

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 668**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/48** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2010 PCT/US2010/023150**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2010 WO10091150**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2010 E 10739103 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2393362**

54 Título: **Nuevos derivados de benzodiazepina**

30 Prioridad:

**05.02.2009 US 150201 P**

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

**08.03.2017**

73 Titular/es:

**IMMUNOGEN, INC. (100.0%)  
830 Winter Street  
Waltham, MA 02451, US**

72 Inventor/es:

**LI, WEI;  
FISHKIN, NATHAN, ELLIOTT;  
ZHAO, ROBERT, YONGXIN;  
MILLER, MICHAEL, LOUIS y  
CHARI, RAVI, V., J.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 604 668 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

Nuevos derivados de benzodiazepina

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos citotóxicos y conjugados citotóxicos nuevos que comprenden estos compuestos citotóxicos y agentes de unión celular. De manera más específica, la presente invención se refiere a compuestos nuevos de benzodiazepina (por ejemplo, indolinobenzodiazepinas), derivados de los mismos, 10 intermedios de los mismos, conjugados de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como medicamentos, en particular, como agentes antiproliferativos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

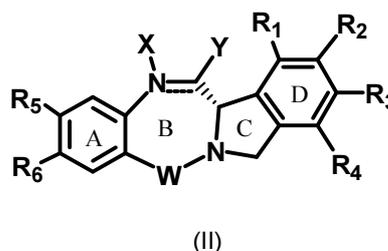
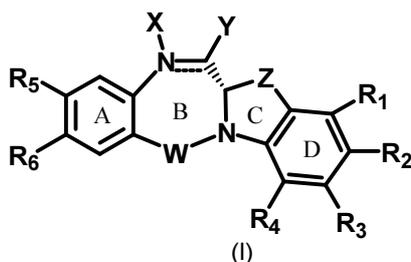
15 Los derivados de benzodiazepina son compuestos útiles para tratar diversos trastornos e incluyen medicamentos como antiepilépticos (imidazo [2,1-b][1,3,5]benzotiadiazepinas, patente estadounidense n° 4,444,688; patente estadounidense n° 4,062,852), antibacterianos (pirimido[1,2-c][1,3,5]benzotiadiazepinas, GB 1476684), diuréticos e hipotensores (5,5 dióxido de pirrolo(1,2-b)[1,2,5]benzotiadiazepina, patente estadounidense n° 3,506,646), hipolipidémicos (WO 03091232), antidepresivos (patente estadounidense n° 3,453,266); osteoporosis (JP 2138272).

20 Recientemente se ha mostrado en modelos tumorales en animales que los derivados de benzodiazepina, como las pirrolobenzodiazepinas (PBD), actúan como agentes antitumorales (1,2,5-benzotiadiazepina-1,1-dióxido sustituido con N-2-imidazolil alquilo, patente estadounidense n° 6,156,746), benzo-pirido o dipirido tiadiazepina (WO 2004/069843), derivados de pirrolo [1,2-b] [1,2,5] benzotiadiazepinas y pirrol [1,2-b][1,2,5] benzodiazepina 25 (WO2007/015280), derivados de tomamicina (por ejemplo, pirrolo[1,4]benzodiazepinas), como los descritos en WO 00/12508, WO2005/085260, WO2007/085930 y EP 2019104. También se sabe que las benzodiazepinas afectan el crecimiento y la diferenciación celular (Kamal A., y col., Bioorg Med Chem. 15 de agosto de 2008;16(16):7804-10 (y las referencias que allí se citan); Kumar R, Mini Rev Med Chem. junio de 2003;3(4):323-39 (y las referencias que allí se citan); Bednarski J. J, y col., 2004; Sutter A. P, y col., 2002; Blatt N B, y col., 2002), Kamal A. y col., Current Med. 30 Chem., 2002; 2; 215-254, Wang J-J., J.Med. Chem., 2206; 49:1442-1449, Alley M.C. y col., Cancer Res. 2004; 64:6700-6706, Pepper C. J., Cancer Res 2004; 74:6750-6755, Thurston D.E. y Bose D.S., Chem Rev 1994; 94:433-465 y Tozuka, Z., y col., Journal of Antibiotics, (1983) 36; 1699-1708. La estructura general de las PBD se describe en la Publicación estadounidense Número 20070072846. Las PBD difieren en la cantidad, el tipo y la posición de los sustituyentes, tanto en sus anillos A aromáticos como en los anillos pirrolo C y en el grado de saturación del anillo C. 35 Su capacidad de formar un aducto en el surco menor les permite interferir con el procesamiento del ADN y de allí su potencial de uso como agentes antiproliferativos.

40 Sigue habiendo necesidad de derivados nuevos de benzodiazepina como compuestos terapéuticos efectivos y seguros para el tratamiento de una variedad de estados de enfermedad proliferativa, como el cáncer.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención proporciona benzodiazepinas novedosas de las fórmulas (I) y (II), donde el anillo de diazepina (B) se fusiona con un anillo heterocíclico (CD), donde el anillo heterocíclico es bicíclico, o una sal, solvato, 45 hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimórfica de los mismos;



50 donde:

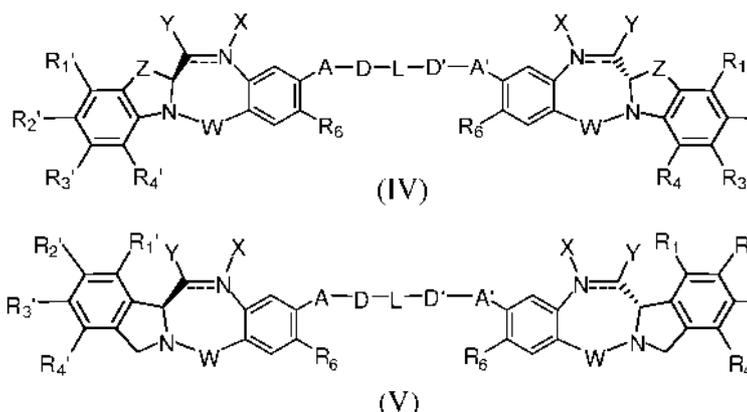
la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un doble enlace, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H y, cuando sea un enlace simple, X sea H o un resto protector de amina que convierta al compuesto en un profármaco que se pueda transformar en la amina libre in vitro o in vivo,

- Y se selecciona de entre -OR, un éster representado por -OCOR', un carbonato representado por -OCOOR', un carbamato representado por -OCONR'R'', una amina o una amina de hidroxilo representada por NR'R'', una amida representada por -NRCOR', un péptido representado por NRCOP, donde P es un aminoácido o un polipéptido que contiene entre 2 y 20 unidades de aminoácidos, un tioéter representado por SR', un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, un halógeno, un ciano, un azido o un tiol, donde R, R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de entre H, un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido con entre 1 y 20 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo con 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, donde el sustituyente se selecciona de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo con 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P y R<sub>10</sub> es opcionalmente SR<sub>13</sub> o COR<sub>13</sub>, donde R<sub>13</sub> se selecciona de entre alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P y R<sub>11</sub> también puede ser OR<sub>14</sub>, donde R<sub>14</sub> es H o tiene la misma definición que R, opcionalmente, R'' es un OH;

W es C=O, C=S, CH<sub>2</sub>, BH, SO o SO<sub>2</sub>;

- cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo, alqueno, alquino lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000 o un sustituyente seleccionado de entre un halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', ciano, un azido, guanidinio [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], -COR<sub>11</sub>, -OCOR<sub>11</sub> o -OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> opcionalmente, uno cualquiera de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es un enlace o se selecciona de entre una unidad de polipirrol, poli-indolilo, poli-imidazolilo, polipirrol-imidazolilo, poli-pirrol-indolilo o poliimidazol-indolilo, opcionalmente con un grupo de enlace;
- R<sub>5</sub> se selecciona de entre OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> o CRR'NHR<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> tiene la misma definición que R; opcionalmente, R<sub>5</sub> es un grupo de enlace o se selecciona de entre una unidad de polipirrol, poli-indolilo, poli-imidazolilo, polipirrol-imidazolilo, poli-pirrol-indolilo o poliimidazol-indolilo, opcionalmente con un grupo de enlace;
- R<sub>6</sub> es OR, SR, NRR' u, opcionalmente, R<sub>6</sub> es un grupo de enlace;
- Z se selecciona de entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1, 2 o 3, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>, O o S, donde cada uno de R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero de 1 a 2000 siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace, lo que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.

- 50 Un segundo aspecto de la invención proporciona dímeros citotóxicos seleccionados de entre la fórmula (IV) o (V), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimórfica de los mismos.



donde:

- 5 la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un doble enlace, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H y, cuando sea un enlace simple, X sea H o un resto protector de amina que convierta al compuesto en un profármaco;
- Y se selecciona de entre -OR, un éster representado por -OCOR', un carbonato representado por -OCOOR', un carbamato representado por -OCONR'R'', una amina o una amina de hidroxilo representada por NR'R'', una amida representada por -NRCOR', un péptido representado por NRCOP, donde P es un aminoácido o un polipéptido con entre 2 y 20 unidades de aminoácidos, un tioéter representado por SR', un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, un halógeno, un ciano, un azido o un tiol, donde R, R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de entre H, alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo con entre 6 y 18 átomos de carbono, anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, donde el sustituyente se selecciona de entre halógeno OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo con entre 6 y 18 átomos de carbono, anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P y R<sub>10</sub> es opcionalmente SR<sub>13</sub> o COR<sub>13</sub>, donde R<sub>13</sub> se selecciona de entre alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo con entre 6 y 18 átomos de carbono, anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, opcionalmente R<sub>11</sub> es OR<sub>14</sub>, donde R<sub>14</sub> tiene la misma definición que R, opcionalmente R'' es OH;
- 35 W es C=O, C=S, CH<sub>2</sub>, BH, SO o SO<sub>2</sub>;
- cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' se selecciona independientemente de H, alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000 o un sustituyente seleccionado de entre un halógeno, guanidinio [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, -OCOR<sub>11</sub> o -OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> opcionalmente uno cualquiera de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', o R<sub>4</sub>' es un grupo de enlace o se selecciona de entre una unidad de polipirrolo, poliindolilo, poliimidazolilo, polipirrolo-imidazolilo, poli-pirrolo-indolilo o poliimidazolilo-indolilo, opcionalmente con un
- 45 grupo de enlace;

Z se selecciona de entre  $(CH_2)_n$ , donde n es 1, 2 o 3,  $CR_{15}R_{16}$ ,  $NR_{17}$ , O o S, donde cada uno de  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  y  $R_{17}$  se selecciona independientemente de H, alquilo lineal, ramificado o cíclico con 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol  $(-OCH_2CH_2)_n$ , donde n es un entero del 1 al 2000,

$R_6$  es OR, SR o  $NRR'$ , opcionalmente,  $R_6$  es un grupo de enlace;

5 A y  $A'$  son iguales o diferentes y se seleccionan de entre O,  $-CRR'O$ , S,  $-CRR'S$ ,  $-NR_{15}$  o  $CRR'NHR_{15}$  y donde  $R_{15}$  tiene la misma definición que R.

D y  $D'$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con cualquiera de halógeno,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ , un sulfóxido representado por  $SOR'$ , una sulfona representada por  $SO_2R'$ , un

10 sulfito  $-SO_3$ , un bisulfito  $-OSO_3$ , una sulfonamida representada por  $SO_2NRR'$ , un ciano, un azido,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  o  $OCOR_{11}R_{12}$  o una unidad de polietilenglicol  $(-OCH_2CH_2)_n$ , donde n es un entero del 1 al 2000;

L está ausente o es un grupo fenilo opcional o un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros con 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P donde dicho grupo fenilo o anillo heterocíclico representado por L está opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es un grupo de enlace o se selecciona de entre alquilo, alqueno o

15 alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con cualquiera de halógeno,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ , un sulfóxido representado por  $SOR'$ , una sulfona representada por  $-SO_2R'$ , un sulfito  $-SO_3$ , un bisulfito  $-OSO_3$ , una sulfonamida representada por  $SO_2NRR'$ , ciano, un azido,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  o  $OCOR_{11}R_{12}$ , una unidad de polietilenglicol  $(-OCH_2CH_2)_n$ , donde n es un entero del 1 al 2000; opcionalmente, L en sí es un grupo de enlace, siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace, lo

20 que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto tal como se define en la reivindicación 10.

Un cuarto aspecto de la invención proporciona conjugados de agentes de unión celular con los compuestos nuevos de benzodiazepina o derivados de los mismos de la presente invención. Estos conjugados son útiles como agentes terapéuticos que pueden suministrarse específicamente a células diana y son citotóxicos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 16. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar un trastorno proliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones también son útiles para tratar depresión, ansiedad, estrés, fobias, pánico, disforia, trastornos psiquiátricos, dolor y enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

35 La presente invención proporciona también un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 5 ó 10 o un conjugado de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso como un medicamento.

La presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 5 ó 10 o un conjugado de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en un método para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar un trastorno proliferativo, trastorno autoinmunitario, trastorno óseo destructivo, enfermedad infecciosa, enfermedad vírica, enfermedad fibrótica, trastorno neurodegenerativo, pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o el conjugado y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico.

45 La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 ó 10 o un conjugado de acuerdo con la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para su uso en un procedimiento para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar un trastorno proliferativo, trastorno autoinmunitario, trastorno óseo destructivo, enfermedad infecciosa, enfermedad vírica, enfermedad fibrótica, trastorno neurodegenerativo, pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o el conjugado y, porcionalmente, un agente quimioterapéutico.

La presente invención incluye procesos tal como se define en las reivindicaciones 21 a 24.

55 En la presente memoria descriptiva se describe también un método para sintetizar y usar compuestos nuevos de benzodiazepina, derivados de los mismos y conjugados de los mismos para el diagnóstico o tratamiento in vitro, in situ e in vivo de células y organismos de mamíferos o afecciones patológicas asociadas.

Los compuestos de la presente invención, los derivados de los mismos o conjugados de los mismos y las

composiciones que los comprenden son útiles para tratar o aminorar la gravedad de trastornos como los caracterizados por un crecimiento anómalo de las células (por ejemplo, cáncer). Otras aplicaciones para los compuestos y conjugados de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, tratamiento de osteoporosis, depresión, ansiedad, estrés, fobias, pánico, disforia, trastornos psiquiátricos y dolor o como antiepilépticos, antibacterianos, diuréticos e hipotensores, hipolipidémicos y antidepresivos.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Las FIGS. 1, 3, 4 y 6 a 10 muestran los esquemas para la síntesis de monómeros de indolinobenzodiacepina, los conectores representativos y los dímeros en la presente invención.
- Las FIG. 2 y 5 muestran esquemas para la síntesis de un monómero y un dímero de oxazolidinobenzodiacepina, respectivamente, que no forman parte de la presente invención.
- La FIG. 11 muestra el esquema para la síntesis del monómero representativo de indolinobenzodiacepina modificado en el anillo B.
- La FIG. 12 muestra el esquema para la síntesis del monómero representativo de isoindolinobenzodiacepina.
- La FIG. 13 muestra el esquema para la síntesis del dímero representativo con el conector directamente unido en el resto de indolinobenzodiacepina en la presente invención.
- Las FIGS. 14 y 15 muestran los esquemas para la síntesis de los dímeros representativos que contienen restos de (PEG)<sub>n</sub> en los conectores.
- La FIG. 16 muestra los esquemas para la síntesis de los dímeros representativos de indolinobenzodiacepina con imina-amina e imina-amida mezclados.
- La FIG. 17 muestra el esquema para la síntesis de los conjugados representativos de IBD-poli(N-metilpirrol-imidazol).
- Las FIGS. 18 a 19 muestran el esquema sintético para la preparación de derivados de polipirrolo y polipirrol-imidazolo de los monómeros.
- La FIG. 20 muestra un esquema para la síntesis de piperidinilbenzodiacepinas (no de la presente invención) con un conector de hidrazona.
- Las FIGS. 21 a 26 muestran la actividad antiproliferativa in vitro dependiente de la dosis de los conjugados muB38.1-IGN-03, huN901-IGN-03, huN901-IGN-07 y muB38.1-IGN-10 sobre líneas celulares de cáncer positivas para el antígeno y negativas para el antígeno.
- La FIG. 27 muestra la eficacia in vivo del conjugado huN901-IGN-07 en ratones con tumores Molp-8.
- Las FIGS. 28 a 30 muestran datos que demuestran que IGN-01, IGN-02 (al que se hace referencia en la FIG. 30 y que no forma parte de la presente invención) e IGN-09 se unen y aducen de forma covalente al ADN de doble cadena que contiene residuos de guanina en cadenas opuestas.
- La FIG. 31 contiene la TABLA 1 que muestra los valores de IC<sub>50</sub> para la actividad antiproliferativa in vitro de los dímeros de indolinobenzodiacepina y el dímero de oxazolidinobenzodiacepina (IGN-02, que no forma parte de la presente invención) sobre diversas líneas celulares con cáncer.
- La FIG. 32 contiene la TABLA 2, que muestra la comparación de los valores de IC<sub>50</sub> para la actividad antiproliferativa in vitro de los dímeros de indolinobenzodiacepina con y sin conectores.
- Las FIGS. 33 a 36, 39, 42, 43, 48, 49 y 50 muestran esquemas sintéticos para la preparación de compuestos de la presente invención.
- La FIG. 44 muestra un esquema sintético para la preparación de un monómero y dímero de tiazolinidinobenzodiacepina que no forma parte de la presente invención.
- Las FIGS. 37, 38, 40 y 41, 45, 46, y 47 muestran esquemas sintéticos para la preparación de compuestos enlazables de la presente invención.
- La FIG. 51 muestra la citotoxicidad in vitro de los compuestos de la presente invención y el compuesto IGN-30-OMe que no forma parte de la presente invención.
- Las FIGS. 52, 54, 56, 57 y 58 muestran la citotoxicidad y la especificidad in vitro de los conjugados chB38.1.
- Las FIGS. 53 y 55 muestran la citotoxicidad y la especificidad in vitro de los conjugados huMy9-6.
- La FIG. 59 muestra la actividad antitumoral in vivo del conjugado chB38.1.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A continuación se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Mientras que la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende que la invención quede limitada a dichas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la presente invención según se define en las reivindicaciones. Un experto en la materia podrá reconocer muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente

memoria descriptiva, que se podrían usar en la práctica de la presente invención.

## DEFINICIONES

5 **“Alquilo lineal o ramificado”**, como se usa en la presente memoria descriptiva, hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a veinte átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen a modo no taxativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-  
10 pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 1-heptilo, 1-octilo y similares.

**“Alquenilo lineal o ramificado”** hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono con al menos una parte no saturada, es decir, un doble enlace carbono-carbono, donde el radical de alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans” o, de manera  
15 alternativa, orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, etilenilo o vinilo ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), alilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) y similares.

**“Alquinilo lineal o ramificado”** hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a veinte átomos de carbono con al menos una parte no saturada, es decir, un enlace triple carbono-carbono. Los  
20 ejemplos incluyen, a modo no taxativo, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, hexinilo y similares.

Los términos **“alquilo cíclico”**, **“alquenilo cíclico”**, **“alquinilo cíclico”**, **“carbociclo”**, **“carbociclilo”**, **“anillo carbocíclico”** y **“cicloalquilo”** hacen referencia a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente no  
25 saturado, con 3 a 12 átomos de carbono, como un anillo monocíclico o 7 a 12 átomos de carbono, como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos con 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos con 9 o 10 átomos anulares se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o como sistemas puenteados como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo,  
30 ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

**“Arilo”** significa un radical de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 18 átomos de carbono derivado mediante  
35 la supresión de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple de un sistema de anillo aromático principal. Algunos grupos arilo están representados en los ejemplos de estructuras como “Ar”. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente no saturado o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, a modo no taxativo, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-  
40 tetrahidronaftilo y similares.

Los términos **“heterociclo”**, **“heterociclilo”** y **“anillo heterocíclico”** se usan de forma intercambiable en la presente memoria descriptiva y hacen referencia a un radical carbocíclico saturado o parcialmente no saturado (es decir, con uno o más enlaces dobles y/o triples en el anillo) de 3 a 18 átomos anulares donde al menos un átomo  
45 anular es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre y los átomos anulares restantes son C, donde uno o más átomos anulares están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo con 3 a 7 miembros anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, P y S) o un biciclo con 7 a 10 miembros anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre N, O, P y S), por ejemplo: un  
50 sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), especialmente en los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la fecha), especialmente los tomos 13, 14, 16, 19 y 28 y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. **“Heterociclilo”** también incluye radicales donde los radicales de heterociclo están fusionados con un anillo saturado o parcialmente no saturado o un  
55 anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, a modo no taxativo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperacinilo, homopiperacinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo,

dihidrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Los restos de espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico donde los átomos anulares están sustituidos con restos de oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

5

El término “**heteroarilo**” hace referencia a un radical aromático monovalente de 5 o 6 miembros en el anillo e incluye sistemas anulares fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5 a 18 átomos, con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos de heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxi-piridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxi-pirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, piracinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalacínilo, piridacínilo, triacínilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

15

Los grupos de heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos por carbono (enlazados por carbono) o nitrógeno (enlazados por nitrógeno), cuando sea posible. A modo de ejemplo y de forma no taxativa, los heterociclos o heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridacina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una piracina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

20

A modo de ejemplo y no taxativamente, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol u O-carbolina.

25

Los heteroátomos presentes en heteroarilo o heterociclo incluyen las formas oxidadas, como NO, SO y SO<sub>2</sub>.

30

El término “**halo**” o “**halógeno**” hacen referencia a F, Cl, Br o I.

El término “**compuesto**”, “**compuesto citotóxico**” o “**agente citotóxico**”, como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende incluir los compuestos para los cuales se ha descrito en la presente invención una estructura o fórmula o cualquier derivado de los mismos o una estructura o fórmula o cualquier derivado de los mismos que se ha incorporado a modo de referencia. El término también incluye estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos, así como sales de profármacos de un compuesto de todas las fórmulas descritas en la presente invención. El término también incluye todo solvato, hidrato y polimorfo de cualquiera de los anteriores. La referencia específica a “estereoisómeros”, “isómeros geométricos”, “tautómeros”, “solvatos”, “metabolitos”, “sal”, “profármaco”, “sal de profármaco”, “conjugados”, “sal de conjugados”, “solvato”, “hidrato” o “polimorfo”, en algunos aspectos de la invención descrita en la presente solicitud, no se deberá interpretar como una omisión intencionada de estas formas en otros aspectos de la invención donde el término “compuesto” se usa sin referencia a estas otras formas.

35

40

El término “**conjugado**”, como se usa en la presente memoria descriptiva, hace referencia a un compuesto o un derivado del mismo que está enlazado a un agente de unión celular y se define mediante una fórmula genérica: C-L-CBA, donde C = compuesto, L = conector y CBA = agente de unión celular.

45

El término “**enlazable a un agente de unión celular**”, como se usa en la presente memoria descriptiva, hace referencia a los compuestos nuevos de benzodiazepina (por ejemplo, indolinobenzodiazepina), derivados de los mismos o dímeros de los mismos que comprenden al menos un grupo de enlace o un precursor del mismo adecuado para unir estos compuestos, derivados de los mismos o dímeros de los mismos a un agente de unión celular.

50

El término “**precursor**” de un grupo dado hace referencia a cualquier grupo que pueda llevar a ese grupo mediante cualquier desprotección, modificación química o reacción de acoplamiento.

55

El término “**enlazado a un agente de unión celular**” hace referencia a una molécula de conjugado que comprende al menos uno de los compuestos nuevos de benzodiazepina (por ejemplo, indolinobenzodiazepinas), derivados de

los mismos o dímeros de los mismos unidos a un agente de unión celular a través de un grupo de enlace o un precursor adecuado del mismo., isotiazol, posición 2 ó 3 de una aziridina, posición 2, 3 ó 4 de una acetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

5 A modo de ejemplo y no taxativamente, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol u O-carbolina.

10 Los heteroátomos presentes en heteroarilo o heterocicilo incluyen las formas oxidadas, como NO, SO y SO<sub>2</sub>.

El término “**halo**” o “**halógeno**” hacen referencia a F, Cl, Br o I.

15 El término “**compuesto**”, “**compuesto citotóxico**” o “**agente citotóxico**”, como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende incluir los compuestos para los cuales se ha descrito en la presente invención una estructura o fórmula o cualquier derivado de los mismos o una estructura o fórmula o cualquier derivado de los mismos que se ha incorporado a modo de referencia. El término también incluye estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos, así como sales de profármacos de un compuesto de todas las fórmulas descritas en la presente invención. El término también incluye  
20 todo solvato, hidrato y polimorfo de cualquiera de los anteriores. La referencia específica a “estereoisómeros”, “isómeros geométricos”, “tautómeros”, “solvatos”, “metabolitos”, “sal”, “profármaco”, “sal de profármaco”, “conjugados”, “sal de conjugados”, “solvato”, “hidrato” o “polimorfo”, en algunos aspectos de la invención descrita en la presente solicitud, no se deberá interpretar como una omisión intencionada de estas formas en otros aspectos de la invención donde el término “compuesto” se usa sin referencia a estas otras formas.

25 El término “**conjugado**”, como se usa en la presente memoria descriptiva, hace referencia a un compuesto o un derivado del mismo que está enlazado a un agente de unión celular y se define mediante una fórmula genérica: C-L-CBA, donde C = compuesto, L = conector y CBA = agente de unión celular.

30 El término “**enlazable a un agente de unión celular**”, como se usa en la presente memoria descriptiva, hace referencia a los compuestos nuevos de benzodiazepina (por ejemplo, indolinobenzodiazepina), derivados de los mismos o dímeros de los mismos que comprenden al menos un grupo de enlace o un precursor del mismo adecuado para unir estos compuestos, derivados de los mismos o dímeros de los mismos a un agente de unión celular.

35 El término “**precursor**” de un grupo dado hace referencia a cualquier grupo que pueda llevar a ese grupo mediante cualquier desprotección, modificación química o reacción de acoplamiento.

40 El término “**enlazado a un agente de unión celular**” hace referencia a una molécula de conjugado que comprende al menos uno de los compuestos nuevos de benzodiazepina (por ejemplo, indolinobenzodiazepinas), derivados de los mismos o dímeros de los mismos unidos a un agente de unión celular a través de un grupo de enlace o un precursor adecuado del mismo.

45 El término “**quiral**” hace referencia a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras que el término “**aquiral**” hace referencia a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular.

50 El término “**estereoisómero**” hace referencia a compuestos que tienen la misma conectividad y constitución química, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no se pueden interconvertir mediante rotación alrededor de enlaces simples.

“**Diastereómero**” hace referencia a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden  
55 separar en procedimientos analíticos de alta resolución como la cristalización, la electroforesis y la cromatografía.

“**Enantiómeros**” hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las convenciones y las definiciones estereoquímicas usadas en la presente memoria descriptiva siguen en general a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, a modo no taxativo, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos, como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros quirales. Los prefijos d e l o (+) y (-) se usan para designar el signo de rotación de luz polarizada en el plano mediante el compuesto, donde (-) o l significan que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dexógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, salvo en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede referir como un enantiómero y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina como una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o un proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

20 El término "**tautómero**" o "forma tautomérica" hace referencia a isómeros estructurales de energías diferentes interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de migración de un protón, como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de unión.

25 Un sustituyente es "**sustituible**" si comprende al menos un átomo de carbono, azufre, oxígeno o nitrógeno unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por consiguiente, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no se encuentran dentro de esta definición.

30 Si un sustituyente se describe como "**sustituido**", hay un sustituyente diferente a hidrógeno en lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Por consiguiente, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente de alquilo donde al menos un sustituyente que no es hidrógeno se encuentra en lugar de un sustituyente de hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo de ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente de fluoro y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes de fluoro. Se debería reconocer que en caso de haber más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente que no es de hidrógeno puede ser igual o diferente (salvo que se exprese lo contrario).

Si un sustituyente se describe como "**opcionalmente sustituido**", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida en que haya) se podrá reemplazar de forma separada y/o conjunta con un sustituyente opcional seleccionado de forma independiente. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, cada uno del o los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida en que haya) se podrá reemplazar con un sustituyente opcional seleccionado de forma independiente. Un ejemplo de sustituyente se puede representar como --NR'R", donde R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico formado a partir de R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, puede estar parcial o completamente saturado. En una realización, el anillo heterocíclico consiste en 3 a 7 átomos. En otra realización, el anillo heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridilo y tiazolilo.

50 La presente memoria descriptiva usa los términos "**sustituyente**", "**radical**" y "**grupo**" de forma intercambiable.

Si un grupo de sustituyentes se describe de forma colectiva como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes no sustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos con los sustituyentes opcionales y/o (3) sustituyentes sustituibles que se sustituyen con uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con hasta una cantidad particular de sustituyentes que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido con hasta esa cantidad particular de

sustituyentes que no son hidrógeno o hasta la cantidad máxima de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. Por consiguiente, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes que no son hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles se sustituiría opcionalmente solamente con hasta tantos sustituyentes que no sean hidrógeno  
 5 como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Tales sustituyentes, en ejemplos no taxativos, se pueden seleccionar de un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, halógeno, guanidinio [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> u OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> donde cada uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona  
 10 independientemente de H, alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000, arilo con entre 6 y 10 átomos de carbono y un anillo heterocíclico con entre 3 y 10 átomos de carbono.

El término “**profármaco**”, como se usa en la presente solicitud, hace referencia a una forma de precursor o derivado  
 15 de un compuesto de la invención que se pueda activar o convertir de forma enzimática o hidrolítica en la forma principal más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615ª Reunión Belfast (1986) y Stella y col., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt y col., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, profármacos que contienen ésteres, profármacos  
 20 que contienen fosfato, profármacos que contienen tiosulfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados por aminoácidos D, profármacos glucosilados, profármacos que contienen beta-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que se pueden convertir en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que se pueden  
 25 derivar en una forma de profármaco para su uso en la presente invención incluyen, a modo no taxativo, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos como los descritos anteriormente.

El término “**profármaco**” también pretende incluir un derivado de un compuesto que se pueda hidrolizar, oxidar o hacer reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto de la  
 30 presente invención. Los profármacos se pueden volver activos solamente tras dicha reacción en condiciones biológicas o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos contemplados en la presente invención incluyen, a modo no taxativo, análogos o derivados de compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria descriptiva que comprenden restos biohidrolizables como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y  
 35 análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria descriptiva que comprenden restos de --NO, --NO<sub>2</sub>, --ONO o --ONO<sub>2</sub>. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed); véase también Goodman y Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8ª ed., McGraw-Hill, Int. Ed.  
 40 1992, "Biotransformation of Drugs".

Como se usan en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique lo contrario, los términos “**amida biohidrolizable**”, “**éster biohidrolizable**”, “**carbamato biohidrolizable**”, “**carbonato biohidrolizable**”, “**ureido biohidrolizable**” y “**análogo de fosfato biohidrolizable**” significan un análogo de amida, éster, carbamato,  
 45 carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, que: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere a tal compuesto propiedades ventajosas in vivo, como absorción, duración de acción o inicio de la acción o 2) es en sí biológicamente inactivo, pero se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, a modo no taxativo, amidas de alquilo inferior, amidas de alfa-aminoácidos, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, a modo no  
 50 taxativo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquil acilamino alquilo y ésteres de colina. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, a modo no taxativo, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, amins heterocíclicas y heteroaromáticas y amins de poliéter. Los profármacos y las sales de profármacos particularmente preferidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un mamífero.  
 55

La frase “**sal farmacéuticamente aceptable**”, como se usa en la presente memoria descriptiva, hace referencia a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales incluyen, a modo no taxativo, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato,

bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalino térreos (por ejemplo, magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la  
 5 inclusión de otra molécula, como un ion de acetato, un ion de succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga del compuesto principal. Adicionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que los átomos con cargas múltiples son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más  
 10 contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un  
 15 ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido de alfa hidroxí, como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similar.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino térreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, a modo no taxativo, sales orgánicas derivadas de  
 25 aminoácidos, como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, como piperidina, morfolina y piperacina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "solvato" significa un compuesto que incluye  
 30 adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente como agua, isopropanol, acetona, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y diclorometano de etanolamina, 2-propanol o similares, unidos mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los solvatos o hidratos de los compuestos se preparan fácilmente mediante la adición de al menos un equivalente molar de un disolvente hidroxílico como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o agua al compuesto para proporcionar como resultado la solvatación o la  
 35 hidratación del resto de imina.

