por



10 En una realización, un compuesto de fórmula (III d) está representado por



15 o por un isómero o una mezcla de isómeros, en los que R^{1a} , R^{2b} , R^{5b} , R^{6b} , R^8 , R^9 , y R^{10} son como se ha definido anteriormente, ss es 0, 1 o 2, $(AA)_{aa}$ se selecciona de valicitulina, valilisina, fenilalanilisina, alanilfenilalanilina y D-alanilfenilalanilisina, el grupo p-aminobenciloxicarbonilo, o el grupo $(AA)_{aa}$ si ss es 0, está conectado a un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno en R^8 , R^9 o R^{10} , LL se selecciona de

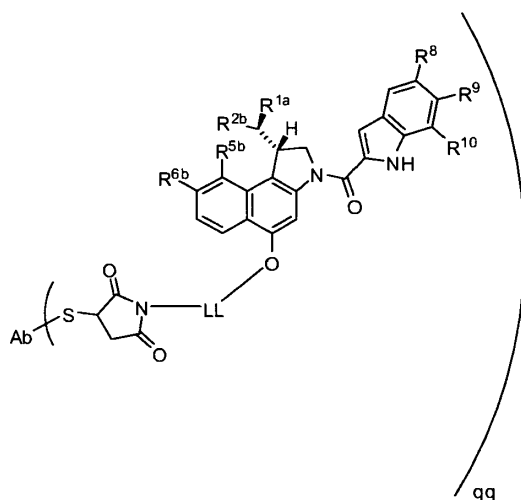


20 qq varía de 1 a 20, rr y rr' varía cada uno de forma independiente de 1 a 4, y Ab es un anticuerpo o fragmento o derivado del mismo.

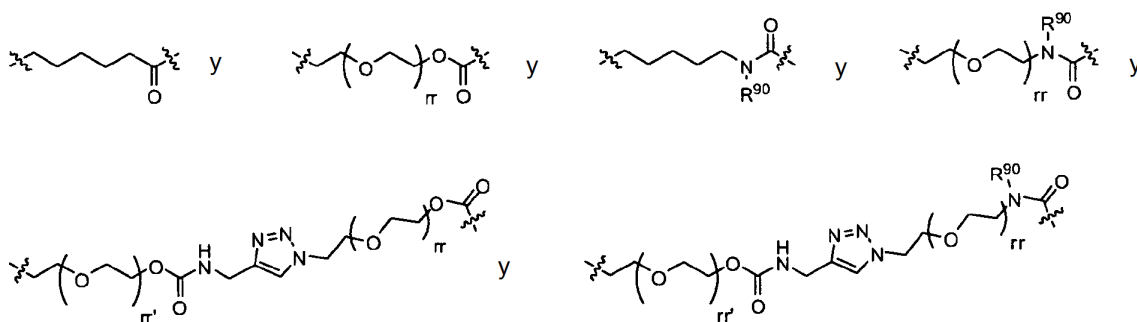
25 En otra realización más, un compuesto de fórmula (III) está representado por



En una realización, un compuesto de fórmula (III e) está representado por

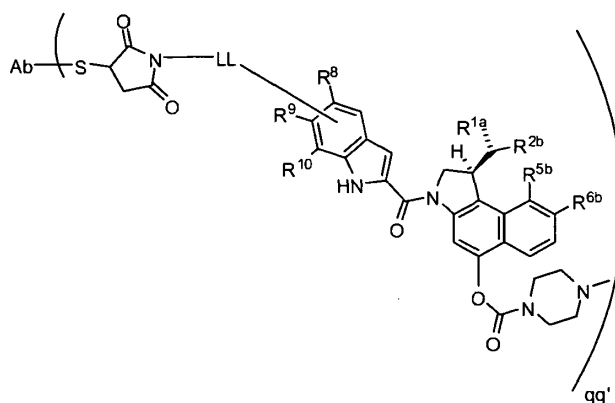


o por un isómero o una mezcla de isómeros, en los que R^{1a} , R^{2b} , R^{5b} , R^{6b} , R^8 , R^9 , y R^{10} son como se ha definido anteriormente, **(AA)_{aa}** se selecciona de valilcitrulina, valilisina, fenilalanilisina, alanilfenilalanilliina y D-alanilfenilalanillisisina, **LL** se selecciona de

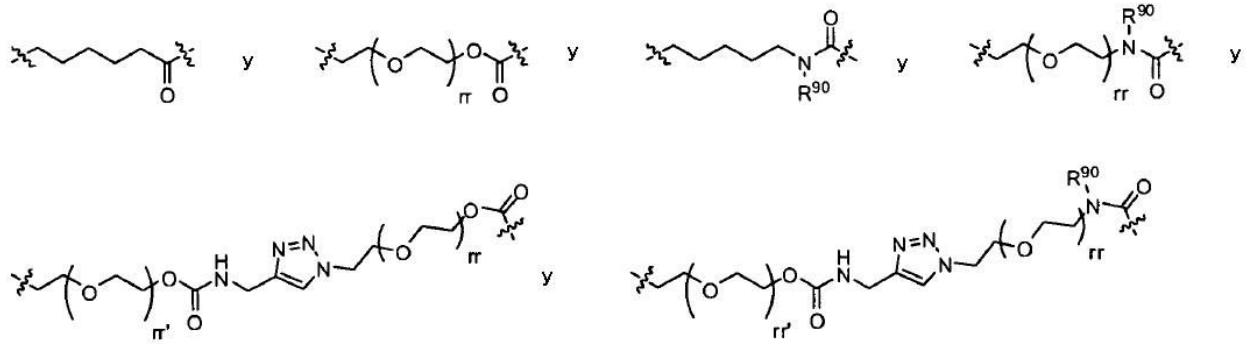


qq varía de 1 a 20, rr y rr' varía cada uno de forma independiente de 1 a 4, R^{90} se selecciona de H y alquilo C_{1-3} y Ab es un anticuerpo o fragmento o derivado del mismo.

En otra realización, un compuesto de fórmula (IIIe) está representado por

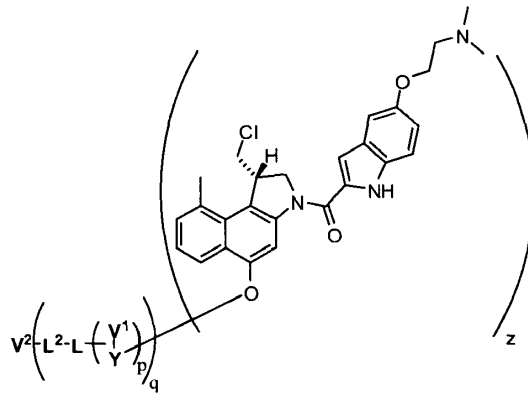


o por un isómero o una mezcla de isómeros, en los que R^{1a} , R^{2b} , R^{5b} , R^{6b} , R^8 , R^9 , y R^{10} son como se ha definido anteriormente, **(AA)_{aa}** se selecciona de valilcitrulina, valilisina, fenilalanilisina, alanilfenilalanilliina y D-alanilfenilalanillisisina, **LL** está conectado a un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno en R^8 , R^9 o R^{10} , **LL** se selecciona de



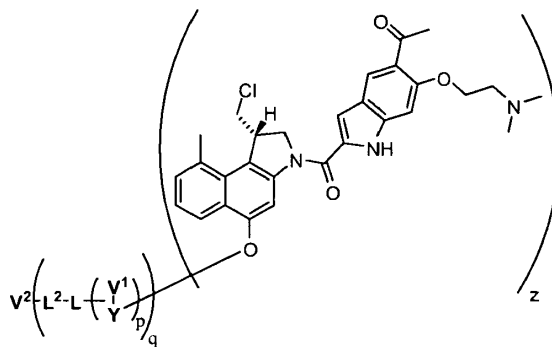
5 qq varía de 1 a 20, rr y rr' varía cada uno de forma independiente de 1 a 4, R^{90} se selecciona de H y alquilo C_{1-3} y Ab es un anticuerpo o fragmento o derivado del mismo.

En una realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



10 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

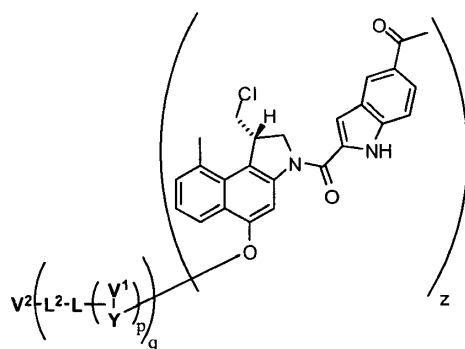
En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



15 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

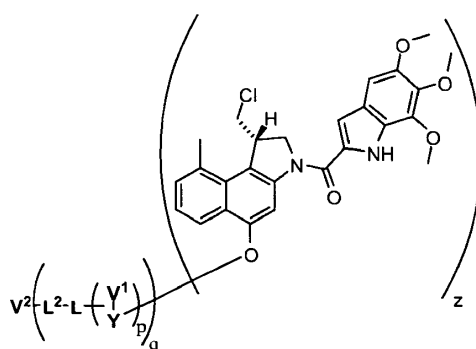
En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por

20



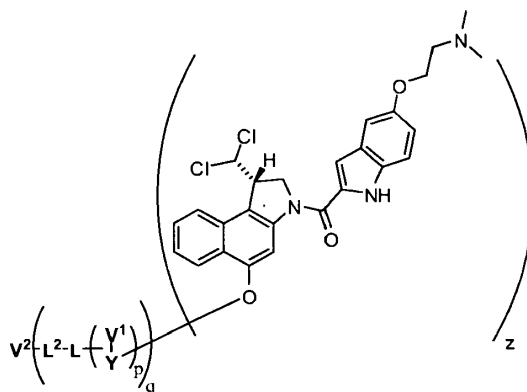
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

5 En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



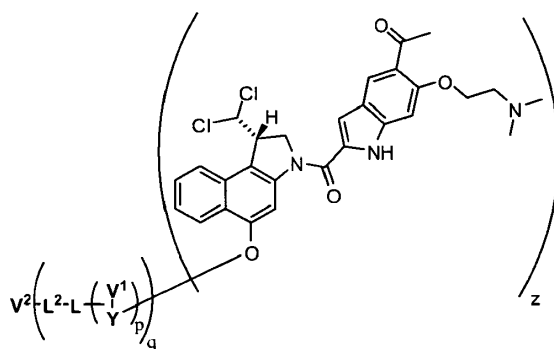
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

10 En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



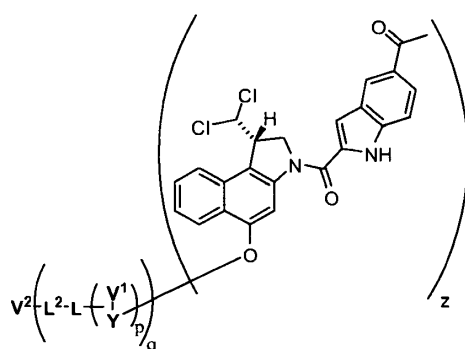
15 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



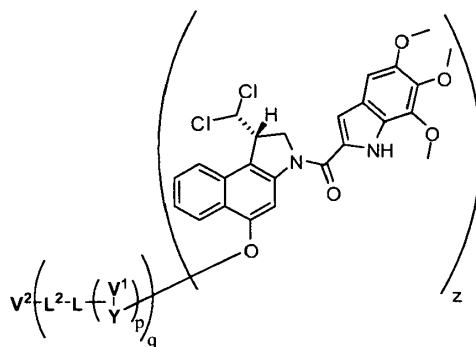
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

