

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 283**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009** **E 09740185 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2350080**

54 Título: **Dímeros de pirrolbenzodiazepinas asimétricas para el tratamiento de enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

17.10.2008 GB 0819095

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

25.01.2016

73 Titular/es:

MEDIMMUNE LIMITED (100.0%)
Milstein Building Granta Park
Cambridge CB21 6GH, GB

72 Inventor/es:

HOWARD, PHILIP WILSON;
GREGSON, STEPHEN JOHN y
MASTERSON, LUKE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 557 283 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).

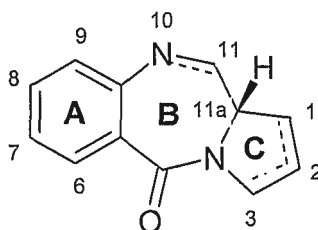
DESCRIPCIÓN

Dímeros de pirrolbenzodiazepinas asimétricas para el tratamiento de enfermedades proliferativas

- 5 La presente invención se relaciona con pirrolbenzodiazepinas (PBD), en particular con dímeros de pirrolbenzodiazepina que tienen un enlace doble C2-C3 y un grupo arilo en la posición C2 en cada unidad monomérica.

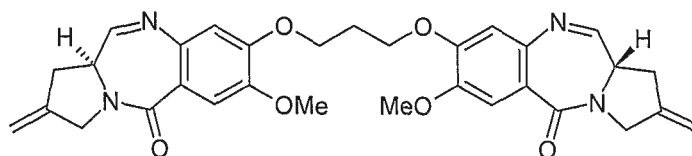
Antecedentes de la invención

- 10 Algunas pirrolbenzodiazepinas (PBD) tiene la capacidad de reconocer y unirse a secuencias específicas de ADN; la secuencia preferida es PuGpu. El primer antibiótico antitumoral PBD, antramycin, fue descubierto en 1965 (Leimgruber, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1996)). Desde entonces, se han reportado muchos PBD que se encuentran de manera natural y se han
15 desarrollado más de 10 rutas de síntesis para diversos análogos (Thurston, *et al.*, Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)). Los miembros de la familia incluyen abbeimicina (Hochlowski, *et al.*, J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)), chicamicina (Konishi, *et al.*, J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (patente Japonesa 58-180 487; Thurston, *et al.*, Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose, *et al.*, Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)), mazetramicina (Kuminoto, *et al.*, J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)), neotramicinas A y B (Takeuchi, *et al.*, J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)), porotramicina (Tsunakawa, *et al.*, J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)), protracarcina (Shimizu, *et al.*, J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley y Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)), sibanomicina (DC-102) (Hara, *et al.*, J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988); Itoh, *et al.*, J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)), sibiromicina (Leber, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) y tomamicina (Arima, *et al.*, J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)). Las PBD son de
20 la estructura general:



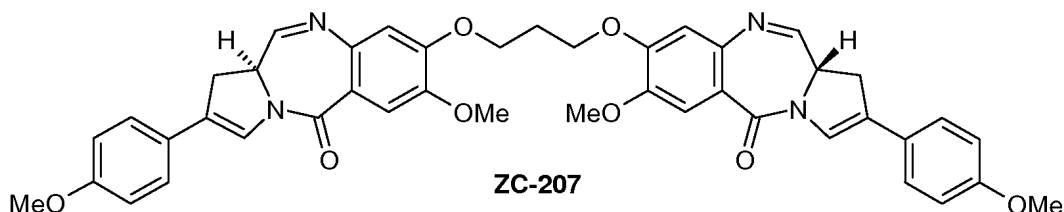
- Difieren en el número, tipo y posición de los sustituyentes, tanto en sus anillos A aromáticos como los anillos C
30 pirrolo y en el grado de saturación del anillo C. En el anillo B existen ya sea una imina (N = C), una carbinolamina (NH-CH(OH)) o un éter de metilo de carbinolamina (NH-CH(OMe)) en la posición N10-C11, que es el centro electrofílico responsable para alquilar ADN. La totalidad de los productos naturales conocidos tienen una configuración (S) en la posición C11a quiral que les proporcionó un giro dextrógiro cuando se observan desde el
35 anillo C hacia el anillo A. Esto les da una forma tridimensional apropiada para isohelicidad con el surco menor de la forma B de ADN, lo que genera un ajuste estrecho en el sitio de unión (Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, Nueva York, pp. 3-11 (1975); Hurley y Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)). Su capacidad para formar un aducto en el surco menor, les permite interferir con el procesamiento de ADN y por lo tanto su uso como agentes antitumorales.

- Se ha descrito anteriormente que la actividad biológica de estas moléculas puede potenciarse uniendo dos unidades
40 PBD juntas a través de sus funcionalidades C8/C'-hidroxilo vía un enlazante alquilen flexible (Bose, D. S., *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D. E., *et al.*, J. Org. Chem., 61, 8141-8147 (1996)). Se considera que los dímeros de PBD forman lesiones de ADN selectivas de secuencia tales como el reticulado intercadenas 5'-Pu-GATC-Py-3' palindrómico (Smellie, M., *et al.*, Biochemistry, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C., *et al.*, Biochemistry, 44, 4135-4147), el cual se considera que es el responsable principal de su actividad biológica. Un ejemplo de un
45 dímero PBD, SG2000 (SJG-136):

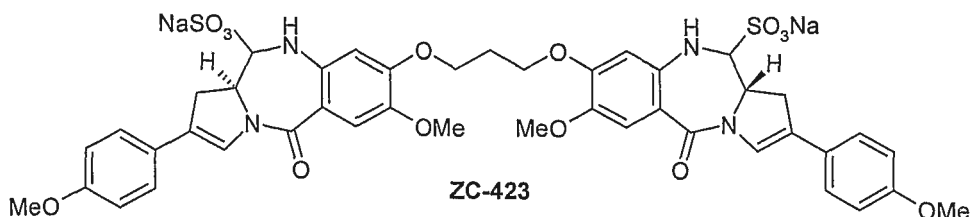


- recientemente ha completado la Fase I de pruebas clínicas en el área de oncología y está a punto de entrar en la
50 Fase II (Gregson, S., *et al.*, J. Med. Chem., 44, 737-748 (2001); Alley, M. C., *et al.*, Cancer Research, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J. A., *et al.*, Cancer Research, 64, 6693-6699 (2004)).

Más recientemente, los presentes inventores han descrito previamente en el documento WO 2005/082251 compuestos PBD diméricos que portan sustituyentes arilo C2, tales como SG2202 (ZC-207):



y en el documento WO2006/111759, bisulfatos de tales compuestos PBD, por ejemplo SG2285 (ZC-423):



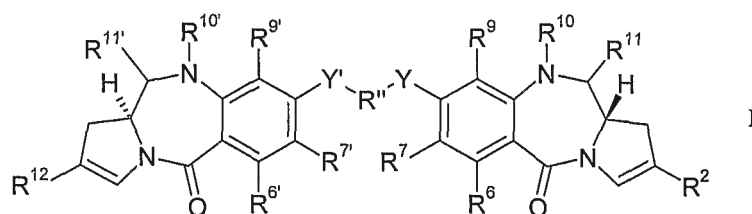
Estos compuestos se han demostrado que son agentes citotóxicos altamente útiles (Howard, P. W., *et al.*, Bioorg. Med. Chem. (2009), doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.12).

Debido a la manera en la cual estos compuestos altamente potentes actúan reticulando ADN, estas moléculas se han elaborado simétricamente. Esto proporcionó una síntesis directa, ya sea al construir los restos PBD simultáneamente que tienen ya formado el enlace dimérico o al reaccionar restos PBD ya construidos con el grupo enlazante dímero.

Descripción de la invención

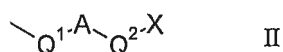
Los presentes inventores han desarrollado un compuesto PBD dimérico asimétrico que porta grupos arilo en la posición C2 de cada monómero, en el que uno de estos grupos presenta un sustituyente designado para proporcionar un ancla para enlace del compuesto a otro resto.

La presente invención comprende un compuesto con la fórmula I:



en la que:

R² es de fórmula II:



en la que A es un grupo arilo C₅₋₇, X se selecciona entre el grupo que comprende: OH, SH, CO₂H, COH, N=C=O, NHR^N, en el que R^N se selecciona entre el grupo que comprende H y alquilo C₁₋₄, y (OC₂H₄)_mOCH₃, en el que m es de 1 a 3, y ya sea:

- (i) Q¹ es un enlace sencillo y Q² se selecciona de un enlace sencillo y -Z-(CH₂)_n-, en el que Z se selecciona de un enlace sencillo, O, S y NH y n es de 1 a 3; o
- (ii) Q¹ es -CH=CH-, y Q² es un enlace sencillo;

R^{12} es un grupo arilo C_{5-10} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende: halo, nitro, ciano, alcoxi C_{1-7} , ariloxi C_{1-20} , heterocicliloxi C_{3-20} , alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-7} y *bis*-oxi-alquilenos C_{1-3} , en el que el grupo alcoxi C_{1-7} puede sustituirse con un grupo amino, y si el grupo heterociclilo C_{3-7} es un nitrógeno C_6 que contiene heterociclilo, puede sustituirse con un grupo alquilo C_{1-4} ;

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

R^7 se selecciona de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NHRR', nitro Me_3Sn y halo; ya sea:

(a) R^{10} es H, y R^{11} es OH, OR^A, en el que R^A es alquilo C_{1-4} ;

(b) R^{10} y R^{11} forman un enlace doble nitrógeno-carbono entre los átomos de nitrógeno y carbono a los cuales están unidos; o

(c) R^{10} es H y R^{11} es SO_2M , en el que z es 2 o 3 y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable;

R'' es un grupo alquilenos C_{3-12} , cadena la cual puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, por ejemplo O, S, NR^{N2} (en el que R^{N2} es H o alquilo C_{1-4}) y/o anillos aromáticos, por ejemplo benceno o piridina;

Y e Y' se seleccionan entre O, S, o NH;

R^6 , R^7 , R^9 se seleccionan entre los mismos grupos que R^6 , R^7 y R^9 respectivamente, y R^{10} y R^{11} son iguales que R^{10} y R^{11} , en el que si R^{11} y $R^{11'}$ son SO_2M , M puede representar un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

Un segundo aspecto de la presente invención proporcionó el uso de un compuesto del primer aspecto de la invención en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa. El segundo aspecto también proporcionó un compuesto del primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

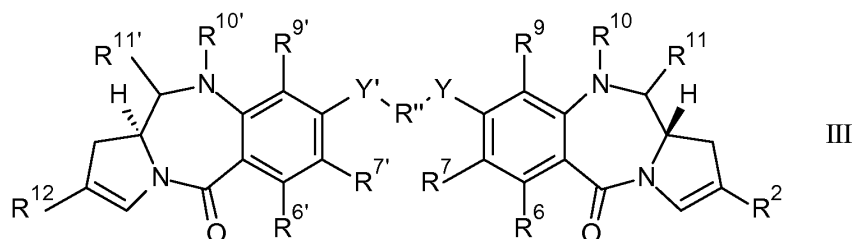
Una experto ordinario en la materia es capaz, fácilmente, de determinar si un conjugado de candidato trata o no una condición proliferativa para algún tipo de célula particular. Por ejemplo, los ensayos los cuales pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular, se describen en los ejemplos a continuación.

La expresión "enfermedad proliferativa" se relaciona con una proliferación celular no deseada o no controlada de células excesivas o anormales que no es deseada, tal como crecimiento neoplásico o hiperplásico *in vitro* o *in vivo*.

Los ejemplos de condiciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular benigna, premaligna y maligna, que incluye pero que no se limitan a neoplasmas y tumores (por ejemplo histiocitoma, glioma, astrocioma, osteoma), cánceres (por ejemplo cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcitico, cáncer gastrointestinal, cáncer de vejiga, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer cerebral, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo de tejidos conectivos) y aterosclerosis. Los cánceres de interés particular incluyen, pero no se limitan a, leucemias y cánceres de ovario.

Puede tratarse cualquier tipo de célula, que incluye pero no se limita a pulmón, tejido gastrointestinal (que incluye, por ejemplo intestino, colon), mama (tejido mamario), ovario, próstata, hígado (hepático), riñón (renal), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

Un tercer aspecto a la presente invención comprende un compuesto de fórmula III:



en la que:

R^2 , R^{12} , R^6 , R^9 , R^7 , R'' , Y, Y', R^6 , R^7 , R^9 se definen como se han definido en el primer aspecto de la invención y; ya sea:

(a) R^{10} se selecciona entre carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y 2,2,2-tricloretoxicarbonilo (Troc), y R^{11} es O-Prot^o, en el que Prot^o es *tert*-butildimetilsililo (TBS) o tetrahidropiridilo (THP);

(b) R¹⁰ se selecciona entre metoximetilo (MOM), benciloxi metilo (BOM) y 2-(trimetilsilil)etoxi metilo (SEM) y R¹¹ es un grupo oxo;

en el que R^{10'} y R^{11'} son iguales que R¹⁰ y R¹¹.

Un cuarto aspecto de la presente invención comprende un método de elaboración de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula III por desprotección del enlace imina.

Los compuestos PBD diméricos asimétricos de la presente invención se elaboran por diferentes estrategias a aquellas previamente en la elaboración de compuestos PBD diméricos simétricos. En particular, los presentes inventores han desarrollado un método el cual implica añadir cada uno de los sustituyentes arilo C2 a un núcleo dimérico PBD simétrico en etapas de método separadas. En consecuencia, un quinto aspecto de la presente invención proporcionó un método de elaboración de un compuesto del primero o tercer aspecto de la invención, que comprende al menos una de las etapas del método que se muestran a continuación.

Definiciones

Cationes farmacéuticamente aceptables

Los ejemplos de cationes monovalentes y divalentes farmacéuticamente aceptables se describen en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

El catión farmacéuticamente aceptable puede ser inorgánico u orgánico.

Los ejemplos de cationes inorgánicos monovalentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, iones de metal alcalino tales como Na⁺ y K⁺. Los ejemplos de cationes inorgánicos divalentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (por ejemplo NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Sustituyentes

La frase "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, se relaciona con un grupo precursor el cual puede estar no sustituido o el cual puede estar sustituido.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido", como se usa en el presente documento, se relaciona con un grupo precursor el cual porta uno o más sustituyentes. El término "sustituyente" se usa en el presente documento en el sentido convencional y se refiere a un resto químico el cual está unido covalentemente, o, si es apropiado, se condensa a un grupo precursor. Son bien conocidos una amplia variedad de sustituyentes y también son bien conocidos los métodos para su formación e introducción en diversos grupos precursores.

Los ejemplos de sustituyentes se describen con mayor detalle a continuación.

Alquilo C₁₋₁₂: la expresión "alquilo C₁₋₁₂" como se usa en el presente documento, se relaciona con un resto monovalente que se obtiene al separar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, el cual puede ser alifático o alicíclico y el cual puede estar saturado o insaturado (por ejemplo parcialmente insaturado, completamente insaturado). De esta manera, el término "alquilo" incluye las subclases alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, etc., descritas a continuación.

Los ejemplos de grupos alquilo saturados incluyen, pero no se limitan a, metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃), butilo (C₄), pentilo (C₅), hexilo (C₆) y heptilo (C₇).

Los ejemplos de grupos alquilo lineales saturados incluyen, pero no se limitan a, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), n-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), n-hexilo (C₆) y n-heptilo (C₇).

Los ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados incluyen isopropilo (C₃), isobutilo (C₄), sec-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), isopentilo (C₅) y neopentilo (C₅).

Alquenilo C₂₋₁₂: La expresión "alquenilo C₂₋₁₂", como se usa en el presente documento, se relaciona con un grupo alquilo que tiene uno o más enlace dobles carbono-carbono.

Los ejemplos de grupos alqueno insaturados incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenilo ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2-propenilo (alilo, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenilo (1-metilvinilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), butenilo (C_4), pentenilo (C_5) y hexenilo (C_6).

- 5 Alquenilo C_{2-12} : La expresión “alqueno C_{2-12} ”, como se usa en el presente documento, se relaciona con un grupo alqueno que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono.

Los ejemplos de grupos alqueno insaturados incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y 2-propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

- 10 Cicloalquilo C_{3-12} : La expresión “cicloalquilo C_{3-12} ”, como se usa en el presente documento, se relaciona con un grupo alquilo el cual también es un grupo ciclico; es decir, un resto monovalente obtenido al retirar un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un compuesto hidrocarburo cíclico (carbocíclico), resto que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, que incluye de 3 a 7 átomos en el anillo.

- 15 Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos obtenidos a partir de:

compuestos de hidrocarburo monocíclico saturado:

- 20 ciclopropano (C_3), ciclobutano (C_4), ciclopentano (C_5), ciclohexano (C_6), cicloheptano (C_7), metilciclopropano (C_4), dimetilciclopropano (C_5), metilciclobutano (C_5), dimetilciclobutano (C_4), metilciclopentano (C_6), dimetilciclopentano (C_7) y metilciclohexano (C_7);

compuestos de hidrocarburo monocíclico insaturado:

- 25 ciclopropeno (C_3), ciclobuteno (C_4), ciclopenteno (C_5), ciclohexeno (C_6), metilciclopropeno (C_4), dimetilciclopropeno (C_5), metilciclobuteno (C_5), dimetilciclobuteno (C_6), metilciclopenteno (C_6), dimetilciclopenteno (C_7) y metilciclohexeno (C_7); y

- 30 compuestos de hidrocarburo policíclico saturado:

norcarano (C_7), norpinano (C_7), normornano (C_7).

- 35 Heterociclilo C_{3-20} : La expresión “heterociclilo C_{3-20} ” como se usa en el presente documento, se relaciona con un resto monovalente que se obtiene al retirar un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto heterocíclico, resto que tiene de 3 a 20 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 10 son heteroátomos del anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos del anillo.

- 40 En este contexto, los prefijos (por ejemplo C_{3-20} , C_{3-7} , C_{5-6} , etc.) indican el número de átomos en el anillo o el intervalo de números de átomos en el anillo, ya sea átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, la expresión “heterociclilo C_{5-6} ”, como se usa en el presente documento, se relaciona con un grupo heterociclilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.

