

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 471**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012** **E 12706239 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 2678037**

54 Título: **Enlazador ramificado para conjugados de proteínas-fármacos**

30 Prioridad:

25.02.2011 WO PCT/CN2011/071287

01.08.2011 WO PCT/CN2011/077863

07.11.2011 WO PCT/CN2011/081857

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

16.03.2015

73 Titular/es:

LONZA LTD (50.0%)

Lonzastrasse

3930 Visp, CH y

LONZA GUANGZHOU NANSHA LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

DUCRY, LAURENT;

STUMP, BERNHARD;

WONG (WANG), HEILAM (HARRY);

SHE, JIN (JACKY) y

PHILLIPS, GAYLE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 471 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

Enlazador ramificado para conjugados de proteínas-fármacos

5 La presente invención se refiere al método para conectar una proteína y un fármaco a un conjugado fármaco-proteína, en el que el fármaco se une a la proteína a través de un enlazador ramificado específico, dicho enlazador ramificado comprende una cadena peptídica y deriva de alcohol o-hidroxi-p-aminobencílico, en el que la cadena peptídica está conectada al anillo fenilo a través del grupo p-amino, el fármaco está conectado al anillo fenilo a través del resto de alcohol bencílico, y la proteína está conectada al anillo fenilo a través del grupo o-hidroxi; adicionalmente a un proceso
10 para la preparación de dichos conjugados proteína-fármaco a través de varios intermedios, al uso farmacéutico de dichos conjugados proteína-fármaco, tales como métodos de control del crecimiento de células indeseables, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos conjugados proteína-fármaco, y a intermedios de la preparación de los conjugados proteína-fármaco.

15 La mayoría de los fármacos usados para quimioterapia tienen efectos secundarios graves que limitan su eficacia y uso. La unión de dichas cargas útiles, es decir compuestos farmacéuticamente activos, tales como fármacos, a los agentes dirigidos, en particular anticuerpos monoclonales, proporciona nuevos conjugados de fármacos anticuerpos (CFA) para, por ejemplo, terapia contra el cáncer. La especificidad del tejido normalmente está dirigida por el componente de anticuerpo monoclonal (AcMo), mientras que el fármaco proporciona el efecto terapéutico. La eficiencia y la
20 tolerabilidad de los CFA dependen de la interacción entre el antígeno diana, la potencia del fármaco y la tecnología de conjugación. En particular, la química del enlazador afecta fuertemente a la especificidad y la seguridad del CFA.

En lugar de los enlazadores químicamente lábiles, que tienen una estabilidad limitada en condiciones fisiológicas extracelulares, tales como enlazadores basados en hidrazona y disulfuro, se desean los enlazadores, que son
25 estables en condiciones extracelulares fisiológicas, especialmente que tienen una estabilidad en plasma elevada, para mejorar la aplicabilidad terapéutica, dado que el fármaco solo debe liberarse en el interior de la célula, que es el objetivo de la proteína a la que está unida el fármaco, y no fuera de la célula.

Los enlazadores no escindibles presentan desventajas: la internalización de los CFA seguida de la hidrólisis completa de la estructura polipeptídica del AcMo es necesaria para la liberación de la carga útil, y se puede encontrar una
30 eficacia menor cuando la internalización del CFA es mala. Por tanto, Los CFA portadores de enlazadores no escindibles dependen considerablemente de la biología de la célula diana. Asimismo, no todas las cargas útiles conservan su actividad biológica cuando están unidas al último aminoácido del AcMo, como es el caso tras la degradación del AcMo.

35 Con el fin de permitir que el CFA libere la carga útil no solo en las células tumorales sino también en las células adyacentes negativas para el antígeno, es decir el efecto espectador, la carga útil liberada debe difundirse fácilmente a través de las membranas celulares hidrofóbicas, lo que no es el caso, cuando los CFA con enlazadores no escindibles liberan sus cargas útiles en forma de un fármaco portador de aminoácido, estando el aminoácido en un estado
40 zwitteriónico, es decir, que tiene un amonio con carga positiva y un carboxilato con carga negativa.

Por tanto, se desea tener un enlazador que muestre una elevada estabilidad en plasma, y que libere el fármaco sin que el fármaco se modifique químicamente después de su liberación.

45 Adicionalmente, se desea tener conjugados de fármaco - proteína, que muestren una menor aglomeración o agregación, lo que alteraría su rendimiento.

El documento WO 2007/011968 A2 divulga conjugados que comprenden un enlazador autoinmolador que comprende m-hidroxi-, estando el alcohol p-amino- bencílico conectado con un ligando de anticuerpo, un glucurónido y un
50 fármaco.

El documento EP 624377 A divulga un conjugado de ligando del fármaco, en el que el enlazador comprende un péptido lineal.

55 Fanny Guzman et al, Electronic Journal of Biotechnology, 2007, 10, 279-314; Yoshio Okada, Current Organic Chemistry, 2001,5, 1-43; El documento US 6897289 B y los libros de texto "Houben-Weyl Synthesis of Peptides and Peptidomimetics (Methods in Organic Chemistry)", Murray Goodman et al., Thieme Publishing Group, 2001, en particular los Volúmenes E22a y E22b; divulgan grupos protectores, formación de enlace peptídico, la síntesis de péptidos y proteínas detallando métodos generales y específicos, y técnicas analíticas usadas para determinar la
60 estructura y la composición de los péptidos.

Los enlazadores conocidos que comprenden cadenas peptídicas lineales todavía muestran deficiencias. Existía una necesidad de enlazadores y de conjugados de proteína - fármaco basados en dichos enlazadores, que muestran un rendimiento mejorado. Sorprendentemente, los enlazadores ramificados específicos derivados del alcohol o-hidroxi p-amino bencílico muestran el rendimiento deseado.

En el texto siguiente se usan las abreviaturas siguientes, si no se indica lo contrario:

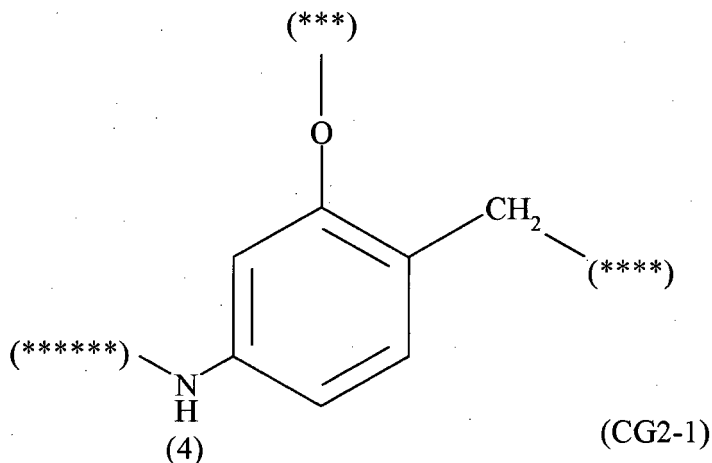
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
5	Fmoc	9-fluorenilmetoxycarbonilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Boc2O	dicarbonato de di-terc-butilo
	Cit	citrulina
	NBS	(N-bromosuccinimida)
10	NHS	compuesto de fórmula (HOSu), N-hidroxisuccinimida
	NIS	N-yodosuccinimida
	-OTs	tosilato
	-Oms	mesilato
	-OTf	triflato
15	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	Red-Al	hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio
	TCEP	clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina
	Tos o Ts	tosilo o p-toluenosulfonilo
	TsCl	cloruro de tosilo o cloruro de p-toluenosulfonilo
20	Z o Cbz	benciloxicarbonilo

Es sujeto de la invención un método (MI) para conectar un ligando LI con un fármaco DR,

LI	se selecciona del grupo que consiste en aminoácidos LI-AA, anticuerpos mono o policlonales LI-Ac, fragmentos de anticuerpos LI-AcFrag, proteínas LI-Prot y péptidos LI-Pep;
25 DR	es un fármaco farmacéuticamente activo;

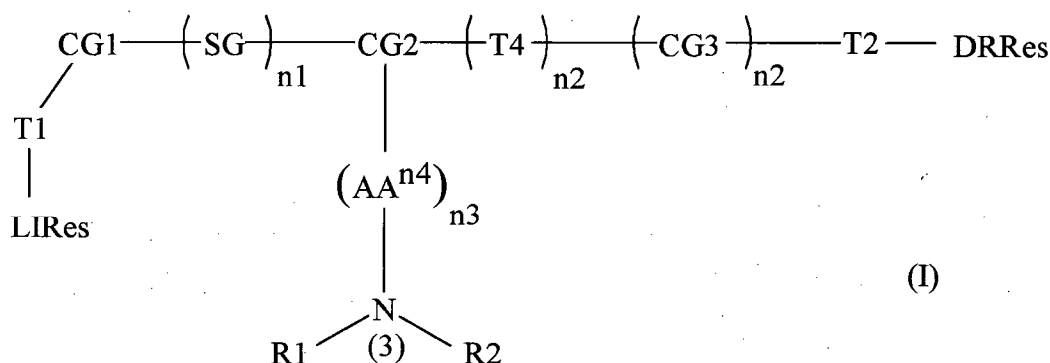
caracterizado por que se usa un enlazador LIN para conectar covalentemente LI con DR;

30 LIN	comprende un grupo conector CG2;
CG2	deriva del alcohol o-hidroxi p-amino bencílico y es un grupo conector de fórmula (CG2-1);



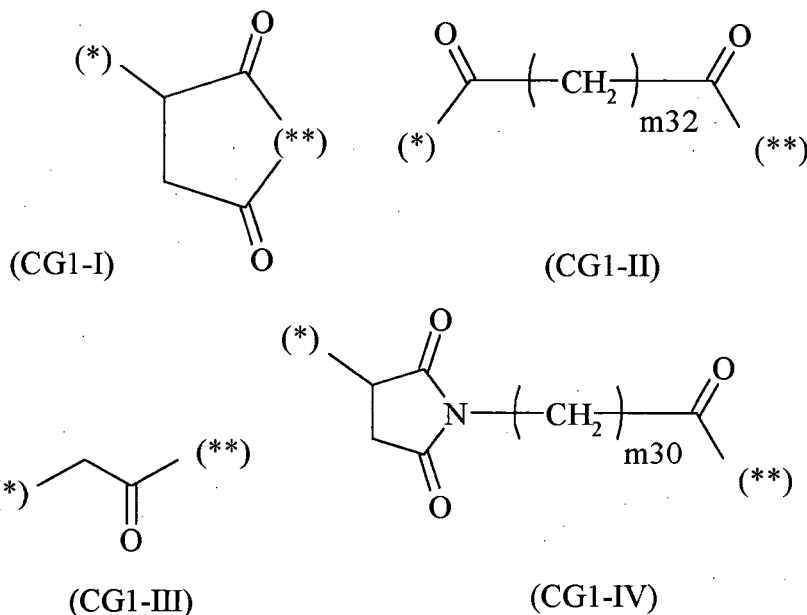
	(***) indica el sitio conector que se usa para conectar LI;
	(****) indica el sitio conector que se usa para conectar el DR;
35	(***** indica el sitio conector al que se conecta un péptido lineal, dicho péptido tiene de 2 a 8 residuos de aminoácidos;
	(4) indica el alcohol o-hidroxi p-amino bencílico del que deriva CG2.

40	Otro sujeto de la invención es un método (MI), método (MI) como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas, en el que LI se conecta covalentemente con DR en forma de un compuesto de fórmula (I);
----	--



CG2 es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas:

CG1 es un grupo conector seleccionado del grupo que consiste en el grupo conector de fórmula (CG1-I), el grupo conector de fórmula (CG1-II), el grupo conector de fórmula (CG1-III) y el grupo conector de fórmula (CG1-IV);



m30 y m32 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10:

(*) en las fórmulas de CG1 indica el enlace entre T1 y CG1, el LI conectado covalentemente forma en el compuesto de fórmula (I) un residuo de ligando LIRes, que está conectado covalentemente a CG1 a través de T1;

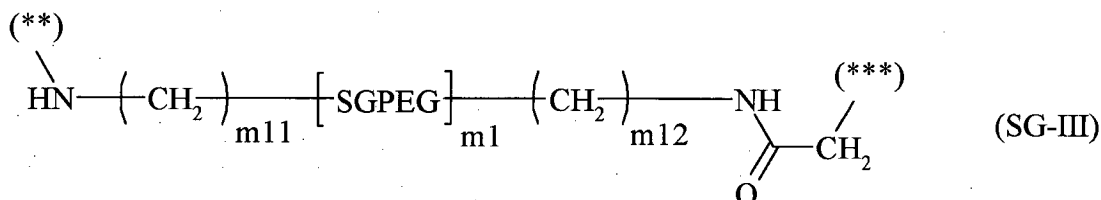
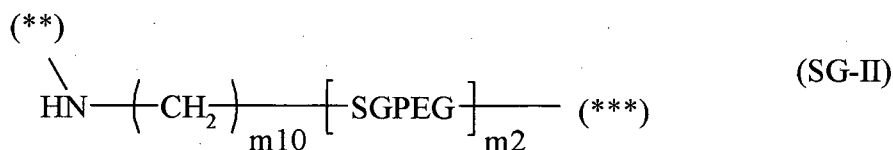
es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas, y es un compuesto de fórmula (LI Res-T1-H); LIRes T1 H (LIRes-H) LIRes se selecciona del grupo que consiste en el residuo de aminoácido LIRes-AA, residuo de anticuerpo mono o policlonal LIRes-Ab, residuo de fragmento de anticuerpo LIRes-AbFrag, residuo proteico LIRes-Prot y residuo peptídico LIRes-Pep;

tiene un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en SH, OH o NH₂, que forma en la fórmula (I) el T1, el T1 está unido a CG1 a través del enlace (*);

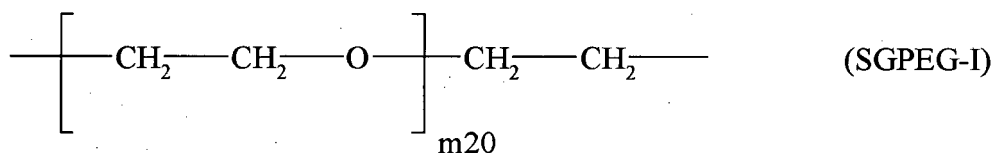
es -S-, -O- o -NH-;

```
es 0 o 1;
```

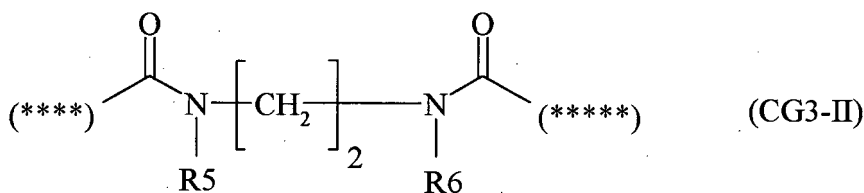
es un grupo espaciador seleccionado del grupo que consiste en el grupo espaciador de fórmula (SG-II) y el I grupo espaciador de fórmula (SG-III);



m1 y m2 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 0 o 1;
 m10, m11 y m12 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; con la condición de que m2 y m10 no son simultáneamente 0; con la condición de que m1, m11 y m12 no son simultáneamente 0;
 SGPEG es un grupo conector de fórmula (SGPEG-I);



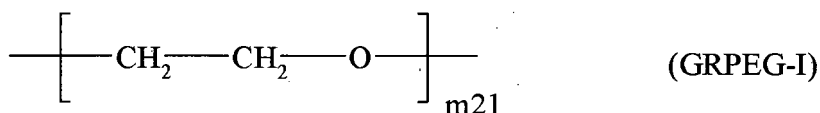
m20 es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 n2 es 0 o 1;
 T4 es -O-;
 CG3 se selecciona del grupo que consiste en el grupo conector de fórmula (CG3-I) y el grupo conector de fórmula (CG3-II);



R5 y R6 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro alquilo C₁₋₄;
 siendo n1 1, los (**) en las fórmulas de CG1 y en las fórmulas de SG indican el enlace entre CG1 y SG, y los (**) en las fórmulas de SG y en la fórmula de CG2 indican el enlace entre SG y CG2;
 en el caso de que CG1 es un grupo conector de fórmula (CG1-I), el átomo de nitrógeno indicado con (**) en SG forma un átomo de nitrógeno endocíclico, de modo que sustituye el átomo de hidrógeno de dicho átomo de nitrógeno por un enlace endocíclico;
 para cuando n1 es 0, los (**) en las fórmulas de CG1 y los (**) en las fórmulas de CG2 indican el enlace entre CG1 y CG2;
 con la condición de que en el caso en que n1 es 0, CG1 no es un grupo conector de fórmula (CG1-I); para cuando n2 es 1, los (**) en las fórmulas de CG2 y en las fórmulas de CG3 indican los enlaces, con lo que CG2 y CG3 están unidos a T4; y los (**) en la fórmula de CG3 indican el enlace entre CG3 y T2;
 para cuando n2 es 0, los (**) en la fórmula de CG2 indican el enlace entre CG2 y T2; los (**) en la fórmula de CG2 indican el enlace entre CG2 y AAⁿ⁴; el DR conectado covalentemente forma en el compuesto de fórmula (I) un residuo de fármaco DRRes, que está conectado covalentemente a CG2 a través de T2;
 es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas, y es un compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);

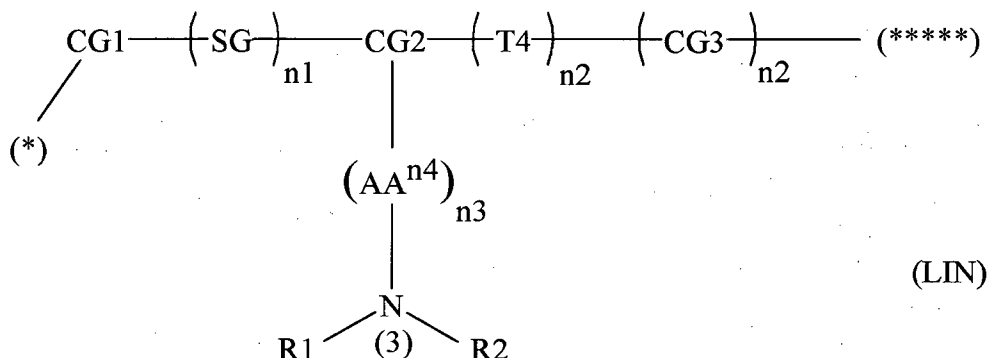


DRRes	es un residuo de fármaco derivado de DR;
DR	tiene un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -N(R4)H, -OH o -SH, que forma en la fórmula (I) el T2;
T2	es -N(R4)-, -O- o -S-;
5 R ⁷	es H o -alquilo C ₁₋₄ ;
n3	es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
n4 es un número entero de 1 a n3;	
AA ⁿ⁴	es un residuo de aminoácido, siendo n4 el índice de dicho residuo de aminoácido, y (AA ⁿ⁴) _{n3} es un péptido lineal con n3 residuos de aminoácido AA ⁿ⁴ e indicando n4 la posición del residuo de aminoácido AA ⁿ⁴ en el péptido comenzando con CG2, péptido en el que los residuos de aminoácidos individuales están conectados entre sí mediante un enlace peptídico, siendo AA ¹ el primer residuo de aminoácido en la cadena y estando conectado a CG2 mediante el enlace (*****), siendo el enlace (***** un enlace amida del grupo ácido carboxílico de AA ¹ con el grupo amino indicado con (4) de CG2, y siendo AA ⁿ³ el último residuo de aminoácido en la cadena, y siendo el AA ⁿ⁴ individual independientemente uno de otro idéntico o diferente;
10 (3)	indica el grupo amino N-terminal de AA ⁿ³ ;
R1 y R2	son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ , C(O)-(CH ₂ -O) _{m5} -(GRPEG) _{m4} -R3 y PGN;
R3	es alquilo C ₁₋₄ ;
20 m4	es 0 o 1;
m5	es 0 o 1;
PGN	es un grupo protector;
GRPEG	es un grupo conector de fórmula (GRPEG-I);



25 m21	es 1,2, 3, 4, 5 o 6;
LI, DR y CG2	son como se definen en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

Preferentemente, LIN es un compuesto de fórmula (LIN).



Preferentemente, el fármaco DR se selecciona del grupo que consiste en agentes citotóxicos, otros agentes quimioterapéuticos y antimetastásicos.

Preferentemente, los demás agentes quimioterapéuticos y antimetastásicos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de Rac1.

Preferentemente, los inhibidores de la tirosina quinasa se seleccionan del grupo de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que consisten en imatinib, lapatimib, sunitimib, nilotimib y dasatinib.

Preferentemente, Inhibidores de Rac1 es NSC 23766.

Agentes citotóxicos preferibles son los usados para la terapia contra el cáncer.

Clases preferibles de agentes citotóxicos incluyen, por ejemplo, inhibidores enzimáticos tales como la familia de fármacos de antraciclina, las bleomicinas, los nucleósidos citotóxicos, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, inductores de la diferenciación, fragmentadores del ADN, intercaladores del ADN, dienosos, las mitomicinas, las podofilotoxinas, la familia pteridina de fármacos, taxoles, inhibidores de la timidilato sintasa, inhibidores de la topoisomerasa, y los fármacos de la vinca.

Miembros útiles preferidos de varias clases de agentes citotóxicos se seleccionan del grupo que consiste en N8-acetilespermidina, actinomicina, 9-amino camptotecina, aminopterina, anguidina, antraciclina, auristatina, bleomicina, caliqueamicina, camptotecina (lactona o forma de anillo abierto de la lactona), carminomicina, CC-1065, clofaribina, 1-(2- cloroetil)-1,2-dimetanosulfonil hidrazida, ciclopropabenzindol-4-ona (CBI), citarabina, arabinósido de citosina, daunorubicina, diclorometotrexato, n-(5,5-diacetoxi-pentil) doxorubicina, 1,8-dihidroxi-biciclo[7.3.1] trideca-4-9-dien-2,6-diin-13-ona, difluoronucleósidos, doxorubicina, duocarmicina, epirubicina, esperamicina, etopósido, 5-fluorouracilo, irinotecán, leurosídeína, leurosina, maytansina, melfalán, 6-mercaptopurina, metopterina, metotrexato, mitomicina A, mitomicina C, morfolina-doxorubicina, nemorubicina, podofilotoxina y derivados de la podofilotoxina tales como etopósido o etopósido fosfato, ácido retinoico, saporina, talisomicina, vinblastina, vincristina, vindesina, taxano, tales como taxol o paclitaxel, taxotere o docetaxel, y taxotere ácido retinoico, y análogos y derivados de los mismos.

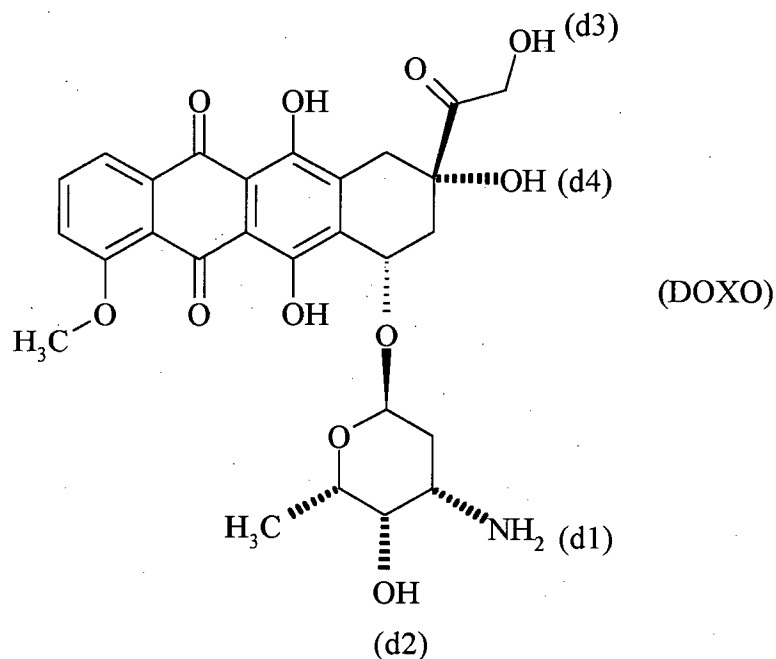
Más preferible, los agentes citotóxicos se seleccionan del grupo que consiste en antraciclina, auristatina, caliqueamicina, ciclopropabenzindol-4-ona (CBI), doxorubicina, duocarmicina, maytansina, mitomicina C, taxol, y análogos y derivados de estas sustancias.

Preferentemente, R4 es H.

Preferentemente, T1 es -NH- o -S-.

Preferentemente, n2 es 1 y T2 es -NH-, -O- o -S- y está conectado a través del enlace (****) con CG3; más preferentemente, T2 es -NH- o -S-.

La doxorubicina tiene el número CAS 23214-92-8 y es el compuesto de fórmula (DOXO).



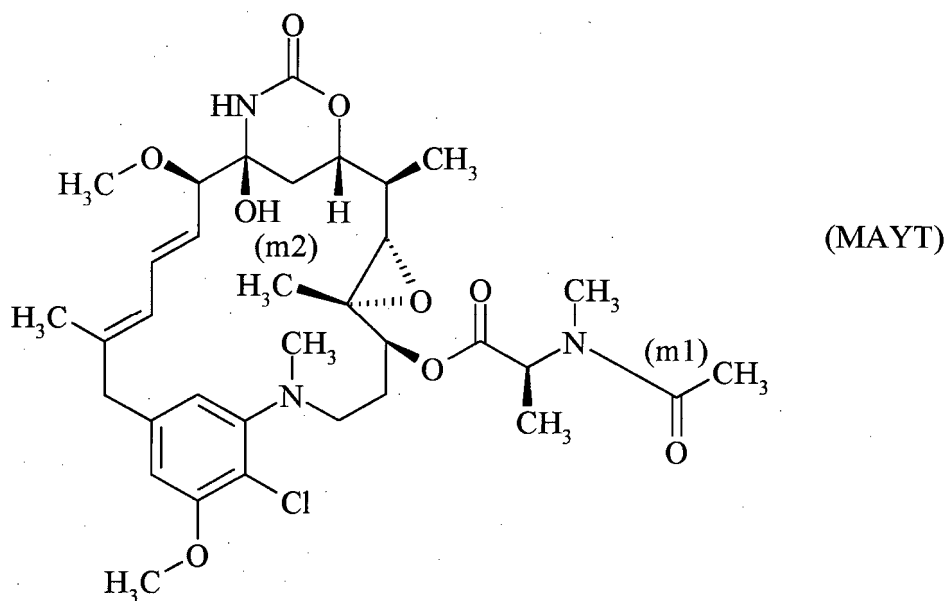
El compuesto de fórmula (DOXO) también se usa en forma de su sal clorhidrato.

La doxorubicina puede estar conectada a CG3 o CG2 respectivamente a través de uno de sus grupos funcionales, por ejemplo mediante uno de los grupos funcionales indicados con (d1), (d2), (d3) y (d4) en la fórmula (DOXO).

Los grupos funcionales indicados con (d1), (d2), (d3) y (d4) funcionan como el T2 en la fórmula (I).

Preferentemente, la doxorubicina está conectada a través del grupo amino indicado con (d1) en la fórmula (DOXO) con CG3 mediante el enlace *****).

La maytansina tiene el número CAS 35846-53-8 y la fórmula (MAYT).



La maytansina puede estar conectada a CG3 o CG2 respectivamente a través del -OH indicado con (m2) en la fórmula (MAYT).

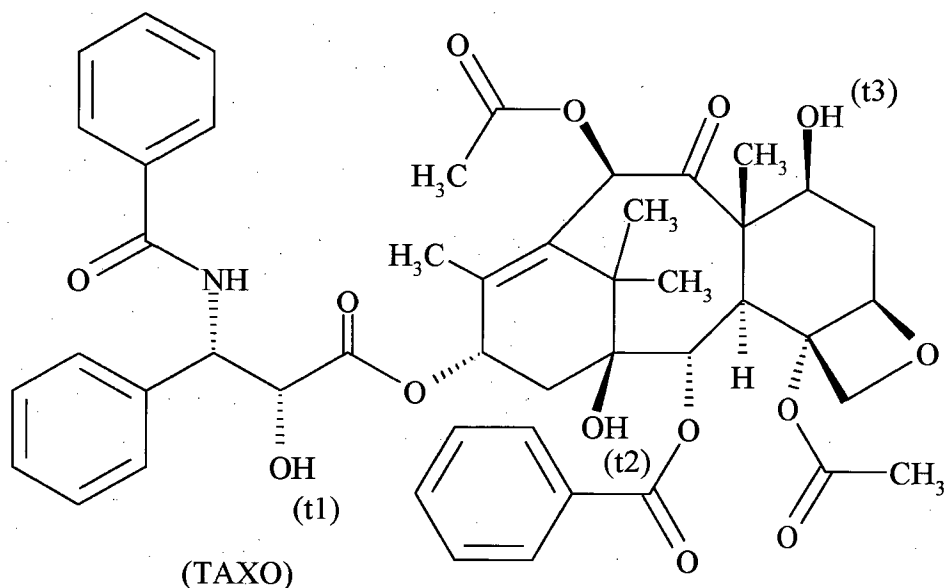
5

O el grupo -C(O)-CH₃ indicado con (m1) en la fórmula (MAYT) se intercambia por un grupo acilo, dicho grupo acilo tiene el grupo nucleofílico -SH, -NH₂ o -OH, que de nuevo es el conectado a CG3 o CG2 respectivamente.

El -OH indicado con (m2) o dicho grupo nucleofílico del grupo acilo funcionan como el T2 en la fórmula (I).

10

Un taxano preferido es taxol, con el número CAS 33069-62-4 y la fórmula (TAO).



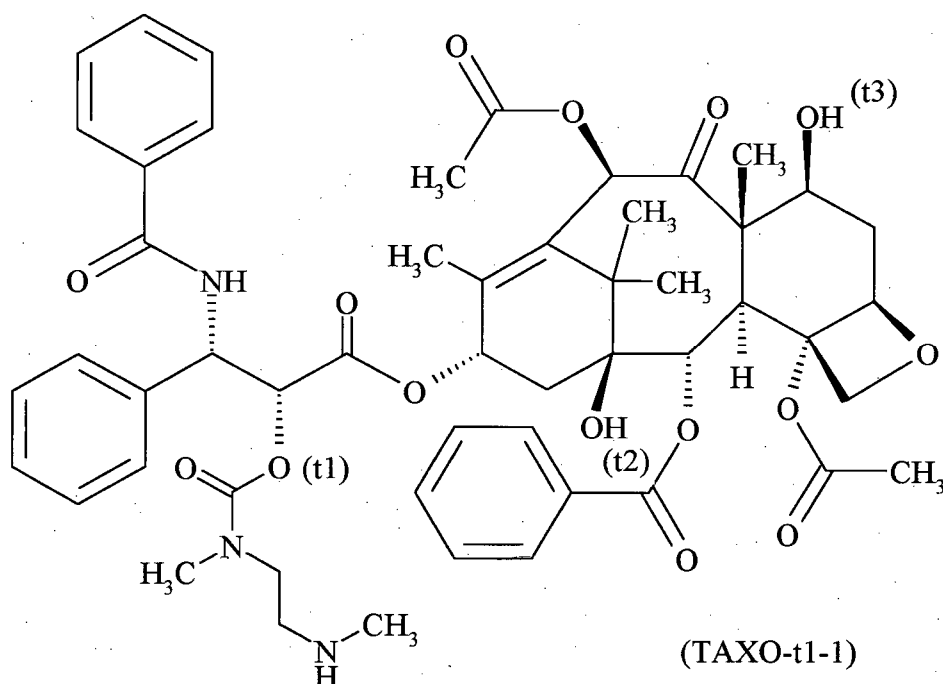
El taxol puede estar conectado a CG3 o CG2 respectivamente a través de uno de los -OH indicados con (t1), (t2) y (t3) en la fórmula (TAXO). Dicho -OH funciona como el T2 en la fórmula (I).

15

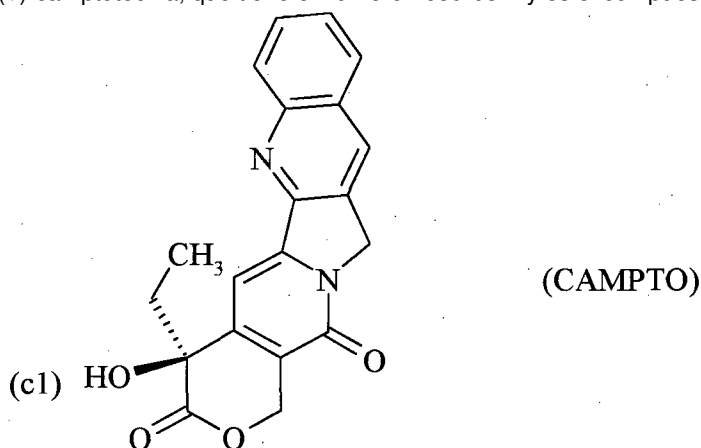
En una realización preferida, n2 es 0, T2 es -O- y está conectado a través del enlace (****) con CG2, y DRRes deriva de DR, siendo DR el compuesto de fórmula (TAXO).

20

En otra realización preferida, n2 es 1, T2 es -O- y está conectado a través del enlace (****) con CG3, CG3 es el grupo conector de fórmula (CG3-II) y DRRes deriva de DR, siendo DR el compuesto de fórmula (TAXO), un posible intermedio Taxol para esta forma de realización es el compuesto de fórmula (TAXO-t1-1).



Una camptotecina es (S)-(+)-camptotecina, que tiene el número 7689-03-4 y es el compuesto de fórmula (CAMPTO).



5 La camptotecina puede estar conectada a CG3 o CG2 respectivamente a través del grupo funcional indicado con (c1) en la fórmula (CAMPTO).

10 El grupo funcional indicado con (c1) funciona como el T2 en la fórmula (I).

En una realización preferida, n2 es 0, T2 es -O- y está conectado a través del enlace (****) con CG2, y DRRes deriva de DR, siendo DR el compuesto de fórmula (CAMPTO).

15 En otra realización preferida, n2 es 1, T2 es -O- y está conectado a través del enlace (****) con CG3, CG3 es el grupo conector de fórmula (CG3-II) y DRRes deriva de DR, siendo DR el compuesto de fórmula (CAMPTO).

En una realización preferida, CG1 es el grupo conector de fórmula (CG1-I), (CG1-III) o (CG1-IV) y el átomo de azufre de la cadena lateral de un residuo Cys de LIRes es T1 y está conectado a través del enlace (*) a CG1.

20 En otra realización preferida, CG1 es el grupo conector de fórmula (CG1-II), y T1 es -N- o -O- de LIRes y está conectado a CG1 a través del enlace (*). Este grupo amino o hidroxilo de LIRes conectado a CG1 es, preferentemente, el grupo amino N-terminal de LIRes o un grupo amino o hidroxilo de una cadena lateral de un residuo de aminoácido de LIRes. Preferentemente, cuando T1 es un grupo amino de una cadena lateral de un residuo de aminoácido de LIRes conectado a CG1, dicho residuo de aminoácido de LIRes es, preferentemente, una Lys; cuando T1 es un grupo hidroxilo de una cadena lateral de un residuo de aminoácido de LIRes conectado a CG1, dicho residuo de aminoácido de LIRes es, preferentemente, una Tyr, Ser o Thr.

25

Preferentemente, LI se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos mono o policlonales LI-Ab, fragmentos de anticuerpos LI-AcFrag, proteínas LI-Prot y péptidos LI-Pep; y

LIRes se selecciona del grupo que consiste en residuos de anticuerpos mono o policlonales LIRes-Ab, residuo de fragmento de anticuerpo LIRes-AbFrag, residuo proteico LIRes-Prot y residuo peptídico LIRes-Pep.

En el caso en que LIRes es LIRes-AA, LIRes es, preferentemente, un residuo de aminoácido alfa.

LIRes puede estar conectado preferentemente a CG1 a través de uno de dos posibles grupos funcionales de LIRes: mediante un grupo amino en N-terminal o mediante un grupo funcional de una cadena lateral de LIRes, si LIRes tiene dicha cadena lateral con un grupo funcional. Este grupo funcional, que conecta LIRes con CG1, es el T1. En el caso en que LIRes está conectado a través de un grupo funcional de una cadena lateral de LIRes, dicha cadena lateral es, preferentemente, una cadena lateral de un residuo Cys, Lys, Tyr, Ser o Thr de LIRes.

Cuando LIRes es LIRes-AA, los grupos funcionales restantes de LIAARes-AA, que no están conectados a CG1, pueden estar protegidos por un grupo protector usado de forma habitual en la química de péptidos, por ejemplo un grupo amino no conectado puede portar un acetato, un grupo carboxi no conectado puede esterificarse con un alcohol C₁₋₄, un a grupo funcional no conectado de una cadena lateral puede portar un grupo protector de la cadena lateral usado convencionalmente usado en la química de péptidos. Más preferentemente, LIRes-AA es un residuo de aminoácido alfa con una cadena lateral que tiene un grupo funcional y está conectado a través de este grupo funcional con CG1, incluso más preferentemente, LIRes-AA deriva de Cys, Lys, Tyr, Ser o Thr.

Preferentemente, en el caso en el que LIRes está conectado a través de la cadena lateral de un residuo de Cys de LIRes, T1 está formado por el átomo de azufre de la cadena lateral de dicho residuo de Cys y está conectado a través del enlace (*) a CG1, preferentemente siendo CG1 el grupo conector de fórmula (CG1-I), (CG1-III) o (CG1-IV); o

en el caso en el que LIRes está conectado a través de la cadena lateral de un residuo de Lys, Tyr, Ser o Thr de LIRes, T1 está formado por el átomo de nitrógeno o de oxígeno de la cadena lateral de dicho residuo de Lys, Tyr, Ser o Thr y está conectado a través del enlace

(*) con CG1, preferentemente siendo CG1 el grupo conector de fórmula (CG1-II).

LIRes-Pep puede derivar de un péptido que penetra en la célula.

LIRes-AB y LIRes-ABFrag derivan, preferentemente, de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos usados en el tratamiento de enfermedades, preferentemente en el tratamiento del cáncer.

Preferentemente, m30 y m32 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 2, 3, 4, 5 o 6.

Preferentemente, m30 es 2 cuando CG1 es un grupo conector de fórmula (CG1-IV).

Preferentemente, m30 es 2 cuando CG1 es un grupo conector de fórmula (CG1-II).

Preferentemente, n1 es 1.

Preferentemente, m1 y m2 son 0 o 1.

Preferentemente, m10, m11 y m12 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Preferentemente, m20 es 1, 2, 3 o 4.

Más preferentemente,

m10 es 6 y m2 es 0; o

m2 es 1, m10 es 0 y m20 es 1; o

m1 es 1, m11 es 1, m12 es 1 y m20 es 3; o

m1 es 0, m11 es 3, m12 es 0.

Preferentemente, R5 y R6 son CH₃.

En una realización particular, CG1 es un grupo conector de fórmula (CG1-I), SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-II), m10 es 6 y m2 es 0.

En otra realización particular, CG1 es un grupo conector de fórmula (CG1-II) siendo m32 2 o un grupo conector de fórmula (CG1-III), o un grupo conector de fórmula (CG1-IV) siendo m30 2, y SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-II), m10 es 0, m2 es 1 y m20 es 1.

En otra realización particular, CG1 es un grupo conector de fórmula (CG1-II) siendo m32 2 o un grupo conector de fórmula (CG1-III), o un grupo conector de fórmula (CG1-IV) siendo m30 2, y SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-III), siendo m1 1, siendo m11 1, siendo m12 1 y siendo m20 3, o SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-III), siendo m1 0, siendo m11 3 y siendo m12 0.

5

Preferentemente, n3 es 2, 3, 4, 5 o 6; más preferentemente 2, 3 o 4; incluso más preferentemente, n3 es 2 o 3.

Preferentemente, AAⁿ⁴ es un residuo de aminoácido.

10 Más preferentemente, AAⁿ⁴ se selecciona del grupo que consiste en alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, lisina, cadena lateral de lisina protegida con acetilo o formilo, arginina, cadena lateral de arginina protegida, preferentemente protegida con grupos tosilo o nitro, histidina, ornitina, cadena lateral de ornitina protegida, preferentemente protegida con acetilo o formilo y citrulina.

15 Incluso más preferentemente, AAⁿ⁴ es alanina, glicina, fenilalanina, valina, lisina, leucina, triptófano, arginina, arginina o citrulina de cadena lateral protegida, especialmente alanina, glicina, fenilalanina, valina, lisina o citrulina.

Cuando AAⁿ⁴ tiene una cadena lateral con un grupo funcional, este grupo funcional puede estar protegido con un grupo protector usado de forma habitual para proteger los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos.

20

En el caso de Lys, la cadena lateral está protegida preferentemente con acetilo o formilo.

Ejemplos de péptidos para la cadena lateral de (AAⁿ⁴)_{n3} son Phe-Lys, Val-Lys, Phe-Phe-Lys, D-Phe-Phe-Lys, Gly-Phe-Lys, Ala-Lys, Val-Cit, Phe-Cit, Leu-Cit, Trp-Cit, Phe-Ala, Gly-Phe-Leu-Gly, Ala-Leu-Ala-Leu, Phe-N9-tosil-Arg y Phe-N9-Nitro-Arg, preferentemente Phe-Lys, Val-Lys, Val-Cit y D-Phe-L-Phe-Lys; estando cualquier cadena lateral de Lys opcionalmente protegida, preferentemente con acetilo.

25

Especialmente preferentemente, n3 es 2 o 3, y AAⁿ⁴ es alanina, glicina, valina o citrulina; más especialmente, n3 es 2 y AA¹ es citrulina y AA² es valina o alanina; o n3 es 3 y AA¹ es citrulina, AA² es valina y AA³ es glicina.

30

Preferentemente, m4 es 1.

Preferentemente, R3 es metilo.

35 Preferentemente, R1 y R2 son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, C(O)-(CH₂-O-)_{m5}-(GRPEG)_{m4}-CH₃ y PGN.

Preferentemente, m21 es 2, 3 o 4.

40 Preferentemente, PGN es un grupo protector de uso habitual en la química de péptidos para proteger el extremo N de un péptido o para proteger el grupo alfa amino de un aminoácido alfa usado como bloque componente en la síntesis peptídica.

Más preferentemente, PGN se selecciona del grupo que consiste en Boc, Fmoc y Z.

45

Incluso más preferentemente, R1 es hidrógeno, metilo, acetilo o C(O)-(CH₂-O-)_{m5}-(GRPEG)_{m4}-CH₃ siendo m4 1 y siendo m21 3, y R2 es hidrógeno o metilo.

Especialmente,

50

R1 es acetilo y R2 es hidrógeno; o R1 y R2 son metilo; o

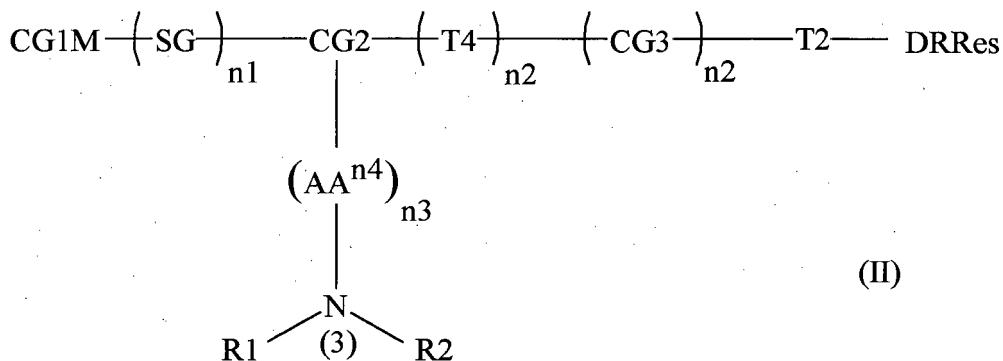
R1 es C(O)-(CH₂-O-)_{m5}-(GRPEG)_{m4}-CH₃ siendo m5 0, siendo m4 1 y siendo m21 3, y R2 es hidrógeno; o

R1 es C(O)-(CH₂-O-)_{m5}-(GRPEG)_{m4}-CH₃ siendo m5 1, siendo m4 1 y siendo m21 2, y R2 es hidrógeno.

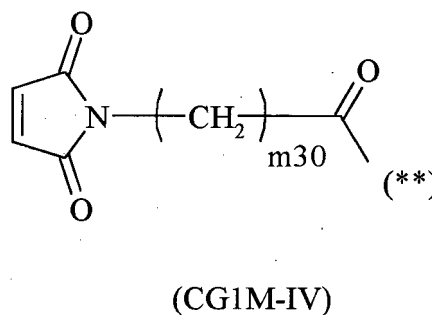
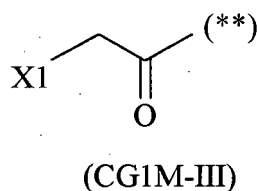
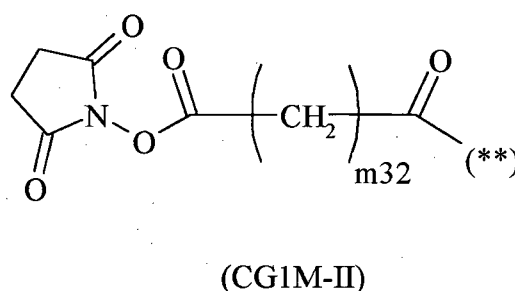
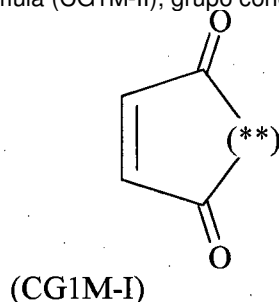
Otro sujeto de la invención es un método (MI); en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara en una etapa (MI);

55

la etapa (MI) comprende una reacción (MI), en la que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (LIRes- T1-H);



CG1M es un grupo conector seleccionado del grupo que consiste en el grupo conector de fórmula (CG1M-I), grupo conector de fórmula (CG1M-II), grupo conector de fórmula (CG1M-III) y grupo conector de fórmula (CG1M-IV);



X1 es Cl, Br o I;

SG, n1, n4, n3, AAⁿ⁴, (3), R1, R2, T4, CG3, n2, T2, DRRes, m30 y m32 son como se definen en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas;

CG2 es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

Preferentemente, X1 es Cl o Br, más preferentemente X1 es Br.

Preferentemente, CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV).

Más preferentemente, CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV) y m30 es 2.

En una realización particular, CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-I), SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-II), m10 es 6 y m2 es 0.

En otra realización particular, CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-II) siendo m32 2 o un grupo conector de fórmula (CG1M-III) o un grupo conector de fórmula (CG1M-IV) siendo m30 2, y SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-II), m10 es 0, m2 es 1 y m20 es 1.

En otra realización particular, CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1-II) siendo m32 2 o un grupo conector de fórmula (CG1-III), o un grupo conector de fórmula (CG1M-IV) siendo m30 2, y SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-III), siendo m1 1, siendo m11 1, siendo m12 1 y siendo m20 3, o SG es un grupo espaciador de fórmula (SG-III), siendo m1 0, siendo m11 3 y siendo m12 0.

Preferentemente, la temperatura de reacción (MI) es de 0 a 150 °C, más preferentemente de 5 a 50 °C, incluso más preferentemente de 10 a 40 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción (MI) es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 10 min a 24 h, incluso más preferentemente de 15 min a 3 h.

La reacción (MI) normalmente se realiza en un disolvente (MI)

Preferentemente, el disolvente (MI) se selecciona del grupo que consiste en agua, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. En el caso de agua, el agua puede comprender un tampón (MI), preferentemente, el tampón (MI) es un tampón de uso convencional en la química de las proteínas, más preferentemente, el tampón (MI) deriva de una sustancia tampón seleccionada del grupo que consiste en ácido acético, ácido cítrico, ditioneitol (DTT), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), glicina, histidina, ácido fosfórico (inca. solución salina tamponada con fosfato, PBS), polisorbato 20, polisorbato 80, sacarosa, cloruro sódico, ácido succínico, trehalosa, tris (hidroximetil)-aminometano, mezclas de los mismos y sales de los mismos.

Las sales de dicha sustancia tampón son, preferentemente, la sal de sodio, sales de potasio o sales de HCl.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MI) es de 5 a 10.000 veces, más preferentemente de 10 a 5.000 veces, incluso más preferentemente de 50 a 500 veces, el peso del compuesto de (LIRes-T1-H).

Preferentemente, en la reacción (MI) se usan de 1 a 100 equivalentes molares, más preferentemente de 2 a 20 equivalentes, incluso más preferentemente de 3 a 10 equivalentes, del compuesto de fórmula (II), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (LIRes-T1-H).

La reacción (MI) se puede realizar en presencia de TCEP.

Preferentemente se usa TCEP cuando LI es un anticuerpo mono o policlonal LI-Ab o un fragmento de anticuerpo LI-AbFrag.

Preferentemente, en la reacción (MI) se usan de 0,5 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1,5 a 5 equivalentes molares, de TCEP, basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (LIRes-T1-H).

Después de la reacción (MI), el compuesto de fórmula (I) se puede aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (I) se puede purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) se puede purificar mediante métodos estándar, tales como filtración, ultrafiltración, diafiltración y cromatografía, y se puede almacenar o usar adicionalmente como una solución.

Otro sujeto de la invención es un método (MII) para la preparación del compuesto de fórmula (II), con el compuesto de fórmula (II) como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas, en el que

en el caso en el que n_2 es 1 y CG3 es un grupo conector of formula (CG3-I), el método (MII) comprende una etapa (MIIa) y una etapa (MIIb);

en el caso en el que n_2 es 1 y CG3 es un grupo conector of formula (CG3-II), el método (MII) comprende la etapa (MIIa), una etapa (MIIc), una etapa (MIId) y una etapa (MIIe);

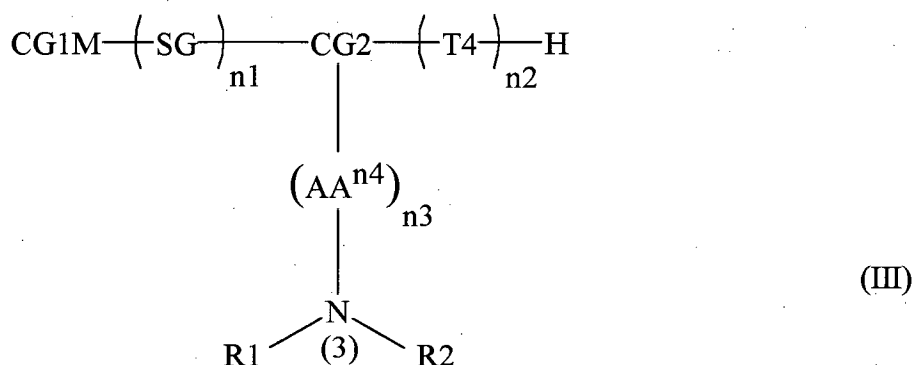
en el caso en el que n_2 s 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV), el método (MII) comprende una etapa, una etapa (MII0-IV), o dos etapas, una etapa (MII0-I-IVa) y una etapa (MII0-I-IVb);

en el caso en el que n_2 es 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-III), el método (MII) comprende una etapa (MII0-III);

en el caso en el que n_2 s 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-II), el método (MII) comprende dos etapas, una etapa (MII0-IIa) y una etapa (MII0-IIb), o una etapa, una etapa (MII0-IIc);

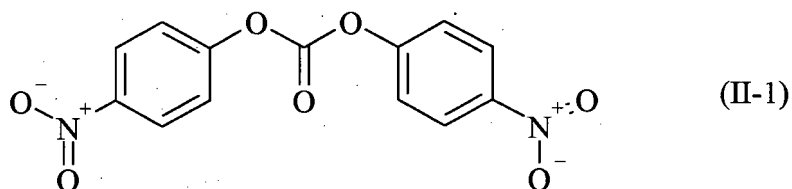
en el caso en el que n_2 s 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-I), el método (MII) comprende una etapa, una etapa (MII0-I), o dos etapas, una etapa (MII0-I-IVa) y una etapa (MII0-I-IVb);

la etapa (MIIa) comprende una reacción (MIIa), en la que un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto (II-I);



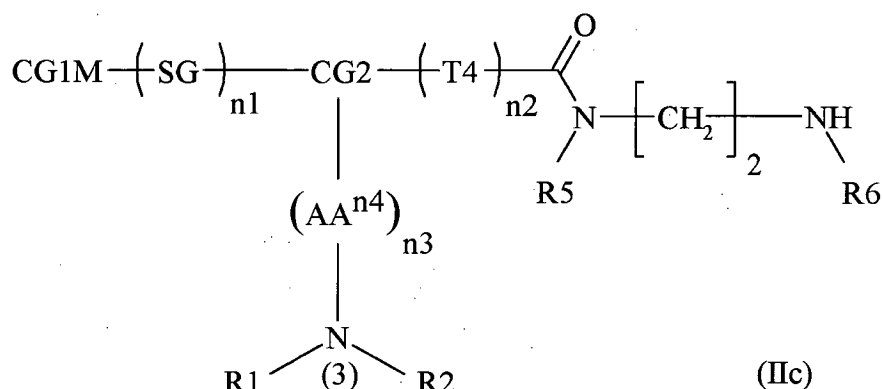
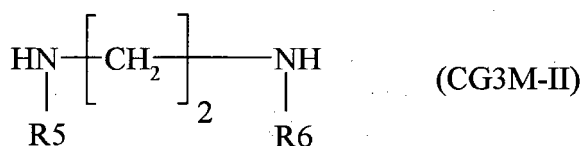
n2 en la fórmula (III) es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas;

el compuesto (II-I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (II-1), 1,1'-carbonildiimidazol, 4-nitrofenilcloroformiato, fosgeno, difosgeno, trifosgeno y mezclas de los mismos;



la etapa (MIlb) comprende una reacción (MIlb), en la que el producto de reacción de la reacción (MIla) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);

la etapa (MIIc) comprende una reacción (MIIc), en la que el producto de reacción de la reacción (MIIa) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (CG3M-II) para proporcionar un compuesto de fórmula (IIc);

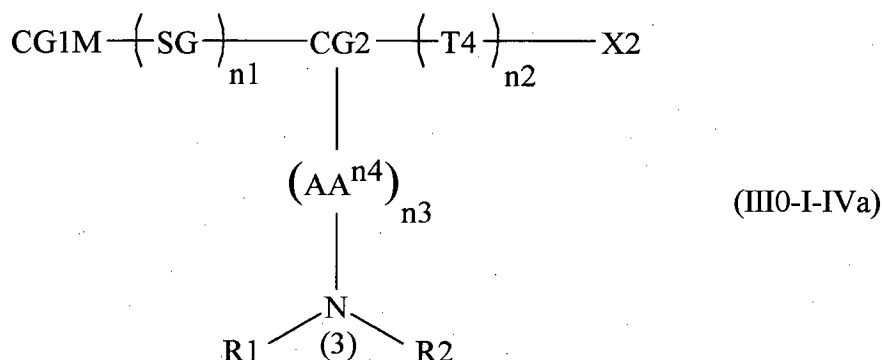


n2 en la fórmula (IIc) es como se define en la reivindicación 2;

La etapa (MIId) comprende una reacción (MIId), en la que el compuesto de fórmula (IIc), preparado en la reacción (MIId), se hace reaccionar con el compuesto (II-I);

la etapa (MIle) comprende una reacción (MIle), en la que el producto de reacción de la reacción (MIId) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);

la etapa (MII0-I-IVa) comprende una reacción (MII0-I-IVa), en la que un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto (II0- I-IVa) para proporcionar un compuesto de fórmula (11 IO-I-IVa);



n2 es 0 en la fórmula (III0-I-IVa);

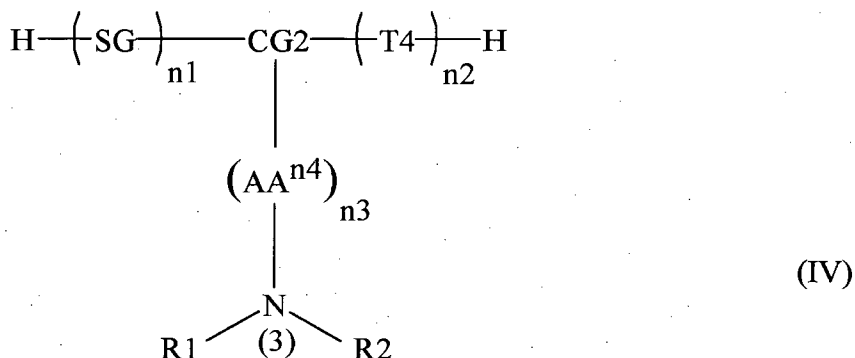
el compuesto (II0-I-IVa) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo y anhídrido trifluorometanosulfónico y mezclas de los mismos;

X2 se selecciona del grupo que consiste en -OTs, -OMs y -OTf;

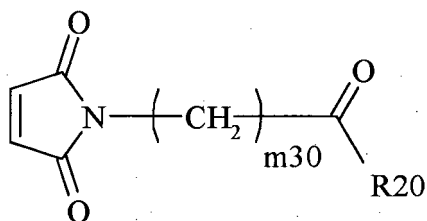
la etapa (MII0-I-IVb) comprende una reacción (MII0-I-IVb), en la que el compuesto de fórmula (NI0-MVa), preparado en la reacción (MII0-I-IVa), se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (DRRes-T2-H); el compuesto de fórmula (III) se prepara en una etapa (MIII-IV) para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV); o en una etapa (MMI-MI) para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-III); o

en dos etapas, una etapa (MIII-IIa) y una etapa (MIII-IIb), o en una etapa, una etapa (MIII-IIc), para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-II); o

una etapa (MMI-I) para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-I); la etapa (MIII-IV) comprende una reacción (MIII-IV) de un compuesto de fórmula (IV),



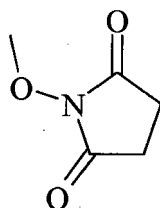
n2 en la fórmula (IV) es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas; con un compuesto de fórmula (CG1MR-IV);



(CG1MR-IV)

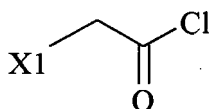
m30 es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas;

R20 es un residuo de fórmula (R20-1);



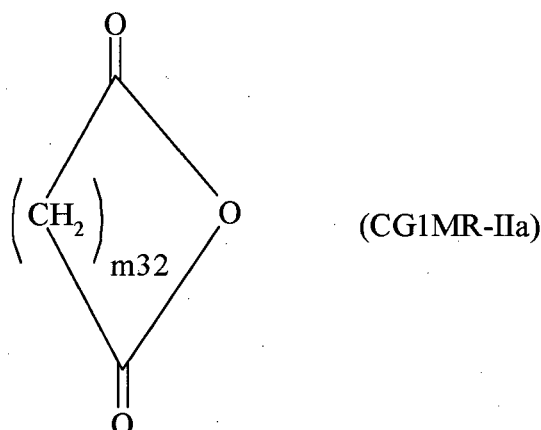
(R20-1)

la etapa (MIII-III) comprende una reacción (MIII-III) de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (CG1MR-III);

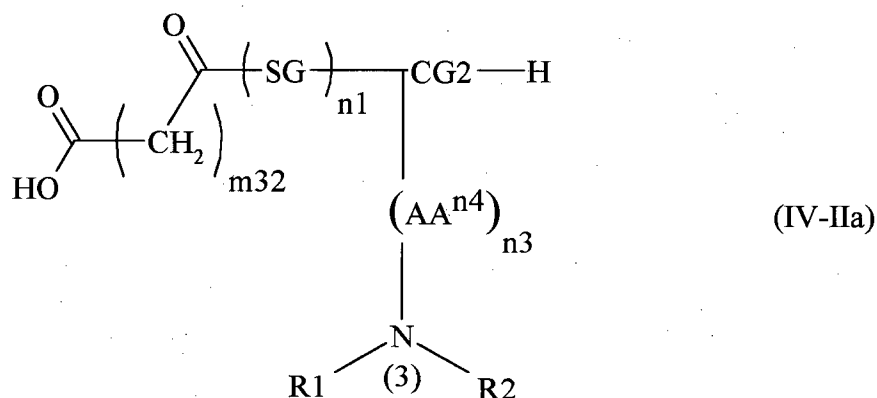


(CG1MR-III)

- 5 con X1 como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas; la etapa (MIN-IIa) comprende una reacción (MMI-Ma) del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IIa) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV-IIa);

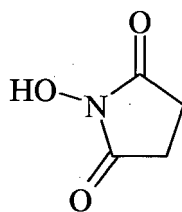


(CG1MR-IIa)



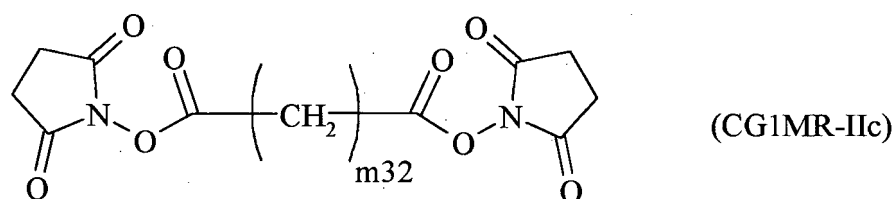
(IV-IIa)

- 10 con m32 como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas; la etapa (MIII-IIb) comprende una reacción (MIII-IIb) del compuesto de fórmula (IV-IIa) preparado en la etapa (MIII-IIa) con un compuesto de fórmula (HOSu);



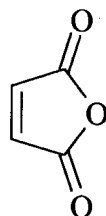
(HOSu)

la etapa (MIII-IIc) comprende una reacción (MIII-IIc) del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IIc);



(CG1MR-IIc)