5 En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



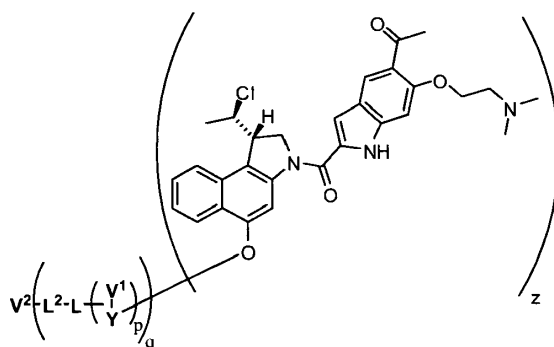
o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

10 En otra realización, un compuesto de fórmula (III) está representado por



15 o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

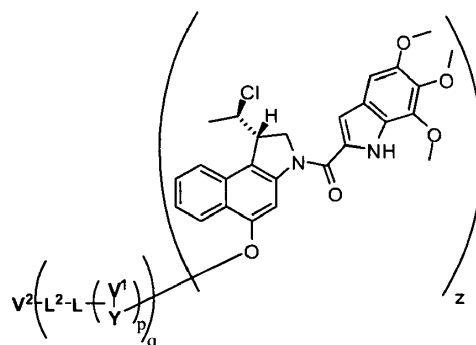
En otra realización, un compuesto de a presente invención está representado por



20

o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

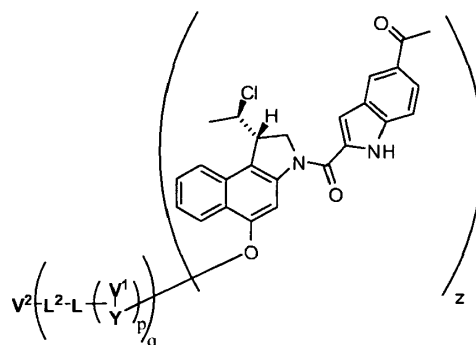
En otra realización, un compuesto de la presente invención está representado por



o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de la presente invención está representado por

10



o por un isómero o por una mezcla de isómeros.

15 Síntesis de compuestos de la invención:

Como se describe con mayor detalle más adelante, los compuestos de fórmulas (I) - (IV) se pueden preparar de forma conveniente de un modo para algunas partes análogas de los compuestos notificados en los documentos WO 01/83448, WO 2004/043493 y WO 02/083180.

20

En una realización, un compuesto de fórmula (I) or (II) se usa para preparar un compuesto de fórmula (III). En otra realización, un compuesto de fórmula (I) or (II) se usa para preparar un compuesto de fórmula (IV). En otra realización, un compuesto de fórmula (IV) se usa para preparar un compuesto de fórmula (III). En otra realización, un compuesto de fórmula (III) en el que V^1 es un grupo protector se usa para preparar otro compuesto de fórmula (III) en el que V^1 es un resto extraíble in vivo.

25

Se han preparado varios agentes con buenos rendimientos. Por ejemplo, el agente 4 se preparó en 6 etapas a partir de naftaleno 1, como se representa en la figura 2. La alquilación seguida de una etapa de ciclación radical proporcionó el racémico 2. Después, los enantiómeros se separaron en una columna Chiralpak IA HPLC. Dado que solo hay un centro quiral en el compuesto 2, e rendimiento teórico con el que se puede obtener cada enantiómero después de la etapa de ciclación radical llega a un 50 %, que es dos veces el rendimiento máximo para compuestos enantioméricos similares que contienen dos sustituyentes diferentes en el carbono portador del grupo saliente, como por ejemplo el compuesto 5 en la figura 3.

30

La eliminación del grupo protector de bencilo en 2 con paladio y formiato amónico como donante de hidrógeno, la eliminación posterior del grupo protector de terc-butil y el acoplamiento final a indol 3 dio el agente 4 con un buen rendimiento.

35

El agente 7 se preparó a partir de 5 de acuerdo con un procedimiento similar usando el indol 6 (Figura 3). El compuesto 9 se preparó a partir de 5 usando un enfoque ligeramente diferente (Figura 4). El grupo protector de bencilo solo se eliminó después del acoplamiento del indol 8 al 5 desprotegido.

40

Los agentes **11** (Figura 5) y **12** (Figura 6) se sintetizaron a partir de **10** y los indoles **6** y **8**, respectivamente de un modo en gran medida análogo al de la preparación de **7** a partir de **5**.

5 Los agentes tales como **4**, **7**, **9**, **11**, y **12** se pueden incorporar en los conjugados adaptador-fármaco y los conjugados siguiendo los procedimientos establecidos. Algunas estructuras ilustrativas de los conjugados adaptador-agente se han representado en la Figura 7.

Usos, procedimientos y composiciones

10 En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) para la preparación de un compuesto de fórmula (III).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (IV) para la preparación de un compuesto de fórmula (III).

15 En un aspecto MÁS, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) para la preparación de un compuesto de fórmula (IV).

20 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) en el que V¹ es un grupo protector para la preparación de otro compuesto de fórmula (III) en el que V¹ es un resto extraíble in vivo.

Otro aspecto más, la invención se refiere al uso de cualquiera d ellos compuestos definidos anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un mamífero que lo necesite. En una realización, la invención se refiere al uso de cualquiera d ellos compuestos definidos anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor en un mamífero.

25 La invención también se refiere a cualquiera de los compuestos definidos anteriormente como medicamento o un componente activo o principio activo en un medicamento.

30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se ha definido anteriormente para proporcionar una formulación sólida o líquida para administración por vía oral, tópica o inyección. Dicho procedimiento o proceso comprende al menos la etapa de mezclar el compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización, un compuesto de la invención se usa para tratar una enfermedad que se caracteriza por una proliferación no deseada. En otra realización, un compuesto de la invención se usa para tratar una enfermedad que se caracteriza por una proliferación celular no deseada. En otra realización, un compuesto de la invención se usa para tratar un tumor. En otra realización más, un compuesto de la invención se usa para tratar una enfermedad inflamatoria. En otra realización más, un compuesto de la invención se usa para tratar una enfermedad autoinmunitaria. En otra realización más, un compuesto de la invención se usa para tratar una infección bacteriana o microbiana.

45 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar a un mamífero que tiene una enfermedad caracterizada por una proliferación (celular) indeseada. En otra realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar a un mamífero portador de un tumor. En otra realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar a un mamífero que tiene una enfermedad inflamatoria. En otra realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar a un mamífero que tiene una enfermedad autoinmunitaria. En otra realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar a un mamífero que tiene una infección bacteriana o microbiana.

50 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar a un mamífero que lo necesite, de modo que el procedimiento comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención al mamífero en una dosis terapéuticamente eficaz.

60 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar o prevenir un tumor en un mamífero, de modo que el procedimiento comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención al mamífero en una dosis terapéuticamente eficaz.

65 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un mamífero, de modo que el procedimiento comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención al

mamífero en una dosis terapéuticamente eficaz.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar o prevenir una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero, de modo que el procedimiento comprende la
5 administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención al mamífero en una dosis terapéuticamente eficaz.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un procedimiento de tratar o prevenir una infección bacteriana o microbiana en un mamífero, de modo que el procedimiento
10 comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención al mamífero en una dosis terapéuticamente eficaz.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como se ha definido anteriormente. Un compuesto de la invención se puede administrar en forma purificada junto
15 con un portador farmacéutico como una composición farmacéutica. La forma preferida depende del modo de administración y la aplicación terapéutica previstos. El vehículo farmacéutico puede ser cualquier sustancia no tóxica compatible adecuada para liberar los compuestos de la invención en el paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua (estéril) o solución salina tamponada con fosfato u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales
20 como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables, alcohol, grasas, ceras y sólidos inertes. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener además compuestos fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar o incrementar la absorción de los compuestos de la invención. Dichos compuestos fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, hidratos de carbono, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros
25 estabilizantes o excipientes. Un experto en la técnica sabría que la elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo un compuesto fisiológicamente aceptable depende de, por ejemplo, la vía de administración de la composición. Adyuvantes farmacéuticamente aceptables, agentes tampón, agentes dispersantes y similares también se pueden incorporar en las composiciones farmacéuticas,

Para la administración oral, el principio activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones. Los componentes activos se pueden encapsular en cápsulas de gelatina junto con los ingredientes inactivos y vehículos en polvo, tales como glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, almidón, celulosa o derivados de
30 celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, sacarina sódica, talco, carbonato de magnesio y similares. Ejemplos de ingredientes activos adicionales que se pueden añadir para proporcionar un color, gusto, estabilidad, capacidad tampón, dispersión y otras características deseables conocidas son óxido de hierro rojo, gel de sílice, laurilsulfato sódico, dióxido de titanio, tinta blanca comestible y similares. Se pueden usar diluyentes similares para formar pastillas comprimidas. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida, para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Las
35 pastillas comprimidas pueden estar recubiertas con azúcar o recubiertas con película para enmascarar el gusto y proteger el comprimido de la atmósfera, o con recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por el paciente.

No obstante, los compuestos de la invención se administran, preferentemente, por vía parenteral. Las preparaciones de los compuestos de la invención para la administración parenteral deben ser estériles. La esterilización se consigue fácilmente mediante filtración, opcionalmente antes o después de la liofilización y la reconstitución. La vía de administración parenteral de los compuestos de la invención concuerda con los procedimientos conocidos, por
45 ejemplo inyección o infusión por vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, o intralesional. Los compuestos de la invención pueden administrarse de forma continua mediante infusión o inyección en bolo. Una composición típica para infusión intravenosa podría fabricarse para contener de 100 a 500 ml de NaCl al 0,9 % NaCl o 5 % de glucosa suplementado opcionalmente con una solución de albúmina al 20 % y de 1 mg a 10 g del compuesto de la invención en función del tipo concreto del compuesto de la invención y se requiere un régimen de dosificación. Los procedimientos para preparar composiciones administrables por vía parenteral son bien conocidos
50 en la materia y se describen con más detalle en varias fuentes, incluido, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science¹⁹

Un compuesto de la invención también se puede usar en tratamiento de combinación en el que un compuesto de la presente invención se usa en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. La combinación de dos o
60 más agentes terapéuticos puede afectar favorablemente al resultado del tratamiento. Los agentes se pueden administrar de forma secuencial o simultánea. Por tanto, en una realización la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en terapia de combinación.

La invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes. Estos ejemplos son para fines ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 **Preparación del Compuesto 2 a partir del compuesto 1:** A una suspensión de NaH (0,50 g, 12,5 mmol) en DMF (30 ml) se añadió una solución del compuesto 1 (2,38 g, 5,00 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadió 1,1,3-tricloroprop-1-eno (1,02 g, 7,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas, Lentamente se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (heptanos/EtOAc, 6:1 a 3:1) dio el producto alquilado (2,43 g, 4,15 mmol, 83 %) como espuma naranja. El producto alquilado (2,42 g, 4,14 mmol) se disolvió en tolueno (60 ml) y la solución se calentó hasta 80 °C. Después se añadió AIBN (0,170 g, 1,035 mmol) y TTMSS (1,132 g, 4,55 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la TA, se añadió agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cristalización en heptano dio una mezcla de enantiómeros (1,423 g, 3,11 mmol, 75 %) como un sólido ligeramente marrón. La separación de los enantiómeros se llevó a cabo usando una columna Chiralpak IA HPLC para dar el compuesto 2 con una pureza enantiomérica elevada. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,61 (9 H, s, t-butilo), 4,20 (1 H, m, H-2), 4,35 (1 H, m, H-2), 4,48 (1 H, m, H-1), 5,25 (2 H, s, Bn), 6,33 (1 H, d, J = 2,1 Hz, H-10), 7,32 - 7,55 (8 H, m, H-7, H-8, H-9, Bn), 7,88 (1H, br, s, H-4), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-6).