Los términos "crecimiento celular anómalo" y "trastorno proliferativo" se usan de forma intercambiable en la presente solicitud. "Crecimiento celular anómalo", como se usa en la presente memoria descriptiva, salvo que se indique lo contrario, hace referencia a un crecimiento celular independiente de los mecanismos de regulación  
 40 normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una cinasa de tirosina mutada o la sobreexpresión de un receptor de cinasa de tirosina, (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas donde ocurre la activación aberrante de cinasa de tirosina, (3) cualquier tumor que prolifere mediante el receptor de cinasas de tirosina, (4) cualquier tumor que prolifere mediante la activación aberrante de la cinasa de  
 45 serina/treonina y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas donde ocurre la activación aberrante de la cinasa de serina/treonina.

Los términos "cáncer" y "canceroso" hacen referencia o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por el crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas.  
 50 Los ejemplos de cáncer incluyen, a modo no taxativo, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de célula escamosa (por ejemplo, cáncer de célula escamosa epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer microcítico de pulmón, cáncer no microcítico de pulmón ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebro y cuello.

- Un “**agente terapéutico**” comprende un agente biológico como un anticuerpo, un péptido, una proteína, una enzima o un agente quimioterapéutico. Un “**agente quimioterapéutico**” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sunitinib (SU11248, Pfizer),
- 5 Letrozol (FEMARA®, Novartis), Imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida; sulfonatos de alquilo como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas como
- 10 benzodopa, carbocidina, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; callistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1);
- 15 eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clornafacina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammall y caliqueamicina omegall (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, como clodronato; una esperamicina; así como cromoforo neocarzinostatina y cromoforos antibióticos de enedina cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y
- 25 desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicinas como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de Purina como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamnirina, tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina,
- 30 azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenos de ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazocidina; elformitina; acetato de elliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiourea;
- 35 lentinán; lonidainina; maitansinoides como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbina; PSK® complejo de polisacáridos (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicidina; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbacina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán;
- 40 gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (libre de Cremofor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etoposida (VP-16); ifosfamida;
- 45 mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; teniposida; edatraxato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de los anteriores.
- 50 También se incluyen en la definición de “**agente quimioterapéutico**”: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos
- 55 en las glándulas adrenales, como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de nucleósido citosina de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de cinasa de proteína; (v) inhibidores de cinasa lipídica; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que

- inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas como las vacunas para terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa 1 como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech) y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Otros agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II) e inhibidores de la cinasa tirosina del receptor de VEGF. Los ejemplos de tales inhibidores útiles de la metaloproteinasa de matriz que se pueden usar en combinación con los presentes compuestos/composiciones se describen en WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, la patente estadounidense n° 5,863,949, la patente estadounidense n° 5,861,510 y EP 780,386. Los ejemplos de inhibidores de la cinasa tirosina del receptor de VEGF incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilproxi)-quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814) y los compuestos como los descritos en las Publicaciones PCT Nos. WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354).
- 20 Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con los presentes compuestos incluyen los inhibidores de la PI3K (cinasa fosfoinositida 3), como los indicados en Yaguchi y col. (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; la patente estadounidense n° 7,173,029; la patente estadounidense n° 7,037,915; la patente estadounidense n° 6,608,056; la patente estadounidense n° 6,608,053; la patente estadounidense n° 6,838,457; la patente estadounidense n° 6,770,641; la patente estadounidense n° 6,653,320; la patente estadounidense n° 6,403,588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; la patente estadounidense n° 6,703,414 y WO 97/15658, todos los cuales se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia. Los ejemplos específicos de tales inhibidores de PI3K incluyen SF-1126 (inhibidor de PI3K Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.).

Un “**metabolito**” es un producto producido a través de metabolismo de un compuesto específico en el cuerpo, un derivado del mismo, un conjugado del mismo o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto, un derivado del mismo o un conjugado del mismo se pueden identificar usando métodos habituales conocidos en la técnica y sus actividades se pueden determinar usando pruebas como las descritas en la presente memoria descriptiva. Tales productos pueden ser el resultado, por ejemplo, de la oxidación, hidroxilación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, un derivado de los mismos o un conjugado de los mismos, incluyendo compuestos, un derivado de los mismos o un conjugado de los mismos, producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la invención, un derivado del mismo o un conjugado del mismo con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo.

45 La frase “**farmacéuticamente aceptable**” indica que la sustancia o la composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se trata con los mismos.

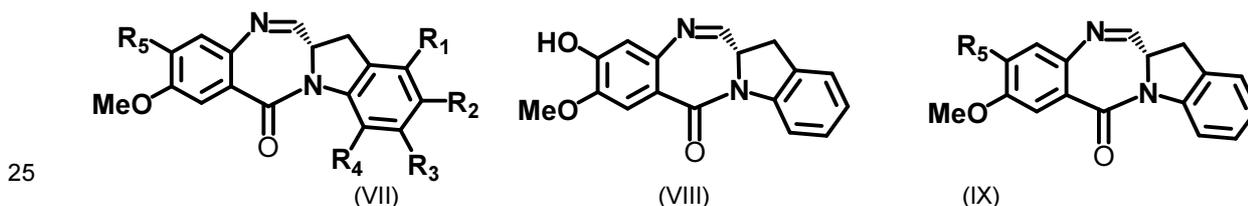
El término “**grupo protector**” o “**resto protector**” hace referencia a un sustituyente que se usa comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular, mientras que se hace reaccionar otros grupos funcionales del compuesto, un derivado del mismo o un conjugado del mismo. Por ejemplo, un “grupo protector de amino” o un “resto protector de amino” es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad de amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un “grupo protector de hidroxilo” hace referencia a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad de hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un “grupo protector de carboxi” hace referencia a un sustituyente de un grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad de carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Los grupos protectores

de tiol comunes incluyen los que convierten el tiol en un tioéster, como acetilo, benzoilo o trifluoroacetilo, en un tioéter, como bencilo, t-butilo, trifenilmetilo, 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, 2-tetrahidropiraniolo o sililo, en un disulfuro, como metilo, bencilo, t-butilo, piridilo, nitropiridilo, fenilo, nitrofenilo o dinitrofenilo, en un tiocarbonato, como t-butoxicarbonilo, en un tiocarbamato, como N-etilo. Para encontrar una descripción general de grupos protectores y su uso, véase P. G.M. Wuts & T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2007.

En una realización preferida en las fórmulas (I) y (II):

- 10 la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un doble enlace y X está ausente e Y es H o la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple donde X es H e Y se selecciona de entre -OR, un sulfito -SO<sub>3</sub> o un resto protector de amina que convierte el compuesto en un profármaco;  
W es C=O, CH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>;  
cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es H; opcional e independientemente, uno cualquiera de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> puede ser el grupo de enlace;
- 15 R<sub>5</sub> se selecciona de entre OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> o CRR'NHR<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> es H o tiene la misma definición que se indicó anteriormente para R o se selecciona de entre una unidad de polipirrolo, poli-indolilo, poliimidazolilo, polipirrolo-imidazolilo, poli-pirrolo-indolilo o poliimidazolo-indolilo, opcionalmente con el grupo de enlace;  
R<sub>6</sub> es OCH<sub>3</sub>; y
- 20 Z se selecciona de entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1 o 2, NH, NCH<sub>3</sub> o S.

En una realización preferida, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) son compuestos de las fórmulas (VII), (VIII) o (IX):



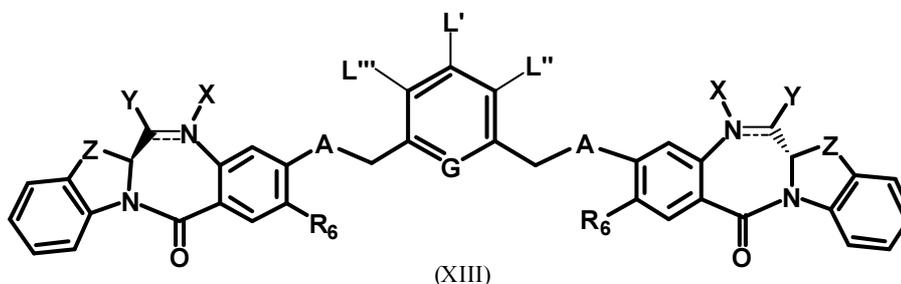
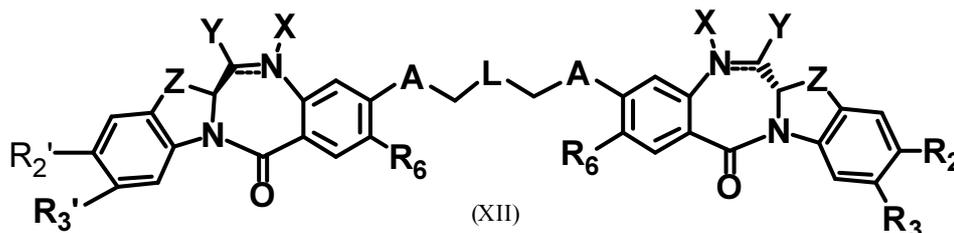
o un solvatos, sal, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptables, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o estructura cristalina polimórfica de estos compuestos.

- 30 En una realización preferida, en las fórmulas (IV) y (V):

- la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un doble enlace, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H y, cuando sea un enlace simple, X sea H o un resto protector de amina que convierta al compuesto en un profármaco;
- 35 Y se selecciona de entre -OR, NR'R", un sulfito -SO<sub>3</sub> o un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, donde R se selecciona de entre H, alquilo, alquenoilo o alquinoilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000, arilo con entre 6 y 10 átomos de carbono, anillo heterocíclico con entre 3 y 10 átomos de carbono;
- 40 W es C=O, CH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>;  
cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' se selecciona independientemente de H, NO<sub>2</sub> o un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente;  
R<sub>6</sub> es OR<sub>18</sub>, donde R<sub>18</sub> tiene la misma definición que R;
- 45 Z se selecciona de entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1, 2 o 3, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>, O o S, donde cada uno de R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un entero del 1 al 2000,  
cada uno de A y A' es O;  
D y D' son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de alquilo, alquenoilo o alquinoilo lineales, ramificados o bicíclicos con entre 1 y 10 átomos de carbono;
- 50 L está ausente un grupo fenilo opcional o un anillo de heterociclo con entre 3 y 10 átomos de carbono donde dicho grupo fenilo o anillo heterocíclico representado por L está opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es un grupo de enlace o se selecciona de entre alquilo, alquenoilo o alquinoilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con cualquiera de halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una

sulfonamida representada por  $\text{SO}_2\text{NRR}'$ , ciano, un azido,  $-\text{COR}_{11}$ ,  $\text{OCOR}_{11}$  u  $\text{OCONR}_{11}\text{R}_{12}$ , una unidad de polietilenglicol  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ , donde n es un entero del 1 al 2000; opcionalmente, L en sí es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente o sus solvatos, sales, hidratos o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, sus isómeros ópticos, racematos, diastereómeros y enantiómeros o las estructuras cristalinas polimórficas de estos compuestos.

En otra realización preferida, el compuesto de la fórmula (IV), (V) o (VI) está representado por los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimórfica de los mismos;



10

donde:

la línea doble  $\text{=}$  entre N y C representa un enlace simple o un doble enlace, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H y cuando sea un enlace simple, X sea H o un grupo protector de amina que convierta el compuesto en un profármaco; Y se selecciona de entre OH, un éter representado por  $-\text{OR}$ ,  $\text{NR}'\text{R}''$ , un sulfito  $-\text{SO}_3$  o un bisulfito  $-\text{OSO}_3$ , donde R, R' y R'' se seleccionan de entre alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono;

uno de  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_2'$  y  $\text{R}_3'$  es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente y los otros son H,  $\text{NRCOR}'$  o  $\text{NO}_2$ ;

$\text{R}_6$  es  $\text{OR}$ , donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente;

Z es  $\text{CH}_2$  o  $\text{NR}$ , donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente;

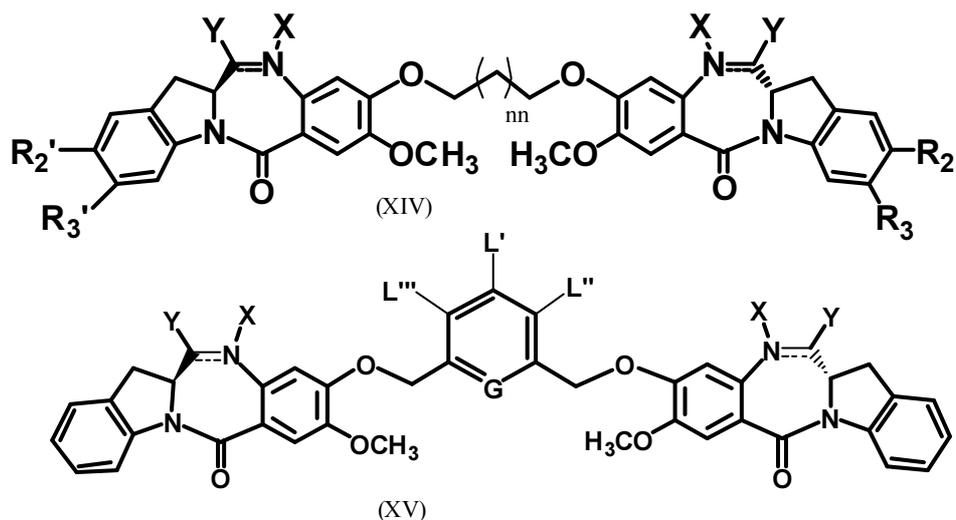
A es O o  $\text{NR}_{15}$ ;

L es  $(\text{CH}_2)_n$ , donde nn es 0 o un entero entre el 1 y el 5 o un alquilo o alquenilo sustituido o no sustituido con entre 2 y 4 átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre halógeno,  $\text{OR}_7$ ,  $\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NRCOR}'$ ,  $\text{SR}_{10}$ , un sulfóxido representado por  $\text{SOR}'$ , una sulfona representada por  $-\text{SO}_2\text{R}'$ , un sulfito  $-\text{SO}_3$ , un bisulfito  $-\text{OSO}_3$ , una sulfonamida representada por  $\text{SO}_2\text{NRR}'$ , un ciano, un azido,  $-\text{COR}_{11}$ ,  $\text{OCOR}_{11}$  u  $\text{OCONR}_{11}\text{R}_{12}$ , donde  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$  y  $\text{R}_{15}$  tienen la misma definición que se indicó anteriormente, opcionalmente, L en sí es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente;

uno de  $\text{L}'$ ,  $\text{L}''$  o  $\text{L}'''$  es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular, mientras que los otros son H; preferentemente  $\text{L}'$  es el grupo de enlace y

G es CH o N.

En otra realización preferida más, el compuesto de la fórmula (IV), (V) o (VI) está representado por los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimórfica de los mismos:



donde:

la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un doble enlace o un enlace simple, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H y cuando sea un enlace simple, X sea H o un grupo protector de amina que convierta el compuesto en un profármaco;

5 Y se selecciona de entre OH, un éter representado por -OR, un sulfito -SO<sub>3</sub> o un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, donde R se selecciona de entre alquilo, alqueno o alquínilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono;

nn es 0 o un entero del 1 al 5;

uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>' y R<sub>3</sub>' es un grupo de enlace y los otros son H, NRCOR' o NO<sub>2</sub>;

10 uno de L', L'' o L''' es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular, siempre que cuando uno de L', L'' o L''' sea un grupo de unión, los otros sean H (por ejemplo, si L' es un conector, entonces L'' y L''' son H).

G es CH o N.

- 15 Para enlazar los compuestos citotóxicos de la presente invención (por ejemplo, indolinobenzodiazepina u oxazolidinobenzodiazepina), derivados de los mismos o dímeros de los mismos al agente de unión celular, el compuesto citotóxico comprende un resto de enlace. Mientras que un conector que conecta dos restos es bifuncional, un extremo del resto de enlace se puede hacer reaccionar en primer lugar con el compuesto citotóxico para proporcionar el compuesto con un grupo de enlace monofuncional, que después se puede hacer reaccionar con un agente de unión celular. De manera alternativa, un extremo del resto de enlace se puede hacer reaccionar en primer lugar con un agente de unión celular para proporcionar el agente de unión celular con un grupo de enlace monofuncional, que después se puede hacer reaccionar con un compuesto citotóxico. El resto de enlace contiene un enlace químico que permite la liberación del resto citotóxico en un punto particular. Los enlaces químicos adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen enlaces disulfuro, enlaces tioéter, enlaces lábiles ácidos, enlaces
- 20 fotolábiles, enlaces lábiles de peptidasa y enlaces lábiles de estearasa (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses 5,208,020; 5,475,092; 6,441,163; 6,716,821; 6,913,748; 7,276,497; 7,276,499; 7,368,565; 7,388,026 y 7,414,073). Se prefieren los enlaces disulfuro, enlaces tioéter y lábiles de peptidasa. Otros conectores que se pueden usar en la presente invención incluyen conectores no escindibles, como los descritos con detalle en la publicación estadounidense número 20050169933 o los conectores cargados o conectores hidrofílicos descritos
- 25 en las solicitudes de patente provisionales 61/049,291, presentada el 30 de abril de 2008, 61/147,966, presentada el 28 de enero de 2009 y 61/049,289, presentada el 30 de abril de 2008, cada una de las cuales se incorpora de forma expresa en la presente memoria descriptiva a modo de referencia.

Los compuestos de las fórmulas (1), (II) y (III) (es decir, monómeros) se pueden enlazar a través de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> o

35 R<sub>5</sub>. De estos, los grupos enlazables preferidos son R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> y el grupo enlazable más preferido es R<sub>5</sub>. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> para los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen, a modo no taxativo:

-OH,

- 40 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 45 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(indolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
5 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A<sup>''</sup><sub>m</sub><sup>''</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-SH,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
10 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
15 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A<sup>''</sup><sub>m</sub><sup>''</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NH<sub>2</sub>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
20 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
25 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A<sup>''</sup><sub>m</sub><sup>''</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
30 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
35 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub><sup>+</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
40 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A<sup>''</sup><sub>m</sub><sup>''</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,  
-(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>A<sup>''</sup><sub>m</sub><sup>''</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub><sup>+</sup>Y<sup>''</sup>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X<sup>''</sup>,

45

donde:

m, n, p, q, m', n', p', q' y q'' son enteros del 1 al 10 y pueden ser 0;

t, m'', n'' y p'' son 0 o 1;

X'' se selecciona de entre OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>, donde R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub> son H o alquilo, alqueno o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 20 átomos de carbono y/o una unidad de polietilenglicol -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, opcionalmente R<sub>37</sub> es un grupo protector de tiol o

cuando t = 1, COX'' forma un éster reactivo seleccionado de entre ésteres de N-hidrosuccinimida, ésteres de N-hidroxiftalamida, ésteres de N-hidroxi sulfo-succinimida, ésteres de para-nitrofenilo, ésteres de dinitrofenilo, ésteres de pentafluorofenilo y sus derivados, donde dichos derivados facilitan la formación de amidas;

55 Y'' está ausente o se selecciona de entre O, S, S-S o NR<sub>32</sub>, donde R<sub>32</sub> tiene la misma definición que se indicó anteriormente para R ocuando Y'' no es S-S y t = 0, X'' se selecciona de entre un grupo maleimido, un grupo haloacetilo o SR<sub>37</sub>, donde R<sub>37</sub> tiene la misma definición que se indicó anteriormente;

A'' es un aminoácido seleccionado de entre glicina, alanina, leucina, valina, lisina, citrulina y glutamato o un

polipéptido con entre 2 y 20 unidades de aminoácidos;

R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> son iguales o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 5 átomos de carbono;

R<sub>28</sub> es H o alquilo;

5 R<sub>29</sub> y R<sub>30</sub> son iguales o diferentes y son H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

opcionalmente, uno de R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub> es un grupo funcional cargado negativa o positivamente y el otro es H o alquilo, alqueno o alquino con 1 a 4 átomos de carbono.

10 Los compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (XII) y (XIII) (es decir, dímeros) se pueden enlazar a través de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1'</sub>, R<sub>2'</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>4'</sub>, L', L'' y L'''. De estos, los grupos enlazables preferidos son R<sub>2'</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>4'</sub>, L', L'' y L''' y los grupos enlazables más preferidos son R<sub>2'</sub>, R<sub>3'</sub> y L'. Los ejemplos de grupos de enlace para compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (XII) y (XIII) incluyen, a modo no taxativo:

- 15 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 20 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sup>m</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 25 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sup>m</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 30 -NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sup>m</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 35 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sup>m</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 40 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>A''<sup>m</sup>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y'' (CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',

donde:

45 m, n, p, q, m', n', y t' son enteros del 1 al 10 y son opcionalmente 0;

t, m'', n'' y p'' son 0 o 1;

X'' se selecciona de entre OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>, donde R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub> son H o alquilo, alqueno o alquino lineales, ramificados o cíclico con entre 1 y 20 átomos de carbono y/o una unidad de polietilenglicol -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, opcionalmente R<sub>37</sub> es un grupo protector de tiol

50 cuando t = 1, COX'' forma un éster reactivo seleccionado de entre ésteres de N-hidrosuccinimida, ésteres de N-hidroxiflamida, ésteres de N-hidroxi sulfo-succinimida, ésteres de para-nitrofenilo, ésteres de dinitrofenilo, ésteres de pentafluorofenilo y sus derivados, donde dichos derivados facilitan la formación de enlaces amida;

Y'' está ausente o se selecciona de entre O, S, S-S o NR<sub>32</sub>, donde R<sub>32</sub> tiene la misma definición que se indicó anteriormente para R o

55 cuando Y'' no es S-S y t = 0, X'' se selecciona de entre un grupo maleimido, un grupo haloacetilo o SR<sub>37</sub>, donde R<sub>37</sub> tiene la misma definición que se indicó anteriormente;

A'' es un aminoácido seleccionado de entre glicina, alanina, leucina, valina, lisina, citrulina y glutamato o un polipéptido con entre 2 y 20 unidades de aminoácidos;

R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> son iguales o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 5

átomos de carbono;

R<sub>29</sub> y R<sub>30</sub> son iguales o diferentes y son H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

R<sub>33</sub> es H o alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 12 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol  $-(OCH_2CH_2)_n$  o R<sub>33</sub> es  $-COR_{34}$ ,  $-CSR_{34}$ ,  $-SOR_{34}$ , o  $-SO_2R_{34}$ , donde R<sub>34</sub> es H o alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 20 átomos de carbono o una unidad de polietilenglicol  $-(OCH_2CH_2)_n$

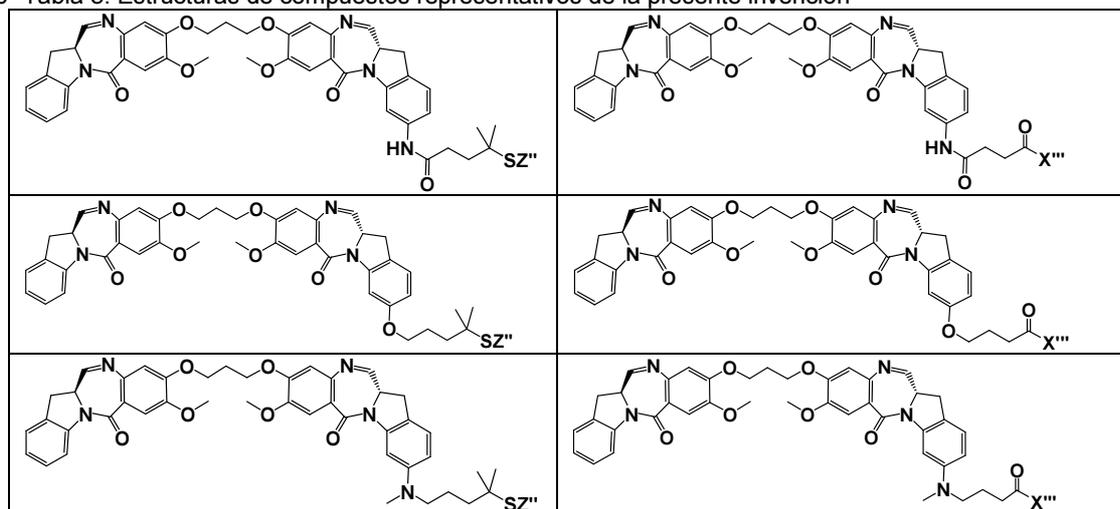
y

uno de R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub> es opcionalmente un grupo funcional cargado negativa o positivamente y el otro es H o alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 a 4 átomos de carbono.

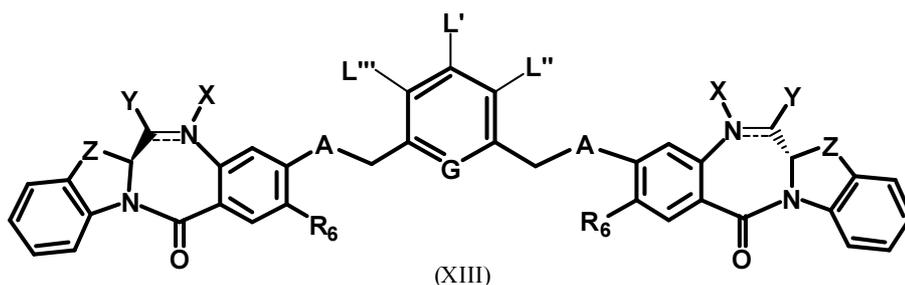
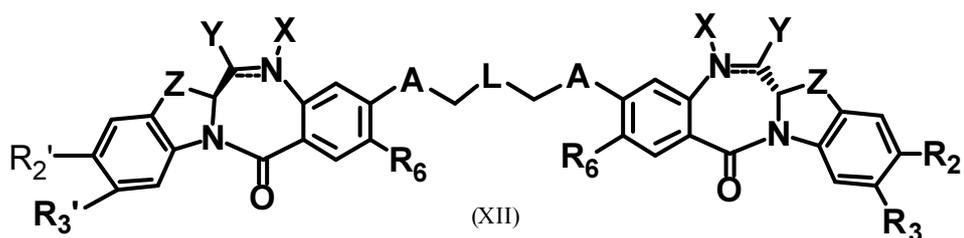
- 10 Adicionalmente, mientras que la síntesis de compuestos citotóxicos (por ejemplo, indolinobenzodiazepina u oxazolidinobenzodiazepina), los derivados de los mismos o los dímeros de los mismos que tienen un resto de enlace se describe a continuación en términos de un enlace amida, tioéter o disulfuro con restos de enlace en las posiciones L' (en el compuesto de la fórmula XIII) o R<sub>3</sub> (en el compuesto de la fórmula XII), un experto en la materia entenderá que también se pueden usar con la presente invención restos de enlace en otras posiciones y con otros enlaces químicos, como se describió anteriormente.

Las estructuras de los compuestos representativos, los conjugados representativos y los compuestos reivindicados en los ejemplos de la presente invención se muestran en las Tablas 3 a 9:

20 Tabla 3. Estructuras de compuestos representativos de la presente invención

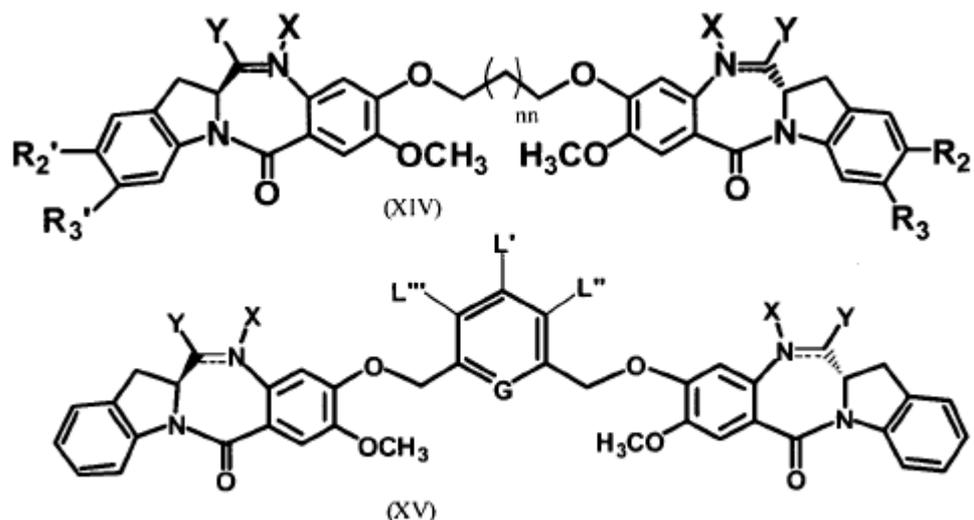


En otra realización preferida, el compuesto de la fórmula (IV), (V) o (VI) está representado por los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII):



- donde la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un doble enlace, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H y cuando sea un enlace simple, X sea H o un grupo protector de amina que convierta el compuesto en un profármaco; Y se selecciona de entre OH, un éter representado por -OR, NR'R'', un sulfito -SO<sub>3</sub> o un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, donde R, R' y R'' se seleccionan de entre alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono;
- 5 uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>' y R<sub>3</sub>' es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente y los otros son H, NRCOR' o NO<sub>2</sub>;
- R<sub>6</sub> es OR, donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente;
- 10 Z es CH<sub>2</sub> o NR, donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente;
- A es O o NR<sub>15</sub>;
- L es (CH<sub>2</sub>)<sub>nn</sub>, donde nn es 0 o un entero entre el 1 y el 5 o un alquilo o alqueno sustituido o no sustituido con entre 2 y 4 átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> u OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>15</sub> tienen la misma definición que se indicó anteriormente, opcionalmente, L en sí es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente;
- 15 uno de L', L'' o L''' es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular, mientras que los otros son H; preferentemente L' es el grupo de enlace y
- 20 G es CH o N.

En otra realización preferida más, el compuesto de la fórmula (IV), (V) o (VI) está representado por los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimórfica de los mismos:



donde la línea doble  $=$  entre N y C representa un doble enlace o un enlace simple, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H y cuando sea un enlace simple, X sea H o un grupo protector de amina que convierta el compuesto en un profármaco;

Y se selecciona de entre OH, un éter representado por -OR, un sulfito -SO<sub>3</sub> o un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, donde R se selecciona de entre alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 10 átomos de carbono;

10  $nn$  es 0 o un entero del 1 al 5;

uno de  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_2'$  y  $R_3'$  es un grupo de enlace y los otros son H, NRCOR' o NO<sub>2</sub>;

uno de  $L'$ ,  $L''$  o  $L'''$  es un grupo de enlace que permite el enlace con un agente de unión celular, siempre que cuando uno de  $L'$ ,  $L''$  o  $L'''$  sea un grupo de unión, los otros sean H (por ejemplo, si  $L'$  es un conector, entonces  $L''$  y  $L'''$  son H).

15 G es CH o N.

Para enlazar los compuestos citotóxicos de la presente invención (por ejemplo, indolinobenzodiazepina u oxazolidinobenzodiazepina), derivados de los mismos o dímeros de los mismos al agente de unión celular, el compuesto citotóxico comprende un resto de enlace. Mientras que un conector que conecta dos restos es

20 bifuncional, un extremo del resto de enlace se puede hacer reaccionar en primer lugar con el compuesto citotóxico para proporcionar el compuesto con un grupo de enlace monofuncional, que después se puede hacer reaccionar con un agente de unión celular. De manera alternativa, un extremo del resto de enlace se puede hacer reaccionar en primer lugar con un agente de unión celular para proporcionar el agente de unión celular con un grupo de enlace monofuncional, que después se puede hacer reaccionar con un compuesto citotóxico. El resto de enlace contiene un

25 enlace químico que permite la liberación del resto citotóxico en un punto particular. Los enlaces químicos adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen enlaces disulfuro, enlaces tioéter, enlaces lábiles ácidos, enlaces fotolábiles, enlaces lábiles de peptidasa y enlaces lábiles de estearasa (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses 5,208,020; 5,475,092; 6,441,163; 6,716,821; 6,913,748; 7,276,497; 7,276,499; 7,368,565; 7,388,026 y 7,414,073). Se prefieren los enlaces disulfuro, enlaces tioéter y lábiles de peptidasa. Otros conectores

30 que se pueden usar en la presente invención incluyen conectores no escindibles, como los descritos con detalle en la publicación estadounidense número 20050169933 o los conectores cargados o conectores hidrofílicos descritos en las solicitudes de patente provisionales 61/049,291, presentada el 30 de abril de 2008, 61/147,966, presentada el 28 de enero de 2009 y 61/049,289, presentada el 30 de abril de 2008, cada una de las cuales se incorpora de forma expresa en la presente memoria descriptiva a modo de referencia.