- 45 Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos obtenidos a partir de:

- N_1 : aziridina (C_3), azetidina (C_4), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C_5), pirrolina (por ejemplo 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C_5), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C_5), piperidina (C_6), dihidropiridina (C_6), tetrahidropiridina (C_6), azepina (C_7);
 O_1 : oxirano (C_3), oxetano (C_4), oxolano (tetrahidrofurano) (C_5), oxol (dihidrofurano) (C_5), oxano (tetrahidropirano) (C_6), dihidropirano (C_6), pirano (C_6), oxepin (C_7);
 S_1 : tiirano (C_3), tietano (C_4), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C_5), tiano (tetrahidrotiopirano) (C_6), tiepano (C_7);
 O_2 : dioxolano (C_5), dioxano (C_6) y dioxepano (C_7);
 O_3 : trioxano (C_6);
 N_2 : imidazolidina (C_5), pirazolidina (diazolidina) (C_5), imidazolina (C_5), pirazolina (dihidropirazol) (C_5), piperazina (C_6);
 N_1O_1 : tetrahidrooxazol (C_5), dihidrooxazol (C_5), tetrahidroisoxazol (C_5), dihidroisoxazol (C_5), morfina (C_6), tetrahidrooxazina (C_6), dihidrooxazina (C_6), oxazina (C_6);
 N_1S_1 : tiazolina (C_5), tiazolidina (C_5), tiomorfina (C_6);
 N_2O_1 : oxadiazina (C_6);
 O_1S_1 : oxatiol (C_5) y oxatiano (tioxano) (C_6); y
 $\text{N}_1\text{O}_1\text{S}_1$: oxatiazina (C_6).

- 65 Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos sustituidos incluyen aquellos obtenidos a partir de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo furanosas (C_5) tales como arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa y silofuranosa y piranosas (C_6) tales como alopiranosa, altropiranosa, glucopiranosa, manopiranosa, gulopiranosa, idopiranosa, galactopiranosa y talopiranosa.

Arilo C₅₋₂₀: La expresión "arilo C₅₋₂₀", como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente que se obtiene al retirar un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo aromático de un compuesto aromático, resto que tiene de 3 a 20 átomos en el anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

5 En este contexto, los prefijos (por ejemplo C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆, etc.), indican el número de átomos del anillo o el intervalo de número de átomos en el anillo, ya sea átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, la expresión "arilo C₅₋₆", como se usa en el presente documento, se relaciona con un grupo arilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.

10 Los átomos en el anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en "grupos carboarilo".

Los ejemplos de grupos carboarilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos obtenidos a partir de benceno (es decir, fenilo) (C₆), naftaleno (C₁₀), azuleno (C₁₀), antraceno (C₁₄), fenantreno (C₁₄), naftaceno (C₁₈) y pireno (C₁₆).

15 Los ejemplos de grupos arilo los cuales comprenden anillos condensados, al menos uno de los cuales es un anillo aromático incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de indano (por ejemplo 2,3-dihidro-1H-indeno) (C₉), indeno (C₉), isoindeno (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C₁₀), acenafteno (C₁₂), fluoreno (C₁₃), fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅) y aceantreno (C₁₆).

20 De manera alternativa, los átomos en el anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en los "grupos heteroarilo". Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos obtenidos a partir de:

25 N₁: pirrol (azol) (C₅), piridina (azina) (C₆);
 O₁: furano (oxol) (C₅);
 S₁: tiofeno (tiol) (C₅);
 N₁O₁: oxazol (C₅), isoxazol (C₅), isoxazina (C₆);
 N₂O₁: oxadiazol (furazan) (C₅);
 N₃O₁: oxatriazol (C₅);
 30 N₁S₁: tiazol (C₅), isotiazol (C₅);
 N₂: imidazol (1,3-diazol) (C₅), pirazol (1,2-diazol) (C₅), piridazina (1,2-diazina) (C₆), pirimidina (1,3-diazina) (C₆),
 (por ejemplo citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C₆);
 N₃: tiazol (C₅), triazina (C₆); y
 N₄: tetrazol (C₅).

35 Los ejemplos de heteroarilo los cuales comprenden anillos condensados incluyen, pero no se limitan a:

C₉ (con 2 anillos condensados) obtenidos a partir de benzofurano (O₁), isobenzofurano (O₁), indol (N₁), isoindol (N₁), indolizina (N₁), indolina (N₁), isoindolina (N₁), purina (N₄) (por ejemplo adenina, guanina), bencimidazol (N₂),
 40 indazol (N₂), benzoxazol (N₁O₁), benzisoxazol (N₁O₁), benzodioxol (O₂), benzofurazano (N₂O₁), benzotriazol (N₃),
 benzotiofurano (S₁), benzotiazol (N₁S₁), benzotiadiazol (N₂S);
 C₁₀ (con 2 anillos condensados) obtenidos a partir de cromeno (O₁), isocromeno (O₁), cromano (O₁), isocromano (O₁),
 benzodioxano (O₂), quinolina (N₁), isoquinolina (N₁), quinolizina (N₁), benzoxazina (N₁O₁), benzodiazina (N₂),
 45 piridopiridina (N₂), quinoxalina (N₂), quinazolina (N₂); cinolina (N₂), ftalazina (N₂), naftiridina (N₂), pteridina (N₄);
 C₁₁ (con 2 anillos condensados) obtenidos a partir de benzodiazepina (N₂);
 C₁₃ (con 3 anillos condensados) obtenidos a partir de carbazol (N₁), dibenzofurano (O₁), dibenzotiofeno (S₁),
 carbolina (N₂), perimidina (N₂), piridoindol (N₂); y
 C₁₄ (con 3 anillos condensados) obtenidos a partir de acridina (N₁), xanteno (O₁), tioxanteno (S₁), oxantreno (O₂),
 50 fenoxatiina (O₁S₁), fenazina (N₂), fenoxazina (N₁O₁), fenotiazina (N₁S₁), tiantreno (S₂), fenantridina (N₁),
 fenantrolina (N₂), fenazina (N₂).

Halo: -F, -Cl, -Br y -I.

55 Hidroxi: -OH.

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

60 Alcoxi: -OR, en el que R es un grupo alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, -OMe (metoxi), -OEt (etoxi), -O(nPr) (n-propoxi), -O(iPr) (isopropoxi), -O(nBu) (n-butoxi), -O(sBu) (sec-butoxi), -O(iBu) (isobutoxi) y -O(tBu) (terc-butoxi).

65 Acetal: -CH(OR¹)(OR²) en el que R¹ y R² son independientemente sustituyentes acetal, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇ o, en el caso de un

grupo acetal "cíclico", R^1 y R^2 , tomados junto con dos átomos de oxígeno a los cuales están unidos y los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos acetal incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}(\text{OMe})_2$, $-\text{CH}(\text{OEt})_2$ y $-\text{CH}(\text{OMe})(\text{OEt})$.

- 5 Hemiacetal: $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OR}^1)$, en el que R^1 es un sustituyente hemiacetal, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos hemiacetal incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OMe})$ y $-\text{CH}(\text{OH})(\text{OEt})$.

- 10 Cetal: $-\text{CR}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, en el que R^1 y R^2 son como se definen para los acetales y R es un sustituyente cetal diferente de hidrógeno, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos cetal incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OMe})_2$, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OEt})_2$, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OMe})(\text{OEt})$, $-\text{C}(\text{Et})(\text{OMe})_2$, $-\text{C}(\text{Et})(\text{OEt})_2$ y $-\text{C}(\text{Et})(\text{OMe})(\text{OEt})$.

- 15 Hemicetal: $-\text{CR}(\text{OH})(\text{OR}^1)$, en donde R^1 es como se define para hemiacetales y R es un sustituyente hemicetal diferente de hidrógeno, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos hemiacetal incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OH})(\text{OMe})_2$, $-\text{C}(\text{Et})(\text{OH})(\text{OMe})$, $-\text{C}(\text{Me})(\text{OH})(\text{OEt})$ y $-\text{C}(\text{Et})(\text{OH})(\text{OEt})$.

- 20 Oxo (ceto, -ona): $=\text{O}$.

Tiona (tiocetona): $=\text{S}$.

- 25 Imino (imina): $=\text{NR}$, en el que R es un sustituyente imino, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $=\text{NH}$, $=\text{NMe}$, $=\text{NEt}$ y $=\text{NPh}$.

Formilo (carbaldehído, carboxaldehído): $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$.

- 30 Acilo (ceto): $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en el que R es un sustituyente acilo, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} (también denominado como alquilacilo C_{1-7} o alcanilo C_{1-7}), un grupo heterociclilo C_{3-20} (también denominado como heterocicilacilo C_{3-20}) o un grupo arilo C_{5-20} (también denominado como arilacilo C_{5-20}), preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetilo), $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (propionilo), $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (t-butililo) y $-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$ (benzoilo, fenona).

- 35 Carboxi (ácido carboxílico): $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

Tiocarboxi (ácido tiocarboxílico): $-\text{C}(=\text{S})\text{SH}$.

- 40 Tiolocarboxi (ácido tiolocarboxílico): $-\text{C}(=\text{O})\text{SH}$.

Tionocarboxi (ácido tionocarboxílico): $-\text{C}(=\text{S})\text{OH}$.

Ácido Imídico: $-\text{C}(=\text{NH})\text{OH}$.

- 45 Ácido Hidroxámico: $-\text{C}(=\text{NOH})\text{OH}$.

- 50 Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en el que R es un sustituyente éster, por ejemplo un grupo alquilo, un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$.

- 55 Aciloxi (éster inverso): $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en el que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

- 60 Oxicarboilo: $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$, en el que R es un sustituyente éster, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo heterociclilo C_{3-20} , o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{OPh}$.

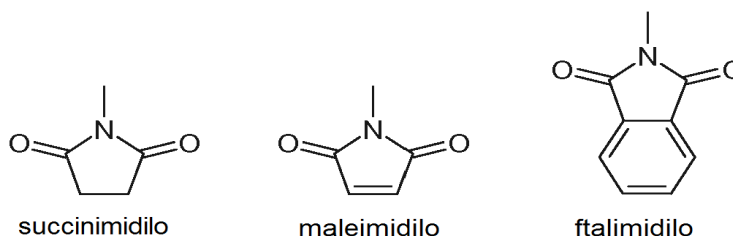
- 65 Amino: $-\text{NR}^1\text{R}^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-7} (también denominado como alquilamino C_{1-7} o dialquilamino C_{1-7}), un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente H o un grupo alquilo C_{1-7} , o, en el caso de un grupo amino "cíclico", R^1 y R^2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 átomos en el anillo. Los grupos amino pueden ser primarios ($-\text{NH}_2$), secundarios ($-\text{NHR}^1$) o terciarios ($-\text{NHR}^1\text{R}^2$) y en forma catiónica pueden ser cuaternarios ($-\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$). Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, $-\text{NH}_2$, -

NHCH₃, -NHC(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂ y -NHPh. Los ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.

Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): -C(=O)NR¹R², en el que R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, y -C(=O)N(CH₂CH₃)₂, así como grupos amido en los cuales R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazinocarbonilo.

Tioamido (tiocarbamilo): -C(=S)NR¹R², en el que R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino. Los ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a, -C(=S)NH₂, -C(=S)NHCH₃, -C(=S)N(CH₃)₂ y -C(=S)NHCH₂CH₃.

Acilamido (acilamino): -NR¹C(=O)R², en el que R¹ es un sustituyente amida, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ y R² es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero no se limitan a, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃ y -NHC(=O)Ph. R¹ y R² juntos pueden formar una estructura cíclica como en, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:

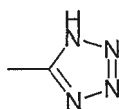


Aminocarboniloxi: -OC(=O)NR¹R², en el que R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino. Los ejemplos de grupos aminocarboniloxi incluyen, pero no se limitan a: -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe₂ y -OC(=O)NEt₂.

Ureido: -N(R¹)CONR²R³ en el que R² y R³ son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino, y R¹ es un sustituyente ureido, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos ureido incluyen, pero no se limitan a, -NHCONH₂, -NHCONHMe, -NHCONHEt, -NHCONMe₂, -NHCONEt₂, -NMeCONH₂, -NMeCONHMe, -NMeCONHEt, -NMeCONMe₂ y -NMeCONEt₂.

Guanidino: -NH-C(=NH)NH₂.

Tetrazolilo: un anillo aromático de cinco miembros que tiene cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono,



Imino: =NR, en el que R es un sustituyente imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente H o un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos imino incluyen, pero no se limitan a, =NH, =NMe y =NEt.

Amidina (amidino): -C(=NR)NR₂, en el que cada R es un sustituyente amidina, por ejemplo hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente H o un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos amidina incluyen, pero no se limitan a, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NMe₂ y -C(=NMe)NMe₂.

Nitro: -NO₂.

Nitrosi: -NO.

Azido: -N₃.

Ciano (nitrilo, carbonitrilo): -CN.

Isociano: -NC.

5 Cianato: -OCN.

Isocianato: -NCO.

Tiociano (tiocianato): -SCN.

10 Isotiociano (isotiocianato): -NCS.

Sulfhidrido (tiol, mercapto): -SH.

15 Tioéter (sulfuro): -SR, en el que R es un sustituyente tioéter, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇ (también denominado como un grupo alquiltio C₁₋₇), un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, -SCH₃ y -SCH₂CH₃.

20 Disulfuro: -SS-R, en el que R es un sustituyente disulfuro, por un ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇ (también denominado en el presente documento como disulfuro de alquilo C₁₋₇). Los ejemplos de grupos disulfuro de alquilo C₁₋₇ incluyen pero no se limitan a, -SSCH₃ y -SSCH₂CH₃.

25 Sulfina (sulfinilo, sulfóxido): -S(O)R, en el que R es un sustituyente sulfina, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos sulfina incluyen, pero no se limitan a, S(=O)CH₃ y -S(=O)CH₂CH₃.

30 Sulfona (sulfonilo): -S(=O)₂R, en el que R es un sustituyente sulfona, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇ que incluye, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₇ fluorado o perfluorado. Los ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero no se limitan a, -S(=O)₂CH₃ (metanosulfinilo, mesilo), -S(=O)₂CF₃ (trifilo), -S(=O)₂CH₂CH₃ (esilo), -S(=O)₂C₄F₉ (nonaflilo), -S(=O)₂CH₂CF₃ (tresilo), -S(=O)₂CH₂CH₂NH₂ (taurilo), -S(=O)₂Ph (fenilsulfonilo, besilo), 4-metilfenilsulfonilo (tosilo), 4-clorofenilsulfonilo (closilo), 4-bromofenilsulfonilo (brosilo), 4-nitrofenilo (nosilo), 2-naftalensulfonato (napsilo) y 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonato (dansilo).

35 Ácido sulfinico (sulfino): -S(=O)OH, -SO₂H.

Ácido sulfónico (sulfo): -S(O)₂OH, -SO₃H.

40 Sulfinato (éster de ácido sulfinico): -S(=O)OR; en el que R es un sustituyente sulfinato, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos sulfinato incluyen, pero no se limitan a, S(=O)OCH₃ (metoxisulfinilo; sulfinato de metilo) y -S(=O)OCH₂CH₃ (etoxisulfinilo; sulfinato de etilo).

45 Sulfonato (éster de ácido sulfónico): -S(=O)₂OR, en el que R es un sustituyente sulfonato por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos sulfonato incluyen, pero no se limitan a, -S(=O)₂OCH₃ (metoxisulfonilo; sulfonato de metilo) y -S(=O)₂OCH₂CH₃ (etoxisulfonilo; sulfonato de etilo).

50 Sulfiniloxi: -OS(=O)R, en el que R es un sustituyente sulfiniloxi, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos sulfiniloxi incluyen, pero no se limitan a, OS(=O)CH₃ y -OS(=O)CH₂CH₃.

55 Sulfoniloxi: -OS(=O)₂R, en el que R es un sustituyente sulfoniloxi, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero no se limitan a, -OS(=O)₂CH₃ (mesilato) y -OS(=O)₂CH₂CH₃ (esilato).

60 Sulfato: -OS(=O)₂OR; en el que R es un sustituyente sulfato, por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₇, un grupo heterociclilo C₃₋₂₀ o un grupo arilo C₅₋₂₀, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de grupos sulfato incluyen, pero no se limitan a, -OS(=O)₂OCH₃ y -SO(=O)₂OCH₂CH₃.

65 Sulfamilo (sulfamoilo; amida de ácido sulfinico; sulfnamida): -S(=O)NR¹R², en el que R¹ y R² son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfamilo incluyen, pero no se limitan a, -S(=O)NH₂, -S(=O)NH(CH₃), -S(=O)N(CH₃)₂, -S(=O)NH(CH₂CH₃), -S(=O)N(CH₂CH₃)₂ y -S(=O)NHPH.

Sulfonamido (sulfinamilo; amida de ácido sulfónico; sulfonamida): $-S(=O)_2NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 son independientemente sustituyentes amino, como se define para grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfonamido incluyen, pero no se limitan a, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ y $-S(=O)_2NPh$.

Sulfamino: $-NR^1S(=O)_2OH$, en el que R^1 es un sustituyente amino, como se define para grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfamino incluyen, pero no se limitan a, $-NHS(=O)_2OH$ y $-N(CH_3)S(=O)_2OH$.

Sulfonamino: $-NR^1S(=O)_2R$, en el que R^1 es un sustituyente amino, como se define para grupos amino y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero no se limitan a, $-NHS(=O)_2CH_3$ y $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$.

Sulfinamino: $-NR^1S(=O)R$, en el que R^1 es un sustituyente amino, como se define para grupos amino y R es un sustituyente sulfinamino, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos de grupos sulfinamino incluyen, pero no se limitan a, $-NHS(=O)CH_3$ y $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$.

Fosfino (fosfina): $-PR_2$, en el que R^1 es un sustituyente fosfino, por ejemplo $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo arilo C_{5-20} . Los ejemplos de grupos fosfino incluyen, pero no se limitan a, $-PH_2$, $-P(CH_3)_2$, $-P(CH_2CH_3)_2$, $-P(t-Bu)_2$ y $-P(Ph)_2$.

Fosfo: $-P(=O)_2$.