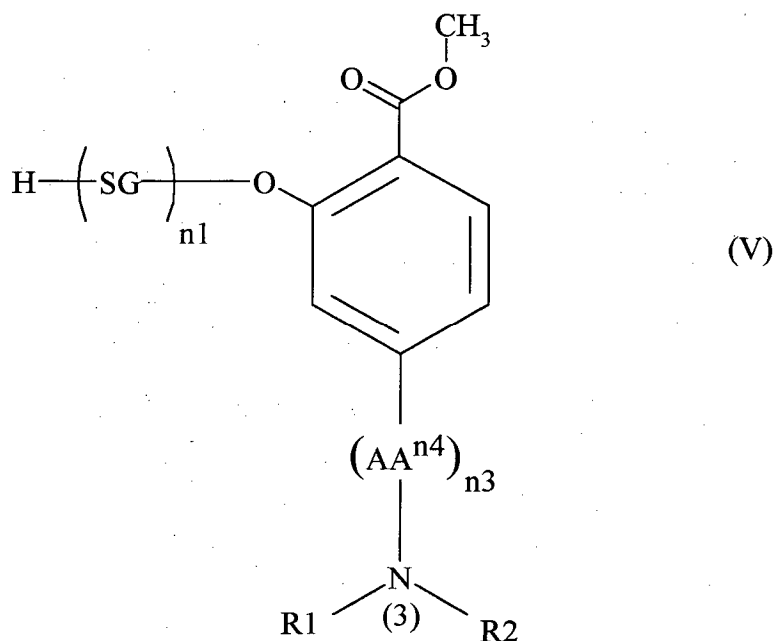
- 5 con m32 como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas;
la etapa (MIII-I) comprende una reacción (MIII-I) de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (MA);



(MA)

el compuesto de fórmula (IV) se prepara en una etapa (MIV);

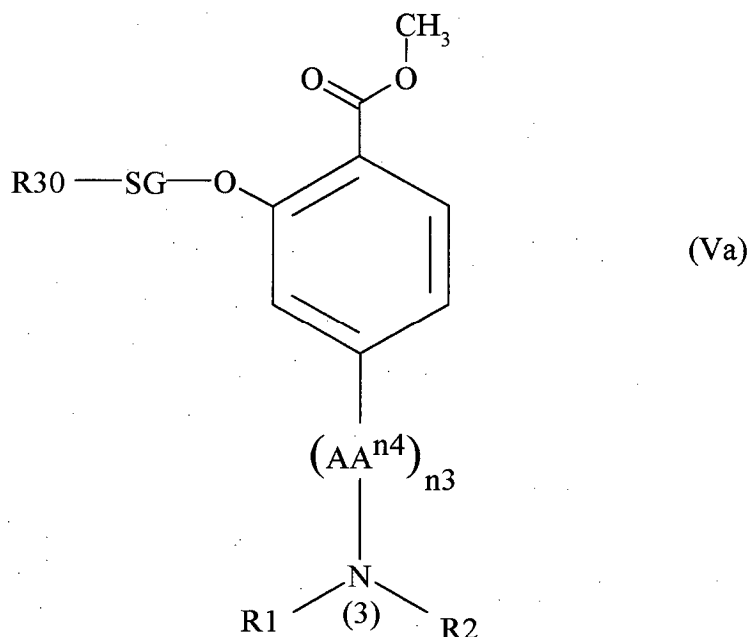
- 10 la etapa (MIV) comprende una reacción (MIV), la reacción (MIV) es una reducción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto (IV);



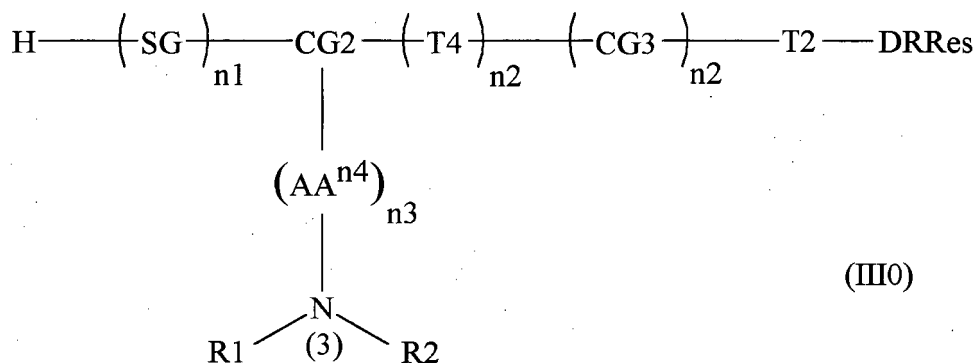
(V)

el compuesto (IV) se selecciona del grupo que consiste en NaBH₄, BH₃, DIBAL-H, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico y mezclas de los mismos;

- 15 SG, n1, AA, n4, n3, (3), R1 y R2 tienen la misma definición que en lo que antecede, también con todas sus formas de realización preferidas; el compuesto de fórmula (V) se prepara en una etapa (MVb);
la etapa (MVb) comprende una reacción (MVb), en la que R30 se escinde del compuesto de fórmula (Va) con HCl;



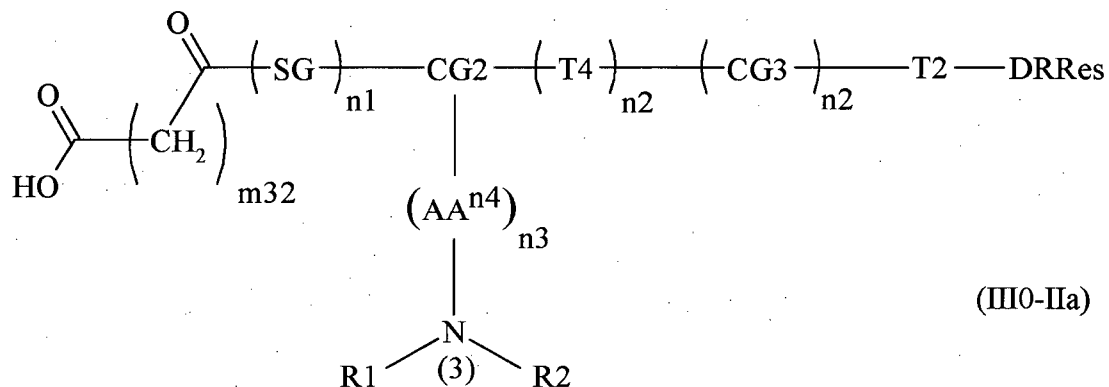
R30 se conecta a SG a través del enlace indicado con (**) en las fórmulas de SG y es Boc;
la etapa (MII0-IV) comprende una reacción (MII0-IV) de un compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IV);



5 con
SG, CG2, n1, AA, n4, n3, (3), R1, R2, T2 y DRRes como se han definido en el presente documento, también con todas
sus formas de realización preferidas, y n2 es 0 en la fórmula (III0);

10 la etapa (MN0-NI) comprende una reacción (MN0-NI) de un compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula
(CG1MR-III);

la etapa (MN0-Ma) comprende una reacción (MII0-IIa) del compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula
(CG1MR-IIa) para proporcionar un compuesto de fórmula (MII0-Ma);



15 con
SG, CG2, n1, AA, n4, n3, (3), R1, R2, T2 y DRRes y m32 como se han definido en el presente documento, también con

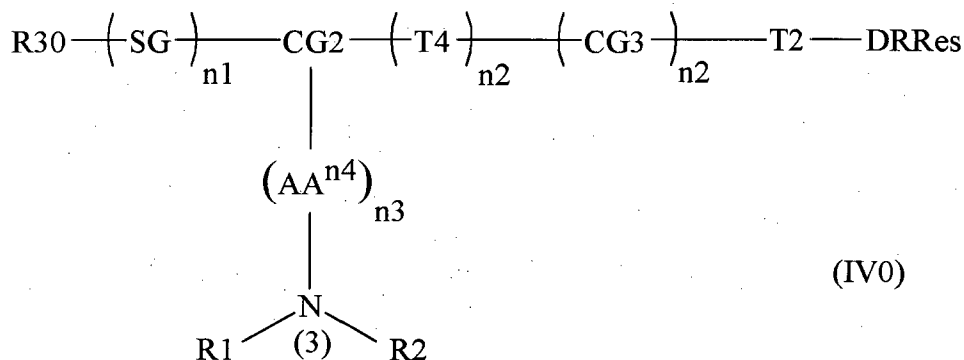
todas sus formas de realización preferidas, y n_2 es 0 en la fórmula (IM0-Ma);

la etapa (MM0-Mb) comprende una reacción (MN0-Nb) del compuesto de fórmula (MI0-Ma) preparado en la etapa (MN0-Na) con un compuesto de fórmula (HOSu);

5 la etapa (MII0-IIc) comprende una reacción (MII0-IIc) del compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (CG1NM-IIc);

la etapa (MI10-I) comprende una reacción (MII0-I) o de un compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (MA); el compuesto de fórmula (III0) se prepara en una etapa (MIII0),

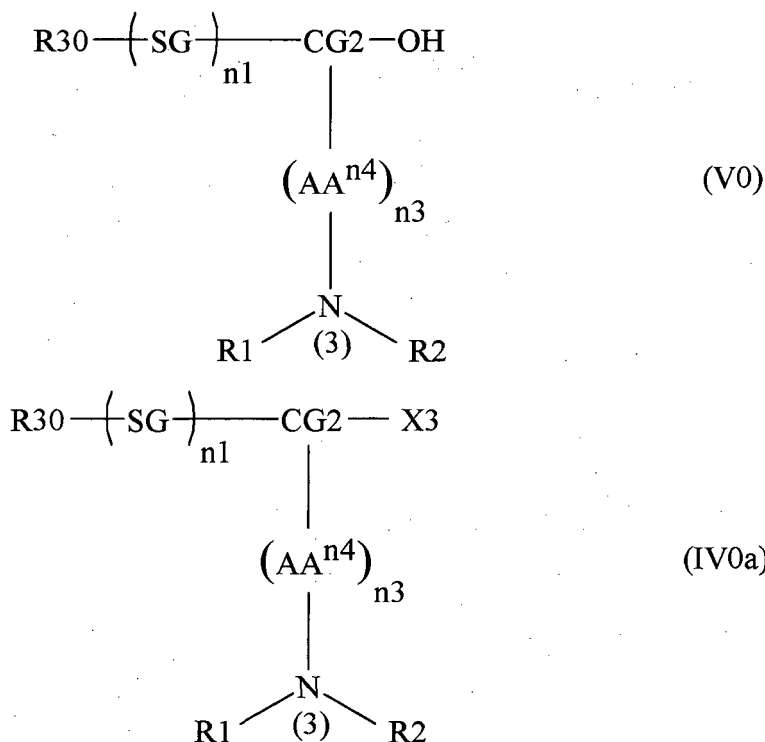
la etapa (MII0) comprende una reacción (MIII0), en la que R30 se escinde del compuesto de fórmula (IV0)) con HCl;



10 n_2 es 0 en la fórmula (IV0);

el compuesto de fórmula (IV0) se prepara en una etapa (MIV0a) y una etapa (MIV0b),

la etapa (MIV0a) comprende una reacción (MIV0a), en la que un compuesto de fórmula (V0) se hace reaccionar con un compuesto (RIV0a) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV0a);



15

con

R30, SG, CG2, n_1 , AA, n_4 , n_3 , (3), R1 y R2 son como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas;

20 el compuesto (RIV0a) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo y anhídrido trifluorometanosulfónico, SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , POBr_3 , PBr_3 , PBr_5 , N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, HCl, HBr, HI y mezclas de los mismos;

X3 se selecciona del grupo que consiste en -OTs, -OMs, OTf, -Cl, -Br y -I;

25 la etapa (MIV0b) comprende una reacción (MIV0b), en la que el compuesto de fórmula (IV0a), preparado en la reacción (MIV0), se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);

el compuesto de fórmula (V0) se prepara en una etapa (MV0),

la etapa (MV0) comprende una reacción (MV0), la reacción (MV0) es una reducción de un compuesto de fórmula (VA)

con un compuesto (IV); CG1M y X1 son como se definen en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas;

SG, n1, n4, n3, AAⁿ⁴, (3), R1, R2, T4, CG3, n2, T2, DRRes, el compuesto de fórmula (DRRes-T2-H), m30, m32, R5 y R6 son como se definen en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas;

5 CG2 es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

Los compuestos (II-I) y de fórmula (CG3M-II) son compuestos conocidos y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, a menudo están incluso comercialmente disponibles.

10 La reacción (MIIa) y la reacción (MIId) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

Preferentemente, el compuesto (II-I) es el compuesto de fórmula (II-1).

15 La reacción (MIIa) y la reacción (MIId) normalmente se realizan en un disolvente (MIIa).

Preferentemente, el disolvente (MIIa) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF y mezclas de los mismos.

20 Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIIa) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (III).

25 Preferentemente, en la reacción (MIIa) y en la reacción (MIId), se usan de 0,5 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 2 equivalentes molares, del compuesto (II-I), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (III).

30 La reacción (MIIa) y la reacción (MIId) se pueden realizar en presencia de una base (MIIa). Preferentemente, la base (MIIa) se selecciona del grupo que consiste en K₂CO₃, Na₂CO₃, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y mezclas de los mismos.

35 Preferentemente, en la reacción (MIIa) y en la reacción (MIId), se usan de 0,5 a 50 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 20 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 2 a 10 equivalentes, de base (MIIa), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (III).

Preferentemente, la reacción (MIIa) y la reacción (MIId) se realizan en atmósfera inerte.

40 Tras la reacción (MIIa) y la reacción (MIId), el producto de reacción de la reacción (MIIa) y de la reacción (MIId) se puede aislar mediante métodos estándar tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. Cualquiera de los compuestos se puede purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

45 La mezcla de reacción en bruto de la reacción (MIIa) y de la reacción (MIId) también se pueden usar directamente en la reacción (MIIf) o la reacción (MIIf).

Más preferentemente, la reacción (MIIa) y la reacción (MIIf), así como la reacción (MIId) y la reacción (MIIf) se realizan de forma consecutiva en el mismo disolvente y en un recipiente.

50 La reacción (MIIf) y la reacción (MIIf) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

La reacción (MIIf) y la reacción (MIIf) normalmente se realizan en un disolvente (MIIf).

55 Preferentemente, el disolvente (MIIf) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

60 Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIIf) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del producto de reacción de la reacción (MIIa) o del producto de reacción de la reacción (MIId) respectivamente.

65 Preferentemente, en la reacción (MIIf) y en la reacción (MIIf), se usan de 0,2 a 10 equivalentes molares, más preferentemente de 0,5 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 0,8 a 2 equivalentes molares, del compuesto de fórmula (DRRes-T2-H), basándose los equivalentes molares en el mol de producto de reacción de la reacción (MIIa) o del producto de reacción de la reacción (MIId) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (MIlb) y la reacción (MIle) se realizan en atmósfera inerte.

La reacción (MII0-I-IVb) la reacción (MIV0b) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

La reacción (MII0-I-IVb) y la reacción (MIV0b) normalmente se realizan en un disolvente (MIV0b). Preferentemente, el disolvente (MIV0b) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIV0b) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (1110-I-IVb) o de fórmula (IV0a) respectivamente.

Preferentemente, en la reacción (MII0-I-IVb) y en la reacción (MIV0b), se usan de 0,2 a 10 equivalentes molares, más preferentemente de 0,5 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 0,8 a 2 equivalentes molares, del compuesto de fórmula (DRRes-T2-H), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (III0-I-IVb) o de fórmula (IV0a) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (MII0-I-IVb) y la reacción (MIV0b) se realizan en atmósfera inerte.

La reacción (MIlc) normalmente se realiza en un disolvente (MIlc).

Preferentemente, el disolvente (MIlc) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIlc) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del producto de reacción de la reacción (MIIa).

Preferentemente, en la reacción (MIlc) se usan de 0,2 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 0,5 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 0,8 a 5 equivalentes molares, del compuesto de fórmula (CG3M-II), basándose los equivalentes molares en el mol del producto de reacción de la reacción (MIIa).

Preferentemente, la reacción (MIlc) se realiza en atmósfera inerte.

Después de la reacción (MIlc), el producto de reacción de la reacción (MIlc) se puede aislar mediante métodos estándar tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. Cualquiera de los compuestos se puede purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

Después de la reacción (MIlb), la reacción (MIle), la reacción (MII0-I-IVb) y la reacción (MIV0b), el compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (IV0) respectivamente se puede aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. Cualquiera de los compuestos se puede purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

Preferentemente, CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV); más preferentemente, CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV) y m30 es 2.

El compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (III0) se pueden usar en forma no protonada o en forma protonada como una sal en la reacción (MIV), la reacción (MII0-I), la reacción (MII0-IIa), la reacción (MII0-III) y la reacción (MII0-IV).

La reacción (MIII-IV) la reacción (MII0-IV) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

La reacción (MIII-IV) y la reacción (MII0-IV) normalmente se realizan en un disolvente (MIII-IV). Preferentemente, el disolvente (MIII-IV) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIII-IV) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (IV).

Preferentemente, en la reacción (MIII-IV) y en la reacción (MII0-IV), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del

compuesto (CG1MR-IV), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (MIII-IV) y la reacción (MII0-IV) se realizan en atmósfera inerte.

La reacción (MIII-IV) y la reacción (II0-IV) normalmente se realizan en presencia de una base (MIII-IV).

Preferentemente, la base (MIII-IV) se selecciona del grupo que consiste en K_2CO_3 , Na_2CO_3 , diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y mezclas de los mismos.

Preferentemente, en la reacción (MIII-IV) y en la reacción (MII0-IV), se usan de 0,5 a 50 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 20 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 2 a 10 equivalentes, de base (MIII-IV), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

Después de la reacción (MIII-IV) y la reacción (MII0-IV), el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

La reacción (MIII-III) y la reacción (MII0-III) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

La reacción (MIII-III) y la reacción (MII0-III) normalmente se realizan en un disolvente (MIII-III). Preferentemente, el disolvente (MIII-III) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIII-III) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (IV).

Preferentemente, en la reacción (MNI-IN) y en la reacción (MN0-NI), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto (CG1MR-III), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (MNI-NI) y la reacción (MN0-IN) se realizan en atmósfera inerte.

Después de la reacción (MIII-III) y la reacción (MII0-III), el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

La reacción (MIII-IIa) y la reacción (MII0-IIa) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

La reacción (MIII-IIa) y la reacción (MII0-IIa) normalmente se realizan en un disolvente (MIII-IIa). Preferentemente, el disolvente (MIII-IIa) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIII-III) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (IV).

Preferentemente, en la reacción (MIII-IIa) y en la reacción (MII0-IIa), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto (CG1MR-IIa), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0).

Preferentemente, la reacción (MIII-IIa) y la reacción (MII0-IIa) se realizan en atmósfera inerte.

Después de la reacción (MIII-IIa) y la reacción (MII0-IIa), el compuesto de fórmula (IV-IIa) o de fórmula (11 I0-IIa) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (IV-IIa) o de fórmula (11 I0-I la) respectivamente se pueden purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

La reacción (MIII-IIb) y la reacción (MII0-IIb) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

- 5 Preferentemente, la reacción (MIII-IIb) y la reacción (MII0-IIb) se realizan en presencia de un compuesto (COUPADD).

El compuesto (COUPADD) es un aditivo de acoplamiento usado convencionalmente en la química de péptidos para la reacción de acoplamiento de aminoácido a péptidos mediante la formación de un enlace amida. Preferentemente, el compuesto (COUPADD) se selecciona del grupo que consiste en DCC, EDC y mezclas de los mismos.

- 10 Preferentemente, en la reacción (MIII-IIb) y en la reacción (MII0-IIb), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto (COUPADD), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV-IIa) o de fórmula (III0-IIa) respectivamente.

- 15 La reacción (MIII-IIb) y la reacción (MII0-IIb) normalmente se realizan en un disolvente (MIII-IIb). Preferentemente, el disolvente (MIII-IIb) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF y mezclas de los mismos.

- 20 Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIII-IIb) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (IV-IIa).

- 25 Preferentemente, en la reacción (MIII-IIb) y en la reacción (MII0-IIb), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto de fórmula (HOSu), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV-IIa) o de fórmula (III0-IIa) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (MIII-IIb) y la reacción (MII0-IIb) se realizan en atmósfera inerte.

- 30 Después de la reacción (MIII-IIb) y la reacción (MII0-IIb), el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

- 35 La reacción (MIII-IIc) y la reacción (MII0-IIbc) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

- 40 La reacción (MIII-IIc) y la reacción (MII0-IIc) normalmente se realizan en un disolvente (MIII-IIc). Preferentemente, el disolvente (MIII-IIc) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

- 45 Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIII-IIc) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (IV).

- 50 Preferentemente, en la reacción (MIII-IIc) y en la reacción (MII0-IIc), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto (CG1MR-IIa), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (MMI-Mc) y la reacción (MMO-Mc) se realizan en atmósfera inerte.

La reacción (MIII-IIc) y la reacción (MII0-IIc) normalmente se realizan en presencia de una base (MIM-Mc).

- 55 Preferentemente, la base (MIII-IIc) se selecciona del grupo que consiste en K_2CO_3 , Na_2CO_3 , diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y mezclas de los mismos.

- 60 Preferentemente, en la reacción (MIII-IIc) y la reacción (MII0-IIc), se usan de 0,5 a 50 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 20 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 2 a 10 equivalentes, de base (MIII-IIc), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

- 65 Después de la reacción (MIII-IIc) y la reacción (MII0-IIc), el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

La reacción (MIII-I) la reacción (MII0-I) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

- 5 Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (MIII-I) y de la reacción (MII0-I) es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 2 min a 144 h, incluso más preferentemente de 12 a 120 h.

La reacción (MIII-I) y la reacción (MII0-I) normalmente se realizan en un disolvente (MIII-I).

- 10 Preferentemente, el disolvente (MIII-I) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIII-I) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

- 15 Preferentemente, en la reacción (MIII-I) y en la reacción (MII0-I), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto de fórmula (MA), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

- 20 Preferentemente, la reacción (MIII-I) y la reacción (MII0-I) se realizan en atmósfera inerte.

Preferentemente, la reacción (MIII-I) y la reacción (MII0-I) se realizan en presencia de un compuesto (COUPADD).

- 25 Preferentemente, en la reacción (MIII-I) y en la reacción (MII0-I), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto (COUPADD), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

- 30 Preferentemente, la reacción (MIII-I) y la reacción (MII0-I) se realizan en presencia de un compuesto de fórmula (HOSu).

Preferentemente, la reacción (MIII-I) y la reacción (MII0-I) se realizan en presencia de un compuesto (COUPADD) y el compuesto de fórmula (HOSu).

- 35 Preferentemente, en la reacción (MIII-I) y en la reacción (MII0-I), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto de fórmula (HOSu), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (III0) respectivamente.

- 40 Después de la reacción (MIII-I) y la reacción (MII0-I), el compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (III) o de fórmula (II) respectivamente se pueden purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

- 45 La reacción (MIV) la reacción (MV0) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

- 50 Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (MIV) y de la reacción (MV0) es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 1 a 120 h, incluso más preferentemente de 6 a 48 h.

La reacción (MIV) y la reacción (MV0) normalmente se realizan en un disolvente (MIV).

- 55 Preferentemente, el disolvente (MIV) se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

- 60 Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIV) es de 1 a 50 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (V) o de fórmula (Va) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (MIV) y la reacción (MV0) se realizan en atmósfera inerte.

- 65 Preferentemente, el compuesto (IV) se selecciona del grupo que consiste en NaBH₄, DIBAL-H y mezclas de los mismos.

El compuesto (IV) usado en la reacción (MIV) y el compuesto (IV) usado en la reacción (MV0) pueden ser independientemente uno de otro idénticos o diferentes.

Preferentemente, en la reacción (MIV) y en la reacción (MV0), se usan de 1 a 50 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 20 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 2 a 10 equivalentes, del compuesto (IV), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (V) o de fórmula (Va).

La reacción (MIV) y la reacción (MV0) se pueden realizar en presencia de una sal (MIV), la sal (MIV) se selecciona del grupo que consiste en LiCl, CaCl₂, AlCl₃, ZnCl₂ y mezclas de los mismos.

Preferentemente, si la sal (MIV) se usa en la reacción (MIV) y en la reacción (MV0), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1,5 a 5 equivalentes molares, de la sal (MIV), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (V) o de fórmula (Va).

Después de la reacción (MIV) y la reacción (MV0), el compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (V0) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. El compuesto de fórmula (IV) o de fórmula (V0) respectivamente se pueden purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

La reacción (MII0-I-IVa) y la reacción (MIV0a) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (MII0-I-IVa) y de la reacción (MIV0a) es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 2 min a 144 h, incluso más preferentemente de 12 a 120 h.

La reacción (MII0-I-IVa) y la reacción (MIV0a) normalmente se realizan en un disolvente (MIV0a). Preferentemente, el disolvente (MIV0b) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MIV0a) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (V0).

Preferentemente, en la reacción (MII0-I-IVa) y en la reacción (MIV0a), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto (II0-I-IVa) o del compuesto (RIV0a) respectivamente, basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (V0).

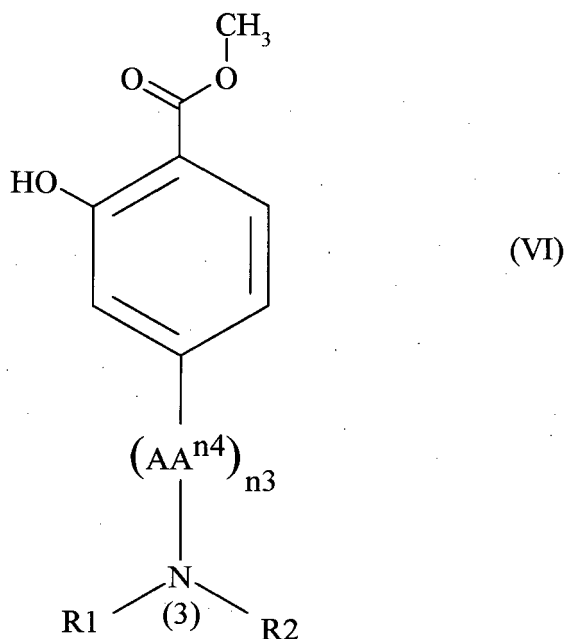
Preferentemente, la reacción (MII0-I-IVa) y la reacción (MIV0a) se realizan en atmósfera inerte.

Preferentemente, la reacción (MII0-I-IVa) y la reacción (MIV0a) se realizan en presencia de un compuesto de fórmula (HOSu).

Preferentemente, en la reacción (MII0-I-IVa) y en la reacción (MIV0a), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, del compuesto de fórmula (HOSu), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (MII0-I-IVa) o del compuesto (RIV0a) respectivamente.

Después de la reacción (MII0-I-IVa) y la reacción (MIV0a), el compuesto de fórmula (MII0-I-IVa) o el compuesto de fórmula (IV0a) respectivamente se pueden aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. Cualquiera de los compuestos se puede purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

Otro sujeto de la invención es un método (MVa) para la preparación del compuesto de fórmula (Va), con el compuesto de fórmula (Va) como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas; el método (MVa) comprende una etapa (MVa); la etapa (MVa) comprende una reacción (MVa), en la que un compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (SGM);



R30 -SG- R31

(SGM)

R31 se conecta a SG a través del enlace indicado con (***) en las fórmulas de SG y es -OTs, -OMs, OTf, -Br, -Cl o -I; R30 es como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas; SG, n4, n3, AAⁿ⁴, (3), R1, R2 son según se definen en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

Preferentemente, el método (MII) comprende como etapa adicional la etapa (MVa), en el que se prepara el compuesto de fórmula (Va).

Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (MVa) es de 0 a 150 °C, más preferentemente de 20 a 100 °C, incluso más preferentemente de 30 a 60 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción (MVa) es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 1 a 144 h, incluso más preferentemente de 12 a 120 h.

La reacción (MVa) normalmente se realiza en un disolvente (MVa).

Preferentemente, el disolvente (MVa) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MVa) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (VI).

Preferentemente, en la reacción (MVa), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1,5 a 5 equivalentes molares, del compuesto (SGM), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (VI).

Preferentemente, la reacción (MVa) se realiza en atmósfera inerte.

La reacción (MVa) normalmente se realiza en un disolvente (MVa).

Preferentemente, base (MVa) se selecciona del grupo que consiste en K₂CO₃, Na₂CO₃, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y mezclas de los mismos.

Preferentemente, en la reacción (MVa), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1,5 a 5 equivalentes molares, de base (MVa), basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (VI).

Después de la reacción (MVa), el compuesto de fórmula (Va) se puede aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. Cualquiera de los compuestos se puede purificar antes o

después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

La reacción (MVb) y la reacción (MIII0) son reacciones similares y se pueden realizar con intervalos de parámetros de reacción similares como se define en el presente documento, seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de las dos reacciones citadas independientemente entre sí.

Preferentemente, en la reacción (MVb) y en la reacción (MIII0), se usan de 1 a 500 equivalentes molares, más preferentemente de 5 a 100 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 10 a 50 equivalentes molares, de HCl, basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (Va) o de fórmula (IV0) respectivamente.

Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (MVb) y de la reacción (MIII0) es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 1 a 48 h, incluso más preferentemente de 2 a 24 h.

La reacción (MVb) y la reacción (MIII0) normalmente se realizan en un disolvente (MVb).

Preferentemente, el disolvente (MVb) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MVb) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 5 a 50 veces, incluso más preferentemente de 10 a 30 veces, del peso del compuesto de fórmula (Va) o de fórmula (IV0).

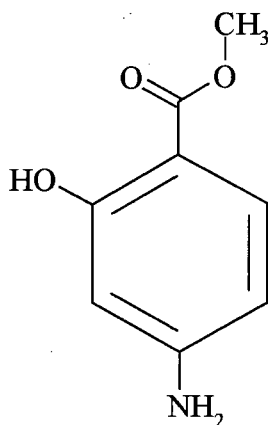
Preferentemente, la reacción (MVb) y la reacción (MIII0) se realiza en atmósfera inerte.

Después de la reacción (MVb) y la reacción (MIII0), el compuesto de fórmula (V) o de fórmula (III0) respectivamente se puede aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. Se pueden aislar en forma protonada de sus sales o en forma no protonada.

Cualquiera de los compuestos se puede purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

Otro sujeto de la invención es un método (MVI) para la preparación del compuesto de fórmula (VI), con el compuesto de fórmula (VI) como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas; el método (MVI) comprende una etapa (MVla) y opcionalmente una etapa (MVlb);

en la etapa (MVla) los $n3$ AAⁿ⁴ se conectan consecutivamente a un compuesto de fórmula (VII-1) mediante reacciones de acoplamiento peptídico y, después, a los productos respectivos de las reacciones de acoplamiento peptídico anteriores;



(VII-1)

la etapa (MVlb) comprende una reacción (MVlb), en el que el grupo amino en N-terminal de AAⁿ³ indicado con (3) en la fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto NTermProt;

NTermProt se selecciona del grupo que consiste en yoduro de alquilo C₁₋₄, bromuro de alquilo C₁₋₄, Cl-C(O)-(GRPEG)_{m4}-R3, R3- C(O)-O-C(O)-R3 y PGNPrec;

PGNPrec es un reactivo que proporciona la introducción de PGN en el grupo amino en N-terminal de AAⁿ³ indicado con (3) en la fórmula (VI);

GRPEG, m4, R3 y PGN tienen la misma definición que antes, también con todas sus formas de realización preferidas; n4, n3, AAⁿ⁴ y (3) son como se definen en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

Preferentemente, el método (MII) comprende como etapas adicionales la etapa (MVa), en la que se prepara el compuesto de fórmula (Va), y la etapa (MVla) y opcionalmente la etapa (MVlb), en las que se prepara el compuesto de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VII-1) es un compuesto conocido y se puede preparar mediante métodos conocidos.

Por simplicidad, en este texto, AAⁿ⁴ se usa tanto para el residuo de aminoácido unido covalentemente, por ejemplo en la fórmula (II), como el aminoácido usado en el método (MVla).

Cuando AAⁿ⁴ tiene una cadena lateral con un grupo funcional, este grupo funcional puede estar protegido con un grupo protector usado de forma habitual para proteger los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos.

Preferentemente, NTermProt es Ac₂O.

Preferentemente, PGNPrec es Boc₂O, FmocCl o CbzCl.

El método (MVla) se realiza usando la metodología, los parámetros y reactivos de uso habitual en la síntesis de péptidos, y que son conocidos por el experto. Las referencias citadas anteriormente proporcionan la información necesaria.

Preferentemente, el tiempo de reacción (MVlb) es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 1 a 48 h, incluso más preferentemente de 2 a 24 h.

La reacción (MVlb) normalmente se realiza en un disolvente (MVlb).

Preferentemente, el disolvente (MVlb) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, THF, agua, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la cantidad de disolvente (MVlb) es de 1 a 500 veces, más preferentemente de 2 a 50 veces, incluso más preferentemente de 5 a 20 veces, del peso del compuesto de fórmula (VII-1).

Más preferentemente, el método (MVla) y la reacción (MVlb) se realizan de forma consecutiva en el mismo disolvente.

Más preferentemente, el método (MVla) y la reacción (MVlb) se realizan de forma consecutiva en el mismo disolvente y en un recipiente.

Preferentemente, en el método (MVla), se usan de 1 a 20 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares, de NTermProt, basándose los equivalentes molares en el mol del compuesto de fórmula (VII-1).

Preferentemente, la reacción (MVlb) se realiza en atmósfera inerte.

Tras el método (MVla) o la reacción (MVlb), el producto de reacción del método (MVla) o de la reacción (MVlb), cada uno de los cuales es un respectivo compuesto de fórmula (VI), se puede aislar mediante métodos estándar, tales como lavado, extracción, filtración, concentración y secado. Cualquiera de los compuestos se puede purificar antes o después de aislar, preferentemente mediante cromatografía o cristalización en un disolvente adecuado.

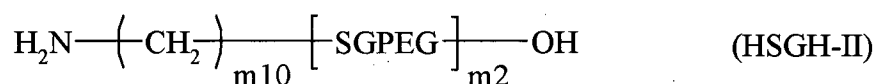
El compuesto de fórmula (SGM) es un compuesto conocido y se puede preparar mediante métodos conocidos.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (SGM) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto SGM-II y el compuesto SGM-III.

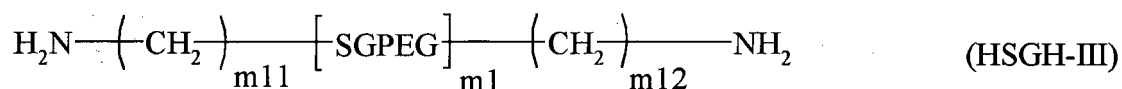
Preferentemente, el compuesto SGM-II se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (HSGH-II) primero con Boc₂O y después con el compuesto (SGM-II-R31).

El compuesto (SGM-II-R31) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo y anhídrido trifluorometanosulfónico, SOCl₂, (COCl)₂, POCl₃, PCl₃, PCl₅, POBr₃, PBr₃, PBr₅, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, HCl, HBr, HI y mezclas de los mismos.

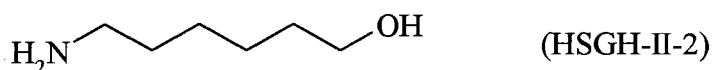
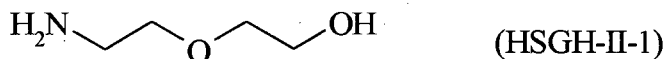
Preferentemente, el compuesto (SGM-II-R31) es TsCl.



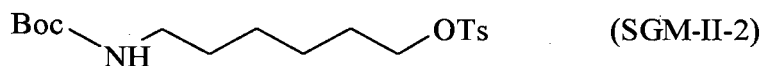
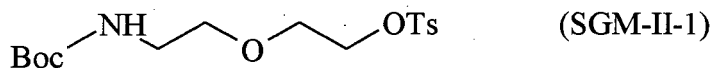
Preferentemente, el compuesto SGM-III se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (HSGH-III) primero con Boc₂O y después con un compuesto de fórmula (HSGHReac-1).



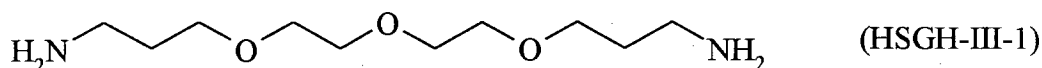
5 El compuesto de fórmula (HSGH-II) es, preferentemente, un compuesto de fórmula (HSGH-II-1) o un compuesto de fórmula (HSGH-II-2).



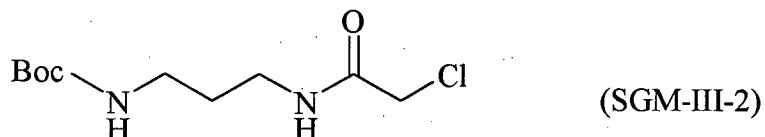
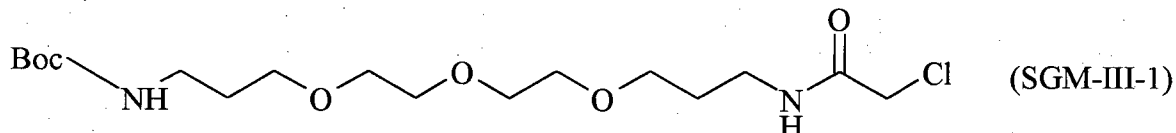
El compuesto SGM-II es, preferentemente, un compuesto de fórmula (SGM-II-1) o un compuesto de fórmula (SGM-II-2).



10 El compuesto de fórmula (HSGH-III) es, preferentemente, un compuesto de fórmula (HSGH-III-1) o un compuesto de fórmula (HSGH-II-2).



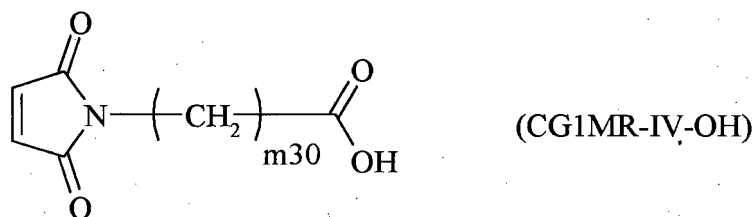
15 El compuesto SGM-III es, preferentemente, un compuesto de fórmula (SGM-III-1) o un compuesto de fórmula (SGM-III-2).



20 El compuesto de fórmula (HSGH-II) y el compuesto de fórmula (HSGH-III) son un compuesto conocido, se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, y a menudo están incluso disponibles comercialmente.

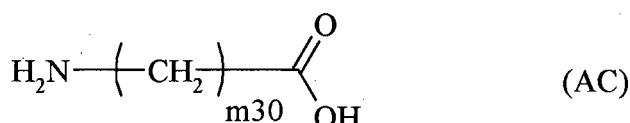
25 Los compuestos de las fórmulas (CG1MR-IV), (CG1MR-III), (CG1MR-IIa), (HOSu) y el compuesto (COUPADD) son compuestos conocidos, se pueden preparar mediante métodos conocidos e incluso a menudo están disponibles comercialmente.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (CG1MR-IV- OH) con un compuesto de fórmula (HOSu);



con el compuesto de fórmula (HOSu) como se define en el presente documento;

- 5 preferentemente, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV-OH) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (MA) con un compuesto de fórmula (AC);



con el compuesto de fórmula (MA) y m30 como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

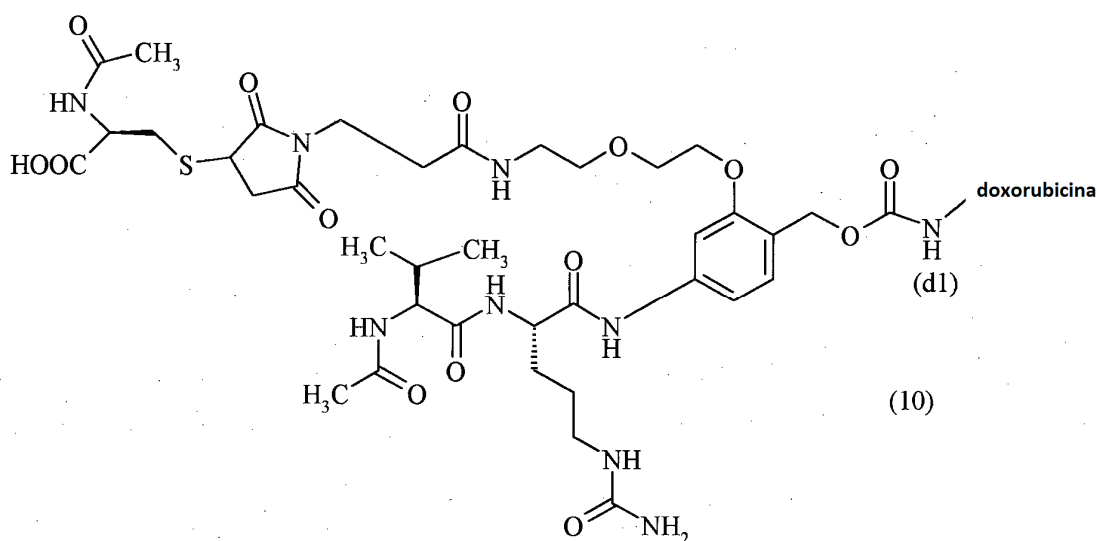
- 10 Cualquiera de las reacciones definidas en lo que antecede se pueden realizar en condiciones de reacción similares seleccionándose los parámetros de reacción individuales para cada una de estas reacciones independientemente uno de otro:

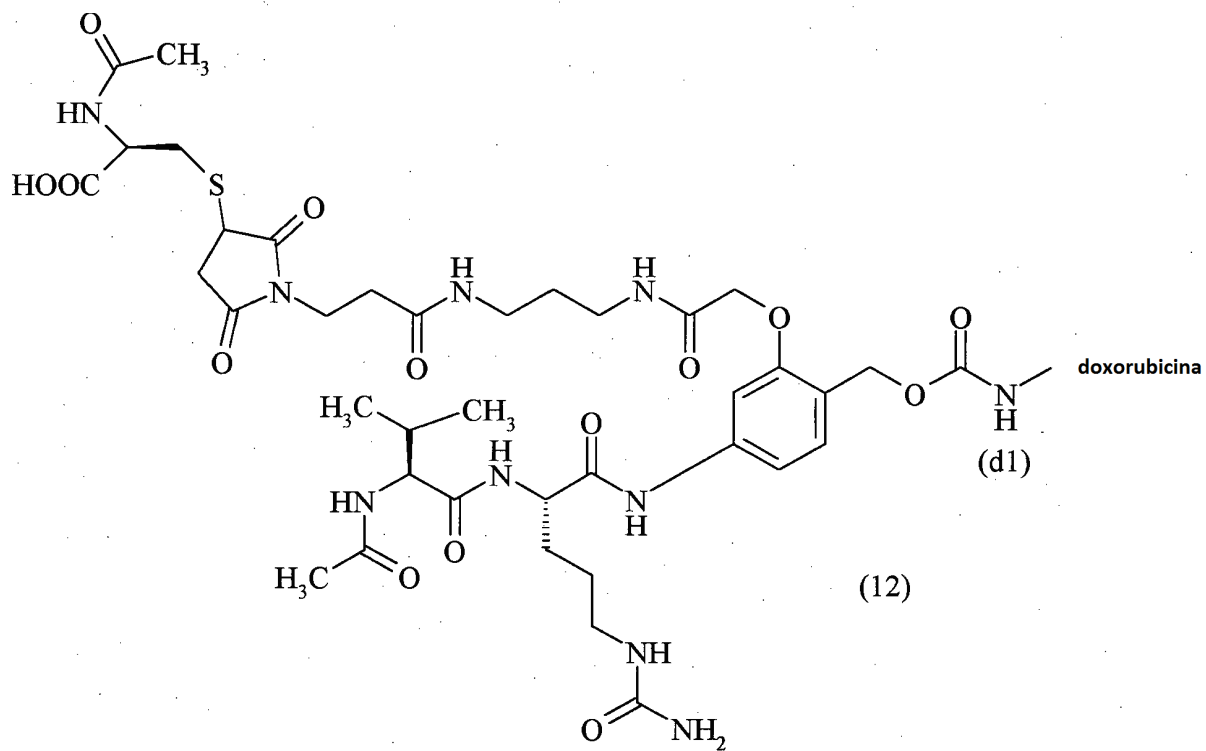
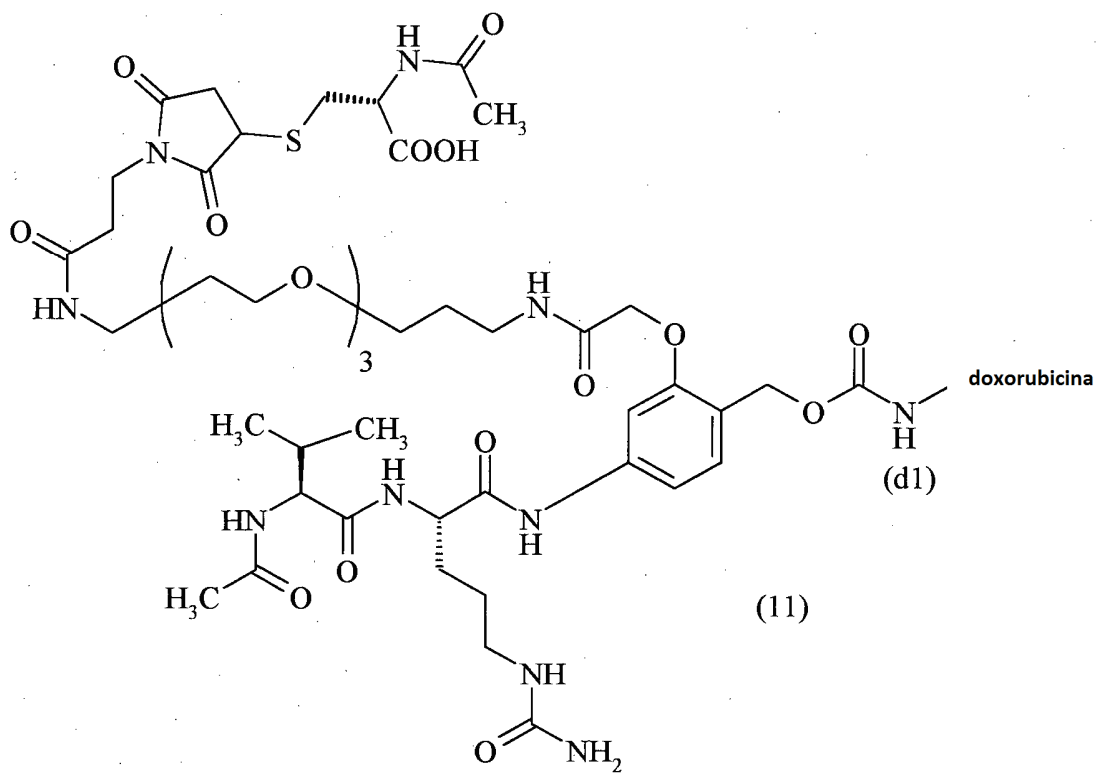
- 15 con respecto a la presión: cualquiera de las reacciones definidas en lo que antecede se puede realizar al vacío, a presión atmosférica o incluso a presión, la presión puede ser, por ejemplo, de hasta 10 bares, preferentemente, se realizan a presión atmosférica;

- 20 con respecto a la temperatura: preferentemente, la temperatura de reacción de cualquiera de las reacciones definidas anteriormente es de -20 a 100 °C, más preferentemente de 0 a 75 °C, incluso más preferentemente de 10 a 50 °C;

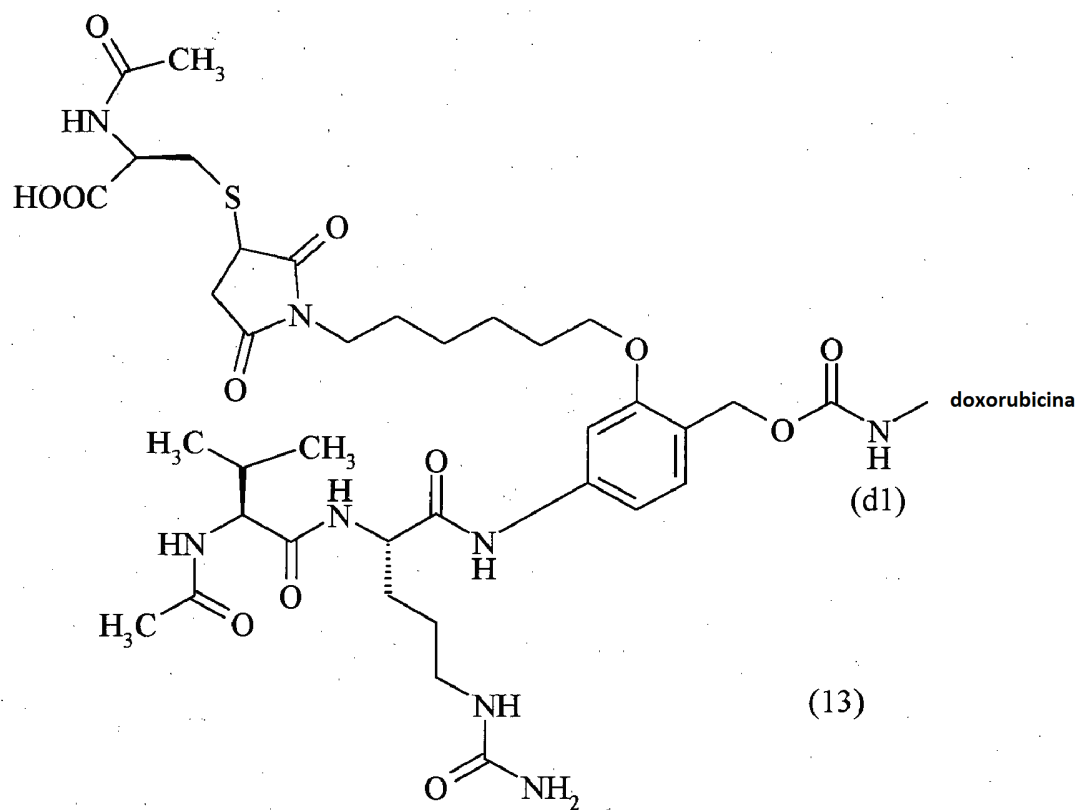
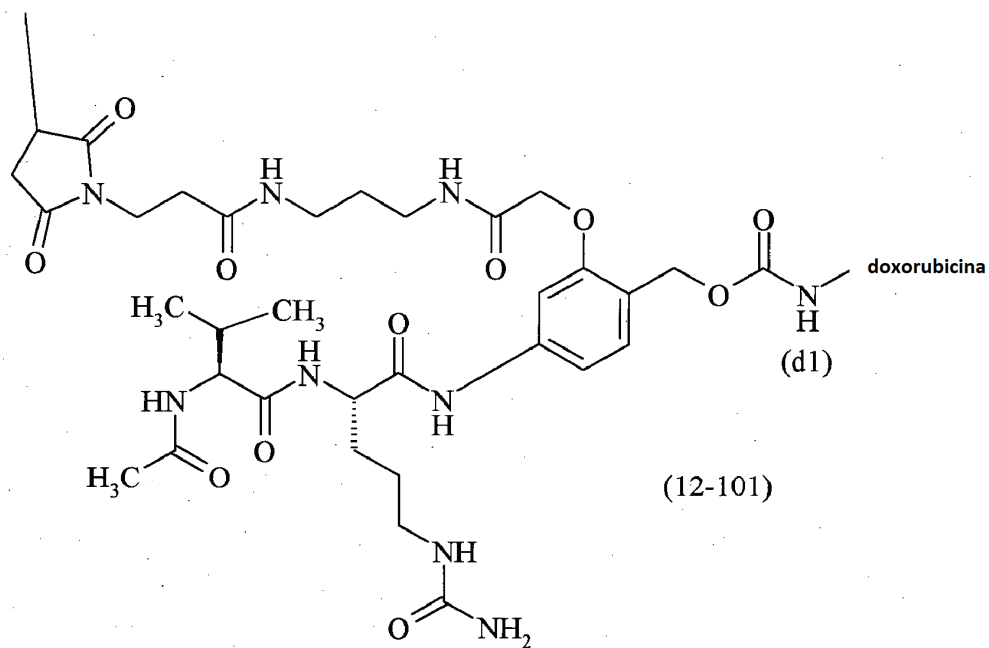
con respecto al tiempo de reacción: el tiempo de reacción de cualquiera de las reacciones definidas anteriormente es de 1 min a 168 h, más preferentemente de 0,5 a 24 h, incluso más preferentemente de 1 a 12 h; si no se indica lo contrario para alguna de las reacciones definidas en lo que antecede.