35

Los compuestos de las fórmulas (1), (II) y (III) (es decir, monómeros) se pueden enlazar a través de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  o  $R_5$ . De estos, los grupos enlazables preferidos son  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  y el grupo enlazable más preferido es  $R_5$ . Los ejemplos de sustituyentes adecuados en  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  para los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) incluyen, a modo no taxativo:

- OH,  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 5 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 10 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -SH,  
 15 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 20 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 25 -S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NH<sub>2</sub>,  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 30 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 35 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 40 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperacino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 45 (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 50 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(alquinilo)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',  
 -(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)tX'',

donde:

55 m, n, p, q, m', n', p', q' y q'' son enteros del 1 al 10 y pueden ser 0;

t, m'', n'' y p'' son 0 o 1;

X'' se selecciona de entre OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>, donde R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub> son H o alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 20 átomos de carbono y/o una unidad de polietilenglicol -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, opcionalmente R<sub>37</sub> es un grupo protector de tiol o

cuando  $t = 1$ ,  $\text{COX}''$  forma un éster reactivo seleccionado de entre ésteres de N-hidrosuccinimida, ésteres de N-hidroxifitalamida, ésteres de N-hidroxi sulfo-succinimida, ésteres de para-nitrofenilo, ésteres de dinitrofenilo, ésteres de pentafluorofenilo y sus derivados, donde dichos derivados facilitan la formación de amidas;

$Y''$  está ausente o se selecciona de entre O, S, S-S o  $\text{NR}_{32}$ , donde  $R_{32}$  tiene la misma definición que se indicó anteriormente para R o

cuando  $Y''$  no es S-S y  $t = 0$ ,  $X''$  se selecciona de entre un grupo maleimido, un grupo haloacetilo o  $\text{SR}_{37}$ , donde  $R_{37}$  tiene la misma definición que se indicó anteriormente;

$A''$  es un aminoácido seleccionado de entre glicina, alanina, leucina, valina, lisina, citrulina y glutamato o un polipéptido con entre 2 y 20 unidades de aminoácidos;

10  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{26}$  y  $R_{27}$  son iguales o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 5 átomos de carbono;

$R_{28}$  es H o alquilo;

$R_{29}$  y  $R_{30}$  son iguales o diferentes y son H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

15 opcionalmente, uno de  $R_{40}$  y  $R_{41}$  es un grupo funcional cargado negativa o positivamente y el otro es H o alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (XII) y (XIII) (es decir, dímeros) se pueden enlazar a través de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$ ,  $R_4'$ ,  $L'$ ,  $L''$  y  $L'''$ . De estos, los grupos enlazables preferidos son  $R_2'$ ,  $R_3'$ ,  $R_4'$ ,  $L'$ ,  $L''$  y  $L'''$  y

20 los grupos enlazables más preferidos son  $R_2'$ ,  $R_3'$  y  $L'$ . Los ejemplos de grupos de enlace para compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (XII) y (XIII) incluyen, a modo no taxativo:

$-\text{O}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{O}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{26}=\text{CR}_{27})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

25  $-\text{O}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{alquinilo})_n(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{O}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{piperacino})_t(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{O}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{pirrolo})_t(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{O}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m A''^m (\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{S}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

30  $-\text{S}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{26}=\text{CR}_{27})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{S}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{alquinilo})_n(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{S}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{piperacino})_t(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{S}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{pirrolo})_t(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{S}(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m A''^m (\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

35  $-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})_p (\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})_p (\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{26}=\text{CR}_{27})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})_p (\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{alquinilo})_n(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})_p (\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{piperacino})_t(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})_p (\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{pirrolo})_t(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

40  $-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})_p (\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m A''^m (\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{26}=\text{CR}_{27})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{alquinilo})_n(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{piperacino})_t(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

45  $-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m A''^m (\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{29}=\text{NR}_{30})_n(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{29}=\text{NR}_{30})_n(\text{CR}_{26}=\text{CR}_{27})_m(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{29}=\text{NR}_{30})_n(\text{alquinilo})_n(\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

$-(\text{CR}_{20}\text{R}_{21})_m(\text{CR}_{29}=\text{NR}_{30})_n A''^m (\text{CR}_{22}\text{R}_{23})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p(\text{CR}_{40}\text{R}_{41})_p Y'' (\text{CR}_{24}\text{R}_{25})_q(\text{CO})_t X''$ ,

50

donde:

$m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $m'$ ,  $n'$ , y  $t'$  son enteros del 1 al 10 y son opcionalmente 0;

$t$ ,  $m''$ ,  $n''$  y  $p''$  son 0 o 1;

55  $X''$  se selecciona de entre  $\text{OR}_{36}$ ,  $\text{SR}_{37}$ ,  $\text{NR}_{38}$ ,  $\text{R}_{39}$ , donde  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $R_{38}$ ,  $R_{39}$  son H o alquilo, alquenilo o alquinilo lineales, ramificados o cíclico con entre 1 y 20 átomos de carbono y/o una unidad de polietilenglicol  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ , opcionalmente  $R_{37}$  es un grupo protector de tiol

cuando  $t = 1$ ,  $\text{COX}''$  forma un éster reactivo seleccionado de entre ésteres de N-hidrosuccinimida, ésteres de N-hidroxifitalamida, ésteres de N-hidroxi sulfo-succinimida, ésteres de para-nitrofenilo, ésteres de dinitrofenilo, ésteres

de pentafluorofenilo y sus derivados, donde dichos derivados facilitan la formación de enlaces amida; Y'' está ausente o se selecciona de entre O, S, S-S o NR<sub>32</sub>, donde R<sub>32</sub> tiene la misma definición que se indicó anteriormente para R o

cuando Y'' no es S-S y t = 0, X'' se selecciona de entre un grupo maleimido, un grupo haloacetilo o SR<sub>37</sub>, donde R<sub>37</sub> tiene la misma definición que se indicó anteriormente;

5 A'' es un aminoácido seleccionado de entre glicina, alanina, leucina, valina, lisina, citrulina y glutamato o un polipéptido con entre 2 y 20 unidades de aminoácidos;

R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> son iguales o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 5 átomos de carbono;

10 R<sub>29</sub> y R<sub>30</sub> son iguales o diferentes y son H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

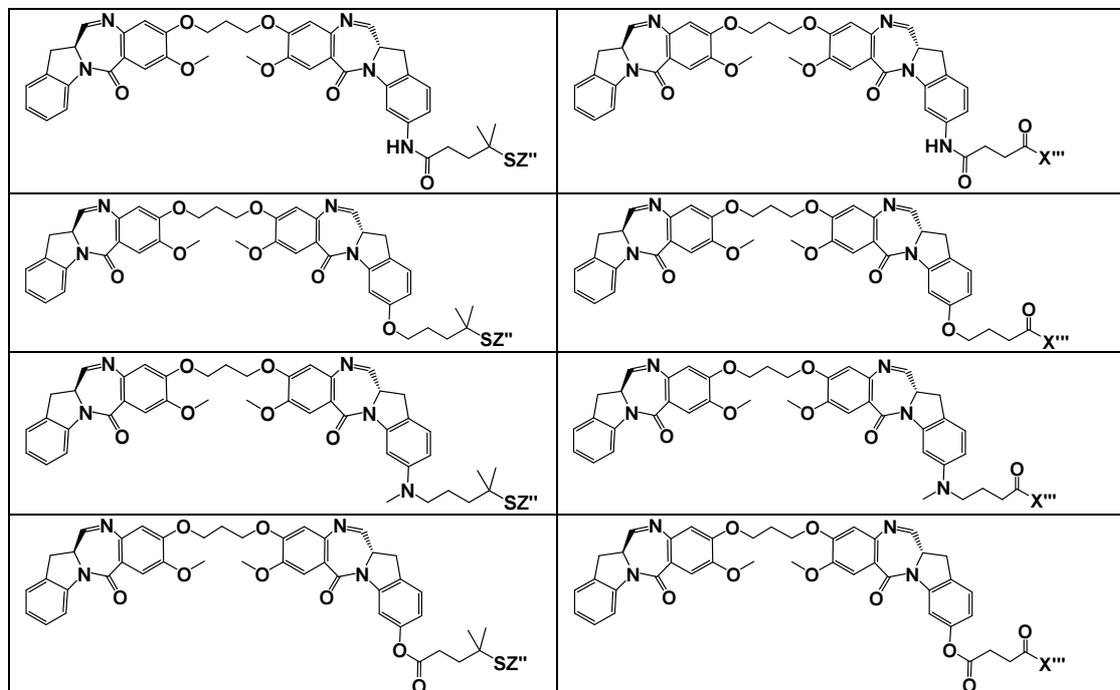
R<sub>33</sub> es H o alquilo, alquenoilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 12 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o R<sub>33</sub> es -COR<sub>34</sub>, -CSR<sub>34</sub>, -SOR<sub>34</sub>, o -SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>, donde R<sub>34</sub> es H o alquilo, alquenoilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico con entre 1 y 20 átomos de carbono o una unidad de polietilenglicol -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y

15 uno de R<sub>40</sub> y R<sub>41</sub> es opcionalmente un grupo funcional cargado negativa o positivamente y el otro es H o alquilo, alquenoilo o alquinilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Adicionalmente, mientras que la síntesis de compuestos citotóxicos (por ejemplo, indolinobenzodiazepina u oxazolidinobenzodiazepina), los derivados de los mismos o los dímeros de los mismos que tienen un resto de enlace se describe a continuación en términos de un enlace amida, tioéter o disulfuro con restos de enlace en las posiciones L' (en el compuesto de la fórmula XIII) o R<sub>3</sub> (en el compuesto de la fórmula XII), un experto en la materia entenderá que también se pueden usar con la presente invención restos de enlace en otras posiciones y con otros enlaces químicos, como se describió anteriormente.

25 Las estructuras de los compuestos representativos, los conjugados representativos y los compuestos reivindicados en los ejemplos de la presente invención se muestran en las Tablas 3 a 9:

Tabla 3. Estructuras de compuestos representativos de la presente invención



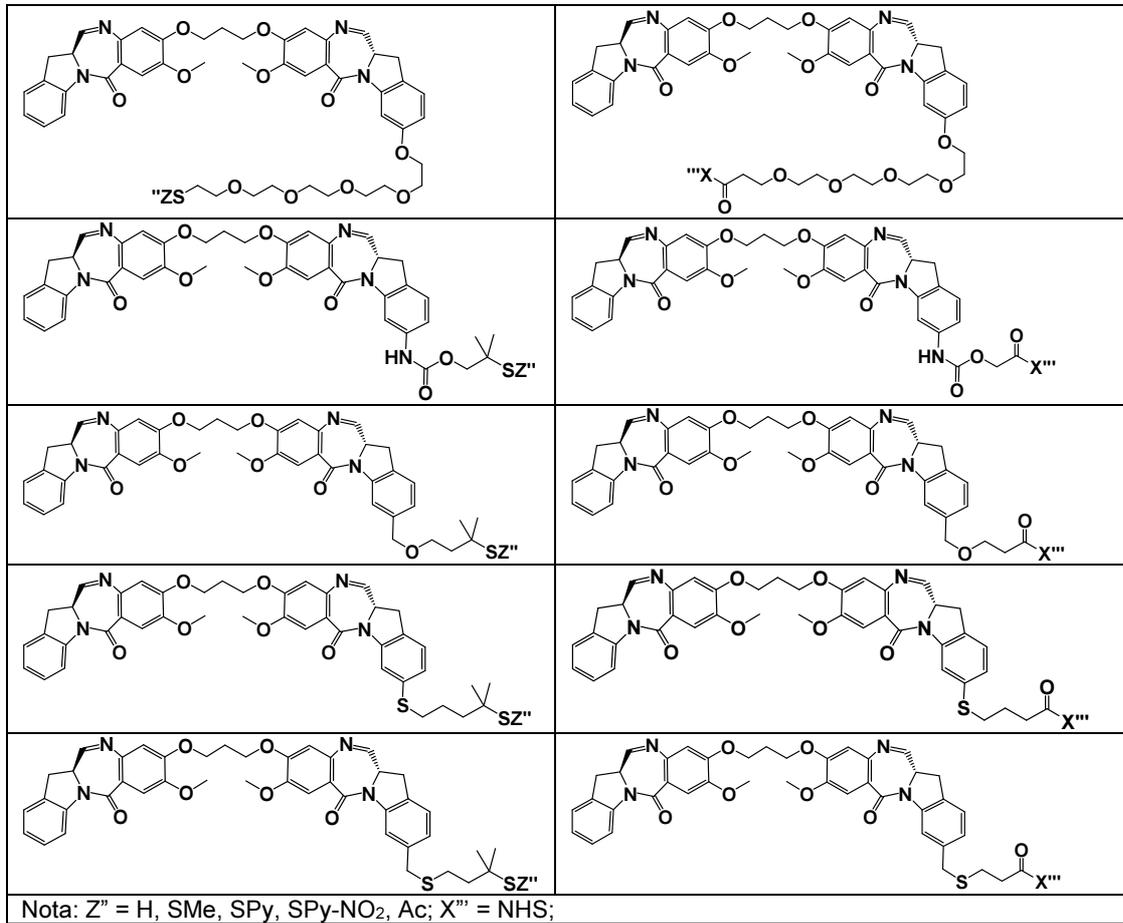
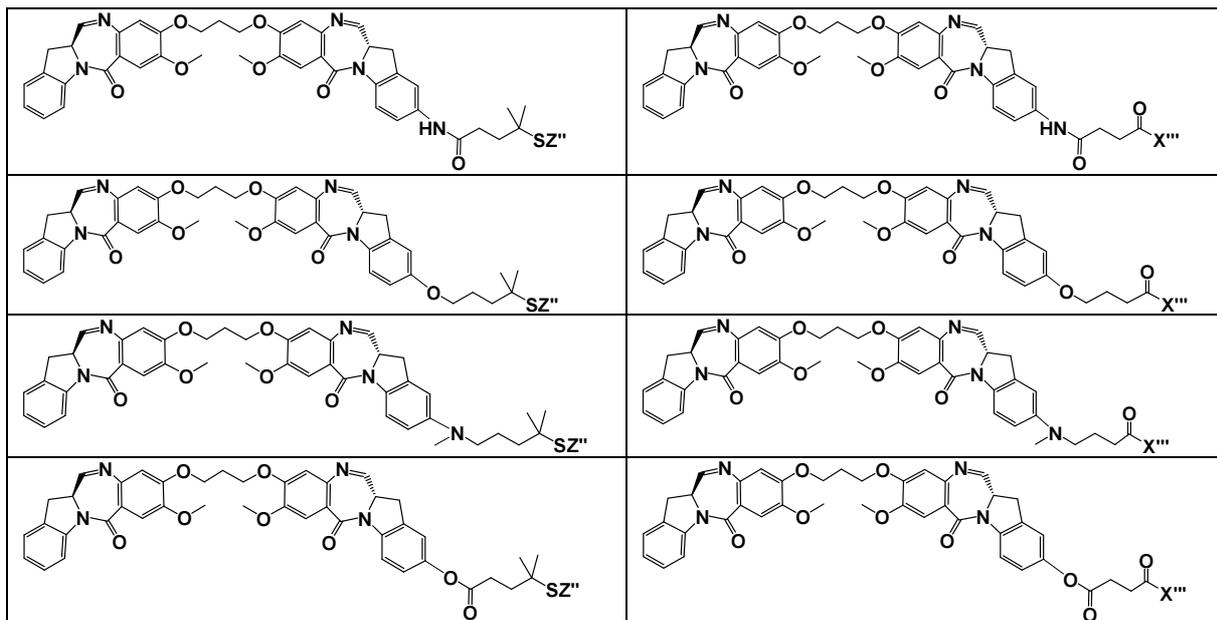


Tabla 4. Estructuras de compuestos representativos de la presente invención (continuación)



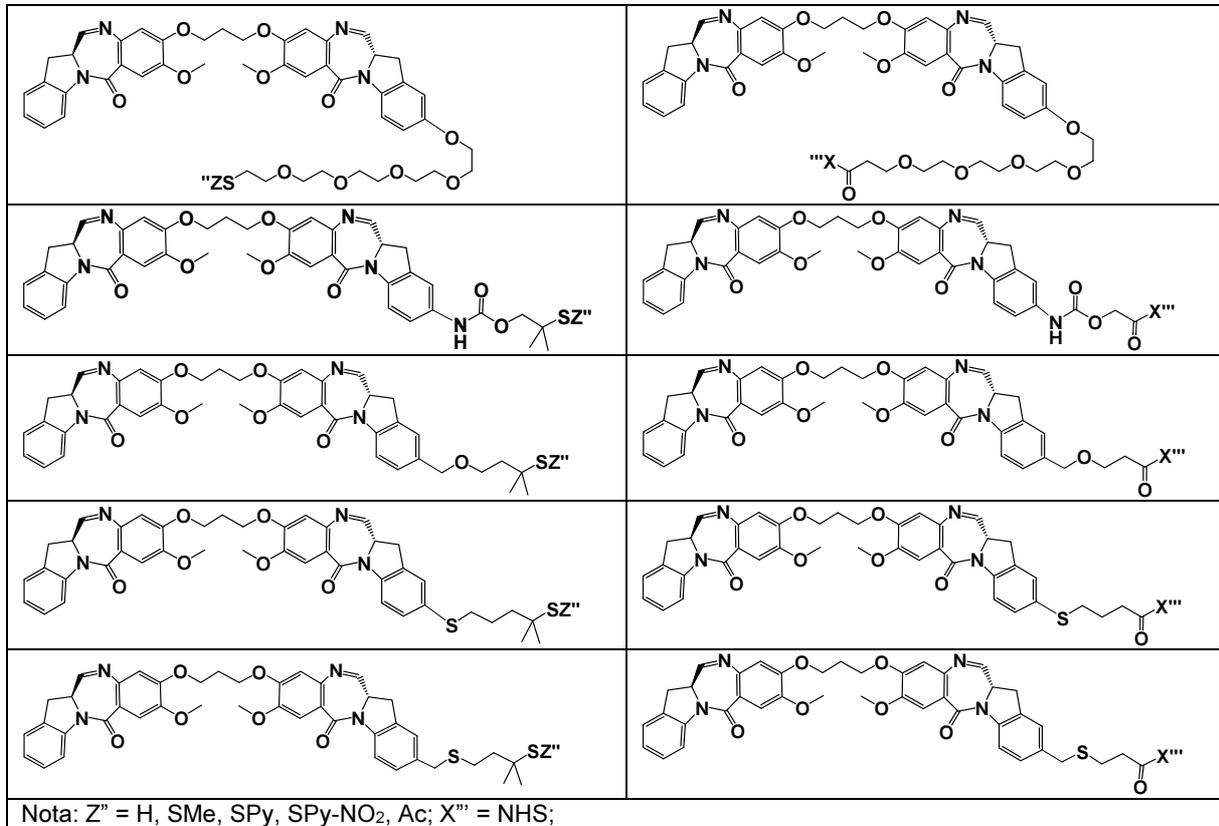
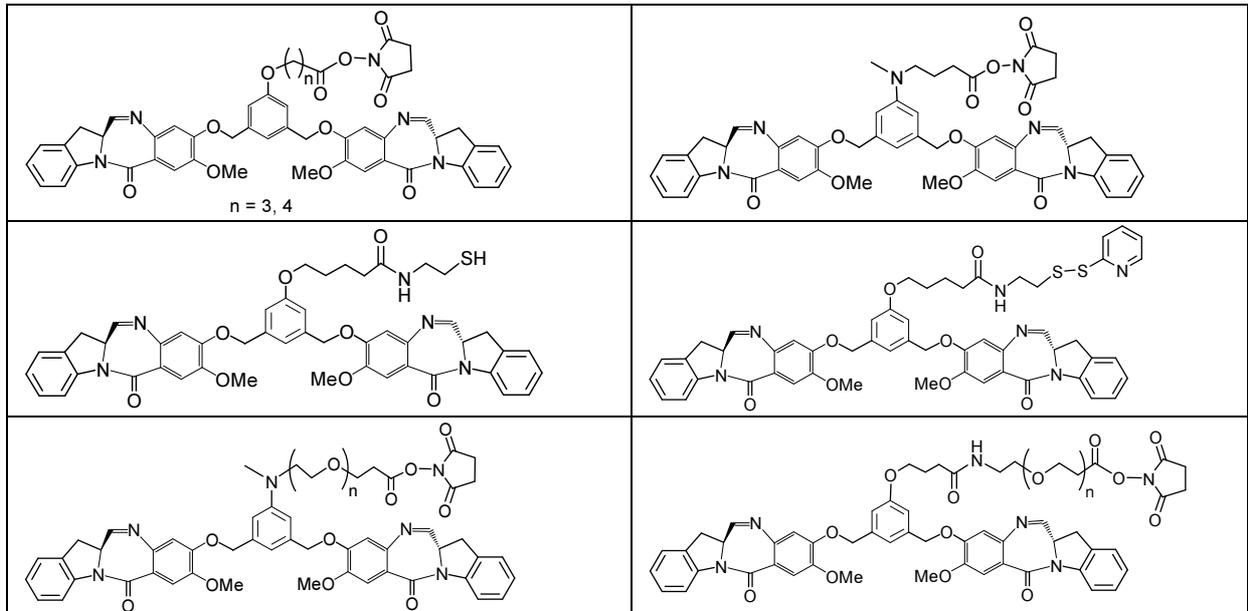


Tabla 5. Estructuras de compuestos representativos de la presente invención (continuación)



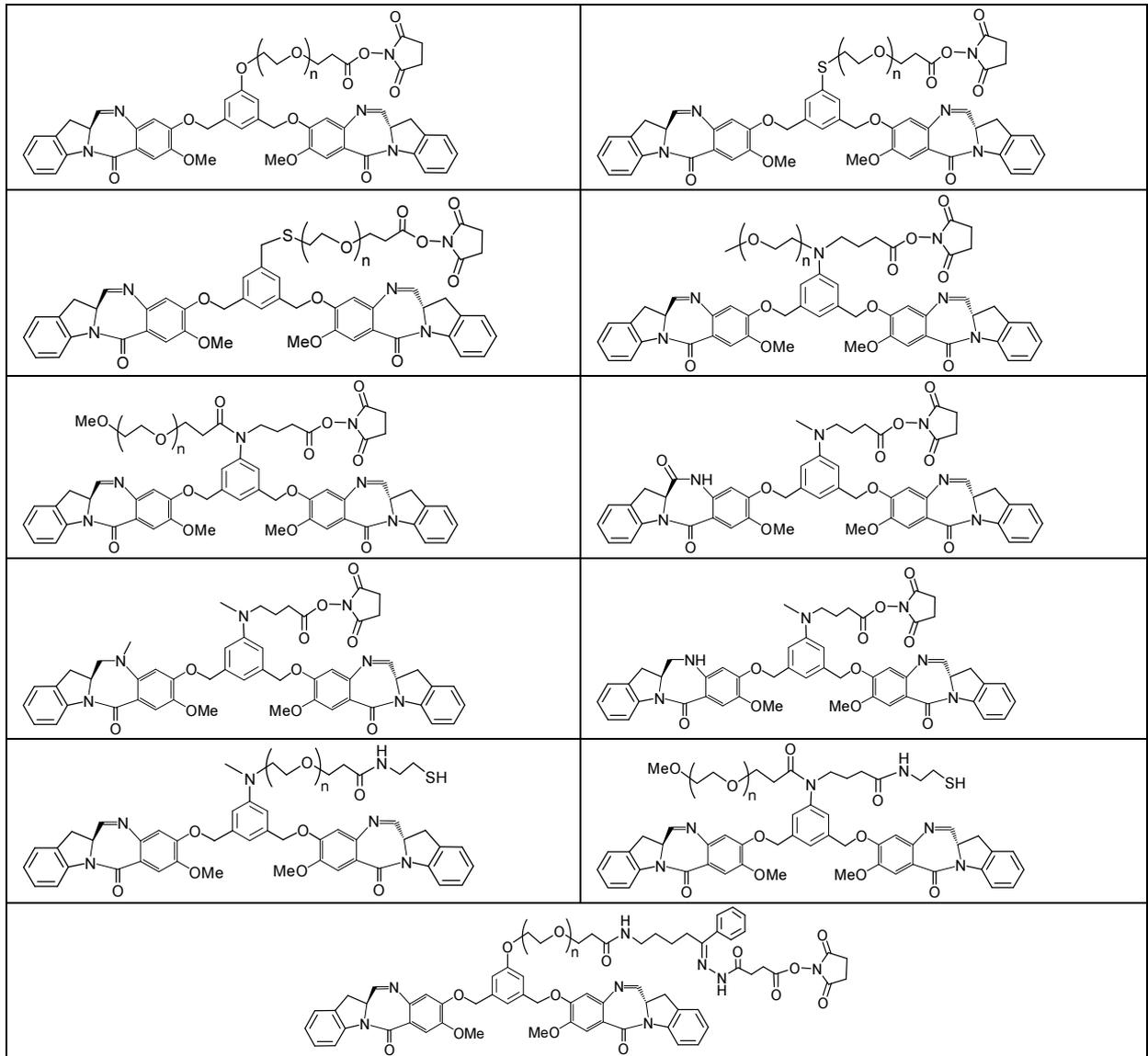
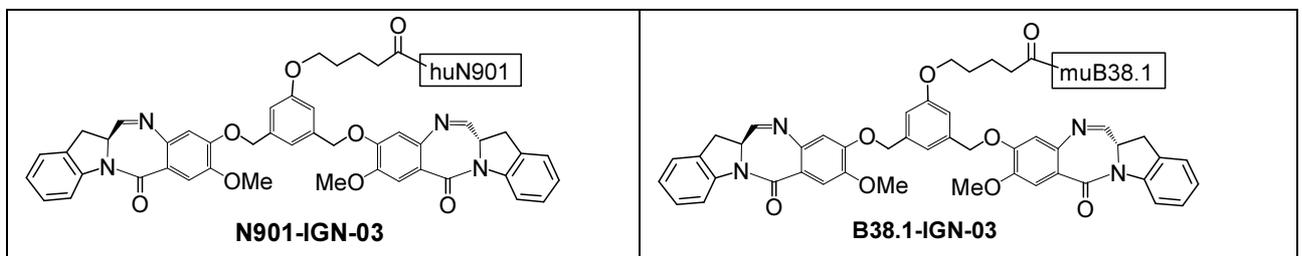


Tabla 6. Estructuras de conjugados representativos de la presente invención



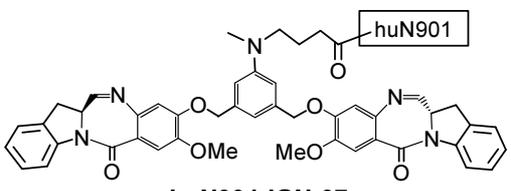
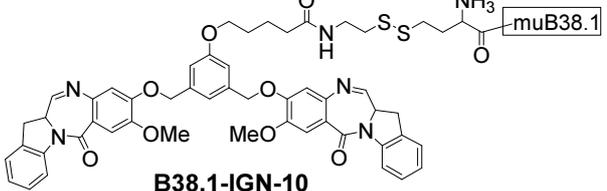
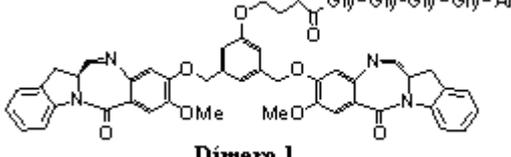
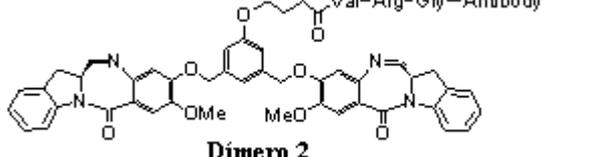
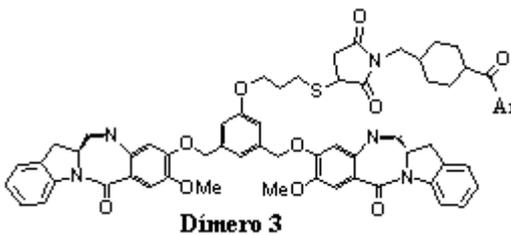
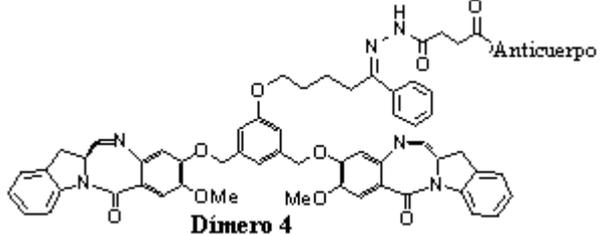
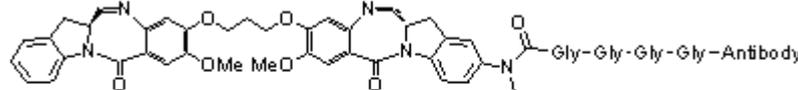
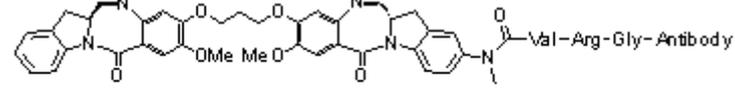
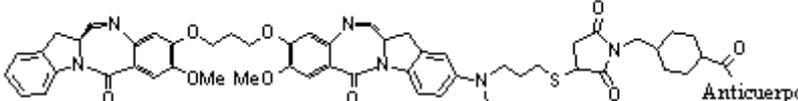
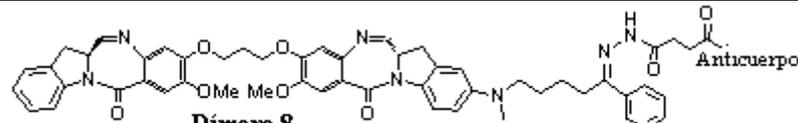
 <p style="text-align: center;"><b>huN901-IGN-07</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>B38.1-IGN-10</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 1</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 2</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 3</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 4</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 5</b></p>	
 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 6</b></p>	
 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 7</b></p>	
 <p style="text-align: center;"><b>Dímero 8</b></p>	

Tabla 7. Estructuras de compuestos de los ejemplos de la presente invención (los Ejemplos 2 y 5 y los compuestos relacionados 12-14 y 19 de la tabla no forman parte de la presente invención).