Ejemplo 2

25 **Preparación del agente 4 a partir del compuesto 2:** Una solución del compuesto 2 (74 mg, 0,161 mmol) en THF (5 ml) se calentó hasta 45 °C, tras lo cual se añadió paladio (10 % en carbono, 34,4 mg, 0,032 mmol) y formiato amónico (25 % de solución acuosa, 406 mg, 1,61 mmol). La mezcla se agitó durante 2, 5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el intermedio desbencilado (60 mg, 0,163 mmol) como semisólido blanco. Este intermedio 45 mg, 0,122 mmol) se disolvió en HCl 4N en acetato de etilo (6 ml) y la solución se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y se secó al vacío. El producto bruto se disolvió en DMF seco (4 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió indol **3** (45,2 mg, 0,159 mmol) y EDC.HCl (70,3 mg, 0,367 mmol) La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 19:1, 0,05 % de HCl conc.) dando **4** (65 mg, 0,122 mmol, 99 %) en forma de un sólido amarillo. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD),) δ (ppm): 3,02 (6 H, br, s, N(CH₃)₂), 3,54 - 3,63 (2 H, m, H-2"), 4,42 - 4,53 (3 H, m, H-1, H-1"), 4,76 (1H, t, J = 7,5 Hz, H-2), 5,03 (1H, d, J = 8,1 Hz, H-2), 6,36 (1H, br, s, H-10), 7,04 - 7,12 (2 H, m, H-3', H-6'), 7,24 (1 H, br, s, H-4'), 7,40 - 7,70 (2 H, m, H-8, H-7'), 7,56 (1 H, t, J = 6,0 Hz, H-7), 7,66 (1 H, d, J = 6,3 Hz, H-9), 7,82 (1 H, br, s, H-4), 8,30 (1 H, d, J = 6,0 Hz, H-6); MS (ESI) *m/z* = 498 (M+H⁺).

Ejemplo 3

45 **Preparación del agente 7 a partir del compuesto 5:** Una solución del compuesto 5 (54 mg, 0,123 mmol) en THF (7 ml) se calentó hasta 45 °C, tras lo cual se añadió paladio (10 % en carbono, 96 mg, 0,090 mmol) y formiato amónico (25 % de solución acuosa, 310 mg, 1,23 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el intermedio desbencilado (41 mg, 0,118 mmol) como semisólido blanco. Este intermedio (45 mg, 0,122 mmol) se disolvió en HCl 4N en acetato de etilo (5 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y se secó al vacío. El producto bruto se disolvió en DMF seco (6 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió indol **6** (35,0 mg, 0,172 mmol) y EDC.HCl (66,1 mg, 0,345 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 19:1, 0,05 % de HCl conc.) dando **7** (23 mg, 0,053 mmol, 46 %) en forma de un sólido amarillo claro. - RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD),) δ (ppm): 1,61 (3 H, d, J = 8,0 Hz, 10-CH₃), 2,66 (3 H, s, Ac), 3,96 (1 H, m, H-1), 4,51 - 4,63 (2 H, m, H-2, H-10), 4,77 (1H, d, J = 12,0, H-2), 7,20 (1H, s, H-3'), 7,36 (1 H, t, J = 8,0 Hz, H-7), 7,46 - 7,52 (2 H, m, H-8, H-9), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-7'), 7,75 (1H, br, s, H-4), 7,93 (1H, dd, H-6'), 8,24 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-6), 8,40 (1 H, s, H-4'); MS (ESI) *m/z* = 433 (M+H⁺),

Ejemplo 4

60 **Preparación del agente 9 a partir del compuesto 5:** El compuesto 5 (80 mg, 0,183 mmol) se disolvió en HCl 4N en EtOAc (8 ml). La solución se agitó durante 1 hora y después se concentró. El producto en bruto se secó y después se disolvió en DMF seco (4 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió **8** (45,9 mg, 0,183 mmol) y EDC.HCl (105 mg, 0,548 mmol) La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 19:1) dando el agente protegido con bencilo (65 mg, 0,114 mmol, 62 %) en forma de un sólido blanco. Una solución de este intermedio (65 mg, 0,114 mmol) en THF (5 ml) se calentó hasta 45 °C, se añadió paladio (10 % en carbono, 24 mg, 0,226 mmol) y formiato amónico (25 % de solución acuosa, 288 mg, 1,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la

TA y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 19:1, 0,1 % de HCl) dando **9** (44 mg, 0,091 mmol, 80 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60 (3 H, d, *J* = 6,6 Hz, 10-CH₃), 3,85 - 3,92 (4 H, m, H-1, OMe), 3,95 (3 H, s, OMe), 4,11 (3 H, s, OMe), 4,45 - 4,56 (2 H, m, H-10, H-2), 4,78 (1H, dd, *J*₁ = 10,5 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, H-2), 6,87 (1H, s, H-4'), 7,01 (1H, s, H-3'), 7,38 (1 H, m, H-8), 7,48 (1H, m, H-7), 7,63 (1 1H, d, *J* = 8,4, H-9), 7,98 (1 H, br, s, H-4), 8,31 (1H, d, *J* = 8,7 Hz, H-6); MS (ESI) *m/z* = 481 (M+H⁺).

Ejemplo 5

Preparación del agente 11 a partir del compuesto 10: Una solución del compuesto **10** (67 mg, 0,153 mmol) en THF (10 ml) se calentó hasta 45 °C, tras lo cual se añadió paladio (10 % en carbono, 32,6 mg, 0,031 mmol) y formiato amónico (25 % de solución acuosa, 386 mg, 1,53 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró, el producto bruto se disolvió en HCL 4N en acetato de etilo (6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y se secó al vacío, dando el intermedio (26,2 mg, 0,106 mmol) como un sólido blancuzco. El intermedio (13,1 mg, 0,053 mmol) se disolvió en DMF seco (2 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió indol **6** (11,8 mg, 0,058 mmol) y EDC.HCl (30,4 mg, 0,159 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 19:1, 0,05 % de HCl conc.) dando **11** (13,3 mg, 0,031 mmol, 58 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,61 (3 H, s, Ac), 2,64 (3 H, s, 9-Me), 3,07 (1 H, t, *J* = 10,8 Hz, H-10), 3,49 (1 H, d, *J* = 10,7 Hz, H-10), 4,06 (1H, m, H-1), 4,35 (1H, t, *J* = 8,9 Hz, H-2), 4,60 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, H-2), 7,05 (1H, s, H-3'), 7,30-7,38 (3 H, m, H-7, H-8, H-4'), 7,85 (1 H, m, H-7'), 8,18 (1H, m, H-6'), 8,29 (2 H, d, *J* = 7,2 Hz, H-4, H-6); MS (ESI) *m/z* = 433 (M+H⁺),

Ejemplo 6

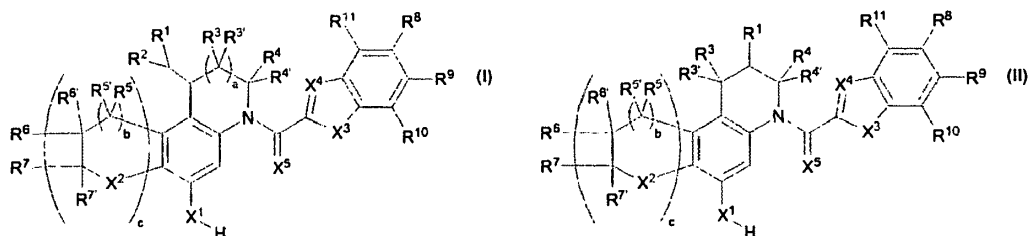
Preparación del agente 12 a partir del compuesto 10: Una solución del compuesto **10** (67 mg, 0,153 mmol) en THF (10 ml) se calentó hasta 45 °C, tras lo cual se añadió paladio (10 % en carbono, 32,6 mg, 0,031 mmol) y formiato amónico (25 % de solución acuosa, 386 mg, 1,53 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró, el producto bruto se disolvió en HCL 4N en acetato de etilo (6 ml) y la solución se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y se secó al vacío, dando el intermedio (26,2 mg, 0,106 mmol) como un sólido blancuzco. El intermedio (13,1 mg, 0,053 mmol) se disolvió en DMF seco (2 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió indol **8** (14,6 mg, 0,058 mmol) y EDC.HCl (30,4 mg, 0,159 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 19:1, 0,05 % de HCl conc.) dando **12** (12,2 mg, 0,025 mmol, 48 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,67 (3 H, s, 9-Me), 3,13 (1H, t, *J* = 11,4 Hz, H-10), 3,50 (1H, d, *J* = 11,1 Hz, H-10), 3,91 (3 H, s, OMe), 3,97 (3 H, s, OMe), 4,16 (4 H, m, H-1, OMe), 4,53 (1 H, t, *J* = 8 Hz, H-2), 4,66 (1 H, d, *J* = 10,2 Hz, H-2), 6,77 (1H, s, H-4'), 6,88 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz, H-3'), 7,24 - 7,33 (2 H, m, H-7, H-8), 8,27 (1 H, m, H-6), 8,52 (1 H, s, H-4), 9,62 (1 H, s, OH), 10,08 (1 H, s, NH); MS (ESI) *m/z* = 481 (M+H⁺).

Referencias

- 1 Boger, D.L.; Johnson, D.S.; Wrasidlo, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 631-636.
- 2 McGovren, J.P., Clarke, G.L., Pratt, E.A., DeKoning, T.F. *J. Antibiot.* 1984, 37, 63-70.
- 3 Carter, P.; Smith, L.; Ryan, M. *Endocr.-Relat. Cancer* 2004, 11, 659-687.
- 4 Bagshawe, K.D. *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230.
- 5 Melton, R.; Connors, T.; Knox, R.J. *S.T.P. Pharma Sciences*, 1999, 13-33.
- 6 Huber, B.E.; Richards, C.A.; Krenitsky, T.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 8039-8043.
- 7 Bagshawe, K.D.; Springer, C.J.; Searle, F.; Antoniw, P.; Sharma, S.K.; Melton, R.G.; Sherwood, R.F. *Br. J. Cancer*, 1988, 58, 700-703.
- 8 Duncan, R. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 347-360.
- 9 Tietze, L.F.; Lieb, M.; Herzig, T.; Haunert, F.; Schuberth, I. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 1929-1939.
- 10 Tietze, L.F., Herzig, T.; Fecher, A.; Haunert, F., Schuberth, I. *ChemBioChem* 2001, 758-765.
- 11 Toki, B.E.; Cervený, C.G.; Wahl, A.F.; Senter, P.D. *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 1866-1872.
- 12 See for some recently disclosed cyclization spacers for example WO 2005/079398, WO 2005/105154, and WO 2006/012527.
- 13 Greenwald, R.B., Choe, Y.H., McGuire, J., Conover, C.D. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2003, 55, 217-250.
- 14 Kingsbury, W.D.; Boehm, J.C.; Mehta, R.J.; Grappel, S.F.; Gilvarg, C. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1447-1451.
- 15 Greenwald, R. B.; Zhao, H.; Yang, K.; Reddy, P.; Martinez, A. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 726-734.
- 16 (a) Franke, A. E.; Sievers, E.L.; and Scheinberg, D. A. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2000, 15, 459-476. (b) Murray, J. L. *Semin. Oncol.* 2000, 27, 2564-2570 (c) Breitling, F., and Dubel, S., *Recombinant Antibodies*, John Wiley and Sons, New York, 1998.
- 17 Ringsdorf, H. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.* 1975, 51, 135-153.
- 18 Elvira, C.; Gallardo, A.; San Roman, J.; Cifuentes, A. *Molecules* 2005, 10, 114-125.
- 19 Remington's *Pharmaceutical Science* (15th ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980) (incorporated by reference in its entirety for all purposes)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o (II):