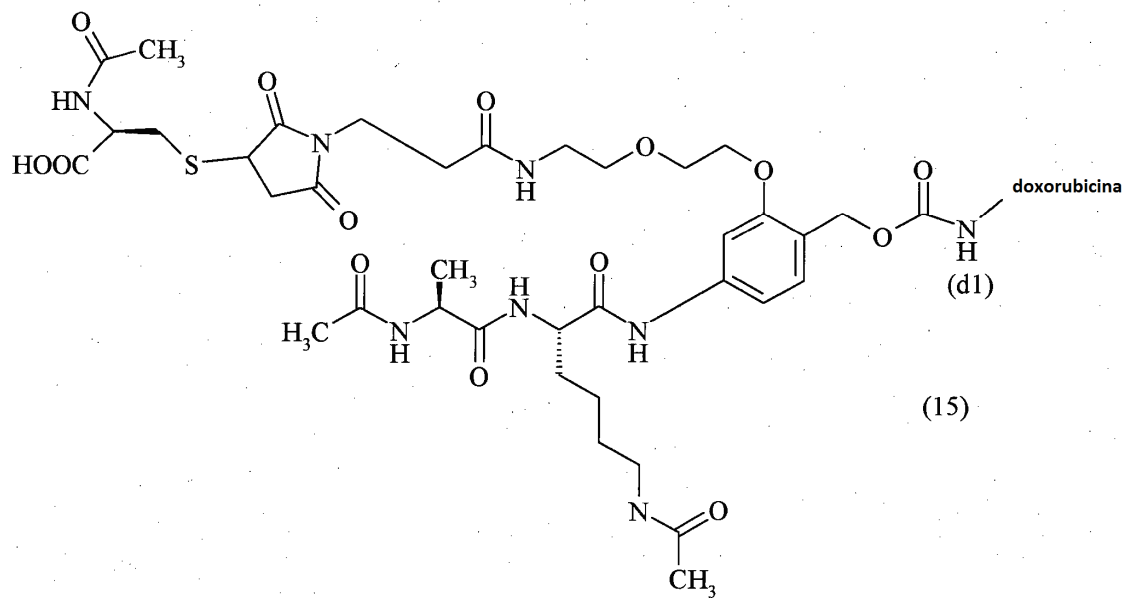
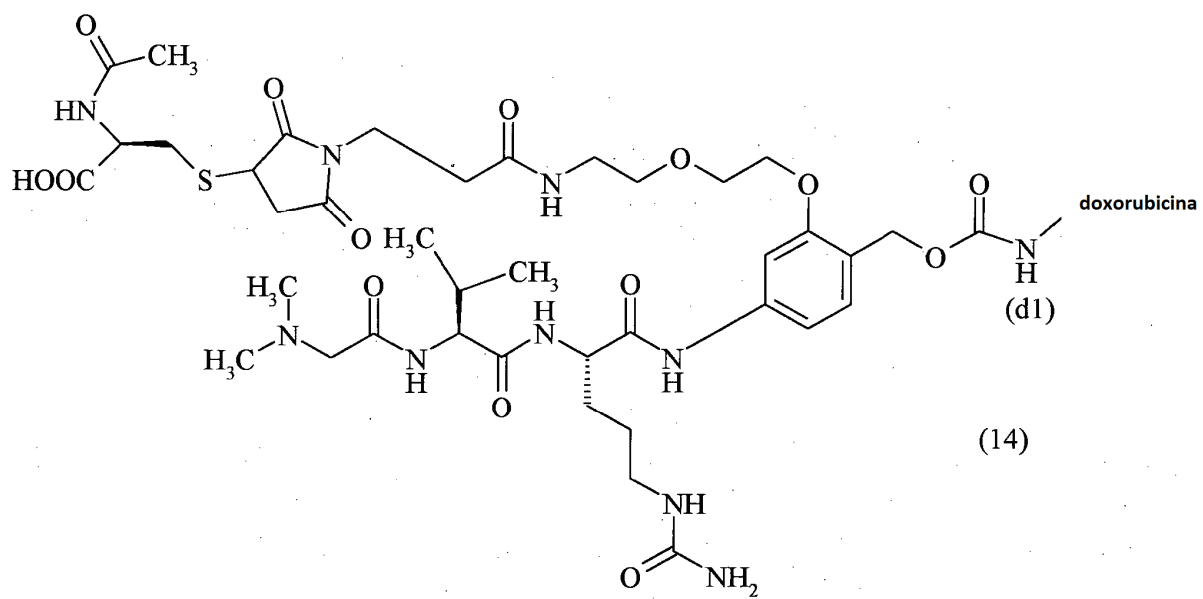
- 25 En particular, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (10), el compuesto de fórmula (11), el compuesto de fórmula (12), el compuesto de fórmula (12-101), el compuesto de fórmula (13), el compuesto de fórmula (14), el compuesto de fórmula (15), el compuesto de fórmula (15-102) y el compuesto de fórmula (16);



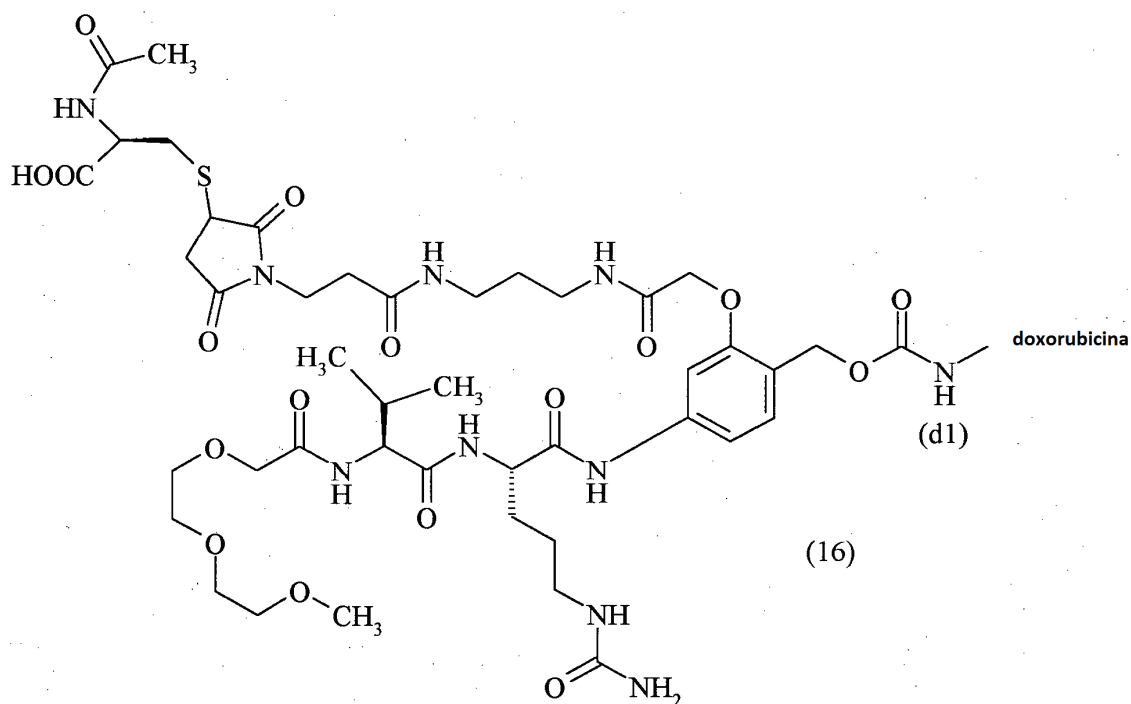
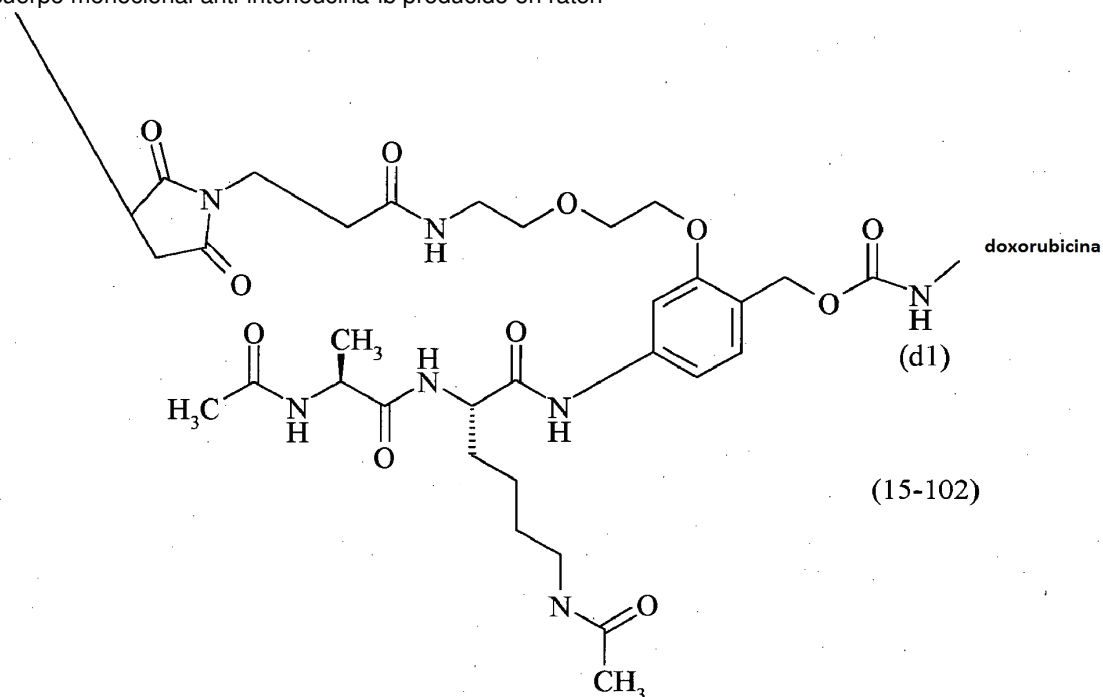


Anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b producido en ratón



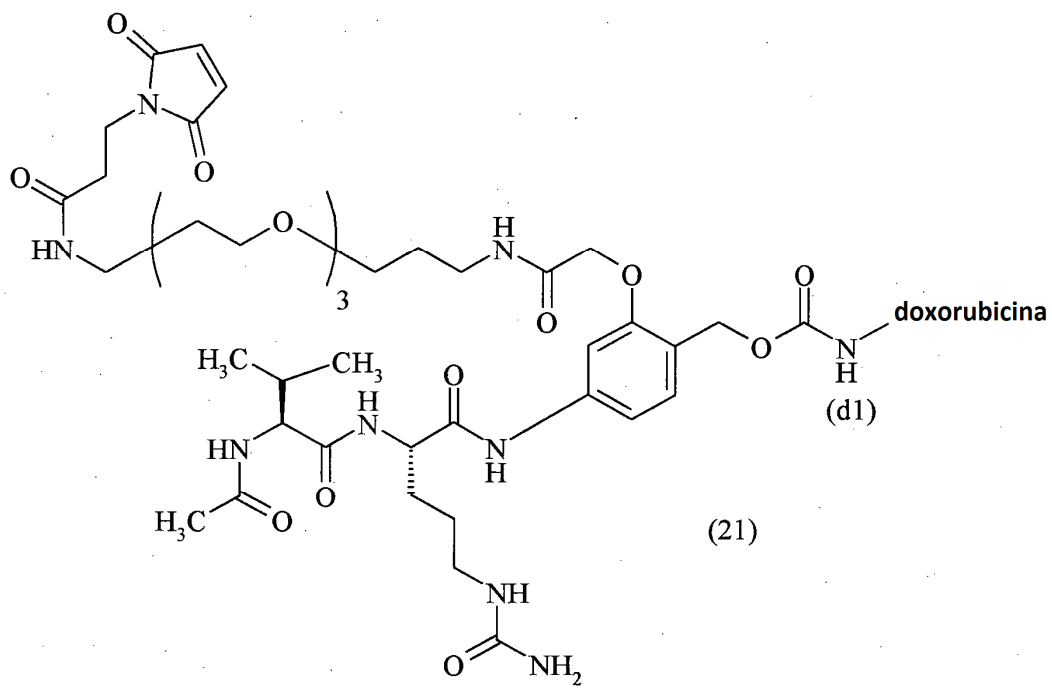
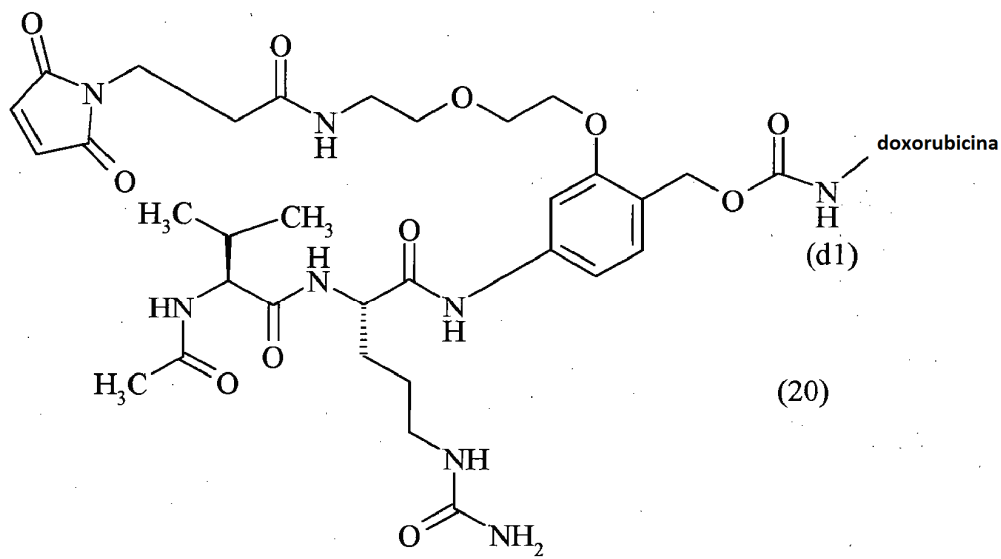


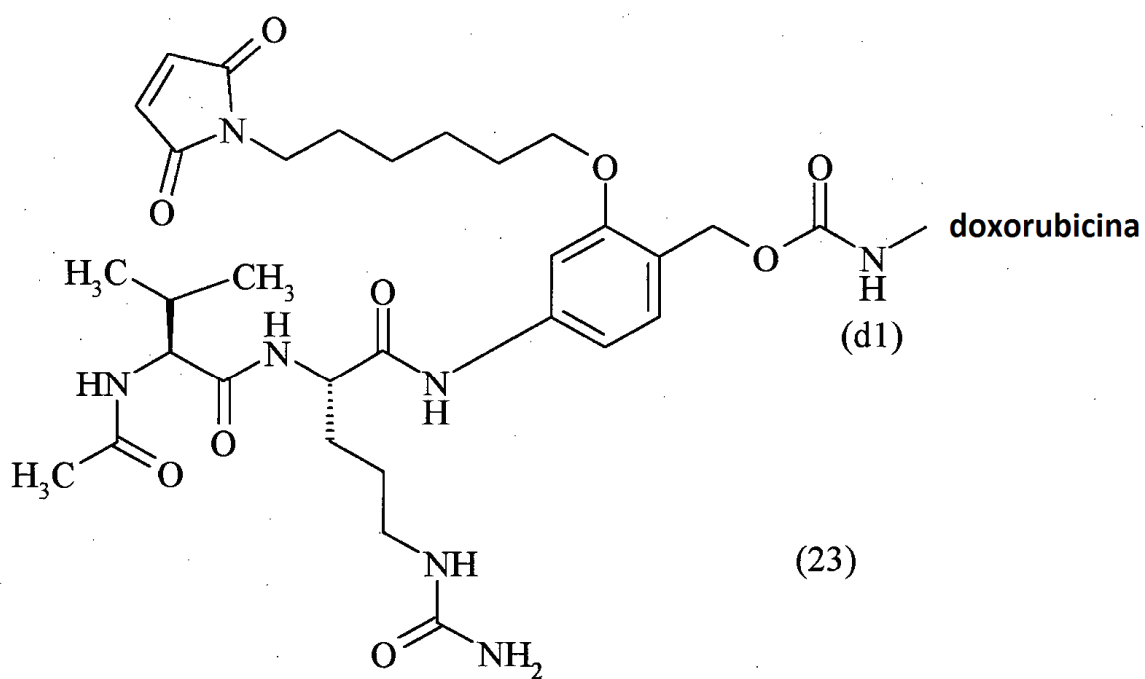
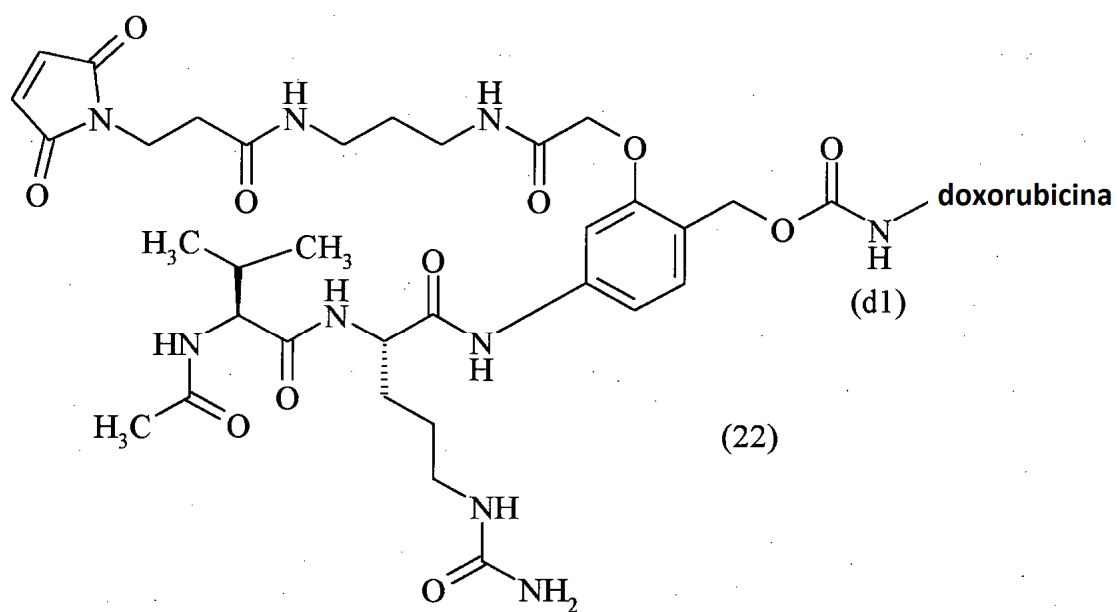
Anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b producido en ratón

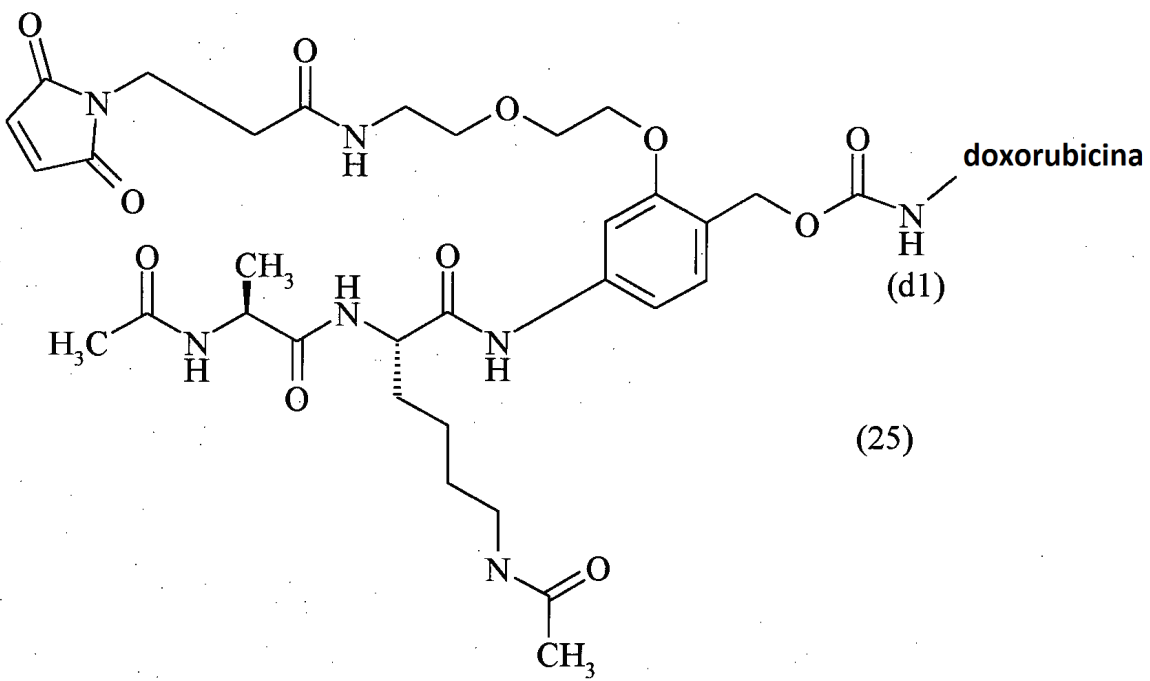
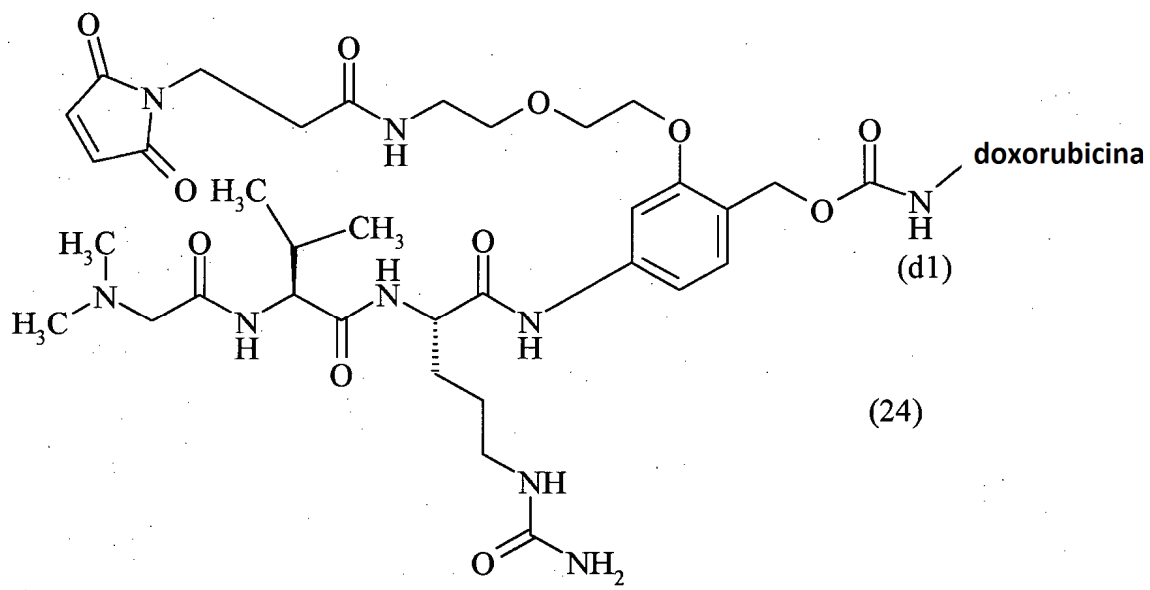


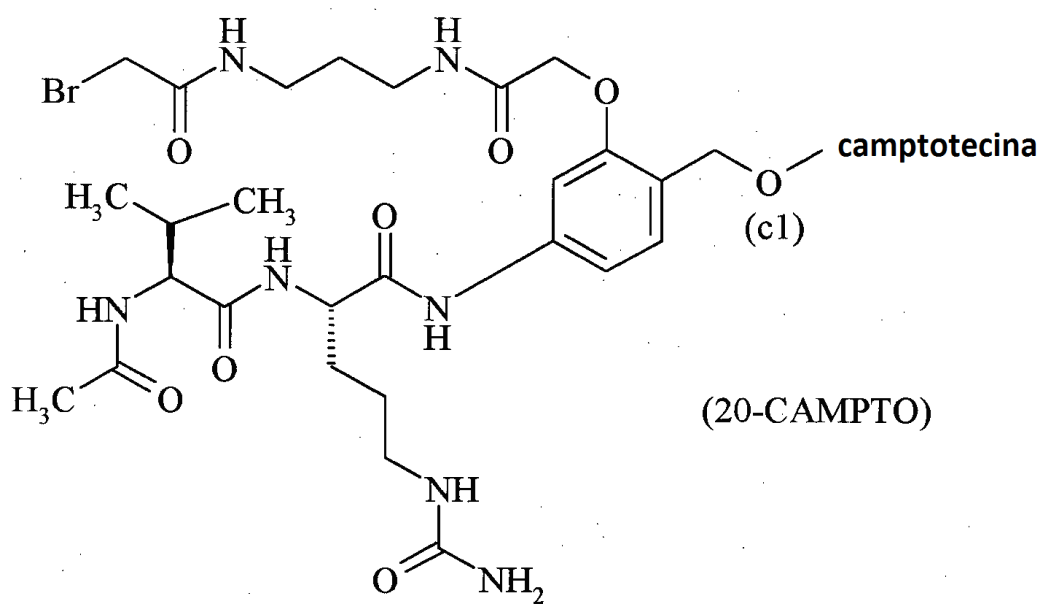
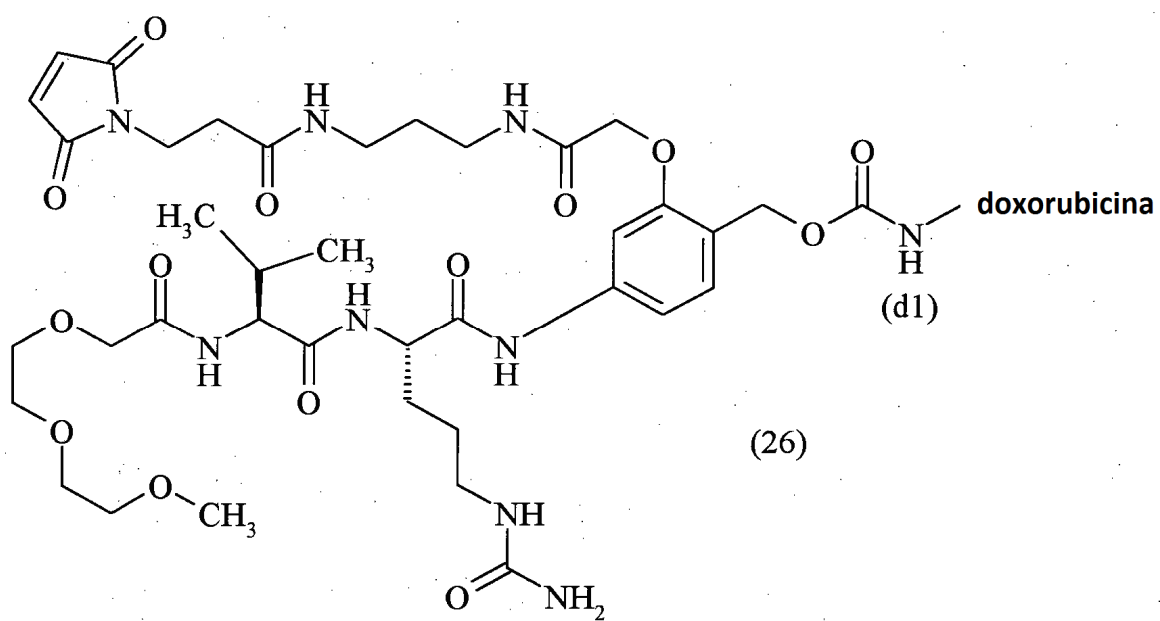
en el que la doxorubicina es el compuesto de fórmula (DOXO), que está conectado a través del grupo amino indicado con (d1) en la fórmula (10), (11), (12), (12-101), (13), (14), (15), (15-102) y (16) respectivamente en la fórmula (DOXO).

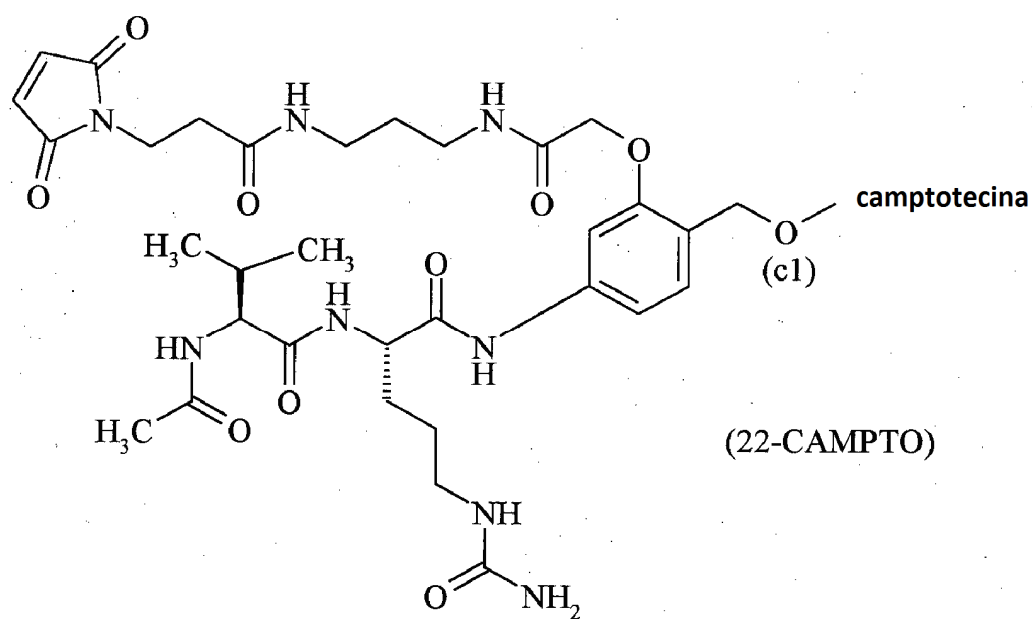
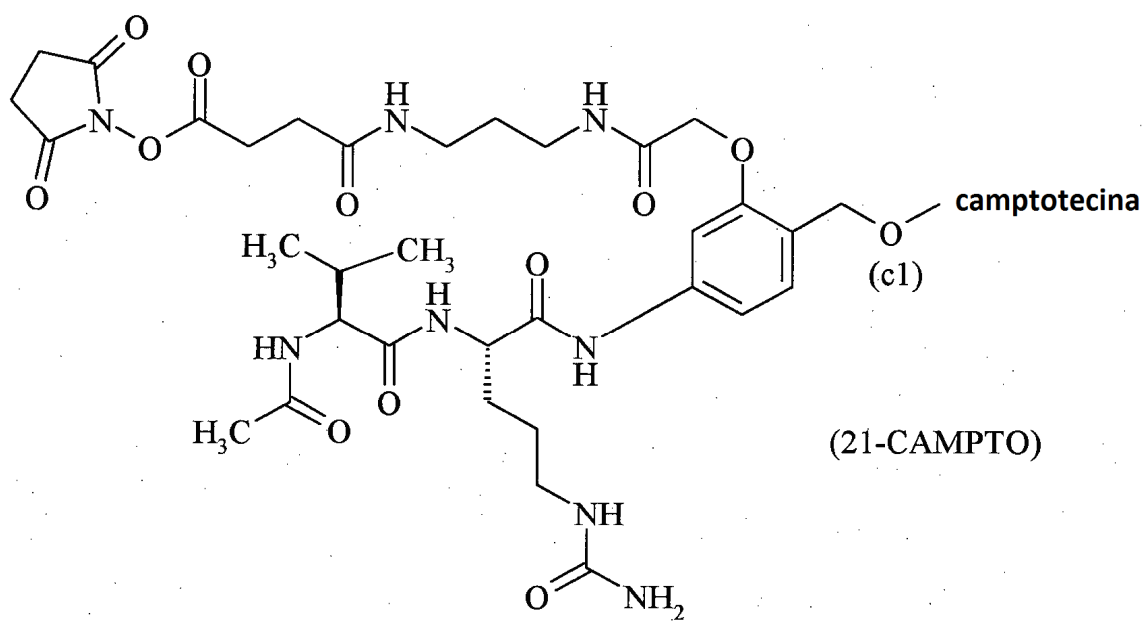
En particular, el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (20), el compuesto de fórmula (21), el compuesto de fórmula (22), el compuesto de fórmula (23), el compuesto de fórmula (24), el compuesto de fórmula (25), el compuesto de fórmula (26), el compuesto de fórmula (20-CAMPTO), el compuesto de fórmula (21-CAMPTO), el compuesto de fórmula (22-CAMPTO), el compuesto de fórmula (23-CAMPTO) y el compuesto de fórmula (21-TAXO-t1-1);

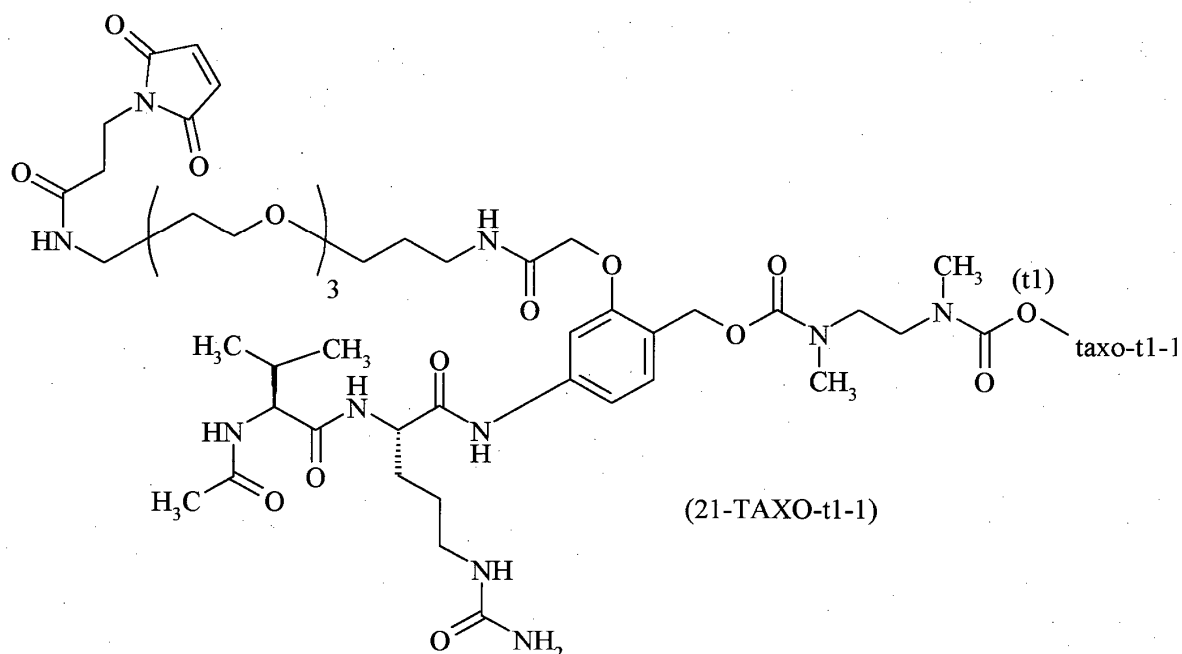
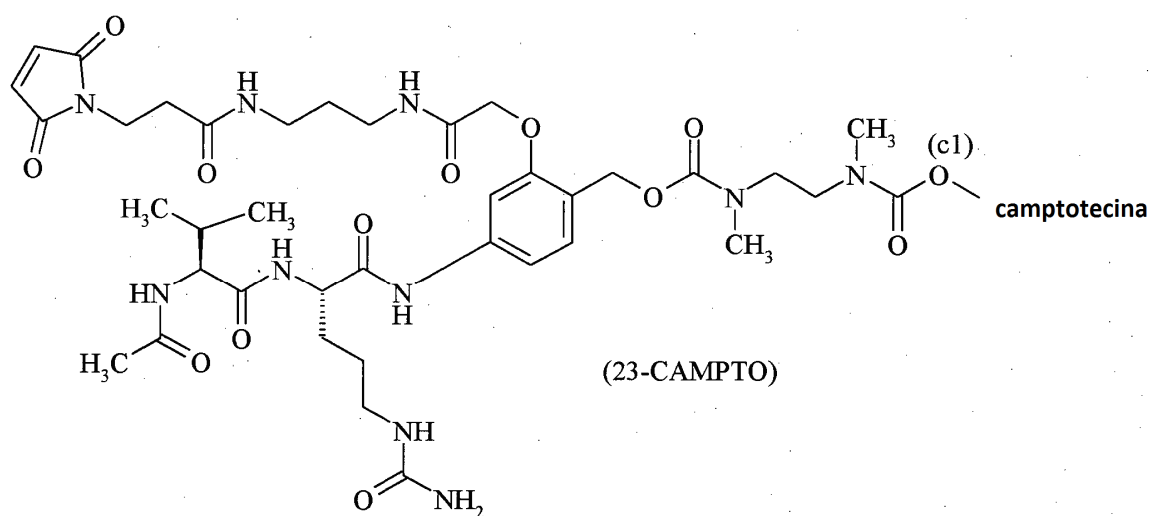










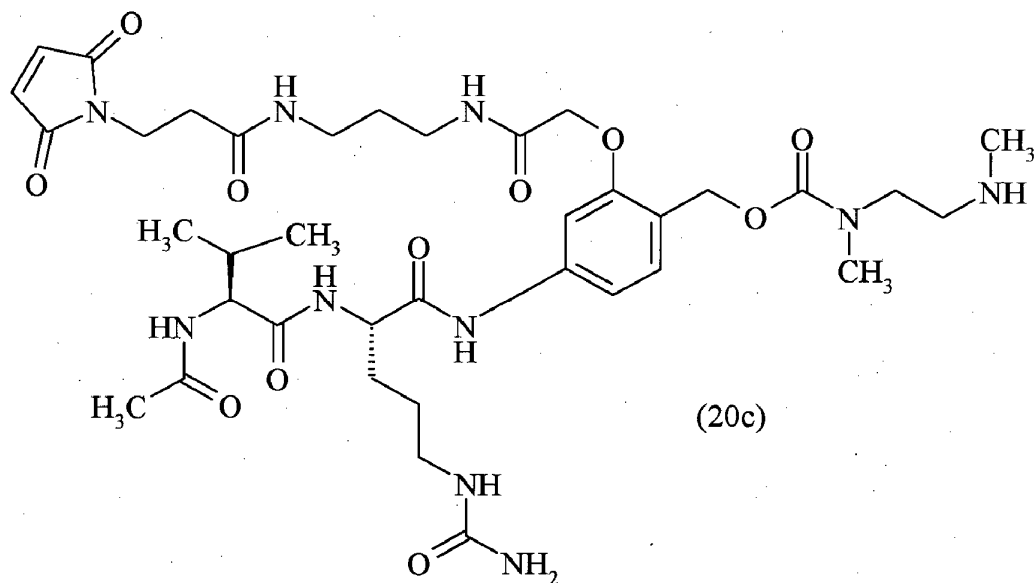


en los que

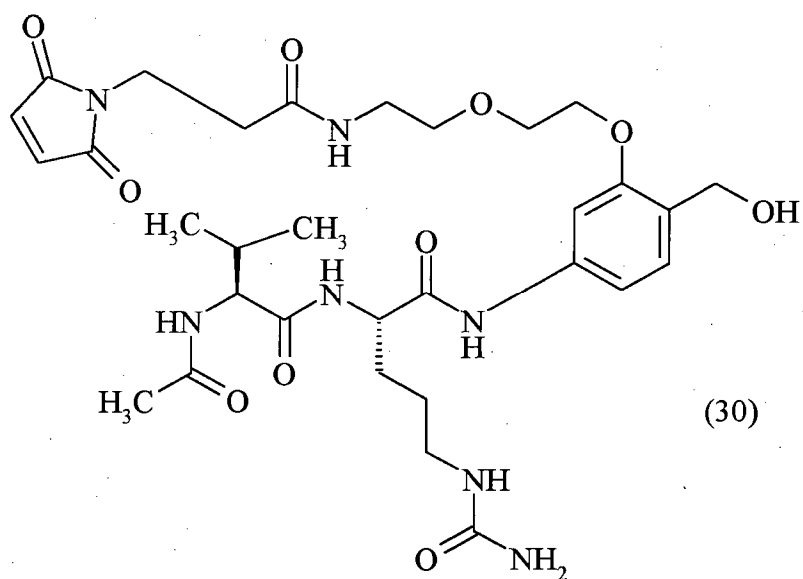
la doxorubicina es el compuesto de fórmula (DOXO), que está conectado a través del grupo amino indicado con (d1)

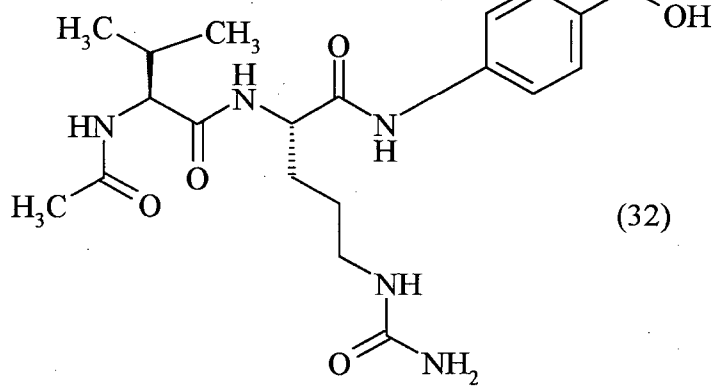
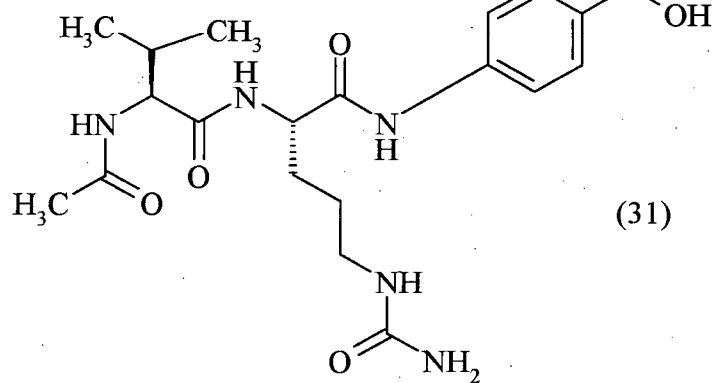
5 en la fórmula (20), (21), (22), (23), (24), (1525) y (26) respectivamente en la fórmula (DOXO);
la camptotecina es el compuesto de fórmula (CAMPTO), que está conectado a través del grupo hidroxilo indicado con
(c1) en la fórmula (20-CAMPTO), (21-CAMPTO), (22-CAMPTO) y (23-CAMPTO) respectivamente y en la fórmula
(CAMPTO); taxo-t1-1 es el compuesto de fórmula (TAXO), que está conectado a través del grupo hidroxilo indicado con
10 (t1) en la fórmula (21-TAXO-t1-1), en la fórmula (TAXO-t1-1) y en la fórmula (TAXO).

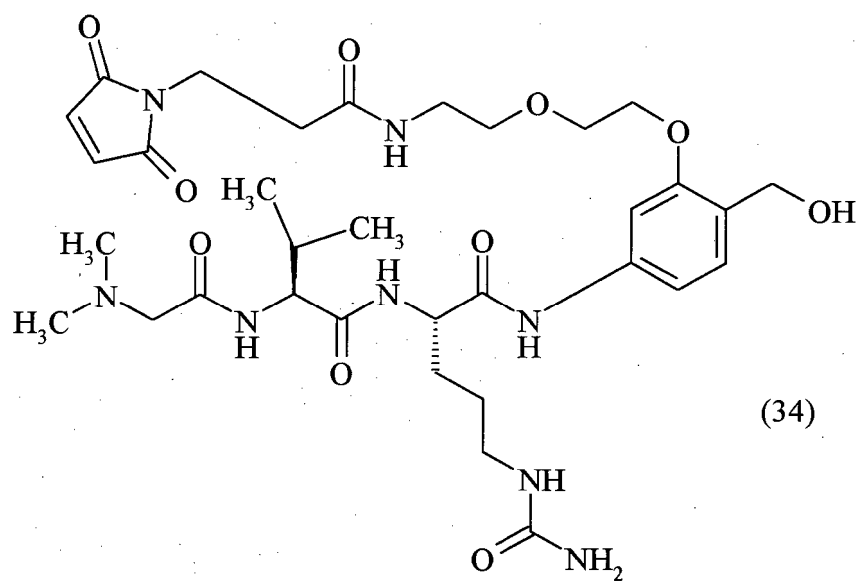
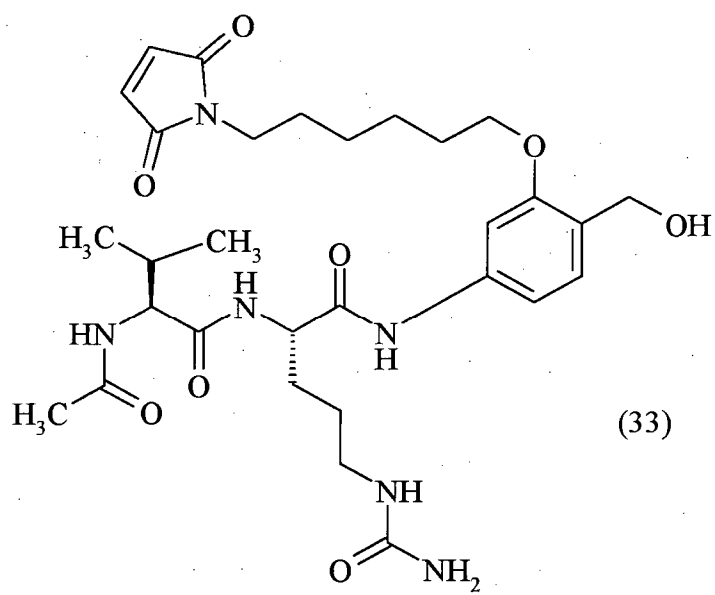
En particular, el compuesto de fórmula (IIc) es el compuesto de fórmula (20c).

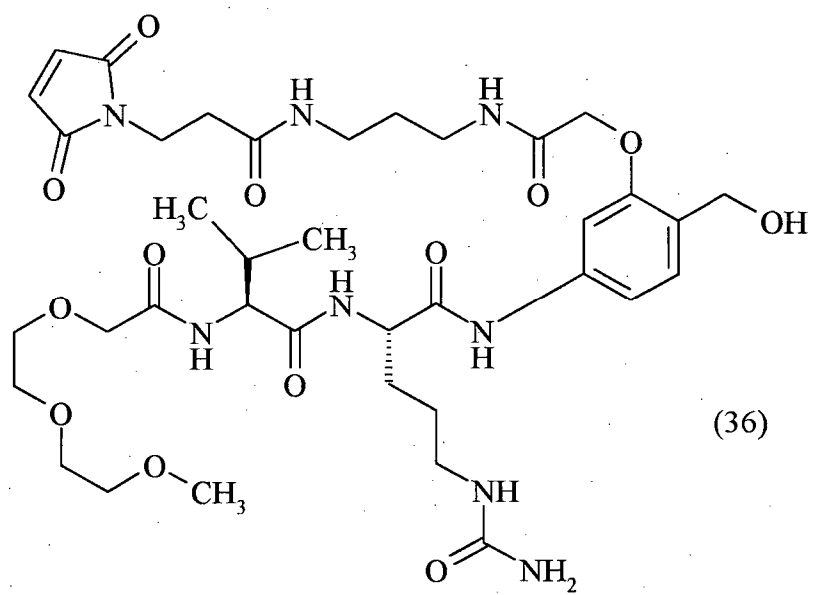
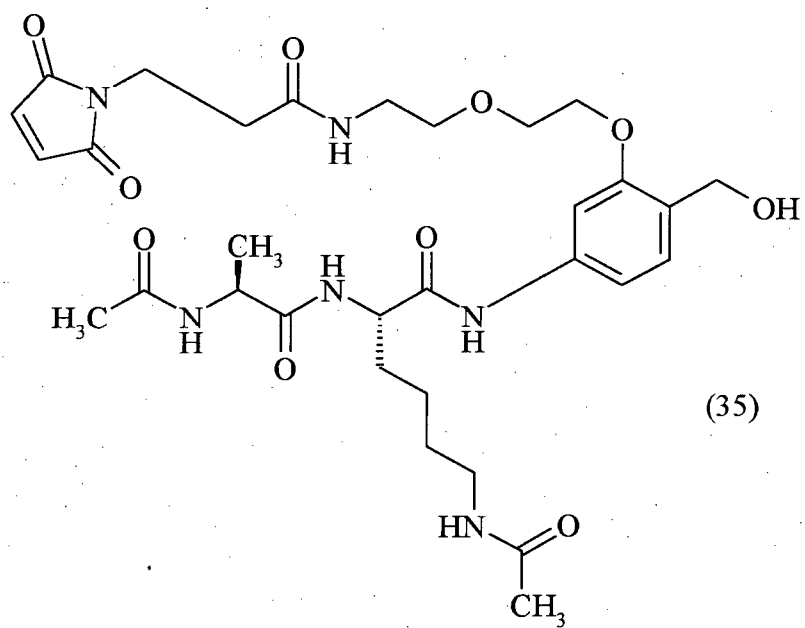


5 En particular, el compuesto de fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (30), el compuesto de fórmula (31), el compuesto de fórmula (32), el compuesto de fórmula (33), el compuesto de fórmula (34), el compuesto de fórmula (35) y el compuesto de fórmula (36).

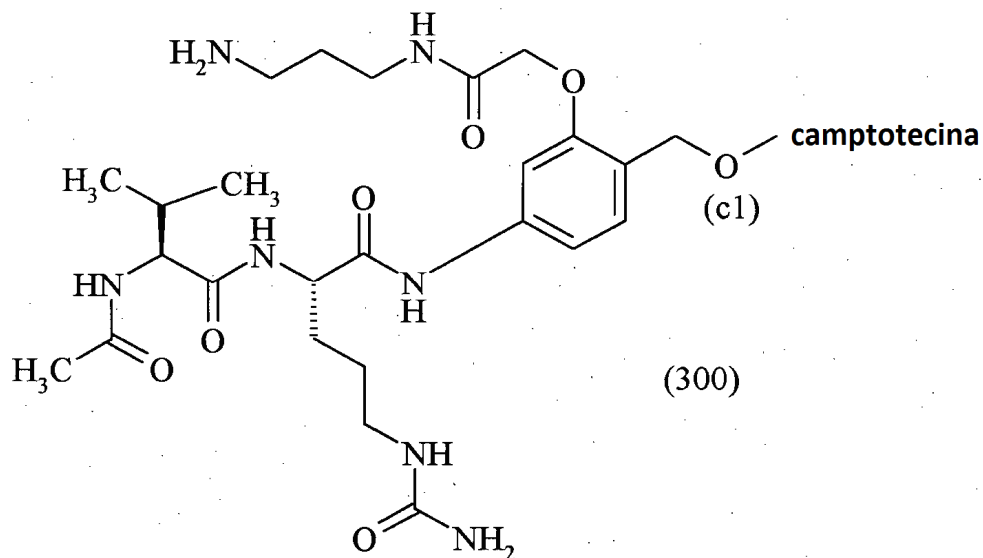








En particular, el compuesto de fórmula (III0) es el compuesto de fórmula (300);

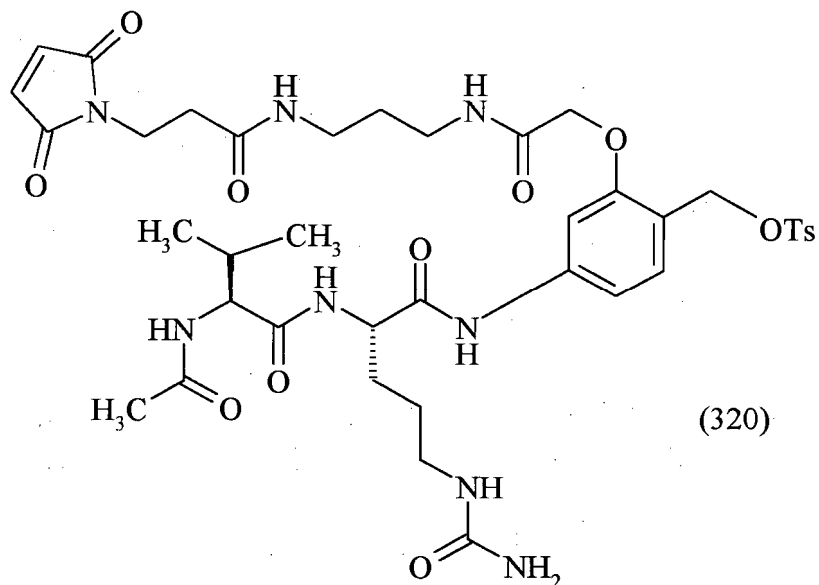


en el que

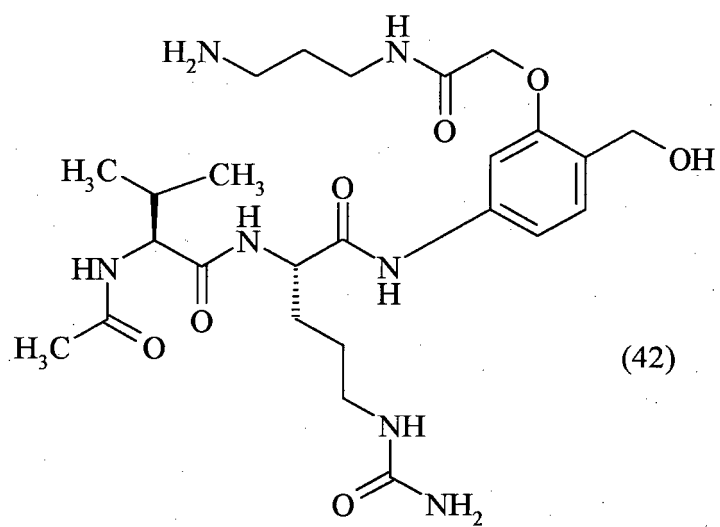
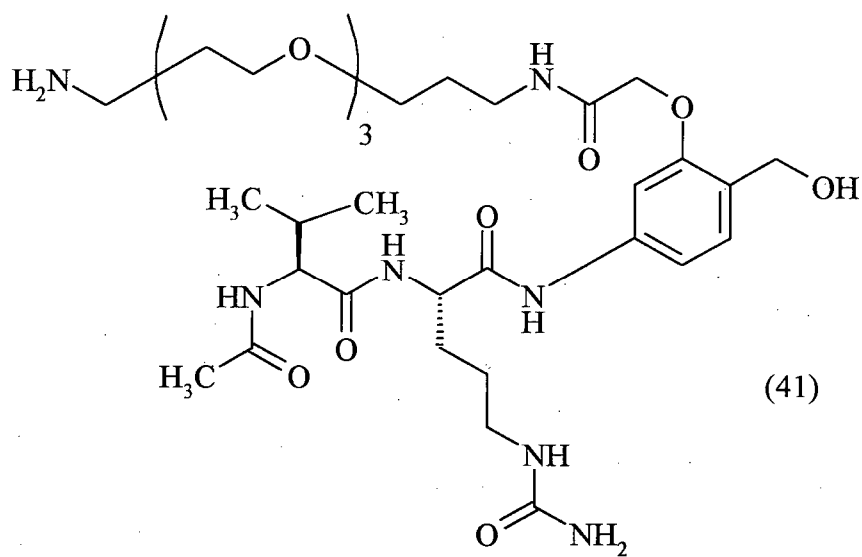
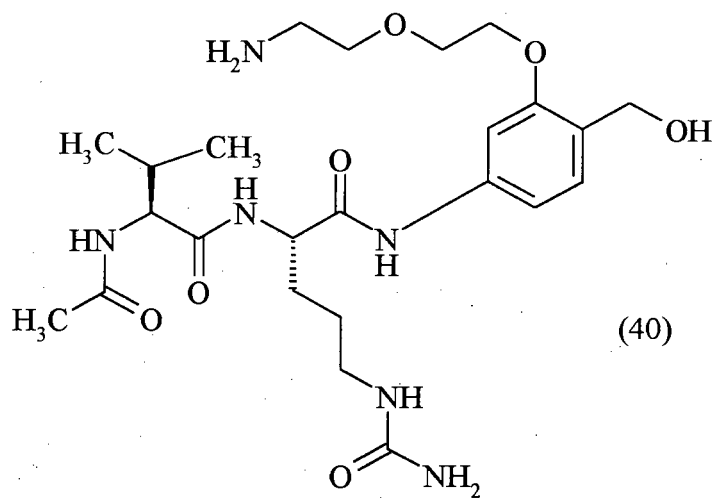
la camptotecina es el compuesto de fórmula (CAMPTO), que está conectado a través del grupo hidroxilo indicado con (c1) en la fórmula (300) respectivamente y en la fórmula (CAMPTO).

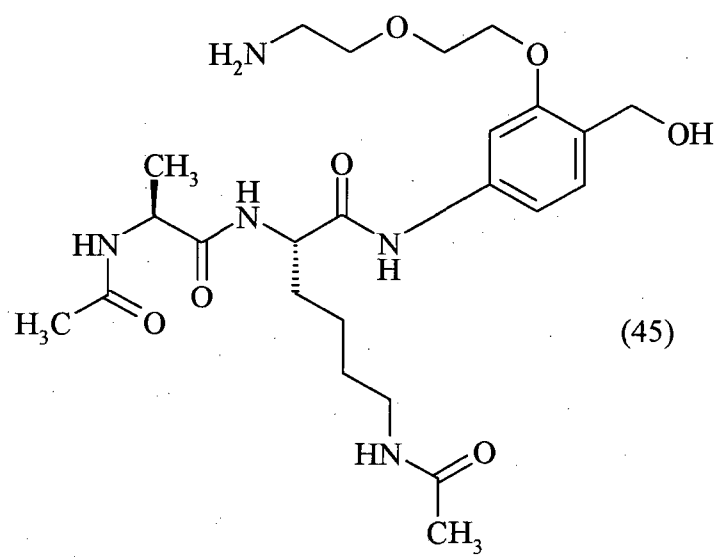
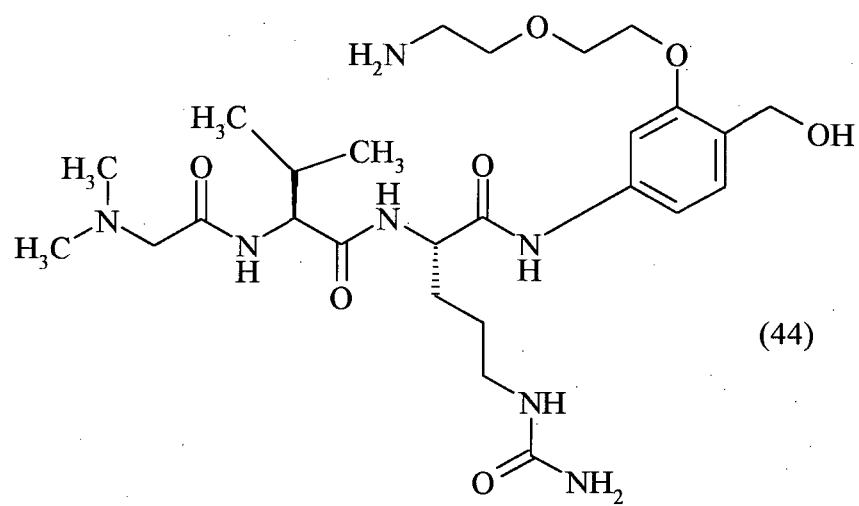
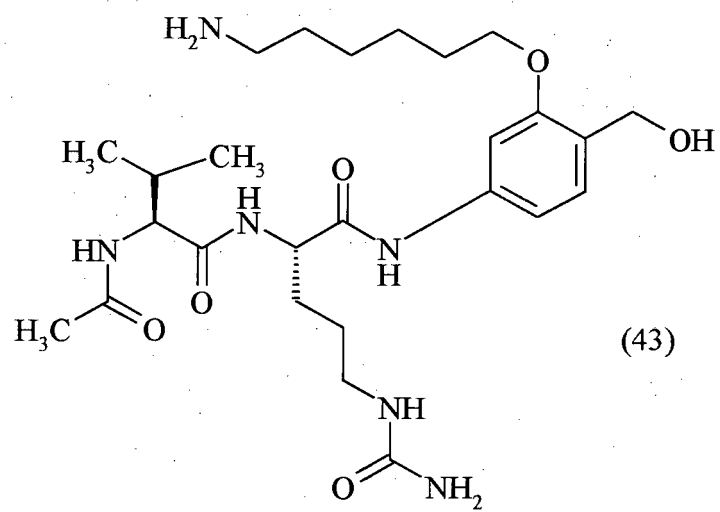
5

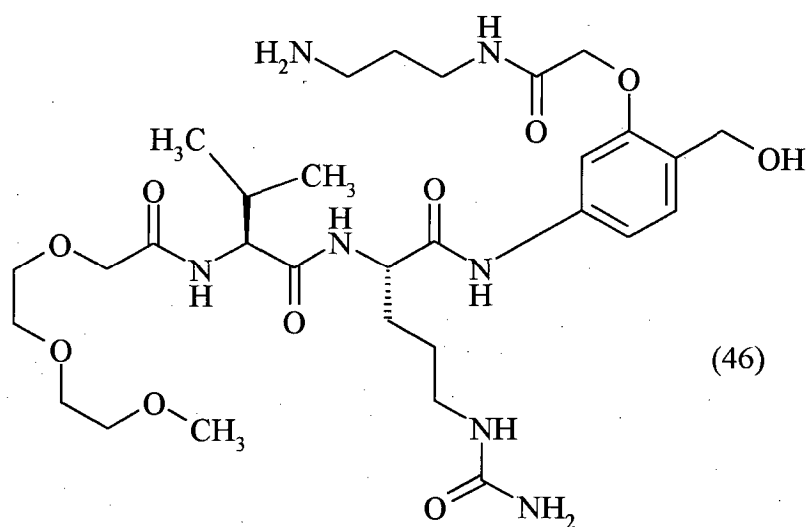
En particular, el compuesto de fórmula (III0-I-IVa) es el compuesto de fórmula (320).



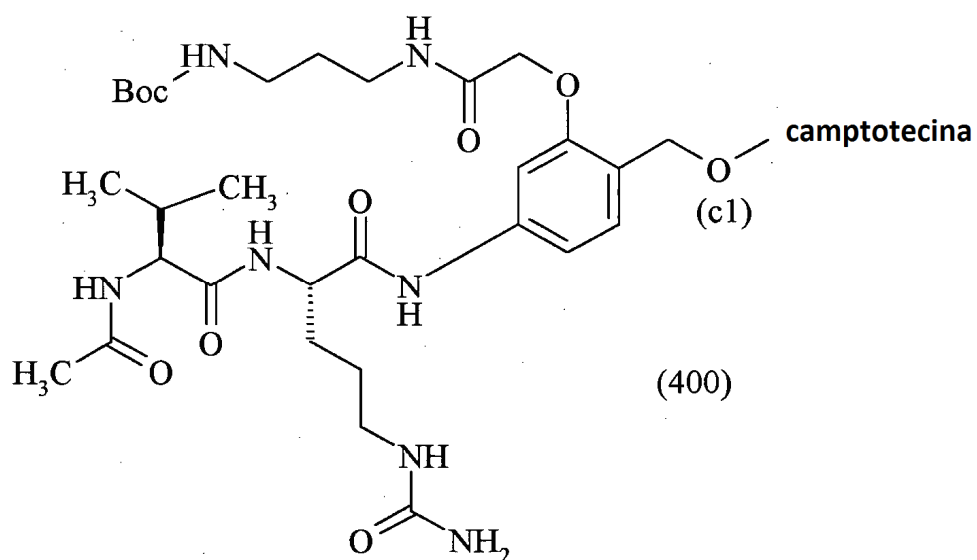
10 En particular, el compuesto de fórmula (IV) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (40), el compuesto de fórmula (41), el compuesto de fórmula (42), el compuesto de fórmula (43), el compuesto de fórmula (44), el compuesto de fórmula (45) y el compuesto de fórmula (46).





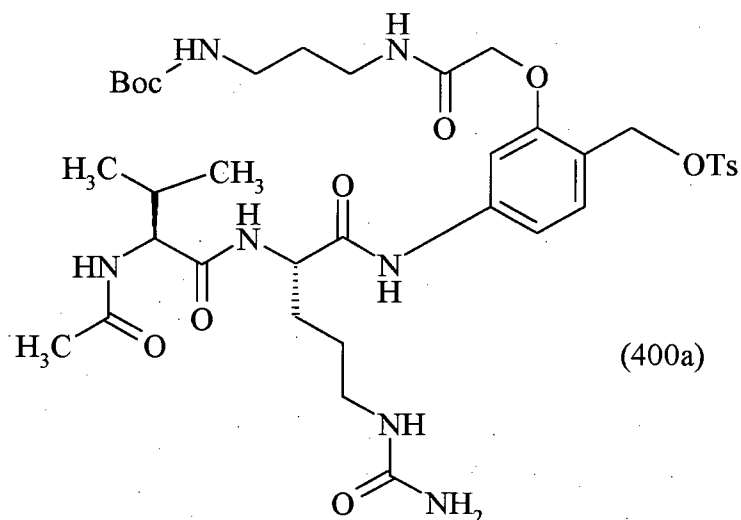


En particular, el compuesto de fórmula (IV0) es el compuesto de fórmula (400);

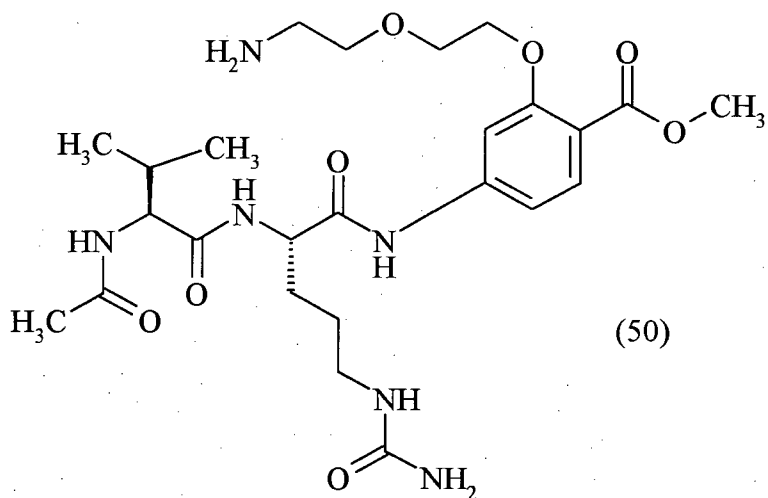


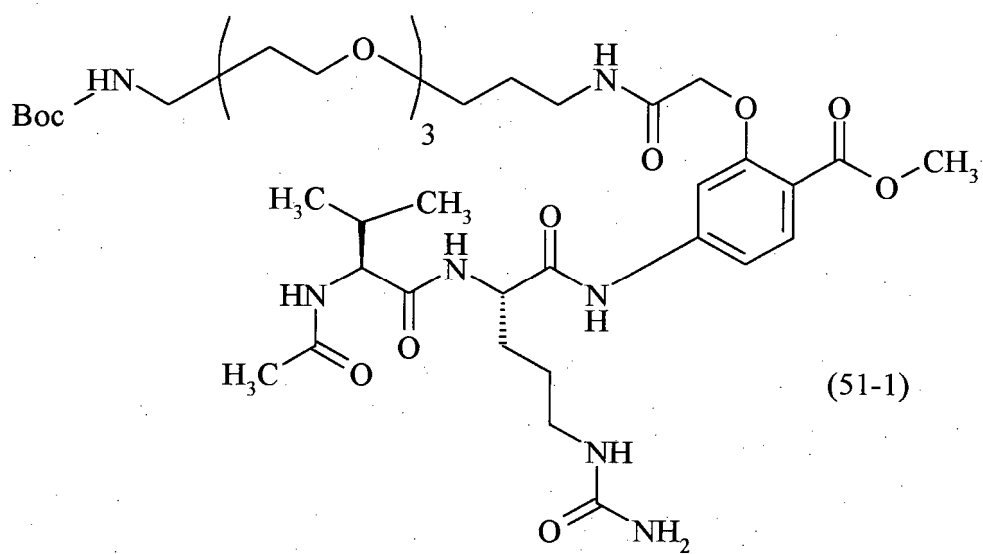
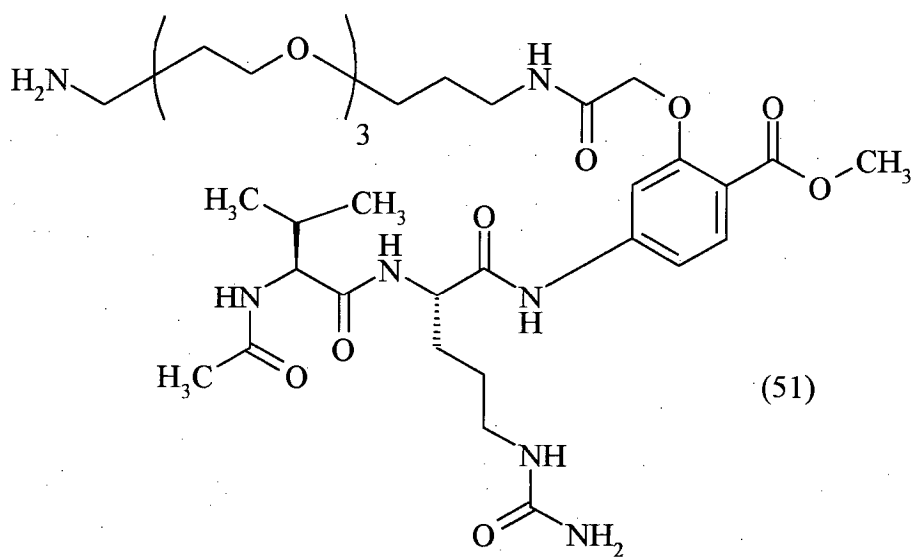
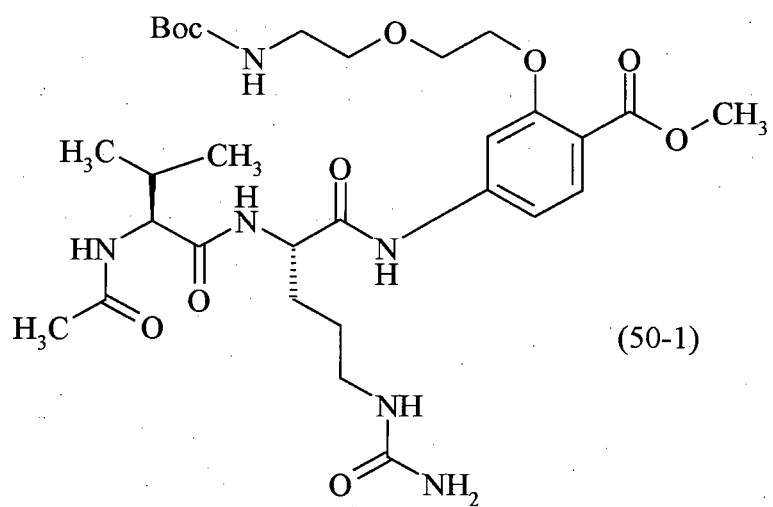
- 5 en el que la camptotecina es el compuesto de fórmula (CAMPTO), que está conectado a través del grupo hidroxí indicado con (c1) en la fórmula (400) respectivamente y en la fórmula (CAMPTO).