Fosfinilo (óxido de fosfina): $-P(=O)R_2$, en el que R es un sustituyente fosfinilo, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo arilo C_{5-20} . Los ejemplos de grupos fosfinilo incluyen, pero no se limitan a, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$, $-P(=O)(t-Bu)_2$ y $-P(=O)(Ph)_2$.

Ácido fosfónico (fosfono): $-P(=O)(OH)_2$.

Fosfonato (fosfonoéster): $-P(=O)(OR)_2$, en el que R es un sustituyente fosfonato, por ejemplo $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo arilo C_{5-20} . Los ejemplos de grupos fosfonato incluyen, pero no se limitan a, $-P(=O)(OCH_3)_2$, $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-P(=O)O-t-Bu_2$ y $-P(=O)(OPh)_2$.

Ácido fosfórico (fosfonooxi): $-OP(=O)(OH)_2$.

Fosfato (fosfonooxiéster): $-OP(=O)(OR)_2$, en el que R es un sustituyente fosfato, por ejemplo $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo arilo C_{5-20} . Los ejemplos de grupos fosfato incluyen, pero no se limitan a, $-OP(=O)(OCH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(=O)O-t-Bu_2$ y $-OP(=O)(OPh)_2$.

Ácido fosforoso: $-OP(OH)_2$.

Fosfito: $-OP(OR)_2$, en el que R es un sustituyente fosfito, por ejemplo $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo arilo C_{5-20} . Los ejemplos de grupos fosfito incluyen, pero no se limitan a, $-OP(OCH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)_2$, $-OP(O-t-Bu)_2$ y $-OP(OPh)_2$.

Fosforoamidita: $-OP(OR^1)NR^2_2$, en el que R^1 y R^2 son sustituyentes fosforoamidita, por ejemplo $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo arilo C_{5-20} . Los ejemplos de grupos fosforoamidita incluyen, pero no se limitan a, $-OP(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$ y $-OP(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$.

Fosforoamidato: $-OP(=O)(OR^1)NR^2_2$, en donde R^1 y R^2 son sustituyentes fosforoamidato, por ejemplo $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferentemente $-H$, un grupo alquilo C_{1-7} o un grupo arilo C_{5-20} . Los ejemplos de grupos fosforoamidato incluyen, pero no se limitan a, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(CH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)-N(i-Pr)_2$ y $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)-N(i-Pr)_2$.

Alquileno

Alquileno C_{3-12} : La expresión "alquileno C_{3-12} ", como se usa en el presente documento, se relaciona con un resto bidentado obtenido por la retirada de dos átomos de hidrógeno, ya sea ambos del mismo átomo de carbono o uno de cada uno de los dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarburo que tiene C_{3-12} (a menos que se especifique lo contrario), el cual puede ser alifático o alicíclico y el cual puede estar saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. De esta manera, el término "alquileno" incluye las subclases alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, etc., descritas más adelante.

Los ejemplos de grupos alquileo C₃₋₁₂ saturados lineales incluyen, pero no se limitan a, -(CH₂)_n- en el que n es un número entero de 3 a 12, por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- (propileno), -CH₂CH₂CH₂CH₂- (butileno), -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- (pentileno) y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- (heptileno).

Los ejemplos de grupos alquileo C₃₋₁₂ saturados ramificados incluyen, pero no se limitan a, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂-. Los ejemplos de grupos alquileo C₃₋₁₂ insaturados parcialmente lineales (grupos alquilenilo C₃₋₁₂ y alquiniilo) incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH- y -CH₂-C≡C-CH₂-.

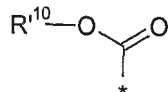
Los ejemplos de grupos alquileo C₃₋₁₂ insaturados parcialmente ramificados (grupos alquilenilo C₃₋₁₂ y alquiniilo) incluyen, pero no se limitan a, -C(CH₃)=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=CH-CH(CH₃)- y -C≡C-CH(CH₃)-

Los ejemplos de grupos alquileo C₃₋₁₂ saturados alicíclicos (cicloalquilenos C₃₋₁₂) incluyen, pero no se limitan a, ciclopentileno (por ejemplo ciclopent-1,3-ileno) y ciclohexileno (por ejemplo ciclohex-1,4-ileno).

Los ejemplos de grupos alquileo C₃₋₁₂ parcialmente insaturados alicíclicos (cicloalquilenos C₃₋₁₂) incluyen, pero no se limitan a, ciclopentileno (por ejemplo 4-ciclopent-1,3-ileno), ciclohexileno (por ejemplo 2-ciclohexen-1,4-ileno; 3-ciclohexen-1,2-ileno; 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

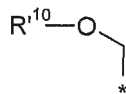
Grupo protector de oxígeno: la expresión "grupo protector de oxígeno" se refiere a un resto que enmascara un grupo hidroxilo y estos son bien conocidos en la técnica. Una gran cantidad de grupos adecuados se describen en las páginas 23 a 200 de Greene, T.W. y Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999. Las clases de interés particular incluyen éteres de sililo (por ejemplo TMS, TBDMS), éteres de metilo sustituidos (por ejemplo THP) y ésteres (por ejemplo acetato).

Grupo protector de nitrógeno carbamato: la expresión "grupo protector de nitrógeno carbamato" se relaciona con un resto que enmascara al nitrógeno en el enlace imina y estos son bien conocidos en la técnica. Estos grupos tienen la siguiente estructura:



en el que R¹⁰ es R como se ha definido anteriormente. Se describen una gran cantidad de grupos adecuados en las páginas 503 a 549 de Greene, T.W. y Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Grupo protector de nitrógeno hemi-aminal: la expresión "grupo protector de nitrógeno hemi-aminal" pertenece a un grupo que tiene la siguiente estructura:



en el que R¹⁰ es R como se ha definido anteriormente. Se describen una gran cantidad de grupos adecuados en las páginas 633 a 647 de grupos protectores de amida de Greene, T.W. y Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Métodos de tratamiento

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método de terapia. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para mostrar beneficio en un paciente. Tal beneficio puede ser al menos una disminución de al menos un síntoma. La cantidad real administrada, y la tasa y el curso del tiempo de administración, dependerán de la naturaleza y gravedad de lo que se va a tratar. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones respecto a la dosificación, se encuentran dentro de la responsabilidad de los profesionales de medicina generales y otros doctores en medicina.

Un compuesto puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea de manera simultánea o secuencialmente, dependiendo de la afección que va a ser tratada. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia (la administración de los principios activos, que incluyen, por ejemplo fármacos; cirugía y radioterapia.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y para uso de acuerdo con la presente invención pueden comprender, además del principio activo, es decir, un compuesto de fórmula I, un excipiente, portador, amortiguador, estabilizante u otros materiales bien conocidos los expertos en la materia ámbito, farmacéuticamente aceptables. Tales materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del portador u otro material dependerá de la ruta de administración la cual puede ser oral o por inyección, por ejemplo por vía cutánea, subcutánea o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser en comprimidos, cápsula, polvo o forma líquida. Un comprimido puede comprender un portador sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un portador líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Puede incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacáridos o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un portador sólido tal como una gelatina.

Para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o para inyección en el sitio de enfermedad, el principio activo puede estar en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable la cual está libre de pirógeno y tiene un pH adecuado, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos relevantes en la materia serán capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como material para inyección con cloruro de sodio, inyección Ringer, inyección Ringer con lactato. Pueden incluirse, según se requiera, conservantes, estabilizantes, amortiguadores, antioxidantes y/u otros aditivos.

Inclusión de otras formas

A menos que se especifique lo contrario, se incluye en lo anterior las formas bien conocidas iónicas, sales, solvatos y formas protegidos de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia a ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO⁻), una sal o solvato de la misma, así como formas protegidas convencionales. De manera similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N⁺HR¹R²), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo una sal clorhidrato así como formas protegidas convencionales de un grupo amino. Similarmente, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O⁻) o una sal o solvato de la misma así como formas protegidas convencionales.

Sales

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional el cual puede ser aniónico (por ejemplo -COOH puede ser -COO⁻), después se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metal alcalino tal como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ión amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (por ejemplo NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional el cual puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), después se puede formar una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

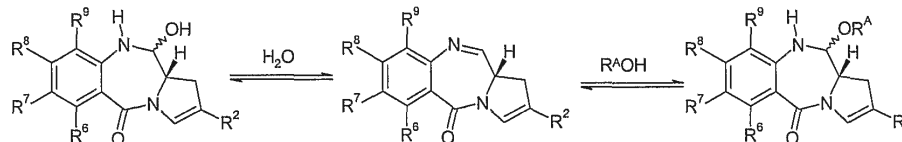
Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, camforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etandisulfónico, etansulfónico, fumárico, gluceptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metansulfónico, mucico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluensulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico y carboximetilcelulosa.

Solvatos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto activo. El término "solvato" se usa en la presente en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo compuesto activo, sal del compuesto activo) y solvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente como hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

Carbinolaminas

La invención incluye compuestos en el que un disolvente añade a través de un enlace imina del resto PBD, lo cual se ejemplifica a continuación, en el que el disolvente es agua o un alcohol ($R^A\text{OH}$, en el que R^A es alquilo C_{1-4}):



Estas formas pueden denominarse las formas carbinolamina y carbinolamina éter de PBD. El balance de este equilibrio depende de las condiciones en las cuales se encuentren los compuestos así como la naturaleza de la porción misma.

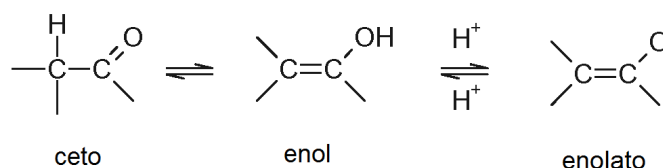
Estos compuestos particulares pueden aislarse en forma sólida, por ejemplo, por liofilización.

Isómeros

Pueden existir ciertos compuestos en una o más formas geométricas particulares, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas que incluyen pero que no se limitan a las formas *cis* y *trans*; las formas *E* y *Z*; las formas *c*, *t* y *r*, las formas *endo* y *exo*; las formas *R*, *S* y *meso*; las formas *D* y *L*; las formas *d* y *l*; las formas (+) y (-); las formas *ceto*, *enol* y *enolato*; las formas *sin* y *anti*; las formas *clínica* y *anticlínica*; las formas α y β y; las formas *axial* y *ecuatorial*; las formas de *bote*, *silla*, *torcida*, *sobre* y *semisilla*; y combinaciones de las mismas; a continuación denominadas colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

Nótese que, excepto como se describe a continuación para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros" como se usan en el presente documento, están los isómeros estructurales (o constitutivos) (es decir, isómeros los cuales difieren en las conexiones entre los átomos en vez de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe considerarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. Similarmente, una referencia a orto-clorofenilo no debe considerarse como una referencia a su isómero estructural, metaclorofenilo. No obstante, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que se encuentren dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye *n*-propilo e isopropilo; butilo incluye *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no pertenece a las formas tautoméricas, por ejemplo, las formas *ceto*, *enol* y *enolato* como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: *ceto*/*enol* (ilustrado más adelante), *imina*/*enamina*, *amida*/*iminoalcohol*, *amidina*/*amidina*, *nitroso*/*oxima*, *tiocetona*/*enetiol*, *N*-nitroso/*hiroxiaz*o y *nitro*/*acinitro*.

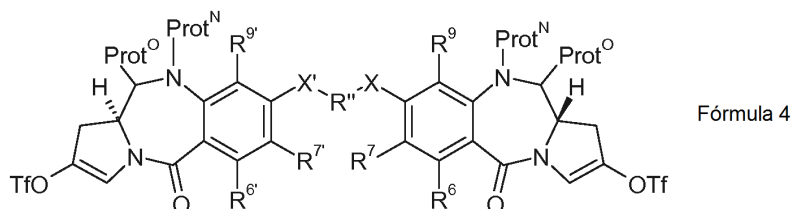


Nótese que se incluyen específicamente en el término "isómero" los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica que incluye ^1H , ^2H (*D*) y ^3H (*T*); C puede estar en cualquier forma isotópica que incluye ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica que incluye ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye la totalidad de las formas isoméricas que incluye *racémicas* (completas o parciales) y otras mezclas de los mismos. Los métodos para la preparación (por ejemplo *síntesis asimétrica*) y separación (por ejemplo *cristalización fraccionada* y *medios cromatográficos*) de las formas isoméricas se conocen en el ámbito o se obtienen fácilmente al adaptar los métodos descritos en la presente, o métodos conocidos, de una manera conocida.

en el que R^{12} , R^6 , R^7 , R^9 , $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, X , X' y R'' son como se definen para los compuestos de fórmula 2, por acoplamiento de un derivado organometálico que comprende R^2 , tal como un derivado de organoboro. El derivado de organoboro puede ser un boronato o ácido borónico.

5 Los compuestos de fórmulas 3a y 3b pueden sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula 4:



10 en el que R^2 , R^6 , R^7 , R^9 , $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$, X , X' y R'' son como se definen para los compuestos de fórmula 2, por acoplamiento alrededor de un equivalente único (por ejemplo 0,9 o 1 a 1,1 o 1,2) de un derivado organometálico tal como un derivado de organoboro, que comprende R^2 o R^{12} .

15 Los acoplamientos descritos en lo anterior habitualmente se llevan a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OCOCH_3)_2$, $PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$. El acoplamiento puede llevarse a cabo en condiciones convencionales o también puede llevarse a cabo en condiciones de microondas.

20 Las dos etapas de acoplamiento habitualmente se llevan a cabo secuencialmente. Pueden llevarse a cabo con o sin purificación entre las dos etapas. Si no se lleva a cabo purificación, después pueden llevarse a cabo dos etapas en el mismo recipiente de reacción. La purificación habitualmente se requiere después de la segunda etapa de acoplamiento. La purificación del compuesto a partir de productos secundarios no deseados puede llevarse a cabo por cromatografía en columna o separación por intercambio iónico.

25 La síntesis de compuestos de fórmula 4 en los que $Prot^O$ es un grupo oxo y Pro^N es SEM se describe con detalle en el documento WO 00/12508. En particular, se hace referencia al esquema 7 en la página 24, en el que el compuesto anterior se denomina como el intermediario P. Este método de síntesis también se describe en el documento WO 2004/043963.

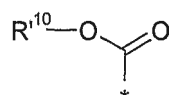
30 La síntesis de compuestos de fórmula 4 en los que $Prot^O$ es un grupo de oxígeno protegido para síntesis se describen en el documento WO 2005/085251.

35 Los compuestos de fórmula I en los que R^{10} y $R^{10'}$ son H y R^{11} y $R^{11'}$ son SO_2M , pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula I en los que R^{10} y R^{11} forman un enlace doble nitrógeno-carbono entre los átomos de nitrógeno y de carbono a los cuales están unidos, por la adición de la sal bisulfita apropiada o sal sulfinato, seguido por una etapa de purificación apropiada. Se describen métodos adicionales en el documento GB 2 053 894.

Grupos protectores de nitrógeno para síntesis

40 Los grupos protectores de nitrógeno para síntesis son bien conocidos en la técnica. En la presente invención, los grupos protectores de interés particular son grupos protectores de nitrógeno carbamato y grupos protectores de nitrógeno hemi-aminal.

Los grupos protectores de nitrógeno carbamato tienen la siguiente estructura:



45 en la que R^{10} es R como se ha definido anteriormente. Una gran cantidad de grupos adecuados se describen en las páginas 503 a 549 de Greene, T.W. y Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

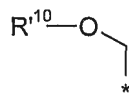
50 Los grupos protectores preferidos particularmente incluyen Troc, Teoc, Fmoc, BOC, Doc, Hoc, TcBOC, 1-Adoc y 2-Adoc.

Otros grupos posibles son nitrobenziloxicarbonilo (por ejemplo 4-nitrobenziloxicarbonilo) y 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo.

55

Los grupos protectores los cuales se pueden retirar con catalizadores de paladio no se prefieren, por ejemplo Alloc.

Los grupos protectores de nitrógeno hemi-aminal tienen la siguiente estructura:



en la que R^{10} es R como se ha definido anteriormente. Se describen una gran cantidad de grupos adecuados en las páginas 633 a 647 como grupos protectores de amida de Greene, T.W. y Wuts, G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999. Los grupos descritos en el presente documento pueden aplicarse a compuestos de la presente invención. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, SEM, MOM, MTM, MEM, BOM sustituido con nitro o metoxi, BOM, $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCH}_2-$.

Grupos de oxígeno protegido para síntesis

Los grupos de oxígeno protegidos para síntesis son bien conocidos en la técnica. Una gran cantidad de grupos protectores de oxígeno adecuados se describen en las páginas 23 a 2000 de Greene, T.W. y Wuts, G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Las clases de interés particular incluyen sililéteres, metiléteres, alquiléteres, benciléteres, ésteres, acetatos, benzoatos, carbonatos y sulfonatos.

Los grupos protectores de oxígeno preferidos incluyen acetatos, TBS y THP.

Preferencias adicionales

Las siguientes preferencias pueden aplicarse a todos los aspectos de la invención como se describe anteriormente o pueden relacionarse con un aspecto único. Las preferencias pueden combinarse juntas en cualquier combinación.

En algunas realizaciones, R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} e Y' son preferentemente iguales que R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} e Y , respectivamente.

Enlazante dimerico

Y e Y' preferentemente son O.

R'' preferentemente es un grupo alquileo C_{3-7} sin sustituyentes. Más preferentemente R'' es un alquileo C_3 , C_5 o C_7 .

R^6 a R^9

R^9 preferentemente es H.

R^6 preferentemente se selecciona de H, OH, OR, SH, NH_2 , nitro y halo y más preferentemente es H o halo y más preferida H.

R^7 preferentemente se selecciona de H, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' y halo, y más preferentemente se selecciona independientemente de H, OH y OR, en el que R preferentemente se selecciona de grupos alquilo C_{1-7} , heterociclilo C_{3-10} y arilo C_{5-10} , opcionalmente sustituidos. R puede ser más preferentemente un grupo alquilo C_{1-4} , el cual puede o no estar sustituido. Un sustituyente de interés es un grupo arilo C_{5-6} (por ejemplo fenilo). Los sustituyentes particularmente preferidos en las posiciones 7 son OMe y OCH_2Ph .