5

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en las que

R¹ se selecciona de halógeno, azida (N₃), carboxilato [OC(O)Rⁿ], carbonato [OC(O)ORⁿ], carbamato [OC(O)N(Rⁿ)Rⁿ] y OS(O)₂R^o, en los que Rⁿ y Rⁿ se seleccionan de forma independiente de alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos y en los que R^o se selecciona de perhaloalquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆, bencilo o fenilo opcionalmente sustituidos;

R² se selecciona de H, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^b, SR^b, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)OR^a, S(O)₂OR^a, OS(O)R^a, OS(O)₂R^a, OS(O)OR^a, OS(O)₂OR^a, OR^b, N(R)R^c, ⁺N(R^b)(R^c)R^d, P(O)(OR^a)(OR^a), OP(O)(OR^a)(OR^a), SiR^aR^aR^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)R^a, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^a, N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)C(O)OR^a y N(R^a)C(O)N(R^a)R^a, en la que R^a, R^a and R^a se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos y R^b, R^c y R^d se seleccionan de forma independiente de alquilo C₁₋₃ y heteroalquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituidos ;

R³, R³, R⁴ y R⁴ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, en la que dos o más de R², R³, R³, R⁴ y R⁴ están unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos y/o R³ + R³ y/o R⁴ + R⁴ son de forma independiente =O, =S, =NOR¹⁸ o =NR¹⁸, estando R¹⁸ seleccionado de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido.

X² se selecciona de O, C(R¹⁴)(R¹⁴) y NR¹⁴, en la que R¹⁴ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos y en la que R¹⁴ está ausente o se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos;

R⁵ y R⁵ se seleccionan de forma independiente de OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^c, SR^c, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, -N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f y N(R^e)C(O)N(R^f)R^g, en la que R^e, R^f y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃ o heterocicloalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos, siempre que R^e no sea H cuando R⁵ es R^c, estando dos o más de R^e, R^f y R^g opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, y R⁶, R⁶, R⁷ y R⁷ se seleccionan de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, ⁺N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f y N(R^e)C(O)N(R^f)R^g, en la que R^e, R^f y R^g se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o heteroarilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituidos, estando dos o más de R^e, R^f y R^g unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

y/o R⁵ + R⁵, y/o R⁶ + R⁶, y/o R⁷ + R⁷ son de forma independiente =O, =S, =NOR¹² o =NR¹², estando R¹² seleccionado de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido,

y/o R⁵ + R⁶, y/o R⁶ + R⁷, y/o R⁷ + R¹⁴ están ausentes, lo que significa que hay un doble enlace presente entre los átomos portadores de R⁵ y R⁶, y/o R⁶ y R⁷, y/o R⁷ y R¹⁴, respectivamente, estando dos o más de R⁵, R⁵, R⁶, R⁶, R⁷, R⁷, R¹⁴, y R¹⁴ opcionalmente unidos por uno o enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

X¹ se selecciona de O, S y NR¹³, en la que R¹³ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

X³ se selecciona de O, S y NR¹⁵, en la que R¹⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos;

o -X³- representa -X^{3a} y X^{3b}- en la que X^{3a}, está conectado al carbono al que está unido X⁴ y X^{3b} está conectado al anillo fenilo en posición orto con R¹⁰, en la que X^{3a} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos, y X^{3b} se selecciona del mismo conjunto de sustituyentes que R⁸;

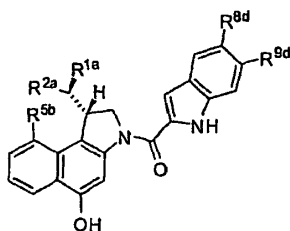
X⁴ se selecciona de N y CR¹⁶, en la que R¹⁶ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos;

X⁵ se selecciona de O, S y NR¹⁷, en la que R¹⁷ se selecciona de H y alquilo C₁₋₈ o acilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos;

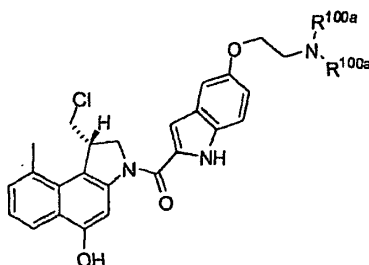
R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^h, SR^h, S(O)R^h, S(O)₂R^h, S(O)OR^h, S(O)₂OR^h, OS(O)R^h, OS(O)₂R^h, OS(O)OR^h, OS(O)₂OR^h, OR^h, NHR^h, N(R^h)Rⁱ, ⁺N(R^h)(Rⁱ)R^j, P(O)(OR^h)(ORⁱ), OP(O)(OR^h)(ORⁱ), SiR^hRⁱR^j, C(O)R^h, C(O)OR^h, C(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)R^h, OC(O)OR^h, OC(O)N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, N(R^h)C(O)ORⁱ, N(R^h)C(O)N(Rⁱ)R^j y un grupo hidrosoluble seleccionado de -NH₂, -NH-, -NHR^s, -NR^s, -N(R^s)(R^t), -⁺N(R^s)(R^t)-, ⁺N(R^s)(R^t)(R^u), -COOH, -

55

OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)O-, -OP(O)(OR^s)O-, -OP(O)(OH)OR^s, -OP(O)(OR^s)OR^t, -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)O-, -P(O)(OR^s)OH, -P(O)(OR^s)O-, -P(O)(OR^s)(OR^t), -OS(O)₂OH, -OS(O)₂O-, -OS(O)₂OR^s, -S(O)₂OH, -S(O)₂O-, -S(O)₂OR^s, -OS(O)OH, -OS(O)O-, -OS(O)OR^s, -S(O)OH, -S(O)O-, -OS(O)-, -S(O)OR^s, -OS(O)₂-, -OS(O)₂R^s, -S(O)₂-, -S(O)₂R^s, -OS(O)R^s, -S(O)-, -S(O)R^s, -(OCH₂CH₂)_vOH, -(OCH₂CH₂)_vO-, -(OCH₂CH₂)_vOR^s, un resto azúcar, un resto oligosacárido y un resto oligopéptido o una forma protonada o desprotonada de los mismos y, además, cualquier combinación de los mismos, en donde R^s, R^t y R^u se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, estando dos o más de R^s, R^t y R^u opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos y v' es un número entero seleccionado de 1 a 100, en la que R^h, Rⁱ and R^j se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos, siendo uno o más de los sustituyentes opcionales en R^h, Rⁱ y/o R^j opcionalmente un grupo hidrosoluble y estando dos o más de R^h, Rⁱ y R^j unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y X^{3b} unidos opcionalmente por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos; a se selecciona de 0 y 1; b y c son 1; con la condición de que el compuesto no sea



o su isómero (1R), o una mezcla de dos o más de dichos isómeros, en la que R^{1a} es cloro (Cl) o bromo (Br), R^{2a} y R^{5b} son H y metilo, respectivamente, R^{8d} se selecciona de 2-(morfolin-4-il)etoxi, (1-metilpiperidin-4-il)metoxi, 2-(N,N-dimetilamino)etoxi, 2-(N,N-dimetilamino)-acetilamino, 2-(metilamino)etoxi, 2-(metilamino)acetilamino, 2-aminoetoxi, 2-aminoacetilamino, (piperidin-4-il)metoxi, 2-(N-metil-N-(carboximetil)amino)etoxi y 2-(N-metil-N-(2-metoxi-2-oxoetil)amino)etoxi y R^{9d} se selecciona de H y metoxi, o

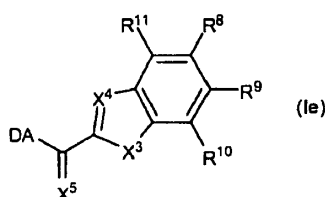


o su isómero (1R) o una mezcla de los dos isómeros, en la que R^{100a} es de forma independiente metilo, carboximetilo, 2-metoxi-2-oxoetilo o hidrógeno.

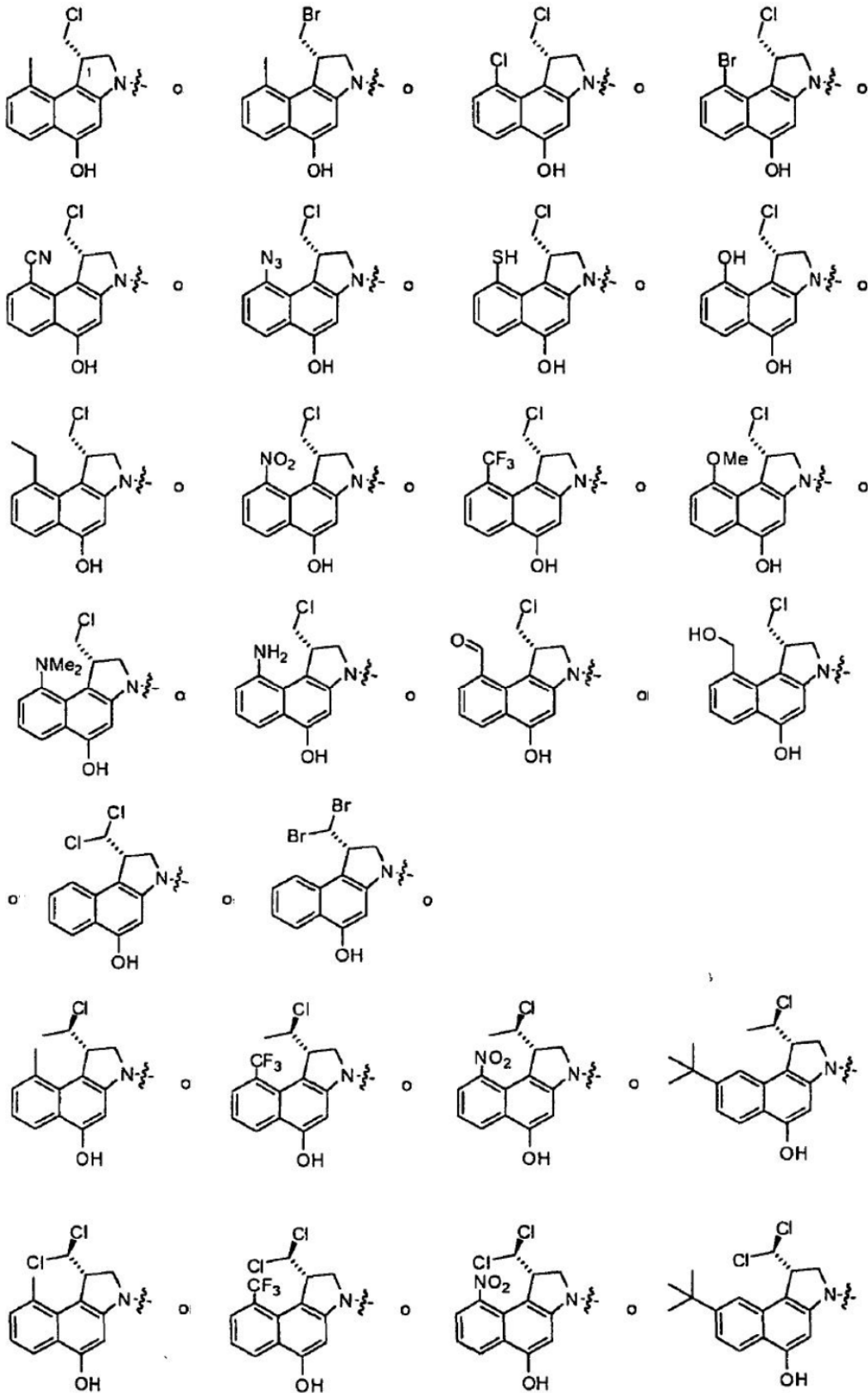
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁵ se selecciona de nitro, halógeno, amino, hidroxilo y alquilamino C₁₋₃, di(C₁₋₃ alquil)amino, alquilcarbonilamino C₁₋₃, alcoxycarbonilamino C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, alquilaminocarboniloxi C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R⁵ se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, CF₃, F, Cl, Br, metoxi, amino (NH₂), metilamino, formilo, hidroximetilo y dimetilamino.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