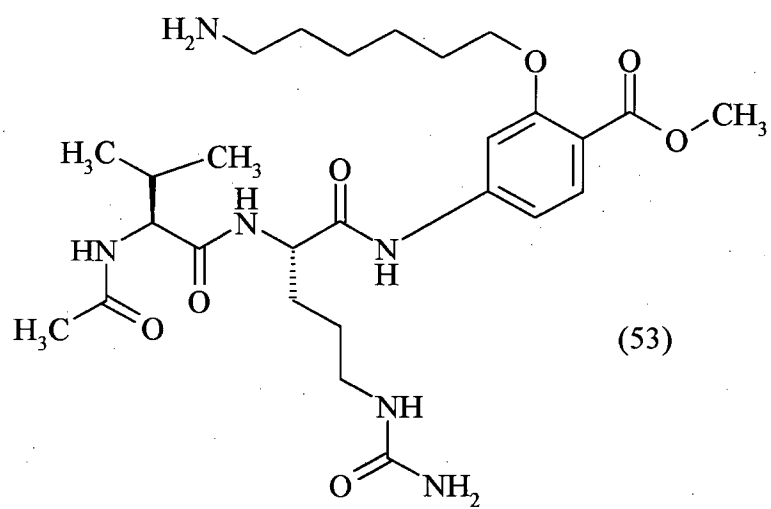
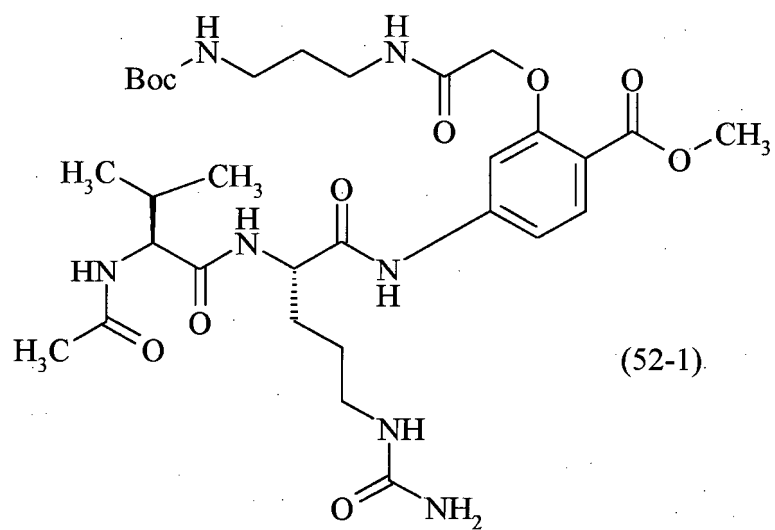
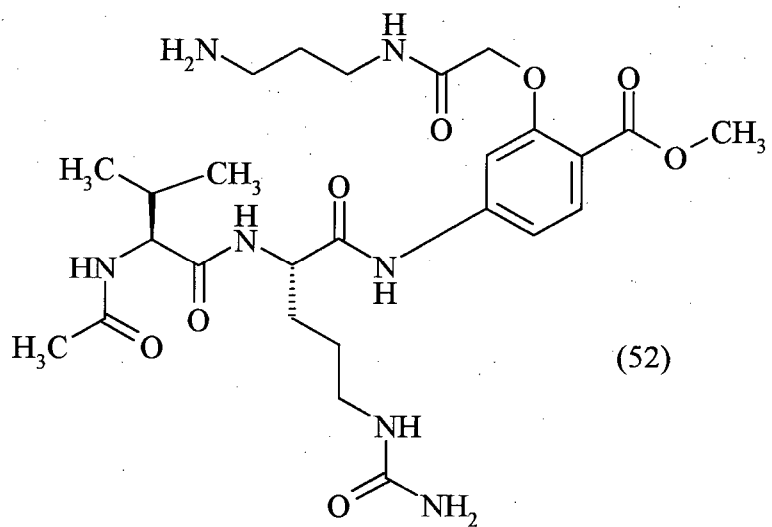
En particular, el compuesto de fórmula (IV0a) es el compuesto de fórmula (400a).

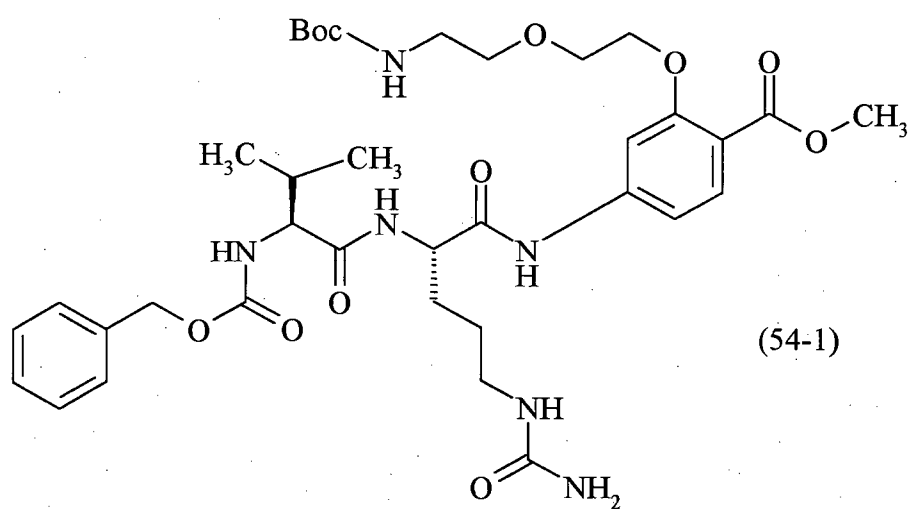
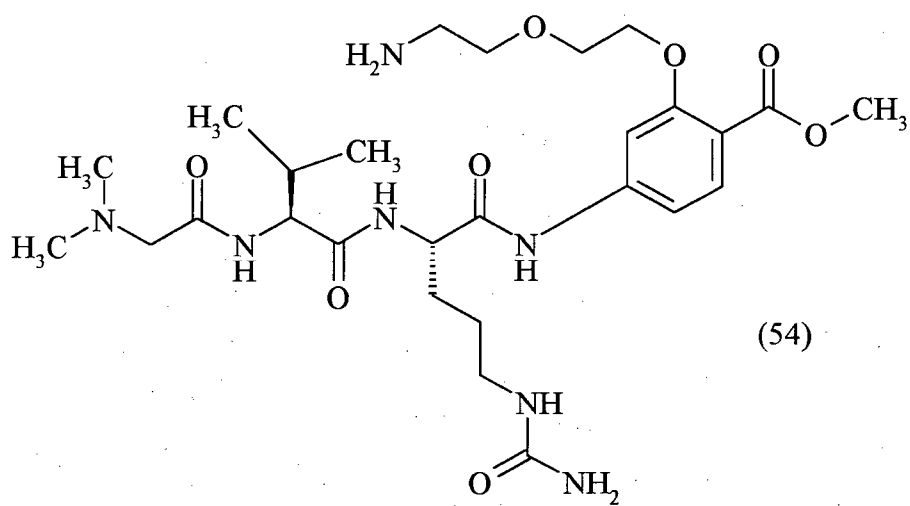
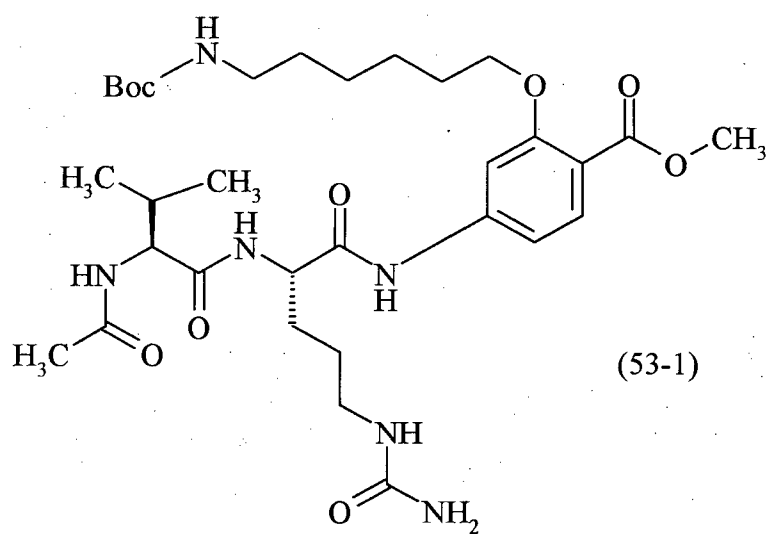


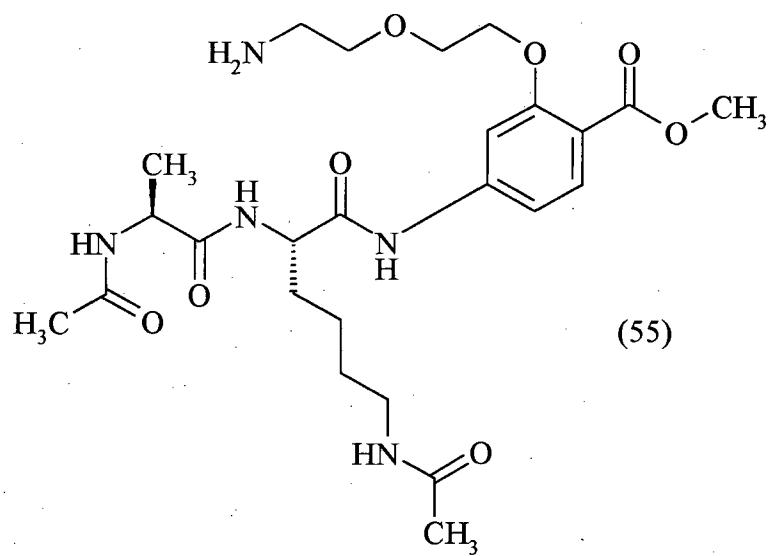
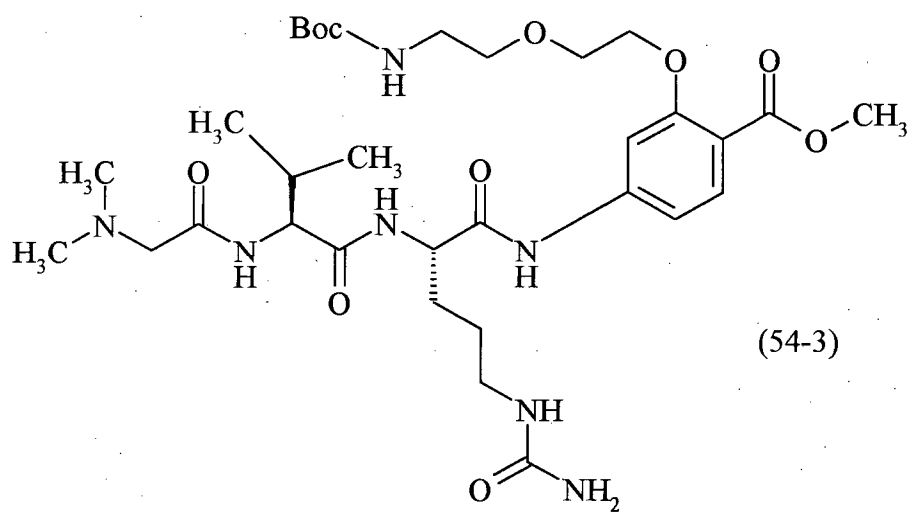
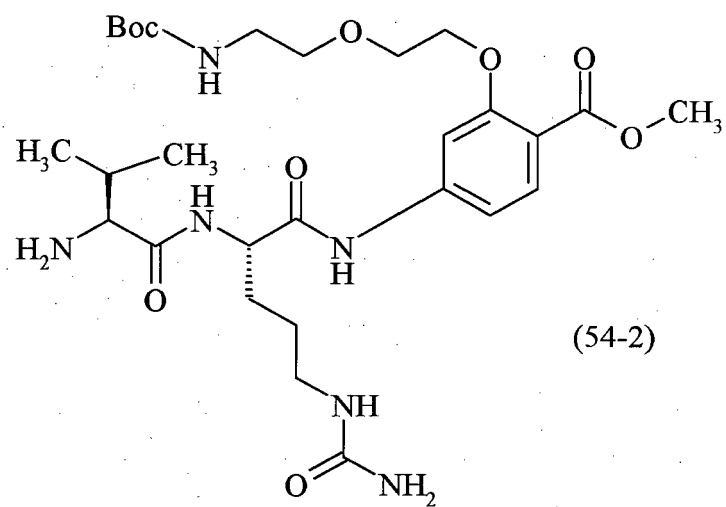
En particular, el compuesto de fórmula (V) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (50), el compuesto de fórmula (50-1), el compuesto de fórmula (51), el compuesto de fórmula (51-1), el compuesto de fórmula (52), el compuesto de fórmula (52-1), el compuesto de fórmula (53), el compuesto de fórmula (53-1), el compuesto de fórmula (54), el compuesto de fórmula (54-1), el compuesto de fórmula (54-2), el compuesto de fórmula (54-3), el compuesto de fórmula (55), el compuesto de fórmula (55-1), el compuesto de fórmula (56) y el compuesto de fórmula (56-1).

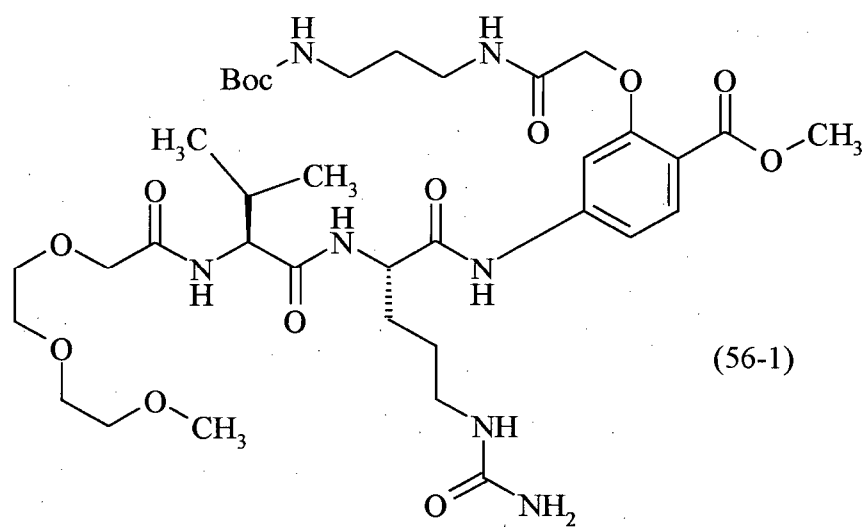
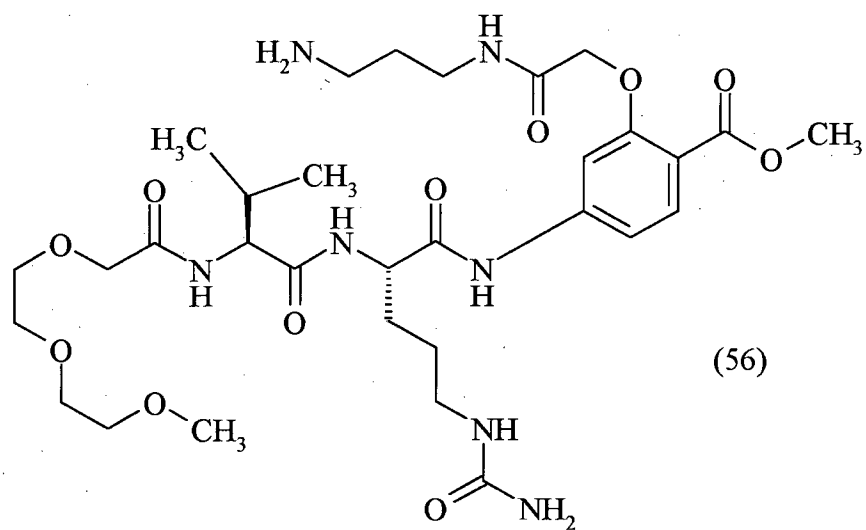
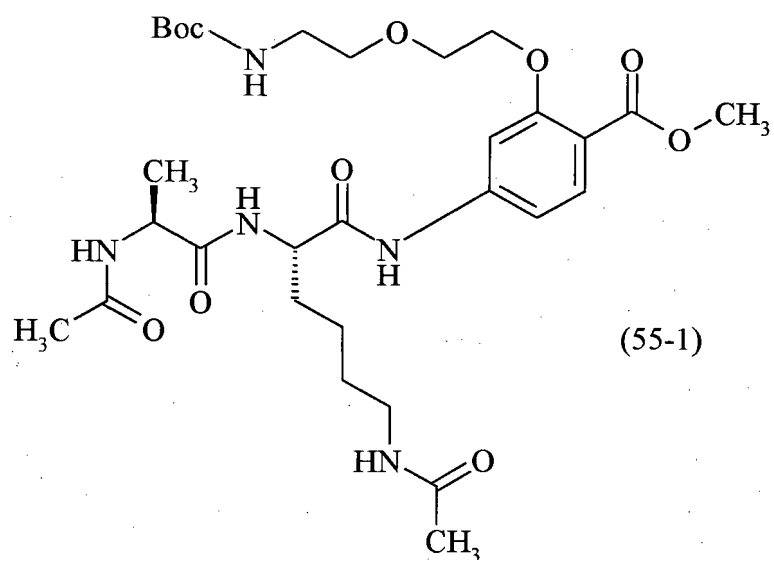




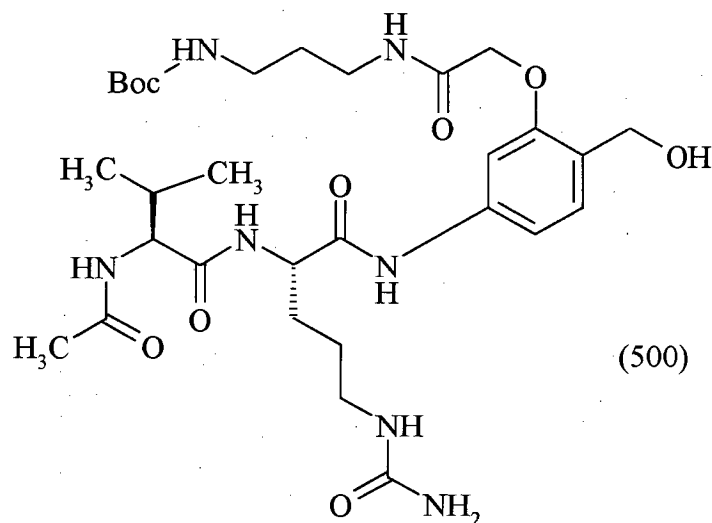




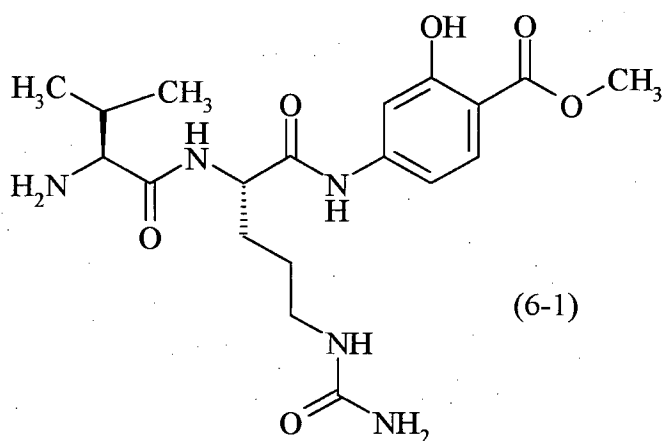
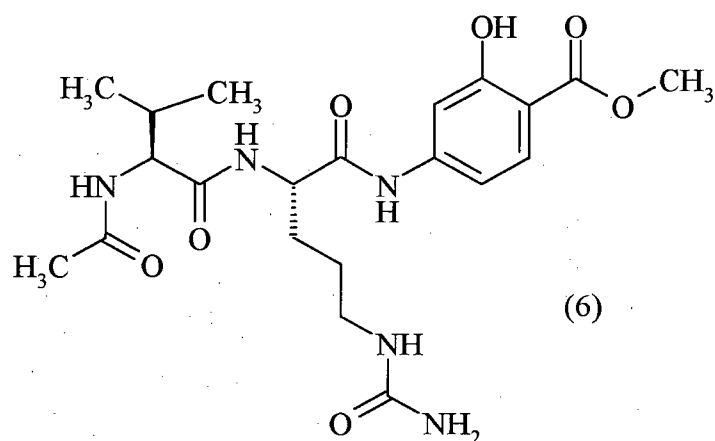


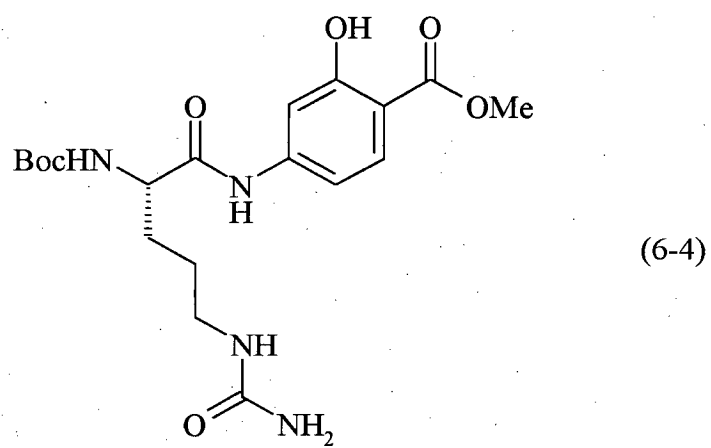
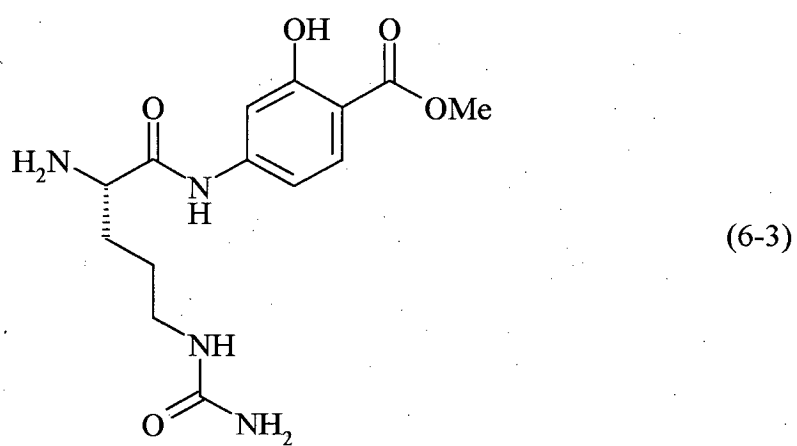
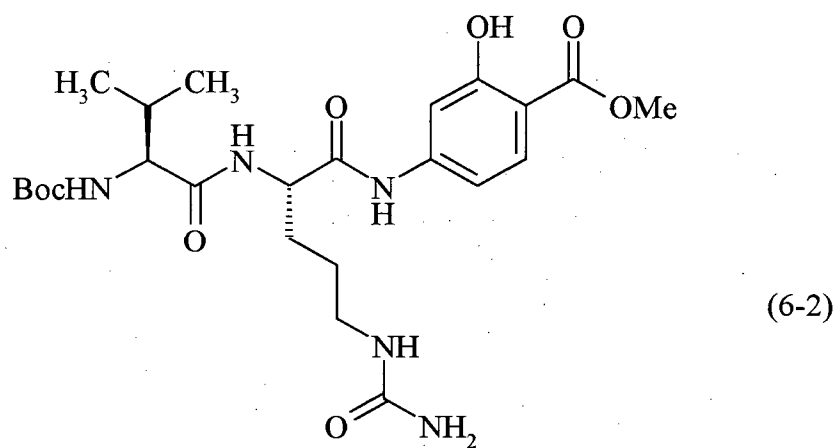


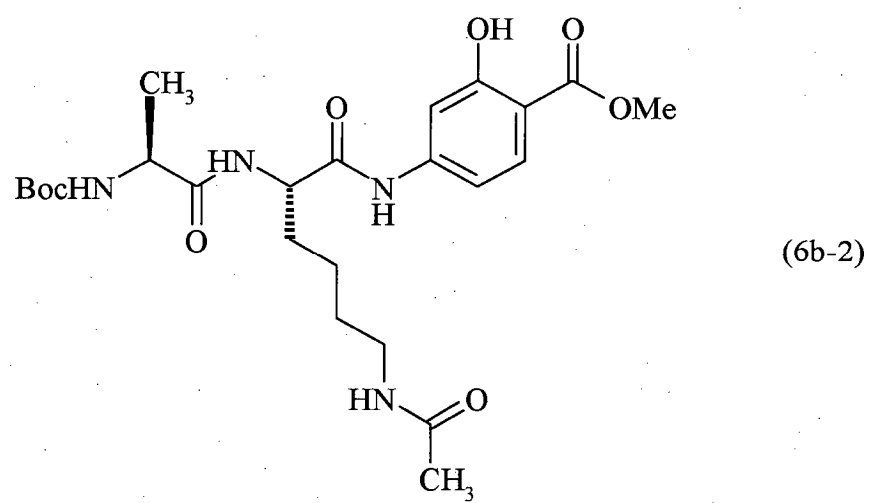
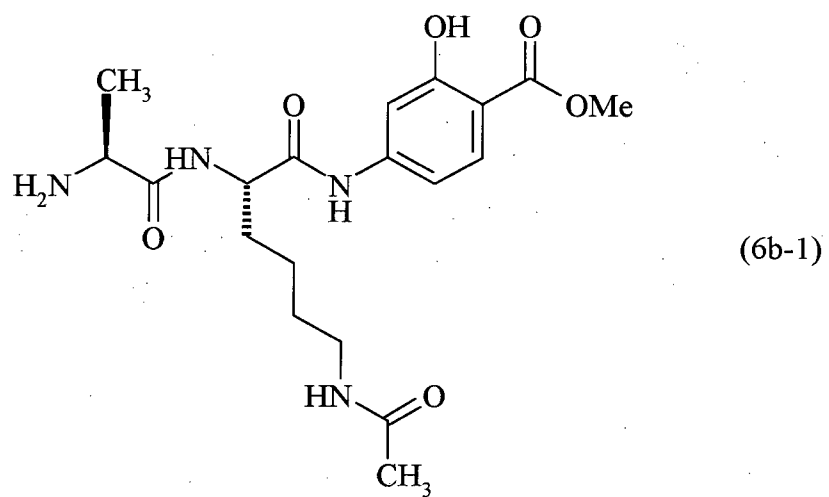
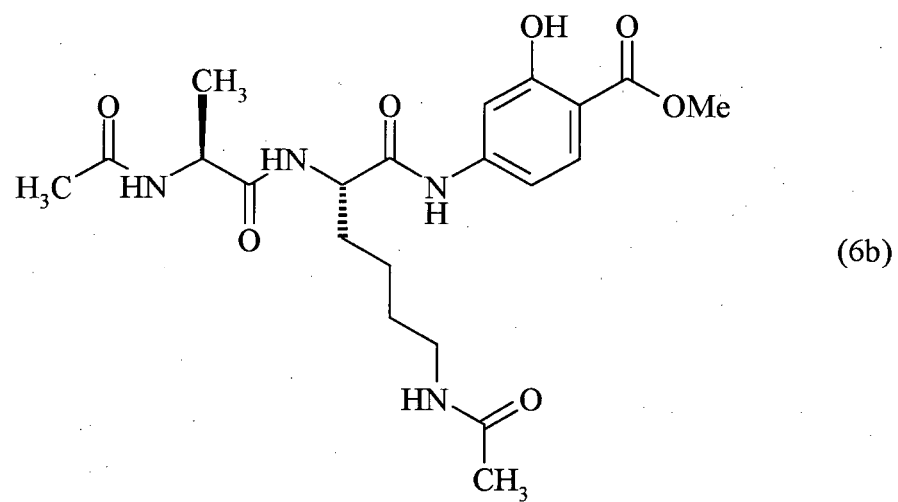
En particular, el compuesto de fórmula (V0) es el compuesto de fórmula (500).

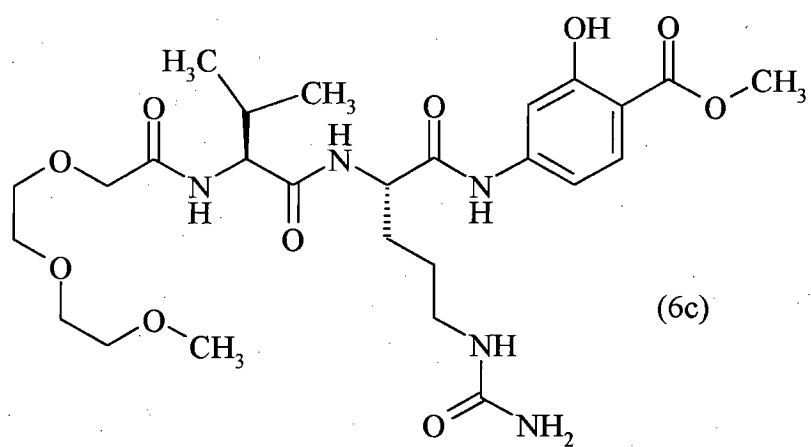
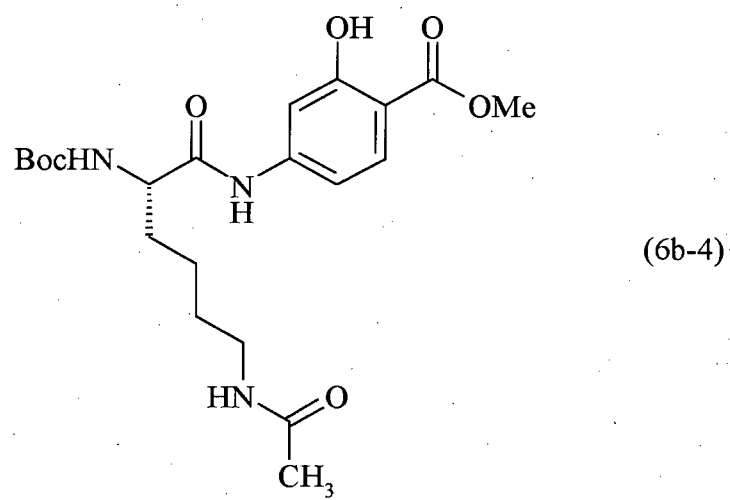
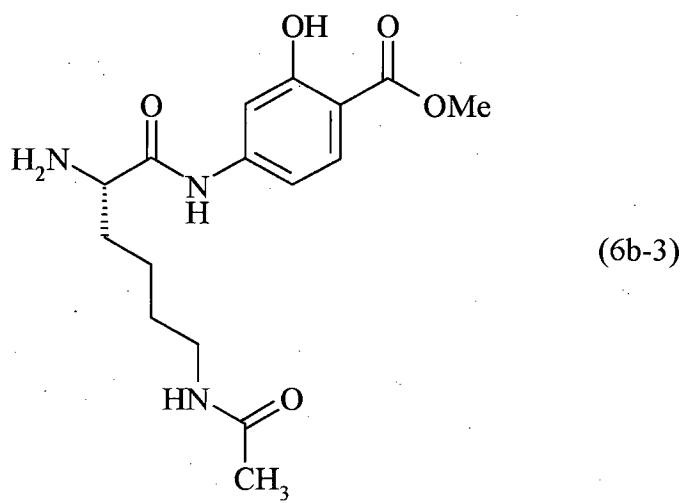


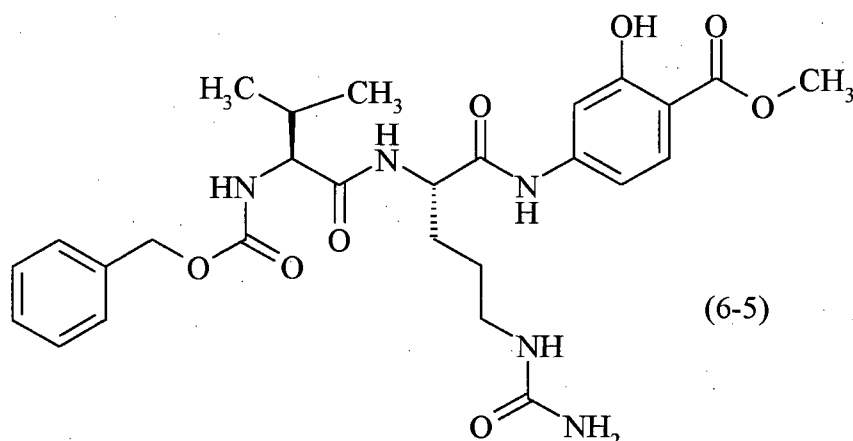
5 En particular, el compuesto de fórmula (VI) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (6), el compuesto de fórmula (6-1), el compuesto de fórmula (6-2), el compuesto de fórmula (6-3), el compuesto de fórmula (6-4), el compuesto de fórmula (6b), el compuesto de fórmula (6b-1), el compuesto de fórmula (6b-2), el compuesto de fórmula (6b-3), el compuesto de fórmula (6b-4), el compuesto de fórmula (6c) y el compuesto de fórmula (6-5).











Otro sujeto de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (IIc), el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV), el compuesto de fórmula (IV-IIa), el compuesto de fórmula (V), el compuesto de fórmula (Va), el compuesto de fórmula (VI), el compuesto de fórmula (III0-IIa), el compuesto de fórmula (III0), el compuesto de fórmula (IV0), el compuesto de fórmula (IV0a), el compuesto de fórmula (V0) y el compuesto de fórmula (11 I0-I-IVa); con estos compuestos como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

Otro sujeto de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (10), el compuesto de fórmula (11), el compuesto de fórmula (12), el compuesto de fórmula (12-101), el compuesto de fórmula (13), el compuesto de fórmula (14), el compuesto de fórmula (15), el compuesto de fórmula (15-102), el compuesto de fórmula (16), el compuesto de fórmula (20c), el compuesto de fórmula (20), el compuesto de fórmula (21), el compuesto de fórmula (22), el compuesto de fórmula (23), el compuesto de fórmula (24), el compuesto de fórmula (25), el compuesto de fórmula (26), el compuesto de fórmula (20-CAMPTO), el compuesto de fórmula (21-CAMPTO), el compuesto de fórmula (22-CAMPTO), el compuesto de fórmula (23-CAMPTO), el compuesto de fórmula (21-TAX0-t1-1), el compuesto de fórmula (30), el compuesto de fórmula (31), el compuesto de fórmula (32), el compuesto de fórmula (33), el compuesto de fórmula (34), el compuesto de fórmula (35), el compuesto de fórmula (36), el compuesto de fórmula (300), el compuesto de fórmula (320), el compuesto de fórmula (40), el compuesto de fórmula (41), el compuesto de fórmula (42), el compuesto de fórmula (43), el compuesto de fórmula (44), el compuesto de fórmula (45), el compuesto de fórmula (46), el compuesto de fórmula (400), el compuesto de fórmula (400a), el compuesto de fórmula (50), el compuesto de fórmula (50-1), el compuesto de fórmula (51), el compuesto de fórmula (51-1), el compuesto de fórmula (52), el compuesto de fórmula (52-1), el compuesto de fórmula (53), el compuesto de fórmula (53-1), el compuesto de fórmula (54), el compuesto de fórmula (54-1), el compuesto de fórmula (54-2), el compuesto de fórmula (54-3), el compuesto de fórmula (55), el compuesto de fórmula (55-1), el compuesto de fórmula (56), el compuesto de fórmula (56-1), el compuesto de fórmula (500), el compuesto de fórmula (6), el compuesto de fórmula (6-1), el compuesto de fórmula (6-2), el compuesto de fórmula (6-3), el compuesto de fórmula (6-4), el compuesto de fórmula (6b), el compuesto de fórmula (6b-1), el compuesto de fórmula (6b-2), el compuesto de fórmula (6b-3), el compuesto de fórmula (6b-4), el compuesto de fórmula (6c) y el compuesto de fórmula (6-5); con estos compuestos como se definen en el presente documento.

Otro sujeto de la invención es el uso del compuesto de fórmula (I), con el compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas, para la preparación de una composición farmacéutica o de un fármaco.

Otro sujeto de la invención es una composición farmacéutica o un fármaco, en la que la composición farmacéutica y el fármaco comprenden el compuesto de fórmula (I), con el compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

Otro sujeto de la invención es un compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica o un fármaco, en la que la composición farmacéutica y el fármaco comprenden el compuesto de fórmula (I), con el compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección, preferentemente de cáncer.

El compuesto de fórmula (II) se pueden unir covalentemente fácilmente a un ligando LI. Sorprendentemente, los conjugados proteína-fármaco de la presente invención, que comprenden un grupo conector CG2, derivando CG2 de alcohol o-hidroxil- p-amino bencílico, y que comprenden un residuo de péptido lineal, en particular los compuestos de fórmula (I), muestran una estabilidad en plasma aumentada, y liberan el fármaco sin que el fármaco se modifique químicamente. Adicionalmente, muestran una buena solubilidad en agua y baja agregación.

Abreviaturas

	DCM	diclorometano
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
5	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
10	EEDQ	2-metoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
	ESI-EM	espectrometría de masas con ionización por electropulverización
	EtOAc	acetato de etilo
	HI	cromatografía de interacción hidrófoba
	MeCN	acetonitrilo
15	Columna NAP-25	Las columnas NAP-25 de GE Healthcare son columnas desechables preempaquetadas con Sephadex™ G-25 de Grado ADN y solo requieren la gravedad para realizar la resonancia magnética nuclear RMN
	PE	éter de petróleo
	Fr	Factor de retención en TLC
20	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
	TA	Temperatura ambiente
	SAFC	Sigma Aldrich Fine Chemicals
	SEC-HPLC	HPLC cromatografía de exclusión por tamaño
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio
25	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografía en capa fina

Materias primas

30	compuesto de fórmula (DOXO)	doxorubicina, disponibles comercialmente como la sal clorhidrato de Beijing Zhongshuo Pharmaceutical Technology Development Co. Ltd.
	daunorubicina	disponible comercialmente como la sal clorhidrato de Aldrich
35	PBS	El PBS usado en los experimentos tenía la composición KH ₂ PO ₄ : 144 mg/l, NaCl: 9.000 mg/l y Na ₂ HPO ₄ : 795 mg/l

Ejemplo 1

40	A una mezcla de ácido p-amino salicílico (15,0 g) y MeOH (113,0 ml) a 0 °C, se añadió H ₂ SO ₄ conc. (30,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 2 horas para formar una solución homogénea. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (360 ml), seguido de NaHCO ₃ sólido hasta alcanzar un pH de 7. La mezcla resultante se filtró, la torta húmeda se lavó con agua (3 veces con 80 ml cada vez) y se secó al vacío a 55 °C para dar 14,7 g del compuesto de fórmula (VII-1) como un sólido (rendimiento del 89 %).	
45	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , 20 °C) delta 3,90 (1H, s), 4,12 (2H, s a), 6,16 a 6,19 (2H, m), 7,62 a 7,65 (1H, m). ESI-EM: 168,0 (M+H)+	

Ejemplo 2

50	A una mezcla de H-Cit-OH (40,0 g, 1,0 eq.) y Na ₂ CO ₃ (50,0 g, 2,0 eq.) en agua (300 ml) y THF (150 ml), se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (60,0 g, 1,2 eq.) en THF (100 ml) gota a gota en 1 hora. La mezcla resultante se dejó agitar a TA durante la noche. Después de ello, la suspensión se lavó con PE (2 veces con 150 ml cada vez), después la mezcla se concentró hasta aproximadamente 300 ml al vacío. La mezcla se acidificó hasta un pH de 2 con KHSO ₄ acuoso 4,0M, después se extrajo con EtOAc (5 veces con 150 ml cada vez). Las fases orgánicas se	
55	combinaron y se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na ₂ SO ₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó hasta sequedad, dando 52,0 g de Boc-Cit-OH como un sólido blanco (rendimiento del 83 %).	
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , 20 °C) delta 1,38 (9H, s), 1,36 a 1,43 (2H, m), 1,47 a 1,69 (2H, m), 2,93 (2H, c, J = 6,3 Hz), 3,82 a 3,87 (1H, m), 5,36 (2H, s a), 5,92 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,44 (1H, s a).	
60	ESI-EM: 275,8 [M+H] ⁺ , 550,8 [2M+H] ⁺	

Ejemplo 3

65	Boc-Cit-OH (53,0 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 2, y EEDQ (72,0 g, 1,5 eq.) se añadieron a THF (400 ml). Después, a esta mezcla se añadió el compuesto de fórmula (VII-1) (49,0 g, 1,5 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 1. La mezcla resultante se agitó a TA durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (3 veces con 250 ml cada vez). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron	
----	---	--

con una solución acuosa 1,0M de ácido cítrico (2 veces con 150 ml cada vez) y salmuera saturada (150 ml). Después de ello, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, después se concentró hasta sequedad, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente PE: EtOAc = 4:1 a 2:1 a 1:1 (v/v) a EtOAc puro) y se aisló, dando 62,5 g del compuesto de fórmula (6-4) como un sólido amarillo (rendimiento del 76 %).

- 5 Análisis mediante TLC en gel de sílice: EtOAc como eluyente (Fr = 0,3, UV254)
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) delta 1,40 (9H, s), 1,57 a 1,83 (4H, m), 3,08 a 3,16 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,43 (1H, s), 5,26 (2H, s), 5,85 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,74 (1H, s), 10,82 (1H, s a).
 ESI-EM: 325,2 (M-tBuOCO+2H)+

10 Ejemplo 4

El compuesto de fórmula (6-4) (62,0 g, 1 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 3, se suspendió en una solución del 15 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (100 ml), la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, dando 51,6 g del compuesto de fórmula (6-3) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento del 98 %).

15 Ejemplo 5

- 20 El compuesto de fórmula (6-3) como la sal HCl (75,6 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 4, Boc-L-Val (43,0 g, 1,0 eq.) y TBTU (135,5 g, 2,0 eq.) se disolvieron en DMF (250 ml). Después se añadió DIPEA (71,2 g, 2,6 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (750 ml), se extrajo con EtOAc (5 veces con 200 ml cada vez), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa 1,0M de NaHCO₃ (3 veces con 300 ml cada vez) y después con salmuera saturada (150 ml). La fase orgánica se recogió y se concentró hasta sequedad, el producto bruto se purificó después mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente DCM: MeOH = 20: 1 a 10: 1 a 7: 1 (v/v) y se aisló, dando 62,0 g del compuesto de fórmula (6-2) como un sólido (rendimiento del 57 %).

- 25 Análisis mediante TLC en gel de sílice: DCM: MeOH = 6: 1 (v/v) como eluyente (Fr = 0,4, UV254)
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,84 (6H, dd, J1 = 17,2 Hz, J2 = 6,8 Hz, 1,39 (9H, s), 1,42 a 1,51 (2H, m), 1,55 a 1,73 (2H, m), 1,93 a 1,98 (1H, m), 2,9 a 3,08 (2H, m), 3,82 a 3,84 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,39 a 4,45 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,01 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (1H, dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,0 Hz, 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,34 (1H, s), 10,62 (1H, s a).
 ESI-EM: 524,3 (M+H)+, 424,3 (M-tBuOCO+2H)+

35 Ejemplo 6

El compuesto de fórmula (6-2) (62,0 g, 1 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 5, se suspendió en una solución del 15 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (200 ml), la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, dando 52,4 g del compuesto de fórmula (6-1) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento del 97 %).

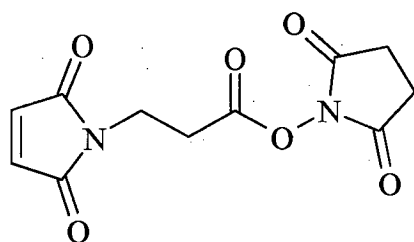
40 Ejemplo 7

El compuesto de fórmula (6-1) como la sal HCl (52,4 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 6, anhídrido acético (60,0 g, 5,0 equiv.), piridina (100,0 g, 11,0 eq.) y metanol (150 ml) se mezclaron y se agitaron a TA durante 7 días. La suspensión se filtró y la torta húmeda resultante se lavó con MeOH (4 veces con 200 ml cada vez), después se secó al vacío, dando 32,9 g del compuesto de fórmula (6) como un sólido blanco (rendimiento del 62 %).

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J1 = 12,4 Hz, J2 = 6,8 Hz, 1,35 a 1,50 (2H, m), 1,56 a 1,74 (2H, m), 1,87 (3H, s), 1,94 a 2,00 (1H, m), 2,93 a 3,06 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,34 a 4,39 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,00 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 1,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,24 (1H, s), 10,62 (1H, s).
 ESI-EM: 466,3 [M+H]+, 931,3 [2M+H]+

50 Ejemplo 8

55 El compuesto de fórmula (MA) (5,5 g, 1,0 eq.) y beta-alanina (5,0 g, 1,0 eq.) en DMF (30,0 ml), se agitaron en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. El compuesto de fórmula (HOSu) (8,0 g, 1,3 eq.) y DCC (24,0 g, 2,0 eq.) se añadieron. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró después, la torta húmeda resultante se lavó con DMF (40,0 ml), las fases orgánicas se combinaron y después se diluyeron con agua (120 ml) y se extrajeron con DCM (3 veces con 50 ml cada vez). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml), después con 5 % (p/p) de una solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y a continuación con salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, después se concentró hasta que comenzó a precipitar un sólido. Después se añadió PE (20 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min. A continuación se filtró la muestra, la torta húmeda se lavó con PE (20 ml) y después se secó al vacío a 40 °C durante la noche, dando 65 4,0 g del compuesto de fórmula (CG1MR-IV-1) como un sólido blanco (rendimiento del 27 %).

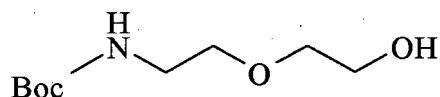


(CG1MR-IV-1)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 20 $^\circ\text{C}$) delta 2,84 (4H, s), 3,04 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,95 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,75 (2H, s).
ESI-EM: 267,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 289,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

5 Ejemplo 9

A una mezcla del compuesto de fórmula (HSGH-II-1) (10,0 g, 1,0 equiv.), MeOH (50 ml) y Et₃N (10,7 g, 1,1 equiv.), se añadió una solución de Boc₂O en MeOH (22,8 g, 1,1 equiv. Boc₂O en 50 ml de MeOH) gota a gota. Después, la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 horas y a continuación se secó al vacío, dando 20,0 g del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-II-1) como un aceite ligeramente amarillo (rendimiento cuantitativo).



(Boc-HSGH-II-1)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 20 $^\circ\text{C}$) delta 1,44 (9H, s), 2,73 (1H, s a), 3,32 (2H, c, $J = 5,2$ Hz), 3,54 a 3,58 (4H, m), 3,72 a 3,74 (2H, m), 5,15 (1H, s a).

15 Ejemplo 10

A una mezcla del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-II-1) (6,17 g, 1 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 9, se añadió piridina (2,86 g, 1,2 eq) y DCM (30 ml) a 0 $^\circ\text{C}$, DMAP (0,366 g, 0,1 eq). Se añadió una mezcla de cloruro de tosilo (6,31 g, 1,1 eq) y DCM (45 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 días. Después, la mezcla resultante se vertió sobre DCM (100 ml), la mezcla resultante se lavó con agua (1 vez con 100 ml), después se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución resultante se concentró adicionalmente y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = 6: 1 a PE: EtOAc = 1: 1 (v/v)), dando 8,1 g del compuesto de fórmula (SGM-II-1) como un sólido incoloro (rendimiento del 75 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 20 $^\circ\text{C}$) delta 0,86 (6H, dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1,35 a 1,50 (2H, m), 1,56 a 1,74 (2H, m), 1,87 (3H, s), 1,94 a 2,00 (1H, m), 2,93 a 3,06 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,20 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,34 a 4,39 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,00 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 10,24 (1H, s), 10,62 (1H, s).

Ejemplo 11

Una mezcla del compuesto de fórmula (6) (3,00 g, 1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 7, el compuesto de fórmula (SGM-II-1) (4,65 g, 2 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 10, K_2CO_3 (1,82 g, 2 eq.) y DMF anhidro (30 ml) se calentó hasta 50 $^\circ\text{C}$ y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 7 días. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío. Al residuo se añadió metanol (30 ml), la mezcla resultante se agitó durante 10 min y después se filtró. La torta húmeda se lavó con metanol (3 veces con 10 ml cada vez). Las fases orgánicas se combinaron y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 7: 1 (v/v)), dando 3,40 g del compuesto de fórmula (50-1) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 81 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 20 $^\circ\text{C}$) delta 0,86 (6H, dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1,38 a 1,51 (2H, m), 1,56 a 1,80 (2H, m), 1,89 (3H, s), 1,92 a 2,01 (1H, m), 2,92 a 3,05 (2H, m), 3,07 a 3,12 (2H, m), 3,50 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,75 a 3,77 (5H, m), 4,08 a 4,10 (2H, m), 4,20 (1H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 4,34 a 4,40 (1H, m), 5,42 (2H, s), 5,99 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 6,74 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,20 (1H, s).

ESI-EM: 653,4 $(\text{M}+\text{H})^+$, 675,5 $(\text{M}+\text{Na})^+$, 553,5 $(\text{M}-\text{tBuOCO}+2\text{H})^+$

Ejemplo 12

Una mezcla del compuesto de fórmula (50-1) (500 mg), preparado de acuerdo con el ejemplo 11, y una solución del 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a TA durante 15 horas. El disolvente se eliminó al vacío, dando 431 mg del compuesto de fórmula (50) como la sal HCl, siendo un sólido ligeramente amarillo (rendimiento cuantitativo).

ESI-EM: 553,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1105,2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 13

A una mezcla del compuesto de fórmula (50) como la sal HCl (1,10 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 12, y THF anhidro (20 ml) a -30 °C se añadió una solución de DIBAL-H en hexanos (1 M, 11,9 ml, 6,0 equiv.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. A continuación, se añadió metanol (2,0 ml). Después, a la mezcla se añadió una solución acuosa de tartrato de sodio potasio (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad para generar un residuo blanco que se lavó con metanol (5 veces con 10 ml cada vez). Las fases combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH: Et3N = 65: 33: 2 (v/v)), dando 0,65 g del compuesto de fórmula (40) como un sólido blanco (rendimiento del 72 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 60 °C) delta 0,86 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,37 a 1,53 (2H, m), 1,63 a 1,79 (2H, m), 1,92 (3H, s), 1,99 a 2,07 (1H, m), 2,70 (2H, s a), 2,99 a 3,02 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,34 a 4,41 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,90 (1H, s a), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 4,4 Hz), 9,69 (1H, s).

ESI-EM: 525,6 (M+H)+

Ejemplo 14

A una mezcla del compuesto de fórmula (40) (500,2 mg, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 13, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV-1) (281,0 mg, 1,1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 8, y DMF (9,5 ml) a TA, se añadió DIPEA (140,3 mg, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 17 horas. Después, el DMF se retiró al vacío, dando un residuo ligeramente amarillo. Después, el residuo se mezcló con acetona (10 ml) y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se filtró, la torta húmeda se lavó con acetona (2 veces con 5 ml cada vez), después se secó al vacío, dando 515,0 mg del compuesto de fórmula (30) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 80 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J1 = 11,2 Hz, J2 = 6,8 Hz, 1,321,48 (2H, m), 1,55 a 1,76 (2H, m), 1,89 (3H, s), 1,94 a 2,02 (1H, m), 2,33 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,93 a 3,04 (2H, m), 3,16 a 3,20 (2H, c, J = 5,6 Hz), 3,46 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,60 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,73 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,18 (1H, dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 6,8 Hz, 4,34 a 4,39 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,88 (1H, s a), 5,42 (2H, s), 6,00 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,00 (2H, s), 7,16 (1H, dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,0 Hz, 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,88 (1H, s).

Ejemplo 15

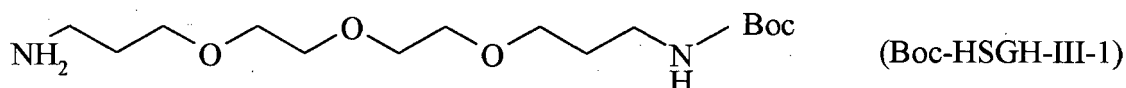
Una mezcla del compuesto de fórmula (30) (400 mg, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 14, se añadió DIPEA (231,0 mg, 3,0 eq.), tamices moleculares de 4 angstrom (800 mg) y DMF seco (8,0 ml) se agitó durante 5 min. Después, se añadió el compuesto de fórmula (II-1) (361,2 mg, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA. Después se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (342,8 mg, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Después se añadió MeCN (40,0 ml). Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN y DMF (5 : 1, (v/v). 2 veces con 5 ml cada vez). Los filtrados se combinaron y se secaron al vacío a 45 °C para obtener un residuo de color rojo oscuro. El residuo se lavó con MeCN (2 veces con 10 ml cada vez), después se disolvió el residuo en una mezcla de acetona y agua (20: 1 (v/v)) y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 5: 1, (v/v), R_f = 0,15). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (20: 1, (v/v), 6 veces con 20 ml cada vez), las soluciones de extracción combinadas se secaron al vacío, dando un producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en bruto se mezcló con acetonitrilo (5,0 ml), la mezcla se agitó a TA durante 5 horas y después se filtró. La torta prensada se mezcló con acetonitrilo (5,0 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. A continuación se filtró la mezcla. La torta prensada secó al vacío a TA, dando 48,0 mg del compuesto de fórmula (20) como un sólido rojo (rendimiento del 7 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,85 (6H, dd, J1 = 11,2 Hz, J2 = 6,8 Hz, 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,34 a 1,47 (3H, m), 1,57 a 1,72 (2H, m), 1,82 a 1,90 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,93 a 1,98 (1H, m), 2,08 a 2,22 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,91 a 3,01 (4H, m), 3,11 a 3,16 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,45 a 3,46 (1H, m), 3,54 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 a 3,74 (3H, m), 3,98 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 4,0 Hz), 4,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,32 a 4,38 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,85 a 4,89 (2H, m), 4,94 (1H, s a), 5,22 (1H, s a), 5,40 (2H, s), 5,46 (1H, s a), 5,98 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,95 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, s), 7,64 (1H, s a), 7,89 a 7,91 (3H, m), 7,99 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,92 (1H, s), 13,26 (1H, s), 14,02 (1H, s).

ESI-EM: 1245,5 (M+H)+

Ejemplo 16

A una mezcla del compuesto de fórmula (HSGH-MM) (110,16 g, 5 eq) y dioxano (400 ml) a 0 °C, se añadió una mezcla de Boc₂O (22,10 g, 1 eq.) en dioxano (200 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó después hasta la TA y a continuación se agitó durante 20 horas. A continuación se eliminó el disolvente al vacío. El residuo resultante se añadió al agua (300 ml), la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 veces con 300 ml cada vez). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: EtOAc = 1: 1 (v/v), después con DCM : MeOH: Et3N = 89: 9: 2 (v/v)), dando 17,7 g del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-III-1) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 55 %).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 : 20 °C) δ 1,44 (9H, s), 1,64 (2H, s), 1,72-1,78 (4H, m), 2,81 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,23 (2H, c, $J = 6,0$ Hz), 3,55-3,62 (8H, m), 3,64-3,66 (4H, m), 5,14 (1H, s a).

5 Ejemplo 17

A una mezcla del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-III-1) (5,00 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 18, K_2CO_3 (4,30 g, 2,0 eq) y DCM (40 ml) a 0 °C, se añadió una mezcla del compuesto de fórmula (HSGHReac-1) (2,17 g, 1,2 eq.) en THF (20 ml) gota a gota en 1 hora. La mezcla resultante se calentó hasta la TA y se agitó durante 20 horas.

Después se filtró el sólido, la torta se lavó con DCM (2 veces con 5 ml cada vez). Los filtrados se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente EtOAc : PE = 3 : 1, dando 5,6 g del compuesto de fórmula (SGM-IIM) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 90 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 : 20 °C) δ 1,44 (9H, s), 1,64 (2H, s), 1,73-1,86 (4H, m), 3,23 (2H, c, $J = 6,0$ Hz), 3,44 (2H, c, $J = 6,0$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,58-3,66 (10H, m), 4,04 (2H, s), 4,98 (1H, s a), 7,31 (1H, s a).

Ejemplo 18

El compuesto de fórmula (6) (5,80 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 7, K_2CO_3 (5,18 g, 2,0 eq.), el compuesto de fórmula (SGM-III-1) (9,95 g, 2,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 17, y DMF (45 ml) se mezclaron. La mezcla resultante se calentó después hasta 50 °C y se agitó durante 7 días en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se evaporó hasta sequedad al vacío. Se añadió metanol (40 ml) al residuo, la mezcla resultante se agitó durante 10 min y después se filtró. La torta húmeda se lavó con metanol (3 veces con 10 ml cada vez). Los filtrados orgánicos se recogieron y se combinaron, y después se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 7: 1 (v/v)), dando 7,20 g del compuesto de fórmula (51-1) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 70 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 20 °C) δ 0,86 (6H, dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1,32 a 1,49 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,55 a 1,78 (6H, m), 1,89 (3H, s), 1,94 a 1,99 (1H, m), 2,93 a 3,07 (4H, m), 3,26 (2H, c, $J = 6,8$ Hz), 3,37 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,43 a 3,52 (10H, m), 3,81 (3H, s), 4,20 (1H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 4,35 a 4,41 (1H, m), 4,53 (2H, s), 5,44 (2H, s), 6,03 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 6,74 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 7,41 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,06 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 10,32 (1H, s). ESI-EM: 726,6 (M-tBuOCO+2H)+, 826,3 (M+H)+, 848,5 (M+Na)+

Ejemplo 19

El compuesto de fórmula (51-1) (1,00 g, preparado de acuerdo con el ejemplo 18, y una solución del 15 % (v/v) de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) se mezclaron. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío, dando 0,99 g del compuesto de fórmula (51) como la sal HCl, siendo un sólido ligeramente amarillo (rendimiento cuantitativo). ESI-EM: 726,6 (M+H)+

Ejemplo 20

Una mezcla del compuesto de fórmula (51) como la sal HCl (6,08 g, 1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 19, agua (100 ml), CaCl_2 (1,86 g, 2,0 eq.), y NaBH_4 (1,27 g, 4,0 eq) se agitó a TA. Además, se añadió NaBH_4 en porciones (1,27 g, 4,0 eq. tras un total de 15 horas de agitación; 1,27 g, 4,0 eq. tras un total de 20 horas de agitación; 1,27 g, 4,0 eq. tras un total de 24 horas de agitación). Tras un total de 36 horas de agitación, a la mezcla se añadió MeOH (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la torta húmeda se lavó con MeOH (3 veces con 10 ml cada vez). Se recogió la fase líquida, se combinó y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH: Et3N = 65: 33: 2 (v/v)), dando 2,70 g del compuesto de fórmula (41) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 48 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 20 °C) δ 0,86 (6H, dd, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1,31 a 1,49 (2H, m), 1,55 a 1,82 (6H, m), 1,90 (3H, s), 1,93 a 2,02 (1H, m), 2,82 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,98 a 3,05 (2H, m), 3,15 a 3,20 (2H, c, $J = 6,8$ Hz), 3,34 a 3,51 (12H, m), 4,16 a 4,20 (1H, m), 4,34 a 4,41 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,50 (2H, s), 5,47 (2H, s), 6,13 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,25 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,10 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,01 (1H, s).