Estructura	N° de compuesto	N° de ejemplo
------------	-----------------	---------------

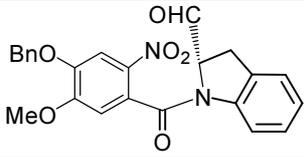
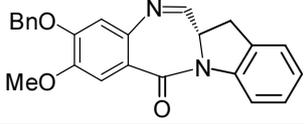
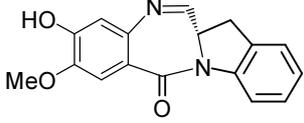
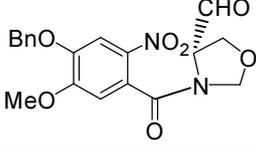
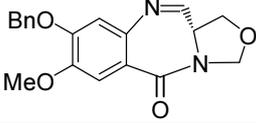
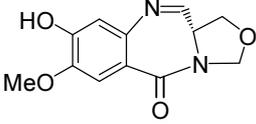
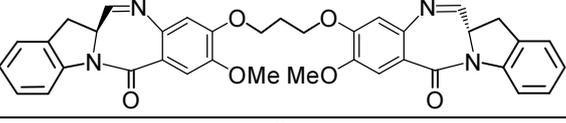
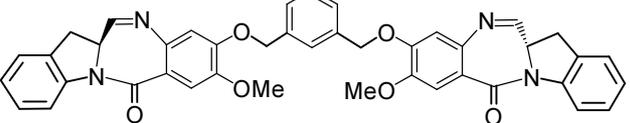
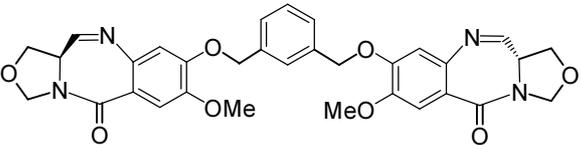
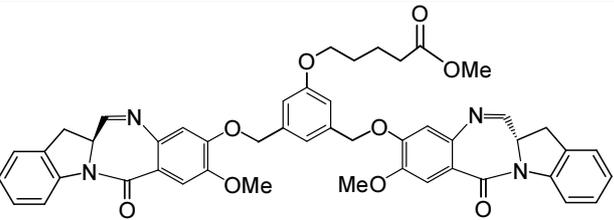
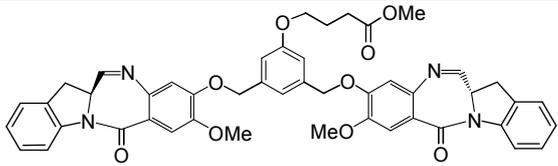
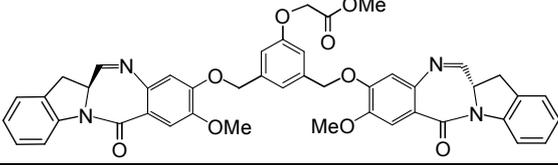
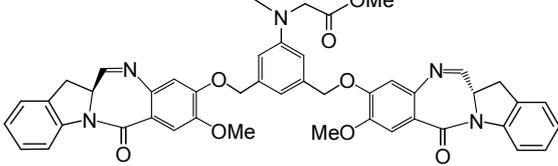
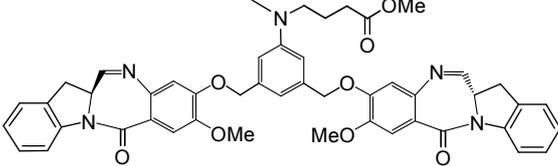
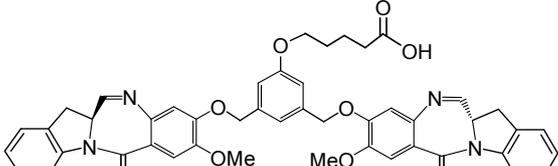
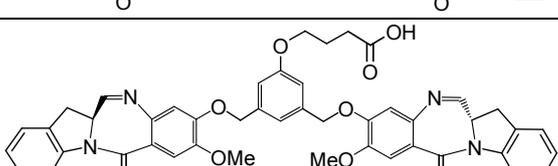
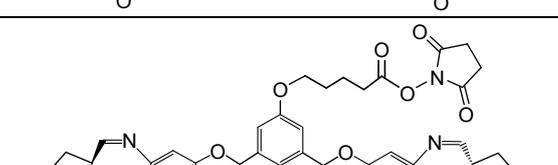
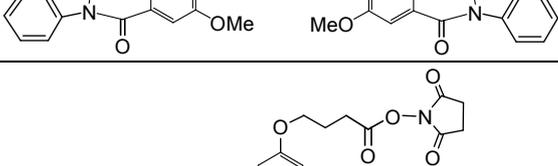
	6	1
	7	1
	8	1
	12	2
	13	2
	14	2
	15	3
	18	4
	19	5
	34	6

Tabla 8. Estructuras de compuestos de los ejemplos de la presente invención (continuación)

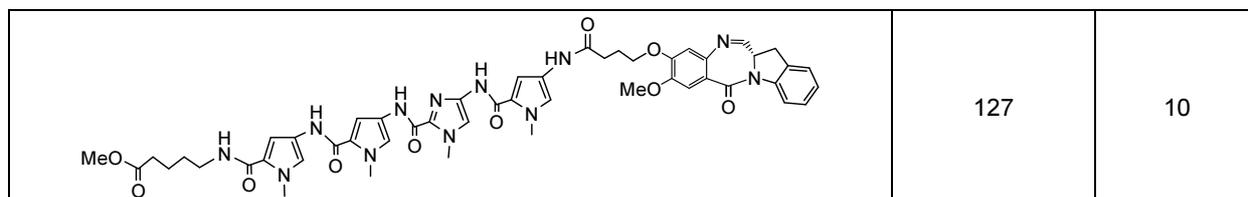
Estructura	N° de compuesto	N° de ejemplo
------------	-----------------	---------------

	35	6
	36	6
	39	6
	40	6
	41	7
	42	7
	43	7
	44	7

	45	7
--	----	---

Tabla 9. Estructuras de compuestos de los ejemplos de la presente invención (continuación)

Estructura	N° de compuesto	N° de ejemplo
	46	7
	48	8
	49	8
	51	9
	125	10
	126	10



#### Síntesis de compuestos citotóxicos

El proceso de preparación de un compuesto monómero representativo de la presente invención, ejemplificado por el compuesto de indolinobenzodiazepina **8**, se muestra en la Figura 1. Comenzando con ácido indolina-2-carboxílico **1** comercialmente disponible, se preparó su éster metílico **2** en un rendimiento cuantitativo mediante la reacción con cloruro de tionilo en metanol. El indolina-2-carboxilato de metilo **2** se acopló con el cloruro ácido **4** o directamente con ácido **3**, para proporcionar la amida **5**, que se redujo adicionalmente con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) hasta proporcionar el aldehído **6**. Mientras que se pueden usar diversos métodos para reducir el grupo funcional nitro de la fórmula **5** hasta el grupo amino correspondiente, en este ejemplo se usó ditionito de sodio para convertirlo de forma conveniente hasta el aldehído **6** hasta el compuesto de anillo cerrado **7** después del tratamiento adicional con metanol en condiciones ácidas. El grupo protector de bencilo se retiró para proporcionar el monómero **8**.

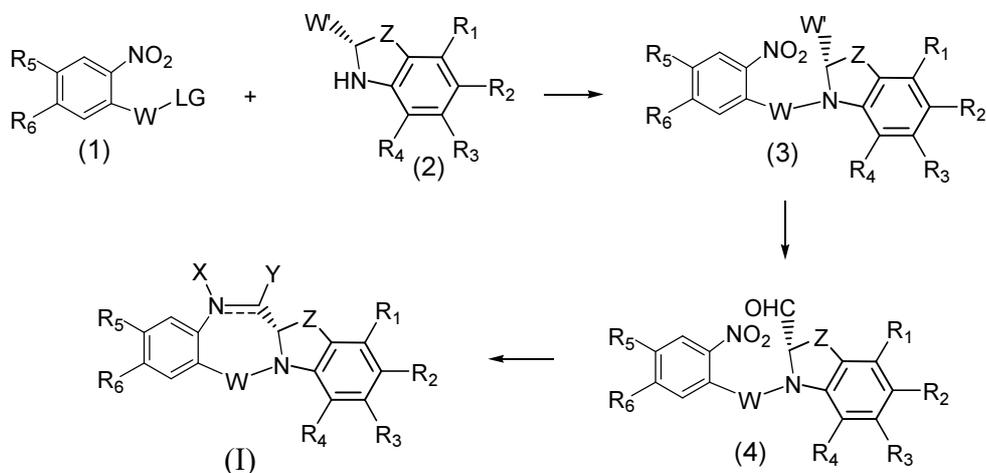
El proceso de preparación de un compuesto monómero de oxazolidinobenzodiazepina de la fórmula **14** (que no forma parte de la invención) se muestra en la Figura 2. Comenzando con el compuesto **9** comercialmente disponible, se preparó su éster metílico **10** en un rendimiento cuantitativo mediante el tratamiento con cloruro de tionilo en metanol. El compuesto **10** se desprotegió, seguido por el acoplamiento con el cloruro de acetilo **4** o directamente con ácido **3** para proporcionar la amida **11**, que se convirtió adicionalmente hasta el aldehído **12**. La reducción del grupo nitro se logró mediante el tratamiento con ditionito de sodio seguido por la conversión efectiva hasta el compuesto de anillo cerrado **13** después del tratamiento adicional con metanol en condiciones ácidas. El grupo protector de bencilo se retiró para proporcionar el monómero **14**.

El proceso de preparación de los compuestos de dímero representativos de la presente invención se muestra en las Figuras 3, 4 y 7. Los dímeros se prepararon mediante la reacción de los monómeros de la fórmula **8** o la fórmula **14** con compuestos que poseen dos grupos salientes como Br, I, triflato, mesilato o tosilato.

Los dímeros que poseen conectores que pueden reaccionar con anticuerpos se preparan mediante la conversión de los ésteres metílicos hasta los ésteres reactivos correspondientes de un grupo saliente como, a modo no taxativo, ésteres de N-hidroxisuccinimida, ésteres de N-hidroxitálumida, ésteres de N-hidroxi sulfo-succinimida, ésteres de para-nitrofenilo, ésteres de dinitrofenilo y ésteres de pentafluorofenilo. Los ejemplos representativos para la síntesis de los dímeros enlazables se muestran en la figura 8. La síntesis de dímeros que tienen un resto de tiol o disulfuro para permitir el enlace con agentes de unión celular a través de enlaces reducibles o no reducibles se muestra en las Figuras 9 y 10. El monómero modificado en el anillo B **58** sin un grupo carbonilo se logra a partir del compuesto de alcohol bencilico **52** mediante las etapas que se muestran en la Figura 11. El monómero de isoindolino **66** se puede preparar a partir de isoindol **59**, como se indica en la Figura 12. El conector también se puede unir directamente al resto de indolino. El indolino-2-carboxilato de metilo se puede convertir en el dímero enlazable **82** a través de las etapas sintéticas que se muestran en la Figura 13. La síntesis de dímeros enlazables que tienen un resto de PEG se muestra en las Figuras 14 y 15.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación del monómero de indolinobenzodiazepina (IBD) de la fórmula (**I**) (Figura 1), donde el proceso comprende las etapas de:

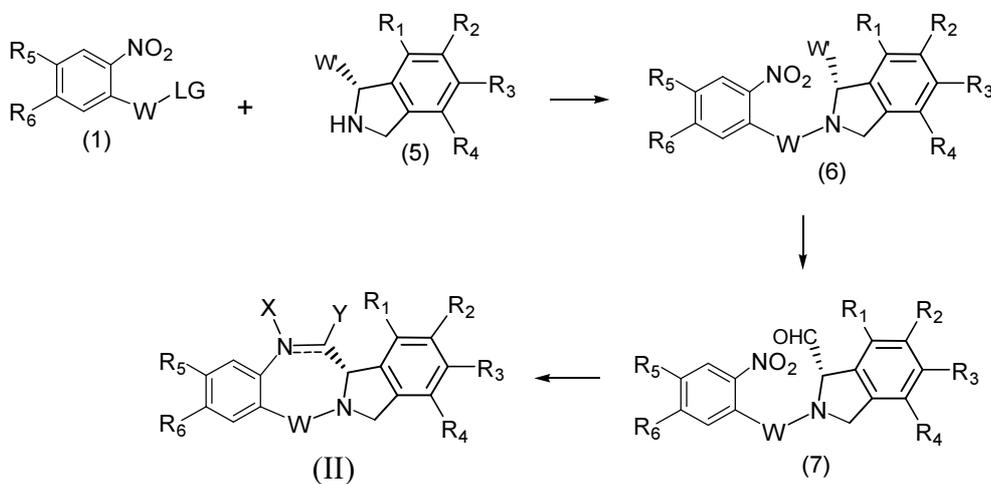
- a) acoplar el compuesto de la fórmula (1) y el compuesto de la fórmula (2) para proporcionar el compuesto de la fórmula (3);
- b) convertir el compuesto de la fórmula (3) en el aldehído de la fórmula (4) y
- c) convertir el compuesto de la fórmula (4) en el compuesto de la fórmula (**I**);



donde LG es un grupo saliente; W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW<sup>m</sup>, donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente y W<sup>m</sup> es un grupo protector; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, W, Z, X, Y y = tienen la misma definición que se describió anteriormente.

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (II) que comprende las etapas de:

- 10 a) acoplar el compuesto de la fórmula (1) y el compuesto de la fórmula (5) para proporcionar el compuesto de la fórmula (6);
- b) convertir el compuesto de la fórmula (6) en el aldehído de la fórmula (7) y
- c) convertir el compuesto de la fórmula (7) en el compuesto de la fórmula (II);



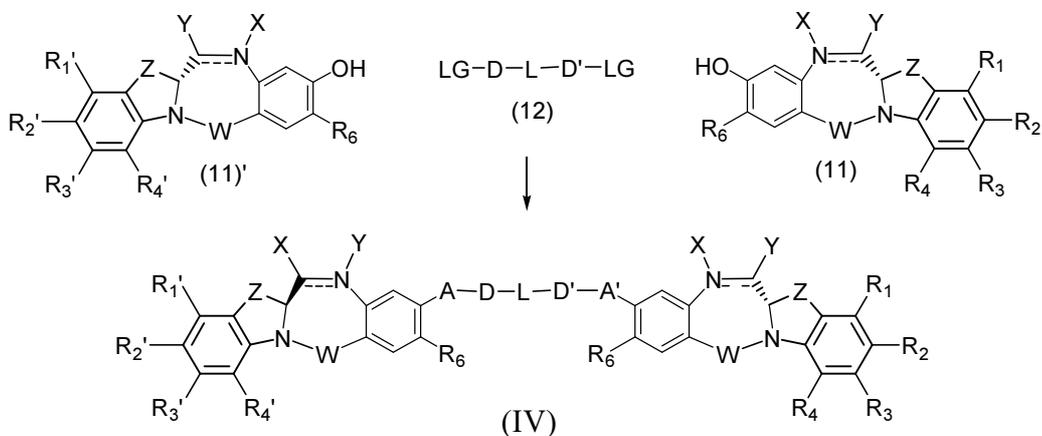
15

donde LG es un grupo saliente; W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW<sup>m</sup>, donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente y W<sup>m</sup> es un grupo protector; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, W, Z, X, Y y = tienen la misma definición que se indicó anteriormente.

20

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (otro aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (IV)) que comprende las etapas de:

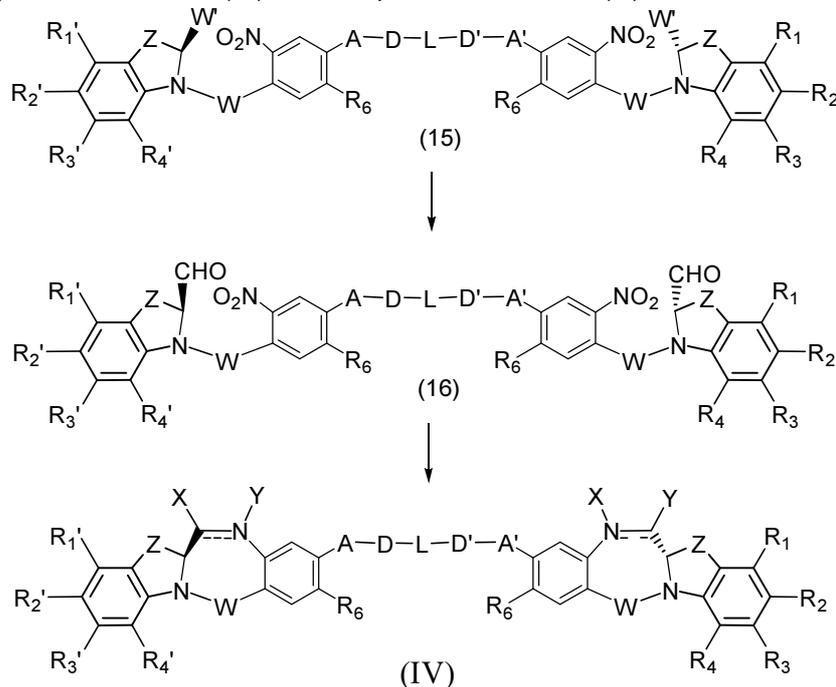
- 25 acoplar el compuesto de la fórmula (11), el compuesto de la fórmula (11)' y el compuesto de la fórmula (12) para proporcionar el compuesto de la fórmula (IV),



donde LG es un grupo saliente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub>' , R<sub>6</sub>, W, X, Y, Z, A, A', D, D', L y = tienen la misma definición que se indicó anteriormente.

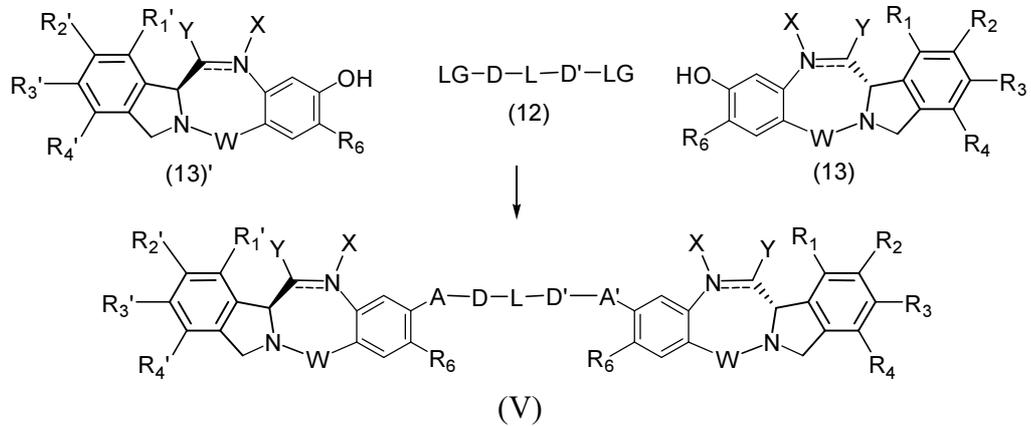
Otro aspecto de la invención proporciona un proceso alternativo para la preparación del compuesto de la fórmula (IV) de la presente invención que comprende las etapas de:

- 10 a) convertir el compuesto de la fórmula (15) en el aldehído de la fórmula (16) y  
 b) convertir el compuesto de la fórmula (16) en el compuesto de la fórmula (IV);



donde W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW'', donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente y W' es un grupo protector; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub>' , R<sub>6</sub>, W, X, Y, Z, A, A', D, D', L y = tienen la misma definición que se indicó anteriormente.

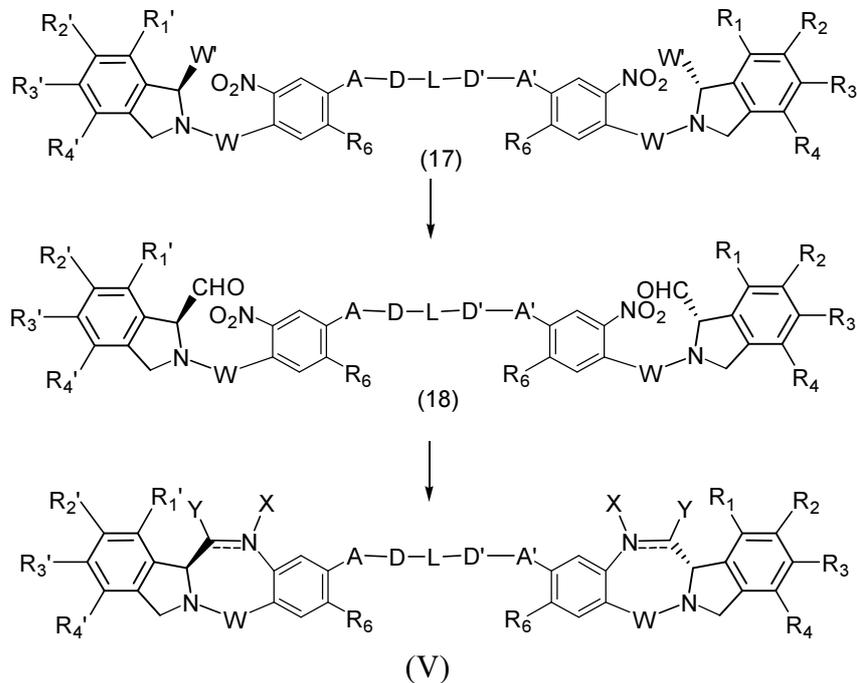
Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (V) que comprende la etapa de acoplar el compuesto de la fórmula (13), el compuesto de la fórmula (13)' y el compuesto de la fórmula (12) para proporcionar el compuesto de la fórmula (V),



donde LG es un grupo saliente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub>' , R<sub>6</sub>, W, X, Y, A, A', D, D', L y = tienen la misma 5 definición que se indicó anteriormente.

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso alternativo para la preparación del compuesto de la fórmula (V) de la invención que comprende las etapas de:

- 10 a) convertir el compuesto de la fórmula (17) en el aldehído de la fórmula (18) y  
 b) convertir el compuesto de la fórmula (18) en el compuesto de la fórmula (V);



- 15 donde W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW'', donde R tiene la misma definición que se indicó anteriormente y W'' es un grupo protector; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' , R<sub>4</sub>' , R<sub>6</sub>, W, X, Y, A, A', D, D', L y = tienen la misma definición que se indicó anteriormente.

Citotoxicidad *in vitro* de los compuestos

La citotoxicidad in vitro de los compuestos citotóxicos de la presente invención (por ejemplo, indolinobenzodiazepina), derivados de los mismos, dímeros de los mismos o conjugados de los mismos se puede evaluar para determinar su capacidad de suprimir la proliferación de diversas líneas celulares cancerosas in vitro (Tablas 1 y 2 en las FIGS. 31, 32 en las que IGN-02 es un compuesto que no forma parte de la presente invención).

5 Por ejemplo, las líneas celulares como la línea de carcinoma de mama humano SK-BR-3 o la línea celular de carcinoma epidermoide humano KB, se pueden usar para evaluar la citotoxicidad de estos nuevos compuestos. Las células que se van a evaluar se pueden exponer a los compuestos durante 72 horas y las fracciones supervivientes de células se pueden medir en ensayos directos mediante métodos conocidos. Los valores de IC<sub>50</sub> se pueden calcular después a partir de los resultados de los ensayos.

10

Los ejemplos de citotoxicidad in vitro de compuestos de la presente invención que se evaluaron en un panel de líneas celulares con cáncer y sus datos se muestran en la Tabla 1. Todos los compuestos de dímero de indolinobenzodiazepina analizados fueron altamente potentes, con valores de IC<sub>50</sub> en el intervalo picomolar bajo. IGN-09 retuvo la mayoría de su potencia sobre las líneas celulares resistentes a fármacos múltiples, como

15 COLO205-MDR (IC<sub>50</sub> solamente 4 veces mayor que COLO205). Los compuestos de la invención son 1000 a 10,000 veces más citotóxicos que otros fármacos que interactúan con el ADN usados en el tratamiento del cáncer, como doxorubicina, melfalán y cis-platino. En una comparación directa, la potencia de los compuestos que no tienen conectores IGN1 (compuesto 18) e IGN09 (compuesto 15) se comparó con los compuestos que tienen conectores IGN03 (compuesto 34) e IGN05 (compuesto 36) y se evaluó para determinar una línea celular representativa Ramos.

20 Como se muestra en la Tabla 2, los cuatro compuestos son altamente potentes, con valores de IC<sub>50</sub> menores a 1 picomolar, lo que demuestra que la incorporación de conectores no afecta la potencia.

#### Agentes de unión celular

25 La eficacia de los compuestos de la invención (por ejemplo, indolinobenzodiazepina), derivados de los mismos, dímeros de los mismos o conjugados de los mismos como agentes terapéuticos depende de la selección cuidadosa de un agente de unión celular apropiado. Los agentes de unión celular pueden ser de cualquier tipo conocido actualmente o que se llegue a conocer e incluyen péptidos y no péptidos. Generalmente, estos pueden ser anticuerpos (especialmente anticuerpos monoclonales), linfocinas, hormonas, factores de crecimiento, vitaminas,

30 moléculas que transportan nutrientes (como transferrina) o cualquier otra molécula o sustancia de unión celular.

#### Ejemplos más específicos de agentes de unión celular que se pueden usar incluyen:

anticuerpos policlonales;

35 anticuerpos monoclonales;

fragmentos de anticuerpos como Fab, Fab' y F(ab')<sub>2</sub>, Fv (Parham, *J. Immunol.* 131:2895-2902 (1983); Spring y col. *J. Immunol.* 113:470-478 (1974); Nisonoff y col. *Arch. Biochem. Biophys.* 89:230-244 (1960));

interferones (por ejemplo, alfa, beta, gamma);

linfocinas como IL-2, IL-3, IL-4, IL-6;

40 hormonas como insulina, TRH (hormona que libera tirotrópina), MSH (hormona que estimula melanocitos), hormonas esteroides, como andrógenos y estrógenos;

factores de crecimiento y factores que estimulan colonias, como EGF, TGF-alfa, FGF, VEGF, G-CSF, M-CSF y GM-CSF (Burgess, *Immunology Today* 5:155-158 (1984));

transferrina (O'Keefe y col. *J. Biol. Chem.* 260:932-937 (1985)) y vitaminas, como folato.

45

Las técnicas de anticuerpos monoclonales permiten la producción de agentes de unión celular extremadamente específicos en forma de anticuerpos monoclonales específicos. En la técnica se conocen particularmente bien métodos para crear anticuerpos monoclonales producidos mediante ratones, ratas y hámsteres de inmunización o cualquier otro mamífero con el antígeno de interés como la célula diana intacta, antígenos aislados a partir de la

50 célula diana, virus completo, virus completo atenuado y proteínas virales como proteínas de la cápside virales.

También se pueden usar células humanas sensibilizadas. Otro método para crear anticuerpos monoclonales es el uso de bibliotecas de fagos de scFv (región variable de cadena simple), específicamente, scFv humanas (véase, por ejemplo, Griffiths y col., patentes estadounidenses Nos. 5,885,793 y 5,969,108; McCafferty y col., WO 92/01047; Liming y col., WO 99/06587). Adicionalmente, también se pueden usar los anticuerpos logrados a través de

55 tecnología de reconstrucción superficial ("resurfacing") descritos en la patente estadounidense n° 5,639,641 como anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados. La selección del agente de unión celular apropiado se centra en una elección que depende de la población celular particular que se va a fijar como diana, pero, en general, se prefieren los anticuerpos monoclonales humanos si se encuentra disponible uno apropiado.

Por **ejemplo**, el anticuerpo monoclonal MY9 es un anticuerpo IgG<sub>1</sub> murino que se une de forma específica al Antígeno CD33 {J.D. Griffin y col. 8 Leukemia Res., 521 (1984)} y se puede usar si las células diana expresan CD33 como en la enfermedad de leucemia mielógena aguda (AML). De manera similar, el anticuerpo monoclonal anti-B4 es una IgG<sub>1</sub> de murino que se une al antígeno CD19 en linfocitos B {Nadler y col., 131 J. Immunol. 244-250 (1983)} y se puede usar si las células diana son linfocitos B o células enfermas que expresan este antígeno, como en el linfoma que no es de Hodgkin o la leucemia linfoblástica crónica, HuB4 es un anticuerpo logrado a través de tecnología de reconstrucción superficial a partir del anticuerpo anti-B4 de murino (Roguska y col., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci., 91, pg 969-973). HuN901 es un anticuerpo humanizado que se une al antígeno CD56 expresado en el cáncer microcítico de pulmón, el mieloma múltiple, el cáncer de ovario y otros tumores sólidos que incluyen cánceres neuroendócrinos (Roguska y col., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci., 91, pg 969-973). B38.1 es un anticuerpo quimérico que se dirige a EpCAM. También se pueden usar los anticuerpos completamente humanos, como panitumumab, que se dirigen al receptor de EGF expresado en diversos tumores sólidos (Van Cutsem y col., *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-1664). El agente de unión celular que comprende los conjugados y los agentes de unión celular modificados de la presente invención pueden ser de cualquier tipo conocido en la actualidad o que se llegue a conocer e incluye péptidos y no péptidos. El agente de unión celular puede ser cualquier compuesto que pueda unir una célula, de forma específica o no específica. Generalmente, estos pueden ser anticuerpos (especialmente anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos), interferones, lincocinas, hormonas, factores de crecimiento, vitaminas, moléculas que transportan nutrientes (como transferrina) o cualquier otra molécula o sustancia de unión celular.

20 Cuando el agente de unión celular es un anticuerpo, se une a un antígeno que es un polipéptido y puede ser una molécula de transmembrana (por ejemplo, receptor) o un ligando como un factor de crecimiento. Los ejemplos de antígenos incluyen moléculas como renina; una hormona de crecimiento, incluyendo hormona de crecimiento humana y hormona de crecimiento bovina; factor de liberación de la hormona de crecimiento; hormona paratiroidea; 25 hormona de estimulación de la tiroides; lipoproteínas; alfa-1-antitripsina; cadena de insulina A; cadena de insulina B; proinsulina; hormona de estimulación del folículo; calcitonina; hormona luteinizante; glucagón; factores de coagulación como factor vmc, factor IX, factor tisular (TF) y factor de von Willebrand; factores anticoagulantes como Proteína C; factor natriurético auricular; tensioactivo pulmonar; un activador de plasminógeno, como urocinasa u orina humana o activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA); bombesina; trombina; factor de crecimiento hematopoyético; factor de necrosis tumoral alfa y beta; encefalinasa; RANTES (linfocito T normalmente expresado y secretado regulado por activación); proteína inflamatoria de macrófago humana (MIP-1-alfa); una albúmina sérica, como albúmina sérica humana; sustancia inhibidora Muelleriana; cadena de relaxina A; cadena de relaxina B; prorelaxina; péptido asociado con la gonadotropina de ratón; una proteína microbiana, como beta-lactamasas; desoxirribonucleasa; IgE; un antígeno asociado con el linfocito T citotóxico (CTLA), como CTLA-4; inhibina; activina; 35 factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); receptores para hormonas o factores de crecimiento; proteína A o D; factores reumatoides; un factor neurotrófico como factor neurotrófico derivado del hueso (BDNF), neurotrofina 3, 4, 5 o 6 (NT-3, NT4, NT-5 o NT-6) o un factor de crecimiento de nervios como NGF-β; factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos como aFGF y bFGF; factor de crecimiento epidérmico (EGF); factor de crecimiento de transformación (TGF) como TGF-alfa y TGF-beta, incluyendo TGF-β1, TGF-β2, 40 TGF-β3, TGF-β4 o TGF-β5; factor de crecimiento de tipo insulina I y II (IGF-I e IGF-II); des(1-3)-IGF-I (IGF-I de cerebro), proteínas de unión al factor de crecimiento tipo insulina, EpCAM, GD3, FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, CEA, TENB2, receptores EphA, receptores EphB, receptor de folato, FOLR1, mesotelina, cripto, alfa<sub>v</sub>beta<sub>6</sub>, integrinas, VEGF, VEGFR, receptor de transferrina, IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4, IRTA5; proteínas CD como CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, 45 CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152 o un anticuerpo que se une a uno o más antígenos asociados con tumores o receptores de la superficie celular descritos en la Publicación estadounidense n° 20080171040 o la Publicación estadounidense n° 20080305044; eritropoyetina; factores osteoinductivos; inmunotoxinas; una proteína morfogenética ósea (BMP); un interferón, como interferón alfa, beta y gamma; factores de estimulación de colonias (CSF), por ejemplo, M-CSF, GM-CSF y G-CSF; interleucinas (IL), por ejemplo, IL-1 a IL-10; superóxido dismutasa; receptores de linfocitos T; proteínas de membrana superficial; factor de aceleración de la caída; antígenos virales como, por ejemplo, una parte de la envoltura del VIH; proteínas de transporte; receptores de alojamiento; adhesinas; proteínas reguladoras; integrinas, como CD11a, CD11b, CD11c, CD18, un ICAM, VLA-4 y VCAM; un antígeno asociado con tumor como el receptor de HER2, HER3 o HER4 y fragmentos de cualquiera de los polipéptidos 55 indicados anteriormente.

Adicionalmente, se puede usar GM-CSF, que se une a células mieloides, como agente de unión celular para células enfermas de leucemia mielógena aguda. La IL-2, que se une a linfocitos T activados, se puede usar para la prevención del rechazo de injertos en trasplantes, para la terapia y la prevención de la enfermedad del injerto

contra el hospedador y para el tratamiento de leucemia de linfocitos T aguda. MSH, que se une a melanocitos, se puede usar para el tratamiento del melanoma. El ácido fólico se puede usar para dirigirse al receptor de folato expresado en tumores de ovarios y otros. El factor de crecimiento epidérmico se puede usar para dirigirse a cánceres escamosos como el de pulmón y el de cabeza y cuello. La somatostatina se puede usar para dirigirse a 5 neuroblastomas y otros tipos tumorales.

Los cánceres de mama y testículos se pueden fijar como diana de forma exitosa con estrógenos (o análogos de estrógenos) o andrógenos (o análogos de andrógenos), respectivamente, como agentes de unión celular.