en la que DA es

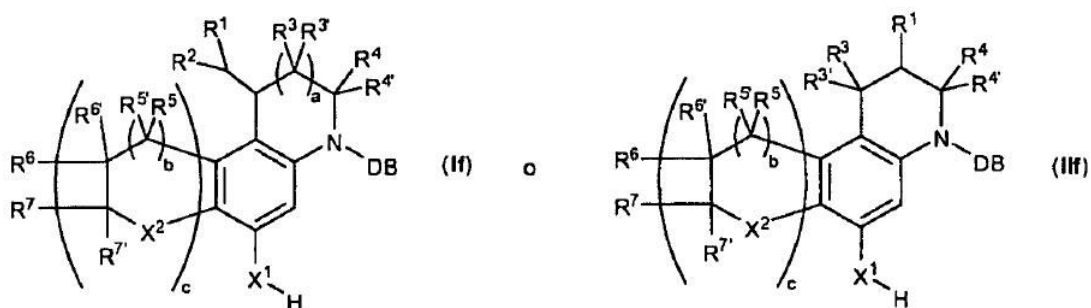


o un isómero tautomérico, enantiomérico, diaestereomérico y/o geométrico de uno de estos o una mezcla de dichos isómeros.

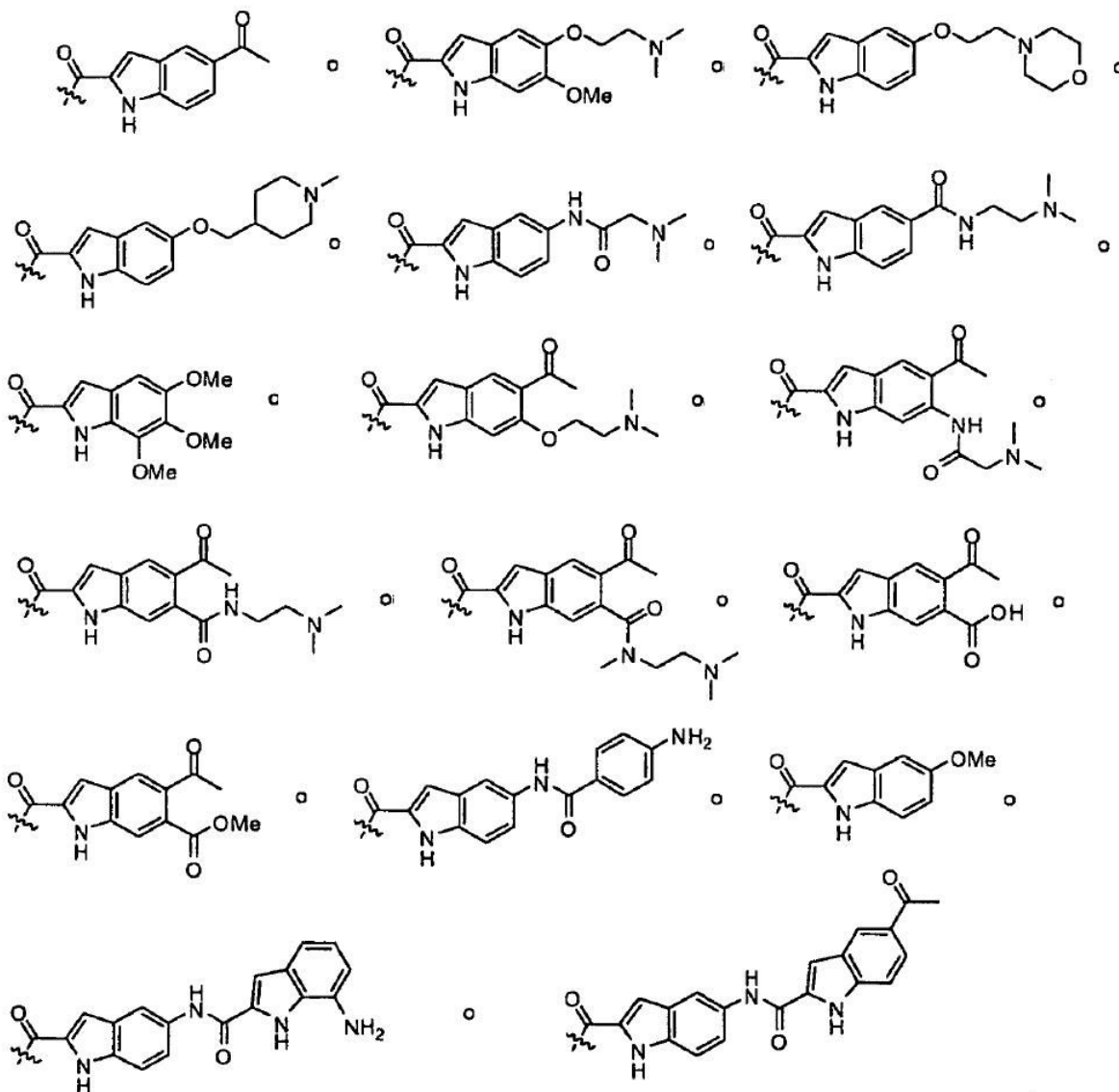
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que al menos uno de R^8 , R^9 and R^{10} contiene un grupo hidrosoluble como se define en la reivindicación 1.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es

5



en la que DB es

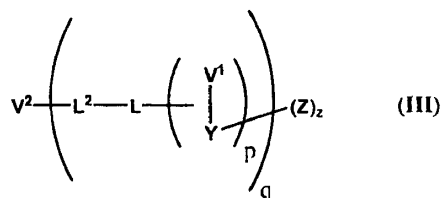


10

7. Un compuesto que comprende un grupo ciclopropilo, que puede formarse mediante reorganización y eliminación concomitante de $H-R^1$ del compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones

anteriores.

8. Un compuesto de fórmula (III):



5

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que V^2 está ausente o es un resto dirigido seleccionado del grupo que consiste en una proteína o fragmento proteico, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, un resto de unión a receptor o vector peptídico y un resto polimérico o dendrítico y cualquier combinación de los mismos;

10

cada L^2 de forma independiente está ausente o es un grupo que une V^2 a L ;

cada L de forma independiente está ausente o es un grupo que une L^2 a uno o más V^1 y/o Y ;

cada V^1 de forma independiente está ausente o es un resto que contiene un sustrato para una enzima;

15

cada Y de forma independiente está ausente o es un sistema espaciador de autoeliminación unido a V^1 , opcionalmente L , y uno o más Z y se selecciona de

$(W^-)_w(X^-)_x(A^-)_s$;

$(W^-)_w(X^-)_x C((A^-)_s)_r$; o

$(W^-)_w(X^-)_x C(D((A^-)_s)_d)_r$ o

20

$(W^-)_w(X^-)_x C(D(E((A^-)_s)_e)_d)_r$; ; o

$(W^-)_w(X^-)_x C(D(E(F((A^-)_s)_f)_e)_d)_r$;

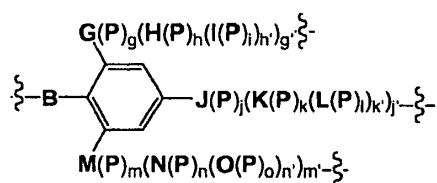
en la que

W y X son cada uno un espaciador de cascada electrónica 1,2+2n de liberación única ($n \geq 1$), siendo iguales o diferentes;

25

A es un espaciador de ciclación de ω -amino aminocarbonilo que forma un derivado de urea cíclica tras la ciclación;

C , D , E y F son cada uno un espaciador o sistema espaciador de liberación múltiple de autoeliminación seleccionado de forma independiente de un resto que tiene la fórmula:



30 en la que

B se selecciona de NR^{21} , O y S ;

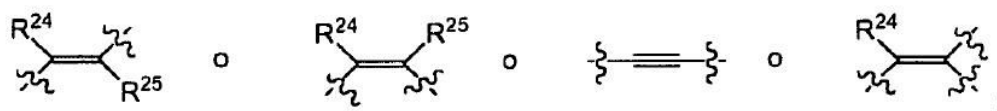
P es $C(R^{22})(R^{23})Q-(W^-)_w(X^-)_x$;

Q está ausente o es $-O-CO-$;

35

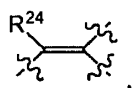
W y X son cada uno un espaciador de cascada electrónica 1,2+2n de liberación única ($n \geq 1$), siendo iguales o diferentes;

G , H , I , J , K , L , M , N y O se seleccionan de forma independiente de restos que tienen la fórmula:



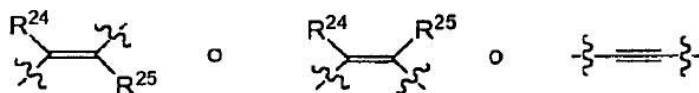
40

G , J y M pueden, además, seleccionarse del grupo de P e hidrógeno con la condición de que si dos de G , J y M son hidrógeno, el grupo restante debe ser

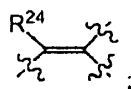


o ser

45



y a mismo tiempo estar conjugado a



5

R²¹ se selecciona de H y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^x, SR^x, S(O)R^x, S(O)₂R^x, S(O)OR^x, S(O)₂OR^x, OS(O)R^x, OS(O)₂R^x, OS(O)OR^x, OS(O)₂OR^x, OR^x, NHR^x, N(R^x)R^{x1}, ⁺N(R^x)(R^{x1})R^{x2}, P(O)(OR^x)(OR^{x1}), OP(O)(OR^x)(OR^{x1}), C(O)R^x, C(O)OR^x, C(O)N(R^{x1})R^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, OC(O)N(R^x)R^{x1}, N(R^{x1})C(O)R^x, N(R^{x1})C(O)OR^x y N(R^{x1})C(O)N(R^{x2})R^x, en donde R^x, R^{x1} y R^{x2} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo C₆₋₂₀ o heteroarilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituidos, estando R^x, R^{x1} y R^{x2} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de los sustituyentes R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

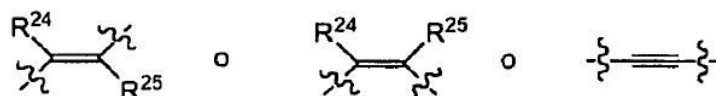
g, h, i, j, k, l, m, n, o, h', g', k', j', n', m' son números que representan un grado de ramificación y son, de forma independiente, 0, 1 o 2 con la condición de que

si **G** = hidrógeno o **P**, g, h, i, h' y g' todos igual a 0;

si **J** = hidrógeno o **P**, j, k, l, k' y j' todos igual a 0;

si **M** = hidrógeno o **P**, m, n, o, n' y m' todos igual a 0;