ESI-EM: 698,7 (M+H)+

Ejemplo 21

El compuesto de fórmula (41) (2,78 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 20, el compuesto de fórmula (CG1MR- IV-1) (1,18 g, 1,1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 8, y DMF (30 ml) se mezclaron a TA. Después se añadió DIPEA (0,58 g, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. El DMF se retiró al vacío,

dando un residuo ligeramente amarillo. Después, el residuo se mezcló con acetona (30 ml) y la mezclas agitó a TA durante 5 horas. Después se filtró la mezcla, la torta húmeda se lavó con acetona (2 veces con 15 ml cada vez) y después se secó al vacío, dando 2,55 g del compuesto de fórmula (31) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 75 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,32 a 1,48 (2H, m), 1,55 a 1,73 (2H, m), 1,89 (3H, s), 1,93 a 2,01 (1H, m), 2,31 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 a 3,11 (4H, m), 3,17 (2H, c, J = 6,4 Hz), 3,36 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,44 a 3,60 (8H, m), 3,60 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,19 (1H, dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 6,8 Hz), 4,35 a 4,40 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,51 (2H, s), 5,08 (1H, s a), 5,42 (2H, s), 6,00 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,00 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,89 a 7,91 (1H, m), 8,04 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,92 (1H, s).
- 10 ESI-EM: 831,6 (M-OH)+, 849,4 (M+H)+

Ejemplo 22

- 15 Una mezcla del compuesto de fórmula (31) (500,4 mg, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 21, se añadió DIPEA (305,7 mg, 4,0 eq.), tamices moleculares de 4 angstrom (500,5 mg) y DMF seco (10,0 ml) se agitó durante 5 min. Después, se añadió el compuesto de fórmula (II-1) (271,1 mg, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a TA. Se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (342,8 mg, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 3,5 horas. Después se añadió MeCN (50,0 ml). Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN con DMF (5 : 1 (v/v), 3 veces con 10 ml cada vez). Los filtrados se combinaron y se secaron al vacío a 45 °C, dando un residuo de color rojo oscuro. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM con MeOH (7: 1 (v/v)) y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 7: 1 (v/v), F_r = 0,15). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (20: 1 (v/v), 5 veces con 50 ml cada vez), los extractos combinados se secaron al vacío, dando el producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en bruto se mezcló con acetonitrilo (30 ml), la mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se filtró. La torta se mezcló con acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. A continuación se filtró la mezcla. La torta se secó al vacío a TA, dando 100,3 mg del compuesto de fórmula (21) como un sólido rojo (rendimiento del 12 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) delta 0,85 (6H, dd, J₁ = 11,8 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,34 a 1,68 (9H, m), 1,82 a 1,90 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,93 a 2,00 (1H, m), 2,13 a 2,24 (2H, m), 2,30 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,91 a 3,04 (6H, m), 3,10 a 3,15 (2H, m), 3,29 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,37 a 3,49 (11H, m), 3,59 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 a 3,76 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,13 a 4,19 (2H, m), 4,33 a 4,41 (3H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,95 (1H, s a), 5,02 (2H, s), 5,23 (1H, s a), 5,41 (2H, s), 5,46 (1H, s a), 5,99 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,00 (2H, s), 7,21 a 7,25 (3H, m), 7,66 (1H, t, J = 4,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,97 (1H, s), 13,28 (1H, s), 14,04 (1H, s).
- 25 ESI-EM: 1417,8 (M+H)+
- 35

Ejemplo 23

- A una mezcla del compuesto de fórmula (HSGH-III-2) (84,9 g, 5,0 eq.) y CHCl₃ (500 ml) se añadió una mezcla de Boc₂O (50,0 g, 1,0 eq.) en CHCl₃ (200 ml) gota a gota en 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 horas a TA. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó con DCM (50 ml). El filtrado se combinó y se evaporó hasta sequedad, dando un aceite incoloro. El aceite se disolvió después en DCM (200 ml), se lavó con agua (300 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después, la fase orgánica resultante se evaporó hasta sequedad y el producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente DCM : MeOH = 20: 1 a 5: 1 (v/v)), dando 13,0 g del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-III-2) (rendimiento del 33 %).
- 40



- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) delta 1,32 (9H, s), 1,46-1,53 (4H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,06 a 3,09 (2H, m), 5,22 (1H, s a).

Ejemplo 24

- 50 A una mezcla del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-III-2) (11,3 g), preparado de acuerdo con el ejemplo 23, K₂CO₃ (18,0 g) y DCM (200 ml) a 0 °C se añadió una mezcla del compuesto de fórmula (HSGHReac-1) con DCM (50 ml) gota a gota en 40 min. La mezcla resultante se calentó después hasta TA y se agitó durante 2 horas. Después se añadió una solución de ácido cítrico acuoso (% en peso, basado en el peso de la solución, 180 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó después por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente PE: EtOAc = 2: 1 a 1: 1 a 1: 2 (v/v)), dando 13,9 g del compuesto de fórmula (SGM-III-2) como un sólido blanco (rendimiento del 89 %).
- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) delta 1,46 (9H, s), 1,68 a 1,71 (2H, m), 3,20 (2H, c, J = 6,2 Hz), 3,39 (2H, c, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, s), 4,87 (1H, s a), 7,17 (1H, s a).
- 60

Ejemplo 25

Una mezcla del compuesto de fórmula (6) (5,51 g, 1,0 equiv.), preparada de acuerdo con el ejemplo 7, el compuesto de fórmula (SGM-III-2) (6,02 g, 2,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 24, K₂CO₃ (3,31 g, 2,0 equiv.), 2 eq.) y DMF anhidro (30 ml) se calentó hasta 50 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 7 días. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío. Se añadió MeOH (40 ml) al residuo, la mezcla resultante se agitó durante 10 min y después se filtró. La torta húmeda se lavó con metanol (3 veces con 10 ml cada vez). El filtrado se recogió, se combinó y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH = 7: 1 (v/v)), dando 3,8 g del compuesto de fórmula (52-1) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 46 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) delta 0,88 (6H, dd, J₁ = 9,6 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,32 a 1,50 (2H, m), 1,521,82 (4H, m), 1,90 (3H, s), 1,92 a 1,97 (1H, m), 2,91 a 3,05 (4H, m), 3,17 a 3,22 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,33 a 4,39 (1H, m), 5,42 (2H, s), 5,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,80 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 7,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 a 8,05 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 11,6 Hz), 10,14 (1H, s).

ESI-EM: 580,5 (M-tBuOCO+2H)+, 680,4 (M+H)+, 1359,0 (2M+H)+

Ejemplo 26

Una mezcla del compuesto de fórmula (52-1) (3,40 g), preparado de acuerdo con el ejemplo 25, y de una solución del 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a TA durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, dando 3,20 g del compuesto de fórmula (52) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento cuantitativo). La mezcla bruta se usó en la siguiente etapa directamente.

Ejemplo 27

Una mezcla del compuesto de fórmula (52) como la sal HCl (3,00 g, 1 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 26, agua (60 ml), CaCl₂ (1,09 g, 2,0 eq.) y NaBH₄ (0,75 g, 4,0 eq.) se agitó a TA. Se añadió más cantidad de NaBH₄ en porciones (0,75 g, 4,0 eq. tras un total de 15 horas de agitación; 0,74 g, 4,0 eq. tras un total de 19 horas de agitación; 0,74 g, 4,0 eq. tras un total de 23 horas de agitación). Tras un total de 40 horas de agitación, a la mezcla se añadió MeOH (15 ml). A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la torta húmeda se lavó con MeOH (3 veces con 10 ml cada vez). El filtrado se recogió y se combinó y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH: Et₃N = 65: 33: 2 (v/v)), dando 1,05 g del compuesto de fórmula (42) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 39 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J₁ = 11,0 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,30 a 1,46 (2H, m), 1,48 a 1,73 (4H, m), 1,89 (3H, s), 1,93 a 2,01 (1H, m), 2,56 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,91 a 3,06 (4H, m), 3,13 a 3,22 (2H, m), 4,16 a 4,20 (1H, m), 4,34 a 4,39 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,50 (2H, s), 5,45 (2H, s), 6,06 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,22 a 7,27 (3H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 a 8,19 (2H, m), 9,96 (1H, s).

ESI-EM: 534,2 (M-OH) +, 552,2 (M+H)+

Ejemplo 28

El compuesto de fórmula (42) (940,4 mg, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 27, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV-1) (501,2 mg, 1,1 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 8, y DMF (10 ml) se mezclaron. Después se añadió DIPEA (247,0 mg, 1.1 eq.) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. Después el DMF se eliminó al vacío para obtener un residuo ligeramente amarillo. Después, el residuo se mezcló con acetona (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. Después se filtró la mezcla, la torta húmeda se lavó con acetona (3 veces con 5 ml cada vez) y después se secó al vacío, dando 950,0 mg del compuesto de fórmula (32) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 79 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,34 a 1,46 (2H, m), 1:47 a 1,73 (4H, m), 1,89 (3H, s), 1,94 a 2,01 (1H, m), 2,32 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 a 3,05 (4H, m), 3,10 a 3,15 (2H, m), 3,60 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,17 a 4,20 (1H, m), 4,34 a 4,42 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,52 (2H, s), 5,08 (1H, s a), 5,42 (2H, s), 5,99 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,00 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,25 (2H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,05 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,92 (1H, s).

Ejemplo 29

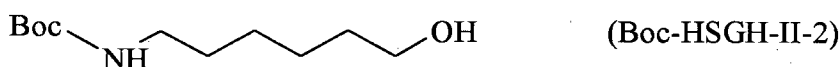
Una mezcla del compuesto de fórmula (32) (402,5 mg, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 28, tamices moleculares de 4 angstrom (800,0 mg), DMF anhidro (8,0 ml) y el compuesto de fórmula (II-1) (347,3 mg, 2,0 eq.) se agitó durante 5 min. Después se añadió DIPEA (297,7 mg, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a TA. Se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (332,2 mg, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó después durante 4 horas. Después se añadió MeCN (40,0 ml). Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN y DMF (5 : 1 (v/v), 2 veces con 5 ml cada vez). El filtrado se combinó y se secó al vacío a 45 °C para obtener un residuo de color rojo oscuro. El residuo se disolvió el residuo en una mezcla de DCM y MeOH (7: 1 (v/v)) y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 7: 1 (v/v), F_r = 0,15). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (20: 1 (v/v), 5 veces con 50 ml cada vez), las soluciones de extracción combinadas se secaron al vacío, dando el producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en bruto se mezcló con

acetonitrilo (20 ml), la mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se filtró. La torta se secó al vacío a TA, dando 74,0 mg del compuesto de fórmula (22) como un sólido rojo (rendimiento del 10 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,84 (6H, dd, J₁ = 10,8 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,30 a 1,49 (5H, m), 1,56 a 1,69 (2H, m), 1,81 a 1,88 (4H, m), 1,93 a 1,98 (1H, m), 2,13 a 2,25 (2H, m), 2,28 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,92 a 3,07 (8H, m), 3,45 (1H, s a), 3,56 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,73 (1H, s a), 3,99 (3H, s), 4,15 a 4,19 (2H, m), 4,35 a 4,38 (1H, m), 4,41 (2H, s), 4,58 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,85 H, t, J = 6,0 Hz), 4,94 (1H, s a), 5,03 (2H, s), 5,22 (1H, s a), 5,42 (2H, s), 5,47 (1H, s a), 6,02 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,97 (2H, s), 7,22 a 7,25 (3H, m), 7,65 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,88 a 7,90 (5H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,98 (1H, s), 13,27 (1H, s), 14,02 (1H, s).
ESI-EM: 1271,9 [M+H]⁺, 1294,4 [M+Na]⁺

Ejemplo 30

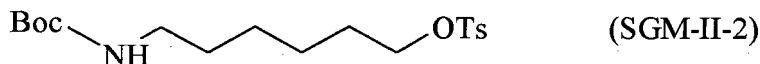
A una mezcla del compuesto de fórmula (HSGH-II-2) (21,24 g, 1,0 eq.) y Et₃N (21,03 g: 1,1 eq.) en MeOH (100 ml) a 0 °C, se añadió una solución de Boc₂O (43,83 g, 1,1 eq.) en MeOH (50 ml) gota a gota en 1 hora. La mezcla resultante se calentó después hasta la TA y se agitó durante 24 horas. La mezcla resultante se evaporó después hasta sequedad al vacío, dando 43,05 g del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-II-2) como un aceite amarillo (rendimiento cuantitativo).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) delta 1,30 to 1,43 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,48 a 1,61 (4H, m), 1,70 (1H, s a), 3,12 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,64 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,57 (1H, s a).

Ejemplo 31

A una mezcla del compuesto de fórmula (Boc-HSGH-II-2) (20,02 g), 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 30, se añadió piridina (8,02 g, 1,1 eq.) y diclorometano (50 ml) a 0 °C, una mezcla de TsCl (19,33 g, 1,1 eq.) en diclorometano (75 ml) gota a gota en 2 horas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Después, la solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se lavó con un disolvente en mezcla (PE : EtOAc = 6:1 (v/v), 4 veces con 100 ml cada vez) y se filtró. El filtrado se combinó, después se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EtOAc = 6:1 (v/v)), dando 14,20 g del compuesto de fórmula (SGM-II-2) como un sólido blanco (rendimiento del 41 %).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) delta 1,22 a 1,37 (4H, m), 1,39 a 1,47 (11H, ms), 1,62 a 1,68 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,07 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,52 (1H, s a), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,78 a 7,82 (2H, m).

Ejemplo 32

Una mezcla del compuesto de fórmula (6) (9,31 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 7, el compuesto de fórmula (SGM-II-2), preparado de acuerdo con el ejemplo 31 (14,90 g, 2,0 equiv.), K₂CO₃ (5,65 g, 2,0 eq.) y DMF anhidro (60 ml) se calentó hasta 50 °C y se agitó en atmósfera de N₂ durante 9 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. A este residuo se añadió MeOH (40 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min, después se filtró, la torta se lavó adicionalmente con MeOH (3 veces con 15 ml cada vez). El filtrado se combinó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando 6,35 g del compuesto de fórmula (53-1) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 48 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,24 a 1,33 (2H, m), 1,35 a 1,48 (15H, m), 1,56 a 1,76 (4H, m), 1,89 (3H, s), 1,92 a 2,01 (1H, m), 2,89 a 3,05 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,17 a 4,21 (1H, m), 4,34 a 4,39 (1H, m), 5,41 (2H, s), 5,99 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,77 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 7,477,48 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,17 (1H, s).

ESI-EM: 565,0 (M⁻BuOCO+2H)⁺ 664,8 (M+H)⁺, 1329,1 (2M+H)⁺

Ejemplo 33

El compuesto de fórmula (53-1) (8,10 g), preparado de acuerdo con el ejemplo 32, y una solución del 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (50 ml) se mezclaron. La mezcla se agitó a TA durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó al vacío, dando 9,00 g del compuesto de fórmula (53) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 34

A una mezcla del compuesto de fórmula (53) como la sal HCl (4,01 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 33, y THF anhidro (40 ml) a -30 °C se añadió una solución de DIBAL-H en hexanos (1 M, 51,1 ml, 8,1 equiv.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas, después se calentó

hasta TA de forma natural y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió metanol (10 ml). A continuación se añadió tartrato de sodio potasio saturado (100 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad para generar un residuo blanco que se mezcló con metanol (60 ml) y se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, la torta se lavó adicionalmente con metanol (3 veces con 30 ml cada vez). El filtrado combinado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: Metanol: Et₃N = 66 : 32 : 2 (v/v)), dando 1,81 g del compuesto de fórmula (43) como un sólido blanco (rendimiento del 53 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J₁ = 10,4 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,31 a 1,46 (8H, m), 1,55 a 1,74 (4H, m), 1,90 (3H, s), 1,94 a 2,02 (1H, m), 2,60 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,91 a 3,05 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,16 a 4,20 (1H, m), 4,34 a 4,39 (1H, m), 4,44 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,07 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,14 a 7,17 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,90 (1H, s).

ESI-EM: 519,9 (M-OH)+, 538,0 (M+H)+, 1129,5 (2M+H)+

Ejemplo 35

Una mezcla del compuesto de fórmula (43) (1,13 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 34, anhídrido maleico (207,3 mg, 1,1 eq.), y DMF (10 ml) se agitó a TA durante 20 h. A la solución resultante se añadió el compuesto de fórmula (HOSu) (225,1 mg, 1,0 eq) y EDC (en su forma de cloruro de monohidrógeno) (745,0 mg, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se evaporó hasta sequedad, después se mezcló con acetona (30 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h, después se filtró. La torta se lavó adicionalmente con acetona (3 veces con 15 ml cada vez) y después se secó al vacío, dando 1,10 g del compuesto de fórmula (33) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J₁ = 10,2 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,261,55 (8H, m), 1,591,78 (4H, m), 1,90 (3H, s), 1,93 a 2,02 (1H, m), 2,95 a 3,06 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,89 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,16 a 4,20 (1H, m), 4,34 a 4,40 (1H, m), 4,43 (2H, s), 5,42 (2H, s a), 6,05 (1H, s a), 7,00 (2H, s), 7,157,18 (1H, m), 7,24 a 7,29 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,87 (1H, s).

ESI-EM: 599,6 (M-OH)+, 639,8 (M+Na)+

Ejemplo 36

Una mezcla del compuesto de fórmula (33) (50,2 mg, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 35, tamices moleculares de 4 angstrom (100,0 mg), DMF anhidro (1,0 ml) y el compuesto de fórmula (II-1) (37,0 mg, 1,6 eq) se agitó a TA durante 5 min. Después se añadió DIPEA (46,5 mg, 4,4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3,5 horas. Se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (37,8 mg, 0,86 eq.) y la mezcla se agitó después durante 4,5 horas. Después se añadió MeCN (5,0 ml). Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN y DMF (5 : 1 (v/v), 2 veces con 1 ml cada vez). El filtrado se combinó y se secó al vacío a 45 °C para obtener un residuo oscuro. El residuo se disolvió en la mezcla de DCM y MeOH (10:1, v/v, 3 ml) y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 7:1, (v/v), Fr = 0,35). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (20:1, v/v, 6 veces con 3 ml cada vez). Las soluciones de extracción combinadas se secaron al vacío, dando el producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en bruto se mezcló con acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se filtró. La torta húmeda se lavó con acetonitrilo (2 veces con 1 ml cada vez), después se secó al vacío a 25 °C, dando 9,0 mg del compuesto de fórmula (23) como un sólido rojo (rendimiento del 9 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,84 (6H, dd, J₁ = 10,2 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,19 a 1,23 (2H, m), 1,35 a 1,50 (7H, m), 1,56 a 1,68 (4H, m), 1,81 a 1,86 (1H, m); 1,88 (3H, s), 1,91 a 2,01 (1H, m), 2,11 a 2,23 (2H, m), 2,91 a 3,01 (4H, m), 3,32 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,45 a 3,47 (1H, m), 3,69 a 3,74 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,15 a 4,19 (2H, m), 4,32 a 4,37 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,66 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,82 a 4,93 (4H, m), 5,23 (1H, s a), 5,39 (2H, s), 5,46 (1H, s a), 5,96 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (2H, s), 7,10 a 7,18 (2H, m), 7,31 (1H, s a), 7,62 a 7,65 (1H, m), 7,89 a 7,90 (3H, m), 8,09 (1H, d, J = 7,4 Hz), 9,88 (1H, s), 13,26 (1H, s), 14,02 (1H, s).

ESI-EM: 1185,8 [M+H]+, 1208,4 [M+Na]+

Ejemplo 37

Una mezcla de Z-L-Val (1,47 g, 0,95 eq.), DMF anhidro (15 ml), TBTU (2,97 g, 1,5 eq) y DIPEA (2,00 g, 2,5 eq) se agitó a TA durante 15 min. A la mezcla resultante se añadió el compuesto de fórmula (6-3) como la sal HCl (2,23 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 4. La mezcla se agitó adicionalmente a TA durante 14 horas, después se evaporó hasta sequedad a 45 °C. A continuación se añadió agua (150 ml), la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 veces con 200 ml cada vez). La fase orgánica combinada se lavó con 250 ml de salmuera saturada, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución resultante se concentró y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EA = 1:2 a DCM : MeOH = 10:1 (v/v)), dando 2,92 g del compuesto de fórmula (6-5) como un sólido blanco (rendimiento del 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,87 (6H, dd, J₁ = 17,6 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,36 a 1,50 (2H, m), 1,58 a 1,74 (2H, m), 1,94 a 2,02 (1H, m), 2,91 a 3,08 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,90 a 3,96 (1H, m), 4,37 a 4,43 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,43 (2H, s), 5,99 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 7,30 a 7,37 (6H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,32 (1H, s), 10,62 (1H, s).

ESI-EM: 557,6 (M+H)+, 579,9 (M+Na)+, 1114,8 (2M+H)+, 1136,5 (2M+Na)+

Ejemplo 38

Una mezcla del compuesto de fórmula (6-5) (20,00 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 37, K₂CO₃ (9,91 g, 2,0 eq) y DMF anhidro (80 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 0,5 horas. El compuesto

5 de fórmula (SGM-II-1) (25,79 g, 2,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 10, se añadió a la mezcla de reacción en 4 porciones en 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 días, después se evaporó hasta sequedad a 45 °C. El residuo se lavó con MeOH (4 veces con 20 ml cada vez). El filtrado se combinó, después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20: 1, v/v), dando 22,17 g del compuesto de fórmula (54-1) como un sólido blanco (rendimiento del 83 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,87 (6H, dd, J₁ = 17,6 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,36 a 1,49 (11H, m), 1,59 a 1,73 (2H, m), 1,96 a 2,03 (1H, m), 2,92 a 3,14 (4H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,74 a 3,76 (5H, m), 3,93 a 3,97 (1H, m), 4,08 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,39 a 4,44 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,42 (2H, s), 5,98 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,73 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,56 Hz, 7,30 a 7,36 (6H, m), 7,48 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,28 (1H, s).

15 ESI-EM: 745,0 (M+H)⁺, 1488,8 (2M+H)⁺, 645,3 (M-^tBuOCO+2H)⁺

Ejemplo 39

Una mezcla del compuesto de fórmula (54-1) (4,80 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 38, metanol (200 ml) y Pd/C (5 %, 0,24 g) se desgasificó durante tres veces, después se agitó en atmósfera de H₂ (6 bares) a 30 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se filtró, el filtrado se concentró hasta sequedad al vacío, dando 3,96 g del compuesto de fórmula (54-2) como un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,81 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,36 a 1,49 (11H, m), 1,58 a 1,78 (2H, m), 1,91 a 1,99 (1H, m), 2,92 a 3,12 (5H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,75 a 3,77 (5H, m), 4,09 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,47 (1H, s), 5,45 (2H, s), 6,07 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,72 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 7,51 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,42 (1H, s).

25 ESI-EM: 611,8 (M+H)⁺, 1221,4 (2M+Na)⁺, 512,0 (M-BuOCO+2H)⁺

Ejemplo 40

30 Una mezcla de N, N-dimetilglicina (0,48 g, 1,0 eq.), DMF (15 ml) y TBTU (3,01 g, 2,0 eq) se enfrió hasta 0 °C. La mezcla resultante se agitó después durante 15 min, seguido del compuesto de fórmula (54-2) (2,86 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 39. Después, la mezcla se calentó hasta la TA de forma natural y se agitó adicionalmente durante 18 horas. A continuación, la mezcla resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 7:1, v/v), dando 2,78 g del compuesto de fórmula (54-3) como un sólido blanco (rendimiento del 85 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,36 a 1,49 (11H, m), 1,56 a 1,75 (sH, m), 1,98 a 2,06 (1H, m), 2,33 (6H, s), 2,92 a 3,04 (2H, m), 3,06 a 3,11 (4H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,74 a 3,77 (5H, m), 4,09 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,30 a 4,34 (1H, m), 4,36 a 4,41 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,01 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,73 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 7,28 a 7,32 (1H, m), 7,35 a 7,39 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 a 7,87 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,30 (1H, s).

40 ESI-EM: 696,2 (M+H)⁺, 1391,1 (2M+H)⁺, 596,3 (M-^tBuOCO+2H)⁺

Ejemplo 41

45 Una mezcla del compuesto de fórmula (54-3), preparado de acuerdo con el ejemplo 40, y una solución del 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a TA durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío, dando 5,60 g del compuesto de fórmula (54) como la sal di-HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

50 ESI-EM: 596,4 [M+H]⁺, 1191,3 [2M+H]⁺

Ejemplo 42

55 A una mezcla del compuesto de fórmula (54) como la sal di-HCl (1,00 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 41 y THF anhidro (15 ml) a 0 °C se añadió una solución de DIBAL-H en hexanos (1 M, 10 ml, 6,7 equiv.). La mezcla resultante estaba adicionalmente a 0 °C durante 1,5 horas. A continuación se añadió metanol (10 ml) gota a gota. Después se añadió una solución de tartrato de sodio potasio acuosa saturada (30 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se lavó con MeOH (3 veces con 10 ml cada vez). El filtrado combinado se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH: Et₃N = 65 : 33 : 2 (v/v)), dando 0,43 g del compuesto de fórmula (44) como un sólido blanco (rendimiento del 51 %).

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 60 °C) delta 0,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,32 a 1,50 (2H, m), 1,55 a 1,74 (2H, m), 1,97 a 2,06 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,73 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,91 (2H, s a), 2,93 a 3,06 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,75 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,05 a 4,07 (2H, m), 4,29 a 4,33 (1H, m), 4,35 a 4,40 (1H, m), 4,45 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,02 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 7,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 9,97 (1H, s).

65

ESI-EM: 550,3((M-OH)+, 568,2 (M+H)+, 1134,7 (2M+H)+

Ejemplo 43

- 5 A una mezcla del compuesto de fórmula (44) (1,10 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 42, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV-1) (0,57 g, 1,1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 8, y DMF (4,0 ml) a TA, se añadió DIPEA (0,28 g, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas. Después, el DMF se eliminó al vacío, dando un residuo ligeramente amarillo que después se mezcló con acetona (20 ml) y se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se filtró, la torta se lavó con acetona (2 veces con 5 ml cada vez), después se secó al vacío, dando 1,11 g del
- 10 compuesto de fórmula (34) (rendimiento del 80 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,34 a 1,46 (2H, m), 1,55 a 1,73 (2H, m), 1,97 a 2,05 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,95 a 3,06 (4H, m), 3,17 a 3,21 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,60 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,73 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,03 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,29 a 4,3 (1H, m), 4,35 a 4,40 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,86 (1H, s a), 5,41 (2H, s), 5,99 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,00 (2H, s), 7,14 a 7,16 (1H, m), 7,26 a 7,30 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,03 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,4 Hz), 9,95 (1H, s).
- 15 ESI-EM: 701,3((M-OH)+, 719,2 (M+H)+, 1436,7 (2M+H)+

Ejemplo 44

- 20 Una mezcla del compuesto de fórmula (II-1) (169,4 mg, 2,0 eq.), DMF anhidro (4,0 ml) y tamices moleculares de 4 angstrom (400,0 mg) se agitó a TA durante 15 min. A la mezcla resultante se añadió DIPEA (107,9 mg, 3,0 eq.) y el compuesto de fórmula (34), (200,0 mg, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 43. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2,5 horas. Después, se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (161,8 mg, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Después se añadió MeCN (20 ml). Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN y DMF (5 : 1 (v/v), 3 veces con 3 ml cada vez). Los filtrados se combinaron y se secaron al vacío a 48 °C. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de DCM y MeOH (5: 1 (v/v), 5 ml) y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH =4:1 (v/v), F_r = 0,5). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (7:1 (v/v), 6 veces con 10 ml cada vez). Las soluciones de extracción combinadas se secaron al vacío, dando un producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en
- 25 bruto se mezcló con acetonitrilo (5 ml), se agitó a TA durante 2 horas y después se filtró. La torta húmeda se secó al vacío a TA, dando 7,0 mg del compuesto de fórmula (24) como un sólido rojo (rendimiento del 2 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,80 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,32 a 1,52 (3H, m), 1,57 a 1,69 (2H, m), 1,82 a 1,88 (1H, m), 1,95 a 2,04 (1H, m), 2,10 a 2,18 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,29 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,92 a 3,02 (6H, m), 3,12 a 3,16 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,45 (1H, s a), 3,55 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,69 a 3,74 (3H, m), 3,99 (3H, s), 4,03 (2H, s a), 4,13 a 4,17 (1H, m), 4,28 a 4,31 (1H, m), 4,33 a 4,38 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,90 (1H, s), 4,95 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,23 (1H, s a), 5,40 (2H, s), 5,47 (1H, s), 6,00 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,95 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, s), 7,64 a 7,68 (2H, m), 7,91 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,98 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,02 (1H, s), 13,27 (1H, s), 14,02 (1H, s).
- 35 ESI-EM: 1288,3 (M+H)+
- 40

Ejemplo 45

- 45 Una mezcla del compuesto de fórmula (VII-1) (26,10 g, 1,5 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 1, THF (150 ml), Boc-L-Lys(Ac)-OH (30,00 g, 1,0 eq.) y EEDQ (51,45 g, 2,0 eq) se agitó a TA durante 24 horas. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc =2:1 (v/v) hasta EtOAc puro), dando 26,00 g del compuesto de fórmula (6b-4) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 57 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 1,21 a 1,34 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,58 a 1,66 (2H, m), 1,77 (3H, s), 3,00 a 3,04 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,99 a 4,07 (1H, m), 7,08 a 7,11 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 a 7,81 (1H, m), 10,20 (1H, s), 10,62 (1H, s).
- 50 ESI-EM: 437,9 (M+H)+, 460,3 (M+Na)+, 875,1 (2M+H)+, 896,9 (2M+Na)+, 338,1(M-¹βuOCO+2H)+

Ejemplo 46

- 55 El compuesto de fórmula (6b-4) (26,00 g), preparado de acuerdo con el ejemplo 45, se suspendió en una solución del 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (150 ml), la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, dando 22,05 g del compuesto de fórmula (6b-3) como la sal HCl, siendo un sólido amarillo (rendimiento cuantitativo).
- 60 ESI-EM: 339,2 (M+H)+

Ejemplo 47

- 65 Una mezcla del compuesto de fórmula (6b-3) como la sal HCl (25,21 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 46, Boc-L-Val-OH (13,25 g, 1,0 eq.), TBTU (23,66 g, 1,1 eq.), se añadió DIPEA (19,05 g, 2,2 eq.) y DMF (100 ml) se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad, después se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (DCM : MeOH = 10: 1 a 7: 1, (v/v)), dando 30,80 g del compuesto de fórmula (6b-2) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) delta 1,39 a 1,46 (14H, m), 1,49 a 1,56 (2H, m), 1,74 a 1,83 (1H, m), 1,95 a 2,02 (4H, m), 3,17 a 3,30 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,17 a 4,22 (1H, m), 4,54 a 4,60 (1H, m), 5,53 (1H, s a), 6,32 (1H, s a), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, s a), 7,38 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 1,0 Hz, 9,38 (1H, s a), 10,80 (1H, s).

ESI-EM: 509,3 (M+H)⁺, 1017,0 (2M+H)⁺, 1038,8 (2M+Na)⁺, 409,5 (M-^tBuOCO+2H)⁺

Ejemplo 48

El compuesto de fórmula (6b-2) (30,80 g), preparado de acuerdo con el ejemplo 47, se suspendió en una solución del 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (150 ml), la mezcla resultante se agitó a TA durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, dando 25,90 g del compuesto de fórmula (6b-1) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento del 96 %).

ESI-EM: 409,0 (M+H)⁺

Ejemplo 49

Una mezcla del compuesto de fórmula (6b-1) como la sal HCl (15,32 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 48, metanol (100 ml), piridina (9,0 ml, 3,2 eq.) y anhídrido acético (14,0 ml, 4,3 eq) se agitó a TA durante 60 horas. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 15: 1 a 7: 1, (v/v)), dando 12,51 g del compuesto de fórmula (6b) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,29 a 1,38 (4H, m), 1,61 a 1,74 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,86 (3H, s), 2,99 a 3,04 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,27 a 4,34 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, s a), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,0 Hz), 10,18 (1H, s), 10,62 (1H, s).

ESI-EM: 451,3 (M+H)⁺, 473,6 (M+Na)⁺, 900,9 (2M+H)⁺, 923,1 (2M+Na)⁺

Ejemplo 50

Una mezcla del compuesto de fórmula (6b) (6,73 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 49, el compuesto de fórmula (SGM-II-1) (11,50 g, 2,1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 10, K₂CO₃ (4,40 g, 2,1 eq.) y DMF anhidro (60 ml) se calentó hasta 0 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 8 días. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad, el residuo se lavó con MeOH (3 veces con 15 ml cada vez). Los filtrados se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 15: 1 a 7: 1, v/v)), dando 7,64 g del compuesto de fórmula (55-1) como un sólido blanco (rendimiento del 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,251,40 (13H, m), 1,59 a 1,74 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,87 (3H, s), 2,99 a 3,04 (2H, m), 3,08 a 3,12 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,75 a 3,77 (5H, m), 4,09 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,24 a 4,34 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 7,51 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,08 a 8,13 (2H, m), 10,14 (1H, s).

ESI-EM: 638,2 (M+H)⁺, 660,4 (M+Na)⁺, 1275,0 (2M+H)⁺, 538,4 (M-^tBuOCO+2H)⁺

Ejemplo 51

El compuesto de fórmula (55-1) (7,60 g, preparado de acuerdo con el ejemplo 50, se suspendió en 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (50 ml), la mezcla resultante se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, dando 6,72 g del compuesto de fórmula (55) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento del 98 %).

ESI-EM: 538,5 (M+H)⁺, 1074,8 (2M+H)⁺, 1097,0 (2M+Na)⁺

Ejemplo 52

A una mezcla del compuesto de fórmula (55) como la sal HCl (6,00 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 51, y THF anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió una solución de DIBAL-H en hexanos (1 M, 63,0 ml, 6,0 equiv.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. A continuación se añadió metanol (10 ml). Después de ello, se añadió tartrato de sodio potasio saturado (150 ml) acuoso a la mezcla y la mezcla se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad para generar un residuo blanco que se lavó adicionalmente con metanol (3 veces con 50 ml cada vez). Los filtrados se combinaron, después se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: Metanol: Et₃N = 75 : 25 : 2 (v/v)), dando 3,27 g del compuesto de fórmula (45) como un sólido blanco (rendimiento del 61 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 1,22 (3H, d, J = 4,4 Hz), 1,27 a 1,41 (4H, m), 1,62 a 1,78 (2H, m), 1,79 (3H, s), 1,88 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,99 a 3,03 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,73 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,04 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,21 to 4,38 (2H, m), 4,45 (2H, s), 5,36 (1H, s), 7,22 a 7,28 (2H, m), 7,40 (1H, s), 8,00 (1H, t, J = 5,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 6,8 Hz), 10,05 (1H, s).

ESI-EM: 510,5 (M+H)⁺, 1019,6 (2M+H)⁺, 492,6 (M-OH)⁺

Ejemplo 53

A una mezcla del compuesto de fórmula (45) (1,20 g, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 52, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV-1) (0,69 g, 1,1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 8, y DMF (25 ml) a TA, se añadió

DIPEA (0,34 g, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. Después, el DMF se eliminó al vacío, dando un residuo ligeramente amarillo que después se mezcló con acetona (50 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. La

mezcla se filtró, la torta se lavó con acetona (2 veces con 10 ml cada vez), después se secó al vacío, dando 1,12 g del compuesto de fórmula (35) (rendimiento del 72 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) delta 1,20 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,24 a 1,40 (4H, m), 1,58 a 1,75 (2H, m), 1,78 (3H,

s), 1,87 (3H, s), 2,33 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,98 a 3,03 (2H, m), 3,16 a 3,21 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,60 (2H, t, J

= 7,2 Hz), 3,72 a 3,75 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,24 a 4,36 (2H, m), 4,44 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,6

Hz), 7,00 (2H, s), 7,16 a 7,18 (1H, m), 7,26 a 7,28 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,80 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,99 (1H, d,

J = 8,0 Hz), 8,03 (1H, t, J = 5,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,79 (1H, s).

ESI-EM: 661,5 (M+H)⁺, 643,6 (M-OH)⁺

Ejemplo 54

Una mezcla del compuesto de fórmula (35) (400,0 mg, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 53, tamices moleculares de 4 angstrom (800,0 mg), DMF anhidro (4,0 ml) y el compuesto de fórmula (II-1) (373,0 mg, 2,0 eq) se

agitó a TA durante 5 min. Después se añadió DIPEA (313,5 mg, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 horas. Después, se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (328,0 mg, 0,9 eq.) y la mezcla se agitó

después durante 4 horas. Después se añadió MeCN (20 ml). Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN y DMF (5 : 1 (v/v), 2 veces con 10 ml cada vez). El filtrado se combinó y se secó al vacío a 45 °C para

obtener un residuo oscuro. El residuo se disolvió en la mezcla de DCM y MeOH (7: 1, v/v, 5 ml) y se purificó mediante

TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 7:1, (v/v), F_r = 0,15). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (20:1, v/v, 10 veces con 20 ml cada vez). Las soluciones de extracción combinadas se

secaron al vacío, dando el producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en bruto se mezcló con acetonitrilo (10 ml), la mezcla se agitó a TA durante 0,5 horas y después se filtró. La torta se lavó con acetonitrilo (5ml),

después se secó al vacío a TA, dando 100,7 mg del compuesto de fórmula (25) como un sólido rojo (rendimiento del 13

%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) δ 1.13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,24 a 1,38 (4H, m), 1,48 a

1,51 (1H, m), 1,59 a 1,73 (2H, m), 1,77 (3H, s), 1,82 a 1,86 (4H, m), 2,12 a 2,23 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,89

a 3,02 (4H, m), 3,11 a 3,15 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,46 (1H, s a), 3,54 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,68 a 3,76 (3H, m),

3,98 (3H, s), 4,03 (2H, s a), 4,14 a 4,18 (1H, m), 4,22 a 4,34 (2H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,8 Hz),

4,85 a 4,92 (4H, m), 5,22 (1H, s a), 5,46 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,95 (2H, s), 7,14 a 7,20 (2H, m), 7,39 (1H, s),

7,61 a 7,64 (1H, m), 7,82 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,88 a 7,91 (2H, m), 7,98 a 8,03 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,89 (1H,

s), 13,24 (1H, s), 14,00 (1H, s).

ESI-EM: 1252,1 (M+Na)⁺

Ejemplo 55

El compuesto de fórmula (6-1) como la sal HCl (22,81 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 6, ácido 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acético (8,00 g, 0,9 equiv.), adquirido en Aldrich, TBTU (24,00 g, 1,5 eq.), y DIPEA (16,00 g,) se

disolvieron in DMF (100 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH = 10: 1 a 7: 1 (v/v)), dando 12,02 g del compuesto de fórmula (6b) como un sólido ligeramente amarillo

(rendimiento del 41 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) delta 0,86 (6H, dd, J₁ = 24,4 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,37 (9H, s), 1,39 a 1,52 (2H, m),

1,56 a 1,75 (4H, m), 1,97 a 2,06 (1H, m), 2,91 a 3,07 (4H, m), 3,19 a 3,22 (2H, m), 3,42 a 3,47 (2H, m), 3,52 a 3,64 (6H,

m), 3,81 (3H, s), 3,95 (2H, s a), 4,30 a 4,34 (1H, m), 4,36 a 4,41 (1H, m), 4,53 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,01 (1H, t, J = 5,8

Hz), 6,78 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,347,40 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, t, J = 5,6 Hz),

8,38 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,36 (1H, s).

ESI-EM: 584,7 [M+H]⁺, 1167,2 [2M+H]⁺

Ejemplo 56

Una mezcla del compuesto de fórmula (6c) (8,01 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 55, el compuesto de fórmula (SGM-III-2) (6,89 g, 2,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 24, K₂CO₃ (3,80 g, 2,0 equiv.), y DMF anhidro (60 ml) se calentó hasta 50 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 7 días. Después, la mezcla de

reacción se concentró hasta sequedad al vacío. Se añadió diclorometano (15 ml) al residuo, la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH = 7: 1 (v/v)), dando 5,52 g del

compuesto de fórmula (56-1) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 50 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 20 °C) δ 0,86 (6H, dd, J₁ = 24,4 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,37 (9H, s), 1,39 a 1,52 (2H, m), 1,56

a 1,75 (4H, m), 1,97 a 2,06 (1H, m), 2,91 a 3,07 (4H, m), 3,19 a 3,22 (2H, m), 3,42 a 3,47 (2H, m), 3,52 a 3,64 (6H, m),

3,81 (3H, s), 3,95 (2H, s a), 4,30 a 4,34 (1H, m), 4,36 a 4,41 (1H, m), 4,53 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,01 (1H, t, J = 5,8 Hz),

6,78 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,34 a 7,40 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, t, J = 5,6 Hz),

8,38 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 10,36 (1H, s).

ESI-EM: 698,7 ($M^+BuOCO+2H$)+ 798,3 ($M+H$)+ 820,7 ($M+Na$)+, 1595,7 ($2M+H$)+

Ejemplo 57

El compuesto de fórmula de (56-1), preparado de acuerdo con el ejemplo 56, se suspendió in 10 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (60 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 8 horas y a continuación se concentró, dando 4,99 g del compuesto de fórmula (56) como un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

ESI-EM: 698,4 [$M+H$]+, 1394,6 [$2M+H$]+

Ejemplo 58

Una mezcla del compuesto de fórmula (56) como la sal HCl (4,91 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 57, agua (45 ml), $CaCl_2$ (1,49 g, 2,0 eq.) y $NaBH_4$ (1,02 g, 4,0 eq) se agitó a TA. Se añadió más cantidad de $NaBH_4$ en porciones (1,02 g, 4,0 eq. tras un total de 2,5 horas de agitación; 1,01 g, 4,0 eq. tras un total de 4 horas de agitación; 1,03 g, 4,0 eq. tras un total de 6 horas de agitación). Tras un total de 22 horas de agitación, a la mezcla se añadió MeOH (20 ml). A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la torta húmeda se lavó con MeOH (3 veces con 15 ml cada vez). El filtrado se recogió y se combinó y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH: $Et_3N = 80 : 20 : 2,5$ (v/v)), dando 1,12 g del compuesto de fórmula (46) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 25 %).

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$, 20 °C) δ 0,86 (6H, dd, $J_1 = 22,8$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1,32 a 1,48 (4H, m), 1,51 a 1,73 (4H, m), 1,96 a 2,06 (1H, m), 2,58 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,91 a 3,06 (2H, m), 3,16 a 3,21 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,52 a 3,64 (8H, m), 3,95 (2H, s a), 4,29 a 4,33 (1H, m), 4,36 a 4,41 (2H, m), 4,46 (2H, s), 4,51 (2H, s), 5,44 (2H, s), 6,10 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,22 a 7,27 (3H, m), 7,48 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,19 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,05 (1H, s).

ESI-EM: 652,4(($M-OH$))+, 670,4 ($M+H$)+, 1338,7 ($2M+H$)+

Ejemplo 59

A una mezcla del compuesto de fórmula (46) (250,7 mg, 1,0 eq), preparado de acuerdo con el ejemplo 58, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV-1) (103,1 g, 1,1 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 8, y DMF (4 ml) a TA, se añadió DIPEA (53,6 mg, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. Después, el DMF se eliminó al vacío, dando un residuo ligeramente amarillo que después se mezcló con acetona (5 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se filtró, la torta se lavó con acetona (3 veces con 3 ml cada vez), después se secó al vacío, dando 253,7 g del compuesto de fórmula (36) (rendimiento del 83 %).

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$, 20 °C) δ 0,85 (6H, dd, $J_1 = 23,0$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1,36 a 1,54 (4H, m), 1,58 a 1,72 (2H, m), 1,97 a 2,05 (1H, m), 2,32 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,92 a 3,05 (4H, m), 3,08 a 3,13 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,44 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,52 a 3,62 (8H, m), 3,95 (2H, s), 4,29 a 4,33 (1H, m), 4,35 a 4,40 (1H, m), 4,46 (2H, s), 4,52 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,08 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 5,42 (2H, s), 6,01 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,99 (2H, s), 7,20 a 7,27 (3H, m), 7,46 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,95 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 8,05 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 10,00 (1H, s).

ESI-EM: 803,4(($M-OH$))+, 821,1 ($M+H$)+, 1641,1 ($2M+H$)+

Ejemplo 60

Una mezcla del compuesto de fórmula (36) (201,3 mg, 1,0 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 59, tamices moleculares de 4 angstrom (400,0 mg), DMF anhidro (4,0 ml) y el compuesto de fórmula (II-1) (146,9 mg, 2,0 eq) se agitó a TA durante 10 min. Después se añadió DIPEA (105,7 mg, 3,3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4,5 horas. Después, se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (142,1 mg, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó después durante 2,5 horas. Después se añadió MeCN (20 ml). Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN y DMF (5 : 1 (v/v), 4 veces con 4 ml cada vez). El filtrado se combinó y se secó al vacío a 45 °C para obtener un residuo oscuro. El residuo se disolvió en la mezcla de DCM y MeOH (7: 1, v/v, 3 ml) y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 7:1, (v/v), $F_r = 0,3$). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (10:1, v/v, 6 veces con 10 ml cada vez). Las soluciones de extracción combinadas se secaron al vacío, dando el producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en bruto se mezcló con acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se filtró. La torta húmeda se lavó con acetonitrilo (2 veces con 2 ml cada vez), después se secó al vacío a TA, dando 33,2 mg del compuesto de fórmula (26) como un sólido rojo (rendimiento del 10 %).

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$, 20 °C) δ 0,84 (6H, dd, $J_1 = 23,2$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1,13 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,30 a 1,70 (7H, m), 1,82 a 1,87 (4H, m), 1,97 a 2,04 (1H, m), 2,08 a 2,22 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,91 a 3,09 (8H, m), 3,22 (3H, s), 3,42 a 3,46 (3H, m), 3,52 a 3,61 (8H, m), 3,70 a 3,76 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,99 (3H, s), 4,13 a 4,18 (2H, m), 4,28 a 4,32 (1H, m), 4,34 a 4,41 (3H, m), 4,58 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,70 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,85 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,94 (1H, s a), 5,03 (2H, s), 5,22 (1H, s a), 5,41 (2H, s), 5,46 (1H, s a), 5,99 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,97 (2H, s), 7,19-7,24 (3H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,65 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,85 a 7,91 (4H, m), 8,30 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 10,04 (1H, s), 13,26 (1H, s), 14,02 (1H, s).

ESI-EM: 1390,2 ($M+H$)+

Ejemplo 61

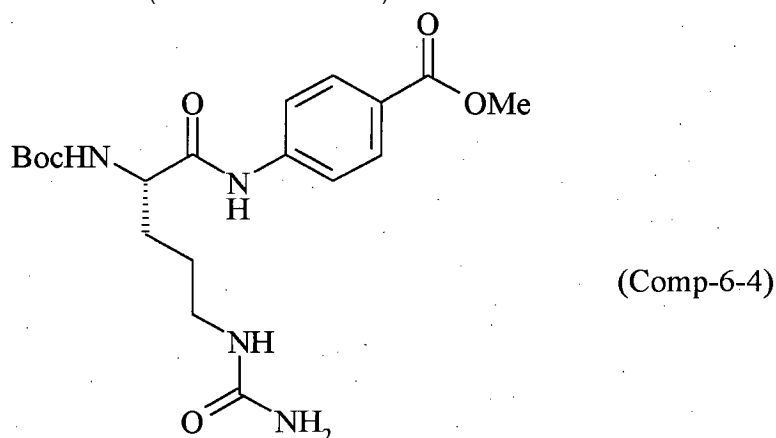
Una mezcla del compuesto de fórmula (TAXO) (200,0 mg, 1,0 eq.), tamices moleculares de 4 angstrom (100,0 mg), DCM anhidro (4,0 ml) y el compuesto de fórmula (II-1) (146,9 mg, 2,0 eq.) a 0 °C se agitó durante 10 min. A continuación, a la mezcla se añadió piridina (28,1 mg, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 41 horas a 0 °C en N₂. Después, a la mezcla se añadió N,N'-Dimetil-1,2-etilendiamina (102,0 mg, 5,0 eq.) a 0 °C en N₂. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se filtró. La torta húmeda resultante se lavó con diclorometano (1 ml). El filtrado se combinó, después se evaporó hasta sequedad, dando un residuo amarillo. El residuo se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 7: 1, (v/v)), dando 220,0 mg del compuesto de fórmula (TAXO-t1-1) como un sólido ligeramente amarillo en un rendimiento aislado del 96 %. ESI-EM: 968,5 (M+Na)+

Ejemplo 62

Una mezcla del compuesto de fórmula (31) (252,0 mg, 1,2 eq.), preparado de acuerdo con el ejemplo 21, el compuesto de fórmula (II-1) (136,0 mg, 1,8 eq.), tamices moleculares de 4 angstrom (100,0 mg) y DMF anhidro (1 ml) se agitó a TA durante 10 min. Después se añadió DIPEA (80,1 mg, 2,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a TA. Después se añadió el compuesto de fórmula (XXXX), preparado de acuerdo con el ejemplo 61. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró; la torta se lavó adicionalmente con DCM (3 veces con 10 ml cada vez). El filtrado se combinó, después se evaporó hasta sequedad a 35 °C. El residuo resultante se mezcló con DCM (30 ml) y agitó durante 0,5 horas. La suspensión resultante se filtró, la torta se lavó adicionalmente con DCM (2 veces con 5 ml cada vez). El filtrado se secó al vacío a TA. El producto bruto se disolvió en el disolvente mixto de CH₂Cl₂-MeOH (8 : 1, (v/v)) y se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 8: 1, (v/v)). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de THF-agua (20:1 (v/v), 6 veces con 30 ml cada vez), se secó al vacío, dando el producto en bruto como un sólido blanco. El producto en bruto se mezcló después con Et₂O (5 ml), se agitó a 25 °C durante 0,5 horas y después se filtró. La torta se lavó con Et₂O (3 veces con 5 ml cada vez), después se secó al vacío a TA, dando 100,0 mg del compuesto de fórmula (21-TAXO-t1-1) como un sólido blanco en un rendimiento aislado del 21 %. ESI-EM: 1842,1 [M+H]⁺, 1864,5 [M+Na]⁺

Ejemplo comparativo 1

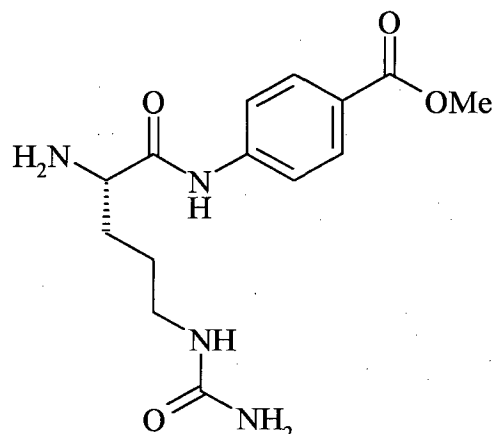
A una mezcla de Boc-Cit-OH (1,00 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo 2, EEDQ (1,35 g, 1,5 eq.) y THF (15 ml), se añadió éster metílico de ácido p-amino benzoico (0,82 g, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 14 horas. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyente PE: EtOAc = 6: 1 (v/v) después DCM : MeOH = 10: 1 (v/v)), dando 1,2 g del compuesto de fórmula (Comp-6-4) como un sólido blanco (rendimiento del 81 %).



Análisis mediante TLC en gel de sílice: eluyente EtOAc (Fr = 0,35, UV254)
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C) delta 1,28 a 1,45 (11H, m), 1,55 a 1,65 (2H, m), 2,91 a 3,08 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,09 a 4,14 (1H, m), 5,43 (2H, s), 5,99 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,75 a 7,77 (2H, m), 7,91 a 7,93 (2H, m), 10,32 (1H, s).
 ESI-EM: 309,3 (M-tBuOCO+2H)⁺, 409,2 (M+H)⁺, 817,1 (2M+H)⁺

Ejemplo comparativo 2

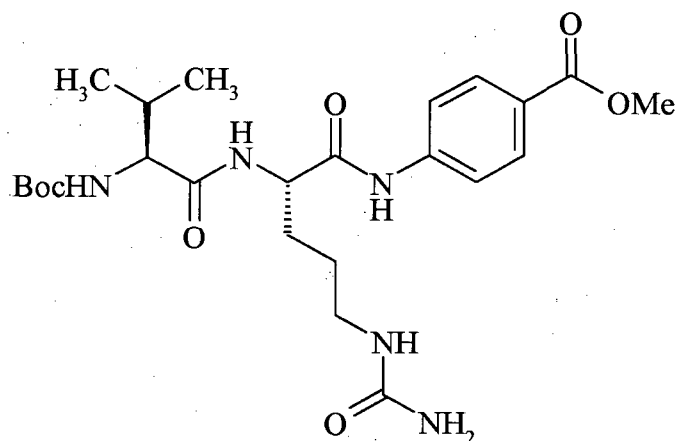
Una mezcla del compuesto de fórmula (Comp-6-4) (1,66 g, preparado de acuerdo con el ejemplo comparativo 1, y de una solución del 15 % (p/p) de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, dando 1,38 g del compuesto de fórmula (Comp-6-3) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento del 98 %).



(Comp-6-3)

Ejemplo comparativo 3

- 5 A una mezcla de Compuesto de fórmula (Comp-6-3) como la sal HCl (14,50 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo comparativo 2, Boc-L-Val (10,05 g, 1,1 equiv.), TBTU (27,00 g, 2,0 eq.) y DMF (80 ml) se añadió DIPEA (16,31 g, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (120 ml), y después se extrajo con EtOAc (5 veces con 100 ml cada vez), las fases orgánicas se combinaron y evaporaron hasta sequedad, la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH = 20: 1 a 10: 1 a 7: 1 (v/v)), dando 12,9 g del compuesto de fórmula (Comp-6-2) como un sólido (rendimiento del 60 %).

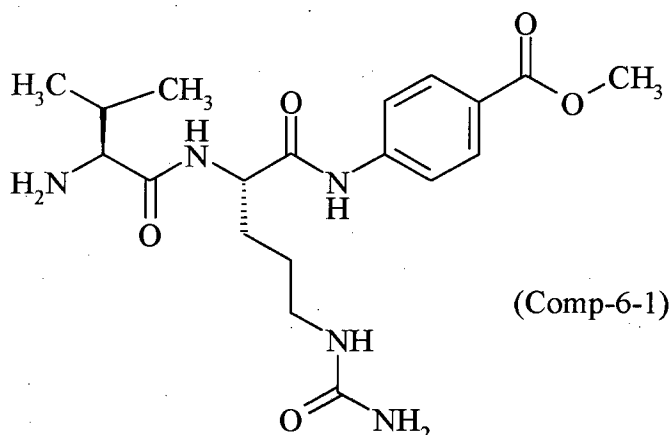


(Comp-6-2)

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,85 (6H, dd, J₁ = 17,4 Hz, J₂ = 6,6 Hz, 1,39 (9H, s), 1,43 a 1,50 (2H, m), 1,57 a 1,76 (2H, m), 1,91 a 1,97 (1H, m), 2,91 a 3,09 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 a 3,88 (1H, m), 4,43 a 4,48 (1H, m), 5,43 (2H, s), 5,99 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 a 7,76 (2H, m), 7,90 a 7,94 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,39 (1H, s).

Ejemplo comparativo 4:

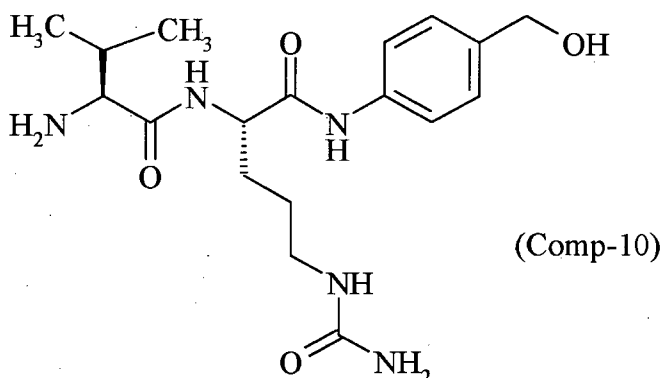
- 20 Una mezcla del compuesto de fórmula (Comp-6-2) (12,3 g, preparado de acuerdo con el ejemplo comparativo 3, y de una solución del 10 % (p/p) de HCl en dioxano (60 ml) se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se concentró después al vacío, dando 10,9 g del compuesto de fórmula (Comp-6-1) como la sal HCl, siendo un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).



(Comp-6-1)

Ejemplo comparativo 5

- 5 A una mezcla del compuesto de fórmula (Comp-6-1) como la sal HCl (10,20 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo comparativo 4, y THF anhidro (150 ml) a -20 °C se añadió una solución de DIBAL-H en hexanos (1 M, 120,0 ml, 6,2 equiv.). La mezcla se calentó hasta la TA y se agitó durante 14 horas. Después se añadió MeOH (20 ml), seguido de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio potasio (180 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad, dando un residuo blanco que se lavó con MeOH (5 veces con 50 ml cada vez). Los eluyentes se combinaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM: MeOH = 10:1 a 7:1 a 5:1 (v/v)), dando 5,10 g o el compuesto de fórmula (Comp-10) como un sólido blanco (rendimiento del 58 %).

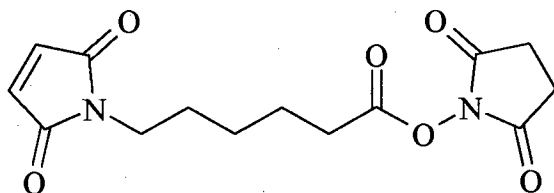


(Comp-10)

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,89 (6H, dd, J₁ = 24,0 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1,33 a 1,50 (2H, m), 1,56 a 1,77 (2H, m), 1,96 a 2,04 (1H, m), 2,92 a 3,07 (2H, m), 3,30 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,12 (2H, s a), 4,43 (2H, s), 4,47 a 4,52 (1H, m), 5,12 (1H, s a), 5,50 (2H, s), 6,10 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 a 7,57 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 5,8 Hz), 10.11(1H,s).
ESI-EM: 380,4 [M+H]⁺, 759,2 [2M+H]⁺

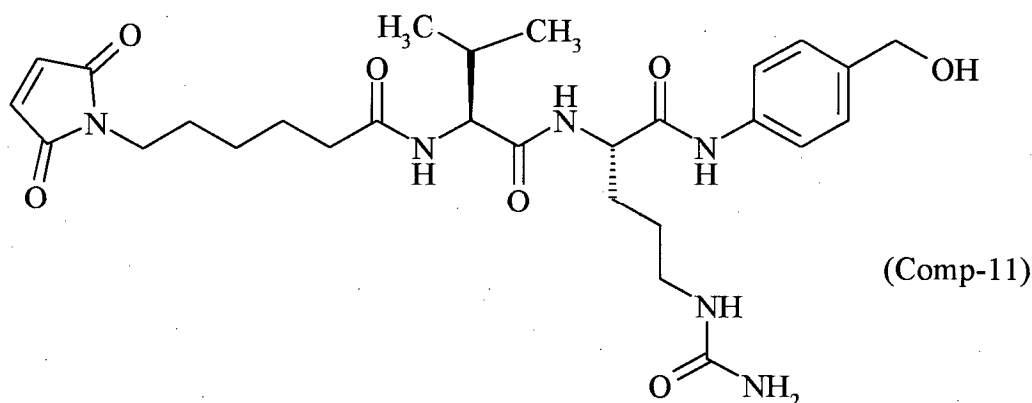
Ejemplo comparativo 6

- 20 A una mezcla del compuesto de fórmula (Comp-10) (1,02 g, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo comparativo 5, el compuesto de fórmula (CG1MR-IV-2) (0,92 g, 1,1 equiv.),



(CG1MR-IV-2)

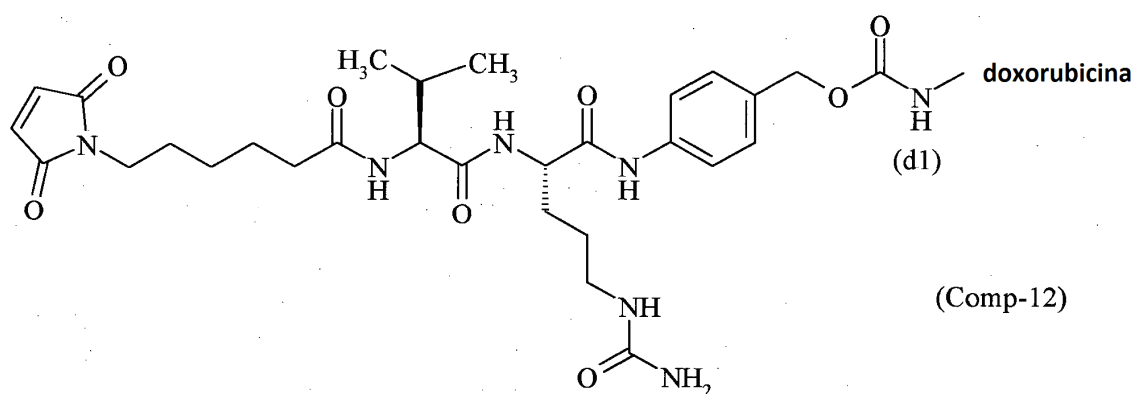
- 25 y DMF (15 ml) a TA se añadió DIPEA (0,39 g, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Después, el DMF se retiró al vacío, dando un residuo ligeramente amarillo. Después, el residuo se mezcló con acetona (20 ml) y la a continuación la mezcla se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla se filtró, la torta húmeda se lavó con acetona (2 veces con 10 ml cada vez) y después se secó al vacío, dando 1,05 g del compuesto de fórmula (Comp-11) como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento del 67 %).



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C) delta 0,84 (6H, dd, $J_1 = 12,2$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz, 1,17 a 1,31 (2H, m), 1,37 a 1,75 (8H, m), 1,95 a 2,00 (1H, m), 2,11 a 2,21 (2H, m), 2,92 a 3,06 (2H, m), 3,38 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,18 a 4,22 (1H, m), 4,38 a 4,39 (1H, m), 4,43 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,09 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 5,41 (2H, s), 5,98 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,00 (2H, s), 7,23 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 9,90 (1H, s).