#### 10 Producción de conjugados citotóxicos

La presente invención también proporciona conjugados de agentes de unión celular-compuestos citotóxicos que comprenden un agente de unión celular enlazado a uno o más compuestos citotóxicos a través de una variedad de conectores, incluyendo, a modo no taxativo, conectores disulfuro, enlaces tioéter, enlaces de unión de amida, 15 enlaces lábiles peptidasa, enlaces lábiles ácidos, enlaces lábiles esterasa. Los conjugados citotóxicos representativos de la invención son anticuerpo/compuesto citotóxico, fragmento de anticuerpo/compuesto citotóxico, factor de crecimiento epidérmico (EGF)/compuesto citotóxico, hormona que estimula melanocitos (MSH)/compuesto citotóxico, hormona que estimula la tiroides (TSH)/compuesto citotóxico, somatostatina/compuesto citotóxico, folato/compuesto citotóxico, estrógeno/compuesto citotóxico, análogo de estrógeno/compuesto citotóxico, 20 andrógeno/compuesto citotóxico y análogo de andrógeno/compuesto citotóxico.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un conjugado de agente de unión celular-dímero de indolinobenzodiazepina que comprende el agente citotóxico y el agente de unión celular enlazados a través de un enlace covalente. El conector se puede escindir en el sitio del tumor/células proliferantes indeseadas para 25 suministrar el agente citotóxico a su diana de diferentes formas. El conector se puede escindir, por tumores o receptores de la superficie celular descritos en la Publicación estadounidense n° 20080171040 o la Publicación estadounidense n° 20080305044 y se incorporan en su totalidad como referencia; eritropoyetina; factores osteoinductivos; inmunotoxinas; una proteína morfogenética ósea (BMP); un interferón, como interferón alfa, beta y gamma; factores de estimulación de colonias (CSF), por ejemplo, M-CSF, GM-CSF y G-CSF; interleucinas (IL), por 30 ejemplo, IL-1 a IL-10; superóxido dismutasa; receptores de linfocitos T; proteínas de membrana superficial; factor de aceleración de la caída; antígenos virales como, por ejemplo, una parte de la envoltura del VIH; proteínas de transporte; receptores de alojamiento; adhesinas; proteínas reguladoras; integrinas, como CD11a, CD11b, CD11c, CD18, un ICAM, VLA-4 y VCAM; un antígeno asociado con tumor como el receptor de HER2, HER3 o HER4 y fragmentos de cualquiera de los polipéptidos indicados anteriormente.

35 Adicionalmente, se puede usar GM-CSF, que se une a células mieloides, como agente de unión celular para células enfermas de leucemia mielógena aguda. La IL-2, que se une a linfocitos T activados, se puede usar para la prevención del rechazo de injertos en transplantes, para la terapia y la prevención de la enfermedad del injerto contra el hospedador y para el tratamiento de leucemia de linfocitos T aguda. MSH, que se une a melanocitos, se 40 puede usar para el tratamiento del melanoma. El ácido fólico se puede usar para dirigirse al receptor de folato expresado en tumores de ovarios y otros. El factor de crecimiento epidérmico se puede usar para dirigirse a cánceres escamosos como el de pulmón y el de cabeza y cuello. La somatostatina se puede usar para dirigirse a neuroblastomas y otros tipos tumorales.

45 Los cánceres de mama y testículos se pueden fijar como diana de forma exitosa con estrógenos (o análogos de estrógenos) o andrógenos (o análogos de andrógenos), respectivamente, como agentes de unión celular.

#### Producción de conjugados citotóxicos

50 La presente invención también proporciona conjugados de agentes de unión celular-compuestos citotóxicos que comprenden un agente de unión celular enlazado a uno o más compuestos citotóxicos a través de una variedad de conectores, incluyendo, a modo no taxativo, conectores disulfuro, enlaces tioéter, enlaces de unión de amida, 55 enlaces lábiles peptidasa, enlaces lábiles ácidos, enlaces lábiles esterasa. Los conjugados citotóxicos representativos de la invención son anticuerpo/compuesto citotóxico, fragmento de anticuerpo/compuesto citotóxico, factor de crecimiento epidérmico (EGF)/compuesto citotóxico, hormona que estimula melanocitos (MSH)/compuesto citotóxico, hormona que estimula la tiroides (TSH)/compuesto citotóxico, somatostatina/compuesto citotóxico, folato/compuesto citotóxico, estrógeno/compuesto citotóxico, análogo de estrógeno/compuesto citotóxico, andrógeno/compuesto citotóxico y análogo de andrógeno/compuesto citotóxico.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un conjugado de agente de unión celular-dímero de indolinobenzodiacepina que comprende el agente citotóxico y el agente de unión celular enlazados a través de un enlace covalente. El conector se puede escindir en el sitio del tumor/células proliferantes indeseadas para suministrar el agente citotóxico a su diana de diferentes formas. El conector se puede escindir, por ejemplo, 5 mediante pH bajo (hidrazona), ambiente de reducción (disulfuro), proteólisis (amida/enlace peptídico) o a través de una reacción enzimática (estearasa/glucosidasa).

En un aspecto preferido, los conjugados citotóxicos representativos de la invención son anticuerpo/dímero de indolinobenzodiacepina, fragmento de anticuerpo/dímero de indolinobenzodiacepina, factor de crecimiento 10 epidérmico (EGF)/dímero de indolinobenzodiacepina, hormona que estimula melanocitos (MSH)/dímero de indolinobenzodiacepina, hormona que estimula la tiroides (TSH)/dímero de indolinobenzodiacepina, somatostatina/dímero de indolinobenzodiacepina, folato/dímero de indolinobenzodiacepina, estrógeno/dímero de indolinobenzodiacepina, análogo de estrógeno/dímero de indolinobenzodiacepina, antígeno de membrana específico para la próstata (PSMA)/dímero de indolinobenzodiacepina, inhibidor de matriptasa/dímero de 15 indolinobenzodiacepina, proteínas de repetición de anquirina diseñadas (DARPinas)/dímero de indolinobenzodiacepina, andrógeno/dímero de indolinobenzodiacepina y análogo de andrógeno/dímero de indolinobenzodiacepina.

Los conjugados citotóxicos que contienen disulfuro se pueden realizar haciendo reaccionar un agente citotóxico que 20 contiene tiol como **49** con un agente de unión celular modificado apropiado. Estos conjugados se pueden purificar para retirar el agente citotóxico no enlazado mediante el uso de filtración en gel, cromatografía de intercambio de iones, cromatografía de hidroxapatita cerámica (CHT), cromatografía de interacción hidrofóbica (CHT), filtración de flujo tangencial (TFF) o mediante HPLC.

25 Una solución de un anticuerpo en tampón acuoso se puede incubar con un exceso molar de un agente que modifica anticuerpos como *N*-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP) o con *N*-succinimidil-4-(2-piridilditio)butanoato (SPDB) para introducir grupos ditiopiridilo. El anticuerpo modificado después se hace reaccionar con el agente citotóxico que contiene tiol como el compuesto **49** para producir un conjugado de dímero de indolinobenzodiacepina-anticuerpo enlazado con disulfuro. El conjugado de unión celular citotóxico después se puede purificar usando 30 cualquiera de los métodos mencionados anteriormente.

De manera alternativa, el anticuerpo se puede incubar con un exceso molar de un agente que modifica anticuerpos como 2-iminotiolano, L-homocisteína tiolactona (o derivados) o *N*-succinimidil-S-acetiltioacetato (SATA) para introducir grupos sulfhidrilo. El anticuerpo modificado después se hace reaccionar con el agente citotóxico que 35 contiene disulfuro apropiado como el compuesto **51** para producir un conjugado de agente citotóxico-anticuerpo enlazado con disulfuro. El conjugado de anticuerpo-agente citotóxico después se puede purificar mediante filtración en gel u otros métodos mencionados anteriormente.

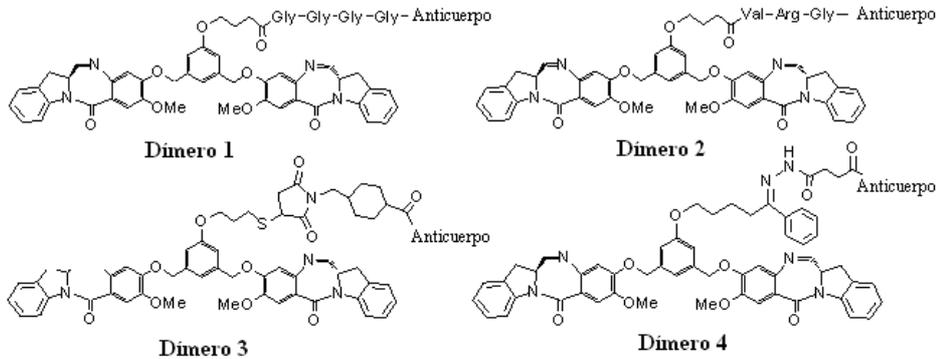
La cantidad de moléculas citotóxicas unidas por molécula de anticuerpos se puede determinar de forma 40 espectrofotométrica midiendo la tasa de absorbancia a 280 nm y 330 nm. Se puede enlazar un promedio de 1 a 10 moléculas citotóxicas/molécula(s) de anticuerpo mediante este método. La cantidad promedio de moléculas citotóxicas enlazadas preferida por molécula de anticuerpo es de 2 a 5 y la más preferida es de 3 a 4,5.

De manera alternativa, una solución de un anticuerpo en tampón acuoso se puede incubar con un exceso molar de 45 un agente que modifica anticuerpos como *N*-succinimidil-4-(*N*-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato para introducir grupos maleimido o con *N*-succinimidil-4-(yodoacetil)-aminobenzoato (SIAB) para introducir grupos yodoacetilo. El anticuerpo modificado después se hace reaccionar con el agente citotóxico que contiene tiol para producir un conjugado citotóxico-anticuerpo enlazado a tioéter. El conjugado citotóxico-anticuerpo después se puede purificar mediante filtración en gel u otros métodos mencionados anteriormente o mediante métodos conocidos por el 50 experto en la materia.

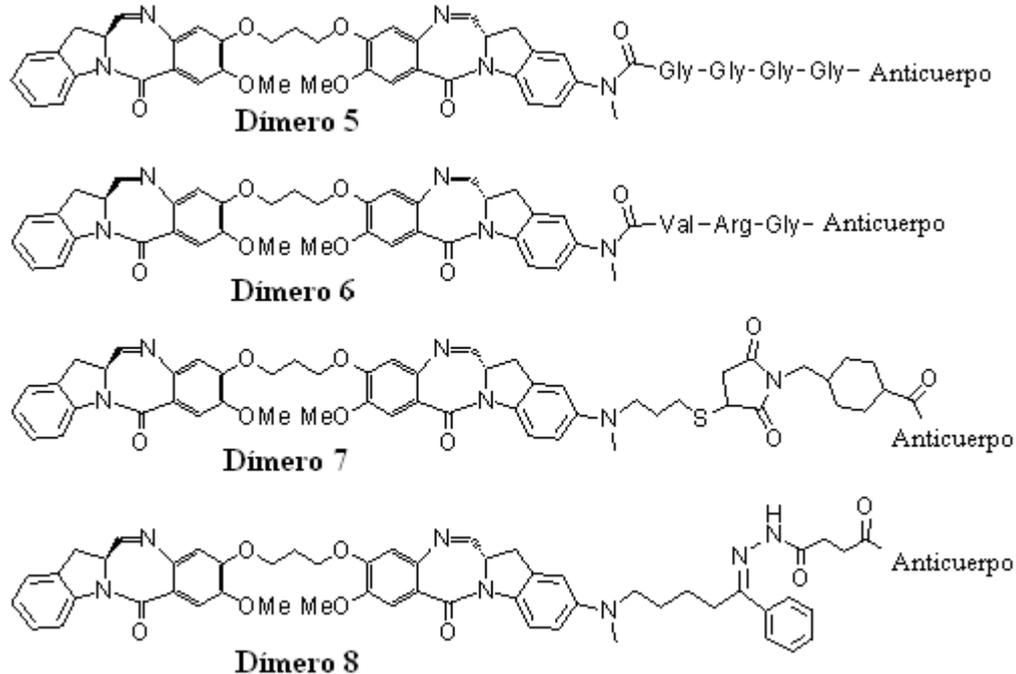
Los agentes citotóxicos que contienen conectores que terminan en un éster de *N*-Hidroxi succinimidilo (NHS), como los compuestos **43**, **44** y **46**, se pueden hacer reaccionar con el anticuerpo para producir conjugados enlazados con amida directa como huN901-IGN-03 y huN901-IGN-07. El conjugado de agente citotóxico-anticuerpo después se 55 puede purificar mediante filtración en gel u otros métodos mencionados anteriormente.

Los siguientes conjugados de agente citotóxico/agente de unión celular se pueden preparar usando los conectores apropiados. Los **dímeros 1** y **2** con conectores escindibles peptídicos se pueden preparar a partir de ésteres de NHS correspondientes, el **dímero 3** se puede realizar haciendo reaccionar el agente citotóxico que contiene tiol apropiado

con agente de unión celular modificado por SMCC y el **dímero 4** de hidrazona lábil ácido se puede preparar a través de la condensación de un agente citotóxico que contenga un alquilo, una cetona de arilo con un agente de unión celular modificado con hidracida.



5 Los conjugados de dímeros de indolinobenzodiazepina asimétricos como los **dímeros 5 a 8** también se pueden preparar usando métodos similares a los descritos anteriormente.



10 Los conjugados de agentes de unión celular con agentes citotóxicos de la invención se pueden evaluar para determinar su capacidad de suprimir la proliferación de diversas líneas celulares indeseadas in vitro. Por ejemplo, las líneas celulares como la línea de carcinoma de colon humano COLO 205, la línea celular de rdbomiosarcoma RH-30 y la línea celular de mieloma múltiple MOLP-8 se pueden usar para la evaluación de la citotoxicidad de estos conjugados. Las células que se van a evaluar se pueden exponer a los compuestos durante 1 a 5 días y las fracciones supervivientes de células se pueden medir en ensayos directos mediante métodos conocidos.

15 Los valores de IC<sub>50</sub> se pueden calcular después a partir de los resultados de los ensayos.

Los ejemplos de potencia y especificidad diana in vitro de conjugados de agente citotóxico-anticuerpo de la presente

invención se muestran en las Figs. 21 a 26. Todos los conjugados con tasas de agente citotóxico/anticuerpo de 1 a 3 son extremadamente citotóxicos sobre las células de cáncer positivas para el antígeno con una  $IC_{50}$  en el intervalo picomolar bajo. Las líneas celulares negativas para el antígeno se mantuvieron viables al exponerse a los mismos conjugados. La especificidad diana de los conjugados de los dímeros de indolinobenzodiazepina son >1000 con los anticuerpos huN901 (anti-CD56) y muB38.1 (anti-EpCAM). Por ejemplo, el conjugado B38.1-IGN-3 inactivó las células COLO 205 positivas para el antígeno con un valor de  $IC_{50}$  de 1,86 pM, mientras que la línea celular Namalwa negativa para el antígeno fue alrededor de 200 veces menos sensible, con un valor de  $IC_{50}$  de 336,3 pM, lo que demuestra la especificidad del antígeno. Adicionalmente, el conjugado también es altamente potente hacia la línea celular 205 MDR resistente a fármacos múltiples con un valor de  $IC_{50}$  de 16 pM. De manera similar, el conjugado huN901-IGN3 fue altamente potente, con un valor de  $IC_{50}$  de 15 pM para las células RH30 positivas para el antígeno (Fig. 22). La adición de un exceso de anticuerpo huN901 no conjugado suprimió este efecto citotóxico ( $IC_{50} > 3$  nM), lo que demuestra la especificidad del antígeno. Otro conjugado huN901-IGN (huN901-IGN-07) también mostró gran potencia hacia las células RH-30 que expresan el antígeno, con una citotoxicidad dependiente de la carga de fármaco y valores de  $IC_{50}$  de 16 pM, 3 pM y 2 pM, respectivamente, para los conjugados con 1,2, 2,0 y 3,0 fármacos enlazados por molécula de anticuerpo (Fig. 23). Se obtuvieron resultados similares con huN901-IGN07 y huN901-IGN03 hacia las células Molp-8 positivas para el antígeno. Hu901-IGN07 tuvo valores de  $IC_{50}$  de 5 pM, 3 pM y 2 pM, respectivamente, para las cargas de IGN07 de 1,2, 2,0 y 3,0 (Fig. 24). Los conjugados huN901-IGN07 e IGN03 fueron mucho menos potentes hacia las células Namalwa negativas para el antígeno con valores de  $IC_{50}$  en el intervalo de 1000 pM a >3000 pM (Fig. 25). El conjugado B38.1-IGN10 también fue específicamente potente en la inactivación de células COLO 205 positivas para el antígeno, con una  $IC_{50}$  de 17 pM y menos potente (170 pM) para las células Ramos negativas para el antígeno (Fig. 26).

En un ejemplo, se midió la eficacia in vivo de un conjugado de agente de unión celular/agente citotóxico. Los ratones sin pelo con tumores MOLP-8 humanos se trataron con conjugado huN901-IGN-07 y se observó una regresión tumoral significativa en comparación con los tumores de ratones sin tratar que crecieron rápidamente (Figura 27).

Los dímeros de indolinobenzodiazepina de la presente invención unen y alquilan el ADN de doble cadena (dsDNA) que contiene residuos de guanina en cadenas opuestas con una separación de 4 pares de base. Las figuras 28 a 30 presentan datos de ensayos de cromatografía de par iónico de fase inversa que muestran la velocidad de unión de IGN-01, IGN-02 (que no forma parte de la presente invención) e IGN-09 y la reticulación al dsDNA. Se prefiere el grupo indolino (IGN-01) al grupo oxazol (IGN-02) para una unión rápida al ADN y una reticulación intercatenaria (ICL). La velocidad inicial de formación de aducto IGN1-ADN depende de la secuencia de ADN. IGN1 se une más rápido al ADN que contiene un motivo GATC interno que al ADN con una secuencia GTAC. La sonda de ADN sustituida con desoxinosina (I) (sin grupo amino C-2) en lugar de guanina (G) no mostró reacción alguna con IGN-1 (Fig. 29).

Los valores de  $IC_{50}$  de diversos compuestos de la presente invención (e IGN-02 que no forma parte de la presente invención) hacia un panel de líneas celulares se listan en la Fig. 31. La potencia in vitro comparativa de compuestos enlazables y no enlazables de la presente invención se muestra en la Fig. 32. La incorporación de un conector no afecta de forma significativa la potencia de los compuestos principales.

#### Composiciones y métodos de uso

La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende compuestos nuevos de benzodiazepina (por ejemplo indolinobenzodiazepinas), derivados de los mismos o conjugados de los mismos (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende compuestos nuevos de benzodiazepina, derivados de los mismos o conjugados de los mismos (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar un trastorno proliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones también son útiles para tratar depresión, ansiedad, estrés, fobias, pánico, disforia, trastornos psiquiátricos, dolor y enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

En la presente memoria descriptiva se describe también un método para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar un trastorno proliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de compuestos nuevos de benzodiazepina (por ejemplo, indolinobenzodiazepina u oxazolidinobenzodiazepina), derivados de los mismos o conjugados de los mismos (y/o

solvatos y sales de los mismos) o una composición de los mismos, solos o en combinación con un segundo agente terapéutico.

En la presente memoria descriptiva se describen también métodos de tratamiento que comprenden administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad efectiva de cualquiera de los conjugados descritos anteriormente.

De manera similar, la presente invención proporciona un método para inducir la muerte celular en poblaciones celulares seleccionadas que comprende poner en contacto células diana o tejidos que contienen células diana con una cantidad efectiva de un agente citotóxico que comprende cualquiera de los agentes de unión celular-compuesto citotóxico (por ejemplo, dímero de indolinobenzodiacepina enlazado con un agente de unión celular) de la presente invención, una sal o solvato del mismo. Las células diana son células a las que se puede unir el agente de unión celular.

Si se desea, se pueden administrar otros agentes activos, como otros agentes antitumorales, junto con el conjugado.

Los portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos y los pueden determinar los expertos en la materia según lo requiera la situación clínica.

Los ejemplos de portadores, diluyentes y/o excipientes adecuados incluyen: (1) solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco, pH alrededor de 7,4, con o sin alrededor de 1 mg/ml a 25 mg/ml de albúmina sérica humana, (2) 0,9% de solución salina (0,9% p/v de NaCl), (3) 5% (p/v) de dextrosa y también pueden contener un antioxidante como triptamina y un agente estabilizante como Tween 20.

El método para inducir la muerte celular en poblaciones celulares seleccionadas se puede realizar in vitro, in vivo o ex vivo.

Los ejemplos de usos in vitro incluyen tratamientos de médula ósea autóloga antes de su trasplante en el mismo paciente para inactivar células malignas o enfermas: tratamientos de médula ósea antes de su trasplante para inactivar linfocitos T competentes y prevenir la enfermedad del injerto contra el hospedador (GVHD); tratamientos de cultivos celulares para inactivar todas las células salvo variantes deseadas que no expresen el antígeno diana o inactivar variantes que expresen el antígeno indeseado.

Las condiciones de uso no clínico in vitro pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia.

Los ejemplos de uso clínico ex vivo son retirar células tumorales o células linfoides de la médula ósea antes del trasplante autólogo en el tratamiento contra el cáncer o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o retirar linfocitos T y otras células linfoides de tejido o médula ósea alogénica o autóloga antes del trasplante para prevenir la GVHD. El tratamiento se puede realizar de la siguiente manera. La médula ósea se extrae del paciente u otro individuo y después se incuba en medio con suero al que se agrega el agente citotóxico de la invención, con concentraciones en el intervalo de alrededor de 10  $\mu$ M a 1 pM, durante alrededor de 30 minutos hasta alrededor de 48 horas a alrededor de 37°C. Las condiciones exactas de concentración y tiempo de incubación, es decir, la dosis, pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la materia. Después de la incubación, las células de la médula ósea se lavan con medio con suero y se devuelven al paciente por vía intravenosa de acuerdo con métodos conocidos. En circunstancias donde el paciente recibe otro tratamiento como una secuencia de quimioterapia ablativa o irradiación corporal total entre el momento de la extracción de la médula y la reinfusión de las células tratadas, las células de la médula tratadas se almacenan en estado congelado en nitrógeno líquido usando equipos médicos estándar.

Para el uso clínico in vivo, el agente citotóxico de la invención se proporcionará como una solución o un polvo liofilizado que se evalúa para determinar la esterilidad y los niveles de endotoxina. Los ejemplos de protocolos adecuados de administración de conjugados son los siguientes. Los conjugados se suministran semanalmente durante 4 semanas como un bolo intravenoso por semana. Las dosis de bolo se suministran en 50 a 1000 ml de solución salina normal a la que se pueden agregar 5 a 10 ml de albúmina sérica humana. Las dosificaciones serán de 10  $\mu$ g a 2000 mg por administración, por vía intravenosa (intervalo de 100 ng a 20 mg/kg por día). Después de cuatro semanas de tratamiento, el paciente puede seguir recibiendo tratamiento semanalmente. Los protocolos clínicos específicos con respecto a la vía de administración, los excipientes, los diluyentes, las dosificaciones, los tiempos, etc., pueden ser determinados por un experto en la materia según lo requiera la situación clínica.

Los ejemplos de afecciones médicas que se pueden tratar de acuerdo con los métodos in vivo o ex vivo para inducir

la muerte celular en poblaciones celulares seleccionadas incluyen neoplasias de cualquier tipo, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón, mama, colon, próstata, riñón, páncreas, ovario y órganos linfáticos; enfermedades autoinmunitarias, como lupus sistémico, artritis reumatoide y esclerosis múltiple; rechazos de injertos, como rechazo de trasplante renal, rechazo de trasplante hepático, rechazo de trasplante pulmonar, rechazo de trasplante cardíaco y rechazo de trasplante de médula ósea; enfermedad del injerto contra el hospedador; infecciones virales, como infección por CMV, infección por VIH, SIDA, etc., e infecciones parasitarias, como giardiasis, amebiasis, esquistosomiasis y otras, según lo determine un experto en la materia.

Las terapias contra el cáncer y sus dosificaciones, vías de administración y usos recomendados se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en el Physician's Desk Reference (PDR). El PDR describe dosificaciones de agentes que se han usado en el tratamiento de diversos cánceres. El régimen de dosificación y las dosis de estos fármacos quimioterapéuticos mencionados anteriormente que son terapéuticamente efectivos dependerán del cáncer particular que se trate, la extensión de la enfermedad y otros factores conocidos por el médico experto en la materia y pueden ser determinados por el médico. Un experto en la materia puede estudiar el PDR usando uno o más de los siguientes parámetros, para determinar el régimen de dosificación y las dosis de los conjugados y agentes quimioterapéuticos que se pueden usar de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. Estos parámetros incluyen:

- Índice comprensivo
- 20 Por fabricante
- Productos (según el nombre del fármaco registrado o la compañía)
- Índice de categorías
- Índice genérico/químico (nombres de fármacos comunes no registrados)
- Imágenes a color de los medicamentos
- 25 Información del producto, coherente con la etiqueta de la FDA
- Información química
- Función/acción
- Indicaciones y contraindicaciones
- Investigación de prueba, efectos secundarios, advertencias
- 30 Análogos y derivados

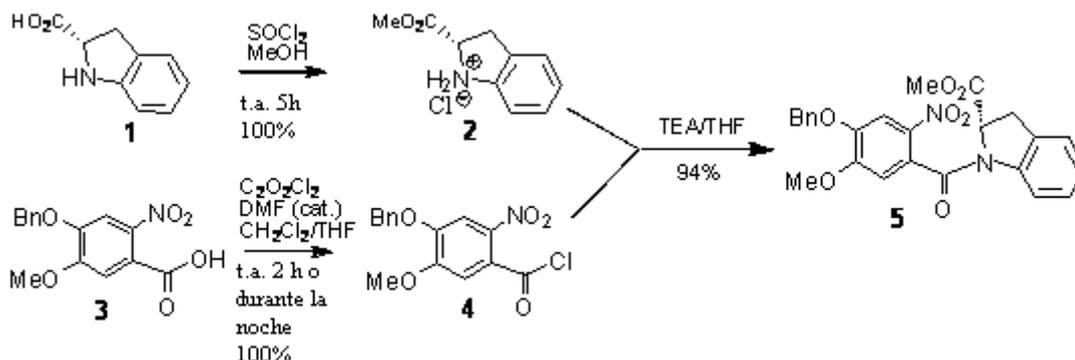
Un experto en la materia de los agentes citotóxicos comprenderá fácilmente que cada uno de los agentes citotóxicos descritos en la presente memoria descriptiva se puede modificar de manera que el compuesto resultante aún retenga la especificidad y/o actividad del compuesto inicial. El experto también comprenderá que muchos de estos compuestos se pueden usar en lugar de los agentes citotóxicos descritos en la presente memoria descriptiva. Por consiguiente, los agentes citotóxicos de la presente invención incluyen análogos y derivados de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva.

#### 40 EJEMPLOS

La invención se ilustrará a continuación en referencia a ejemplos no taxativos. Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes, tasas, partes, etc. son en peso. Todos los reactivos se compraron en Aldrich Chemical Co., Nueva Jersey u otras fuentes comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H RMN) se lograron en un instrumento Bruker 400 MHz y los espectros de masa se lograron en un instrumento Bruker Daltonics Esquire 3000 usando ionización por electropulverización.

##### Ejemplo 1

50 Éster metílico del ácido (2S)-1-[5-metoxi-2-nitro-4-(fenilmetoxi)-benzoil]-2-indolinacarboxílico 5:



A una solución agitada de ácido 4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrobenzónico **3** (7,01 g, 23,1 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) y THF (10 mL) se agregó cloruro de oxalilo (4,1 mL, 46,2 mmol) y DMF (30  $\mu$ L, 0,38 mmol) a temperatura ambiente. Se formaron grandes cantidades de burbujas después de la adición de la DMF. La mezcla se agitó durante toda la noche (la reacción normalmente finaliza dentro de las 3 horas) y después los disolventes se retiraron mediante evaporación giratoria al vacío. El residuo se co-evaporó otra vez mediante adición de diclorometano anhidro y se sometió a alto vacío para proporcionar el cloruro de acetilo **4** como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

A una solución agitada de ácido (s)-(-)-indolina-2-carboxílico **1** (3,43 g, 21,0 mmol) en metanol anhidro (42 mL) se agregó cloruro de tionilo (3,1 mL, 42,0 mmol) gota a gota a 0°C. Después de 30 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó adicionalmente en alto vacío para proporcionar éster metílico **2**, que se disolvió en THF anhidro (70 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL. La solución se enfrió hasta 0°C y se agregó trietilamina (9,7 mL, 69,3 mmol), seguido rápidamente por la adición de cloruro de acetilo recién preparado **4** en THF anhidro (70 mL) a través de una cánula a 0°C. La mezcla se agitó a 0 a 5°C durante otras 1,5 horas, después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 5% frío y después se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con salmuera, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo, 2:1, 1,5:1) para proporcionar éster metílico del ácido (2S)-1-[5-metoxi-2-nitro-4-(fenilmetoxi)-benzoi]l]-2-indolinacarboxílico **5** como un sólido amarillo (9,1 g, rendimiento = 94%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): el compuesto aparece como tres rotómeros distintos.  $\delta$  8,27 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,90 (s, 0,1H), 7,82 (s, 0,6H), 7,79 (s, 0,3H), 7,50-7,28 (m, 5,4H), 7,20-7,09 (m, 1,3H), 7,05 (s, 0,6H), 6,97-6,81 (m, 1,6H), 6,76 (s, 0,1H), 5,85 (d, J = 8,0 Hz, 0,1H), 5,70 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 5,45-5,41 (m, 0,6H), 5,33-5,21 (m, 2,1H), 4,55 (dd, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 0,3H), 3,98 (s, 1,8H), 3,94 (s, 0,9H), 3,83-3,81 (m, 2,4H), 3,62 (dd, J<sub>1</sub> = 16,4 Hz, J<sub>2</sub> = 11,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 0,9H), 3,27-3,13 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 171,5, 164,7, 155,2, 154,4, 148,6, 148,3, 140,3, 137,4, 135,11, 135,05, 130,5, 129,2, 128,7, 128,4, 127,9, 127,6, 127,5, 126,7, 125,5, 124,8, 124,3, 123,9, 117,6, 112,4, 110,1, 109,2, 108,8, 71,3, 71,2, 61,5, 60,2, 60,1, 56,7, 56,5, 52,5, 52,4, 33,6, 31,4; HRMS(ESI, m/z): calc. 463,1505 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 463,1516.

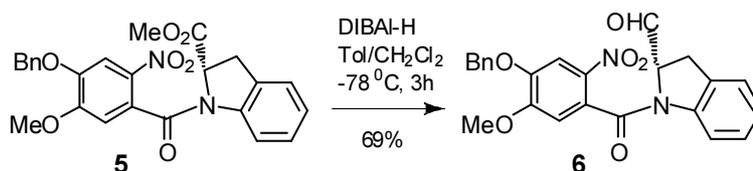
15

20

25

30

(2S)-1-[5-metoxi-2-nitro-4-(fenilmetoxi)-benzoi]l]-2-indolinaldehído **6**:

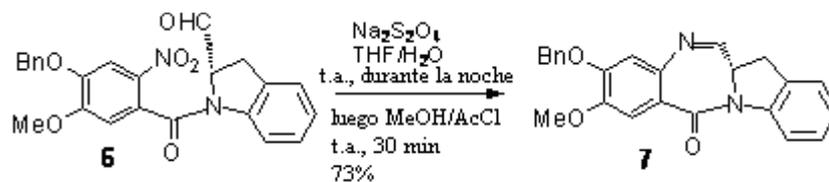


35

A una solución agitada del éster metílico **5** (4,4 g, 9,5 mmol) en diclorometano anhidro (11 mL) y tolueno (33 mL) se agregó dibal-H (19 mL, 1,0 M en tolueno) gota a gota a través de una bomba de jeringa durante 30 minutos a -78°C. La mezcla se siguió agitando a -78°C durante 3 horas y la TLC (hexanos/AcOEt, 1:1,5) mostró casi se había consumido el material de partida. La reacción se inactivó con metanol (0,4 mL) y 5% de HCl (30 mL) a -78°C. Se agregó acetato de etilo (100 mL) y se retiró el baño de acetona/hielo seco. La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 30 minutos y después se transfirió a un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con AcOEt dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secaron en sulfato de sodio anhidro. Se filtró a través de celita y los disolventes se retiraron en presión reducida (temperatura < 35 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos/AcOEt, 1,5:1, 1:1, 1:1,5) para proporcionar el aldehído **6** como un sólido amarillo (2,85 g, y = 69%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): el compuesto aparece como tres rotómeros distintos. δ 10,02 (s, 0,3H), 9,85 (s, 0,5H), 9,45 (s, 0,2H), 8,32-8,31 (m, 0,2H), 7,93 (s, 0,3H), 7,83 (s, 0,5H), 7,79 (s, 0,2H), 7,53-7,34 (m, 5,2H), 7,26-7,14 (m, 1,3H), 7,08 (s, 0,5H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 5,78 (d, J = 8,4 Hz, 0,3 H), 5,71 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 5,52-5,48 (m, 0,5H), 5,35-5,21 (m, 2,3H), 4,53-4,50 (m, 0,2H), 4,06 (s, 1,5H), 3,98 (s, 0,6H), 3,94 (s, 0,9H), 3,63-3,17 (m, 2H); HRMS (ESI, m/z): calc. 433,1400 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 433,1387.