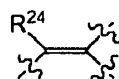
si **G, H, I, J, K, L, M, N** o **O** es



25

entonces g+g'=1, h+h'=1, i=1, j+j'=1, k+k'=1, l=1, m+m'=1, n+n'=1, u o = 1, respectivamente;

si **G, H, I, J, K, L, M, N** u **O** es



30

entonces g+g'=2, h+h'=2, i=2, j+j'=2, k+k'=2, l=2, m+m'=2, n+n'=2 u o = 1, respectivamente;

si g' = 0 y **G** no es hidrógeno o **P**, entonces h, h' e i igual a 0 y g > 0;

si g = 0 y **G** no es hidrógeno o **P**, entonces g' > 0;

si g > 0 y h' = 0, entonces i = 0 y h > 0;

Si g' > 0 y h = 0, entonces h' > 0 e i > 0;

si j' = 0 y **J** no es hidrógeno o **P**, entonces k, k' e l son igual a 0 y j > 0;

si j = 0 y **J** no es hidrógeno o **P**, entonces j' > 0;

si j' > 0 y k' = 0, entonces l = 0 y k > 0;

si j' > 0 y k = 0, entonces k' > 0 y l > 0;

40 si m' = 0 y **M** no es hidrógeno o **P**, entonces n, n', y o igual a 0 y m > 0;

si m = 0 y **M** no es hidrógeno o **P**, entonces m' > 0;

si m' > 0 y n' = 0, entonces o = 0 y n > 0,

si m' > 0 y n = 0, entonces n' > 0 y o > 0;

w y x son números de polimerización y son, de forma independiente, un número entero de 0 (incluido) a 5 (incluido).

45 s es 0 o 1;

r, d, e y f son números que representan un grado de ramificación;

w y x son números que representan un grado de polimerización;

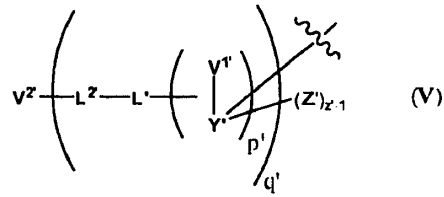
r, d, e y f son, de forma independiente, un número entero de 2 (incluido) a 24 (incluido);

w y x son de forma independiente un número entero de 0 (incluido) a 5 (incluido).

50 cada p y q son números que representen un grado de ramificación y son cada uno de forma independiente un número entero positivo.

z es un número entero positivo igual o inferior al número total de sitios de unión para **Z**;

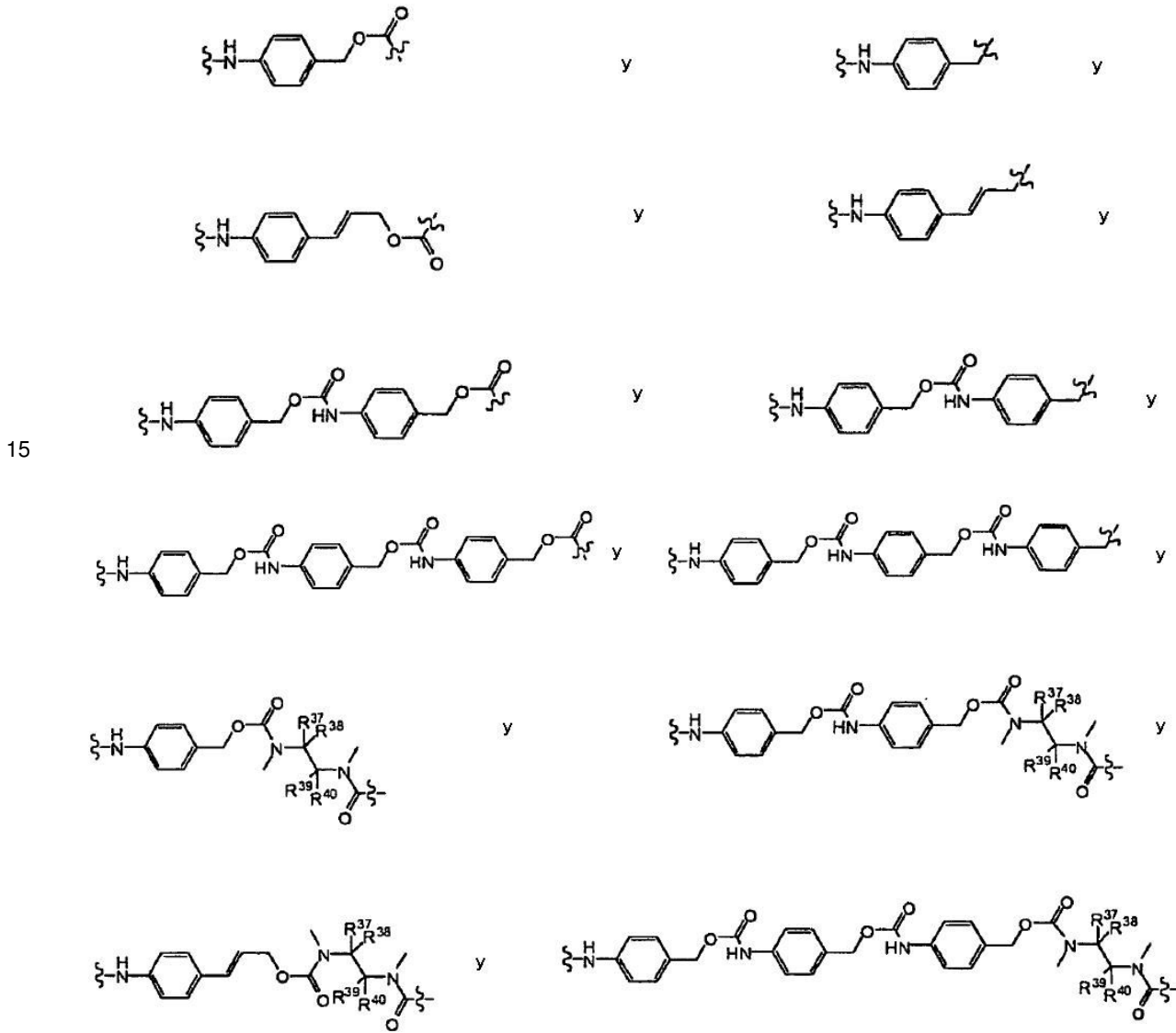
cada **Z** es de forma independiente un compuesto de la reivindicación 1, en el que uno o más de **X¹**, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ pueden, opcionalmente, estar además sustituidos por un sustituyente de fórmula (**V**):



5 en la que cada V^2 , L^2 , L^1 , V^1 , Y^1 , Z^1 , p^1 , q^1 y z^1 tiene el mismo significado que se ha definido para V^2 , L^2 , L^1 , V^1 , Y , Z , p , q y z , respectivamente, estando el uno o más sustituyentes de fórmula (V) conectados de forma independiente a uno o más de X^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} mediante Y^1 , estando cada Z conectado de forma independiente a Y a través de X^1 o de un átomo en R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} .

10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que X^1 es O e Y está conectado a X^1 mediante un espaciador de ciclación de ω -amino aminocarbonilo que forma parte de Y .

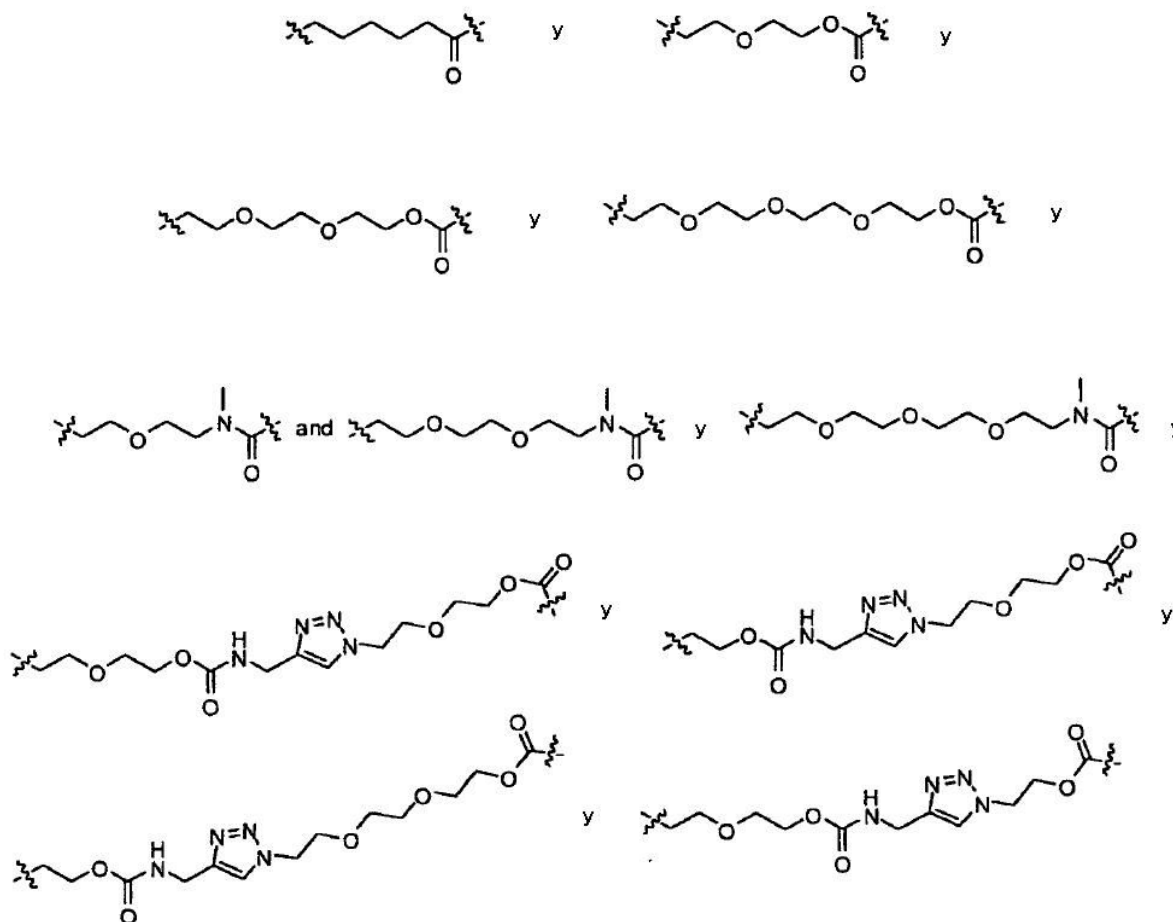
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en el que Y es un sistema espaciador de autoeliminación seleccionado de



en las que R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} se seleccionan de forma independiente de H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^z , SR^z , $S(O)R^z$, $S(O)_2R^z$, $S(O)OR^z$, $S(O)_2OR^z$, $OS(O)R^z$, $OS(O)_2R^z$, $OS(O)OR^z$, $OS(O)_2OR^z$, OR^z , NHR^z , $N(R^z)R^{z1}$, $^+N(R^z)(R^{z1})R^{z2}$, $P(O)(OR^z)(OR^{z1})$, $OP(O)(OR^z)(OR^{z1})$, $C(O)R^z$, $C(O)OR^z$, $C(O)N(R^{z1})R^z$, $OC(O)R^z$, $OC(O)OR^z$, $OC(O)N(R^z)R^{z1}$, $N(R^{z1})C(O)R^z$, $N(R^{z1})C(O)OR^z$ y $N(R^{z1})C(O)N(R^{z2})R^z$, en las que R^z , R^{z1} y R^{z2} se seleccionan de forma independiente de H y alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-20} , heterocicloalquilo C_{1-20} , arilo C_{6-20} o heteroarilo C_{1-20} opcionalmente sustituidos, estando R^z , R^{z1} and R^{z2} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, estando dos o más de los sustituyentes R^{37} , R^{38} , R^{39} y R^{40} opcionalmente unidos por uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