Ejemplo comparativo 7

Una mezcla del compuesto de fórmula (Comp-11)) (350,0 mg, 1,0 equiv.), preparado de acuerdo con el ejemplo comparativo 6, se añadió DIPEA (307,0 mg, 3,9 equiv.), 500,0 mg, tamices moleculares de 4 angstrom y DMF anhidro (5,0 ml) se agitó durante 25 min. Después, se añadió el compuesto de fórmula (II-1) (280,0 mg, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas. Después, se añadió el compuesto de fórmula (DOXO) como la sal HCl (368,8 mg, 1,0 eq.) y a continuación la mezcla se agitó durante 12 horas. Después se añadió MeCN (25,0 ml) a la mezcla de reacción. Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con una mezcla de MeCN y DMF (5 : 1 (v/v), 3 veces con 5 ml cada vez). Los filtrados se combinaron y se secaron al vacío a 45 °C, dando un residuo de color rojo oscuro. El residuo se disolvió en la mezcla de DCM y MeOH (7: 1 (v/v)) y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (DCM: MeOH = 7: 1 (v/v), $R_f = 0,15$). El producto se extrajo del gel de sílice mediante una mezcla de acetona y agua (20: 1 (v/v), 10 veces con 50 ml cada vez), los extractos combinados se secaron al vacío, dando el producto en bruto como un sólido rojo. Después, el producto en bruto se mezcló con acetonitrilo (20 ml), la mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se filtró. La torta se mezcló con acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. A continuación se filtró la mezcla. La torta se secó al vacío a TA, dando 61,0 mg del compuesto de fórmula (Comp-12) como un sólido rojo (rendimiento del 8,7 %); en la fórmula (Comp-12), la doxorubicina es el compuesto de fórmula (DOXO), que está conectado a través del grupo amino indicado con (d1) en la fórmula (Comp-12) y en la fórmula (DOXO).



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C) delta 0,85 (6H, dd, J1 = 12,0 Hz, J2 = 6,8 Hz, 1,12 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,16 a 1,22 (2H, m), 1,31 a 1,50 (7H, m), 1,54 a 1,71 (2H, m), 1,82 a 1,88 (1H, m), 1,91 a 2,01 (1H, m), 2,10 a 2,22 (4H, m), 2,89 a 3,03 (4H, m), 3,38 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,44 (1H, m), 3,71 a 3,75 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,16 a 4,20 (2H, m), 4,33 a 4,39 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,89 (2H, s), 4,95 (1H, s a), 5,22 (1H, d, J = 2,8 Hz), 5,40 (2H, s), 5,47 (1H, s), 5,99 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (2H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 4,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,97 (1H, s), 13,28 (1H, s), 14,04 (1H, s).

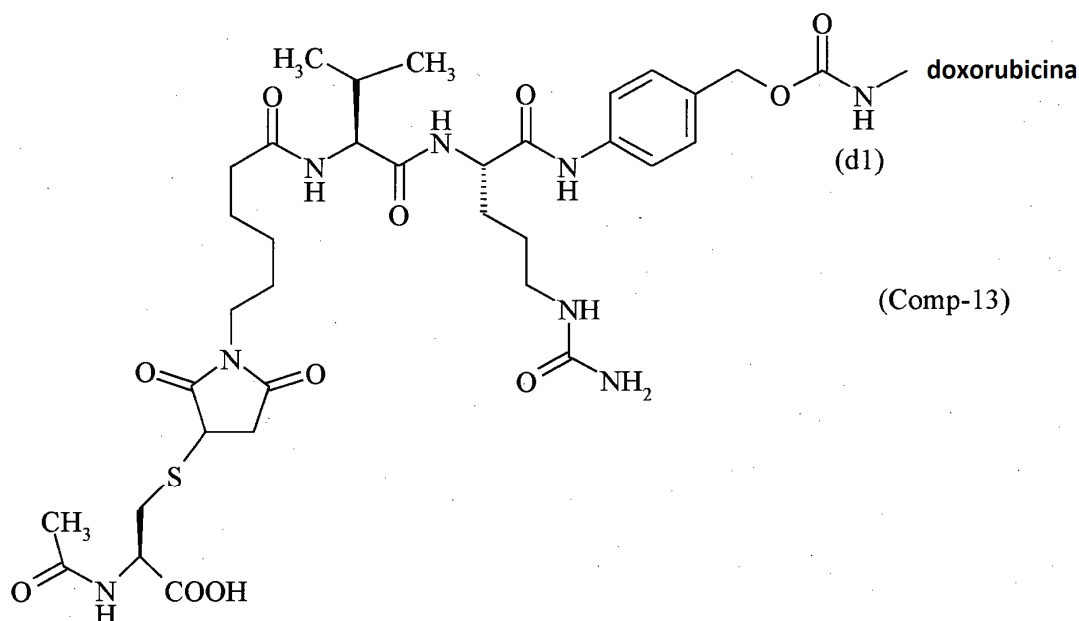
ESI-EM: 1141.7 (M+H)+

Ejemplo 100**Descripción del método general para la preparación de compuestos de fórmula (I) proporcionados en la Tabla 1:**

A una solución acuosa 10 mM de N-acetil-cisteína (2.500 µl, 5 eq.) se añadió una solución 10 mM del respectivo compuesto de fórmula (II) en N,N-dimetilacetamida (500 µl). El pH se ajustó hasta 7,5 con una solución 0,3 M de hidrogenofosfato sódico, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20 °C. La respectiva solución resultante del compuesto de fórmula (I) se usó /analizó sin purificación adicional.

Los detalles se proporcionan en la tabla (1)

Tabla 1		
Ejemplo	Compuesto de fórmula (II)	Compuesto de fórmula I
100-1	Compuesto de fórmula (Comp-12), preparado de acuerdo con el ejemplo comparativo 7,	Compuesto de fórmula (Comp-13)
100-2	Compuesto de fórmula (23), preparado de acuerdo con el ejemplo 36,	Compuesto de fórmula (13)
100-3	Compuesto de fórmula (20), preparado de acuerdo con el ejemplo 15	Compuesto de fórmula (10)
100-4	Compuesto de fórmula (21), preparado de acuerdo con el ejemplo 22	Compuesto de fórmula (11)
100-5	Compuesto de fórmula (22), preparado de acuerdo con el ejemplo 29	Compuesto de fórmula (12)
100-6	Compuesto de fórmula (25), preparado de acuerdo con el ejemplo 54	Compuesto de fórmula (15)
100-7	Compuesto de fórmula (26), preparado de acuerdo con el ejemplo 60	Compuesto de fórmula (16)
100-8	Compuesto de fórmula (24), preparado de acuerdo con el ejemplo 44	Compuesto de fórmula (14)

**Método RP-HPLC**

El análisis RP-HPLC de la respectiva solución de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el ejemplo 100, se realizó con el parámetro siguiente:

Columna Luna 5u C18 250 x 4,6 mm (adquirida de Phenomenex), Disolvente A: 0,1 % (v/v) de TFA en agua, Disolvente B: 0,1 % (v/v) de TFA en acetonitrilo, 100 % del disolvente A durante 10 min., gradiente de 0 a 70 % Disolvente B en los siguientes 70 min., y a 100 % en los siguientes 3 min., 1 ml/min detección a 254 nm.

Tr = tiempo de retención

Los valores se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2	Tr
Compuesto de fórmula (DOXO)	44,9 min
Compuesto de fórmula (Comp-13)	54,5 min.

Compuesto de fórmula (13)	55,1 min
Compuesto de fórmula (10)	51,2 min
Compuesto de fórmula (11)	51,7 min
Compuesto de fórmula (12)	50,7 min
Compuesto de fórmula (15)	50,6 min
Compuesto de fórmula (16)	52,2 min
Compuesto de fórmula (14)	48,3 min

Ensayo de solubilidad

- La respectiva solución del compuesto de fórmula (I) (15, 48 y 96 µl respectivamente), preparado de acuerdo con el ejemplo 100 se mezclaron con agua (135, 102 y 54 µl respectivamente, para obtener un total de 150 µl de las respectivas tres soluciones diluidas. Estas tres soluciones diluidas tienen una concentración de 1,5%, 5,0% y 10,0% de DMA respectivamente, siendo el %, % en volumen, basado en el volumen total del agua en las respectivas soluciones. Estas soluciones diluidas se agitaron durante 1 hora a 20 °C y después se analizaron mediante el método RP-HPLC.
- La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) se evaluó mediante comparación de las áreas máximas (respecto al conjugado más soluble, es decir el compuesto de fórmula (11), cuya área del pico se estableció en 100 %, indicado con (*ref) en la Tabla 3), los valores se proporcionan en la Tabla 3:

Tabla 3	1,5 % de DMA	5,0 % de DMA	10,0 % de DMA
Compuesto de fórmula (Comp-13)	8 %	41 %	77 %
Compuesto de fórmula (13)	17 %	53 %	82 %
Compuesto de fórmula (10)	15 %	47 %	84 %
Compuesto de fórmula (11)	19 %	58 %	100 % (*ref)
Compuesto de fórmula (12)	16 %	49 %	85 %
Compuesto de fórmula (15)	16 %	45 %	77 %
Compuesto de fórmula (16)	16 %	47 %	80 %
Compuesto de fórmula (14)	12 %	36 %	66 %

- Las solubilidades más altas, en especial a la concentración más relevante de DMA baja, del compuesto de fórmula (I) en comparación con el compuesto enlazador de referencia de fórmula (Comp-13) proporcionan dos ventajas:

- 1) Un mayor rendimiento cuando se sintetiza el compuesto de fórmula (I), gracias a la agregación reducida
- 2) Superior farmacocinética

Liberación de catepsina B del compuesto de fórmula (DOXO)

La catepsina B de bazo bovino (SAFC C6286-10UN, 10 unidades) se disolvió en 1 ml de un tampón acuoso de acetato de pH 5,0 (acetato 25 mM y EDTA 1 mM) para proporcionar una solución madre de catepsina B.

Esta solución madre de catepsina B (16 µl) se mezcló con una solución acuosa de ditiotreitól 30 mM y EDTA 15 mM (32 µl) y la solución resultante se dejó reposar sin agitar durante 15 min a 20 °C. Después, una solución de acetato 25 mM y EDTA 1 mM (1.175 µl), la respectiva solución del compuesto de fórmula (I) (142, preparados de acuerdo con el ejemplo 100, se añadieron N,N-dimetilacetamida (53,7 µl), y una solución acuosa 10 mM de daunorubicina como patrón interno para asignar picos basado en el tiempo de retención (157,7 µl). La solución resultante se incubó durante 2 días a 37 °C. Las alícuotas (100 µl) se eliminaron periódicamente como se indica en la Tabla 4 y se analizaron sin diluir mediante el método RP- HPLC. El porcentaje relativo del compuesto liberado de fórmula (DOXO) respecto al respectivo compuesto de fórmula (I) durante el experimento se proporciona en la Tabla 4:

Tabla 4	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Compuesto de fórmula (13)	< 0,1 %	18,0 %	24,4 %	32,2 %	33,8 %
Compuesto de fórmula (10)	< 0,1 %	15,8 %	23,5 %	35,5 %	41,4 %
Compuesto de fórmula (11)	< 0,1 %	6,4 %	8,7 %	13,5 %	15,4 %
Compuesto de fórmula (12)	< 0,1 %	3,0 %	3,8 %	5,3 %	5,0 %
Compuesto de fórmula (15)	< 0,1 %	1,3 %	1,6 %	2,3 %	4,1 %
Compuesto de fórmula (16)	< 0,1 %	0,6 %	1,0 %	2,0 %	2,2 %
Compuesto de fórmula (14)	< 0,1 %	< 0,1 %	1,0 %	1,7 %	2,2 %

Todos los compuestos mostraron liberación de fármaco en presencia de catepsina B.

Estabilidad en suero humano

A suero humano (SAFC H4522, 950 µl) se añadió la respectiva solución del compuesto de fórmula (I) (950 µl, preparado de acuerdo con el ejemplo 100) y una solución acuosa 10 mM de daunorubicina como patrón interno (100 µl). La solución resultante se incubó a 37 °C durante 7 días. Periódicamente se retiraron alícuotas (100 µl) como se indica en la Tabla 4, se diluyeron con de 0 a 5 °C con metanol (400 µl), se filtraron, y el filtrado resultante se analizó mediante el método RP-HPLC.

El compuesto de fórmula (DOXO) liberado se cuantificó con respecto a la daunorubicina (el patrón interno), los valores se proporcionan en la Tabla 5:

Tabla 5	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
Compuesto de fórmula (13)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	4,4 %	6,3 %	6,9 %
Compuesto de fórmula (10)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	2,4 %	4,3 %	4,3 %
Compuesto de fórmula (11)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Compuesto de fórmula (12)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Compuesto de fórmula (15)	< 0,1 %	< 0,1 %	0,2 %	3,2 %	5,2 %	6,0 %
Compuesto de fórmula (16)	< 0,1 %	1,3 %	1,2 %	1,9 %	3,2 %	1,6 %
Compuesto de fórmula (14)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	1,1 %	2,5 %	2,6 %

Se ha demostrado que todos los enlazadores ramificados tienen una buena estabilidad.

Ejemplo 101

Un compuesto de Fórmula (12-101), derivado del compuesto de fórmula (22) y el anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1 b se preparó del siguiente modo:

El anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1 b producido en ratón (5 mg, Sigma artículo nº I3642) se mezcló en PBS (8,0 ml).

A una alícuota de esta solución (3 ml) se añadió una solución acuosa 1,0 mM de tris(2-carboxietil)fosfina clorhidrato (25 µl, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 90 min a 20 °C. Se añadió una solución 1,0 mM del compuesto de fórmula (22), preparado de acuerdo con el ejemplo 29, en N,N-dimetilacetamida (64,4 µl, 5,15 eq.) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 30 min a 20 °C. Se añadió una solución acuosa 1,0 mM de N-acetil-cisteína (64,4 µl, 5,15 eq.) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 36 min a 20 °C, dando una denominada mezcla de conjugación. Una columna NA NAP-25 se aclaró con PBS (25 ml), se cargó con la mezcla de conjugación (2,5 ml) y eluyó con PBS (5,0 ml). Las fracciones se recogieron y las que contenían proteínas se combinaron. La solución proteica combinada, que comprendía el compuesto de fórmula (12-101), se analizó mediante el método SEC-HPLC (los resultados se proporcionan en la Tabla 6) y mediante el método HIC con el anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b suspendido en PBS.

Ejemplo 102

Un compuesto de Fórmula (15-102), derivado del compuesto de fórmula (25) y el anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1 b se preparó del siguiente modo:

El anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1 b producido en ratón (5 mg, Sigma nº de artículo I3642, como se usó en el ejemplo 101) se mezcló en PBS (8,0 ml). A una alícuota de esta solución (3 ml) se añadió una solución acuosa 1,0 mM de tris(2-carboxietil)fosfina clorhidrato (25 µl, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 90 min a 20 °C. Se añadió una solución 1,0 mM del compuesto de fórmula (25), preparado de acuerdo con el ejemplo 54, en N,N-dimetilacetamida (64,4 µl, 5,15 eq.) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 30 min a 20 °C. Se añadió una solución acuosa 1,0 mM de N-acetil-cisteína (64,4 µl, 5,1 eq.) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 42 min a 20 °C, dando una denominada mezcla de conjugación. Una columna NA NAP-25 se aclaró con PBS (25 ml), se cargó con la mezcla de conjugación (2,5 ml) y eluyó con PBS (5,0 ml). Las fracciones se recogieron y las que contenían proteínas se combinaron. La solución proteica combinada, que comprendía el compuesto de fórmula (15-102), se analizó mediante el método SEC-HPLC (los resultados se proporcionan en la Tabla 6) y mediante el método HIC con el anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b suspendido en PBS.

Método SEC-HPLC

El análisis SEC-HPLC de la respectiva solución de proteínas combinada se realizó con los parámetros siguientes:

Columna TSK G3000SWXL 300 x 7,8 mm (columna basada en sílice con un tamaño medio del poro de 250 Angstrom y un tamaño medio de partícula de 5 micrómetros, adquirida en Tosoh Bioscience), eluyente 10 % (v/v) de isopropanol en tampón de fosfato potásico 0,2 M, 0,5 ml/min, detección a 280 nm.

Tr = tiempo de retención

El pico y el consiguiente tiempo de retención del respectivo compuesto de fórmula (I) se identificó mediante comparación con el anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b no modificado, que se usó como sustrato en los ejemplos 101 y 102.

- 5 PMA = fracción de peso molecular alto, no asignado
PMB = fracción de peso molecular bajo, no asignado

Tabla 6	Tr	pureza	PMA	PMB
Anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b como se usa en los ejemplos 101 y 102	15,5 min	92,1 %	7,6 %	0,3 %
Compuesto de fórmula (12-101), preparado de acuerdo con el ejemplo 101	15,6 min	92,4 %	7,5 %	0,1 %
Compuesto de fórmula (15-102), preparado de acuerdo con el ejemplo 102	15,6 min	91,5 %	8,4 %	0,1 %

Método HIC

- 10 El análisis HIC de la respectiva solución de proteínas combinada se realizó con los parámetros siguientes: Columna TSK-gel Butil-NPR 4,6 mm x 35 mm (NPR significa resina no porosa, material base de polimetacrilato con un tamaño medio de partícula de 2,5 micrómetros, adquirida en Tosoh Bioscience), Disolvente A: tampón de fosfato sódico 50 mM, Disolvente B: 25 % (v/v) de isopropanol tampón de fosfato sódico 50 mM, gradiente de 100 % del disolvente A a 15 100 % de disolvente B durante 12 min, 0,8 ml/min, detección a 280 nm.

La FIG 1 muestra el cromatograma obtenido.

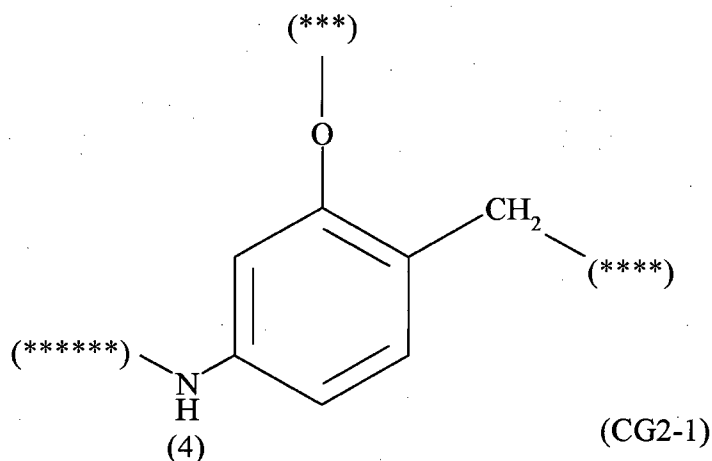
Leyenda de la FIG 1:

- 20
- | | | |
|-------------------|---------------------|---|
| Línea continua | ————— | El anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b usado en los ejemplos 101 y 102 |
| Línea discontinua | - - - | Compuesto de fórmula (12-101), preparado de acuerdo con el ejemplo 101 |
| Línea de puntos | | Compuesto de fórmula (15-102), preparado de acuerdo con el ejemplo 102 |
| UA | unidad de absorción | |

REIVINDICACIONES

1. Método (M1) para conectar un ligando LI con un fármaco DR, en el que

- 5 LI se selecciona del grupo que consiste en aminoácidos LI-AA, anticuerpos LI-Ab mono o policlonales, fragmentos de anticuerpos LI-AbFrag, proteínas LI-Prot y péptidos LI-Pep;
 DR es un fármaco farmacéuticamente activo;
 caracterizado por que se usa un enlazador LIN para conectar covalentemente LI con DR;
 LIN comprende un grupo conector CG2;
 10 CG2 deriva del alcohol o-hidroxí p-amino bencílico y es un grupo conector de fórmula (CG2-1);



(***) indica el sitio conector que se usa para conectar LI;

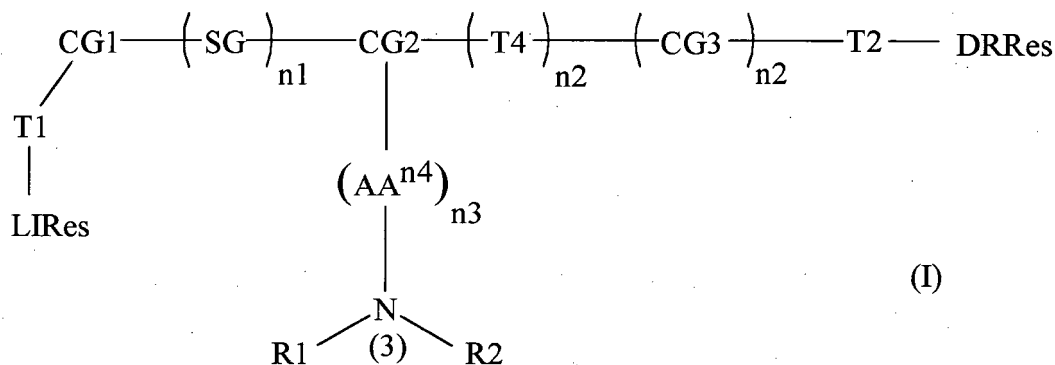
(****) indica el sitio conector que se usa para conectar DR;

(*****) indica el sitio conector al que se conecta un péptido lineal, dicho péptido tiene de 2 a 8 residuos de aminoácidos;

(4) indica el grupo p-amino del alcohol o-hidroxí p-amino bencílico del que deriva CG2.

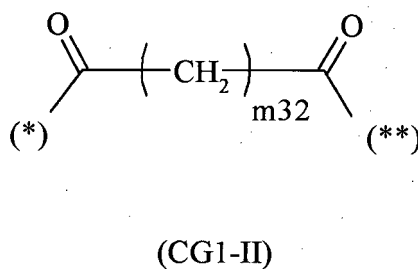
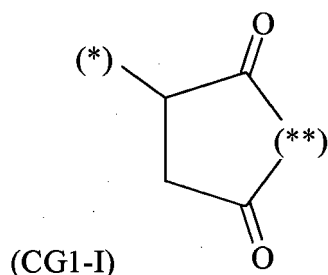
2. Método (M1) de acuerdo con la reivindicación 1,

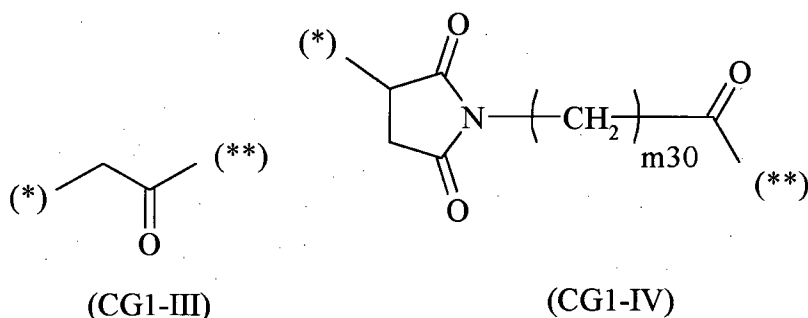
en el que LI se conecta covalentemente con DR en forma de un compuesto de fórmula (I);



CG2 es como se ha definido en la reivindicación 1;

CG1 es un grupo conector seleccionado del grupo que consiste en el grupo conector de fórmula (CG1-I), el grupo conector de fórmula (CG1-II), el grupo conector de fórmula (CG1-III) y el grupo conector de fórmula (CG1-IV);





m30 y m32 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

(*) en las fórmulas de CG1 indica el enlace entre T1 y CG1, el LI conectado covalentemente forma en el compuesto de fórmula (I) un residuo de ligando LIRes, que está conectado covalentemente a CG1 a través de T1;

LI es un compuesto de fórmula (LIRes-T1-H);

LIRes -T1-H

(LIRes-H)

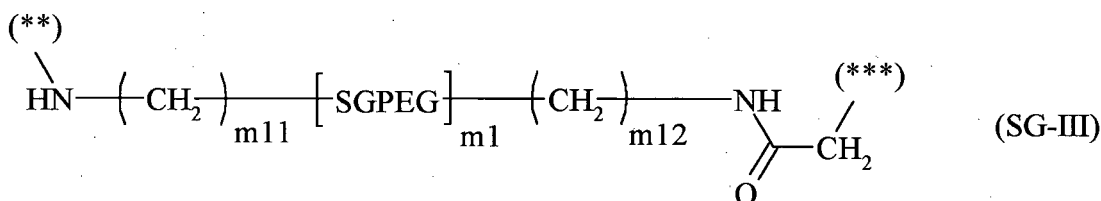
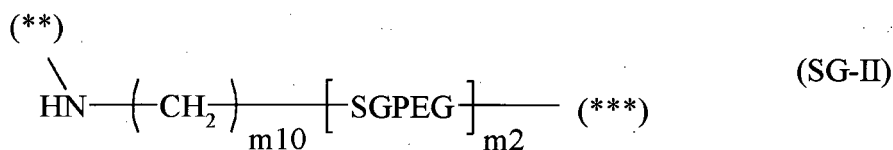
LIRes se selecciona del grupo que consiste en residuo de aminoácido LIRes-AA, residuo de anticuerpo mono o policlonal LIRes-Ab, residuo de fragmento de anticuerpo LIRes-AbFrag, residuo proteico LIRes-Prot y residuo peptídico LIRes-Pep;

LI tiene un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en SH, OH o NH₂, que forma en la fórmula (I) el T1, el T1 está unido a CG1 a través del enlace (*);

T1 es -S-, -O- o -NH-;

n1 es 0 o 1;

SG es un grupo espaciador seleccionado del grupo que consiste en el grupo espaciador de fórmula (SG-II) y el grupo espaciador de fórmula (SG-III);



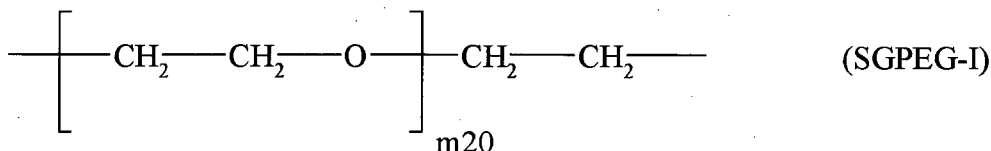
m1 y m2 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 0 o 1;

m10, m11 y m12 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro 0, 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

con la condición de que m2 y m10 no sean simultáneamente 0;

con la condición de que m1, m11 y m12 no sean simultáneamente 0;

SGPEG es un grupo conector de fórmula (SGPEG-I);

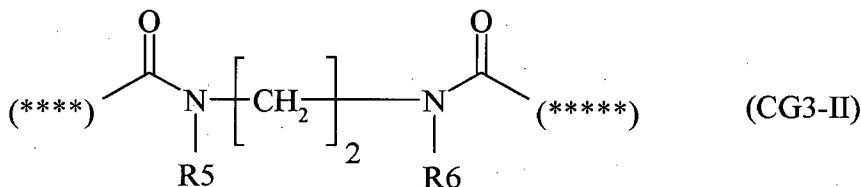


m20 es 1,2, 3, 4, 5 o 6;

n2 es 0 o 1;

T4 es -O-;

CG3 se selecciona del grupo que consiste en el grupo conector de fórmula (CG3-I) y el grupo conector de fórmula (CG3-II);



R5 y R6 son idénticos o diferentes e independientemente uno de otro alquilo C₁₋₄;

siendo n1 1, los (**) en las fórmulas de CG1 y en las fórmulas de SG indican el enlace entre CG1 y SG, y los (***) en la fórmula de SG y en la fórmula de CG2 indican el enlace entre SG y CG2; en el caso de que CG1 es un grupo conector de fórmula (CG1-I), el átomo de nitrógeno indicado con (**) en SG forma un átomo de nitrógeno endocíclico, de modo que sustituye el átomo de hidrógeno de dicho átomo de nitrógeno por un enlace endocíclico; para cuando n1 es 0, los (**) en las fórmulas de CG1 y los (***) en la fórmula de CG2 indican el enlace entre CG1 y CG2;

con la condición de que en el caso en que n1 es 0, CG1 no sea un grupo conector de fórmula (CG1-I);

para cuando n2 es 1, los (****) en la fórmula de CG2 y en la fórmula de CG3 indican los enlaces, con lo que CG2 y CG3 están unidos a T4; y los (***** en la fórmula de CG3 indican el enlace entre CG3 y T2;

para cuando n2 es 0, los (****) en la fórmula de CG2 indican el enlace entre CG2 y T2;

los (***** en la fórmula de CG2 indican el enlace entre CG2 y AAⁿ⁴;

el DR conectado covalentemente forma en el compuesto de fórmula (I) un residuo de fármaco DRRes, que está conectado covalentemente a CG2 a través de T2;

DR es un compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);



DRRes es un residuo de fármaco derivado de DR;

DR tiene un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en -N(R4)H, -OH o -SH, que forma en la fórmula (I) el T2;

T2 es -N(R4)-, -O- o -S-;

R4 es H o alquilo C₁₋₄;

n3 es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

n4 es un número entero de 1 a n3;

AAⁿ⁴ es un residuo de aminoácido, siendo n4 el índice de dicho residuo de aminoácido, y (AAⁿ⁴)_{n3} es un péptido lineal con n3 residuos de aminoácido AAⁿ⁴ e indicando n4 la posición del residuo de aminoácido AAⁿ⁴ en el péptido comenzando con CG2, péptido en el que los residuos de aminoácidos individuales están conectados entre sí mediante un enlace peptídico, siendo AA¹ el primer residuo de aminoácido en la cadena y estando conectado a CG2 mediante el enlace (*****), siendo el enlace (***** un enlace amida del grupo ácido carboxílico de AA¹ con el grupo amino indicado con (4) de CG2, y siendo AAⁿ³ el último residuo de aminoácido en la cadena, y siendo el AAⁿ⁴ individual independientemente uno de otro idéntico o diferente;

(3) indica el grupo amino N-terminal de dicho péptido lineal, que es el grupo amino de AAⁿ³;

R1 y R2 son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, C(O)-(CH₂-O)_{m5}-(GRPEG)_{m4}-R3 y PGN;

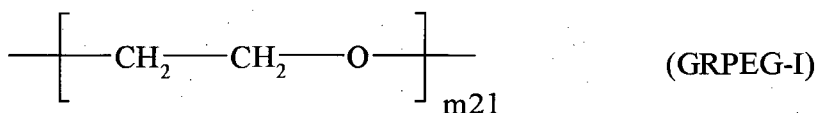
R3 es alquilo C₁₋₄;

m4 es 0 o 1;

m5 es 0 o 1;

PGN es un grupo protector;

GRPEG es un grupo conector de fórmula (GRPEG-I);

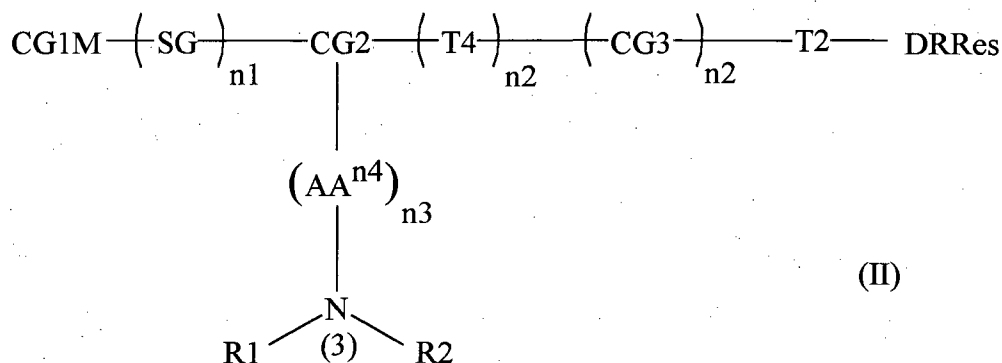


m21 es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

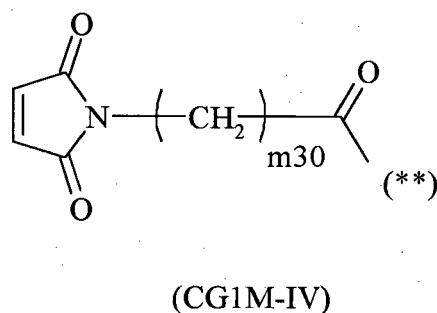
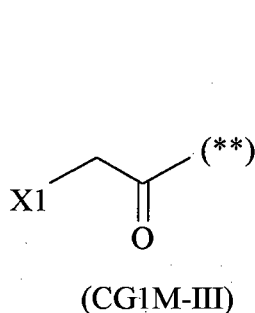
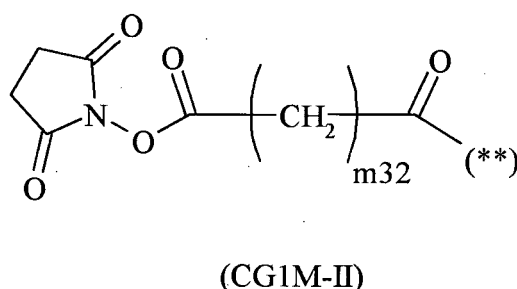
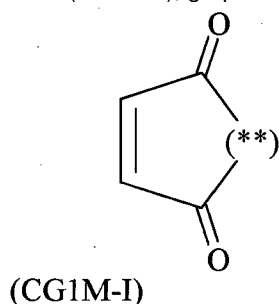
3. Un método (MI) de acuerdo con la reivindicación 2;

en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara en una etapa (MI);

la etapa (MI) comprende una reacción (MI), en la que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (LIRes-T1-H);

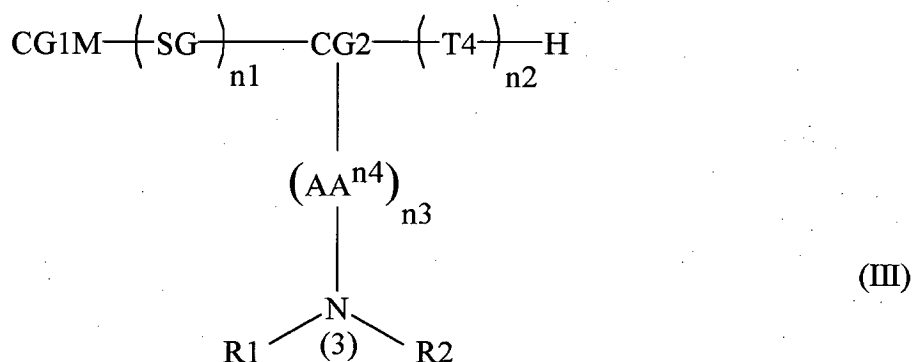


CG1M es un grupo conector seleccionado del grupo que consiste en el grupo conector de fórmula (CG1M-I), grupo conector de fórmula (CG1M-II), grupo conector de fórmula (CG1M-III) y grupo conector de fórmula (CG1M-IV);



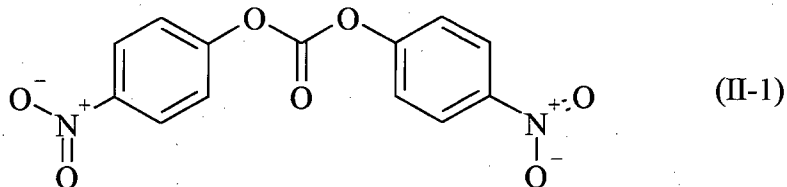
5 X1 es Cl, Br o I;
SG, n1, n4, n3, AAⁿ⁴, (3), R1, R2, T4, CG3, n2, T2, DRRes, m30 y m32 son como se definen en la reivindicación 2;
CG2 es como se define en la reivindicación 1.

- 10 4. Un método (MII) para la preparación del compuesto de fórmula (II), con el compuesto de fórmula (II) como se define en la reivindicación 3, en el que
en el caso en el que n2 es 1 y CG3 es un grupo conector de fórmula (CG3-I), entonces el método (MII) comprende una etapa (MIIa) y una etapa (MIIb);
en el caso en el que n2 es 1 y CG3 es un grupo conector de fórmula (CG3-II), entonces el método (MII) comprende la
15 etapa (MIIa), una etapa (MIIc), una etapa (MIId) y una etapa (MIIe);
en el caso en el que n2 es 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV), entonces el método (MII) comprende una etapa, una etapa (MII0-IV), o dos etapas, una etapa (MII0-I-IVa) y una etapa (MII0-I-IVb);
en el caso en el que n2 es 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-III), entonces el método (MII) comprende una etapa (MII0-III);
20 en el caso en el que n2 es 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-II), entonces el método (MII) comprende dos etapas, una etapa (MII0-IIa) y una etapa (MII0-IIb), o una etapa, una etapa (MII0-IIc);
en el caso en el que n2 es 0 y CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-I), entonces el método (MII) comprende una etapa, una etapa (MII0-I), o dos etapas, una etapa (MII0-I-IVa) y una etapa (MII0-I-IVb);
la etapa (MIIa) comprende una reacción (MIIa), en la que un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un
25 compuesto de fórmula (II-I);



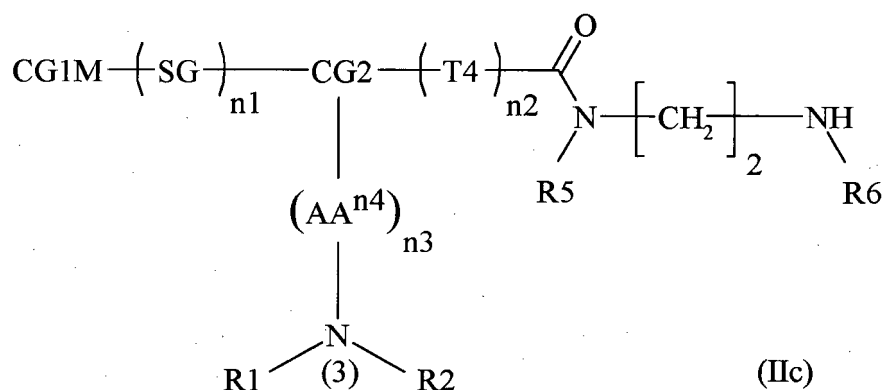
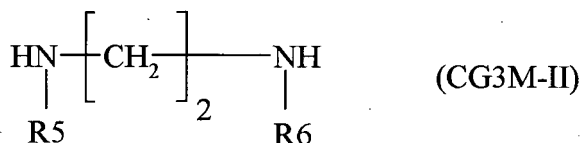
n_2 en la fórmula (III) es como se define en la reivindicación 2;

el compuesto de fórmula (II-I) se selecciona del grupo que consiste en compuesto de fórmula (II-1), 1,1'-carbonildiimidazol, 4-nitrofenilcloroformiato, fosgeno, difosgeno, trifosgeno y mezclas de los mismos;



la etapa (MIlb) comprende una reacción (MIlb), en la que el producto de reacción de la reacción (MIla) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);

la etapa (MIlc) comprende una reacción (MIlc), en la que el producto de reacción de la reacción (MIla) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (CG3M-II) para proporcionar un compuesto de fórmula (IIc);

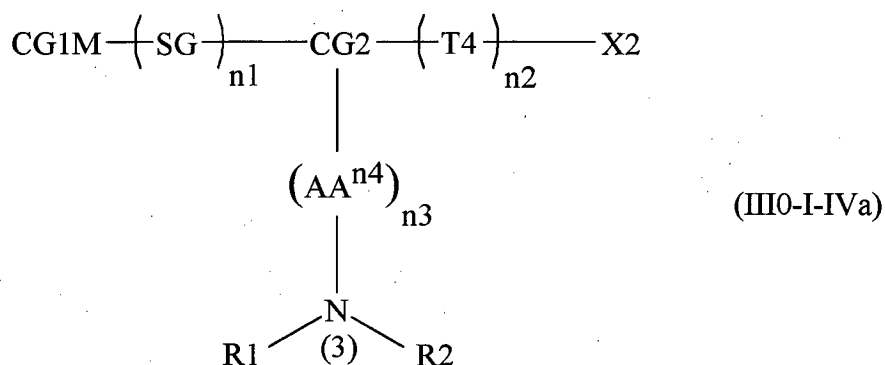


n_2 en la fórmula (IIc) es como se define en la reivindicación 2;

la etapa (MIId) comprende una reacción (MIId), en la que el compuesto de fórmula (IIc), preparado en la reacción (MIlc), se hace reaccionar con el compuesto (II-I);

la etapa (MIle) comprende una reacción (MIle), en la que el producto de reacción de la reacción (MIId) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);

la etapa (MIIO-I-IVa) comprende una reacción (MIIO-I-IVa), en la que un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto (II0-I-IVa) para proporcionar un compuesto de fórmula (II0-I-IVa);



n2 es 0 en la fórmula (11 IO-I-IVa);

el compuesto (II0-I-IVa) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo y anhídrido trifluorometanosulfónico y mezclas de los mismos;

X2 se selecciona del grupo que consiste en -OTs, -OMs y -OTf;

la etapa (MII0-I-IVb) comprende una reacción (MII0-I-IVb), en la que el compuesto de fórmula (III0-I-IVa), preparado en la reacción (MII0-I-IVa), se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);

el compuesto de fórmula (III) se prepara

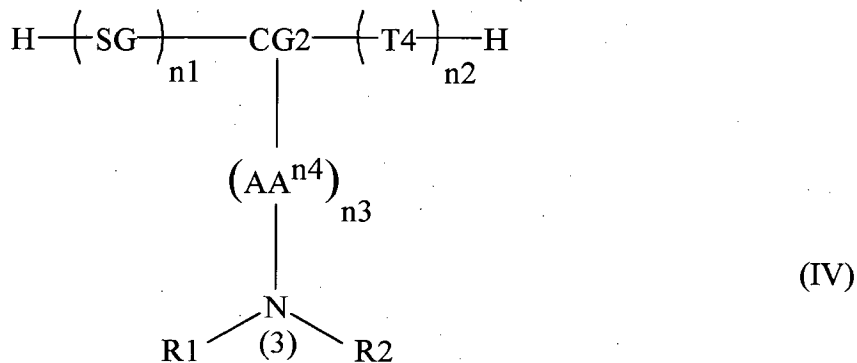
en una etapa (MIII-IV) para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-IV); o

en una etapa (MIII-III) para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-III); o

en dos etapas, una etapa (MIII-IIa) y una etapa (MIII-IIb), o en una etapa, una etapa (MIII-IIc), para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-II); o

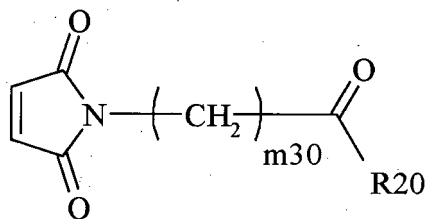
una etapa (MIII-I) para el caso en que CG1M es un grupo conector de fórmula (CG1M-I);

la etapa (MIII-IV) comprende una reacción (MIII-IV) de un compuesto de fórmula (IV),



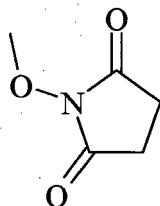
n2 en la fórmula (IV) es como se define en la reivindicación 2;

con un compuesto de fórmula (CG1MR-IV);



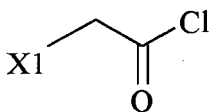
(CG1MR-IV)

R20 es un residuo de fórmula (R20-1);



(R20-1)

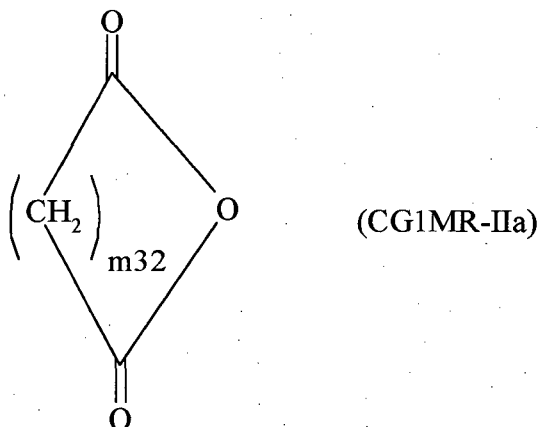
la etapa (MIII-MI) comprende una reacción (MIII-III) de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (CG1MR-III);



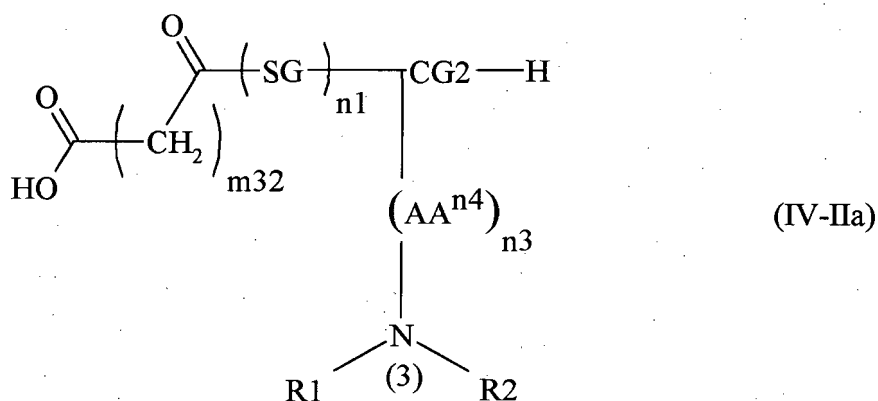
(CG1MR-III)

5

la etapa (MIII-IIa) comprende una reacción (MIII-IIa) del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IIa) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV-IIa);

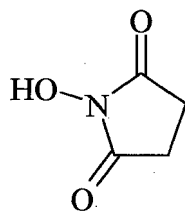


(CG1MR-IIa)



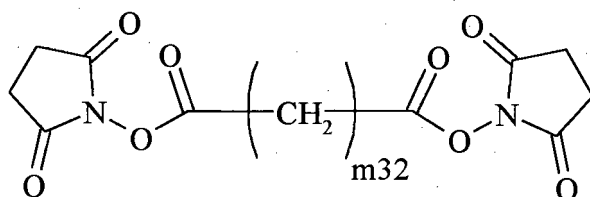
(IV-IIa)

10 la etapa (MIII-Nb) comprende una reacción (MIII-Ilb) del compuesto de fórmula (IV-IIa) preparado en la etapa (MIII-IIa) con un compuesto de fórmula (HOSu);



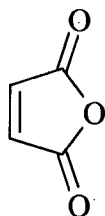
(HOSu)

la etapa (MIII-IIc) comprende una reacción (MIII-IIc) del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IIc);



(CG1MR-IIc)

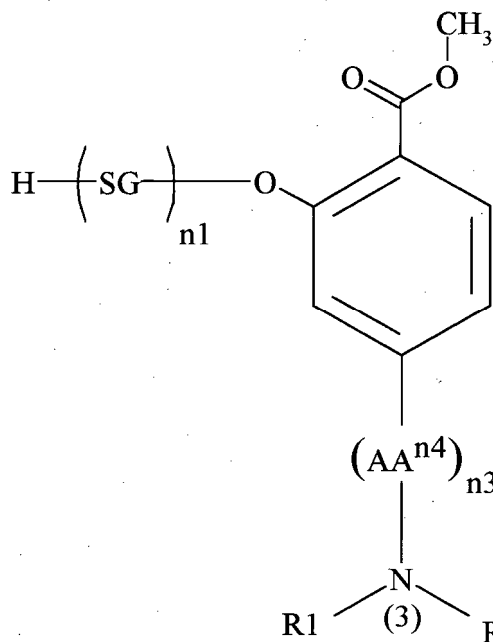
5 la etapa (MIII-I) comprende una reacción (MIII-I) de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (MA);



(MA)

el compuesto de fórmula (IV) se prepara en una etapa (MIV);

la etapa (MIV) comprende una reacción (MIV), la reacción (MIV) es una reducción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto (IV);



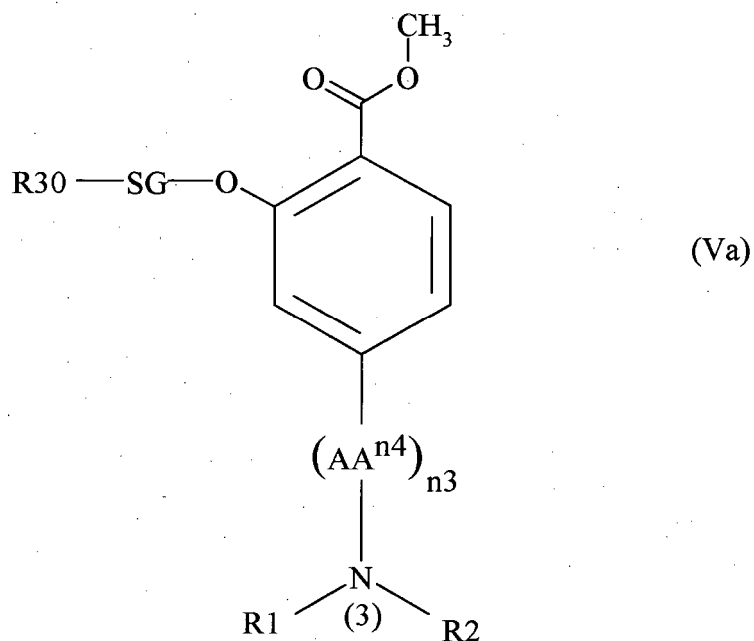
(V)

10

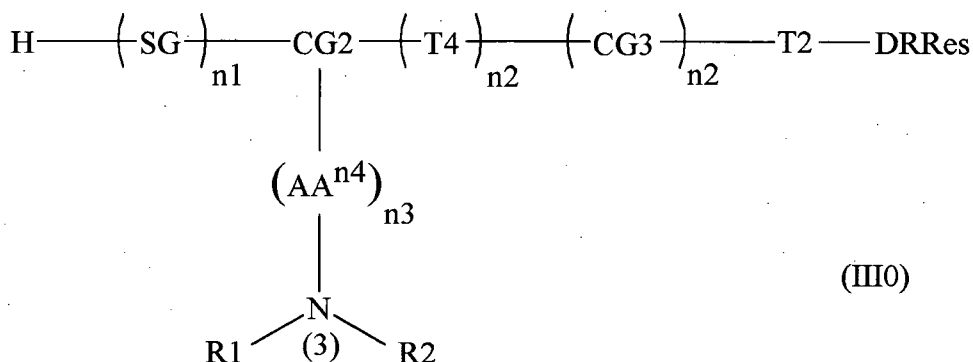
el compuesto (IV) se selecciona del grupo que consiste en NaBH₄, BH₃, DIBAL-H, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico y mezclas de los mismos;

el compuesto de fórmula (V) se prepara en una etapa (MVb);

la etapa (MVb) comprende una reacción (MVb), en la que R30 se escinde del compuesto de fórmula (Va) con HCl;

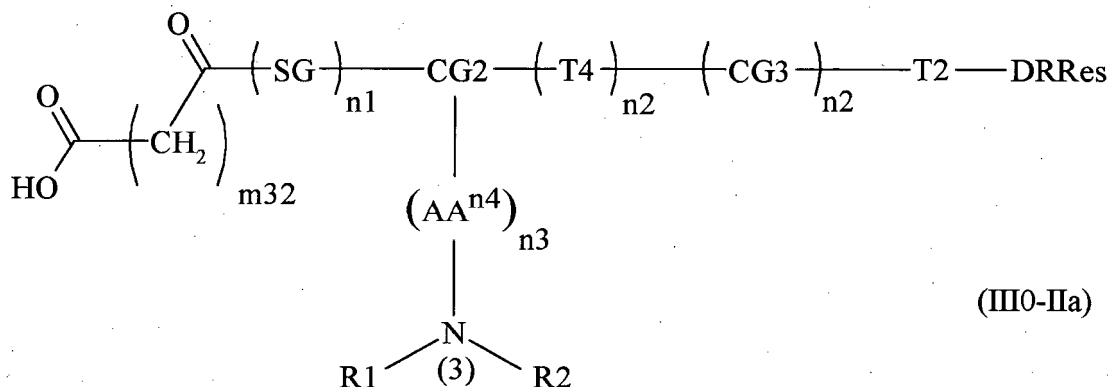


R30 se conecta a SG a través del enlace indicado con (**) en las fórmulas de SG y es Boc;
la etapa (MII0-IV) comprende una reacción (MII0-IV) de un compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IV);



5

n2 es 0 en la fórmula (III0);
la etapa (MII0-111) comprende una reacción (MII0-NI) de un compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (CG1MR-III); la etapa (MII0-IIa) comprende una reacción (MII0-IIa) del compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IIa) para proporcionar un compuesto de fórmula (MII0-IIa);

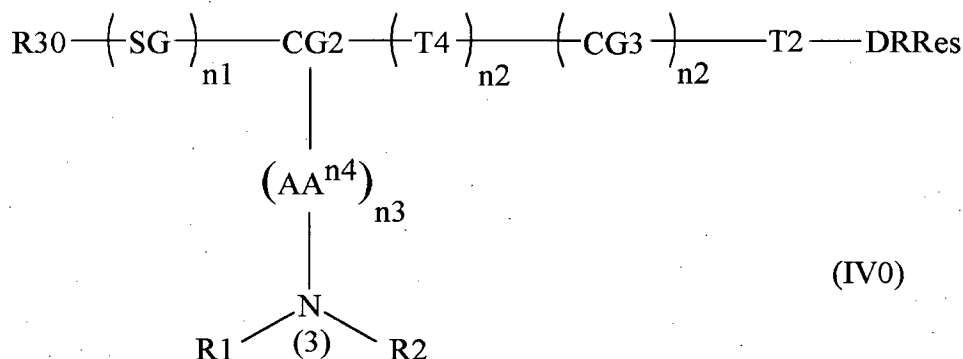


10

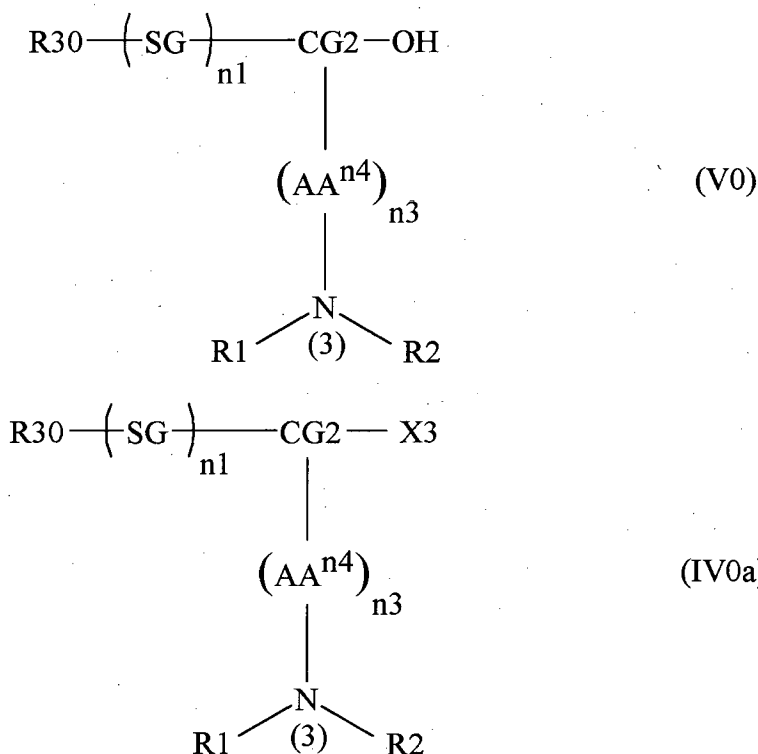
n2 es 0 en la fórmula (III0-IIa);
la etapa (MII0-IIb) comprende una reacción (MII0-Nb) del compuesto de fórmula (III0-IIa) preparado en la etapa (MII0-IIa) con un compuesto de fórmula (HOSu);
la etapa (MII0-Mc) comprende una reacción (MII0-Mc) del compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (CG1MR-IIc);

15

la etapa (MII0-I) comprende una reacción (MII0-I) de un compuesto de fórmula (III0) con un compuesto de fórmula (MA); el compuesto de fórmula (III0) se prepara en una etapa (MIII0),
la etapa (MII0) comprende una reacción (MIII0), en la que R30 se escinde del compuesto de fórmula (IV0)) con HCl;



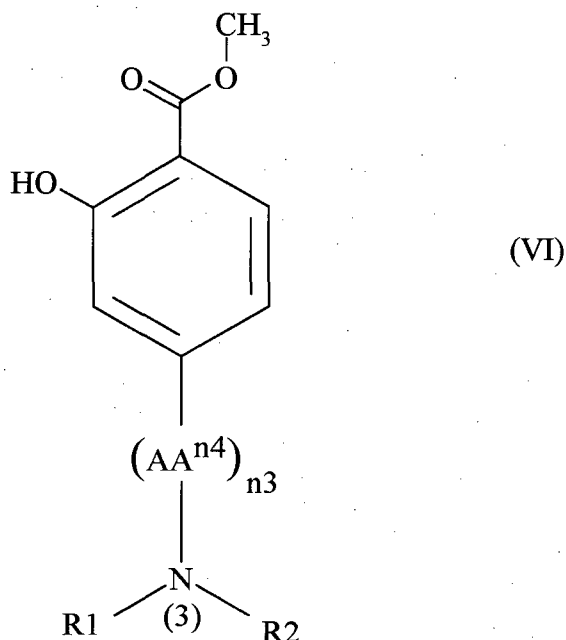
- 5 $n2$ es 0 en la fórmula (IV0);
el compuesto de fórmula (IV0) se prepara en una etapa (MIV0a) y una etapa (MIV0b),
la etapa (MIV0a) comprende una reacción (MIV0a), en la que un compuesto de fórmula (V0) se hace reaccionar con un compuesto (RIV0a) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV0a);



- 10 el compuesto (RIV0a) se selecciona del grupo que consiste en cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido p-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo y anhídrido trifluorometanosulfónico, SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , POBr_3 , PBr_3 , PBr_5 , N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, HCl, HBr, HI y mezclas de los mismos;
- 15 X3 se selecciona del grupo que consiste en -OTs, -OMs, OTf, -Cl, -Br y -I;
la etapa (MIV0b) comprende una reacción (MIV0b), en la que el compuesto de fórmula (IV0a), preparado en la reacción (MIV0), se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (DRRes-T2-H);
el compuesto de fórmula (V0) se prepara en una etapa (MV0),
la etapa (MV0) comprende una reacción (MV0), la reacción (MV0) es una reducción de un compuesto de fórmula (VA) con un compuesto (IV);
- 20 CG1M y X1 son como se definen en la reivindicación 3;
SG, $n1$, $n4$, $n3$, AA^{n4} , (3), R1, R2, T4, CG3, $n2$, T2, DRRes, el compuesto de fórmula (DRRes-T2-H), m30, m32, R5 y R6 son como se definen en la reivindicación 2;
CG2 es como se define en la reivindicación 1.