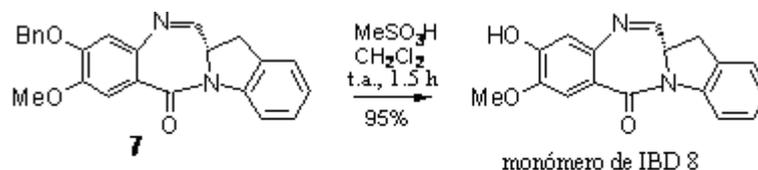
Compuesto **7**:



15

A una solución agitada de aldehído **6** (2,16 g, 5 mmol) en THF (230 mL) se agregó agua desionizada (150 mL) y ditionito de sodio (58%, 4,61 g, 22,5 mmol). La solución ligeramente turbia obtenida se volvió transparente tras la adición de otros 5 mL de agua desionizada. La mezcla transparente se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se agregaron 30 mL de MeOH. Después de agitar durante otras 2 horas, los disolventes se retiraron a presión reducida (temperatura del baño inferior a 35°C). El residuo se suspendió en acetonitrilo y se evaporó para ayudar a retirar toda agua restante. El sólido blanco obtenido se secó adicionalmente por completo dejándolo en un alto vacío durante algunas horas. El residuo se suspendió en diclorometano/metanol (1:1) y se filtró a través de celita. El matraz y el sólido se lavaron a fondo con diclorometano/metanol (1:1). El filtrado se depuró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (50 mL), seguido por la adición de cloruro de acetilo (1,8 mL, 25 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a presión reducida (temperatura del baño inferior a 35°C) para retirar la mitad del metanol. El resto se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, seguido por la adición de diclorometano (150 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt, 1:1, 1:1,3, 1:1,5) para proporcionar el compuesto **7** como un sólido amarillo (1,41 g, rendimiento = 73%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,23 (m, 7H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J<sub>1</sub> = 11,2 Hz, J<sub>2</sub> = 4,4 Hz, J<sub>3</sub> = 4,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,67 (dd, J<sub>1</sub> = 16,4 Hz, J<sub>2</sub> = 11,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J<sub>1</sub> = 16,4 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,8, 163,0, 150,9, 148,3, 141,96, 139,97, 136,0, 129,4, 128,6, 128,1, 128,08, 127,3, 124,7, 124,69, 120,7, 116,8, 111,9, 111,3, 70,8, 56,2, 54,9, 32,5; HRMS(ESI, m/z): calc. 385,1552 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 385,1592.

Monómero de indolinobenzodiazepina (IBD) **8**:



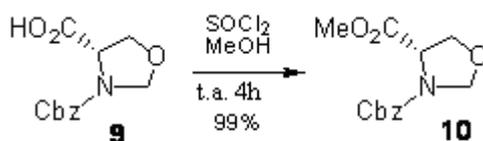
40

A una solución agitada del material de partida **7** (1,41 g, 3,67 mmol) en diclorometano (26 mL) se agregó una solución recientemente mezclada de ácido metanosulfónico (26 mL) en diclorometano (52 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se diluyó con diclorometano (100 mL). La mezcla se vertió sobre hielo (~200 g)/MeOH (10 mL). El pH de la solución obtenida se ajustó a 7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado, NaHCO<sub>3</sub> sólido y agua. La mezcla se separó y la capa de diclorometano se lavó con salmuera. Las capas

acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 80 mL). Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con salmuera. El diclorometano y el acetato de etilo se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron y el residuo (1,26 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20:1, 15:1) para proporcionar el monómero de IBD **8** como un sólido amarillo (1,02 g, rendimiento = 95%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,02 (s, -OH), 4,50 (dt, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,73 (dd, J<sub>1</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2</sub> = 10,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J<sub>1</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2</sub> = 3,6 Hz, 1H); HRMS (ESI, m/z): calc. 295,1083 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 295,1076.

## 10 Ejemplo 2 (no forma parte de la presente invención)

Éster metílico (s)-(-)-3-(benciloxycarbonil)-4-oxazolidinacarboxílico **10**:

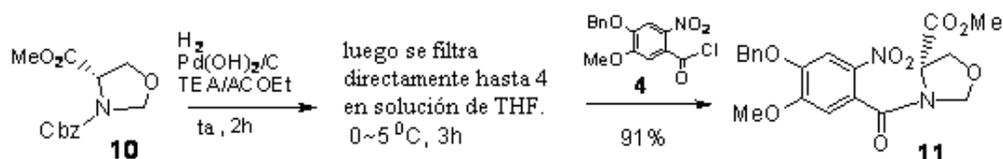


15

A una solución agitada de ácido (s)-(-)-3-(benciloxycarbonil)-4-oxazolidinacarboxílico **9** (1,75 g, 6,96 mmol) en metanol anhidro (15 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,02 mL, 13,9 mmol) a 0°C. Después de 30 minutos, el baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se siguió agitando a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con diclorometano (100 mL) y

20 agua (50 mL). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt, 1,5:1) para proporcionar éster metílico (s)-(-)-3-(benciloxycarbonil)-4-oxazolidinacarboxílico **10** como un aceite incoloro (1,84 g, rendimiento = 99%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): el compuesto aparece como un par de rotómeros distintos. δ 7,35 (bs, 5H), 5,22-4,99 (m, 4H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,76 (s, 1,5H), 3,65 (s, 1,5H); MS (m/z): 288,0 (M + Na)<sup>+</sup> encontrado.

Compuesto **11**:



30

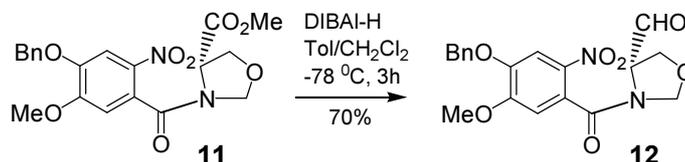
A una solución agitada de éster metílico (s)-(-)-3-(benciloxycarbonil)-4-oxazolidinacarboxílico **10** (1,04 g, 3,92 mmol) en acetato de etilo (16 mL) se agregó trietilamina (1,4 mL, 10 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (20%, 267 mg, 0,337 mmol). El aire en el matraz de reacción se retiró mediante vacío, después se aplicó un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A una solución de cloruro de acetilo **4** (preparado a partir de 1,3 g, 4,3 mmol de ácido 4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrobenzoico **2** siguiendo los procedimientos descritos anteriormente) en THF anhidro (15 mL) se agregó trietilamina (1,1 mL, 7,9 mmol) a 0°C, seguido por la adición de la mezcla de reacción de hidrogenación indicada anteriormente mediante filtración a través de celita. El catalizador de paladio/celita se lavó con THF anhidro (15 mL). La mezcla obtenida se agitó a 0°C

40 durante 3 horas. Se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. El pH de la mezcla se ajustó hasta 6-7 mediante la adición de 5% de ácido clorhídrico. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt, 1:2, 1:3) para proporcionar el compuesto **11** como un sólido amarillo pálido (1,49 g,

45 rendimiento = 91%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): el compuesto aparece como un par de rotómeros distintos. δ 7,78 (s, 0,5H), 7,75 (s, 0,5H), 7,48-7,37 (m, 5H), 6,97 (s, 0,5H), 6,91 (s, 0,5H), 5,39 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 5,26-5,23 (m, 2,5H), 4,95 (dd, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 0,5H), 4,81 (d, J = 3,6 Hz, 0,5H), 4,67 (d, J = 3,6 Hz, 0,5H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 1,5H), 4,02 (s, 1,5H), 3,97 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5H), 3,67 (s, 1,5H); HRMS (ESI, m/z): calc. 417,1298 (M

+ H)<sup>+</sup>, encontrado 417,1305.

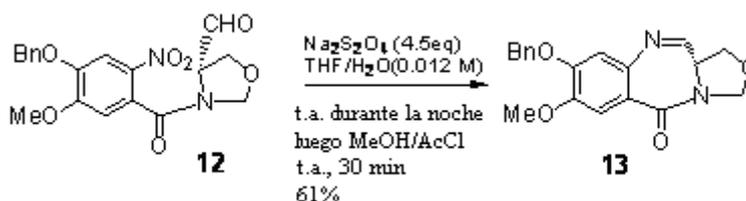
Aldehído **12**:



5

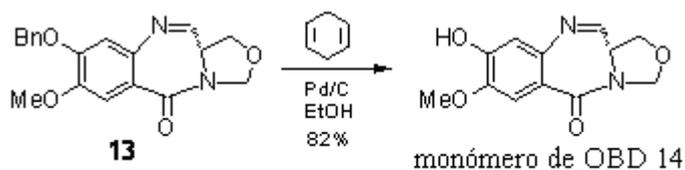
A una solución agitada del éster metílico **11** (1,49 g, 3,6 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL) y tolueno (12 mL) se agregó dibal-H (6,5 mL, 1,0 M en tolueno) gota a gota a través de una bomba de jeringa durante 30 minutos a -78°C. La mezcla se siguió agitando a -78°C durante 2 horas. La reacción se inactivó con metanol (146 µL, 3,6 mmol) y 5% de HCl (30 mL) a -78°C. Se agregó acetato de etilo (100 mL) y se retiró el baño de acetona/hielo seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se transfirió a un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con AcOEt dos veces. Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de celita. Los filtrados se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt, 1:5, 1:10) para proporcionar el aldehído **12** como un sólido amarillo pálido (980 mg, rendimiento = 70%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): el compuesto aparece como un par de rotómeros distintos. δ 9,83 (s, 0,67H), 9,45 (s, 0,33H), 7,77 (s, 0,67H), 7,72 (s, 0,33H), 7,45-7,37 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,31-5,19 (m, 3H), 4,77 (bs, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,36-3,94 (m, 5H); HRMS (ESI, m/z): calc. 387,1192 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 387,1184.

20 Compuesto **13**:



A una solución agitada de aldehído **12** (154 mg, 0,4 mmol) en THF (21 mL) se agregó agua desionizada (14 mL) y ditionito de sodio (85%, 369 mg, 1,8 mmol). La mezcla transparente se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se agregaron 5 mL de MeOH. Después de agitar durante otras 2 horas, los disolventes se retiraron a presión reducida (temperatura del baño inferior a 35°C). El residuo se suspendió en acetonitrilo y se evaporó para ayudar a retirar el agua restante. El sólido blanco obtenido se secó adicionalmente por completo dejándolo en un alto vacío durante algunas horas. El residuo se suspendió en diclorometano/metanol (2:1) y se filtró a través de celita. El matraz y el sólido se lavaron a fondo con diclorometano/metanol (1:1). El filtrado se depuró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se agregó rápidamente una solución recién preparada de cloruro de acetilo (0,15 mL)/MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado. Se diluyó con diclorometano y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar 127 mg de producto bruto. La capa acuosa y la solución de lavado se combinaron y acidificaron hasta un pH de 2-3 con KHSO<sub>4</sub>. Se concentró hasta la mitad a presión reducida (temperatura <40°C) y se extrajo con diclorometano. El diclorometano combinado se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se combinó con más de 127 mg de producto crudo y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/AcOEt, 1:3, 1:5, 1:8) para proporcionar el compuesto **13** como una espuma incolora (80 mg, rendimiento = 61%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, J<sub>1</sub> = 9,6 Hz, J<sub>2</sub> = 3,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, J<sub>1</sub> = 9,6 Hz, J<sub>2</sub> = 6,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (dd, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 3,2 Hz, 1H); MS (m/z): encontrado 361,1 (M + Na)<sup>+</sup>, 379,1 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 339,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Monómero de oxazolidinobenzodiacepina (OBD) **14**:

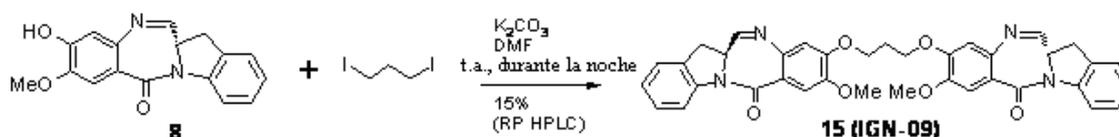


5 Una solución del compuesto **13** (90 mg, 0,27 mmol) y Pd/C (10%, 90 mg) en etanol absoluto (1,5 mL) se burbujeó con argón. Se agregó 1,4-ciclohexadieno (496  $\mu$ l, 5,3 mmol) y la burbuja de argón se continuó durante 3 horas hasta la desaparición del material de partida (TLC, diclorometano/metanol 10:1). La mezcla después se filtró a través de celita y la celita se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 63 mg del producto bruto como una espuma incolora que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol, 20:1) para proporcionar el monómero de OBD **14** (55 mg, rendimiento = 82%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): aparece como una mezcla de imina y sus ésteres metílicos, C11(R) y C11(S) (2:3:1).  $\delta$  7,71 (bs, 1H), 7,43 (s, 0,5H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (s, 1,5H), 6,83 (s, 1H), 6,36 (s, 1,5H), 6,13 (s, 0,5H), 5,25 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 5,22-5,20 (m, 1H), 5,14 (d, J = 5,2 Hz, 1,5H), 5,10 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 5,05 (d, J = 5,2 Hz, 1,5H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,47 (d, J = 8,8 Hz, 1,5H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,32 (apt, J = 8,0 Hz, 0,5H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2x1,5H + 2x0,5H = 4H), 3,84 (bs, 3x1H + 0,5H = 3,5H), 3,76 (bs, 3x1,5H + 1H = 5,5H), 3,73 (s, 3x0,5H = 1,5H), 3,56 (dt, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,8 Hz, 1,5H), 3,34 (s, 3x1,5H = 4,5H), 3,22 (s, 3x0,5H = 1,5H); MS (m/z): encontrado 303,1 (M + MeOH + Na) $^+$ , 271,1 (M + Na) $^+$ .

### Ejemplo 3

20

Dímero **15** (IGN-09):



A una solución del monómero de IBD **8** (147 mg, 0,5 mmol) y 1,3-diyodopropano (23  $\mu$ l, 0,2 mmol) en DMF anhidro (1,0 mL) se agregó carbonato de potasio (111 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (16 horas) y se diluyó con diclorometano. Se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, acetonitrilo/agua) para proporcionar el dímero **15** (IGN-09) (18,9 mg, rendimiento = 15%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,26 (s, 4H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 4,45 (ddd, J1 = 10,8 Hz, J2 = 4,4 Hz, J3 = 4,0 Hz, 2H), 4,36-4,26 (m, 4H), 3,94 (s, 6H), 3,70 (dd, J1 = 16,8 Hz, J2 = 10,8 Hz, 2H), 3,50 (dd, J1 = 16,8 Hz, J2 = 4,0 Hz, 2H), 2,45 (p, J = 6,0 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): calc. 629,2400 (M + H) $^+$ , encontrado 629,2400.

### Ejemplo 4

35

Dímero **18** (IGN-01):

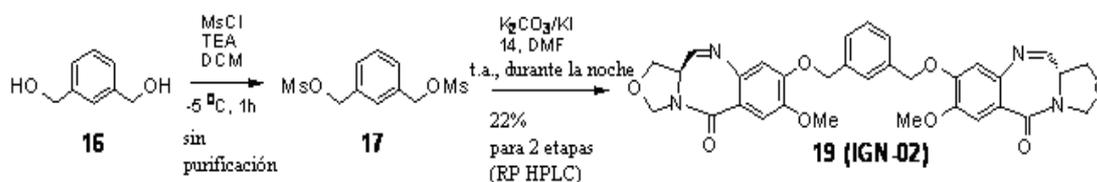


A una solución agitada de 1,3-benzenodimetanol **16** (11 mg, 0,08 mmol) en diclorometano anhidro (0,8 mL) se agregó trietilamina (33  $\mu$ L, 0,24 mmol), después cloruro de metanosulfonilo (16  $\mu$ L, 0,21 mmol) gota a gota durante 15 minutos a -5 a -10°C. La solución se agitó a -5 a -10°C durante otros 60 minutos, se inactivó con hielo/agua y se diluyó con acetato de etilo frío. La mezcla se separó, la capa orgánica se lavó con agua fría y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se evaporó mediante evaporación giratoria al vacío (temperatura < 35 °C). El residuo **17** se sometió a alto vacío durante algunas horas antes de disolverlo en DMF anhidro (1,5 mL). Se agregaron posteriormente el monómero de IBD **7** (94 mg, 0,32 mmol), el carbonato de potasio anhidro (50 mg, 0,36 mmol) y el yoduro de potasio (27 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas (corroborado mediante el espectro de masa) y se diluyó con diclorometano. Se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, columna cargada con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 3:1 se agitó durante 30 minutos y se centrifugó antes de la inyección) para proporcionar el dímero **18** (IGN-01, 6,6 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (bs, 3H), 7,23-7,18 (m, 4H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,79 (s, 2H), 5,20 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 5,14 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,41 (ddd, J1 = 10,8 Hz, J2 = 4,4 Hz, J3 = 4,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,64 (dd, J1 = 17,2 Hz, J2 = 11,2 Hz, 2H), 3,42 (dd, J1 = 16,8 Hz, J2 = 4,0 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): calc. 691,2557 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 691,2570.

#### Ejemplo 5 (no forma parte de la presente invención)

20

Dímero **19** (IGN-02):

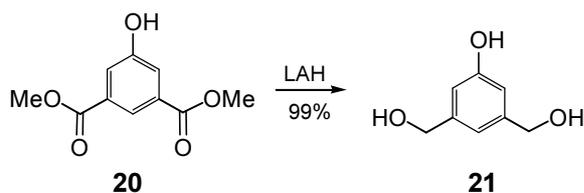


25 A una solución agitada de 1,3-benzenodimetanol **16** (10 mg, 0,074 mmol) en diclorometano anhidro (0,8 mL) se agregó trietilamina (31  $\mu$ L, 0,22 mmol), después cloruro de metanosulfonilo (15  $\mu$ L, 0,19 mmol) gota a gota durante 15 minutos a -5 a -10°C. La solución se agitó a -5 a -10°C durante otros 60 minutos, se inactivó con hielo/agua y se diluyó con acetato de etilo frío. La mezcla se separó, la capa orgánica se lavó con agua fría y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se evaporó mediante evaporación giratoria al vacío (temperatura < 35 °C). El residuo **17** se sometió a alto vacío antes de disolverlo en DMF anhidro (1,5 mL). Se agregaron posteriormente el monómero de OBD **14** (70 mg, 0,28 mmol), el carbonato de potasio anhidro (51 mg, 0,37 mmol) y el yoduro de potasio (25 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas (corroborado mediante el espectro de masa) y se diluyó con diclorometano. Se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, columna cargada con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 3:1 se agitó durante 30 minutos y se centrifugó antes de la inyección) para proporcionar el dímero **19** (IGN-02, 10,0 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,75 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,50-7,48 (bs, 3H), 7,38 (bs, 3H), 6,83 (s, 2H), 5,26 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 5,03 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,86-3,76 (m, 2H); HRMS (ESI, m/z): calc. 599,2142 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 599,2184.

40

#### Ejemplo 6

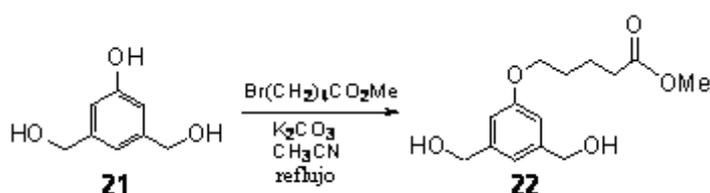
Triol **21**:



45

A una solución agitada de 5-hidroxiisoflatato de dimetilo **20** (2,1 g, 10 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 10 mL, 20 mmol) a -20 a -30°C a través de una bomba de jeringa durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió hasta 0 a -10°C y se inactivó con sulfato de sodio saturado. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se agregó 5% de ácido clorhídrico (20 mL). Se agitó durante 30 minutos y se secó en sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 10:1, 8:1, 5:1) para proporcionar triol **21** (1,5 g, rendimiento = 99%) como un aceite incoloro que se volvió un sólido blanco después de la formación de la solución madre. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, MeOD): δ 6,78, (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,50 (s, 4H). <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, MeOD): δ 158,7, 144,4, 117,8, 113,8, 65,2; MS (m/z): encontrado 153,0 (M - H)<sup>-</sup>.

Compuesto **22**:

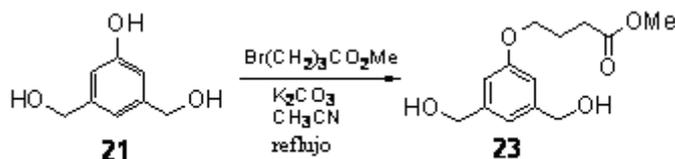


15

A una solución de triol **21** (827 mg, 5,37 mmol) y 5-bromovalerato de metilo (998 mg, 5,12 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agregó carbonato de potasio (3,71 g, 26,9 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 86°C y se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite, se enfrió hasta temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a presión reducida (temperatura < 35 °C). El residuo se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se depuró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo, 1:2, 1:3) para proporcionar el compuesto **22** (1,15 g, rendimiento = 84%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,62 (s, 4H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,23 (bs, -OHx2), 1,84-1,78 (m, 4H); MS (m/z): encontrado 291,1 (M + Na)<sup>+</sup>.

25

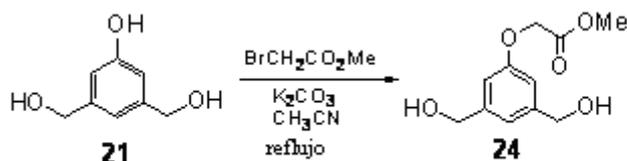
Compuesto **23**:



30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **22**, se sintetizó el compuesto **23** (1,43 g, rendimiento = 75%) como un sólido blanco a partir de triol **21** (1,16 g, 7,53 mmol), 4-bromobutirato de metilo (1,52 g, 8,39 mmol) y carbonato de potasio (5,2 g, 37,6 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,62 (s, 4H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, -OHx2), 2,13-2,06 (m, 2H); MS (m/z): encontrado 277,1 (M + Na)<sup>+</sup>.

35

Compuesto **24**:

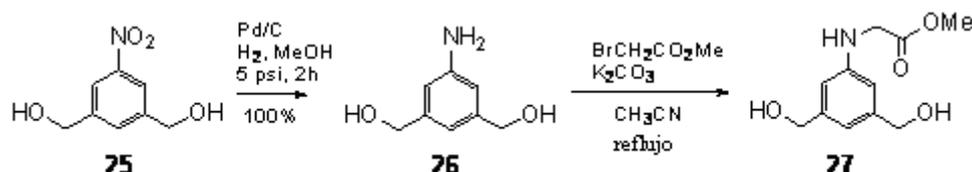


40 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **22**, se sintetizó el compuesto **24** (515 mg, rendimiento

= 37%) como un sólido pegajoso blanco a partir de triol **21** (953 mg, 6,19 mmol), bromoacetato de metilo (587  $\mu$ l, 6,19 mmol) y carbonato de potasio (4,3 g, 31 mmol).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,95 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,64 (s, -OHx2), 4,61 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 2,41 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,4, 158,1, 143,0, 118,5, 112,1, 65,2, 64,8, 52,3; MS (m/z): encontrado 249,0 (M + Na) $^+$ .

5

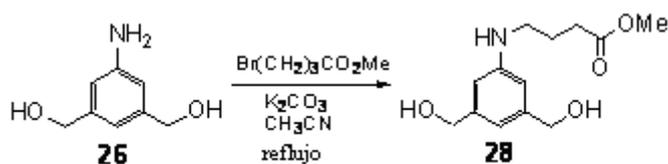
Compuesto **27**:



A una solución de 5-nitro-*m*-xileno- $\alpha,\alpha'$ -diol **25** (1,07 g, 5,84 mmol) en metanol (50 mL) se agregó Pd/C (10%, 311 mg, 0,29 mmol). Se introdujo hidrógeno para remplazar el aire, después la mezcla se hidrogenó ( $\text{H}_2$ , 5 psi) durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó mediante evaporación giratoria al vacío para proporcionar el compuesto **26** como un sólido blanco (900 mg, rendimiento = 100%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6,71 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 4,51 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  148,9, 143,8, 116,7, 114,3, 65,5. Se disolvió en acetonitrilo anhidro (30 mL) y se agregaron bromoacetato de etilo (443  $\mu$ l, 4,67 mmol) y carbonato de potasio (807 mg, 5,84 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 86°C y se sometió a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se quitó del baño de aceite, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se filtró a través de celita y el sólido se lavó con diclorometano. Apareció un precipitado blanco en el filtrado. Se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto **27** (414 mg, rendimiento = 39%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6,67 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,51 (s, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,73 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  174,0, 149,7, 143,9, 116,2, 111,6, 65,6, 52,6, 46,5; MS (m/z): encontrado 248,0 (M + Na) $^+$ .

20

Compuesto **28**:



25

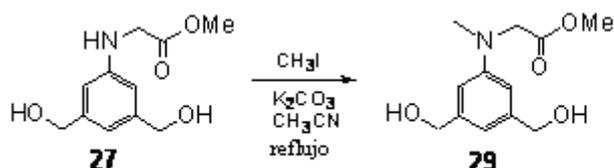
A una solución de 5-nitro-*m*-xileno- $\alpha,\alpha'$ -diol **25** (564 mg, 3,08 mmol) en metanol (35 mL) se agregó Pd/C (10%, 164 mg, 0,154 mmol). Se introdujo hidrógeno para remplazar el aire, después la mezcla se hidrogenó ( $\text{H}_2$ , 5 psi) durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó mediante evaporación giratoria al vacío para proporcionar el compuesto **26**, que se disolvió en acetonitrilo anhidro (15 mL) y se agregaron 4-bromobutirato de metilo (557 mg, 3,08 mmol) y carbonato de potasio (426 mg, 3,08 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 86°C y se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se filtró a través de celita y el sólido se lavó con diclorometano/acetonitrilo (1:1). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash, diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **28** (292 mg, rendimiento = 37%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,50 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,89 (p, J = 7,2 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  175,9, 150,5, 143,7, 115,5, 111,7, 65,7, 52,2, 44,3, 32,5, 25,8; MS (m/z): encontrado 276,0 (M + Na) $^+$ .

30

35

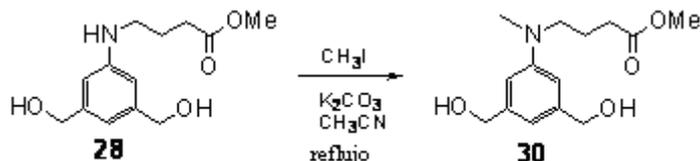
Compuesto **29**:

40



A una solución del compuesto **27** (230 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo anhidro (7 mL) se agregó yoduro de metilo (70  $\mu$ l, 1,12 mmol) y carbonato de potasio (155 mg, 1,12 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 86°C y se sometió a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se filtró a través de celita y el sólido se lavó con diclorometano/metanol (10:1). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash, diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **29** (98 mg, rendimiento = 40%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,84 (s, 2x-OH), 4,54 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  173,6, 150,9, 143,8, 115,6, 111,0, 65,7, 54,9, 52,4, 39,8; MS (m/z): encontrado 262,0 (M + Na) $^+$ .

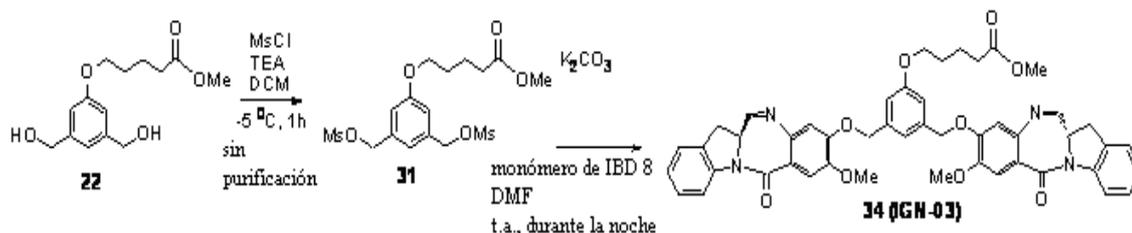
Compuesto **30**:



A una solución del compuesto **28** (151 mg, 0,597 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 mL) se agregó yoduro de metilo (74  $\mu$ l, 1,19 mmol) y carbonato de potasio (99 mg, 0,716 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 86°C y se sometió a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se filtró a través de celita y el sólido se lavó con diclorometano/metanol (10:1). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash, diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **30** (63 mg, rendimiento = 39%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6,67 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,54 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,87 (p, J = 7,2 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz, MeOD):  $\delta$  175,7, 151,3, 143,7, 115,0, 111,4, 65,9, 53,0, 52,2, 38,9, 32,2, 23,3; MS (m/z): encontrado 290,0 (M + Na) $^+$ .

25

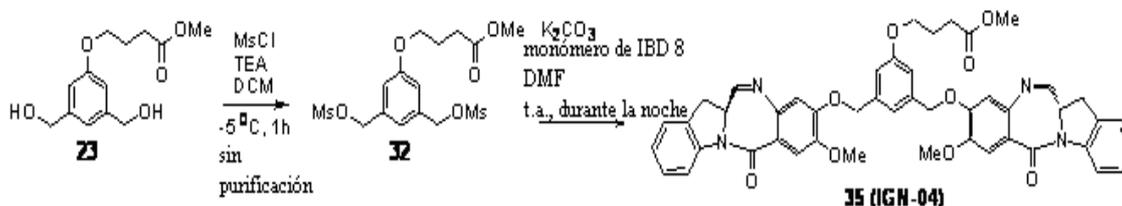
Compuesto **34** (IGN-03):



A una solución agitada del compuesto **22** (80,4 mg, 0,3 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se agregó trietilamina (125  $\mu$ l, 0,9 mmol), después cloruro de metanosulfonilo (16  $\mu$ l, 0,78 mmol) gota a gota durante 15 minutos a -5 a -10°C. La solución se agitó a -5 a -10°C durante otros 60 minutos, se inactivó con hielo/agua y se diluyó con acetato de etilo frío. La mezcla se separó, la capa orgánica se lavó con agua fría y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se evaporó mediante evaporación giratoria al vacío (temperatura < 35 °C). El residuo **31** se sometió a alto vacío antes de disolverlo en DMF anhidro (3 mL). Se agregaron el monómero de IBD **7** (221 mg, 0,75 mmol) y carbonato de potasio anhidro (207 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas (corroborado mediante el espectro de masa) y se diluyó con diclorometano. Se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo, 1:3, 1:4, 1:6, 1:10, después acetato de etilo/metanol, 10:1) para proporcionar el compuesto **34** (169 mg, rendimiento = 68%, 86% de pureza con base en la HPLC de fase inversa analítica) como un sólido amarillento. Las fracciones que contenían impurezas y el compuesto **34** también se recogieron y los disolventes se evaporaron para proporcionar 70 mg de sólido amarillento. Los dos sólidos amarillentos se combinaron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (columna C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, columna cargada con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 3:1 se agitó durante 30 minutos y se centrifugó antes de la inyección) para proporcionar el dímero **34** (**IGN-03**, 103 mg, rendimiento = 41%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,94 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 5,22 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,47 (dt, J1 = 11,2 Hz, J2 = 4,4 Hz, 2H), 3,98 (bs, 8H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (dd, J1 = 16,8 Hz, J2 = 3,6 Hz, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z): calc. 821,3187 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 821,3188.