Estas preferencias se aplican a R^9 , R^6 y R^7 , respectivamente.

R^2

A en R^2 puede ser un grupo fenilo o un grupo heteroarilo C_{5-7} por ejemplo furanilo, tiofenilo y piridilo. En algunas realizaciones, A preferentemente es fenilo. En otras realizaciones, A preferentemente es tiofenilo, por ejemplo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

X es un grupo seleccionado entre la lista que comprende: OH, SH, CO_2H , COH, $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ y NHR^N , en el que R^N se selecciona entre el grupo que comprende H y alquilo C_{1-4} . X preferentemente puede ser: OH, SH, CO_2H , $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ o NH_2 , y puede, más preferentemente ser: OH, SH o NH_2 , y más preferentemente es NH_2 .

Q^2-X puede estar en cualquiera de los átomos de anillo disponibles del grupo arilo C_{5-7} pero preferentemente está en el átomo del anillo que no está adyacente al enlace al resto del compuesto, es decir, preferentemente β o γ respecto al enlace del resto del compuesto. Por lo tanto, cuando el grupo arilo C_{5-7} (A) es fenilo, el sustituyente (Q^2-X) preferentemente está en las posiciones meta o para, y de manera más preferible está en la posición para punto 1.

En algunas realizaciones, Q^1 es un enlace sencillo. En esas realizaciones, Q^2 se selecciona de un enlace sencillo y $-Z-(CH_2)_n-$, en donde Z se selecciona de un enlace sencillo, O, S y NH, y es de 1 a 3. En algunas de estas realizaciones, Q^2 es un enlace sencillo. En otras realizaciones, Q^2 es $-Z-(CH_2)_n-$. En estas realizaciones, Z puede ser O o S y n puede ser 1 o n puede ser 2. En otras de estas realizaciones, Z puede ser un enlace sencillo y n puede ser 1.

En otras realizaciones, Q^1 es $-CH=CH$.

En algunas realizaciones, R2 puede ser $-A-CH_2-X$ y $-A-X$. En estas realizaciones, X puede ser OH, SH, CO_2H , COH y NH_2 . En realizaciones particularmente preferidas, X puede ser NH_2 .

R^{12}

R^{12} puede ser un grupo arilo C_{5-7} . Un grupo arilo C_{5-7} puede ser un grupo fenilo o un grupo heteroarilo C_{5-7} , por ejemplo furanilo, tiofenilo y piridilo. En algunas realizaciones R^{12} es preferentemente fenilo. En otras realizaciones, R^{12} es preferentemente tiofenilo, por ejemplo tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

R^{12} puede ser un arilo C_{8-10} , por ejemplo un grupo quinolinilo o isoquinolinilo. El grupo quinolinilo o isoquinolinilo puede estar unido al núcleo PBD a través de cualquier posición de anillo disponible. Por ejemplo, el quinolinilo puede ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo. De estos se pueden preferir quinolin-3-ilo y quinolin-6-ilo. El isoquinolinilo puede ser isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo. De estos se pueden preferir isoquinolin-3-ilo e isoquinolin-6-ilo.

R^{12} puede presentar cualquier número de grupos sustituyentes. Preferentemente porta de 1 a 3 grupos sustituyentes, siendo más preferido con 1 y 2, y los grupos con un solo sustituyente son los más preferidos. Los sustituyentes pueden estar en cualquier posición.

Cuando R^{12} es un grupo arilo C_{5-7} , un sustituyente único preferentemente está en un átomo del anillo que no está adyacente al enlace con el resto del compuesto, es decir, preferentemente está β o γ respecto al enlace del resto del compuesto. Por lo tanto, cuando el grupo arilo C_{5-7} es fenilo, el sustituyente preferentemente está en las posiciones meta o para, y de manera más preferible está en la posición para.

Cuando R^{12} es un grupo arilo C_{8-10} , por ejemplo quinolinilo o isoquinolinilo, puede presentar cualquier número de sustituyente en cualquier posición de los anillos quinolina o isoquinolina. En algunas realizaciones, presenta uno, dos o tres sustituyentes y estos pueden estar en ya sea los anillos proximal y distal o en ambos (si es más de un sustituyente).

Sustituyentes en R^{12}

Si un sustituyente en R^{12} es halo, preferentemente es F o Cl, más preferentemente Cl.

Si un sustituyente en R^{12} es éter, en algunas realizaciones puede ser un grupo alcoxi, por ejemplo un grupo alcoxi C_{1-7} (por ejemplo metoxi, etoxi) o en algunas realizaciones puede ser un grupo ariloxi C_{5-7} (por ejemplo fenoxi, piridiloxi, furaniloxi). El grupo alxoci en sí mismo puede estar sustituido, por ejemplo, por un grupo amino (por ejemplo dimetilamino).

Si un sustituyente en R^{12} es alquilo C_{1-7} , preferentemente puede ser un grupo alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo).

Si un sustituyente en R^{12} es heterociclilo C_{3-7} , en algunas realizaciones puede ser un grupo heterociclilo que contenga nitrógeno C_6 , por ejemplo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo. Estos grupos pueden estar unidos al resto de la porción PBD vía el átomo de nitrógeno. Estos grupos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, por grupos alquilo C_{1-4} . Si el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno C_6 es piperazinilo, el sustituyente adicional puede estar en el segundo átomo de nitrógeno del anillo.

Si un sustituyente en R^{12} es *bis*-oxi-alquilenilo C_{1-3} , este es preferentemente *bis*-oxi-metileno o *bis*-oxi-etileno.

Los sustituyentes particularmente preferidos para R^{12} incluyen metoxi, etoxi, flúor, cloro, ciano, *bis*-oxi-metileno, metil-piperazinilo, morfolino y metil-tiofenilo. Otro sustituyente particularmente preferido para R^{12} es dimetilaminopropiloxi.

Grupos en R¹²

Los grupos en R¹² sustituidos particularmente preferidos incluyen, pero no se limitan a, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-bisoximetilenfenilo, 4-metiltofenoilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxifenilo, quinolin-3-ilo y quinolin-6-ilo, isoquinolin-3-ilo e isoquinolin-6-ilo, 2-tienilo, 2-furanilo, metoxinaftilo y naftilo. Otro posible sustituyente del grupo R¹² es 4-nitrofenilo.

M y z

Se prefiere que M y M' sean cationes monovalentes farmacéuticamente aceptables y preferentemente son Na⁺.

El radical z preferentemente es 3.

3^{er} aspecto

Las preferencias expresadas anterior para el primer aspecto pueden aplicarse a los compuestos de este aspecto, cuando sea apropiado.

R¹⁰ puede ser preferentemente Troc.

Cuando R¹¹ es O-Prot^O, Prot^O puede ser preferentemente TBS.

R¹⁰ puede ser preferentemente SEM.

Ejemplos**Métodos Experimentales Generales**

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro ADP 220 (Bellingham Stanley Ltd.) y las concentraciones (c) se dan en g/100 ml. Los puntos de fusión se midieron usando un aparato de determinación de punto de fusión digital (Electrothermal). Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT IR. Los espectros de ¹H y ¹³C por RMN se adquirieron a 300 K usando un espectrómetro Bruker Avance RMN a 400 y 100 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos se reportaron en relación a TMS (δ = 0,0 ppm) y las señales se designaron como s (singlete), d (doblete), t (triplete), dt (doble triplete), dd (doble de dobletes), ddd (doble doblete de dobletes) o m (multiplete), con constantes de acoplamiento proporcionadas en hercios (Hz). Los datos de espectroscopia de masas (EM) se recolectaron usando un instrumento Waters Micromass ZQ acoplado a un equipo Waters 2695 HPLC con Waters 2996 PDA. Los parámetros Waters Micromass ZQ utilizados fueron: Capilaridad (kV), 3,38; Cono (V), 35; Extractor (V), 3,0; Temperatura fuente (°C), 100; Temperatura de desolvatación (°C), 200; Caudal de cono (l/h), 50; Caudal de desolvatación (l/h), 250. Los datos de espectroscopia de masas de alta resolución (EMAR) se registraron en Waters Micromass QTOF Global en el modo W positivo usando puntas de vidrio de borosilicato recubiertas con metal para introducir las muestras en el instrumento. La cromatografía de fase delgada (TLC) se realizó en placas de aluminio de gel de sílice (Merck 60, F₂₅₄) y la cromatografía ultrarrápida utilizando gel de sílice (Merck 60, malla 230-400 ASTM). Excepto para los reactivos HOBt (NovaBiochem) y de soporte sólido (Argonaut), todas las sustancias químicas y solventes se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron como se suministran, sin purificación adicional. Se prepararon solventes anhidros por destilación en una atmósfera de nitrógeno seco en presencia de un agente de secado apropiado y se almacenaron sobre tamices moleculares de 4Å o alambre de sodio. El éter de petróleo se refiere a una fracción que ebulle a 40-60 °C.

El compuesto 1b se sintetiza como se describe en el documento WO 00/012508 (compuesto 210).

Condiciones Generales de CL/EM: La HPLC (Waters Alliance 2695) se ejecutó usando una fase móvil de agua (A) (ácido fórmico 0,1 %) y acetonitrilo (B) (ácido fórmico 0,1 %). Gradiente: composición inicial B al 5 % durante 1,0 min, después B al 5 % hasta B al 95 % en los siguientes 3 min. La composición se mantiene durante 0,5 min en B al 95 % y después regresa a B al 5 % en 0,3 minutos. El tiempo de ejecución de gradiente total es igual a 5 min. El caudal es de 3,0 ml/min, 400 µl se dividieron mediante una pieza en T con un volumen muerto cero, la cual pasa al interior del espectrómetro de masas. Intervalos de detección de longitud de onda: 220 a 400 nm. Tipo de función: arreglo de diodo (535 exploraciones). Columna: Phenomenex^{MR} Onyx Monolithic C18 50 x 4,6 mm.

Las condiciones de CL/EM específicas para compuestos protegidos por un grupo Troc y un TBDM: la separación cromatográfica de compuestos protegidos con Troc y TBDMS se realizó en un sistema Waters Alliance 2695 HPLC utilizando una columna en fase inversa Onyx Monolithic (partículas de 3 µm, 50 x 4,6 mm) de Phenomenex Corp. La fase A móvil consiste en acetonitrilo al 5 % - agua al 95 % que contiene ácido fórmico al 0,1 % y la fase móvil B consiste en acetonitrilo al 95 %- agua al 5 % que contiene ácido fórmico al 0,1 %. Después de 1 min a B al 5 %, la proporción de B se incrementó a B al 95 % durante los siguientes 2,5 min y se mantuvo a B al 95 % durante 1 min más, antes de regresar a A al 95 % en 10 s y se reequilibró durante 50 seg adicionales, lo que proporcionó un tiempo de ejecución total de 5,0 min. El caudal se mantuvo a 3,0 ml/min.

Condiciones de CL/EM específicas para el compuesto 33: se ejecutó una CL en un equipo Waters 2767 con muestra Manager acoplada con un detector de arreglo de fotiodiodo Waters 2996 y un espectrómetro de masa cuádruple única Waters ZQ. La columna usada fue Luna Phenyl-Hexyl 150 x 4,60 mm, 5 µm, parte n.º 00F-4257-E0 (Phenomenex). Las fases móviles empleadas fueron:

fase móvil A: 100 % de agua grado CLAP (trietilamina 0,05 %), pH = 7

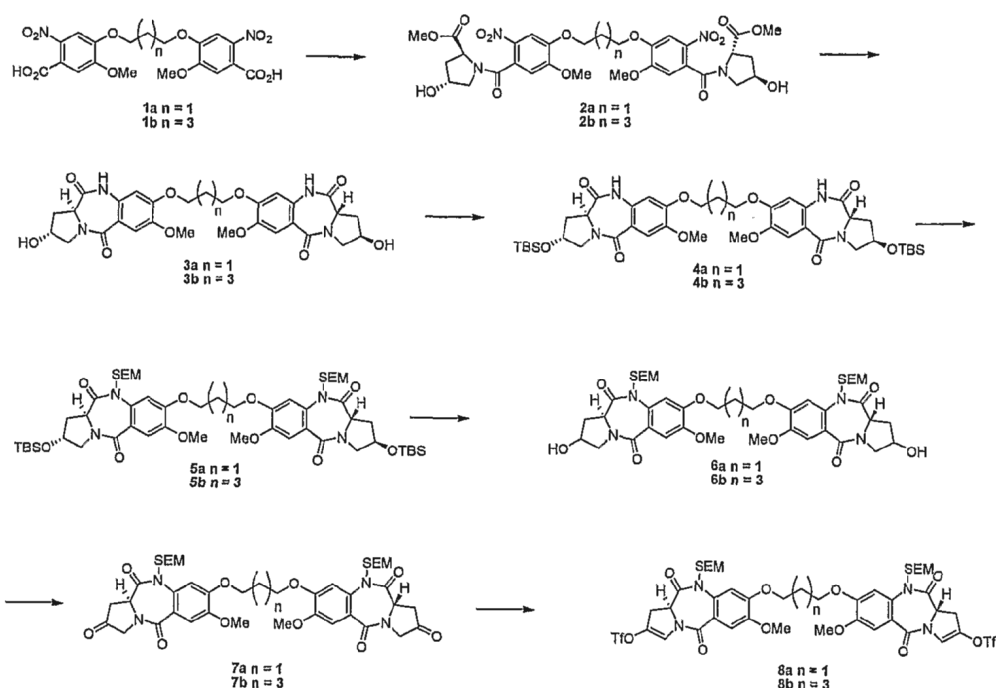
fase móvil B: 20 % de agua grado CLAP y 80 % de acetonitrilo grado CLAP (trietilamina 0,05 %), pH = 7

Los gradientes usados fueron:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
inicial	1,50	90	10
1,0	1,50	90	10
16,0	1,50	64	36
30,0	1,50	5	95
31,0	1,50	90	10
32,0	1,50	90	10

La espectrometría de masas se llevó a cabo en modo de ión positivo y SIR (monitoreo de ión selectivo) y el ión monitoreado fue $m/z = 727,2$.

Síntesis de intermediarios clave



(a) 1,1'-[[propan-1,3-diil]bis[(5-metoxi-2-nitro-1,4-fenilen)carbonil]]bis[4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato] de (2S,4R)-metilo] (2a)

Método A: Se añadió una cantidad catalítica de DMF (2 gotas) a una solución en agitación del nitroácido 1a (1,0 g, 2,15 mmol) y cloruro de oxalilo (0,95 ml, 1,36 g, 10,7 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 horas a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo resultante se volvió a disolver en THF seco (20 ml) y la solución de cloruro de ácido se añadió gota a gota a una mezcla en agitación de clorhidrato de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (859 mg, 4,73 mmol) y TEA (6,6 ml, 4,79 g, 47,3 mmol) en THF (10 ml) a -30 °C (hielo seco/etilenglicol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más, tiempo después del cual la TLC (95:5 v/v CHCl₃/MeOH) y CL/EM (2,45 min (ES+) m/z (intensidad relativa) 721 ([M + H]⁺, 20)) reveló la formación del producto. Se retiró por evaporación giratoria el exceso de THF y el residuo resultante se disolvió en DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 15 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 15 ml), H₂O (20 ml), salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente dio el producto en bruto como un aceite de color oscuro. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: CHCl₃ al 100 % a 96:4 v/v de

CHCl₃/MeOH) aisló la amida pura **2a** como un vidrio de color naranja (840 mg, 54 %).

Método B: Se añadió cloruro de oxalilo (9,75 ml, 14,2 g, 111 mmol) a una suspensión en agitación del ácido **1a** (17,3 g, 37,1 mmol) y DMF (2 ml) en DCM anhidra (200 ml). Después de la efervescencia inicial la suspensión de reacción se volvió una solución y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se confirmó la conversión al cloruro de ácido por tratamiento de una muestra de la mezcla de reacción con MeOH y el *bis*-metiléster resultante se observó por CL/EM. La mayor parte del disolvente se retiró por evaporación al vacío, la solución concentrada resultante se volvió a disolver en una cantidad mínima de DCM seco y se trituró con dietiléter. El precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración, se lavó con dietiléter frío y se secó durante 1 hora en un horno al vacío, a 40 °C. Se añadió en porciones cloruro de ácido sólido durante un período de 25 minutos a una suspensión en agitación de clorhidrato de 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2*S*,4*R*)-metilo (15,2 g, 84,0 mmol) y TEA (25,7 ml, 18,7 g, 185 mmol) en DMC (150 ml) a -40 °C (hielo seco/CH₃CN). Inmediatamente, la reacción se consideró completada por CL/EM (2,47 min (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 721 ([M + H]⁺, 100)). La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con HCl 1 N (300 ml), NaHCO₃ saturado (300 ml), salmuera (300 ml), se filtró (a través de un separador de fase) y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en bruto **2a** como un sólido de color naranja (21,8 g, 82 %).

Datos Analíticos: [α]_D²² = -46,1° (c = 0,47, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (rotámetros) δ 7,63 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,49-4,28 (m, 6H), 3,96 (s, 6H), 3,79 (s, 6H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,02 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 2,48-2,30 (m, 4H), 2,29-2,04 (m, 4H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (rotámetros) δ 172,4, 166,7, 154,6, 148,4, 137,2, 127,0, 109,7, 108,2, 69,7, 65,1, 57,4, 57,0, 56,7, 52,4, 37,8, 29,0; IR (ATR, CHCl₃) 3410 (a), 3010, 2953, 1741, 1622, 1577, 1519, 1455, 1429, 1334, 1274, 1211, 1177, 1072, 1050, 1008, 871 cm⁻¹; EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 721 ([M + H]⁺, 47), 388 (80); HRMS [M + H]⁺ teórico C₃₁H₃₆N₄O₁₆ m/z 721,2199, encontrado (ES⁺) m/z 721,2227.

(a) 1,1'-[[[*(pentan-1,5-diil)dioxi*]]bis[(5-metoxi-2-nitro-1,4-fenil)carbonil]]bis[4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato] de (2*S*,4*R*)-metilo] (**2b**)

La preparación a partir de **1b**, de acuerdo con el **Método B** dio el producto puro como una espuma de color naranja (75,5 g, 82 %).

Datos Analíticos: (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 749 ([M + H]⁺, 100).