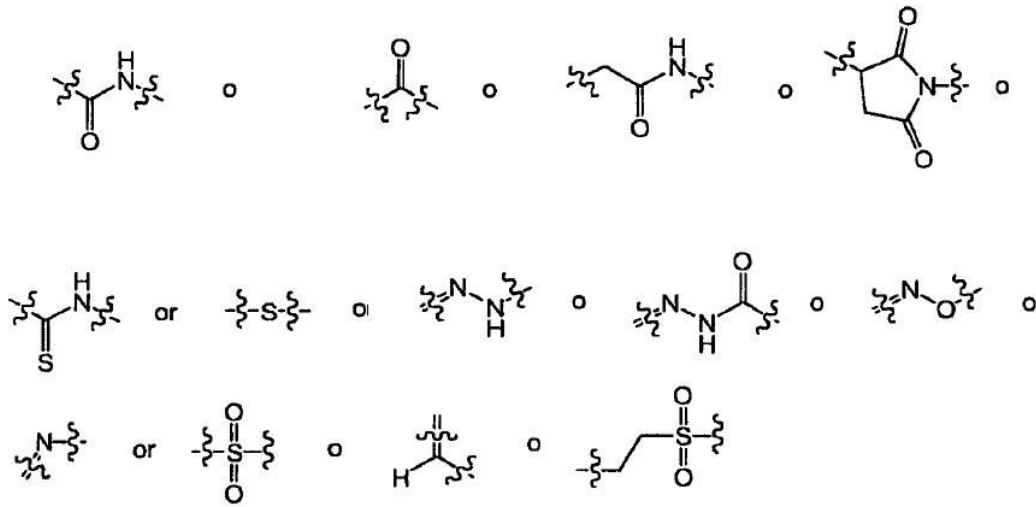
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que V^1 contiene un sustrato que se puede escindir mediante una enzima proteolítica, plasmina, una catepsina, catepsina B, β -glucuronidasa, una galactosidasa, antígeno específico de próstata (PSA), activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA), un miembro de la familia de la matriz metaloproteasas o una enzima localizada por medio de un tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos, tal como ADEPT, VDEPT, MDEPT, GDEPT o PDEPT, o en el que V^1 contiene un resto que se puede escindir o transformar mediante reducción en condiciones de hipoxia, mediante reducción mediante una nitroreductasa o mediante oxidación.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que **L** se selecciona de



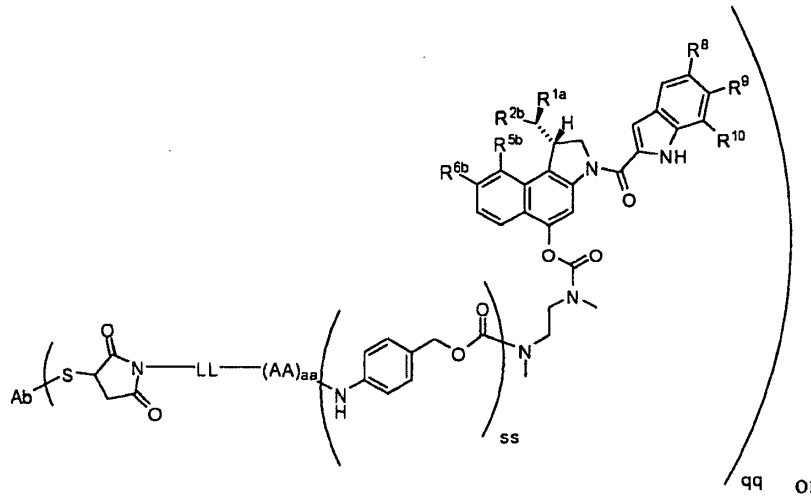
25

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que L^2 es, sin limitaciones

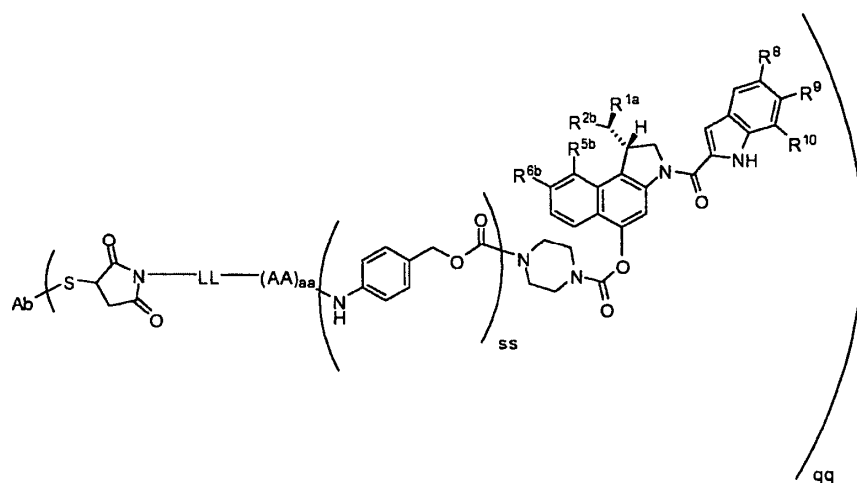


5 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que el resto V^2 es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo funcionalmente activo del mismo que contiene un sitio de unión al antígeno que se une inmunoespecíficamente al mismo antígeno que el anticuerpo completo del que deriva.

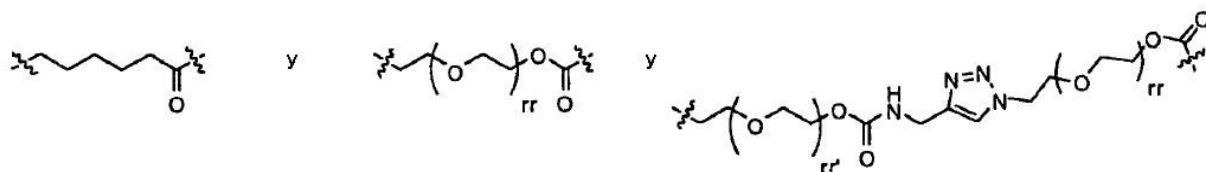
10 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que es



15 o

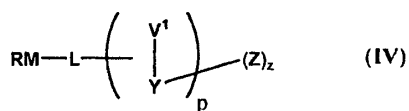


o un isómero tautomérico, enantiomérico, diaestereomérico y/o geométrico, o una mezcla de dichos isómeros, en el que R^8 , R^9 y R^{10} son como se ha definido en las reivindicaciones anteriores, R^{1a} se selecciona de Cl y Br, R^{2b} se selecciona del mismo conjunto que R^2 como se ha definido en las reivindicaciones anteriores, excepto porque no puede ser metilo cuando R^{5b} y R^{6b} son ambos hidrógeno, R^{5b} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, CF_3 , F, Cl, Br, metoxi, amino, metilamino, formilo, hidroximetilo y dimetilamino, R^{6b} se selecciona de H, *terc*-butilo e isopropilo, $(AA)_{aa}$ se selecciona de valilcitrulina, valilislina, fenilalanillislina, alanilfenilalanillislina y D-alanilfenilalanillislina, *ss* es 1 o 2, *LL* se selecciona de

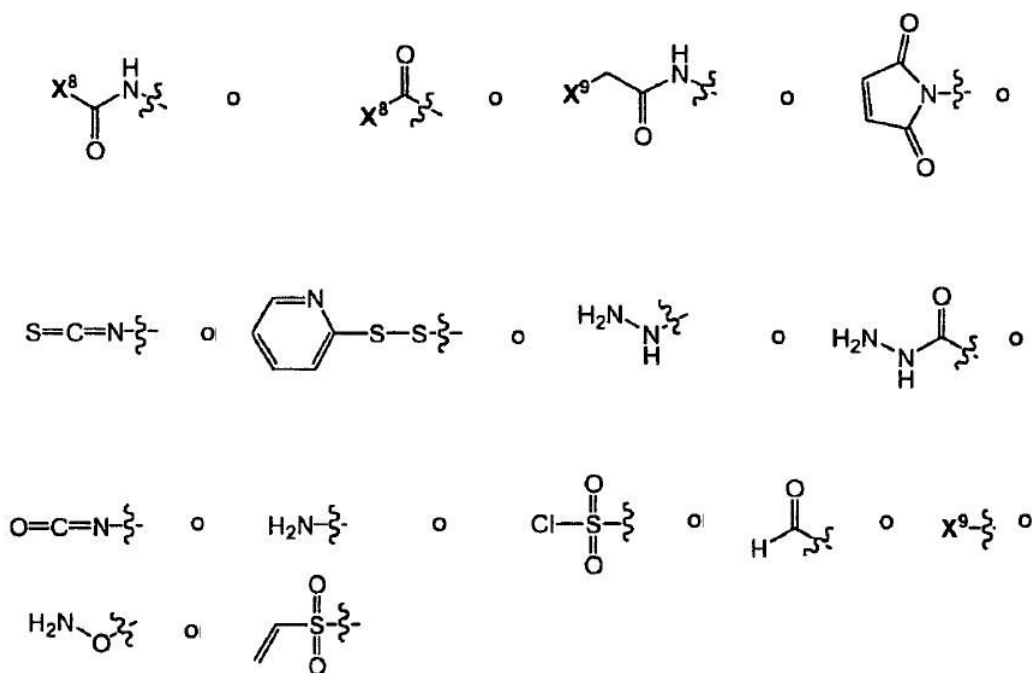


qq varía de 1 a 20, *rr* y *rr'* varían cada uno de forma independiente de 1 a 4 y *Ab* es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo o derivado del mismo funcionalmente activos que contienen un sitio de unión al antígeno que se une inmunoespecíficamente al mismo antígeno que el anticuerpo completo del que deriva.

16. Un compuesto de fórmula (IV):



o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que **RM** es un resto reactivo que es



en el que

- 5 X^8 se selecciona de -Cl, -Br, -I, -F, -OH, -O-N-succinimida, -O-(4-nitrofenil), -O-pentafluorofenilo, -O-tetrafluorofenilo, -O-C(O)-R⁵⁰ y -O-C(O)-OR⁵⁰;
- X^9 se selecciona de -Cl, -Br, -I, -O-mesilo, -O-trifilo y -O-tosilo;
- R⁵⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀ y arilo C₆₋₁₀;
- y L, V¹, Y, Z, p y z son como se ha definido en la reivindicación 8, a excepción de que L ahora une el RM a uno o más de V¹ y/o Y, y el uno o más restos V²-L² presentes opcionalmente en Z como se ha definido anteriormente en el presente documento, pueden opcionalmente e independientemente sustituirse con RM', que es un resto reactivo seleccionado de forma independiente del mismo grupo que RM, y en el que si hay más de 1 resto reactivo en (IV), algunos o todos los restos reactivos son iguales o diferentes.
- 10 17. Un conjugado que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 conjugadas con al menos un resto que se puede eliminar in vivo para liberar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 15 18. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 19. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usar en el tratamiento o la prevención de un tumor en un mamífero.
- 30 21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18 u obtenida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 19 para usar en el tratamiento o la prevención de un tumor en un mamífero.