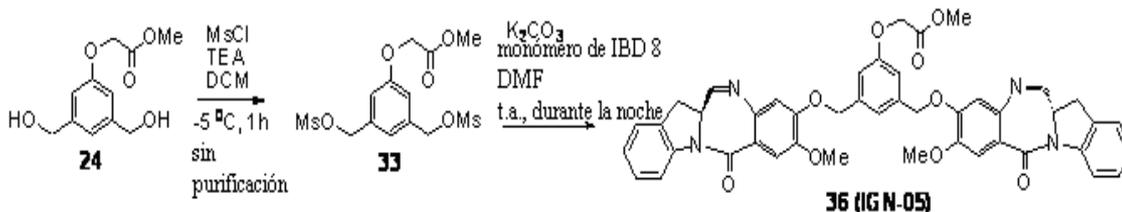
Compuesto **35** (**IGN-04**):



15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **34**, se sintetizó el compuesto **35** (**IGN-04**) (151 mg, rendimiento = 62%, 88% de pureza con base en la HPLC de fase inversa analítica) como un sólido amarillento. Parte del mismo se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa para el análisis de <sup>1</sup>H RMN. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,20-7,15 (m, 4H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,85 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 5,12 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 5,06 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,37 (dt, J1 = 11,2 Hz, J2 = 4,4 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39 (dd, J1 = 16,8 Hz, J2 = 3,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,02 (p, J = 6,4 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): calc. 807,3030 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 807,3008.

Compuesto **36** (**IGN-05**):

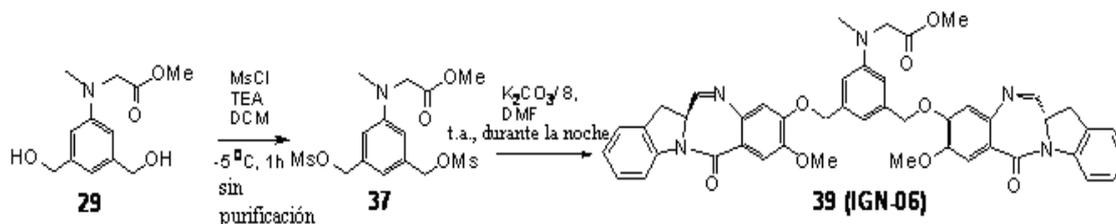
25



30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **34**, se sintetizó el compuesto **36** (**IGN-05**) (84,5 mg, rendimiento = 18%) como un sólido blanco después de la HPLC preparativa de fase inversa. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,26-7,22 (m, 4H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 5,18 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,44 (dt, J1 = 10,8 Hz, J2 = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,44 (dd, J1 = 16,8 Hz, J2 = 3,6 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): calc. 779,2717 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 779,2703.

35

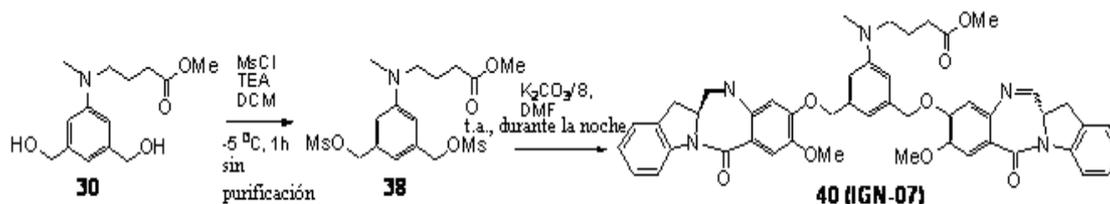
Compuesto **39** (**IGN-06**):



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **34**, se sintetizó el compuesto **39 (IGN-06)** en 6% de rendimiento como un sólido blanco después de la HPLC preparativa de fase inversa.  $^1\text{H RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,86 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 6,90-6,86 (m, 3H), 6,72 (s, 2H), 5,22 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 5,13 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 4,51-4,46 (m, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (dd,  $J_1 = 16,8$  Hz,  $J_2 = 3,6$  Hz, 2H), 3,09 (s, 3H); HRMS (ESI,  $m/z$ ): calc. 792,3033 ( $M + H$ ) $^+$ , encontrado 792,3013.

Compuesto **40 (IGN-07)**:

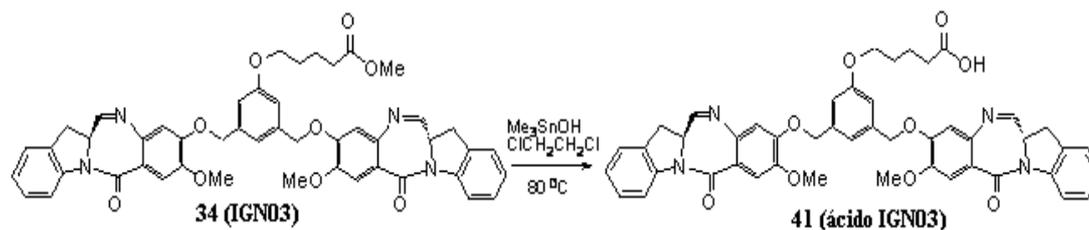
10



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **34**, se sintetizó el compuesto **40 (IGN-07)** en 21% de rendimiento como un sólido blanco después de la HPLC preparativa de fase inversa.  $^1\text{H RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,84 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,30-7,23 (m, 4H), 7,21-7,02 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 5,23-5,13 (m, 4H), 4,50-4,42 (m, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,33 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H); HRMS (ESI,  $m/z$ ): calc. 820,3346 ( $M + H$ ) $^+$ , encontrado 820,3329.

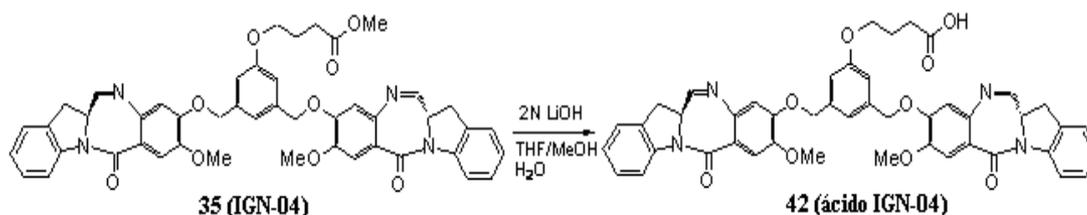
### Ejemplo 7

20 Compuesto **41**:



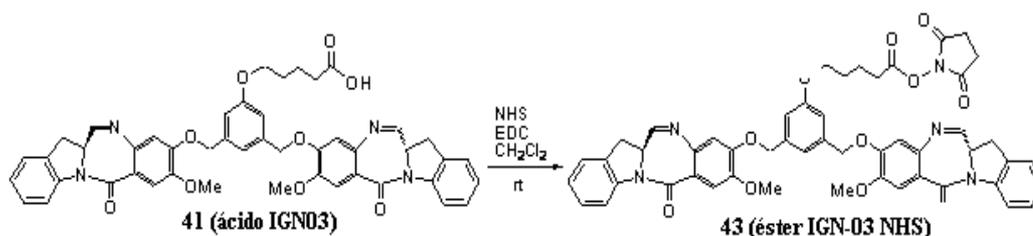
A una solución del compuesto **34** (42 mg, 0,051 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (1 mL) se agregó hidróxido de trimetilestaño (139 mg, 0,77 mmol). La mezcla se calentó a 78 a 82 °C (baño de aceite de 80 °C) y se agitó durante toda la noche. La TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1) mostró la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se lavó con gotas de ácido clorhídrico al 5% en salmuera, cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , de 1:0 a 5:1) para proporcionar ácido IGN-03 **41** (33,8 mg, rendimiento = 82%) como un sólido amarillento. El residuo también se puede usar para la siguiente etapa sin purificación. MS ( $m/z$ ): encontrado 805,1 ( $M - H$ ) $^-$ , 823,0 ( $M + \text{H}_2\text{O} - H$ ) $^-$ , 829,2 ( $M + \text{Na}$ ) $^+$ , 847,2 ( $M + \text{H}_2\text{O} + \text{Na}$ ) $^+$ .

Compuesto **42**:



A una solución agitada del compuesto **35** (32 mg, 0,040 mmol) en una mezcla de THF (0,4 mL), metanol (0,1 mL) y agua desionizada (0,1 ml) se agregó LiOH 2N recién preparado (24  $\mu$ l, 0,048 mmol) a 0°C. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. El pH de la mezcla se ajustó hasta 4-5 con 5% de ácido clorhídrico. Se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, acetonitrilo/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el ácido IGN-04 **42** (4,2 mg, rendimiento = 13%) como un sólido blanco. MS (m/z): encontrado 791,0 (M - H)<sup>-</sup>, 809,0 (M + H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>, 815,2 (M + Na)<sup>+</sup>, 833,1 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>.

**Compuesto 43:**

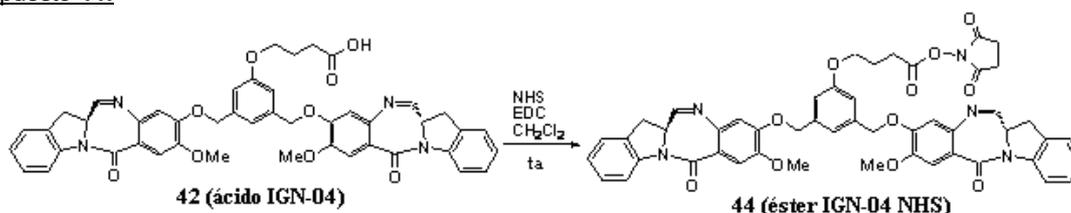


15

A una solución agitada del ácido IGN-03 **41** (8,9 mg, 0,011 mmol) en diclorometano anhidro (0,2 mL) se agregó N-hidroxisuccinimida (2,6 mg, 0,022 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (4,2 mg, 0,022 mmol) y una partícula pequeña de dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano. Se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:0 a 10:1) para proporcionar éster IGN-03 **43** (7,9 mg, rendimiento = 79%) como un sólido amarillento. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, las fracciones de producto se extrajeron con diclorometano) proporcionó 3,2 mg de sólido blanco para el análisis de <sup>1</sup>H RMN. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,97 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 5,25 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,49 (dt, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 6H), 3,72 (dd, J<sub>1</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2</sub> = 10,8 Hz, 2H), 3,51 (dd, J<sub>1</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 2H), 2,85 (bs, 4H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z): calc. 904,3194 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 904,3182.

30

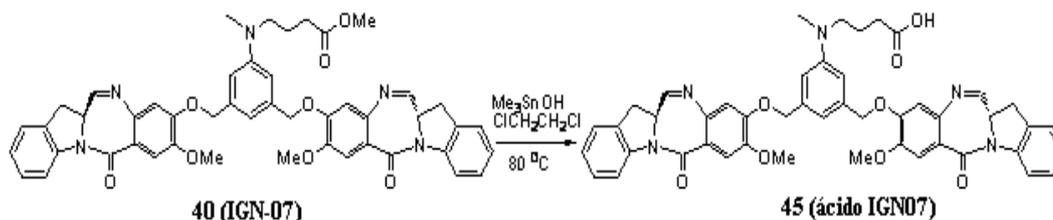
**Compuesto 44:**



Siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto **43**, se sintetizó el compuesto **44** en 86% de

rendimiento como un sólido amarillento. MS (m/z): encontrado 944,2 (M + MeOH + Na)<sup>+</sup>, 976,2 (M + 2MeOH + Na)<sup>+</sup>.

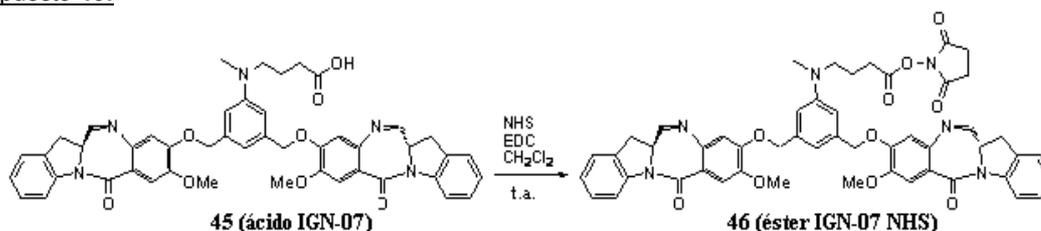
**Compuesto 45 (ácido IGN-07):**



5

A una solución del compuesto **40** (14 mg, 0,017 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (0,5 mL) se agregó hidróxido de trimetilestaño (62 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a 78 a 82°C (baño de aceite de 80°C) y se agitó durante toda la noche. La TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1) mostró la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar ácido IGN-07 **45** como un sólido amarillento pálido (29,2 mg, contaminado con hidróxido de trimetilestaño). MS (m/z): encontrado 804,1 (M - H)<sup>-</sup>; 822,1 (M + H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>; 828,2 (M + Na)<sup>+</sup>, 846,2 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>. Se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**Compuesto 46:**



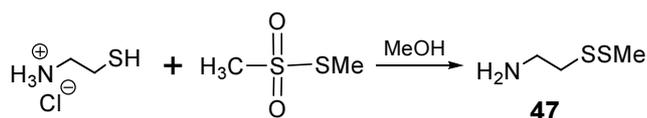
15

A una solución agitada del ácido IGN-07 **45** de la reacción anterior (0,017 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 mL) se agregó N-hidroxisuccinimida (6,1 mg, 0,051 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (9,8 mg, 0,051 mmol) y una partícula pequeña de dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano. Se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CombiFlash CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:0 a 10:1) para proporcionar éster IGN-07 **46** (9,1 mg, rendimiento = 59% para dos etapas a partir de **IGN-07**) como un sólido amarillento. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,26-7,18 (m, 5H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 5,21 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,74 (bs, 4H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): calc. 903,3354 (M + H)<sup>+</sup>, encontrado 903,3347.

**Ejemplo 8**

30

**Compuesto 47:**

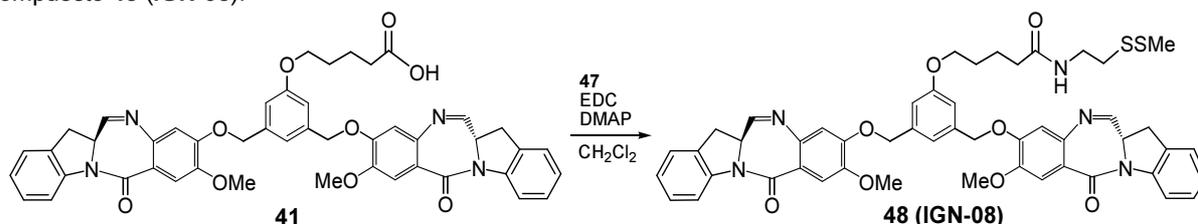


A una solución agitada de clorhidrato de cisteamina (568 mg, 5 mmol) en metanol anhidro (15 mL) se agregó metanotsulfonato de S-metilo (519 μl, 5,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó trietilamina (1,4 mL, 10 mmol) y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 mL de diclorometano anhidro y proporcionó una solución de 0,1 M del compuesto **47** en diclorometano (asumiendo un 100% de rendimiento). Se usó una parte alícuota de la solución (0,2 mL) para la siguiente reacción. El resto de la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante

40

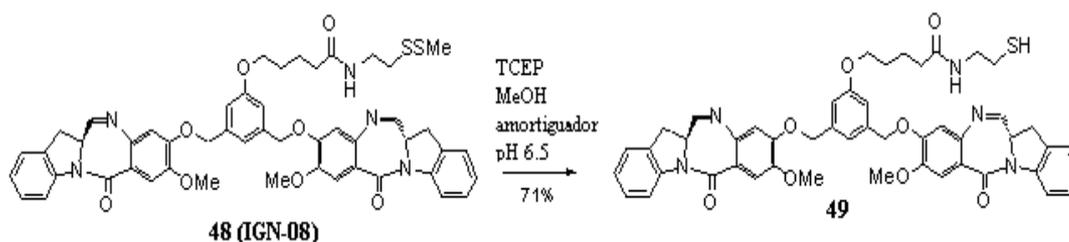
5 cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol, 10:1 con trietilamina 1%) para proporcionar el compuesto **47** (82 mg, rendimiento = 13%, producto perdido en el procesamiento acuoso debido a su buena solubilidad en agua) como un ácido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,34 (bs, 2H).

Compuesto **48 (IGN-08)**:



A un matraz que contiene ácido IGN-03 **41** (8,1 mg, 0,01 mmol) se agregó la solución de 0,1 M anterior del compuesto **47** en diclorometano anhidro (0,2 mL). Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,8 mg, 0,02 mmol), trietilamina (1,4  $\mu\text{l}$ , 0,01 mmol) y una partícula pequeña de dimetilamonopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano. Se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}$ ) para proporcionar el compuesto **48** (4,0 mg, rendimiento = 44%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 5,22 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,46 (dt,  $J_1$  = 11,2 Hz,  $J_2$  = 4,4 Hz, 2H), 3,98 (bs, 8H), 3,69 (dd,  $J_1$  = 16,8 Hz,  $J_2$  = 10,8 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,48 (dd,  $J_1$  = 17,2 Hz,  $J_2$  = 3,6 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,80-1,78 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z): calc. 912,3101 (M + H) $^+$ , encontrado 912,3118.

Compuesto **49**:

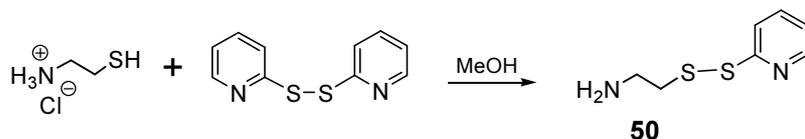


25 A una suspensión de clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP-HCl, 3,8 mg, 0,013 mmol) en una gota de agua desionizada (~50  $\mu\text{L}$ ) se agregó bicarbonato de sodio saturado gota a gota (~25  $\mu\text{L}$ ) para ajustar el pH hasta alrededor de 6 a 7, seguido por la adición de solución tampón a pH 6,5 (tampón de fosfato 0,1 M, 0,3 mL). La mezcla obtenida se agregó a la solución del compuesto **48 (IGN-08)**, 4,0 mg, 0,0044 mmol) en metanol (1,0 mL) y acetonitrilo (1,0 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se diluyó con diclorometano y tampón a pH 6,5 (la reacción se corroboró mediante espectros de masa, que mostraron solamente las señales del producto). Se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CombiFlash, diclorometano/MeOH) para proporcionar el producto **49** como un sólido amarillo pálido (2,7 mg, rendimiento = 71%). MS (m/z): encontrado 864,0 (M - H) $^-$ , 932,0 (M + MeOH + 2H $_2$ O - H) $^-$ , 888,1 (M + Na) $^+$ , 920,2 (M + MeOH + Na) $^+$ , 952,2 (M + 2MeOH + Na) $^+$ .

Ejemplo 9

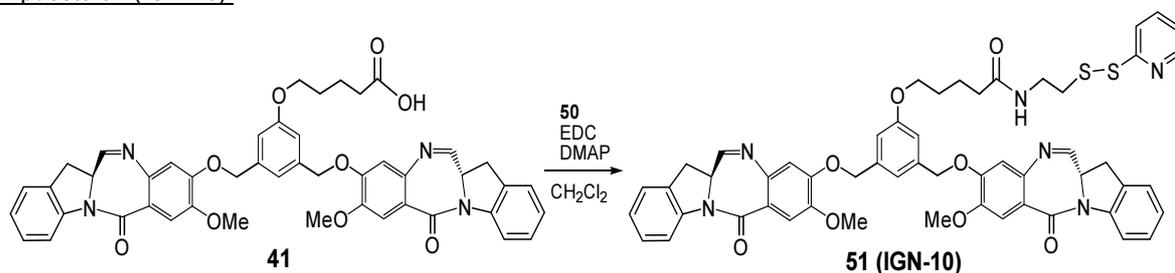
Compuesto **50**:

40



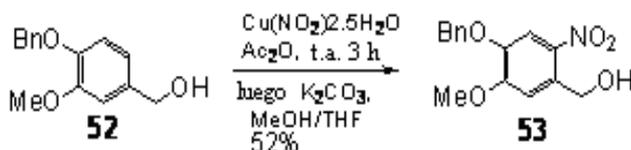
A una solución agitada de clorhidrato de cisteamina (227 mg, 2 mmol) en metanol anhidro (10 mL) se agregó aldritol (661 mg, 3 mmol). La solución de reacción pasó de incolora clara a amarilla clara después de la adición de aldritol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se agregó trietilamina (279  $\mu$ l, 2 mmol) y los 5 disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (Combiflash, diclorometano/metanol, 1:0 a 15:1 con 0,1% de trietilamina) para proporcionar el compuesto **50** (301 mg, rendimiento = 81%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,52-8,49 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 3,04 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,92 (t,  $J = 6,0$  Hz), 1,92 (bs, 2H).

#### 10 Compuesto **51** (IGN-10):



A una solución de ácido IGN-03 **41** (a partir de 0,05 mmol de IGN-03 sin purificación) en diclorometano anhidro (1 mL) se agregó el compuesto **50** (37 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (38 mg, 0,2 mmol) y una partícula pequeña de dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 toda la noche y se diluyó con diclorometano. Se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash, diclorometano/metanol, 1:0 a 5:1) para proporcionar 51 mg de espuma amarilla, que se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna C18, acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}$ ) para proporcionar el compuesto **51** (7,4 mg, rendimiento = 15%) como un sólido amarillento.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20 8,50 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,87 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 4H), 7,14-7,09 (m, 4H), 6,96 (s, 2H), 6,85 (s, 2H), 5,23 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 5,18 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 4,49 (dt,  $J_1 = 11,2$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz, 2H), 4,03-4,00 (m, 8H), 3,72 (dd,  $J_1 = 16,8$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 2H), 3,60 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 3,57 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 3,50 (dd,  $J_1 = 16,8$  Hz,  $J_2 = 3,6$  Hz, 2H), 2,95 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 2,30 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 1,85-1,84 (m, 4H); HRMS (ESI,  $m/z$ ): calc. 975,3210 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ , encontrado 975,3190.

#### 25 Compuesto **53**:

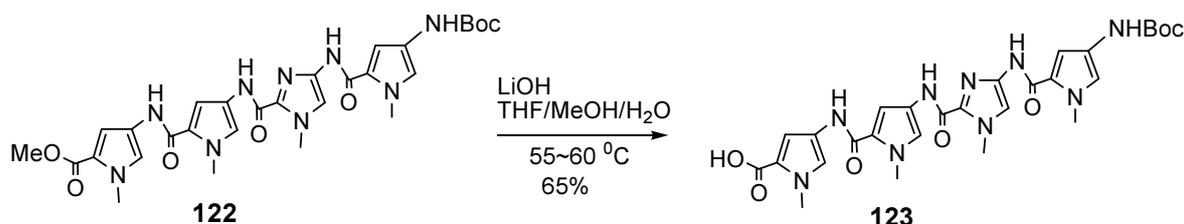


A una solución agitada de alcohol 4-benciloxi-3-metoxibencilico **52** (2,5 g, 10 mmol) en anhídrido acético (30 mL) se agregó hidrato de nitrato de cobre (II) (2,7 g, 11 mmol) lentamente en porciones a 0°C. La suspensión obtenida se siguió agitando a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua y se agitó durante 1 hora. Se filtró para recoger el sólido amarillo, que se disolvió posteriormente en MeOH/THF (1:1, V/V, 30 mL). Se agregó carbonato de potasio (2,1 g, 15 mmol) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 20:1, 18:1, 15:1) para proporcionar el compuesto **53** (1,50 g, rendimiento = 52%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,48-

7,33 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

### Ejemplo 10

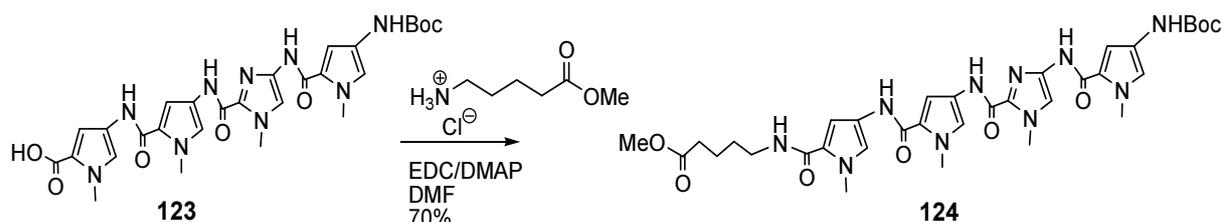
#### 5 Compuesto 123:



A una solución agitada del compuesto **122** (137 mg, 0,22 mmol) en THF (1,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (46 mg, 1,1 mmol) en agua desionizada (0,5 mL). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 6 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. El pH se ajustó hasta 4-5 con 5% de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se depuró hasta proporcionar el compuesto **123** (87,5 mg, rendimiento = 65%). MS (m/z): 606,1 encontrado (M - H)<sup>-</sup>.

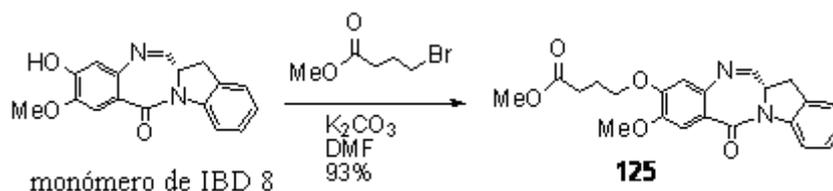
15

#### Compuesto 124:



A una solución del ácido **123** (87,5 mg, 0,14 mmol) en DMF anhidra (1 mL) se agregó DMAP (21 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de 5-aminovalerato de metilo (26 mg, 0,15 mmol) y EDC (40 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó con cloruro de amonio saturado, salmuera, bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se depuró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CombiFlash, diclorometano/MeOH) para proporcionar el compuesto **124** (71 mg, rendimiento = 70%) como una espuma amarilla. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,07 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,62 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (bs, 12H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,48 (s, 9H); MS (ESI, m/z): 721,0 encontrado (M + H)<sup>+</sup>.

#### 30 Compuesto 125:

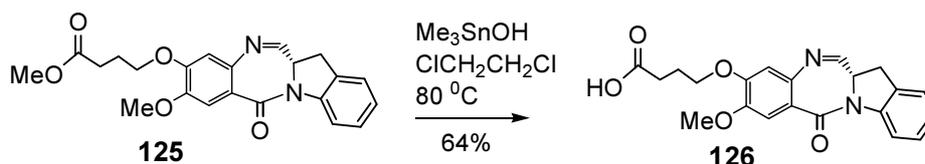


A una solución del monómero de IBD **8** (118 mg, 0,4 mmol) y 4-bromobutirato de metilo (109 mg, 0,6 mmol) en DMF anhidro (1,5 mL) se agregó carbonato de potasio (111 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se depuró a presión reducida para proporcionar el compuesto **125**.

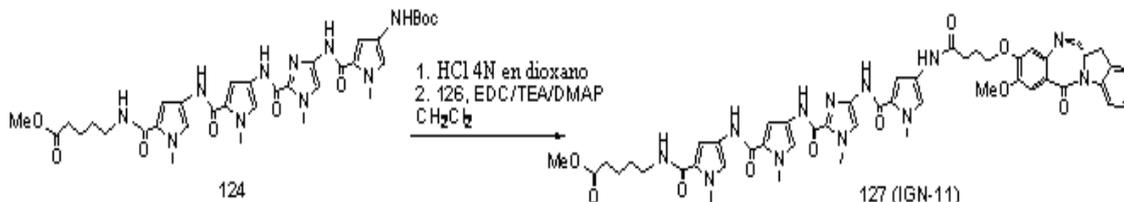
35

(146 mg, rendimiento = 93%) como una espuma amarilla.  $^1\text{H RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,44 (dt,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 4,0$  Hz, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 2,55 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H); MS (ESI, m/z): encontrado 465,2 (M + MeOH + K) $^+$ .

5

**Compuesto 126:**

- 10 La mezcla del compuesto **125** (146 mg, 0,37 mmol) e hidróxido de trimetilestaño (669 mg, 3,7 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (2 mL) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  (temperatura del baño de aceite) y se agitó a esa temperatura durante 18 horas. Se retiró el baño de aceite y la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera/5% de HCl (0,5 mL), bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se depuró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash, diclorometano/MeOH) para proporcionar el compuesto **126** (90 mg, rendimiento = 64%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,11 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,48 (dt,  $J_1 = 11,2$  Hz,  $J_2 = 4,0$  Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (dd,  $J_1 = 16$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 3,47 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 2,60 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H).

**20 Compuesto 127 (IGN-11):**

- A un matraz con el compuesto **124** (71 mg, 0,099 mmol) se agregó HCl 4N en dioxano (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se depuró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (1,5 mL). Se agregaron posteriormente el compuesto **126** (42 mg, 0,11 mmol), trietilamina (14  $\mu\text{l}$ , 0,1 mmol), EDC (38 mg, 0,2 mmol) y DMAP (1 mg, 0,0099 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y se diluyó con diclorometano, se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se depuró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Combiflash, diclorometano/MeOH) para proporcionar el compuesto **127** (14 mg, rendimiento = 49%) como un sólido amarillo. HRMS (ESI, m/z): calc. 983,4164 (M + H) $^+$ , encontrado 983,4167.

**Ejemplo 11**

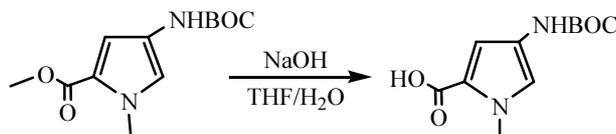
- 35 Preparación de solución madre de éster de IGN-03 NHS (compuesto **43**) y éster IGN-07 NHS (compuesto **46**):

Se realizan soluciones de éster de IGN-03 NHS y éster de IGN-07 NHS frescas hasta una solución madre de 0,006 M con base en un peso molecular de 903,93 g/mol (éster de IGN-03 NHS) o 902,95 (éster de IGN-07 NHS) en dimetilacetamida (DMA). La solución madre se sometió de forma espectrofotométrica a un ensayo usando un coeficiente de extinción de referencia determinado a 330 nm ( $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,231\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ).

**Ejemplo 12**

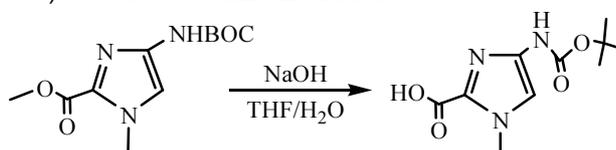
Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

45



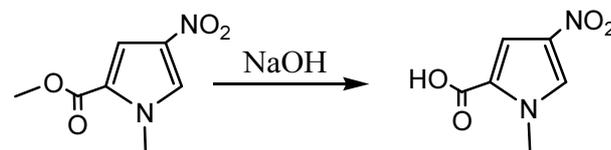
A 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (Eldon E. Baird y Peter B. Dervan, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6141-6146) (5,0 g, 19,67 mmol) en 120 ml de 1:1 de THF/H<sub>2</sub>O se agregaron 8 g de NaOH en 5 30 ml de agua. La mezcla se agitó durante toda la noche, se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtAc/hexanos (1:1). La solución acuosa se ajustó hasta un pH de 4,0 con 20% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo con EtAc (4 x 60 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y se cristalizaron con etanol/EtAc/hexano para proporcionar 3,81 g (81%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) 12,79 (s, 1H), 10,48 (br, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN 158,47, 153,82, 123,64, 121,56, 109,58, 10 79,52, 37,06, 28,42; MS m/z- 239,2 (M-H).

Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



15 A 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 19,59 mmol) en 120 ml de 1:1 de THF/H<sub>2</sub>O se agregaron 8 g de NaOH en 30 ml de agua. La mezcla se agitó durante toda la noche, se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtAc/hexanos (1:1). La solución acuosa se ajustó hasta un pH de 4,0 con 20% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo con EtAc (4 x 60 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y se cristalizaron con etanol/EtAc/hexano para proporcionar 3,85 g (81%) del producto del título. <sup>1</sup>H 20 RMN (DMSO) 9,32 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN 172,45, 159,78, 136,93, 135,44, 132,85, 79,50, 35,57, 28,07; MS m/z- 240,8 (M-H).

Ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico

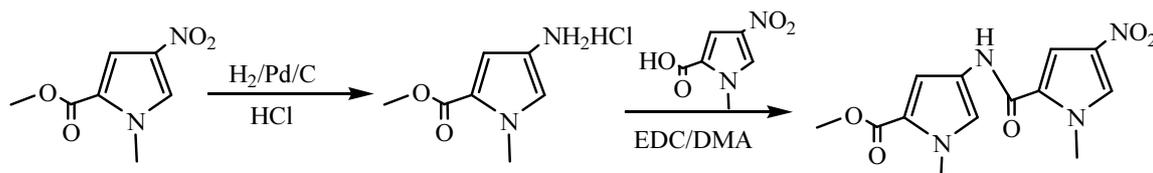


25

A 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 27,17 mmol) en 120 ml de 1:1 de THF/H<sub>2</sub>O se agregaron 8 g de NaOH en 30 ml de agua. La mezcla se agitó durante toda la noche, se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtAc/hexanos (1:1). La solución acuosa se ajustó hasta un pH 3-4 con 20% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo con EtAc (4 x 30 60 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y se cristalizaron con etanol/EtAc/hexano para proporcionar 4,06 g (88%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) 13,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,91 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN 160,97, 134,01, 129,16, 123,81, 111,38, 37,47; MS m/z- 169,1 (M-H).