(b) 1,1'-[[[*(propan-1,3-diil)dioxi*]]bis(11*aS*,2*R*)-2-(hidroxi)-7-metoxi-1,2,3,10,11,11*a*-hexahidro-5*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (**3a**)

Método A: Una suspensión de Pd al 10 %/C (7,5 g, 10 % p/p) en DMF (40 ml) se añadió a una solución del nitroéster **2a** (75 g, 104 mmol) en DMF (360 ml). La suspensión se hidrogenó en un aparato de hidrogenación Parr durante 8 horas. El avance de la reacción se monitorizó por CL/EM (2,12 min (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 597 ([M + H]⁺, 100), (ES⁻) m/z (intensidad relativa) 595 ([M + H]⁺, 100) después de que se detuviera la captación de hidrógeno. Se retiró el Pd/C sólido por filtración y el filtrado se concentró por evaporación giratoria bajo vacío (inferior a 10 mbar) a 40 °C para proporcionar un aceite oscuro que contenía trazas de DMF y carbón vegetal residual. El residuo se digirió en EtOH (500 ml) a 40 °C en un baño de agua (baño de evaporador giratorio) y la suspensión resultante se filtró a través de Celite y se lavó con etanol (500 ml) para dar un filtrado claro. Se añadieron a la solución hidrato de hidrazina (10 ml, 321 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 20 minutos se observó la formación de un precipitado blanco y se dejó continuar el reflujo durante 30 minutos más. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el precipitado se recuperó por filtración, se lavó con dietiléter (2*1 volumen de precipitado) y se secó en un desecador al vacío para proporcionar **3a** (50 g, 81 %).

Método B: Una solución del nitroéster **2a** (6,80 g, 9,44 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió a níquel Raney^{MR} (4 extremos de espátula grande de una suspensión ~50 % en H₂O) y gránulos para evitar burbujeo en un matraz de fondo redondo de 3 bocas. La mezcla se calentó a reflujo y después se trató gota a gota con una solución de hidrato de hidrazina (5,88 ml, 6,05 g, 188 mmol) en MeOH (50 ml), hasta el punto en el que se observó efervescencia vigorosa. Cuando la adición ha finalizado (~ 30 minutos) se añadió con precaución níquel Raney^{MR} adicional hasta que cesó la efervescencia y se descargó el color amarillo inicial de la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más, punto en el cual la reacción se consideró completada por TLC (90:10 v/v CHCl₃/MeOH) y CL/EM (2,12 min (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 597 ([M + H]⁺, 100)). La mezcla de reacción se dejó enfriar a aproximadamente 40 °C y después el exceso de níquel se retiró por filtración a través de un embudo de sinterización sin succión al vacío. El filtrado se redujo en volumen por evaporación al vacío punto en el cual se formó un precipitado incoloro el cual se recolectó por filtración y se secó en un desecador al vacío para proporcionar **3a** (5,40 g, 96 %).

Datos Analíticos: [α]_D²⁷ = +404° (c = 0,10, DMF); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,2 (s, 2H, NH), 7,26 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,11 (d, 2H, J = 3,98 Hz, OH), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 6H), 3,78 (s, 6H), 3,62 (dd, 2H, J = 12,1, 3,60 Hz), 3,43 (dd, 2H, J = 12,0, 4,72 Hz), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,26 (p, 2H, J = 5,90 Hz), 1,99-1,89 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 169,1, 164,0, 149,9, 144,5, 129,8, 117,1, 111,3, 104,5, 54,8, 54,4, 53,1, 33,5, 27,5; IR (ATR, puro) 3438, 1680, 1654, 1610, 1605, 1516, 1490, 1434, 1379, 1263, 1234, 1216, 1177, 1156, 1115, 1089, 1038,

1018, 952, 870 cm⁻¹; EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 619 ([M + Na]⁺, 10), 597 ([M + H]⁺, 52), 445 (12), 326 (11); HREM [M + H]⁺ teórico C₂₉H₃₂N₄O₁₀ m/z 597,2191, encontrado (ES⁺) m/z 597,2205.

(b) 1,1'-[[*(pentan-1,5-diil)dioxi*]bis(11a*S*,2*R*)-2-(*hidroxi*)-7-metoxi-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepin-5, 11-diona] (**3b**)

La preparación a partir de **2b** de acuerdo con el **Método A** dio el producto como un sólido de color blanco (22,1 g, 6 %).

10 **Datos Analíticos:** EM (ES⁻) m/z (intensidad relativa) 623,3 ([M - H]⁻, 100);

(c) 1,1'-[[*(propan-1,3-diil)dioxi*]bis(11a*S*,2*R*)-2-(*terc-butildimetilsililo*xi)-7-metoxi-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (**4a**)

15 Se añadieron TBSCl (317 mg, 2,1 mmol) e imidazol (342 mg, 5,03 mmol) a una solución turbia de la tetralactama **3a** (250 mg, 0,42 mmol) en DMF (6 ml) anhidra. La mezcla se dejó agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, tiempo después del cual la reacción se consideró completada según CL/EM (3,90 min (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 825 ([M + H]⁺, 100)). La mezcla de reacción se vertió en hielo (~ 25 ml) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente con agitación. El precipitado de color blanco resultante se recolectó por filtración al vacío, se lavó con H₂O, dietiléter y se secó en el desecador al vacío para proporcionar **4a** puro (252 mg, 73 %).

20 **Datos Analíticos:** [α]_D²³ = +234° (c = 0,41, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 2H, NH), 7,44 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 4,50 (p, 2H, J = 5,38 Hz), 4,21-4,10 (m, 6H), 3,87 (s, 6H), 3,73-3,63 (m, 4H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 0,86 (s, 18H), 0,08 (s, 12H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170,4, 165,7, 151,4, 146,6, 129,7, 118,9, 112,8, 105,3, 69,2, 65,4, 56,3, 55,7, 54,2, 35,2, 28,7, 25,7, 18,0, -4,82 y -4,86; IR (ATR, CHCl₃) 3235, 2955, 2926, 2855, 1698, 1695, 1603, 1518, 1491, 1446, 1380, 1356, 1251, 1220, 1120, 1099, 1033 cm⁻¹; EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 825 ([M + H]⁺, 62), 721 (14), 440 (38); HREM [M + H]⁺ teórico C₄₁H₆₀N₄O₁₀Si₂ m/z 825,3921, encontrado (ES⁺) m/z 825,3948.

30 (c) 1,1'-[[*(pentan-1,5-diil)dioxi*]bis(11a*S*,2*R*)-2-(*terc-butildimetilsililo*xi)-7-metoxi-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (**4b**)

La preparación a partir de **3b** de acuerdo con el método anterior dio el producto como un sólido de color blanco (27,3 g, 93 %).

35 **Datos Analíticos:** EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 853,8 ([M + H]⁺ 100), (ES⁻) m/z (intensidad relativa) 851,6 ([M - H]⁻, 100).

40 (d) 1,1'-[[*(propan-1,3-diil)dioxi*]bis(11a*S*,2*R*)-2-(*terc-butildimetilsililo*xi)-7-metoxi-10-((2-(*trimetilsilil*)etoxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (**5a**)

Una solución de n-BuLi (4,17 ml de una solución 1,6 M en hexano, 6,67 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión en agitación de la tetralactama **4a** (2,20 g, 2,67 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -30 °C (hielo seco/etilenglicol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar lentamente a esta temperatura durante 1 hora (ahora un color naranja rojizo) punto en el cual se añadió gota a gota una solución de SEMCI (1,18 ml, 1,11 g, 6,67 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se consideró completada según TLC (EtOAc) y CL/EM (4,77 min (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 1085 ([M + H]⁺ 100)). Se retiró el THF por evaporación al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (60 ml), se lavó con H₂O (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (80:20 v/v de hexano/EtOAc) proporcionó la tetralactama **5a** protegida con N10-SEM pura como un aceite (2,37 g, 82 %).

55 **Datos Analíticos:** [α]_D²³ = +163° (c = 0,41, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 5,47 (d, 2H, J = 9,98 Hz), 4,68 (d, 2H, J = 9,99 Hz), 4,57 (p, 2H, J = 5,77 Hz), 4,29-4,19 (m, 6H), 3,89 (s, 6H), 3,79-3,51 (m, 8H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,41 (p, 2H, J = 5,81 Hz), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,02-0,81 (m, 22H), 0,09 (s, 12H), 0,01 (s, 18H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170,0, 165,7, 151,2, 147,5, 133,8, 121,8, 111,6, 106,9, 78,1, 69,6, 67,1, 65,5, 56,6, 56,3, 53,7, 35,6, 30,0, 25,8, 18,4, 18,1, -1,24, -4,73; IR (ATR, CHCl₃) 2951, 1685, 1640, 1606, 1517, 1462, 1433, 1360, 1247, 1127, 1065 cm⁻¹; EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 1113 ([M + Na]⁺, 48), 1085 ([M + H]⁺, 100), 1009 (5), 813 (6); HREM [M + H]⁺ teórica C₅₃H₈₈N₄O₁₂Si₄ m/z 1085,5548, encontrado (ES⁺) m/z 1085,5542.

60 (d) 1,1'-[[*(pentan 1,5-diil)dioxi*]bis(11a*S*,2*R*)-2-(*terc-butildimetilsililo*xi)-7-metoxi-10-((2-(*trimetilsilil*)etoxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5*H*-pirrol[2, 1-*c*][1,4]-benzodiazepin-5,11-diona] (**5b**)

65 La preparación a partir de **4b** de acuerdo con el método anterior dio el producto como una espuma de color naranja pálido (46,9 g, 100 %), usada sin purificación adicional.

Datos Analíticos: EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 1114 ([M + H]⁺, 90), (ES⁻) m/z (intensidad relativa) 1158 ([M + 2Na]⁻ 100).

(e) 1,1'-[[[propan-1,3-diil]dioxi]bis(11aS,2R)-2-hidroxi-7-metoxi-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5, 11-diona] (**6a**)

Una solución de TBAF (5,24 ml de una solución 1,0 M en THF, 5,24 mmol) se añadió a una solución agitada de *bis*-silil éter **5a** (2,58 g, 2,38 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3,5 horas, el análisis de la mezcla de reacción por TLC (95:5 v/v CHCl₃/MeOH) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de elusión: 100 % de CHCl₃ a 96:4 v/v de CHCl₃/MeOH) dio la tetralactama **6a** pura como una espuma de color blanca (1,78 g, 87 %).

Datos Analíticos: [α]_D²⁰ = +202° (c = 0,34, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,44 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 4,72 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,25 (t, 4H, J = 5,83 Hz), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 8H), 3,77-3,54 (m, 6H), 3,01 (s amplio, 2H, OH), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,38 (p, 2H, J = 5,77 Hz), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 4H), 0,00 (s, 18H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169,5, 165,9, 151,3, 147,4, 133,7, 121,5, 111,6, 106,9, 79,4, 69,3, 67,2, 65,2, 56,5, 56,2, 54,1, 35,2, 29,1, 18,4, -1,23; IR (ATR, CHCl₃) 2956, 1684, 1625, 1604, 1518, 1464, 1434, 1361, 1238, 1058, 1021 cm⁻¹; EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 885 ([M + 29]⁺, 70), 857 ([M + H]⁺, 100), 711 (8), 448 (17); HREM [M + H]⁺ teórico C₄₁H₆₀N₄O₁₂Si₂ m/z 857,3819, encontrado (ES⁺) m/z 857,3826.

(e) 1,1'-[[[pentan-1,5-diil]dioxi]bis(11aS,2R)-2-hidroxi-7-metoxi-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-5, 11-diona] (**6b**)

La preparación a partir de **5b** de acuerdo con el método anterior dio el producto como una espuma de color blanca (15,02 g).

Datos Analíticos: EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 886 ([M + H]⁺, 10), 739,6 (100), (ES⁻) m/z (intensidad relativa) 884 ([M - H]⁻, 40).

(f) 1,1'-[[[propan-1,3-diil]dioxi]bis[(11aS)-11-sulfo-7-metoxi-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5,11-diona]] (**7a**)

Método A: Una solución de hipoclorito de sodio 0,37 M (142,5 ml, 52,71 mmol, 2,4 equivalentes) se añadió gota a gota a una mezcla agitada vigorosamente del diol **6a** (18,8 g, 21,96 mmol, 1 equivalente), TEMPO (0,069 g, 0,44 mmol, 0,02 equivalentes) y una solución de bromuro de potasio 0,5 M (8,9 ml, 4,4 mmol, 0,2 equivalentes) en DCM (115 ml) a 0 °C. La temperatura se mantuvo entre 0 °C y 5 °C al ajustar la velocidad de adición. La emulsión de color amarilla resultante se agitó de 0 °C a 5 °C durante 1 hora. La TLC (EtOAc) y CL/EM [3,53 min (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 875 ([M + Na]⁺, 50), (ES⁻) m/z (intensidad relativa) 852 ([M - H]⁻, 100)] indica que la reacción había finalizado.

La mezcla de reacción se filtró, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se retrolavó con DCM (2 veces). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 vez), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar una espuma de color amarilla. La purificación por cromatografía en columna instantánea (gradiente de elusión 35/65 v/v de n-hexano/EtOAc, 30/70 a 25/75 v/v de n-hexano/EtOAc) proporcionó la *bis*-cetona **7a** como una espuma de color blanca (14,1 g, 75 %).

Se usó una solución de hipoclorito de sodio, grado reactivo, disponible con cloro al 10-13 %. Esto se supuso que era al 10 % (10 g de NaClO en 100 g) y se calculó que es 1,34 M en NaClO. Se preparó una solución concentrada a partir de esto al diluirla a 0,37 M con agua. Esto proporcionó una solución de aproximadamente pH 14. Se ajustó el pH a 9,3 a 9,4 mediante la adición de NaHCO₃ sólido. Una alícuota de este concentrado se usó después de manera que dio 2,4 moles equivalentes para la reacción. Ante la adición de la solución blanqueadora se observó un incremento inicial en la temperatura. Se controló la velocidad de adición para mantener la temperatura entre 0 °C y 5 °C. La mezcla de reacción se formó como una emulsión de color amarillo limón espesa.

La oxidación es una adaptación del procedimiento descrito por Thomas Fey *et al*, J. Org. Chem., 2001,66, 8154-8159.

Método B: Se añadió en porciones TCCA sólido (10,6 g, 45,6 mmol) a una solución en agitación de alcohol **6a** (18,05 g, 21,1 mmol) y TEMPO (123 mg, 0,78 mmol) en DCM anhidro (700 ml) a 0 °C (hielo/acetona). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos, tiempo después del cual la TLC (EtOAc) y CL/EM [3,57 min (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 875 ([M + Na]⁺, 50)] mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (400 ml), salmuera (400 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. La purificación por

cromatografía ultrarrápida en columna (80:20 v/v EtOAc/hexano) proporcionó la *bis*-cetona **7a** como una espuma (11,7 g, 65 %).

Método C: Una solución de DMSO anhidro (0,72 ml, 0,84 g, 10,5 mmol) en DCM seco (18 ml) se añadió gota a gota durante un período de 25 min a una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,63 ml de una solución 2,0 M en DCM, 5,26 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -60 °C (N₂/CHCl₃ líquido). Después de agitar a -55 °C durante 20 minutos, una suspensión del sustrato **6a** (1,5 g, 1,75 mmol) en DCM seco (36 ml) se añadió gota a gota durante un período de 30 min a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 50 minutos más a -55 °C, se añadió gota a gota una solución de TEA (3,42 ml, 2,49 g; 24,6 mmol) en DCM seco (18 ml) durante un periodo de 20 min a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción en agitación se dejó calentar hasta la temperatura ambiente (~1,5 h) y después se diluyó con DCM (50 ml). La solución orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 25 ml), H₂O (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente al vacío proporcionó el producto en bruto el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea (80:20 v/v de EtOAc/hexano) para proporcionar la *bis*-cetona **7a** como una espuma (835 mg, 56 %)

Datos Analíticos: [α]_D²⁰ = +291° (c = 0,26, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 5,50 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 4,60 (dd, 2H, J = 9,85, 3,07 Hz), 4,31-4,18 (m, 6H), 3,89-3,84 (m, 8H), 3,78-3,62 (m, 4H), 3,55 (dd, 2H, J = 19,2, 2,85 Hz), 2,76 (dd, 2H, J = 19,2, 9,90 Hz), 2,42 (p, 2H, J = 5,77 Hz), 0,98-0,91 (m, 4H), 0,00 (s, 18H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 206,8, 168,8, 165,9, 151,8, 148,0, 133,9, 120,9, 111,6, 107,2, 78,2, 67,3, 65,6, 56,3, 54,9, 52,4, 37,4, 29,0, 18,4, -1,24; IR (ATR, CHCl₃) 2957, 1763, 1685, 1644, 1606, 1516, 1457, 1434, 1360, 1247, 1209, 1098, 1066, 1023 cm⁻¹; EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 881 ([M + 29]⁺ 38), 853 ([M + H]⁺, 100), 707 (8), 542 (12); HREM [M + H]⁺ teórico C₄₁H₅₆N₄O₁₂Si₂ m/z 853,3506, encontrado (ES⁺) m/z 853,3502.

(f) 1,1'-[[[pentan-1,5-diil]dioxi]bis[(11aS)-11-sulfo-7-metoxi-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,10,11,11a-hexahidro-5H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5,11-diona]] (**7b**)

La preparación a partir de **6b** de acuerdo con el **Método C** dio el producto como una espuma de color blanca (10,5 g, 76 %).

Datos Analíticos: EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 882 ([M + H]⁺, 30), 735 (100), (ES⁻) m/z (intensidad relativa) 925 ([M + 45]⁻, 100), 880 ([M - H]⁻, 70).