25

5. Método (MI) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula (Va) se prepara en una etapa (MVa), la etapa (MVa) comprende una reacción (MVa), en la que un compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (SGM);



R30-SG-R31 (SGM)

5

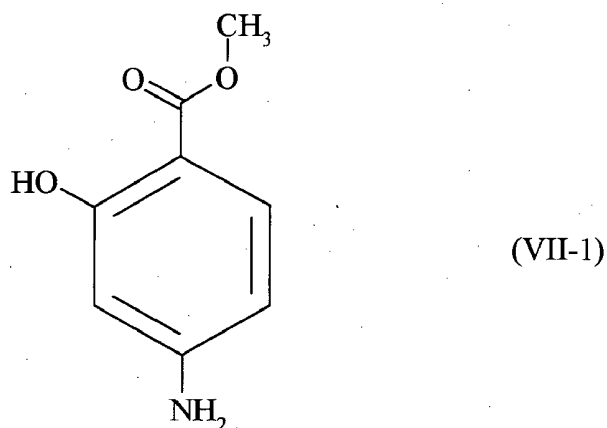
R31 se conecta a SG a través del enlace indicado con (***) en las fórmulas de SG y es -OTs, -OMs, -OTf, -Br, -Cl o -I;

R30 es como se define en la reivindicación 4;

10 SG, n4, n3, AAⁿ⁴, (3), R1, R2 son como se define en la reivindicación 2.

6. Método (MI) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (VI) se prepara en una etapa (MVla) y opcionalmente una etapa adicional (MVlb); en la etapa (MVla) los n3 AAⁿ⁴ se conectan consecutivamente a un compuesto de fórmula (VII-1) mediante reacciones de acoplamiento peptídico y, después, a los productos respectivos de las reacciones de acoplamiento peptídico anteriores;

15



la etapa (MVlb) comprende una reacción (MVlb), en donde el grupo amino en N-terminal de AAⁿ³ indicado con (3) en la fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto NTermProt;

20 NTermProt se selecciona del grupo que consiste en yoduro de alquilo C₁₋₄, bromuro de alquilo C₁₋₄, Cl-C(O)-(GRPEG)_{m4}-R3, R3-C(O)-O-C(O)-R3 y PGNPrec;

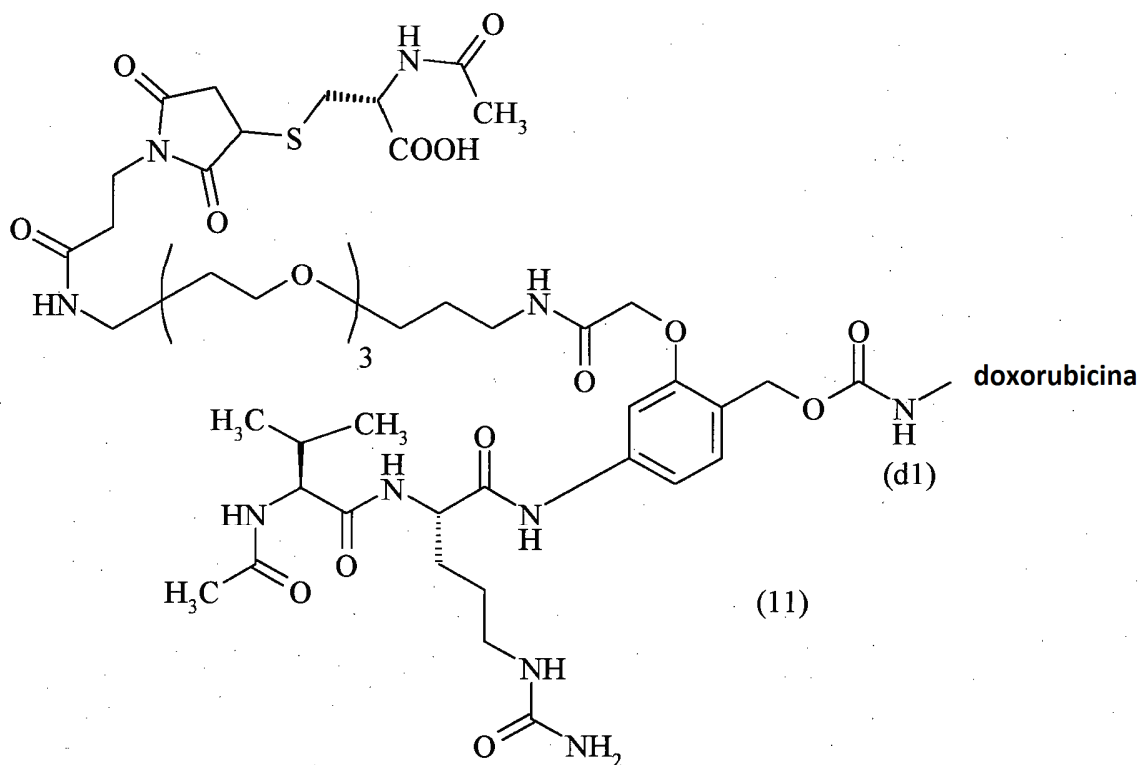
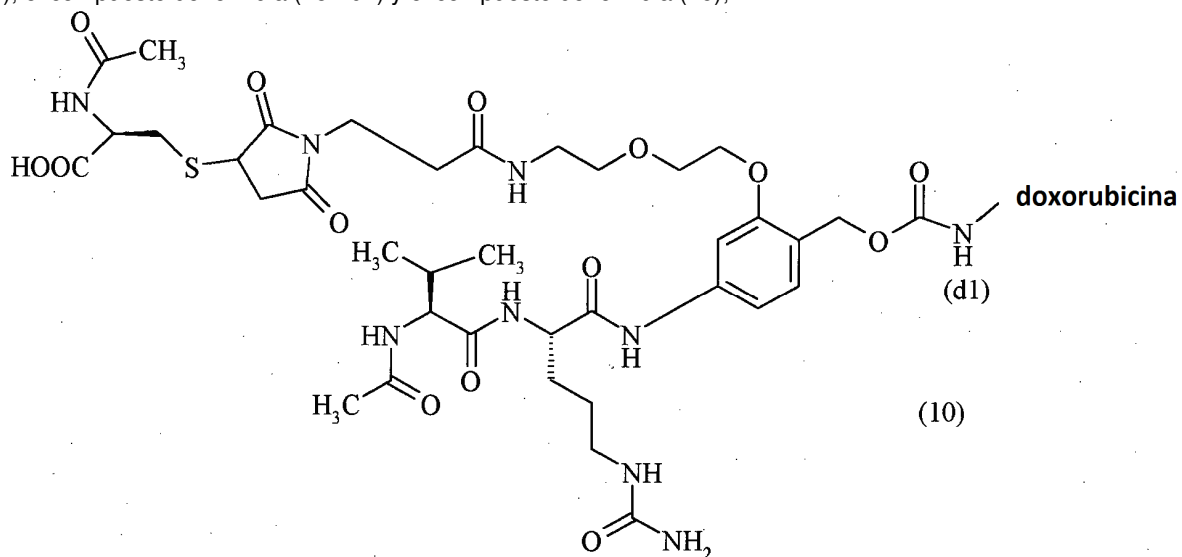
PGNPrec es un reactivo que proporciona la introducción de PGN en el grupo amino en N-terminal de AAⁿ³ indicado con (3) en la fórmula (VI);

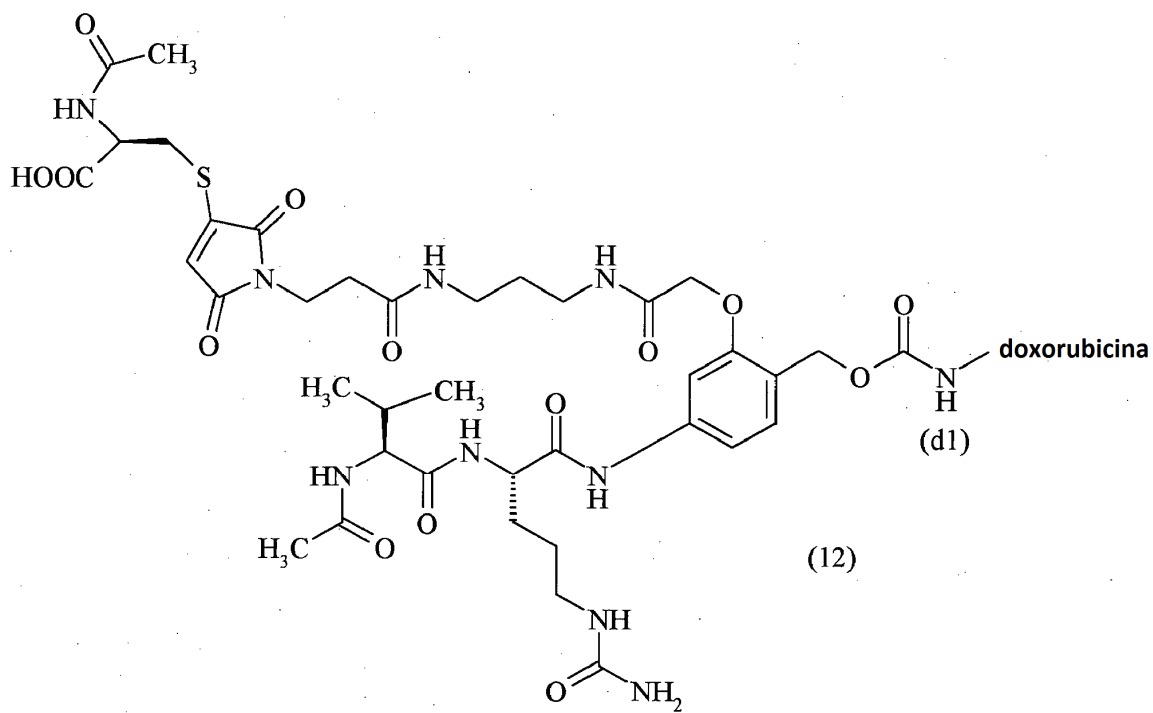
GRPEG, m4, R3 y PGN son como se definen en la reivindicación 2;

n4, n3, AAⁿ⁴ y (3) son como se definen en la reivindicación 2.

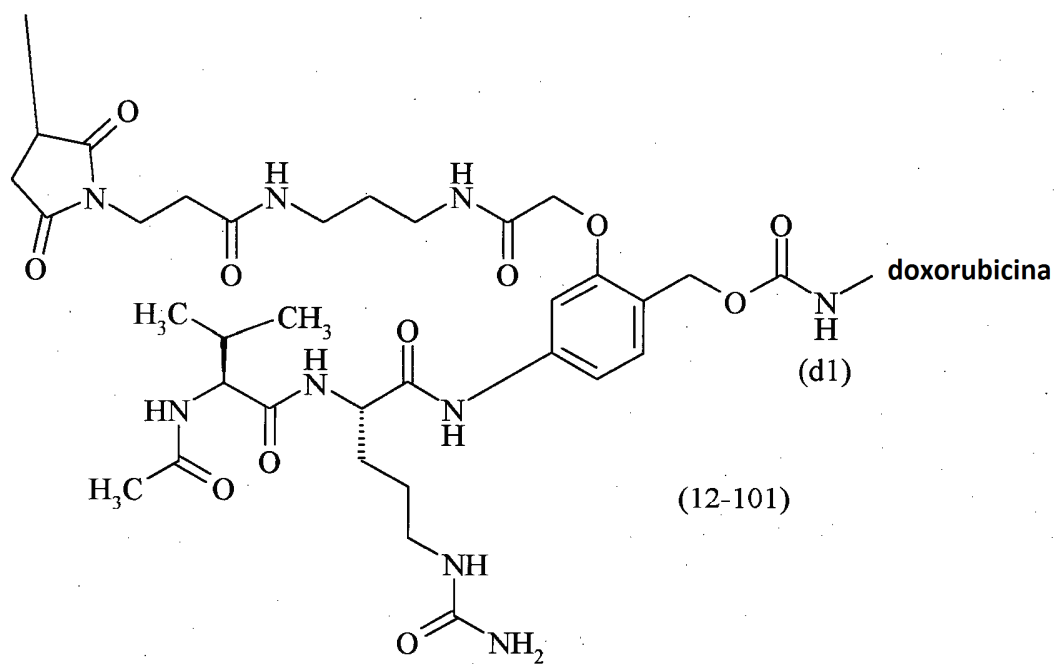
7. Un compuesto de fórmula (I), con el compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 2.

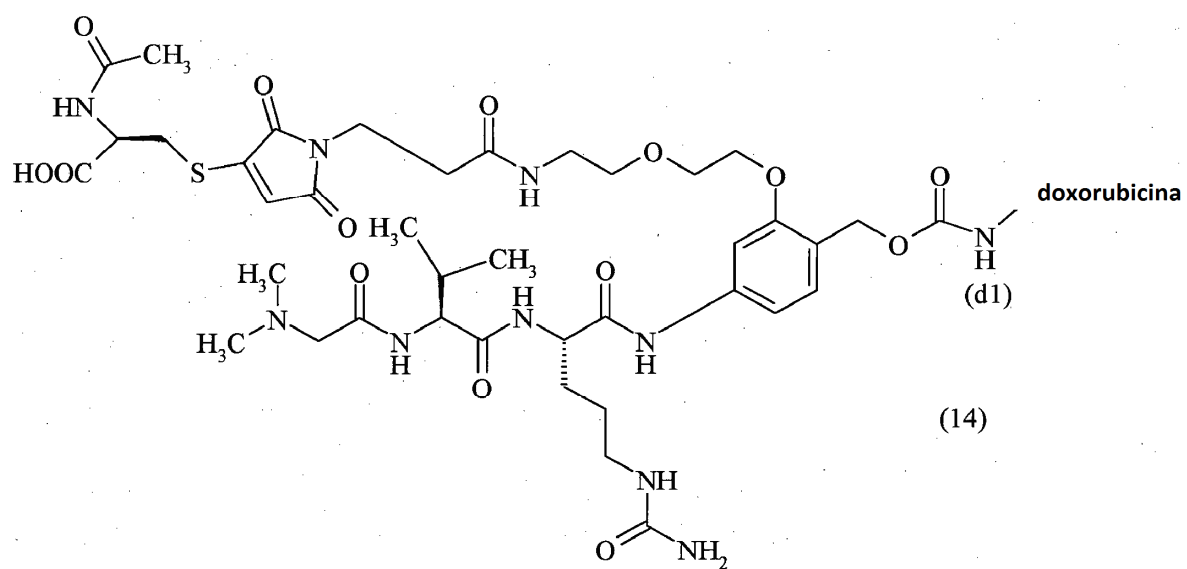
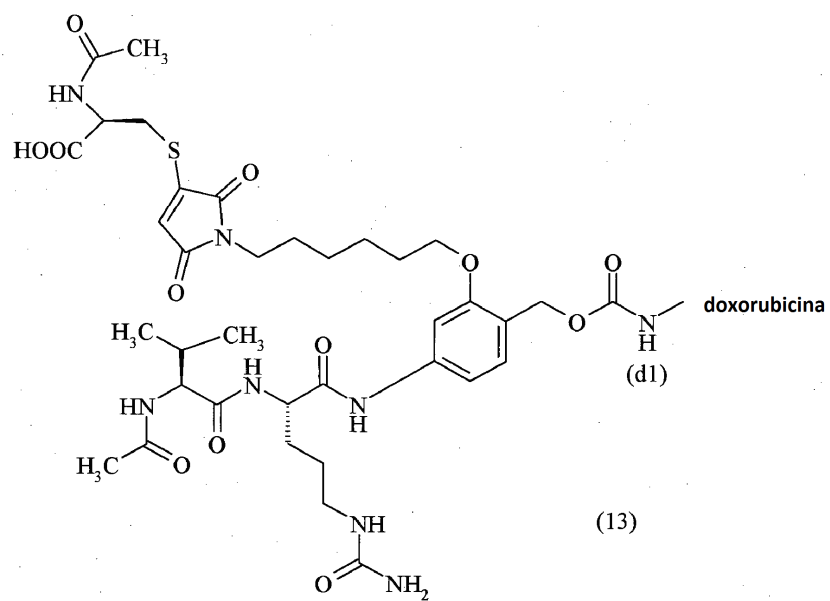
- 5 8. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (10), el compuesto de fórmula (11), el compuesto de fórmula (12), el compuesto de fórmula (12-101), el compuesto de fórmula (13), el compuesto de fórmula (14), el compuesto de fórmula (15), el compuesto de fórmula (15-102) y el compuesto de fórmula (16);

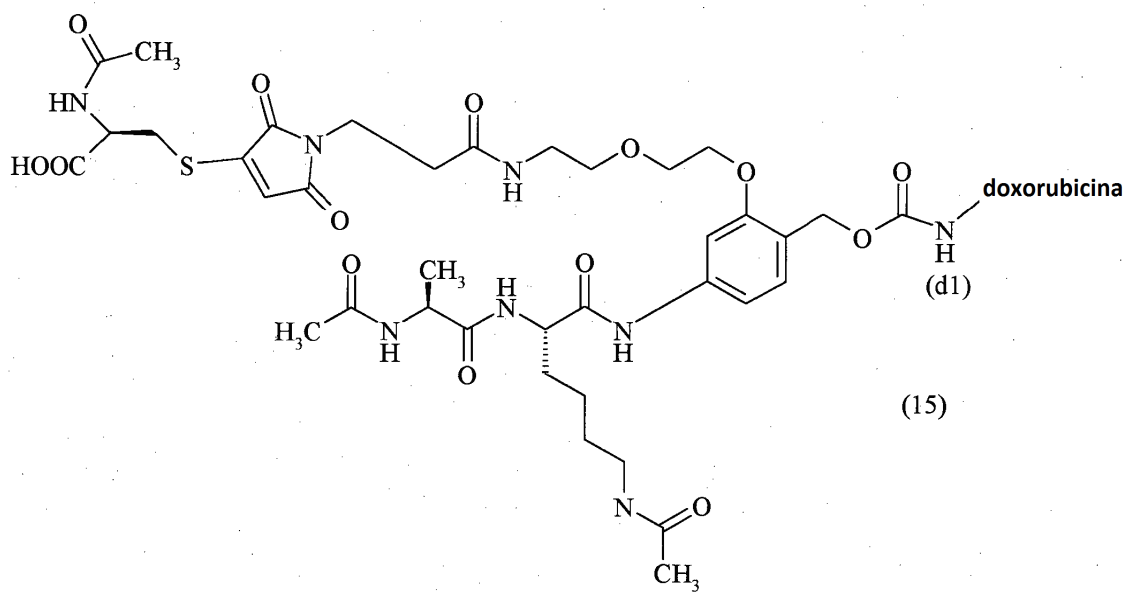




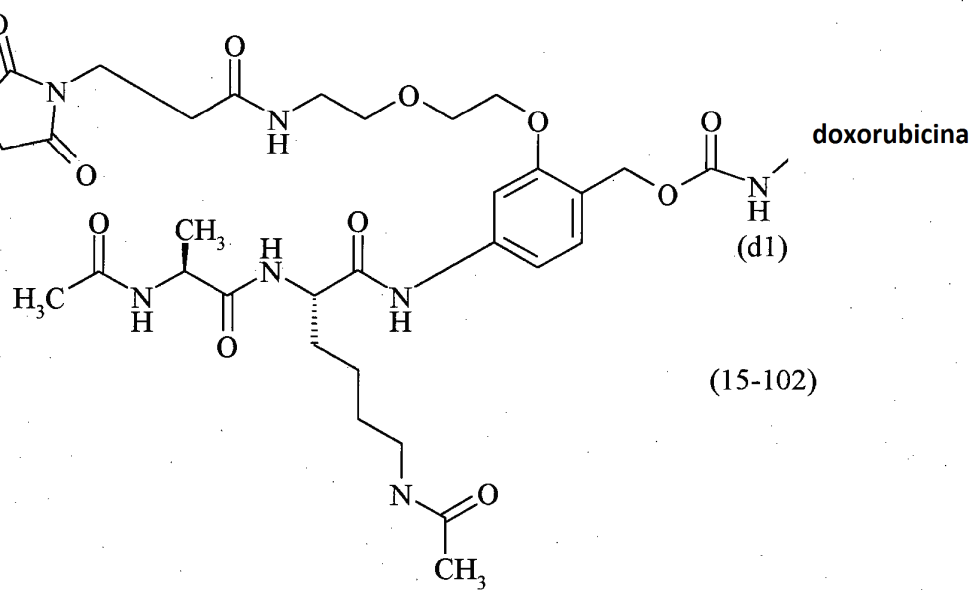
Anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b producido en ratón

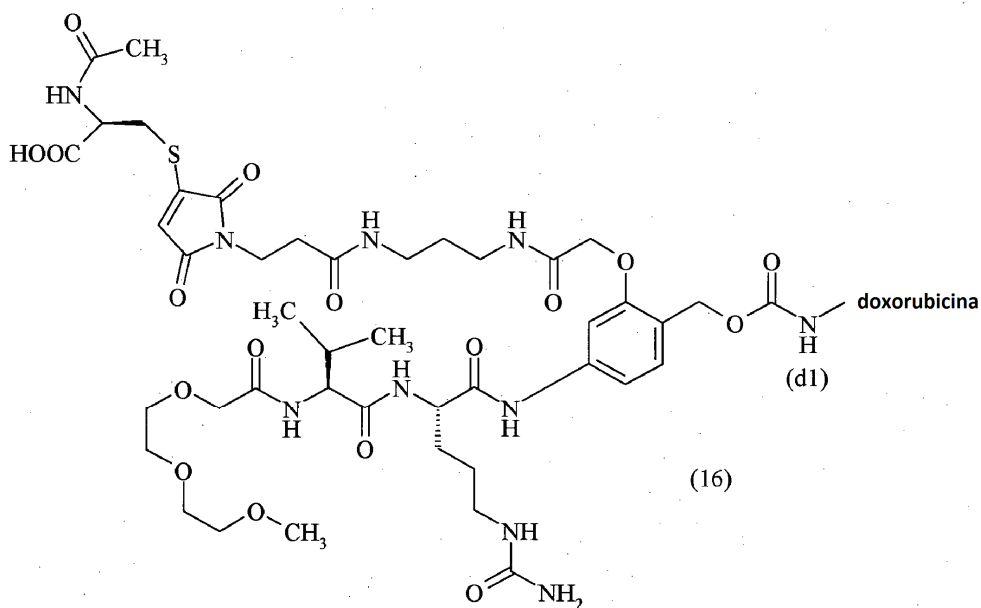




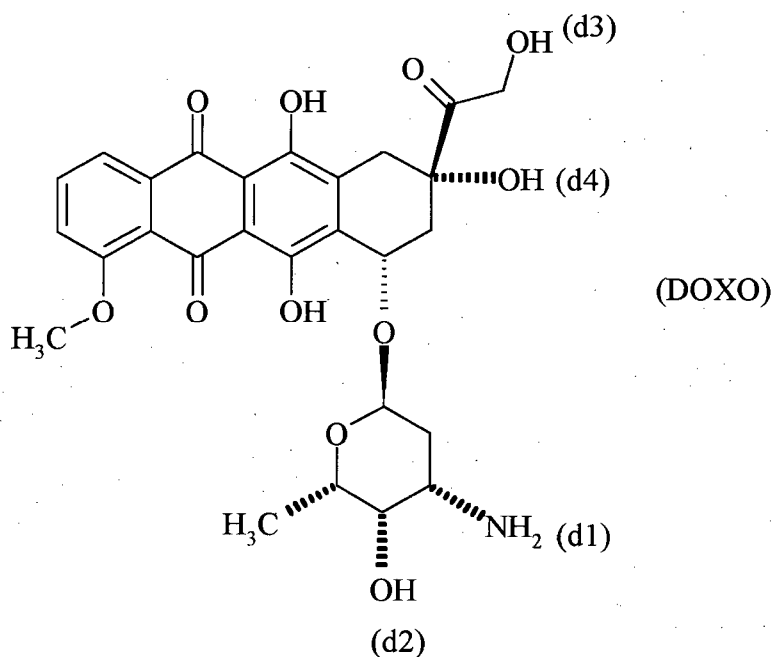


Anticuerpo monoclonal anti-interleucina-1b producido en ratón





en el que la doxorubicina es el compuesto de fórmula (DOXO),



en el que

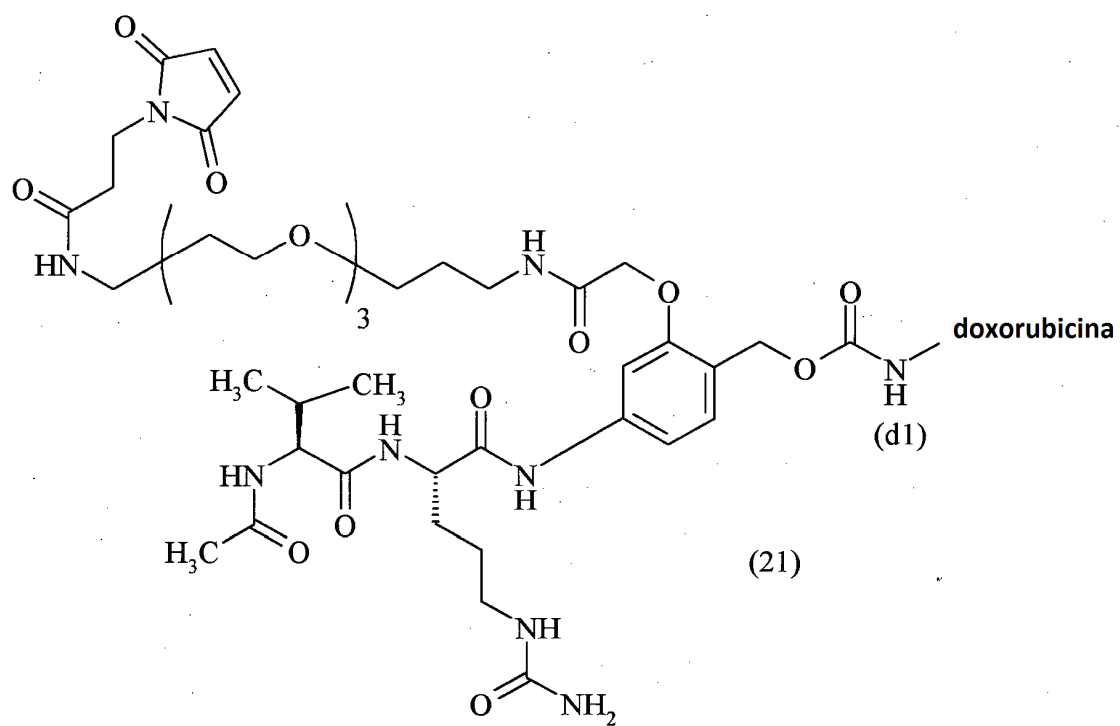
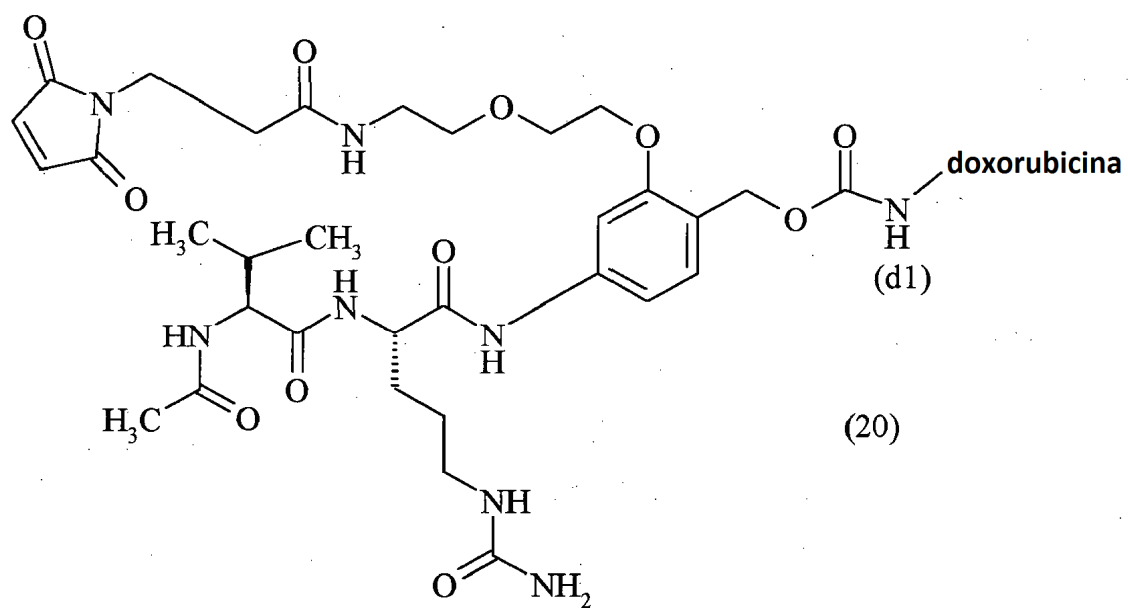
5 (d1), (d2), (d3) y (d4) en la fórmula (DOXO) indican grupos funcionales; el compuesto de fórmula (DOXO) está conectado a través del grupo amino indicado con (d1) en la fórmula (10), (11), (12), (12-101), (13), (14), (15), (15-102) y (16) respectivamente en la fórmula (DOXO).

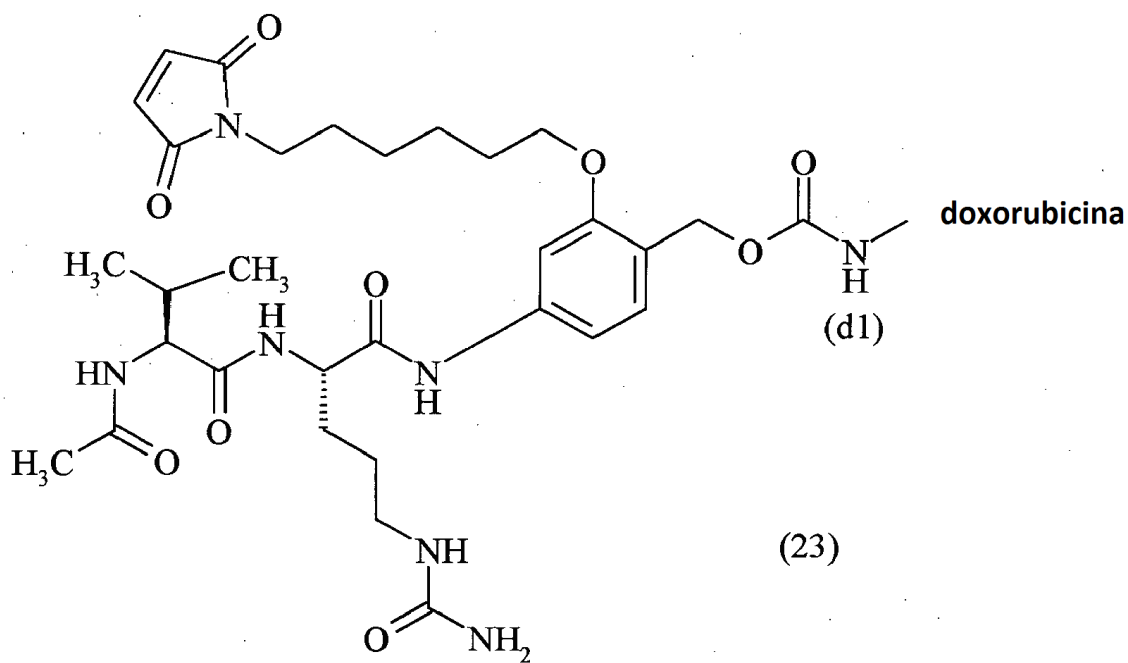
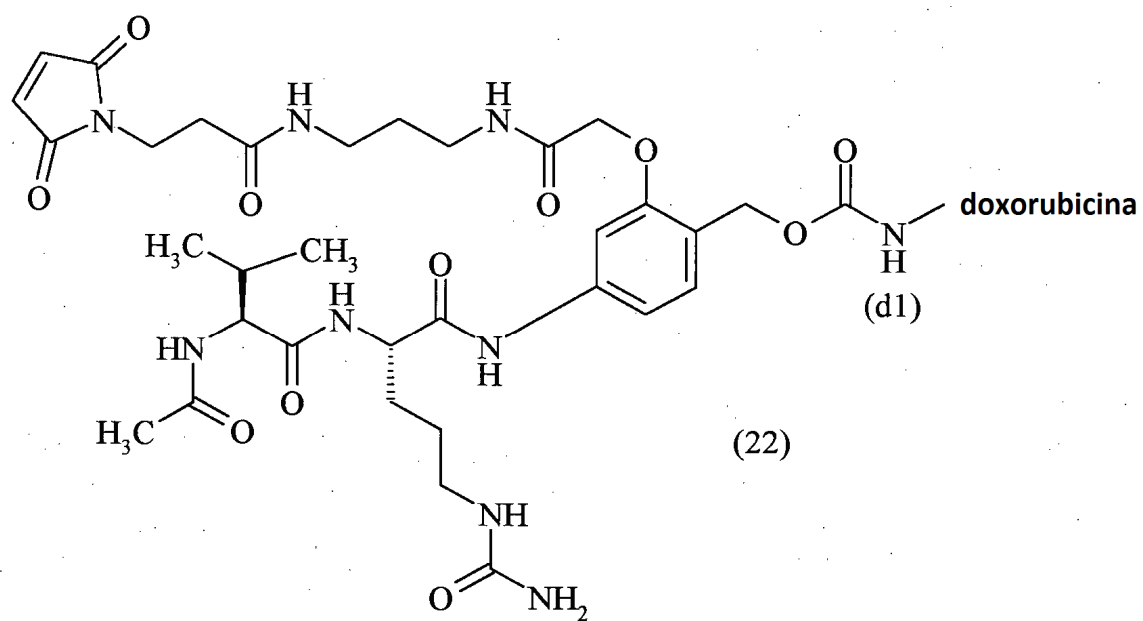
9. Un compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (II) como se define en la reivindicación 3.

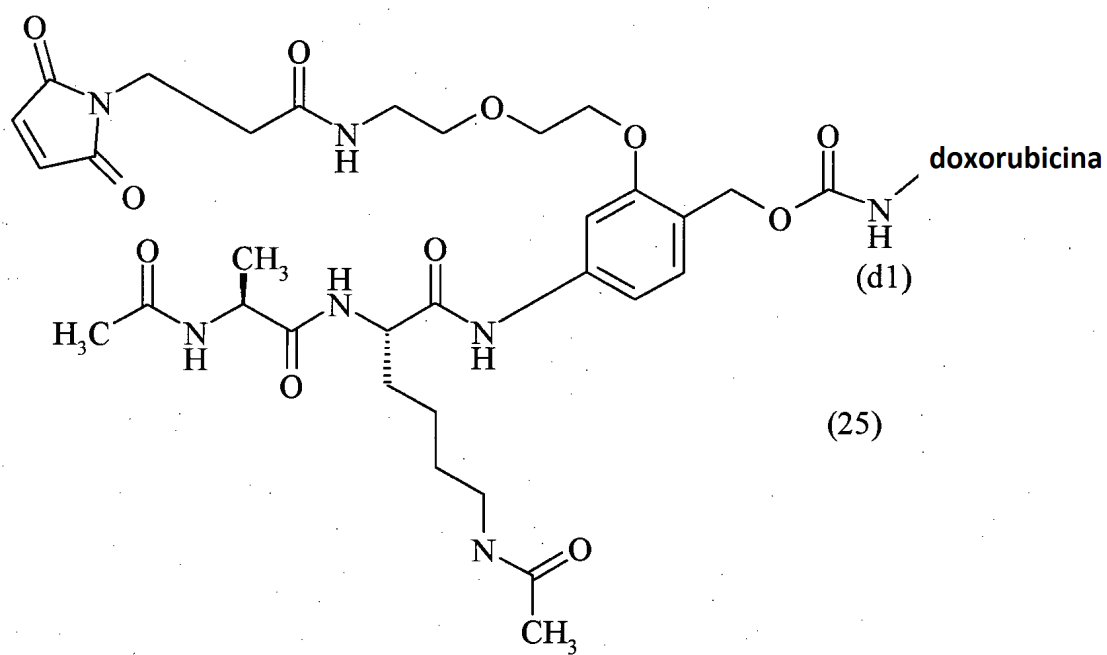
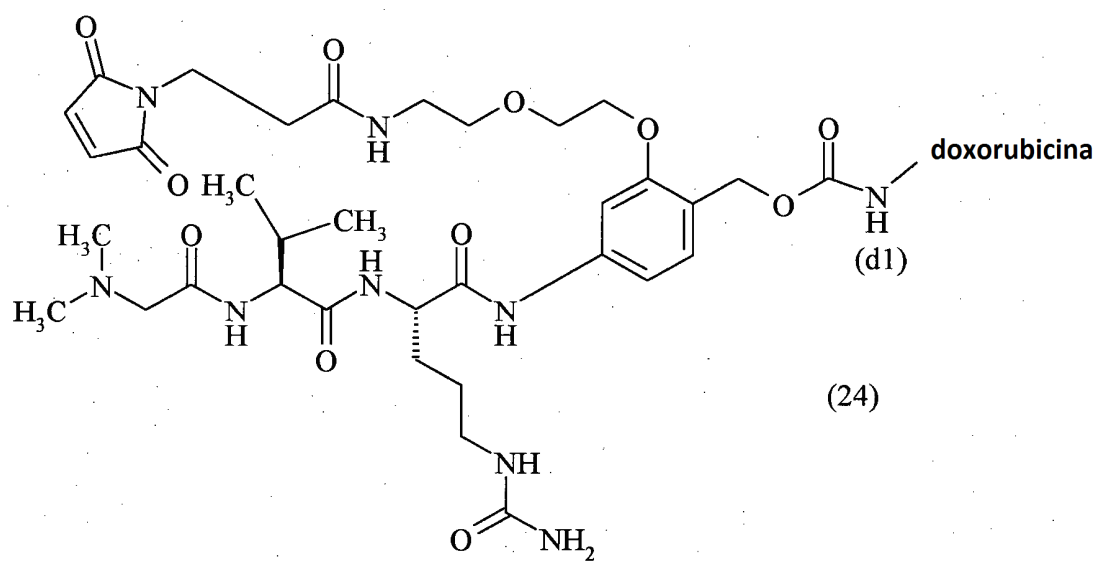
10

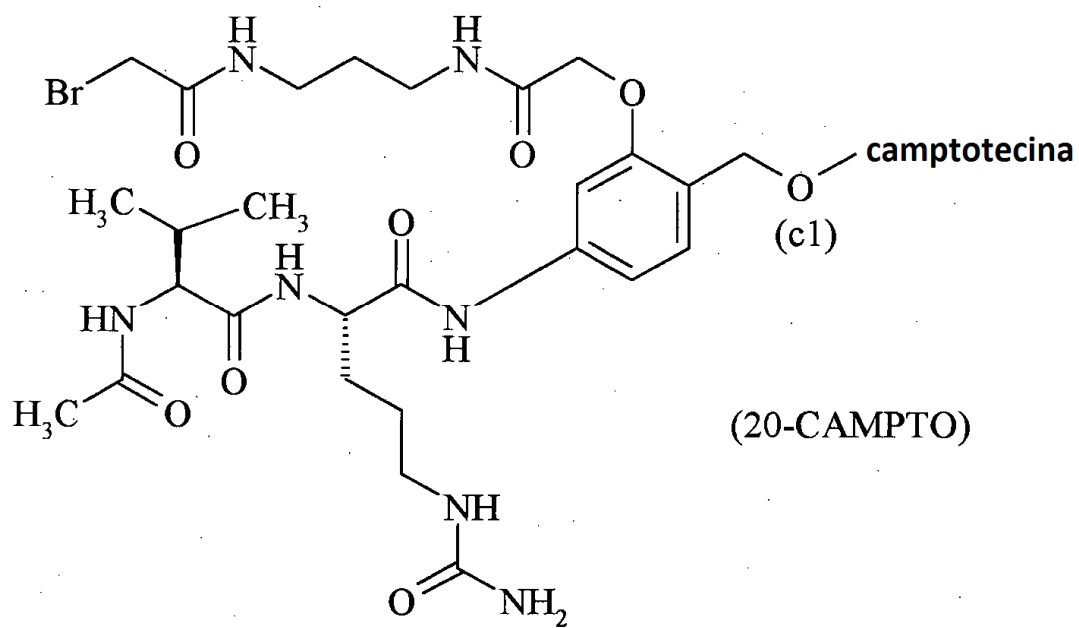
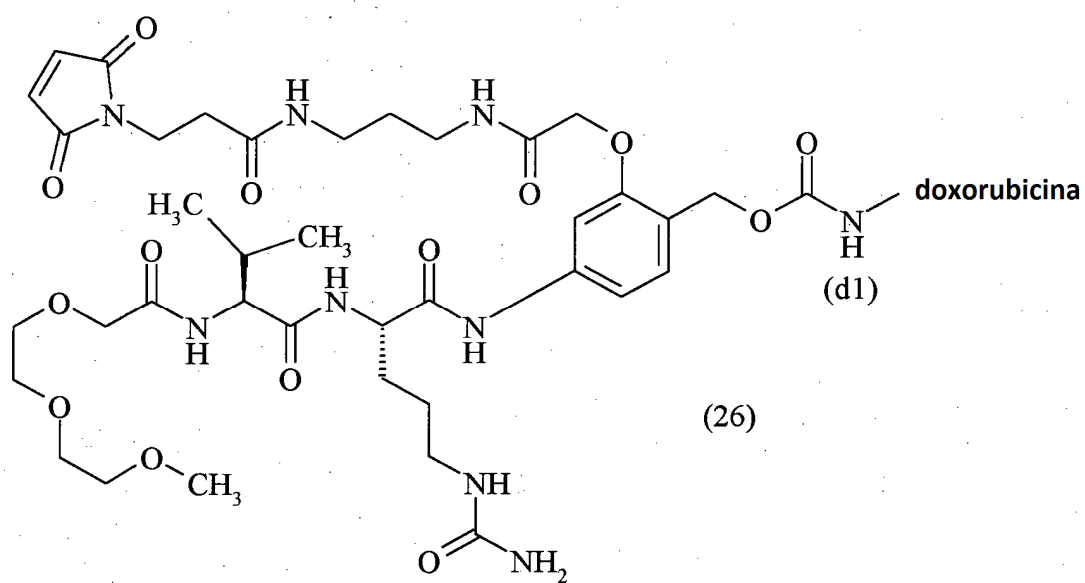
10. Compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (20), el compuesto de fórmula (21), el compuesto de fórmula (22), el compuesto de fórmula (23), el compuesto de fórmula (24), el compuesto de fórmula (25), el compuesto de fórmula (26), el compuesto de fórmula (20-CAMPTO), el compuesto de fórmula (21-CAMPTO), el compuesto de fórmula (22-CAMPTO), el compuesto de fórmula (23-CAMPTO) y el compuesto de fórmula (21-TAXO-t1-1);

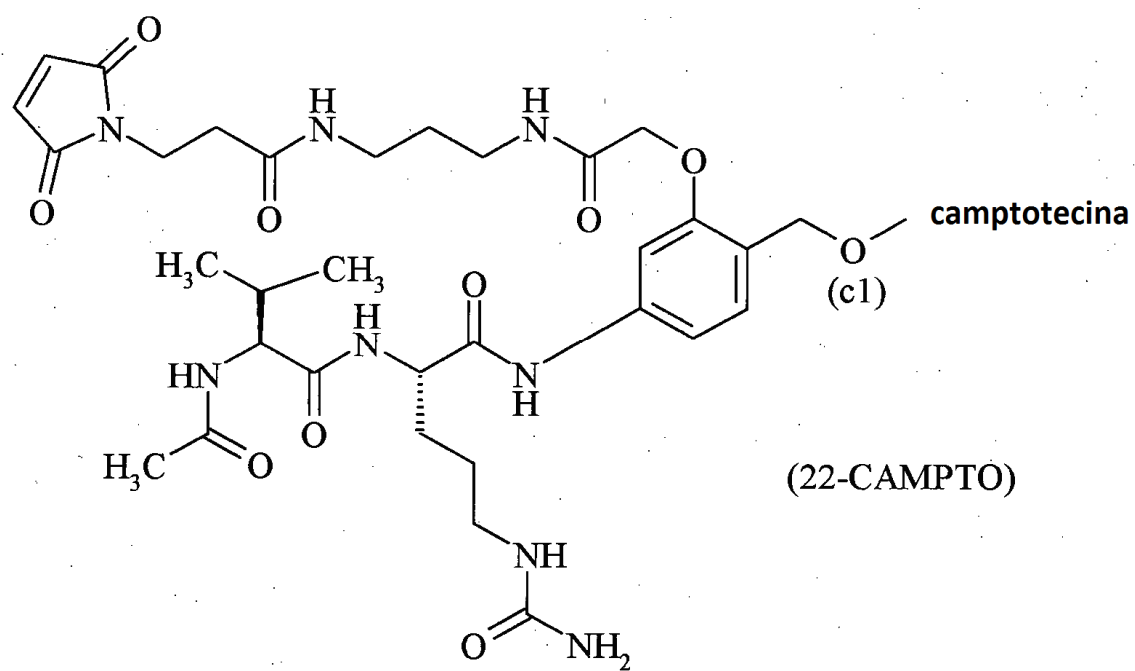
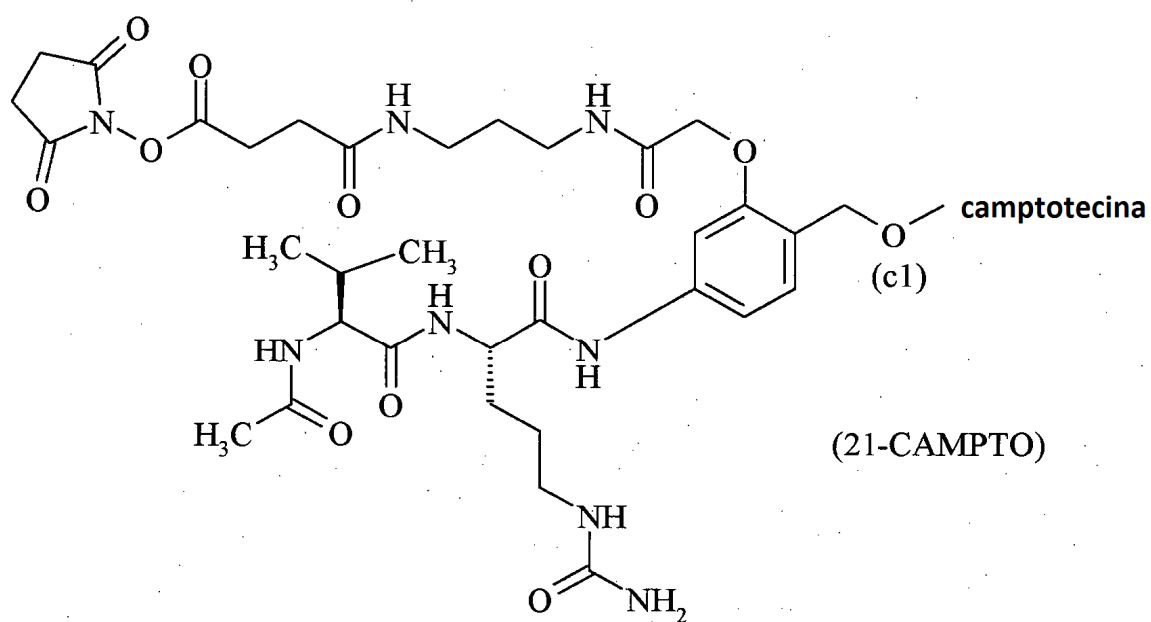
15

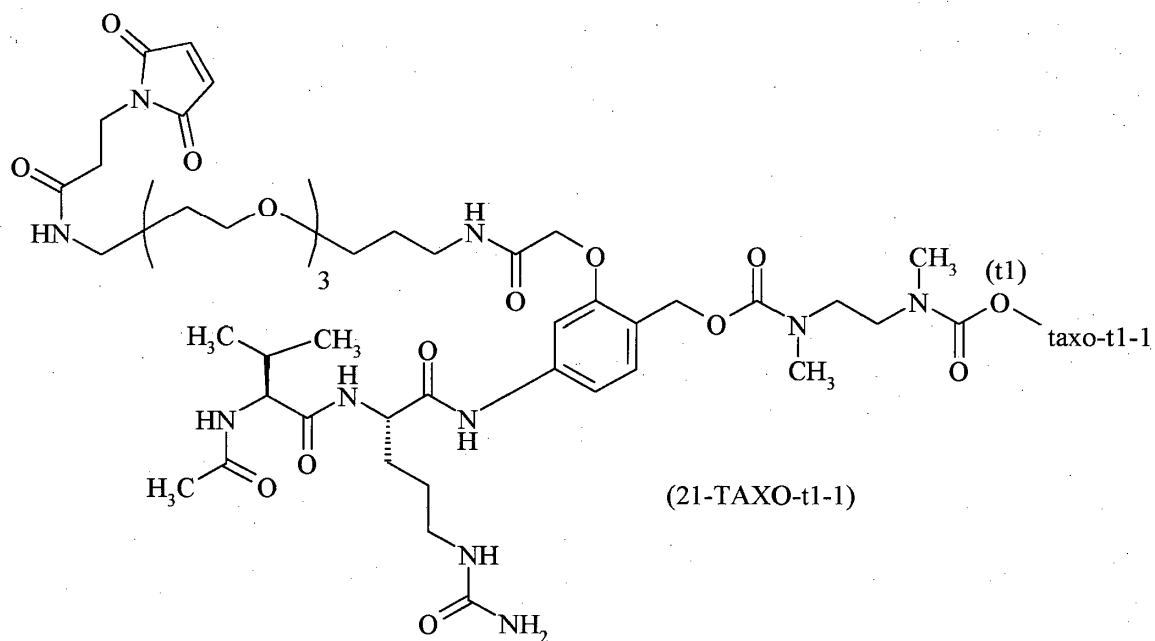
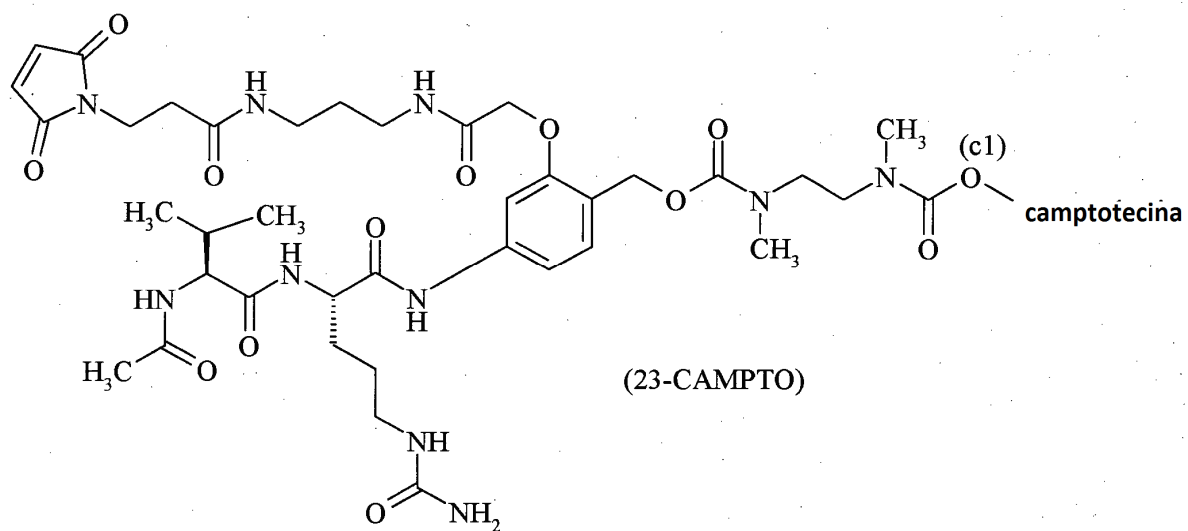










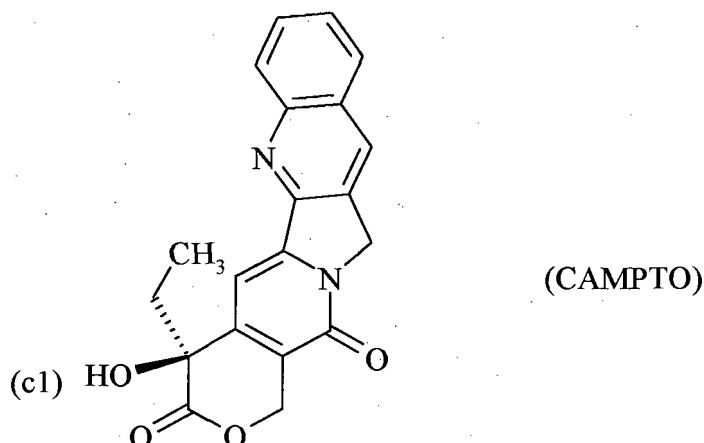


en el que

doxorubicina es el compuesto de fórmula (DOXO) como se define en la reivindicación 8,

- 5 que está conectado a través del grupo amino indicado con (d1) en la fórmula (20), (21), (22), (23), (24), (25) y (26) respectivamente y en la fórmula (DOXO);

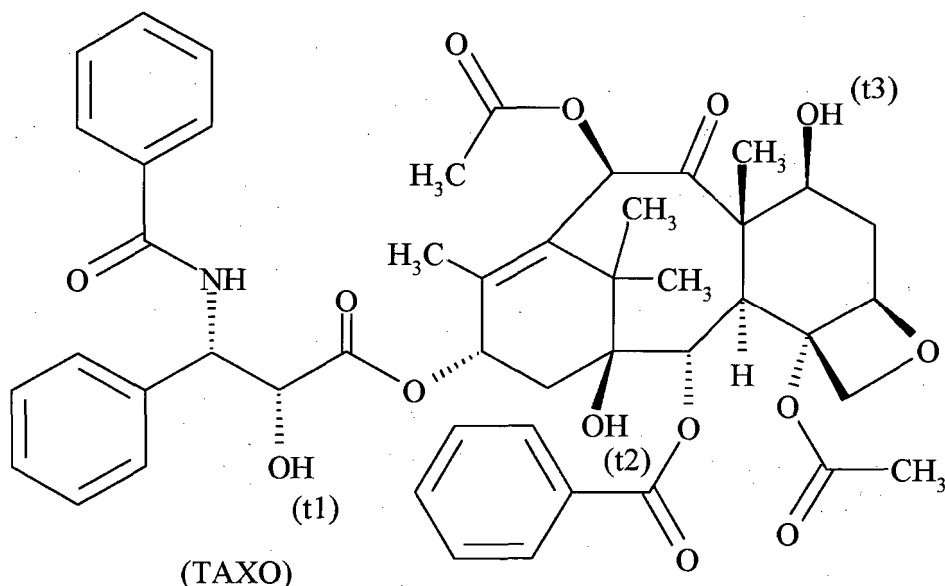
camptotecina es el compuesto de fórmula (CAMPTO),



en el que

(c1) en la fórmula (CAMPTO) indica un grupo funcional;

el compuesto de fórmula (CAMPTO) está conectado a través del grupo amino indicado con (c1) en la fórmula (20-CAMPTO), (21-CAMPTO), (22-CAMPTO) y (23-CAMPTO) respectivamente y en la fórmula (CAMPTO); taxo-t1-1 es el compuesto de fórmula (TAXO),



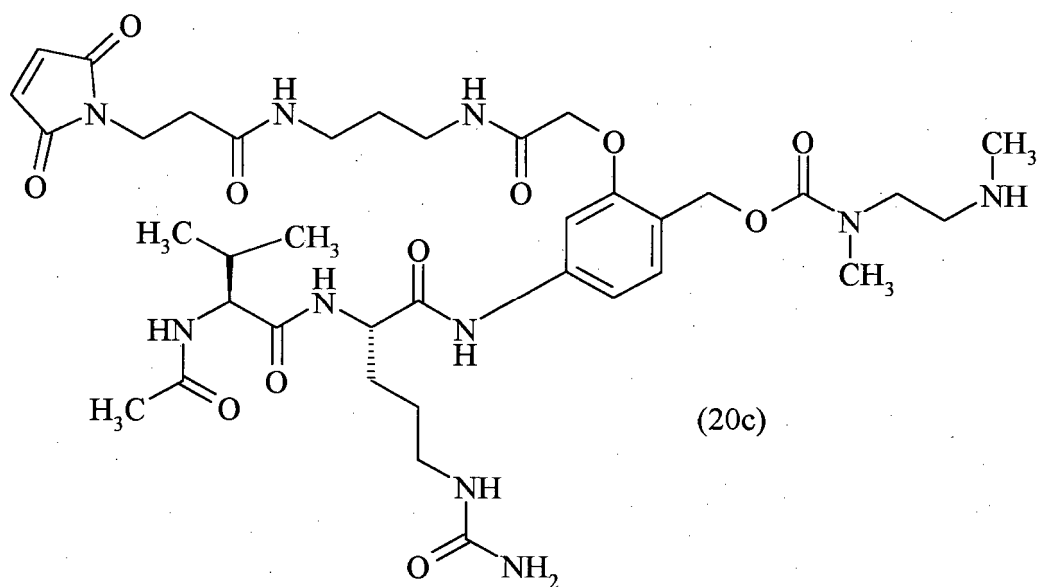
que está conectado a través del grupo hidroxilo indicado con (t1) en la fórmula (21-TAXO-t1-1) y en la fórmula (TAXO).

11. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

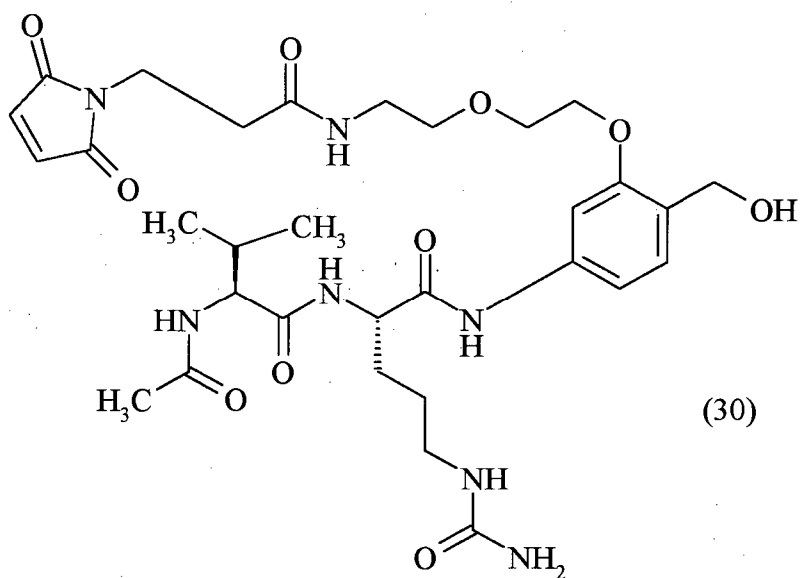
el compuesto de fórmula (IIc), el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV), el compuesto de fórmula (IV-IIa), el compuesto de fórmula (V), el compuesto de fórmula (Va), el compuesto de fórmula (III0-IIa), el compuesto de fórmula (III0), el compuesto de fórmula (IV0), el compuesto de fórmula (IV0a), el compuesto de fórmula (V0) y el compuesto de fórmula (III0-I-IVa); con

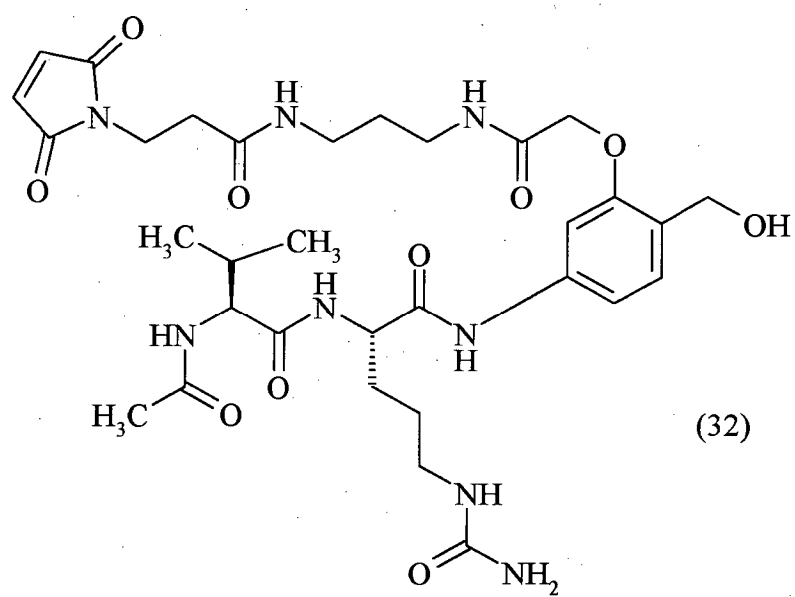
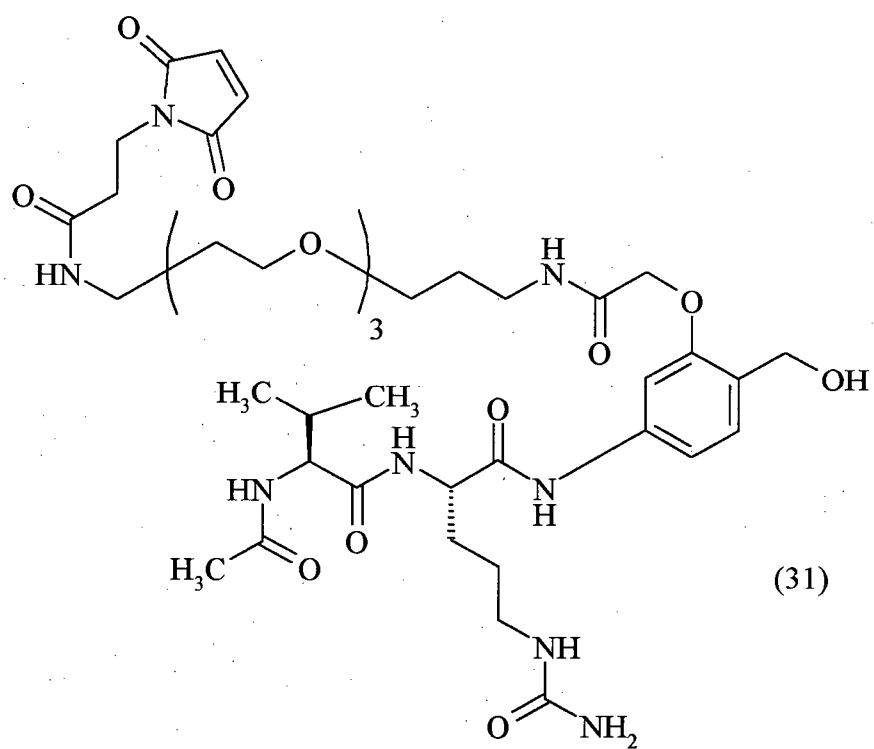
el compuesto de fórmula (IIc), el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV), el compuesto de fórmula (IV-IIa), el compuesto de fórmula (V), el compuesto de fórmula (Va), el compuesto de fórmula (III0-IIa), el compuesto de fórmula (III0), el compuesto de fórmula (IV0), el compuesto de fórmula (IV0a), el compuesto de fórmula (V0) y el compuesto de fórmula (III0-I-IVa) como se definen en la reivindicación 4.