Fig 1

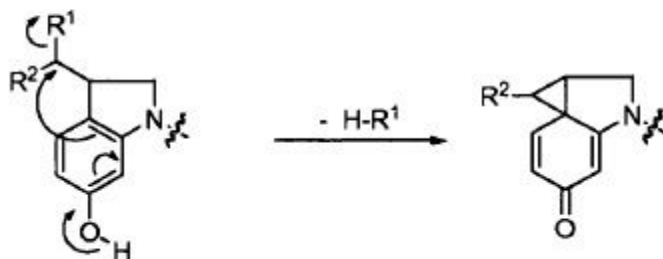


Fig 2

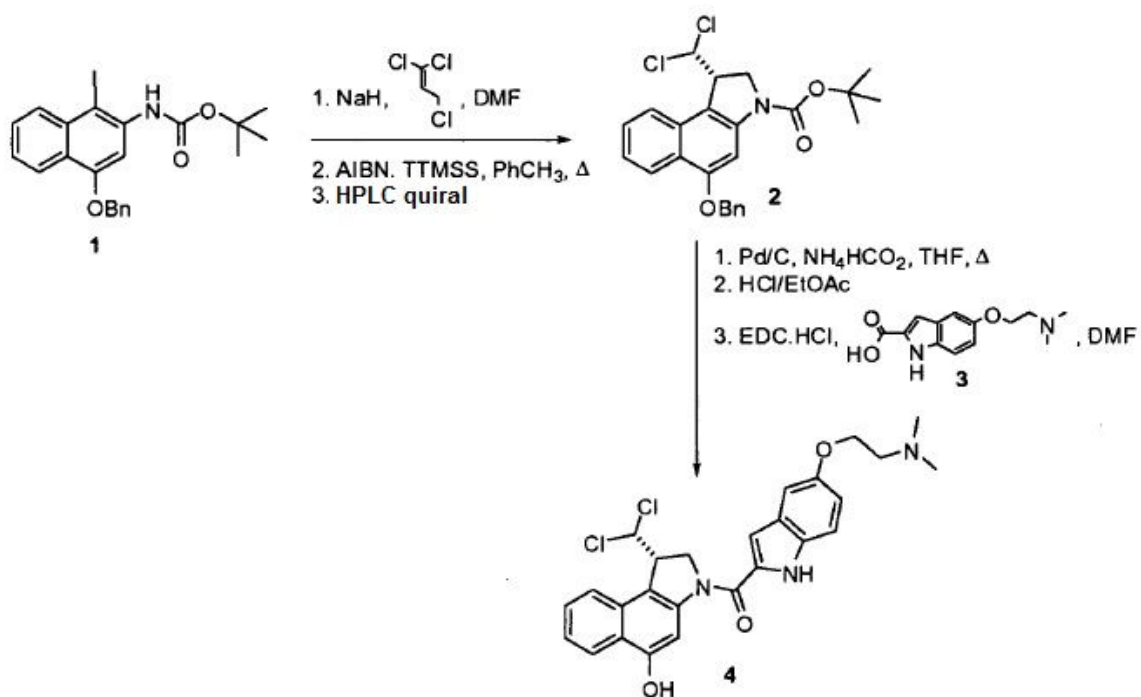


Fig 3

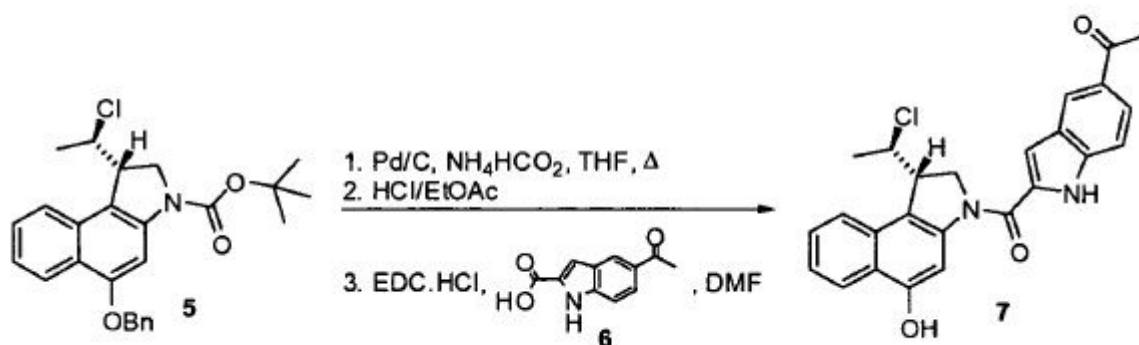


Fig 4

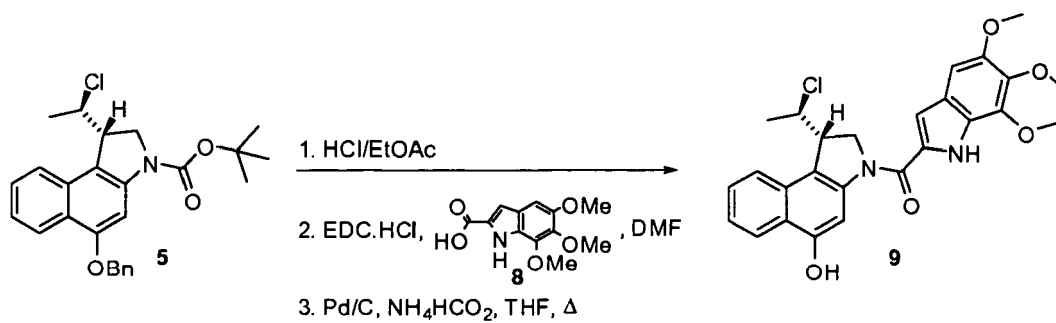


Fig 5

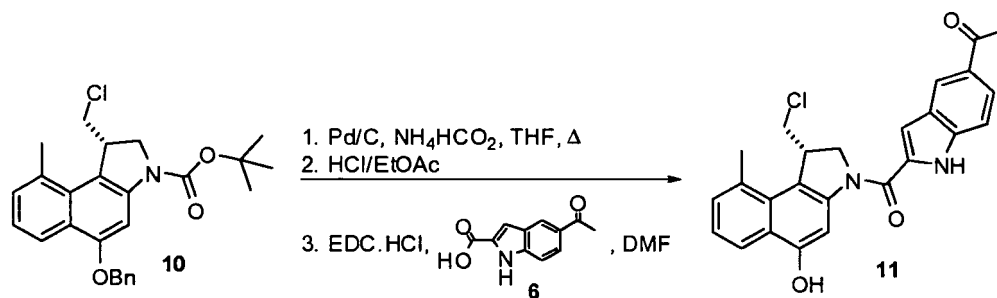


Fig 6

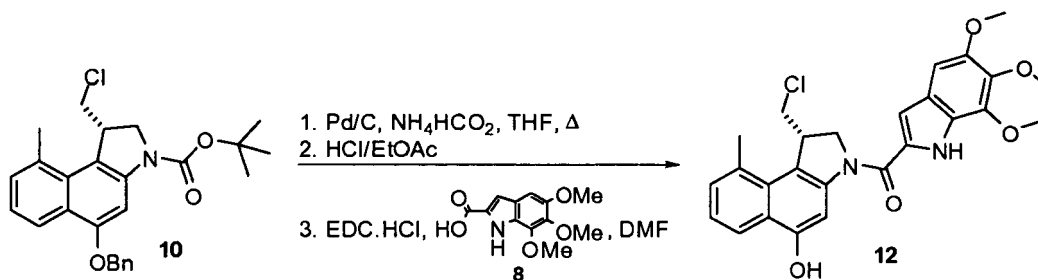


Fig 7

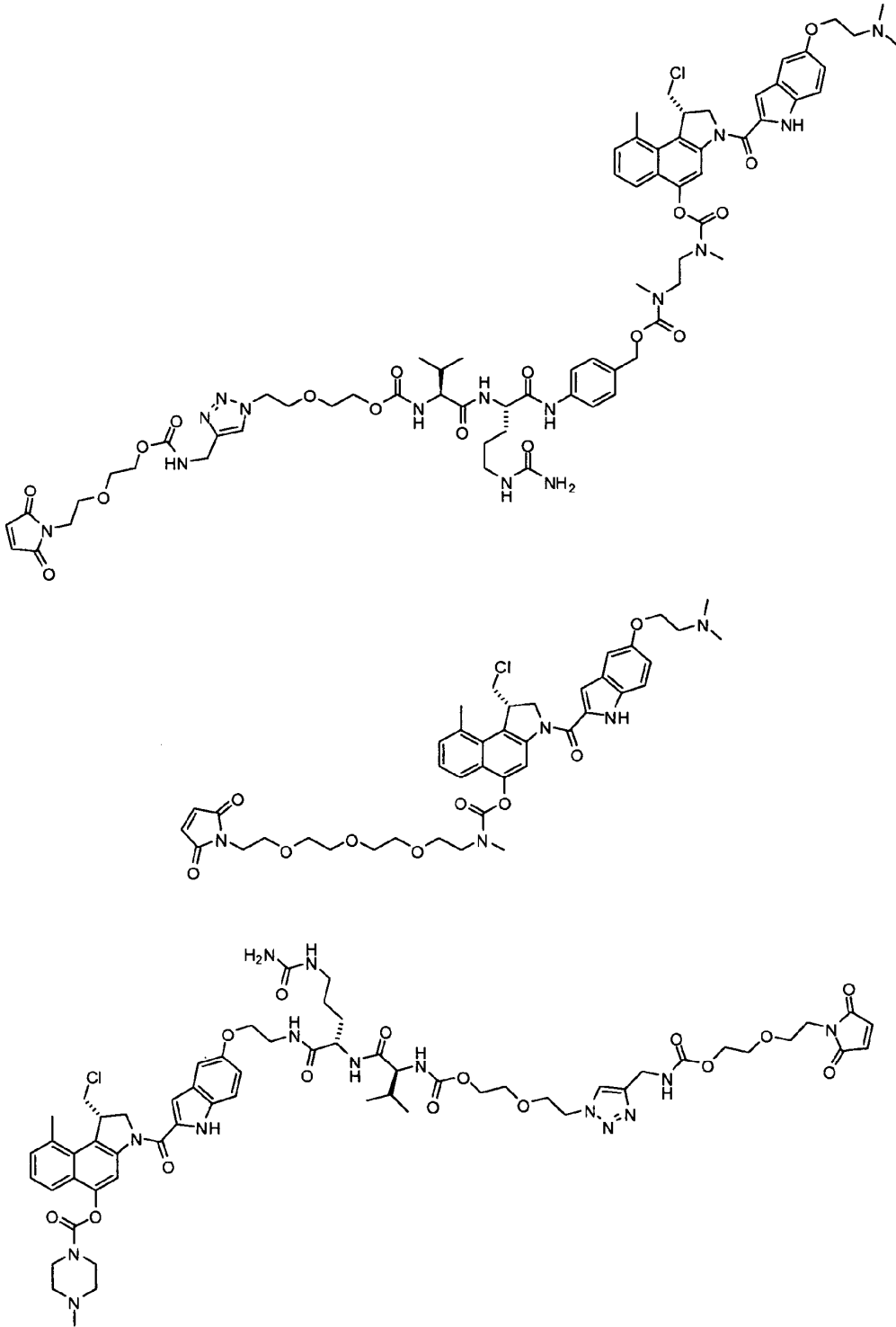


Fig 7 (continuación)