(g) 1,1'-[[[propan-1,3-diil]dioxi]bis(11aS)-7-metoxi-2-[[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,10,11,11a-tetrahidro-5H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5,11-diona (**8a**)

Se inyectó 2,6-lutidina anhidra (5,15 ml, 4,74 g, 44,2 mmol) en una porción a una solución agitada vigorosamente de *bis*-cetona **7a** (6,08 g, 7,1 mmol) en DCM seco (180 ml) a -45 °C (baño de enfriamiento con hielo seco/acetonitrilo) en una atmósfera de nitrógeno. Se inyectó rápidamente gota a gota anhídrido triflico anhidro, tomado de una ampollita recién abierta (7,2 ml, 12,08 g, 42,8 mmol), mientras se mantenía la temperatura a -40 °C o inferior. La mezcla de reacción se dejó agitar a -45 °C durante 1 hora, punto en el cual la TLC (50/50 v/v de n-hexano/EtOAc) reveló el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción fría se diluyó de inmediato con DCM (200 ml) y, con agitación vigorosa, se lavó con agua (1 x 100 ml), con una solución de ácido cítrico al 5 % (1 x 200 ml), con NaHCO₃ saturado (200 ml), salmuera (100 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente al vacío proporcionó el producto en bruto el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de elusión: 90:10 v/v de n-hexano/EtOAc a 70:30 v/v de n-hexano/EtOAc) para proporcionar *bis*-enoltriflato **8a** como una espuma de color amarilla (5,5 g, 70 %).

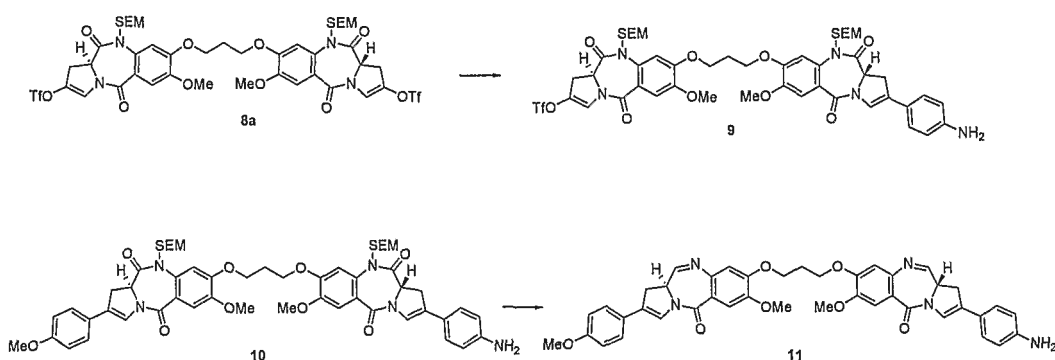
Datos Analíticos: [α]_D²⁴ = +271° (c = 0,18, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,14 (t, 2H, J = 1,97 Hz), 5,51 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 4,76 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 4,62 (dd, 2H, J = 11,0, 3,69 Hz), 4,32-4,23 (m, 4H), 3,94-3,90 (m, 8H), 3,81-3,64 (m, 4H), 3,16 (ddd, 2H, J = 16,3, 11,0, 2,36 Hz), 2,43 (p, 2H, J = 5,85 Hz), 1,23-0,92 (m, 4H), 0,02 (s, 18H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167,1, 162,7, 151,9, 148,0, 138,4, 133,6, 120,2, 118,8, 111,9, 107,4, 78,6, 67,5, 65,6, 56,7, 56,3, 30,8, 29,0, 18,4, -1,25; IR (ATR, CHCl₃) 2958, 1690, 1646, 1605, 1517, 1456, 1428, 1360, 1327, 1207, 1136, 1096, 1060, 1022, 938, 913 cm⁻¹; EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 1144 ([M + 28]⁺, 100), 1117 ([M + H]⁺ 48), 1041 (40), 578 (8); HREM [M + H]⁺ teórico C₄₃H₅₄N₄O₁₈Si₂S₂F₆ m/z 1117,2491, encontrado (ES⁺) m/z 1117,2465.

(g) 1,1'-[[[pentan-1,5-diil]dioxi]bis(11aS)-7-metoxi-2-[[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,10,11,11a-tetrahidro-5H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5, 11-diona] (**8b**)

La preparación a partir de **7b** de acuerdo con el método anterior dio el *bis*-enol triflato como una espuma de color amarillo pálido (6,14 g, 82 %).

Datos Analíticos: (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 1146 ([M + H]⁺, 85).

Ejemplo 1



- 5 (a) *(S)*-2-(4-aminofenil)-7-metoxi-8-(3-((*S*)-7-metoxi-2-(trifluorometilsulfonil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propoxi)-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-*c*]-[1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona (**9**)

Se añadió Pd(PPh₃)₄ sólido (20,18 mg, 17,46 mmol) a una solución en agitación del triflato **8a** (975 mg, 0,87 mmol),
 10 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)anilina (172 mg, 0,79 mmol) y Na₂CO₃ (138 mg, 3,98 moles) en tolueno (13 ml), EtOH (6,5 ml) y H₂O (6,5 ml). La solución oscura se dejó agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, tiempo después del cual el análisis por TLC (EtOAc) y CL/EM reveló la formación del producto monoacoplado deseado y así como la presencia de material inicial que no había reaccionado. Se retiró el disolvente por evaporación giratoria en presión reducida y el residuo resultante se repartió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml),
 15 después de la separación eventual de las fases, la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), salmuera (60 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto de Suzuki crudo. El producto de Suzuki crudo se sometió a cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40 %/hexano al 60 % → EtOAc al 70 %/hexano al 30 %). La retirada del exceso de eluyente por evaporación giratoria en presión reducida proporcionó el producto **9** deseado (399 mg) con un rendimiento del 43 %.

20 RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (s amplio, 3H), 7,24 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,52 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 4,77 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,76 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,62 (dd, 1H, J = 3,7, 11,0 Hz), 4,58 (dd, 1H, J = 3,4, 10,6 Hz), 4,29 (t, 4H, J = 5,6 Hz), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,80 - 3,60 (m, 4H), 3,16 (ddd, 1H, J = 2,4, 11,0, 16,3 Hz), 3,11 (ddd, 1H, J = 2,2, 10,5, 16,1 Hz), 2,43 (p, 2H, J = 5,9 Hz), 1,1-0,9 (m, 4H), 0,2 (s, 18H). RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz) δ 169,8, 168,3, 164,0, 162,7, 153,3, 152,6, 149,28, 149,0, 147,6, 139,6, 134,8, 134,5, 127,9 (metino), 127,5, 125,1, 123,21, 121,5, 120,5 (metino), 120,1 (metino), 116,4 (metino), 113,2 (metino), 108,7 (metino), 79,8 (metileno), 79,6 (metileno), 68,7 (metileno), 68,5 (metileno), 67,0 (metileno), 66,8 (metileno), 58,8 (metino), 58,0 (metino), 57,6 (metoxi), 32,8 (metileno), 32,0 (metileno), 30,3 (metileno), 19,7 (metileno), 0,25 (metilo).

- 30 (b) *(S)*-2-(4-aminofenil)-7-metoxi-8-(3-((*S*)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propoxi)-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-*c*]-[1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona (**10**)

35 Se añadió Pd(PPh₃)₄ sólido (10 mg, 8,69 μmol) a una solución en agitación del mono-triflato **9** (230 mg, 0,22 mmol) en tolueno (3 ml), EtOH (10 ml), con ácido 4-metoxifenil borónico (43 mg, 0,28 mmol), Na₂CO₃ (37 mg, 0,35 mmol), en H₂O (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h, punto en el cual la reacción se consideró completada tomando en consideración CL/EM y TCL (EtOAc). El disolvente se retiró por evaporación giratoria en presión reducida al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (75 ml) y H₂O (75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml), salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano al 60 %:EtOAc al 40 % → EtOAc al 80 %: hexano al 20 %) para proporcionar el dímero puro como una espuma de color naranja. La retirada del eluyente en exceso en presión reducida proporcionó el producto **10** deseado (434 mg)
 45 con un rendimiento del 74 %.

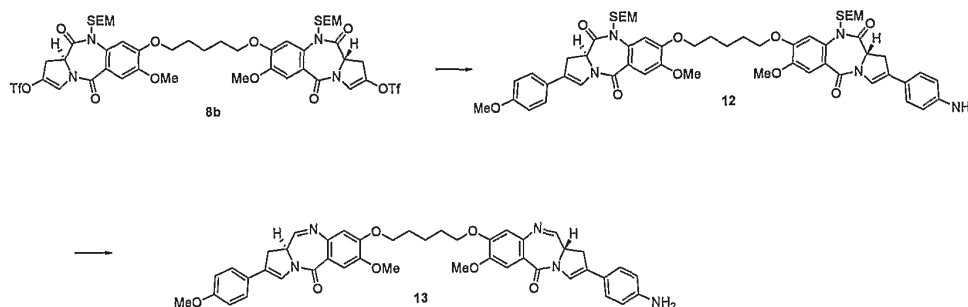
50 RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,38 (s, 2H), 7,34 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,30 (s amplio, 1H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,50 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 4,75 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,74 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,56 (td, 2H, J = 3,3, 10,1 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,60 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,42 (p, 2H, J = 5,7 Hz), 0,96 (t, 4H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 18H). RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz) δ 169,8, 169,7, 162,9, 162,7, 160,6, 152,7, 152,6, 149,0, 147,5, 134,8, 127,8 (metino), 127,4, 126,8, 125,1, 123,1, 123,0, 121,5 (metino), 120,4 (metino), 116,4 (metino), 115,5 (metino), 113,1 (metino), 108,6 (metino), 79,6 (metileno), 68,5 (metileno), 66,9 (metileno), 58,8 (metino), 57,6 (metoxi), 56,7 (metoxi), 32,8 (metileno), 30,3 (metileno), 19,7 (metileno), 0,0 (metilo).

(c) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propoxi)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5(11aH)-ona (**11**)

Se añadió LiBH₄ fresco (183 mg, 8,42 mmol) a una solución en agitación de SEM-dilactama **10** (428 mg, 0,42 mmol) en THF (5 ml) y EtOH (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se observó a efervescencia vigorosa retrasada que requirió que el recipiente de reacción se colocase en un baño con hielo. Después de retirar del baño con hielo, la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por CL/EM en este punto reveló el consumo total del material inicial con muy poco producto monorreducido. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), salmuera (30 ml) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trató con DCM (5 ml), EtOH (14 ml), H₂O (7 ml) y gel de sílice (10 g). La mezcla viscosa se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró lentamente a través de un embudo de sinterización y el residuo de sílice se lavó con CHCl₃ al 90 %: MeOH al 10 % (~250 ml) hasta que la actividad UV se extinguió completamente del eluyente. La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml), salmuera (60 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el material crudo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃ 97 %: MeOH 3 %) para proporcionar el dímero de PBD **11** C2/C2' aril puro (185 mg), 61 % de rendimiento.

RMN-¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,88 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,52 (s, 2H); 7,39 (s amplio, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,20 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,40-4,20 (m, 6H), 3,94 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H). RMN-¹³C: (CDCl₃, 100 MHz) δ 162,5 (imina metino), 161,3, 161,1, 159,3, 156,0, 151,1, 148,1, 146,2, 140,3, 126,2 (metino), 123,2, 122,0, 120,5 (metino), 119,4, 115,2 (metino), 114,3 (metino), 111,9 (metino), 111,2 (metino), 65,5 (metileno), 56,2 (metoxi), 55,4 (metoxi), 53,9 (metino), 35,6 (metileno), 28,9 (metileno).

Ejemplo 2



(a) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metoxi-8-(5-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona (**12**)

Se añadió Pd(PPh₃)₄ sólido (32 mg, 27,7 μmol) a una solución en agitación del bis-triflato **8b** (1,04 g, 0,91 mmol) en tolueno (10 ml), EtOH (5 ml) con ácido 4-metoxifenilborónico (0,202 g, 1,32 mmol), Na₂CO₃ (0,169 g, 1,6 mmol) en H₂O (5 ml) a 30 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina sólida adicional (0,203 g, 0,93 mmol) y Na₂CO₃ (0,056 g, 0,53 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ sólido (10 mg, 8,6 μmol). La mezcla de reacción se dejó agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas más. La CL/EM indica la formación del producto deseado. Se añadieron EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml), la fracción acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color pardo oscuro. El aceite se disolvió en DCM y se aisló en un cartucho SCX-2 preequilibrado de 10 g con DCM (1 vol). El cartucho se lavó con DCM (3 vol), MeOH (3 vol) y el producto en bruto eluyó con NH₃ 2 M en MeOH (2 vol). La cromatografía ultrarrápida (n-hexano al 50 %: EtOAc al 50 % → n-hexano al 20 %: EtOAc al 80 %) proporcionó el dímero **12** puro como una espuma amarilla (0,16 g, 34 %).

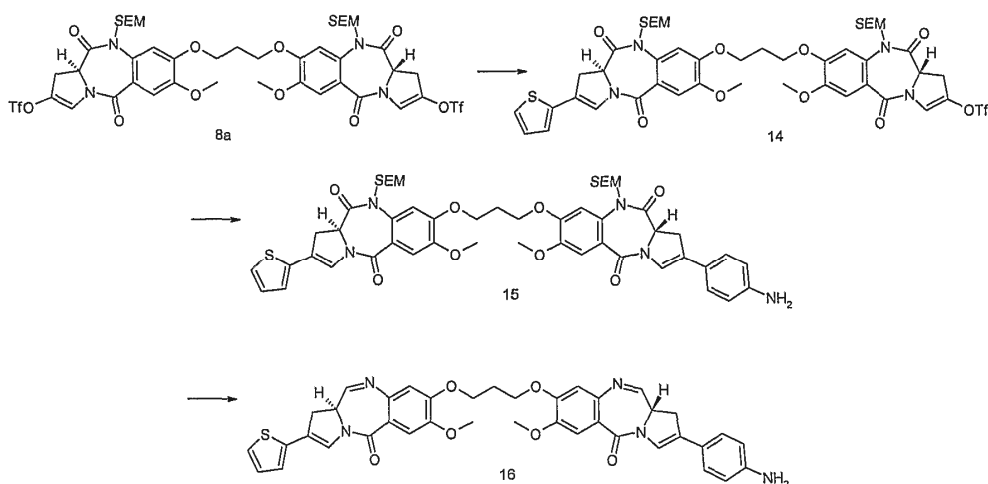
Datos analíticos: [α]_D²³ = +388° (c = 0,22, CHCl₃); RMN-¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (s, 2H), 7,35 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 7,32 (s amplio, 1H), 7,26-7,23 (m, 5H), 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,55 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,62 (td, 2H, J = 3,2, 10,4 Hz), 4,15-4,05 (m, 4H), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,63 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 4H), 0,03 (s, 18H); EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 1047 ([M + H]⁺; 45).

(b) (S)-2-(4-aminofenil)-7-metoxi-8-(5-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5(11aH)-ona (**13**)

Se añadió LiBH₄ fresca (66 mg, 3,04 mmol) a una solución en agitación de la SEM-dilactama **12** (428 mg, 0,42 mmol) en THF (3 ml) y EtOH (3 ml) a 0 °C (baño con hielo). Se retiró el baño con hielo y la mezcla de reacción se dejó que alcanzará la temperatura ambiente (efervescencia vigorosa). Después de 2 horas, el análisis por CL/EM indicó el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de hielo y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, con agitación. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de H₂O, salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trató con DCM (2 ml), EtOH (5 ml), H₂O (2,5 ml) y gel de sílice (3,7 g). La mezcla viscosa se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró a través de un embudo de sinterización y el residuo de sílice se lavó con CHCl₃ al 90 %: MeOH al 10 % (~250 ml) hasta que la actividad UV se extinguió por completo del eluyente. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el material crudo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CHCl₃ al 99,5 %: MeOH al 0,5 % a CHCl₃ al 97,5 %: MeOH al 2,5 % con incrementos de 0,5 %) para proporcionar el dímero **13** PBD aril C2/C2' puro (59 mg, 52 %).

Datos analíticos: [α]²³_D = +760° (c = 0,14, CHCl₃); RMN-¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,52 (s, 2H), 7,39 (s amplio, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,815 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,2-4,0 (m, 4H), 3,94 (s, 6H), 3,85-3,7 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,45-3,3 (m, 2H), 2,05-1,9 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H); EM (ES⁺) (intensidad relativa) 754,6 ([M + H]⁺; 100), (ES⁻) (intensidad relativa) 752,5 ([M - H]⁻; 100).

Ejemplo 3



(a) (S)-2-(tien-2-il)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(trifluorometansulfoniloxi)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propiloxi)-10((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona (**14**)

Se añadió Pd(PPh₃)₄ sólido (41 mg, 0,036 mmol) a una solución en agitación de bis-triflato **8a** (1 g, 0,9 mmol) en tolueno (10 ml), EtOH (5 ml) con ácido tien-2-il borónico (149 mg, 1,16 mmol), Na₂CO₃ (152 mg, 1,43 mmol) en H₂O (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar en una atmósfera de nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación al vacío y el residuo resultante se repartió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto en bruto el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano 80: EtOAc 20 → hexano 50: EtOAc 50) para proporcionar el dímero **14** (188 mg, 20 % de rendimiento).

Datos analíticos: CL-EM TA 4,27 min, 1051 (M + H); RMN-¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1H), 7,31 (s amplio, 1H), 7,27 (s amplio, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,12 (s amplio, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 5,50 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,37-4,13 (m, 4H), 4,00-3,85 (m, 8H), 3,8-3,6 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 4H), 0 (s, 18H).

(b) (S)-2-(tien-2-il)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(trifluorometansulfonilo)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona (**15**).

Se añadió Pd(PPh₃)₄ sólido (7,66 mg, 6,63 µmol) a una solución turbia y en agitación de **14** (174 mg, 0,17 mmol), Na₂CO₃ (28 mg, 0,22 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (47 mg, 0,22 mmol) en tolueno (2-5 ml), EtOH (1,25 ml) y H₂O (125 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar en una atmósfera de N₂ durante 24 horas, punto en el cual la reacción se consideró completada por el pico principal de CL/EM (a 3,97 min, FW = 1016, M+Na) y TLC (EtOAc). El disolvente se retiró por evaporación al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (60 ml) y H₂O (30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (20 ml), salmuera (30 ml) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 123 mg del producto crudo, 75 % de rendimiento.