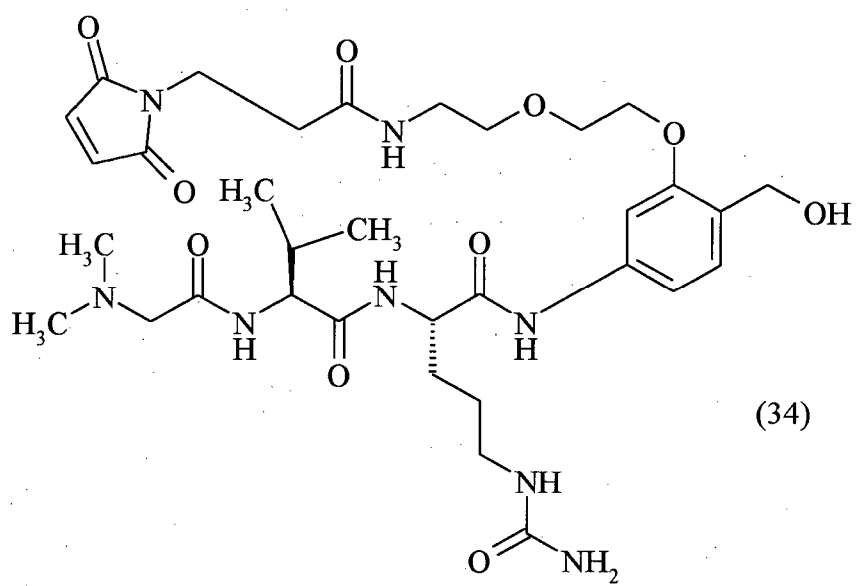
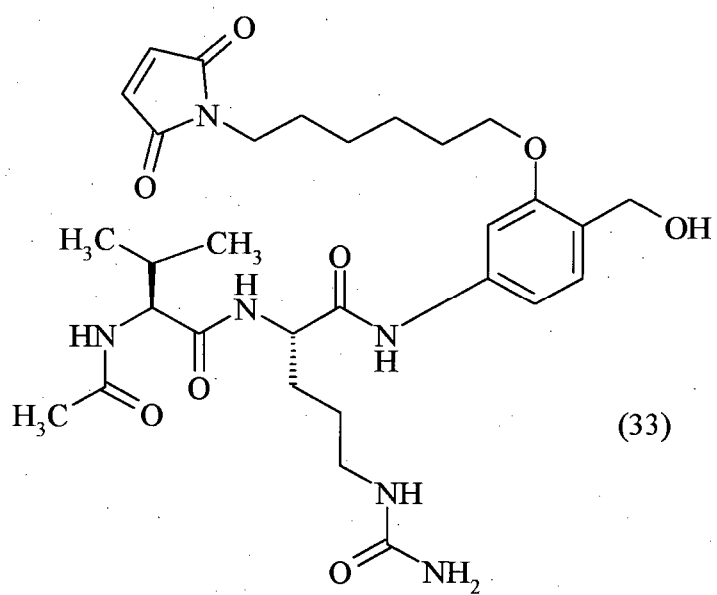
12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (IIc) es el compuesto de fórmula (20c);

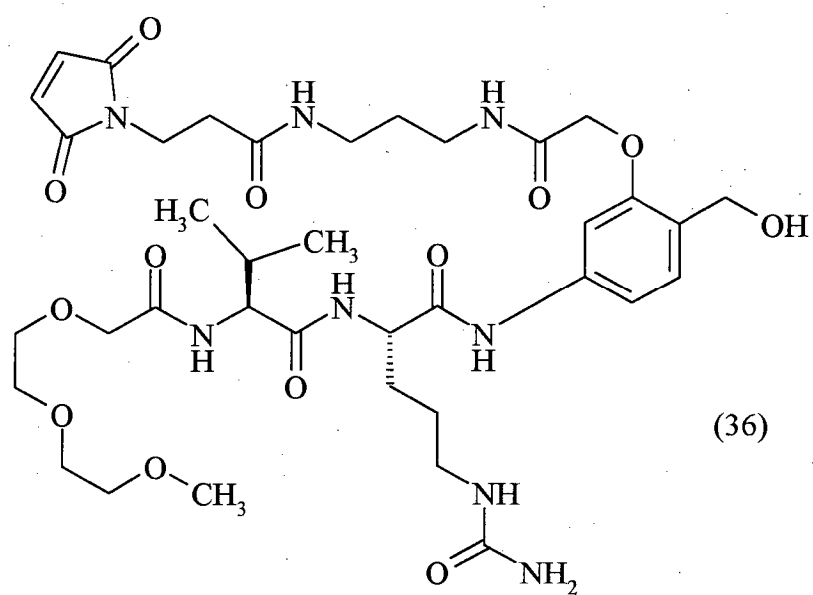
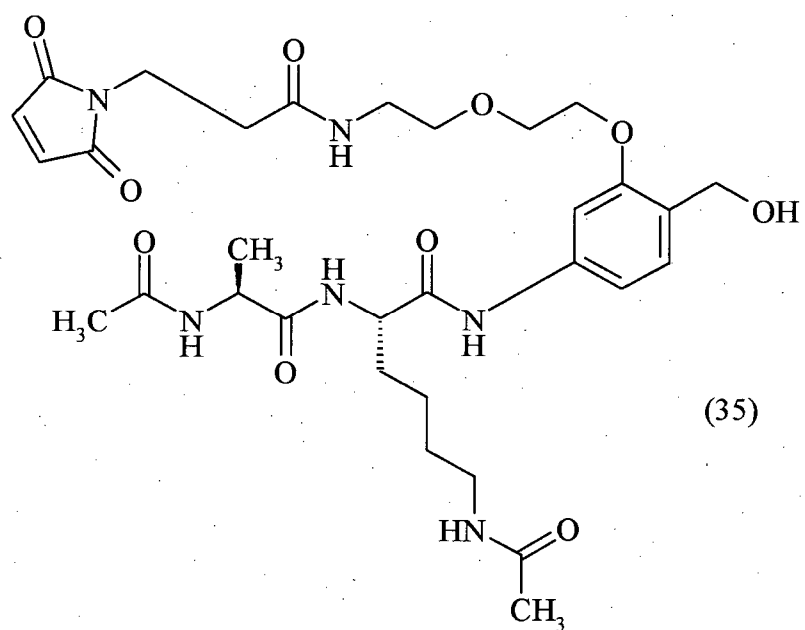


el compuesto de fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (30), el compuesto de fórmula (31), el compuesto de fórmula (32), el compuesto de fórmula (33), el compuesto de fórmula (34), el compuesto de fórmula (35) y el compuesto de fórmula (36);

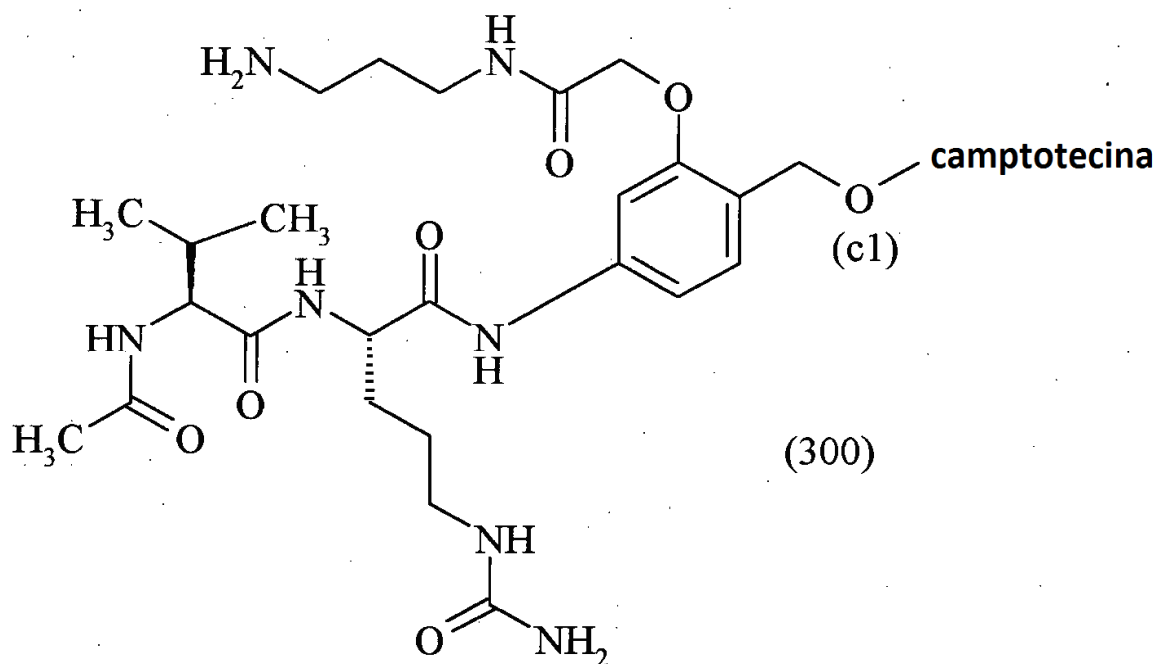








el compuesto de fórmula (III0) es el compuesto de fórmula (300);

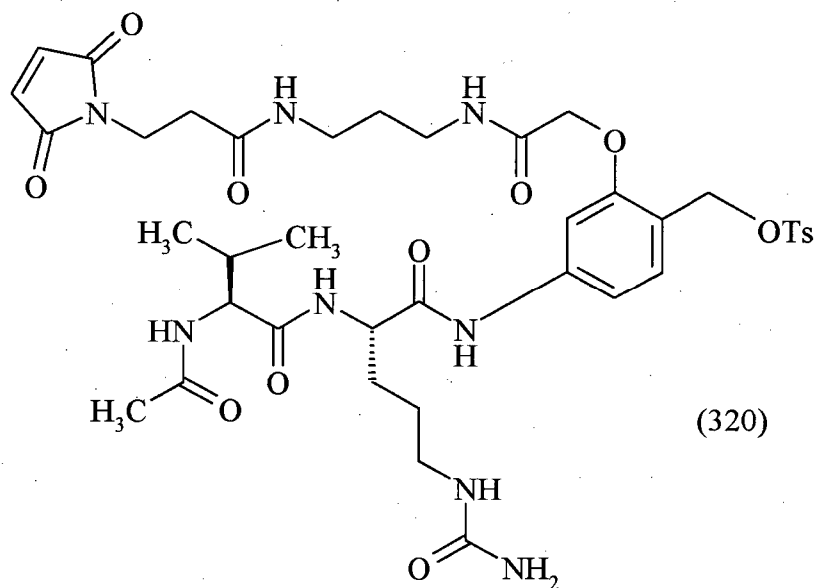


en el que

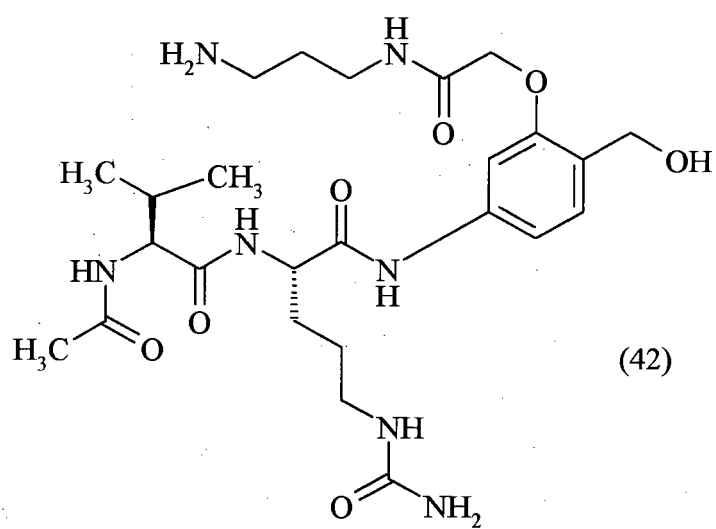
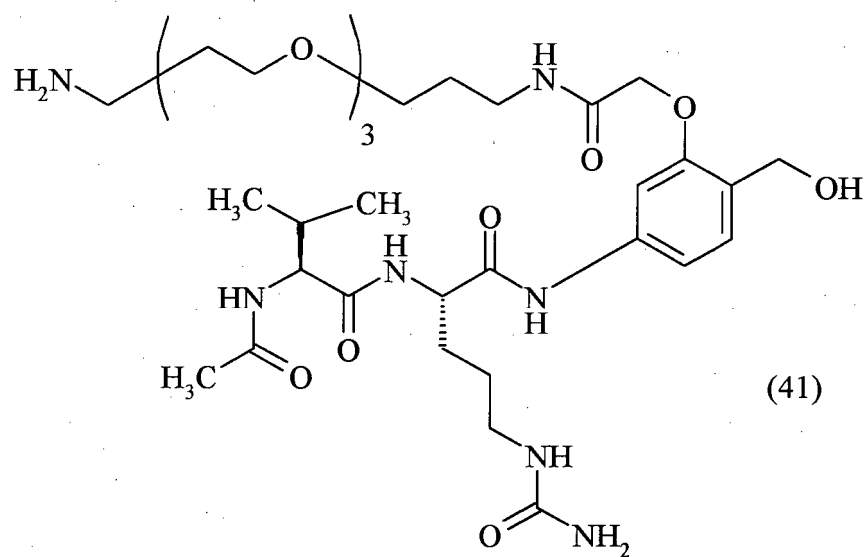
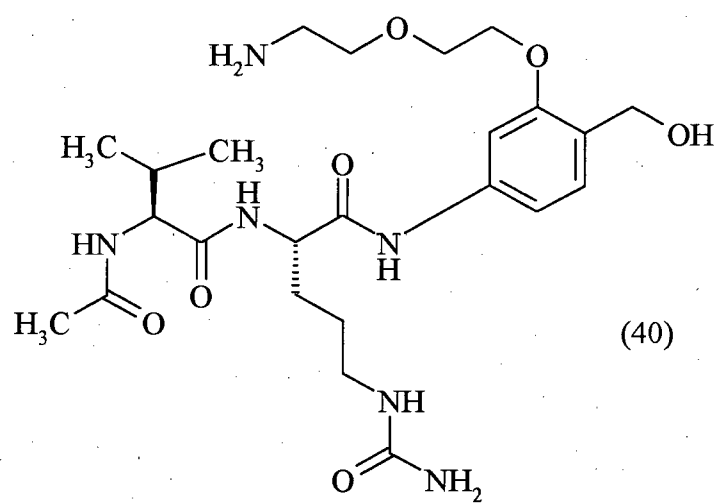
camptotecina es el compuesto de fórmula (CAMPTO) como se define en la reivindicación 10;

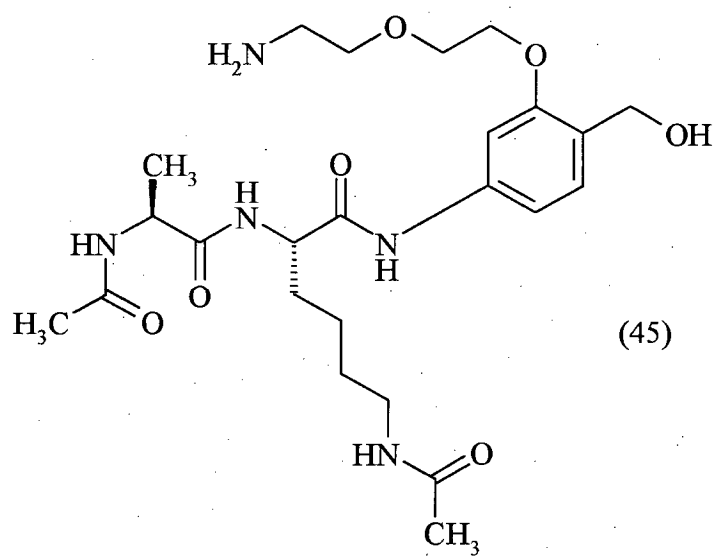
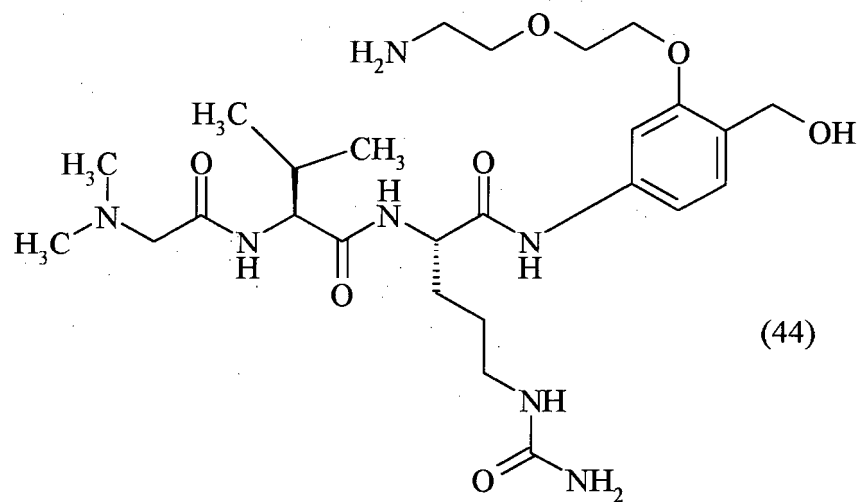
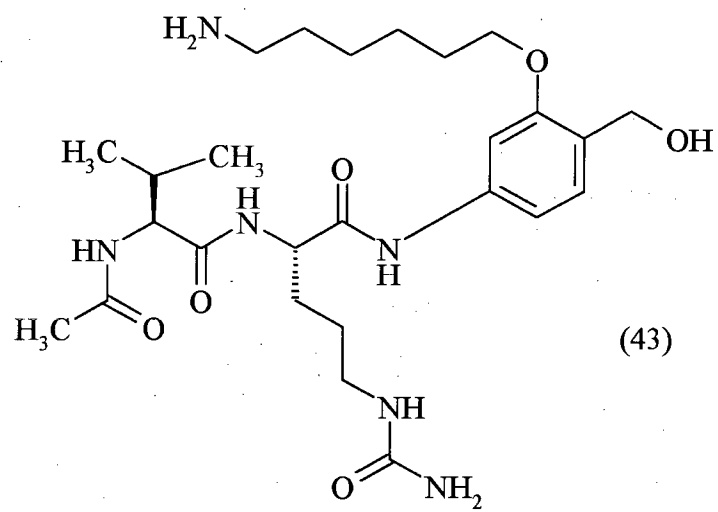
que está conectado a través del grupo hidroxilo indicado con (c1) en la fórmula (300) respectivamente y en la fórmula

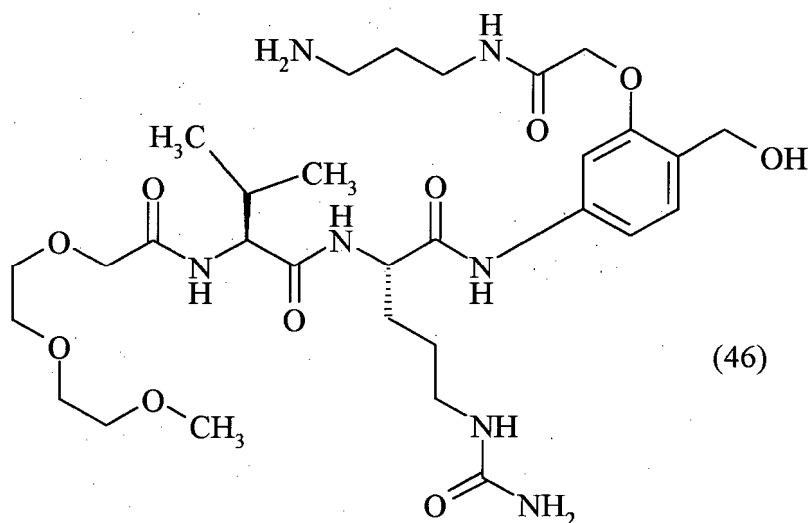
5 (CAMPTO); el compuesto de fórmula (III0-I-IVa) es el compuesto de fórmula (320);



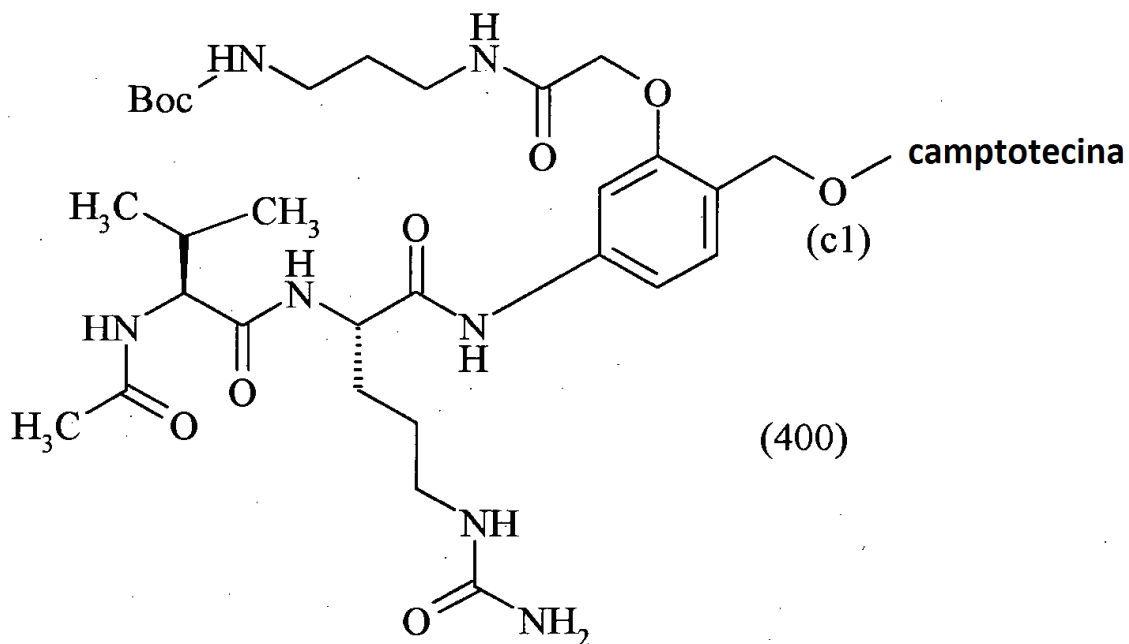
el compuesto de fórmula (IV) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (40), el compuesto de fórmula (41), el compuesto de fórmula (42), el compuesto de fórmula (43), el compuesto de fórmula (44), el compuesto de fórmula (45) y el compuesto de fórmula (46);



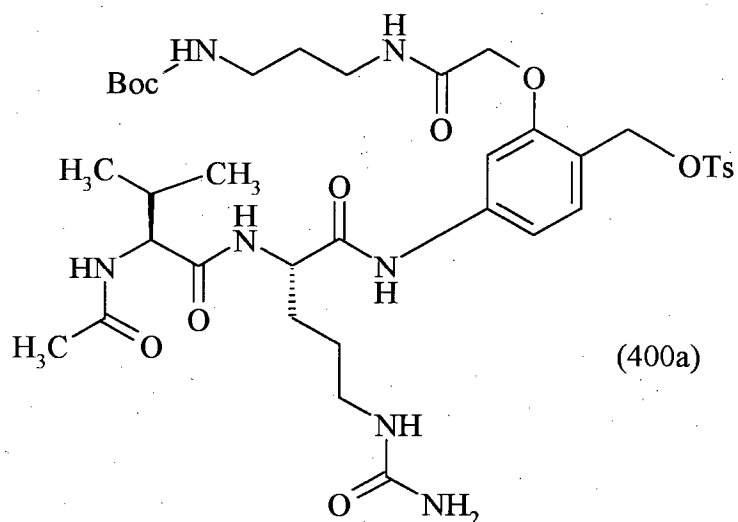




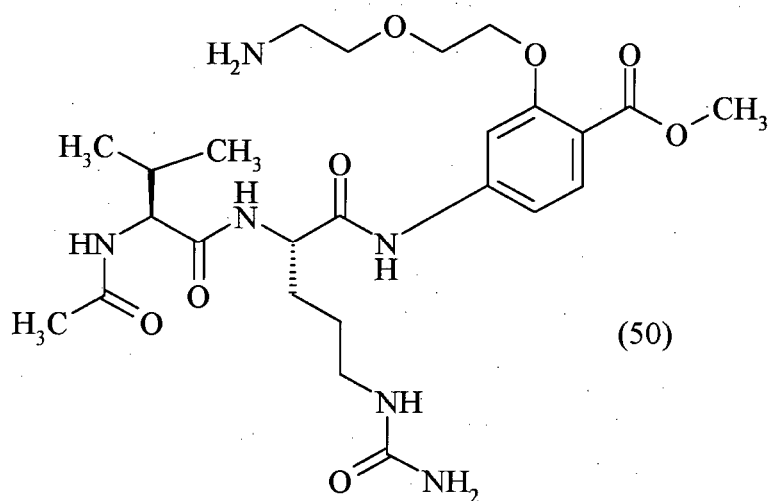
el compuesto de fórmula (IV0) es el compuesto de fórmula (400);

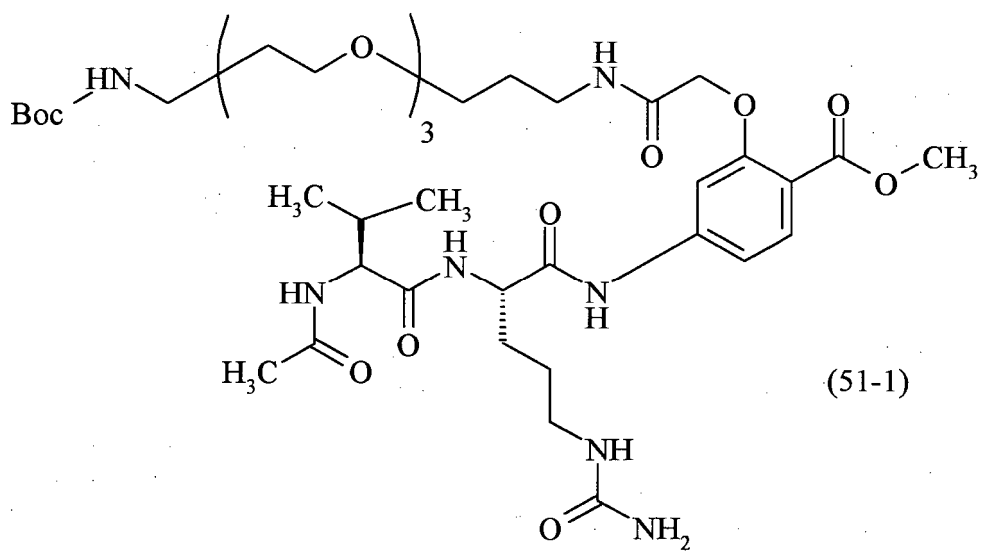
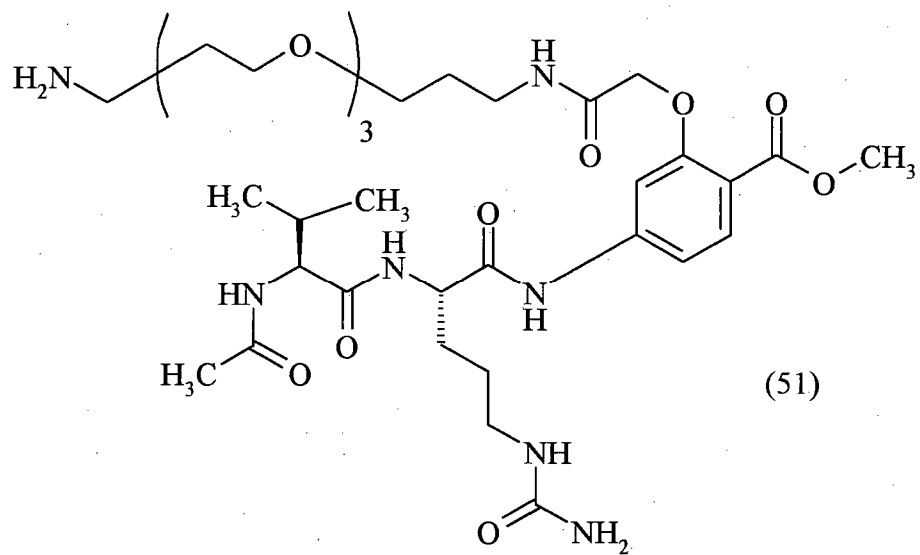
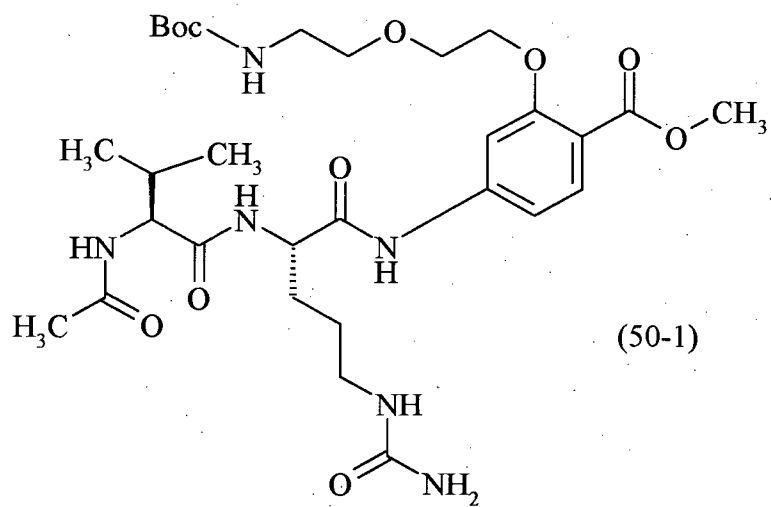


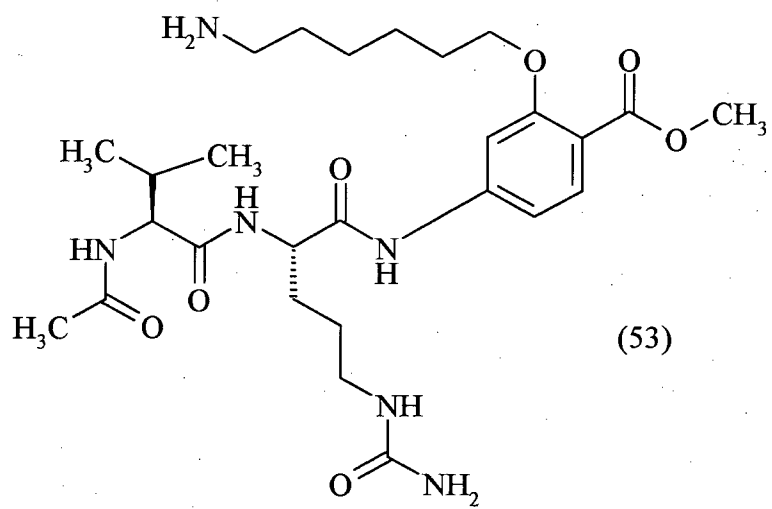
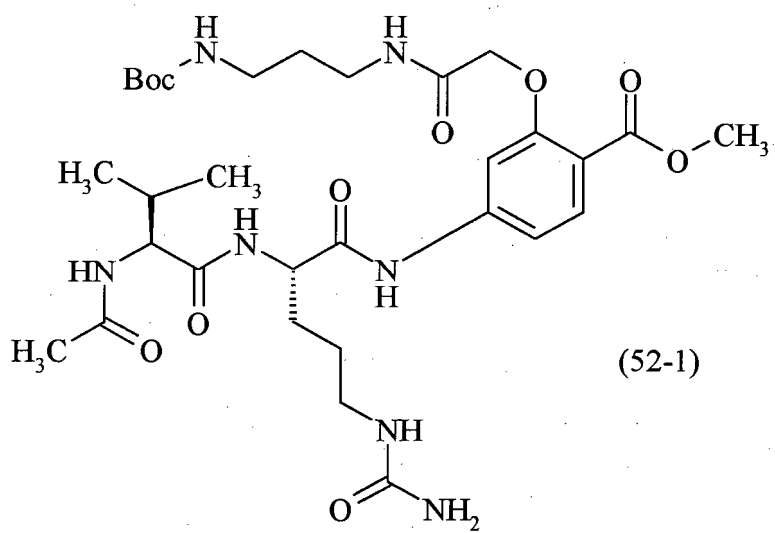
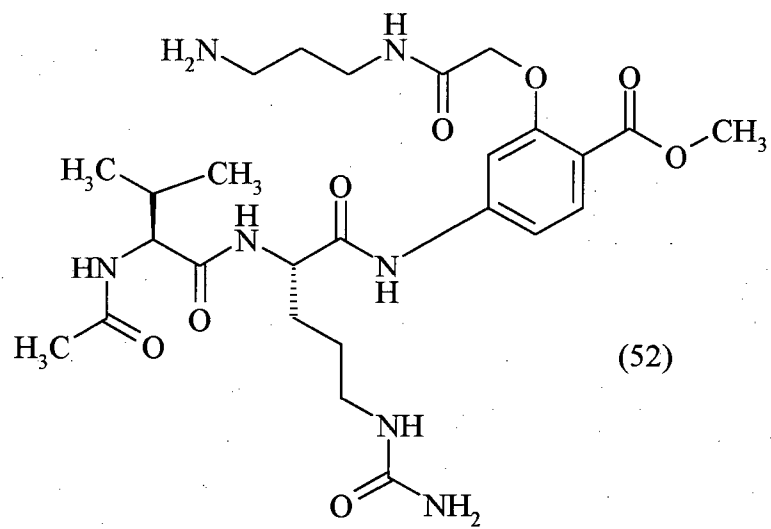
- 5 en el que
 camptotecina es el compuesto de fórmula (CAMPTO) como se define en la reivindicación 10,
 que está conectado a través del grupo hidroxilo indicado con (c1) en la fórmula (400) respectivamente y en la fórmula
 (CAMPTO); el compuesto de fórmula (IV0a) es el compuesto de fórmula (400a);

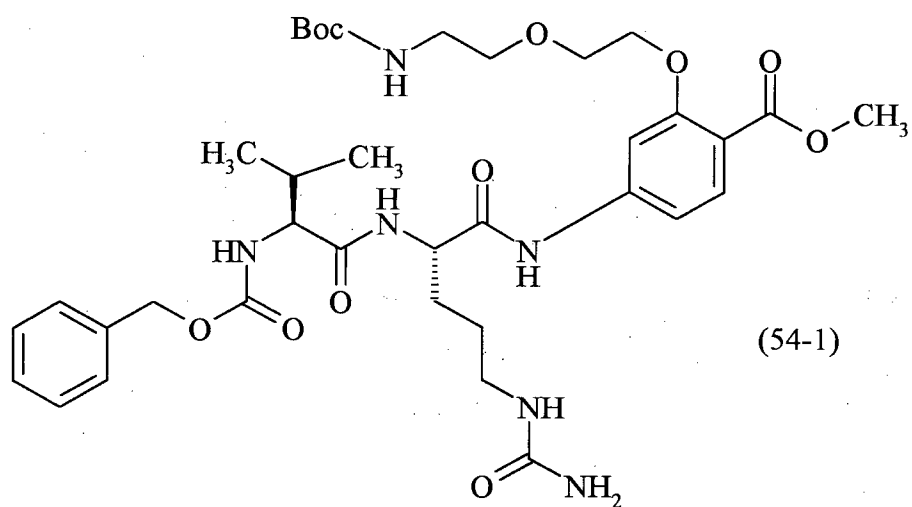
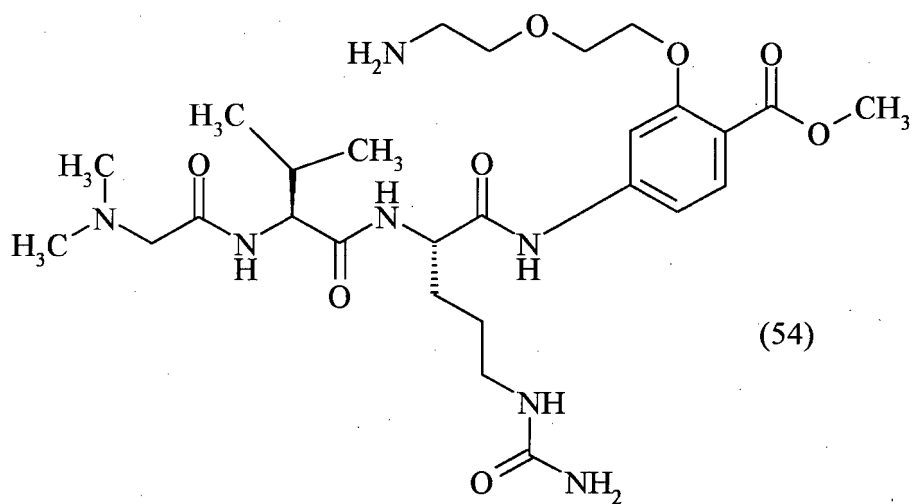
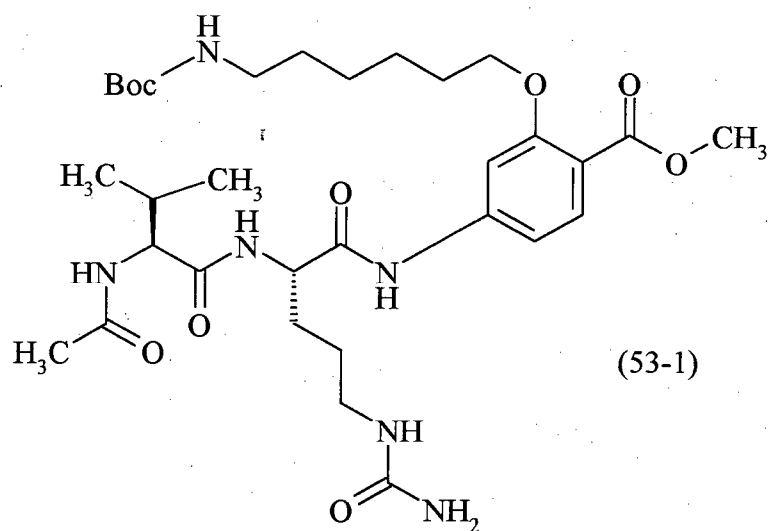


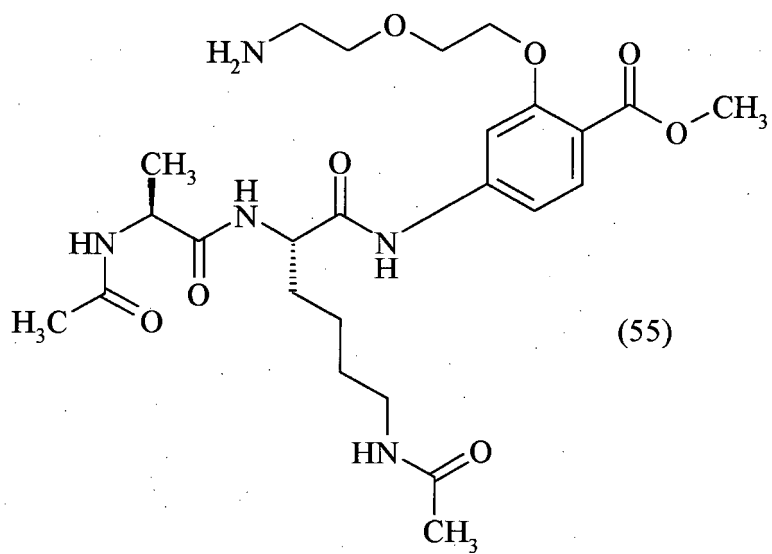
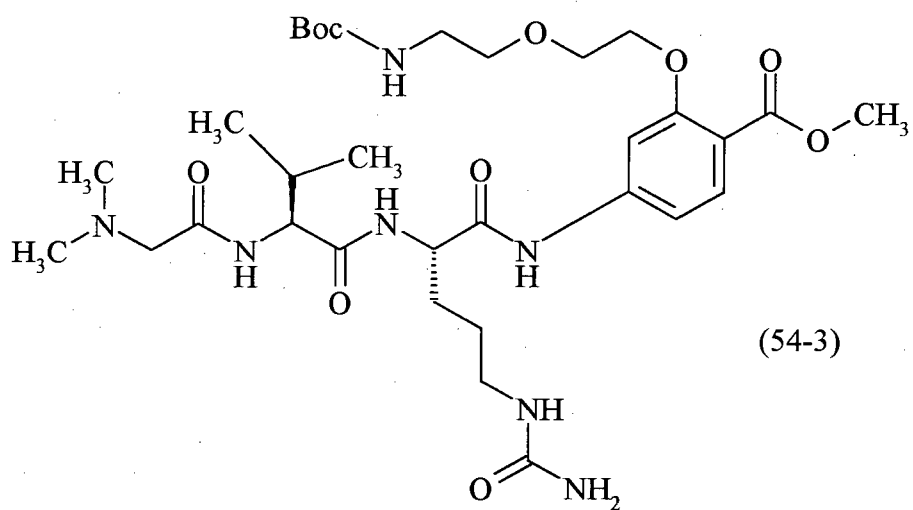
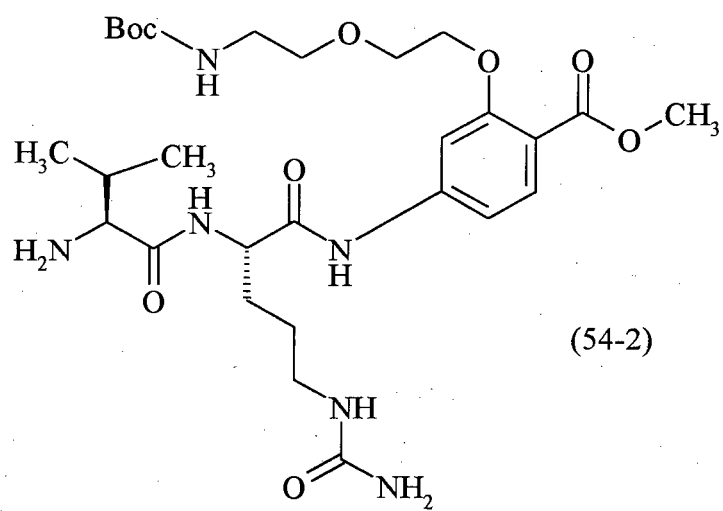
5 el compuesto de fórmula (V) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (50), el compuesto de fórmula (50-1), el compuesto de fórmula (51), el compuesto de fórmula (51-1), el compuesto de fórmula (52), el compuesto de fórmula (52-1), el compuesto de fórmula (53), el compuesto de fórmula (53-1), el compuesto de fórmula (54), el compuesto de fórmula (54-1); el compuesto de fórmula (54-2), el compuesto de fórmula (54-3), el compuesto de fórmula (55), el compuesto de fórmula (55-1), el compuesto de fórmula (56) y el compuesto de fórmula (56-1);

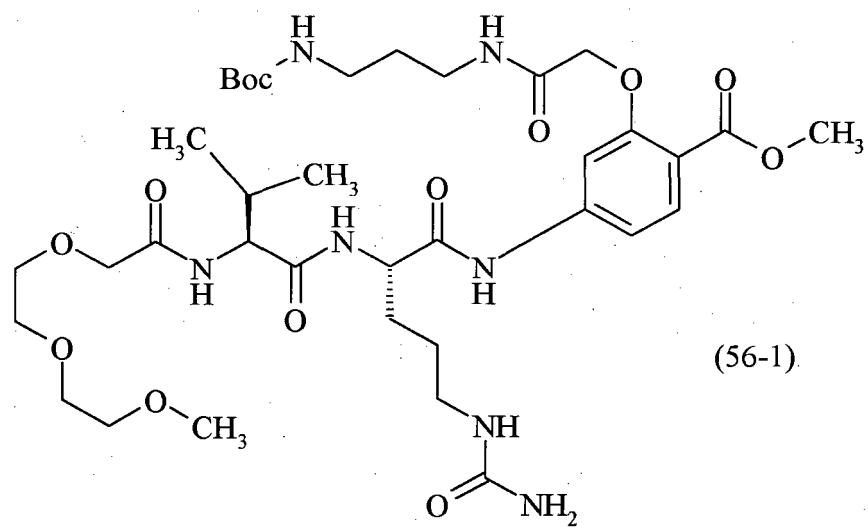
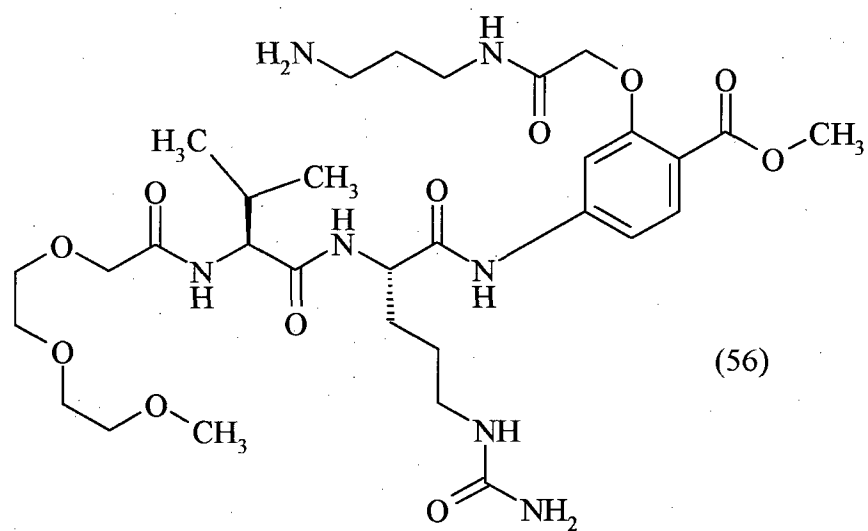
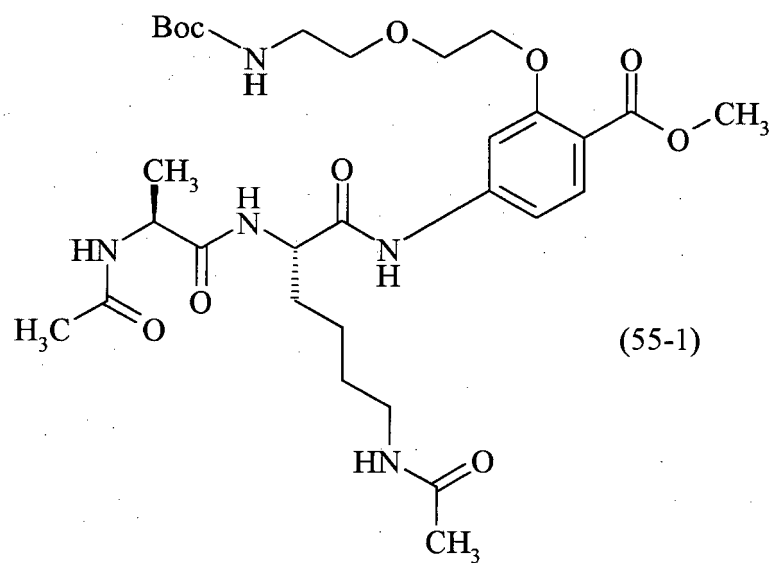




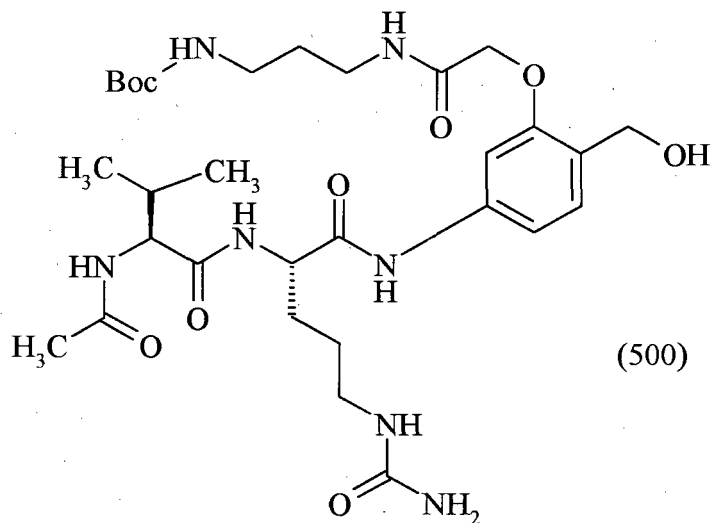






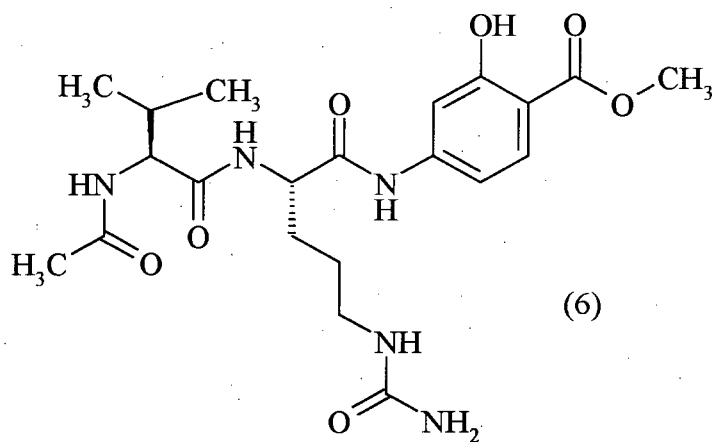


el compuesto de fórmula (V0) es el compuesto de fórmula (500).

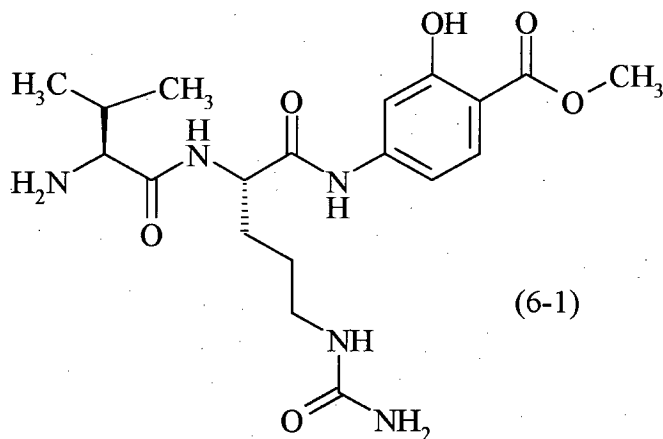


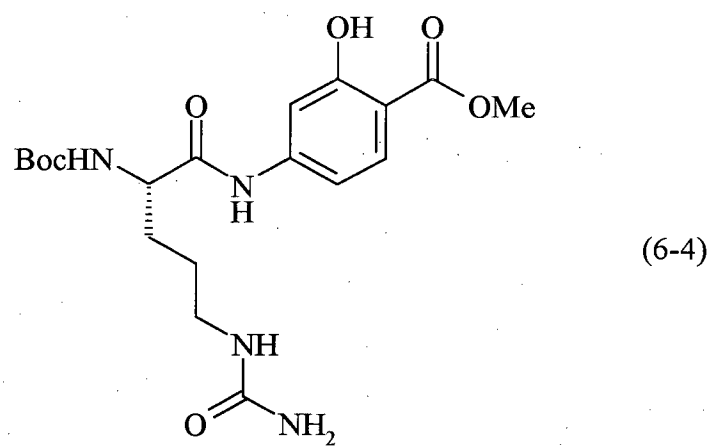
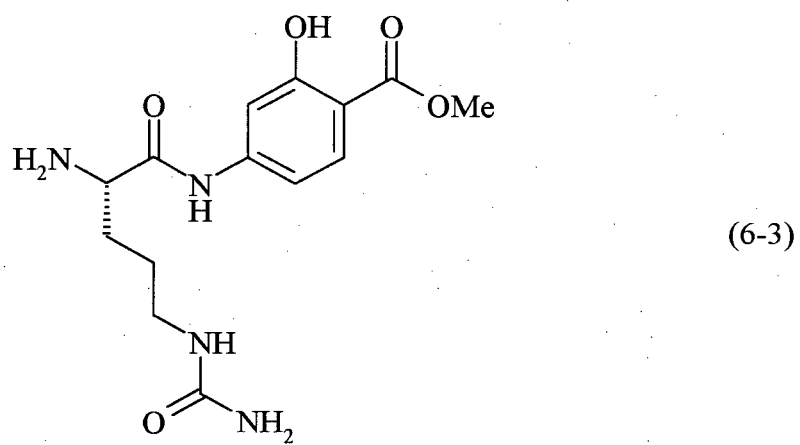
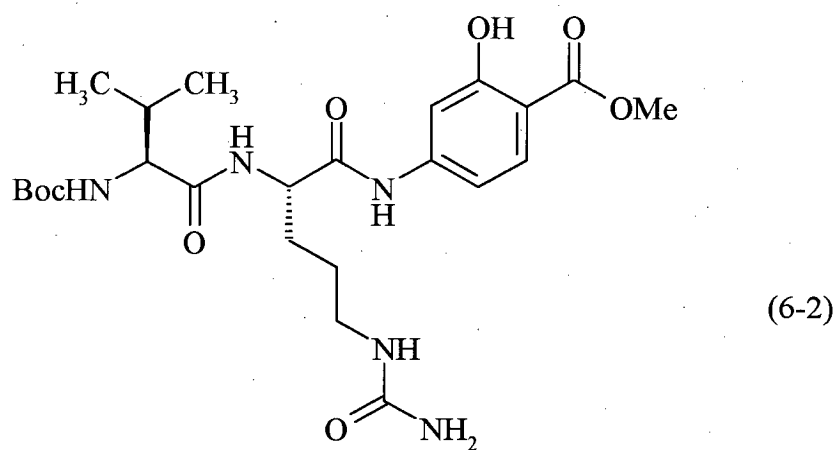
13. Un compuesto de fórmula (VI), con el compuesto de fórmula (VI) como se define en la reivindicación 5.

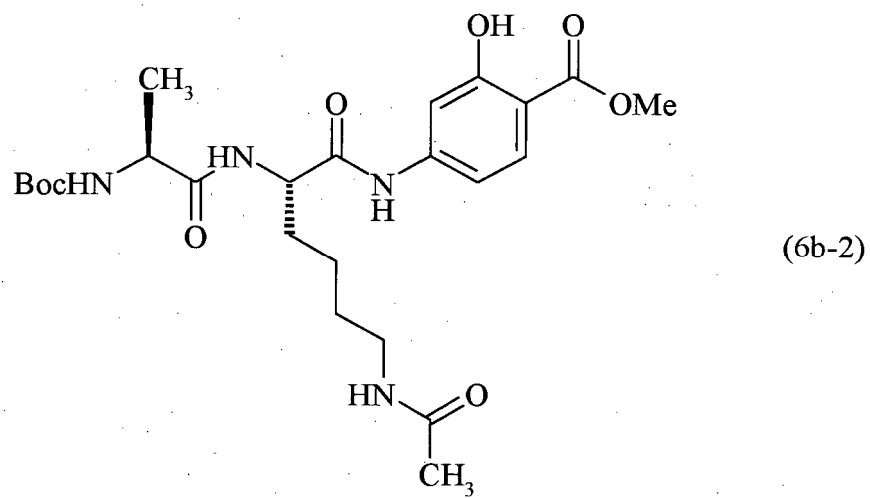
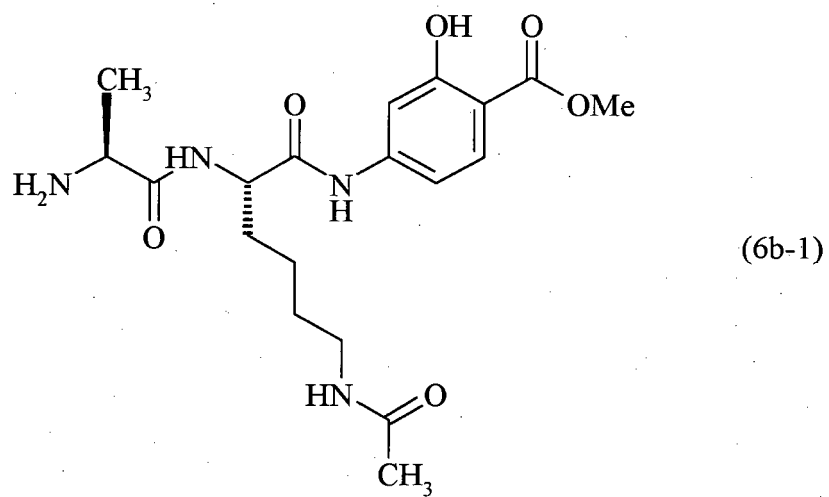
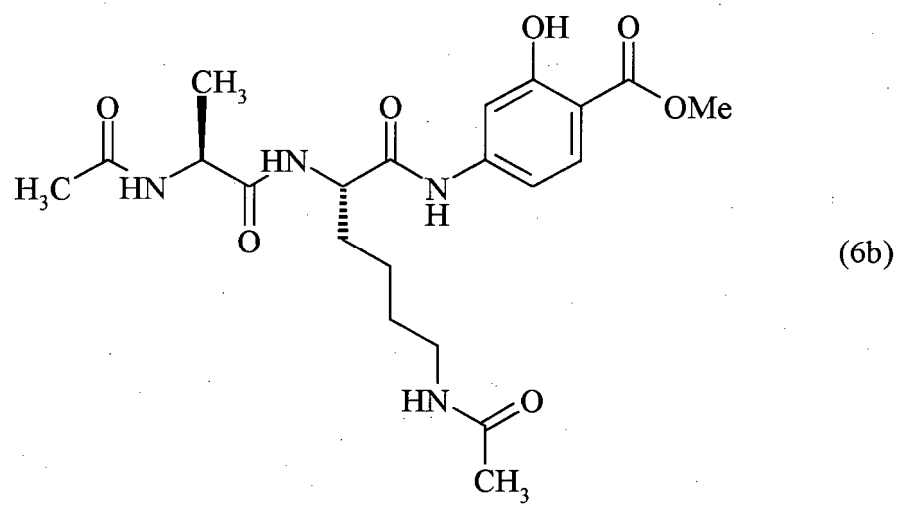
- 5 14. Compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula (VI) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (6), el compuesto de fórmula (6-1), el compuesto de fórmula (6-2), el compuesto de fórmula (6-3), el compuesto de fórmula (6-4), el compuesto de fórmula (6b), el compuesto de fórmula (6b-1), el compuesto de fórmula (6b-2), el compuesto de fórmula (6b-3), el compuesto de fórmula (6b-4), el compuesto de fórmula (6c) y el compuesto de fórmula (6-5).

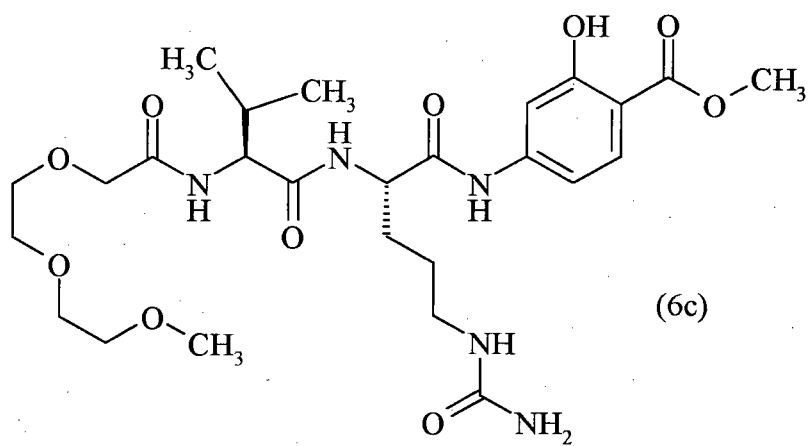
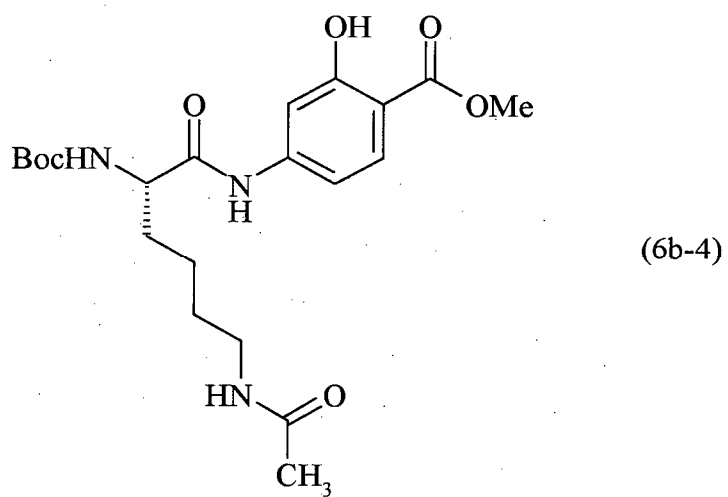
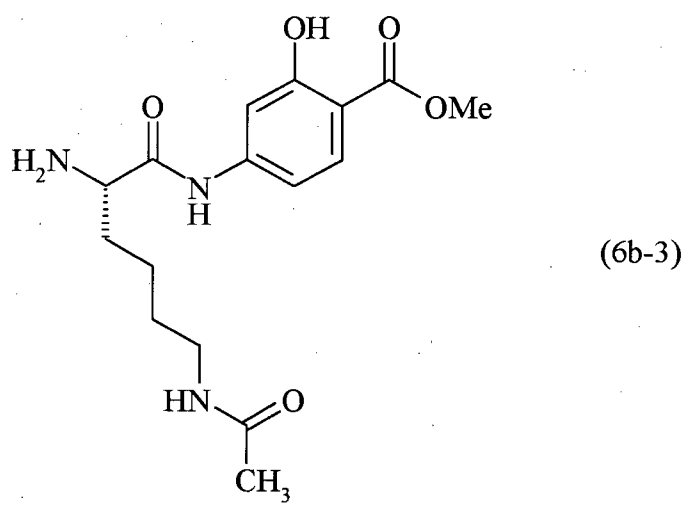


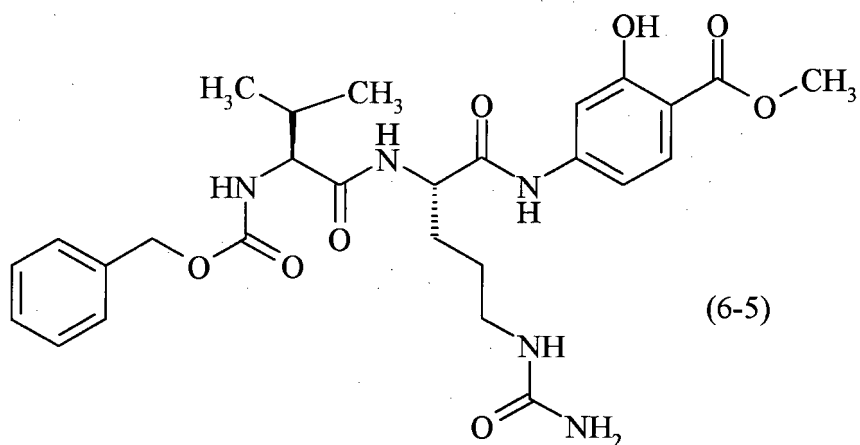
10











15. Uso de un compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 2, para la preparación de una composición farmacéutica o de un fármaco.

5

16. Una composición farmacéutica o un fármaco, en donde la composición farmacéutica y el fármaco comprenden el compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 2.

10

17. Compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica o un fármaco, en donde el compuesto de fórmula (I) es como se define en la reivindicación 2, y la composición farmacéutica y el fármaco son como se definen en la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección.

FIG 1