Datos analíticos: CL-EM temperatura ambiente 3,98 min, 100 % de área, 994 (M + H); RMN-¹H: (400 MHz CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 1,70 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 1,4, 4,73 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 3,4, 10,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 3,40, 10,6 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,85 Hz, 4H), 3,85-4,03 (m, 8H), 3,84-3,64 (m, 6H), 3,18 (ddd, J = 2,2, 10,5, 16,0 Hz, 1H), 3,11 (ddd, J = 2,2, 10,5, 16,0 Hz, 1H), 2,44 (p, J = 5,85 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 1,5 Hz, 4H), 0 (s, 18H).

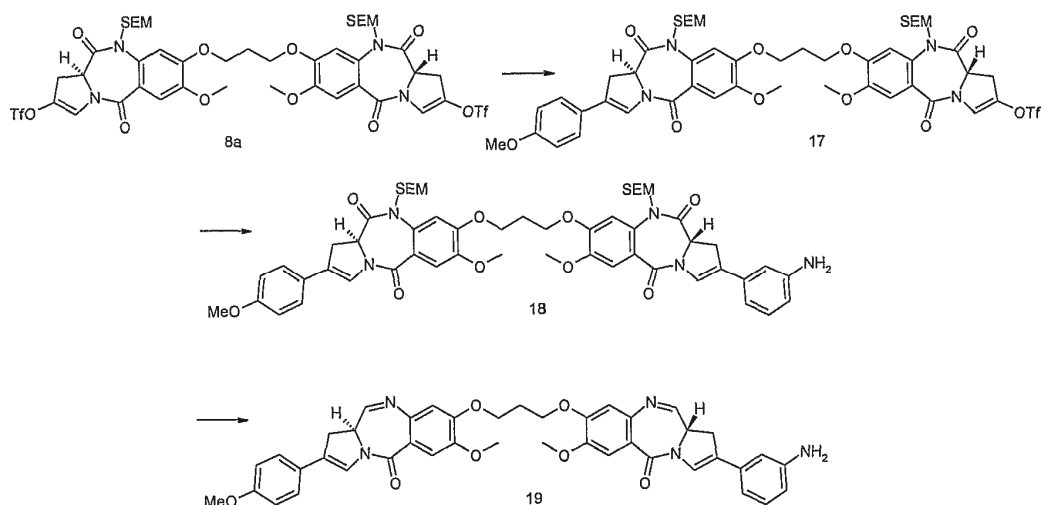
(c) (S)-2-(tien-2-il)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(4-aminofenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propiloxi)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-(11aH)-ona (**16**)

Se añadió LiBH₄ fresco (47 mg, 2,22 mmol) a una solución agitada de SEM-dilactama **15** (110 mg, 0,11 mmol) en THF (3 ml) seco y EtOH (3 ml) a 0 °C (baño de hielo). El baño con hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ durante 1 hora. El análisis de la reacción por CL/EM reveló una formación significativa del producto deseado (Pk a 2,57 min) (I=69,32), FW = 702, M + H) y la semi-imina. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora más, tiempo después del cual no se observó progreso de la reacción adicional por CL/EM. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después del reparto entre DCM (50 ml) y agua (50 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml) y el disolvente se retiró por evaporación al vacío en presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en DCM (5 ml), EtOH (15 ml) y H₂O (7 ml), después se trató con gel de sílice (5 g). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 h. La sílice se retiró por filtración a través de un embudo de sinterización y el residuo se enjuagó con 90:10 de CHCl₃:MeOH (100 ml). Se añadieron al filtrado H₂O (50 ml) y las fases se separaron (después de la agitación). La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 30 ml) y H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. La cromatografía ultrarrápida (CHCl₃ → 98 % CHCl₃: 2 % MeOH) proporcionó el producto (41 mg, 53 %).

Datos analíticos: CL-EM TA 2,55 min, 702 (M + H)

Ejemplo 4



(a) (S)-2-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(trifluorometilsulfonil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propiloxi)-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona (**17**)

5 Se añadió ácido 4-metoxibencenborónico sólido (0,388 g, 2,55 mmol) a una solución del bistriflato (**8a**) protegido por SEM (3,0 g, 2,69 mmol), carbonato de sodio (426 mg, 4,02 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfina de paladio (0,08 mmol) en tolueno (54,8 ml), etanol (27 ml) y de agua (27 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El exceso de disolvente se retiró por evaporación giratoria en presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; gradiente de elusión de EtOAc/hexano 30/70→35/65→40/60→45/55) para retirar el *bis*-triflato (0,6 g) que no había reaccionado. La retirada del exceso de eluyente de las fracciones seleccionadas proporcionó el producto acoplado 4-metoxifenilo (1,27 g, 1,18 mmol, 41 %).

10 CL-EM TA 4,30 min, 1076 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (s amplio 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,53 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,30 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 4,0-3,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,83-3,60 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,05-0,94 (m, 4H), 0 (s, 18H).

20 (b) (S)-2-(3-aminofenil)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propiloxi)-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona (**18**)

25 Se añadió ácido 3-aminobencenborónico sólido (0,143 g, 0,92 mmol) a una solución del monotriflato (**17**) (0,619 g, 0,58 mmol), carbonato de sodio (195 mg, 1,84 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfina de paladio (26,6 mg, 0,023 mmol) en tolueno (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche a 30 °C. La mezcla de reacción después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el exceso de disolvente por evaporación giratoria en presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice; gradiente de elusión EtOAc/hexano 70/30→85/15). La separación del exceso de eluyente de las fracciones seleccionadas proporcionó el producto deseado (0,502 g, 0,49 mmol, 85 %).

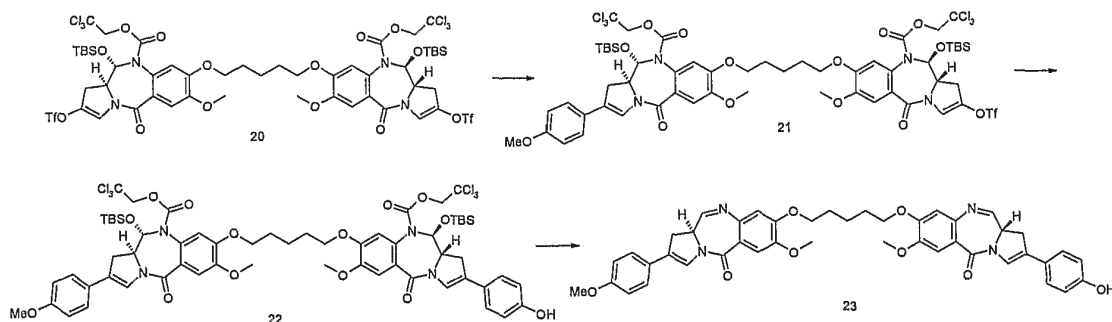
30 CL-EM TA 4,02 min, δ 1019 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,35 (m, 4H), 7,33 (s amplio 1H), 7,30 (s amplio, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,72 (s amplio 1H), 6,57 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,75 (d, 10,0 Hz, 2H), 4,58 (dd, J = 10,6, 3,3 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,60 (m, 6H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,41 (p, J = 5,8 Hz, 2H), 0,95 (t, = 8,25 Hz, 4H), 0 (s, 18H).

40 (c) (S)-2-(3-aminofenil)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propiloxi)-1H-pirrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5(11aH)-ona (**19**)

Una solución de superhidruro (0,56 ml, 0,56 mmol, 1,0 M en THF) se añadió gota a gota a una solución de la dilactama SEM (**18**) (0,271 g, 0,27 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h se añadió una alícuota adicional de solución de superhidruro (0,13 ml, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar durante otras 0,5 h, tiempo en el cual la CL-EM indicó que la reducción era completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo adicional (emulsiones). Finalmente, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto reducido se disolvió en metanol, cloroformo y agua y se dejó agitar en presencia de gel de sílice durante 72 horas. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de metanol/cloroformo) para proporcionar el producto imina deseado (150 mg, 0,21 mmol, 77 %) después de la retirada del exceso de eluyente de las fracciones seleccionadas.

50 CL-EM TA 2,63 min, 97 % de área, 726 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,11 (t, (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 4H), 6,77 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,40-4,20 (m, 6H), 3,92 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,27 (m, 6H), 2,48-2,29 (m, 2H)

Ejemplo 5



5 (a) 11-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(5-((11*S*,11*aS*)-11-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-5,10,11,11*a*-tetrahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-7-metoxi-5-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-11,11*a*-dihidro-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-10(5*H*)-carboxilato de (11*S*,11*aS*)-2,2,2-tricloroetilo **21**

10 Se añadió ácido 4-metoxibencenborónico sólido (59 mg, 0,39 mmol) a una solución del bistriflato protegido con Troc (Compuesto 44, documento WO 2006/111759) (600 mg, 0,41 mmol), carbonato de sodio (65 mg, 0,61 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfina de paladio (0,012 mmol) en tolueno (10,8 ml), etanol (5,4 ml) y agua (5,4 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el exceso de disolvente por evaporación giratoria en presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna gel de sílice; gradiente de elusión de EtOAc/hexano 20/80→30/70→40/60→60/40 para retirar el *bis*-triflato que no había reaccionado. La separación del exceso de eluyente de las fracciones seleccionadas proporcionó el producto acoplado a 4-metoxifenilo (261 mg, 0,18 mmol, 46 %).

20 CL-EM 4,17 min, 1427 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (s amplio 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,0-5,90 (m, 2H), 5,25 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,07-3,89 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 3,44-3,25 (m, 2H), 2,85 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,76-1,64 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,30 (s, 6H), 0,26 (s, 6H).

25 (b) 11-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(5-((11*S*,11*aS*)-11-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(4-hidroxifenil)-7-metoxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-5,10,11,11*a*-tetrahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-11,11*a*-dihidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-10(5*H*)-carboxilato de (11*S*,11*aS*)-2,2,2-tricloroetilo **22**

30 El procedimiento de acoplamiento de Suzuki descrito en la etapa (a) se aplicó a la síntesis del Compuesto **21**. El Compuesto **20** (62,5 mg 0,044 mmol) se trató con 1 equivalente de ácido 4-hidroxibencenborónico (10 mg) a 30 °C durante la noche para proporcionar el compuesto deseado después de la filtración a través de un lecho de gel de sílice (40 mg, 0,029 mmol, 66 % de rendimiento). El compuesto se usó directamente en la etapa posterior.

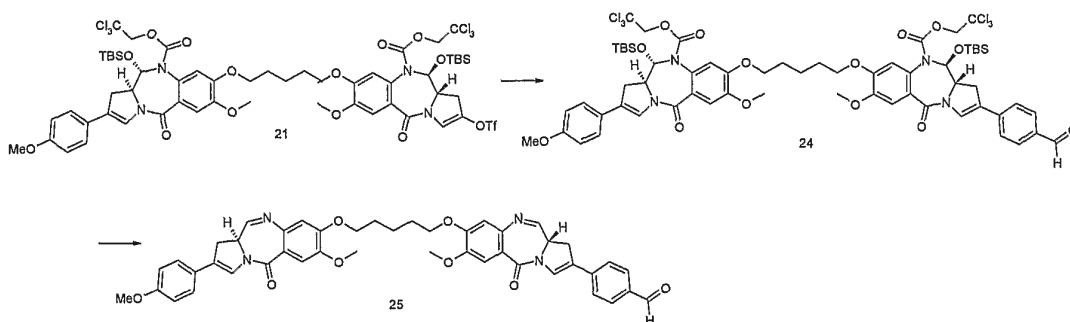
35 CL-EM TA 4,27 min, 1371 (M + H).

(c) (S)-2-(4-hidroxifenil)-7-metoxi-8-(5-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11*a*-dihidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-5(11*aH*)-ona **23**

40 Se añadió el par cadmio/plomo (100 mg, Q Dong *et al.* Tetrahedron Letters vol 36, edición 32,5681-5682,1995) a una solución de **21** (40 mg, 0,029 mmol) en THF (1 ml) y acetato de amonio (1 N, 1 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación giratoria en presión reducida produjo el producto en bruto el cual se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 0→4 % de MeOH/CHCl₃). La retirada del exceso de eluyente por evaporación giratoria en presión reducida proporcionó el producto imina deseado (17 mg 0,023 mmol, 79 %).

45 CL-EM TA 2,20 min, 755 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 3,94 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,68 (s amplio, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,22-4,00 (m, 4H), 3,93 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,69-3,45 (m, 2H), 3,44-3,28 (m, 2H), 2,64-1,88 (m, 4H), 1,77-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 6



5 (a) 11-(terc-butildimetilsililoxi)-8-(5-((11S, 11aS)-11-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4-formilfenil)-7-metoxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepindiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetilo **24**

10 El procedimiento de acoplamiento de Suzuki descrito en el ejemplo 5, etapa (a) se aplicó a la síntesis del Compuesto **24**. El Compuesto **21** (62,5 mg, 0,044 mmol) se trató con 1 equivalente de ácido 4-formilbencenborónico (10,5 mg) a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar el compuesto deseado después de la filtración a través de un lecho de gel de sílice (45 mg, 0,033 mmol, 75 % de rendimiento). El compuesto se usó directamente en la etapa posterior.

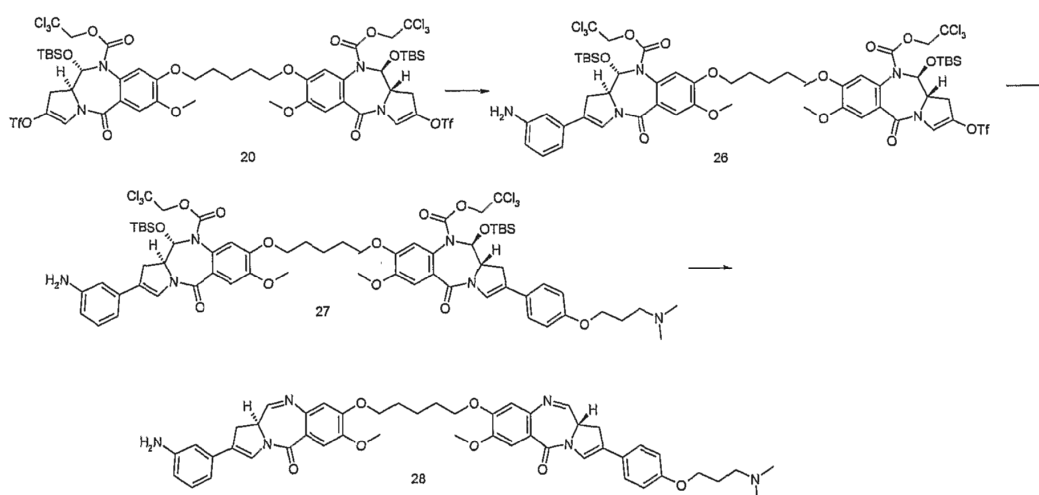
15 CL-EM TA 4,42 min, 1383 (M + H)

(b) 4-((S)-7-metoxi-8-(5-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-il)benzaldehído **25**

20 Se desprotegió el Compuesto **24** por el método descrito en el ejemplo 5, etapa (c) para producir el compuesto deseado (18 mg, 0,023 mmol, 79 %).

CL-EM TA 3,18 min, 768 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,91 (d, J = 3,90 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (s, 1 H), 6,82 (s, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,23-4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,66-3,51 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,76-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 7



30

(a) 2-(3-aminofenil)-11-(terc-butildimetilsililoxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepindiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-7-metoxi-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetilo **26**

5 El procedimiento de acoplamiento de Suzuki descrito en el ejemplo 5, etapa (a) se aplicó a la síntesis del Compuesto **26** utilizando ácido 3-aminobencenborónico para proporcionar el compuesto deseado con un rendimiento del 41 % (230 mg, 0,163 mmol)

10 CL-EM TA 4,28 min, 1411 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (s amplio 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (s, 1 H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84-6,73 (m, 3H), 6,70 (s amplio, 1H), 6,62 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,66-6,58 (m, 2H), 5,25 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 4,08-3,89 (m, 10H), 3,43-3,28 (m, 2H), 2,85 (d, J = 1,65 Hz, 2H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,78 -1,63 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,30 (s, 6H), 0,27 (s, 6H).

15 (b) 2-(3-aminofenil)-11-(terc-butildimetil-sililoxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsilil-oxi)-2-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-7-metoxi-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepindiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-7-metoxi-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetilo **27**

20 Se añadió pinacol éster del ácido 4-[3-(dimetilamino)propoxibencenborónico sólido (25 mg, 0,082 mmol) a una solución de **26** (73 mg, 0,052 mmol), carbonato de sodio (18 mg, 0,17 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfina de paladio (3 mg) en tolueno (1 ml), etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el exceso de disolvente por evaporación giratoria en presión reducida y el residuo resultante eluyó a través de un tapón de gel de sílice con cloroformo/metanol. La separación del exceso de eluyente de las fracciones seleccionadas proporcionó el producto acoplado 4-metoxifenilo (50 mg, 0,035 mmol, 67 %).

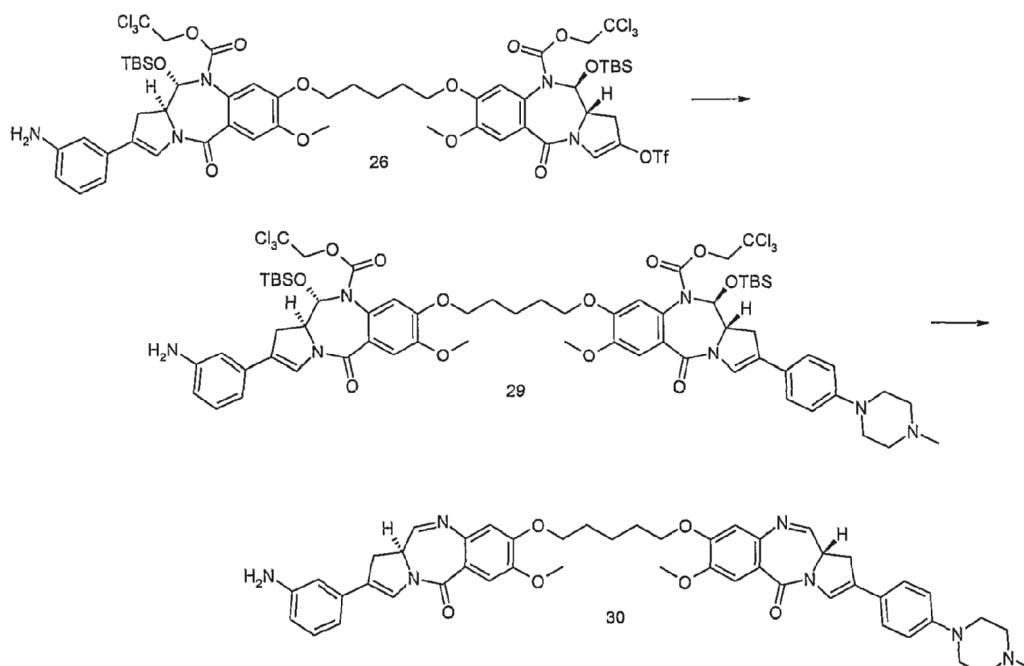
25 CL-EM TA 4,12 min, 1440 (M + H)

30 (c) (S)-2-(3-aminofenil)-8-(5-((S)-2-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-7-metoxi-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-7-metoxi-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5(11aH)-ona **28**

35 El Compuesto **27** se desprotegió por el método descrito en el ejemplo 5, etapa (c) para producir el compuesto deseado. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una emulsión de carbonato ácido de sodio acuoso y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gradiente sobre gel de sílice (metanol al 5 %/cloroformo → metanol al 35 %/cloroformo) para proporcionar la imina PBD asimétrica deseada (50 mg, 0,018 mmol, 58 %)

40 CL-EM TA 2,55 min, 826 (M + H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92-7,82 (m, 2H), 7,52 (s amplio 2H), 7,45 (s amplio, 1H), 7,39 (s amplio, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85-6,75 (m, 3H), 6,72 (s amplio, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,21-3,98 (m, 6H), 3,94 (s, 6H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 2H), 2,64 - 2,48 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,10-1,89 (m, 6H), 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 8

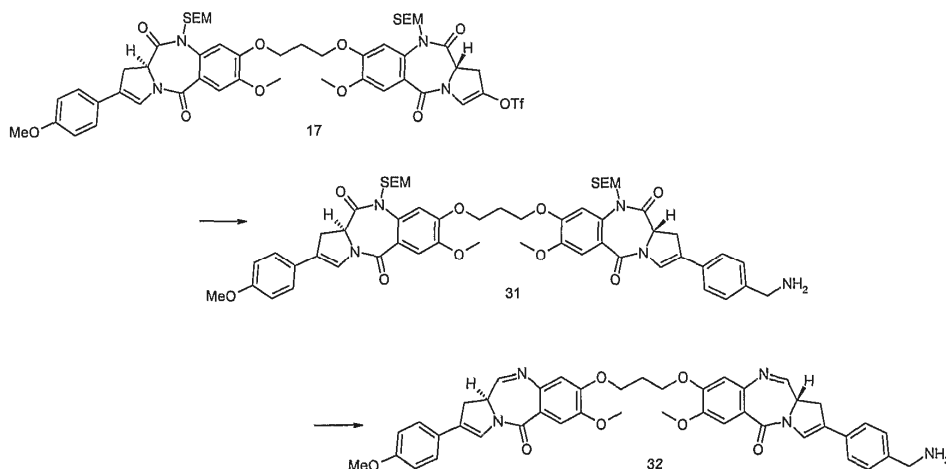


- 5 (a) 2-(3-aminofenil)-11-(terc-butildimetil-sililoxi)-8-(5-((11S,11aS)-11-(terc-butildimetilsililoxi)-7-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-oxo-10-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepindiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-7-metoxi-5-oxo-11,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-2,2,2-tricloroetilo **29**
- 10 El método del Ejemplo 7, etapa (b), se realizó para proporcionar el producto deseado (58 mg, 0,040 mmol, 78 %) después de la filtración a través de un tapón de gel de sílice (con 1/3 de metanol/cloroformo) y la retirada del exceso de disolvente por evaporación giratoria en presión reducida.
CL-EM TA 4,08 min, 1439 (M + H)
- 15 (b) (S)-2-(3-aminofenil)-7-metoxi-8-(5-((S)-7-metoxi-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)pentiloxi)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5(11aH)-ona **30**

Se usó el método del Ejemplo 7, etapa (c) para desproteger el Compuesto **29**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gradiente de gel de sílice (metanol al 2 %/cloroformo → metanol al 35 %/cloroformo) para proporcionar la imina PBD asimétrica deseada (18 mg, 0,022 mmol, 59 %)

CL-EM TA 2,52 min, 823 (M + H) ; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,79-6,89 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,40-4,24 (m, 2H), 4,15-3,93 (m, 4H), 3,87 (s, 6H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,37-3,23 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,61-2,41 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,67-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 9



- 5 (a) (S)-2-(4-(aminometil)fenil)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5,11-dioxo-10-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)propiloxi)-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H,11aH)-diona **31**

Se añadió clorhidrato de ácido 4-aminometilbencenborónico sólido (0,111 g, 0,59 mmol) a una solución de **17** (0,394 g, 0,37 mmol), carbonato de sodio (175 mg, 1,654 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfina de paladio (28,0 mg, 0,024 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a 30 °C. Al día siguiente la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas más a 70 °C. La mezcla de reacción después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el exceso de disolvente por evaporación giratoria en presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice; gradiente de elusión de EtOAc/hexano 2/98→15/85). La retirada del exceso de eluyente de las fracciones seleccionadas proporcionó el producto deseado (0,230 mg, 0,22 mmol, 61 %).

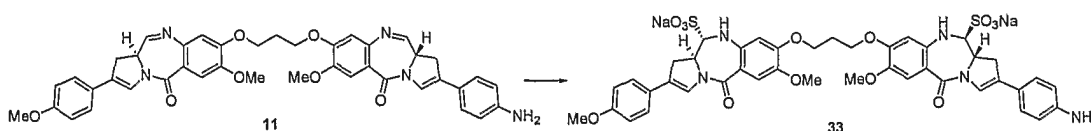
CL-EM TA 3,63 min, 1034 (M + 2H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆) δ 11,7 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,19 (m, 5H) 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 4,87-4,72 (m, 2H), 4,35-4,15 (m, 4H), 3,85 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,56 (m, 2H), 3,55-3,39 (m, 4H), 3,22-3,02 (m, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 0,94-0,67 (m, 4H), -0,06 (s, 18H).

- 25 (b) (S)-2-(4-(aminometil)fenil)-7-metoxi-8-(3-((S)-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propiloxi)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5(11aH)-ona **32**

El Compuesto **31** se desprotegió siguiendo el método del Ejemplo 1, etapa (c). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gradiente (5/95→30/70 MeOH/CHCl₃) para proporcionar el producto como una mezcla de éteres de metilo de imina y carbonilamina.

CL-EM TA 2,58 min, 740 (M + H).

Ejemplo 10



- 35 Sal disódica de (S)-2-(4-aminofenil)-7-metoxi-11(S)-sulfo-8-(3-((S)-7-metoxi-11(S)-sulfo-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,10,11,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)propiloxi)-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5(11aH)-ona **33**

40 Se añadió bisulfito de sodio (8,5 mg, 3,1 equivalentes) a una suspensión en agitación de *bis*-imina **11** (20 mg, 0,36 mmol) en isopropanol (4 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar vigorosamente y eventualmente se volvió transparente (aproximadamente 1 hora). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo y se filtró a través de una pared de algodón (y después se lavó con 2 ml de agua). El filtrado se congeló

instantáneamente (líquido y a baño) y se liofilizó para proporcionar el producto deseado **33** con un rendimiento cuantitativo.

CL-EM TA 11,77 min, 727,2 (M + H) (Masa del compuesto original, los aductos bisulfito son inestables en espectrómetro de masas): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,55 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 6,54 (m, 2H), 5,29-5,21 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 4H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (m, 6H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,30-3,08 (2,24-2-21 (m, 2H).

Ejemplo 11: Determinación de citotoxicidad *in vitro*

Ensayo K562

Se mantuvieron células de leucemia mieloide crónica humana K562 en medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10 % y glutamina 2 mM a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5 % y se incubaron con una dosis especificada de medicamento durante 1 hora o 96 horas a 37 °C en la oscuridad. La incubación se determinó por centrifugación (5 min, 300 g) y las células se lavaron una vez con medio libre de medicamento. Después del tratamiento apropiado con medicamento, las células se transfirieron a placas de microtitulación de 96 pozos (10⁴ células por pozo, 8 pozos por muestra). Después las placas se mantuvieron en la oscuridad a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5 %. El análisis se basó en la capacidad de las células viables para reducir la sal tetrazolio soluble amarilla, bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT, Aldrich-Sigma) a un precipitado de formazano púrpura insoluble. Después de la incubación de las placas durante 4 días (para permitir que las células control aumentaran en número en aproximadamente 10 veces), se añadió a cada pozo 20 µl de solución MTT (5 mg/ml en solución salina amortiguada con fosfato) a cada pozo y las placas se incubaron adicionalmente durante 5 h. Las placas después se centrifugaron durante 5 min a 300 g y el volumen del medio pipeteado desde el sedimento celular deja 10-20 µl, por pozo. Se añadieron a cada pozo 200 µl de DMSO y las muestras se agitaron para asegurar mezclado completo. La densidad óptica después se leyó a una longitud de onda de 550 nm en un lector de placa Titertek Multiscan ELISA y se construyó una curva dosis-respuesta. Para cada curva se leyó un valor CI₅₀ como la dosis requerida para reducir la densidad óptica final a 50 % del valor control.

El Compuesto **13** presenta una CI₅₀ de 30 pM en este análisis.

Ensayo A2780

La línea de células originales A2780 se hizo crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, por sus siglas en inglés) que contenía ~10 % de suero bovino fetal (FCS) y solución L-glutamina 200 mM, ~1 % y se hizo crecer en matraces Corning Cellbind 75 cm².

Se añadieron 190 µl de una suspensión celular (a 1 x 10⁴) a cada pozo de columna 2 a 11 de una placa de 96 pozos (placa TC de fondo plano Nunc 96F). Se añadieron 190 µl de media a cada pozo de las columnas 1 y 12. El medio es medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (el cual incluye suero bovino fetal (FCS) ~10 % y una solución de L-glutamina 200 mM ~1 %).

Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C antes de la adición del medicamento si las células eran adherentes. Una cantidad de 200 µM de las soluciones del compuesto de prueba (en DMSO 100 %) se diluyó de manera seriada a través de una placa de 96 pozos. Cada punto resultante se diluyó después adicionalmente 1/10 en agua destilada estéril (SDW, por sus siglas en inglés).

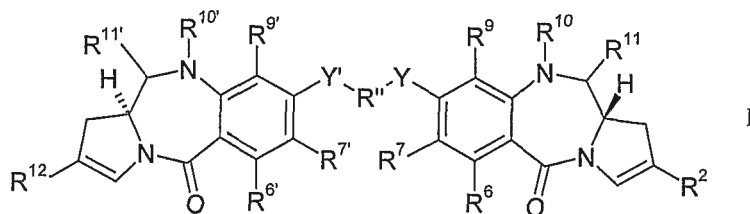
A los blancos o testigos negativos de células y los pozos control negativos de compuesto se añadieron DMSO al 10 % a v al 5 %/v. Las placas de análisis se incubaron durante las siguientes duraciones a 37 °C en CO₂ al 5 % en un incubador humidificado durante 72 horas. Después de la incubación, se añadió a cada pozo una solución MTT hasta una concentración final de 1,5 µM. Después las placas se incubaron durante 4 horas más a 37 °C en CO₂ al 5 % en un incubador humidificador. El medio después se retiró y el colorante se solubilizó en 200 µl de DMSO (99,99 %).

Las placas se leyeron a una absorbancia de 540 nm usando un lector de placa Envision. Los datos se analizan usando Microsoft Excel y GraphPad Prism y se obtuvieron los valores CI₅₀.

El Compuesto **11** tiene una CI₅₀ de 11,7 pM en este ensayo.

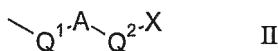
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula I:



en la que:

R² es de fórmula II:



en la que A es un grupo arilo C₅₋₇, X se selecciona entre el grupo que comprende: OH, SH, CO₂H, COH, N=C=O, NHR^N, en donde R^N se selecciona entre el grupo que comprende H y alquilo C₁₋₄, y (OC₂H₄)_mOCH₃, donde m es 1 a 3, y ya sea:

- (i) Q¹ es un enlace sencillo, y Q² se selecciona de un enlace sencillo y -Z-(CH₂)_n-, donde Z se selecciona de un enlace sencillo, O, S y NH y n es de 1 a 3; o
- (ii) Q¹ es -CH=CH- y Q² es un enlace sencillo;

R¹² es un grupo arilo C₅₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende: halo, nitro, ciano, alcoxi C₁₋₇, ariloxi C₅₋₂₀, heterociclilo C₃₋₇ y bis-oxi-alquileo C₁₋₃, en donde el grupo alcoxi C₁₋₇ puede estar sustituido con un grupo amino, y si el grupo heterociclilo C₃₋₇ es un grupo heterociclilo C₆ que contiene nitrógeno, puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄;

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

R⁷ se selecciona de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', nitro, Me₃Sn y halo; ya sea:

- (a) R¹⁰ es H y R¹¹ es OH, OR^A, donde R^A es alquilo C₁₋₄;
- (b) R¹⁰ y R¹¹ forman un enlace doble nitrógeno-carbono entre los átomos de nitrógeno y de carbono a los cuales están unidos; o
- (c) R¹⁰ es H y R¹¹ es SO₂M, donde z es 2 o 3 y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable;

R'' es un grupo alquileo C₃₋₁₂, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, y/o anillos aromáticos;

Y e Y' se seleccionan de O, S o NH;

R⁶, R⁷, R⁹ se seleccionan de los mismos grupos que R⁶, R⁷ y R⁹, respectivamente, y R¹⁰ y R¹¹ son iguales que R¹⁰ y R¹¹, en donde, si R¹¹ y R¹¹ son SO₂M, M puede representar un catión divalente farmacéuticamente aceptable, y

en donde el término alquilo incluye alqueno, alquino y cicloalquilo y el término arilo incluye heteroarilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R⁷ se selecciona de H, OH y OR.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R⁷ es un grupo alquilo C₁₋₄.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que Y e Y' son O.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que R'' es alquileo C₃₋₇.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que R⁹ es H y/o R⁶ se selecciona entre H y halo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que:

(a) A es fenilo; y/o

(b) X se selecciona de OH, SH o NH₂.

5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en las que Q¹ es un enlace sencillo y Q² es un enlace sencillo o Q² es -Z-(CH₂)_n-, Z es O o S y n es 1 o 2.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en la que R² es A-NH₂.

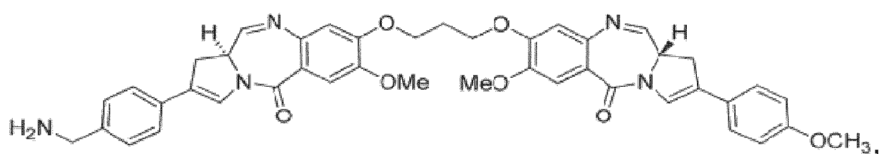
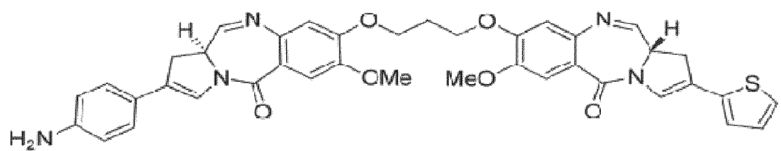
10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en las que Q¹ es -CH=CH-.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que el grupo R¹² esta substituido con un grupo alcoxi C₁₋₇ que en sí mismo está substituido con un grupo amino.

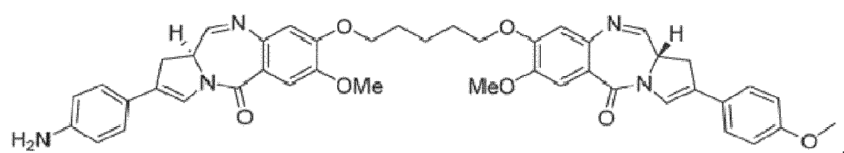
15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que R¹² es fenilo, con un único sustituyente en las posiciones meta o para.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en las que R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ e Y' son iguales que R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ e Y, respectivamente.

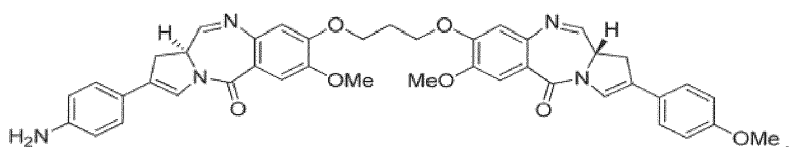
20 14. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o



25 15. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

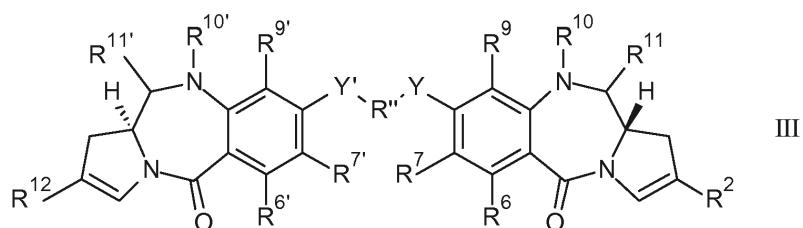


30 16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

35

18. Un compuesto de fórmula III:



III

5 en la que R^2 , R^{12} , R^6 , R^9 , R^7 , R'' , Y , Y' , $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; ya sea:

- 10 (a) R^{10} se selecciona entre carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), fluoroenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc) y R^{11} es O-Prot^O, en donde Prot^O es *tert*-butildimetilsililo (TBS) o tetrahidropirano (THP);
- (b) R^{10} se selecciona entre metoximetilo (MOM), metil benciloxi (BOM) y 2-(trimetilsilil)etoxi metilo (SEM) y R^{11} es un grupo oxo;

15 donde $R^{10'}$ y $R^{11'}$ son iguales que R^{10} y R^{11} .

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en la que R^{10} es Troc y/o R^{11} es OTBS.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en la que R^{11} es oxo y R^{10} es SEM.