1-metil-4-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

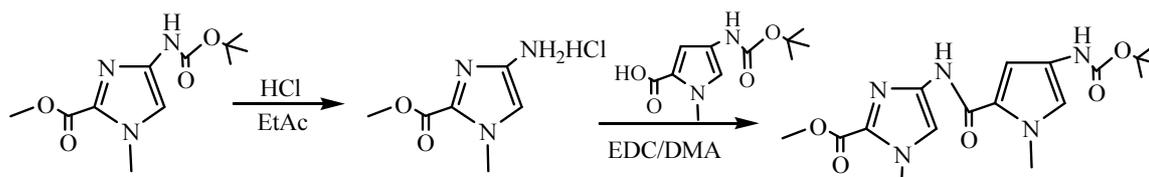
35



En un frasco de hidrogenación se agregó 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (3,0 g, 16,30 mmol), 80 ml de THF, 405 mg de 10% de Pd/C y 1,3 ml de HCl (conc.). Después de la evacuación al vacío la botella se colocó en hidrógeno a 30 psi y se agitó durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó hasta sequedad sin 40 purificación adicional. A la mezcla seca se agregó ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico (2,75 g, 16,18 mmol),

80 ml de DMA, EDC (8,51 g, 44,27 mmol) y DIPEA (2,80 ml, 16,10 mmol). La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se concentró, se diluyó con THF/EtAc (1:2, 150 ml) y se lavó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{NaCl}$  1M (conc.) y  $\text{NaHCO}_3$  (conc.) por separado. La capa orgánica se separó y se secó en  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se concentró y se cristalizó con THF/ $\text{H}_2\text{O}$  para proporcionar 3,74 g (75%) del producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) 10,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,25 (s, 5 1H), 6,52 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN 157,87, 156,84, 133,76, 128,16, 123,39, 119,13, 118,18, 111,83, 107,50, 104,17, 51,55, 37,41, 36,03; MS m/z+ 329,1 (M+Na).

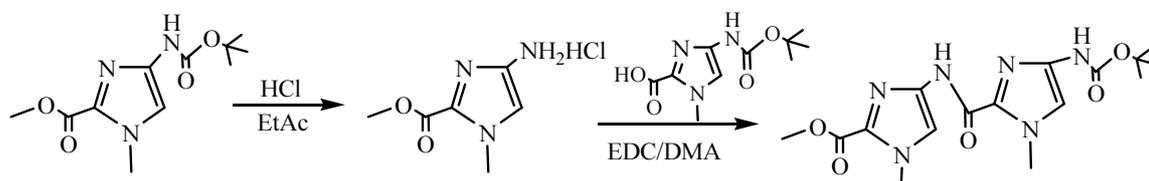
4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo



10

A 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (2,50 g, 9,80 mmol) en 30 ml de EtAc se agregaron 6 ml de HCl (conc.). Después de la agitación durante 45 min, la mezcla se diluyó con etanol y tolueno, se concentró y coevaporó con etanol/tolueno (1:1, 3x50 ml) hasta sequedad sin purificación adicional. Al compuesto seco se agregó ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (2,35 g, 9,8 mmol), EDC (5,60 g, 29,1 mmol), DIPEA (1,70 ml, 9,8 mmol) y 80 ml de DMA. La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se concentró, se diluyó con THF/EtAc (1:2, 150 ml) y se lavó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{NaCl}$  1M (conc.) y  $\text{NaHCO}_3$  (conc.) por separado. La capa de disolvente orgánico se separó y se secó en  $\text{MgSO}_4$ , filtro, concentró y purificó sobre cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/DCM (1:25 a 1:15) para proporcionar 2,72 g (73%) del producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (DMF-d7) 10,27 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 20 3H), 1,47 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN 162,62, 161,20, 153,82, 145,32, 144,12, 132,56, 128,46, 124,39, 119,83, 79,51, 52,75, 36,06, 35,83, 28,88; MS m/z+ 400,2 (M+Na).

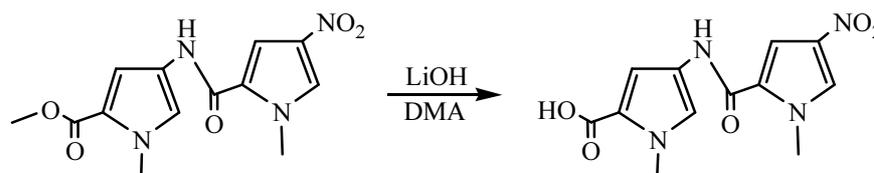
4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo



25

A 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (2,50 g, 9,80 mmol) en 30 ml de EtAc se agregaron 6 ml de HCl (conc.). Después de agitarla durante 30 min, la mezcla se diluyó con etanol y tolueno, se concentró y coevaporó con etanol/tolueno (1:1, 3x50 ml) hasta proporcionar un compuesto seco con purificación adicional. Al compuesto seco se agregó ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (2,36 g, 9,8 mmol), EDC (5,90 g, 30,7 mmol), DIPEA (1,70 ml, 9,8 mmol) y 80 ml of DMA. La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se concentró, se diluyó con THF/EtAc (1:2, 150 ml) y se lavó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{NaCl}$  1M (conc.) y  $\text{NaHCO}_3$  (conc.) por separado. La capa de disolvente orgánico se separó y se secó en  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, concentró y purificó sobre cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/DCM (1:25 a 1:15) para proporcionar 2,65 g (71,5%) del producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) 11,17 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 35 3,92 (s, 3H), 1,45 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN 160,60, 157,30, 135,92, 135,45, 132,86, 126,12, 114,83, 79,50, 52,70, 35,58, 34,92, 28,08; MS m/z+ 401,8 (M+Na).

Ácido 1-metil-4-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxílico

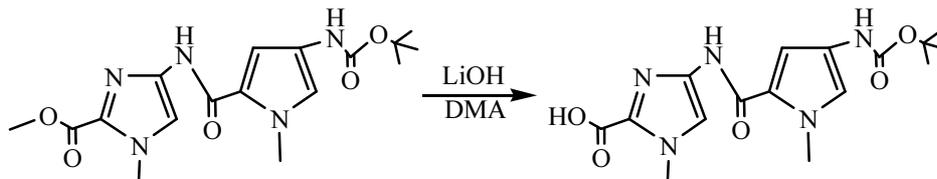


40

A 1-metil-4-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,53 mmol) en 50 ml de

DMA se agregaron 2 g de LiOH en 30 ml de agua. La mezcla se agitó durante toda la noche, se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtAc/hexanos (1:1). La solución acuosa se ajustó hasta un pH de 4,0 con 20% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para formar precipitados. Los precipitados se filtraron, lavaron con agua y secaron en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> con vacío para proporcionar 1,4 g (73%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMF-d<sub>7</sub>) 10,34 (br, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,91 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN 158,47, 135,61, 129,11, 127,77, 123,65, 121,57, 121,50, 109,48, 108,52, 38,38, 37,05; MS m/z- 291,0 (M-H).

Ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

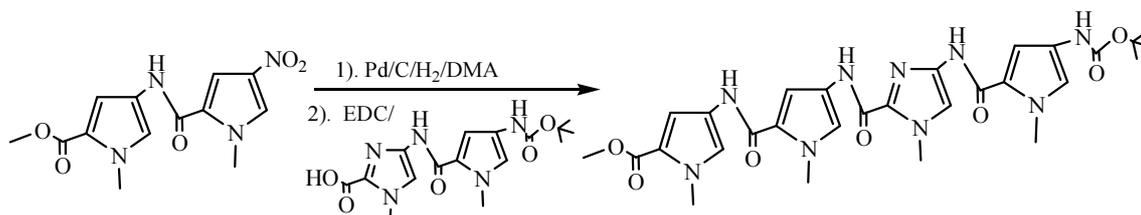


10

A 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,30 mmol) en 50 ml de DMA se agregaron 2 g de LiOH en 30 ml de agua. La mezcla se agitó durante toda la noche, se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtAc/hexanos (1:1). La solución acuosa se ajustó hasta un pH de 4,0 con 20% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para formar precipitados. Los precipitados se filtraron, lavaron con agua y secaron en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> con vacío para proporcionar 1,44 g (75%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) 10,41 (br, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 1,47 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN 160,46, 158,42, 152,85, 145,21, 135,81, 129,11, 127,77, 122,39, 121,57, 113,58, 79,81, 36,06, 35,25, 28,17; MS m/z- 362,1 (M-H).

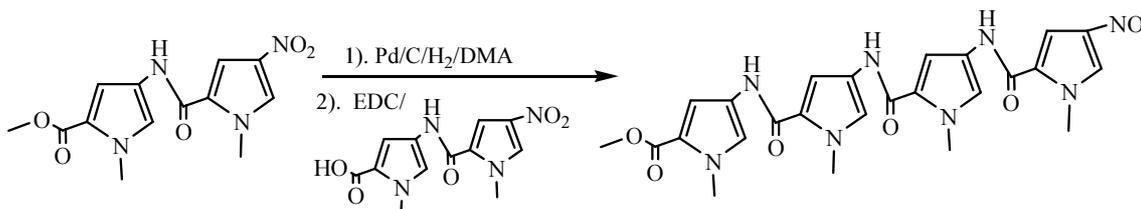
4-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

20



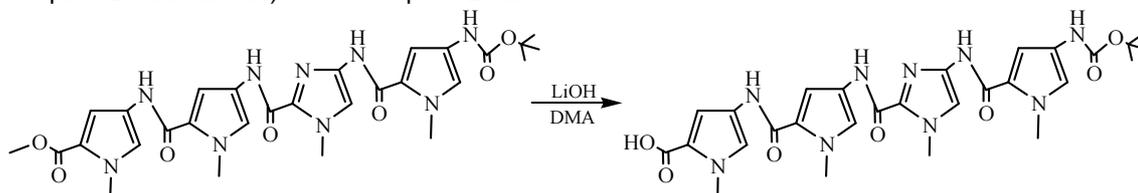
En un frasco de hidrogenación se agregó 1-metil-4-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,27 mmol), 20 ml de THF, 305 mg de 10% de Pd/C (50% húmedo) y 0,25 ml de HCl (conc.). Después de la evacuación al vacío la botella se colocó en hidrógeno a 50 psi y se agitó durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celita, se evaporó hasta sequedad sin purificación adicional. A la mezcla seca se agregó ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (1,15 g, 3,16 mmol), 10 ml de DMA, EDC (2,0 g, 10,4 mmol) y DIPEA (0,70 ml, 4,02 mmol). La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se concentró, se diluyó con hexanos/EtAc (1:1, 10 ml) y 10 ml de agua para formar precipitados. Los precipitados se filtraron, lavaron con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1M, NaHCO<sub>3</sub> 1 M y agua, se secaron en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> con vacío para proporcionar 1,61 g (82%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMF-d<sub>7</sub>) 10,29 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,86 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN 162,16, 160,05, 159,90, 157,20, 154,31, 137,88, 135,35, 124,56, 124,39, 124,24, 123,09, 120,09, 119,82, 115,32, 105,58, 102,27, 79,31, 51,51, 38,13, 36,01, 35,80, 35,08, 28,79; MS m/z+ 644,2 (M+Na).

1-metil-4-(1-metil-4-(1-metil-4-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



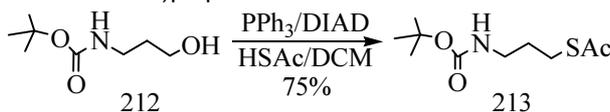
En un frasco de hidrogenación se agregó 1-metil-4-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,53 mmol), 80 ml de DMA, 500 mg de 10% de Pd/C (50% húmedo) y 0,4 ml de HCl (conc.). Después de la evacuación al vacío la botella se colocó en hidrógeno a 50 psi y se agitó durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celita, se evaporó hasta sequedad sin purificación adicional. A la mezcla seca se agregó ácido 1-metil-4-(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxílico (1,49 g, 5,10 mmol), 30 ml de DMA, EDC (4,0 g, 20,8 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,75 mmol). La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se concentró, se diluyó con hexanos/EtAc (1:1, 10 ml) y 10 ml de agua para formar precipitados. Los precipitados se filtraron, lavaron con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1M, NaHCO<sub>3</sub> 1 M y agua, se secaron en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al vacío para proporcionar 2,13g (76%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) 10,28 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,98 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN 160,78, 158,93, 158,06, 157,81, 135,25, 127,28, 126,36, 123,78, 122,57, 121,91, 121,40, 120,94, 119,65, 110,73, 108,39, 107,34, 103,75, 80,81, 51,57, 39,74, 38,52, 38,22, 37,08, 28,63; MS m/z+ 573,2 (M+Na).

15 Ácido 4-(4-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



A 4-(4-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (510 mg, 0,82 mmol) en 10 ml de DMA se agregaron 0,8 g de LiOH en 10 ml de agua. La mezcla se agitó durante toda la noche, se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtAc/hexanos (1:1). La solución acuosa se ajustó hasta un pH de 4,0 con 20% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> para formar precipitados. Los precipitados se filtraron, lavaron con agua y se secaron en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al vacío para proporcionar 363 mg (73%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMF-d<sub>7</sub>) 10,31 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 1,47 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN 162,16, 160,05, 159,90, 157,20, 154,31, 137,88, 135,35, 124,56, 124,39, 123,51, 123,09, 121,76, 120,09, 119,83, 118,96, 115,32, 109,53, 105,58, 102,27, 79,32, 38,13, 36,02, 35,81, 34,88, 28,79; MS m/z- 606,2 (M-H).

Etanotioato de S-3-(terc-butoxicarbonilamino)propilo

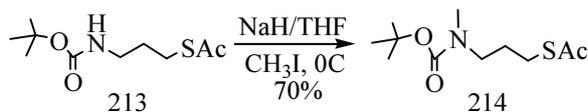


30

A 3-hidroxiopropilcarbamato de terc-butilo (3,22 g, 18,37 mmol) en 100 ml de DCM a 0°C se agregó ácido tiolacético (2,0 ml, 26,73 mmol) y trifetilfosfina (7,0 g, 26,73 mmol) en Ar. Después de agitarla a 0°C durante 15 min, se agregó DIAD (6,0 ml, 28,93). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y después a TA durante toda la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con 120 ml de EtAc/hexanos (1:2), se filtró a través de celita. La solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (conc.)/NaCl (conc.) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M, respectivamente, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se purificó sobre cromatografía de SiO<sub>2</sub> eluida con EtAc/hexanos (1:7 a 1:6) para proporcionar 3,22 g (75%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,09 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,27 (s, 3H), 1,69 (dt, 2H, J = 6,8, 13,5 Hz), 1,38 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 196,35, 156,16, 79,50, 39,26, 30,79, 30,24, 28,61, 26,44; MS m/z+ 256,0 (M + Na).

40

Etanotioato de S-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)propilo

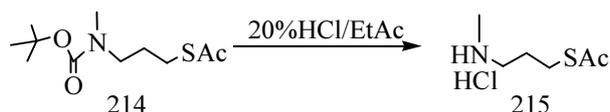


A una solución de NaH (0,57 g, 60%, 14,25 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se agregó etanotioato de S-3-(terc-butoxicarbonilamino)propilo (1,25 g, 5,36 mmol) en Ar. Después de agitar a 0°C durante 30 min, se agregó MeI (1,0 ml, 16,06 mmol) a la mezcla. Se continuó con la agitación a 0°C durante 2 h y después a TA durante toda la noche.

45

La mezcla se concentró, volvió a disolver en 120 ml de EtAc/hexanos (1:2), se lavó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  NaCl 1 M (conc.), se secó en  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se evaporó y se purificó en cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/hexanos (1:7) para proporcionar 1,121 g (85%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,69 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,41 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,47 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN 173,21, 153,39, 83,28, 43,67, 31,84, 28,26, 28,19, 5 27,11, 15,65; MS m/z+ 270,0 (M + Na).

Sal de cloruro de hidrógeno de etanotioato de S-3-(metilamino)propilo

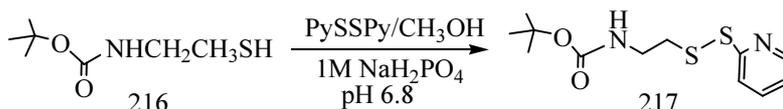


10

A etanotioato de S-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)propilo (206 mg, 0,834 mmol) en 4 ml de EtAc se agregó 1,0 ml de HCl (conc.) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con etanol/tolueno (6 ml, 1:1), se evaporó y coevaporó con etanol/tolueno (3 x 10 ml), se cristalizó con etanol/EtAc/hexanos, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 135 mg (88%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 9,70 (br, 1H), 8,56 (br, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN 174,64, 40,57, 31,57, 27,69, 20,94, 15,62; MS m/z+ 170,0 (M + Na), 148,10 (M + H).

15

2-(piridin-2-ildisulfanil)etilcarbamato de terc-butilo (217)

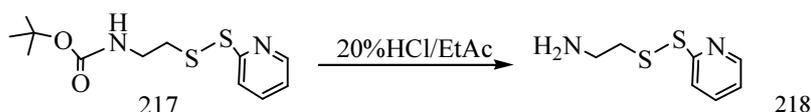


20

A la solución de 2,2'-ditiolpiridina (3,97 g, 18,02 mmol) en 100 ml de metanol y 80 ml de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1M, pH 6,8, se agregó 2-mercaptoetilcarbamato de terc-butilo (1,00 g, 5,65 mmol) en 50 ml de metanol. La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se concentró, se extrajo con diclorometano, se secó en  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se evaporó y se purificó en cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/hexanos (1:10 a 1:6) para proporcionar 1,341 g (83%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,39 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,37 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN 160,05, 159,39, 159,07, 149,87, 137,21, 120,78, 79,48, 39,58, 38,96, 28,57; MS m/z+ 309,2 (M + Na).

25

2-(piridin-2-ildisulfanil)etanamina

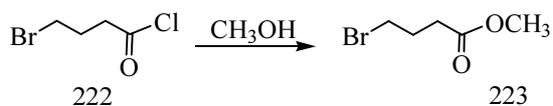


30

A 2-(piridin-2-ildisulfanil)etilcarbamato de terc-butilo (1,06 g, 3,70 mmol) en 16 ml de EtAc se agregaron 4,0 ml de HCl (conc.) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h, se diluyó con etanol/tolueno (6 ml, 1:1), se evaporó y coevaporó con etanol/tolueno (3 x 10 ml), se cristalizó con etanol/EtAc/hexanos, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 135 mg (88%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,58 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,02 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN 158,69, 149,07, 137,81, 122,48, 120,98, 39,52, 36,94; MS m/z+ 187,10 (M + H).

35

4-bromobutanoato de metilo (223)



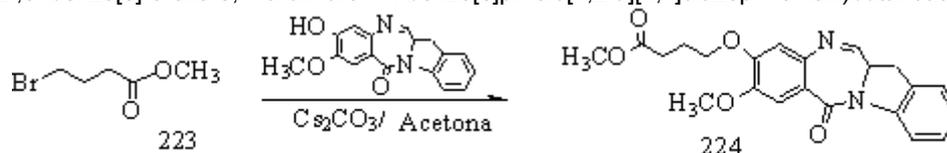
40

Se agregó cloruro de 4-bromobutanoilo (3,1 ml, 25,28 mmol) a 15 ml de metanol seco a  $0^\circ\text{C}$ . Se continuó con la agitación a  $0^\circ\text{C}$  en Ar durante 2 h y después a TA durante toda la noche. La mezcla se evaporó, se diluyó con EtAc/hexanos (1:5), se filtró a través de gel  $\text{SiO}_2$  y se evaporó para proporcionar 4,50 g (99%) del compuesto del

45

título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,65 (s, 3H), 3,43 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 2,47 (t, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 2,13 (dt, 2H,  $J = 6,7, 13,6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN 173,08, 51,84, 32,82, 32,34, 27,89; MS  $m/z + 203,0$  (M + Na).

4-(7-metoxi-2',3'-benzo[e]-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)butanoato de (Z)-metilo

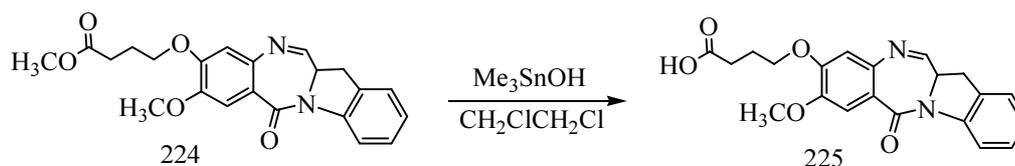


5

A (Z)-2,3-benzo-8-hidroxi-7-metoxi-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5(11aH)-ona (60 mg, 0,20 mmol) en 4 ml de acetona se agregó  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (90 mg, 0,28 mmol) seguido por la adición de 4-bromobutanoato de metilo (50 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se evaporó y purificó en cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/DCM (1:5 a 1:3) para proporcionar 50,1 mg (63%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,19 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz), 7,80 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz), 7,48 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,03 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 6,77 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H,  $J = 3,4, 13,7$  Hz), 2,50 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,12 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN, 173,64, 164,12, 163,24, 152,25, 148,41, 142,28, 140,34, 129,69, 128,39, 124,97, 120,85, 117,15, 112,15, 110,68, 68,08, 56,40, 55,18, 51,90, 32,84, 30,64, 24,50; MS  $m/z + 187,10$  (M + H). MS  $m/z + 417,2$  (M + Na), 435,2 (M + Na +  $\text{H}_2\text{O}$ ).

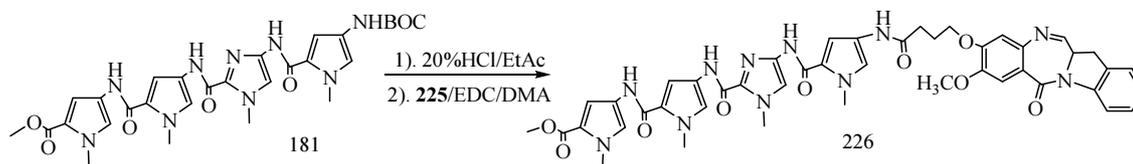
15

Ácido 4-(7-metoxi-2,3-benzo[e]-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi) butanoico



20 Se sometieron 4-(7-metoxi-2',3'-benzo[e]-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)butanoato de (Z)-metilo (41 mg, 0,104 mmol) e hidróxido de trimetilestaño (302 mg, 1,67 mmol) en 15 ml de diclorometano a reflujo a  $85^\circ\text{C}$  en Ar durante toda la noche. La mezcla se lavó con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1M, pH 3,5, se secó en  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se evaporó y se purificó en cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/DCM/HCl (1:25:0,01%) para proporcionar 30 mg (76%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,18 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz), 7,85 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,04 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 6,81 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,23 (dd, 1H,  $J = 10,2, 16,3$  Hz), 2,52 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,12 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN, 173,64, 164,12, 163,24, 152,25, 148,41, 142,28, 140,34, 129,69, 128,39, 125,10, 120,85, 117,19, 112,15, 110,68, 67,94, 56,43, 55,18, 31,81, 30,64, 24,21; MS  $m/z - 397,0$  (M +  $\text{H}_2\text{O} - \text{H}$ ).

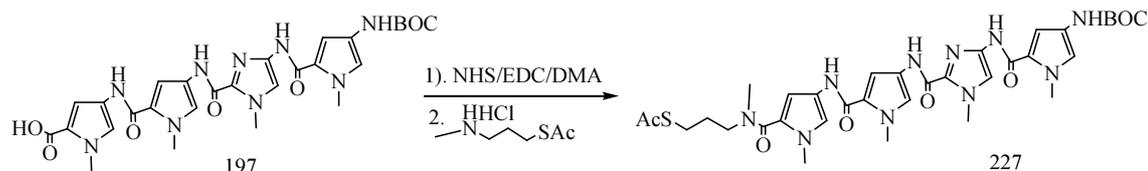
30 Éster metílico del ácido 4-[[4-{{4-[4-(7-metoxi-2',3'-benzo[e]-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)butirilamino]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonil]amino]-1-metil-1H-imidazol-2-carbonil]amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonil]-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (226)



35 A 4-(4-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (15 mg, 0,024 mmol) en 4 ml de EtAc se agregó 1,0 ml de HCl (conc.). La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h, se diluyó con etanol/tolueno (6 ml, 1:1), se evaporó y coevaporó con etanol/tolueno (3 x 10 ml) y se secó al vacío. El compuesto sólido se usó directamente sin purificación adicional. Al sólido se agregaron ácido 4-(7-metoxi-2',3'-benzo[e]-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)butanoico (6 mg, 0,015 mmol), EDC (40 mg, 0,21 mmol), DIPEA (4  $\mu\text{l}$ , 0,023 mmol) y 1 ml de DMA. La mezcla se agitó en Ar durante toda la noche, se evaporó y purificó en HPLC preparativa columna C-18 (columna de  $\Phi 10$  mm x 200 mm, velocidad de flujo 9 mL/min y un sistema de disolvente

de gradiente que va desde 75:25 de disolvente A:B a un tiempo de 0-5 min a 40:60 A:B a 15 min, después a 20:80 A:B a 25 min hasta 10:90 A:B a 30 min. Disolvente A - agua, disolvente B - acetonitrilo/dioxano (1:2)) y se liofilizó para proporcionar un sólido blanco (4,2 mg (30%) del compuesto del título). MS m/z- 900,3 (M + H<sub>2</sub>O - H).

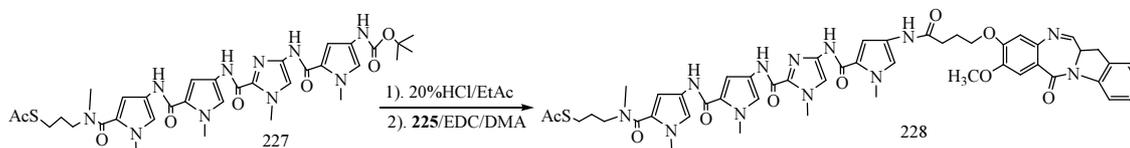
- 5 Etanotioato de S-3-(4-(4-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-N,1-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamido)propilo (227).



Se agitaron ácido 4-(4-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido) (256 mg, 0,42 mmol), NHS (60 mg, 0,52 mmol) y EDC (500 mg, 2,60 mmol) en 4 ml de DMA en Ar durante 2 h, después se agregó sal de cloruro de hidrógeno de etanotioato de S-3-(metilamino)propilo (76,5 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se siguió agitando durante 24 h, se evaporó y purificó en cromatografía en SiO<sub>2</sub> eluida con THF/DCM (1:5 a 1:4) para proporcionar 198 mg (64%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) 10,21 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN 173,31, 162,16, 160,05, 159,90, 157,20, 154,31, 137,88, 135,35, 124,56, 124,39, 123,51, 123,09, 121,76, 120,09, 119,83, 118,96, 115,32, 109,53, 105,58, 102,27, 79,32, 43,67, 38,13, 36,02, 35,81, 34,88, 31,84, 28,79, 28,26, 28,21, 27,01; MS m/z+ 759,2 (M + Na).

20

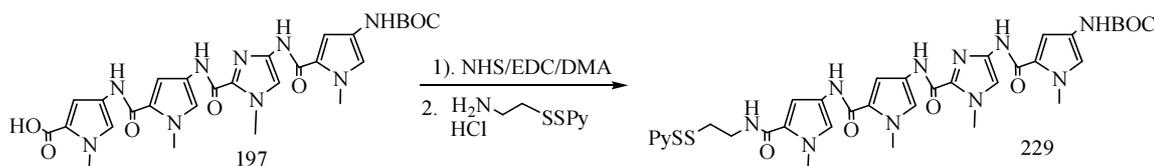
Etanotioato de (Z)-S-3-(4-(4-(4-(4-(4-(7-metoxi-2,3-benzo[e]-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)butanamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-N,1-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamido)propilo



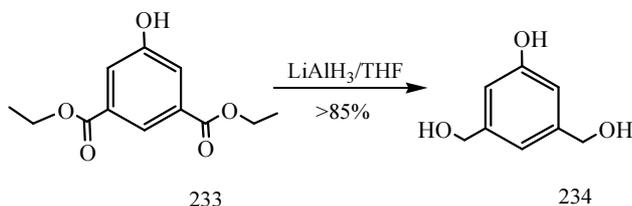
25

Se agitó etanotioato de S-3-(4-(4-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-N,1-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamido)propilo (227) (27 mg, 0,037 mmol) en 2 ml de dioxano y 0,5 ml de HCl (conc.) durante 15 min, se diluyó con etanol/tolueno (6 ml, 1:1), se evaporó y coevaporó con etanol/tolueno (4 x 10 ml), cristalizó con EtOH/DCM/hexanos y se secó al vacío para proporcionar 21 mg de sólido. El compuesto sólido se usó directamente sin purificación adicional. Al sólido se agregaron ácido 4-(7-metoxi-2,3-benzo[e]-5-oxo-5,11a-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-8-iloxi)butanico (10 mg, 0,026 mmol), EDC (101 mg, 0,52 mmol), DIPEA (5 µl, 0,028 mmol) y 2 ml de DMA. La mezcla se agitó durante toda la noche, se evaporó, se diluyó con DCM, se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1M/NaCl (conc.), pH 4,0, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se purificó en HPLC preparativa columna C-18 (columna de Φ10 mm x 200 mm, velocidad de flujo 9 mL/min y un sistema de disolvente de gradiente que va desde 75:25 de disolvente A:B a un tiempo de 0-5 min a 40:60 A:B a 15 min, después a 20:80 A:B a 25 min hasta 10:90 A:B a 30 min. Disolvente A - agua, disolvente B - acetonitrilo/dioxano (1:2)) y se liofilizó para proporcionar 8,2 mg de un sólido blanco (32%) del compuesto del título. MS m/z- 1015,1 (M + H<sub>2</sub>O - H), UV ε(l= 305 nm) = 32800 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>.

- 40 1-metil-5-(1-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-5-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etilcarbamoil)-1H-pirrol-3-ilcarbamoil)-1H-pirrol-3-ilcarbamoil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil)-1H-pirrol-3-ilcarbamoilato de terc-butilo (229)

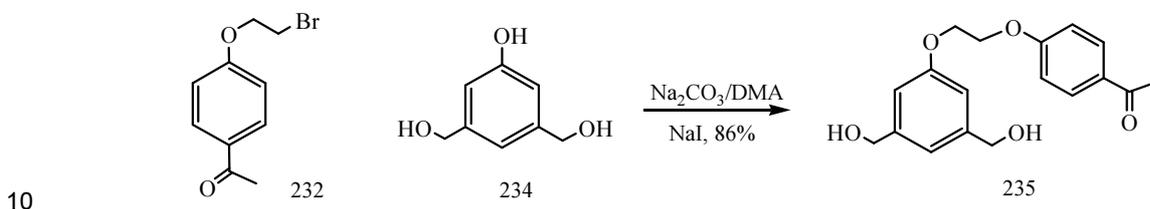






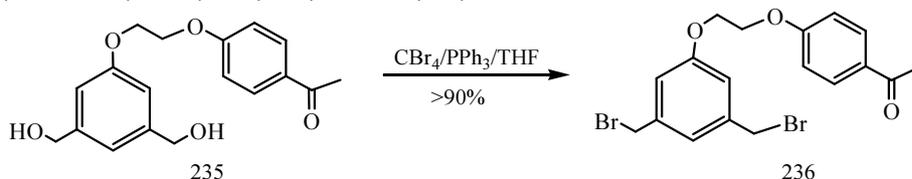
A una solución de 100 ml de  $\text{LiAlH}_4$  2,0 M en THF a  $0^\circ\text{C}$  se agregó isoftalato de 5-hidroxi dimetilo (12,3 g, 58,5 mmol) en 120 ml de THF durante 15 min en Ar. La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min, después a TA durante toda la noche. La mezcla se inactivó con 20 ml de metanol a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se ajustó hasta un pH de 5,0 con la adición de  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , se filtró a través de celita, se evaporó y cristalizó con éter/hexano para proporcionar 76,6 (85%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) 6,68 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,69 (s, 4H); MS m/z+ 177,0 (M +Na).

1-4-(2-(3,5-bis(hidroximetil)fenoxi)etoxi)fenil)etanona (235)



A una solución agitada de (5-hidroxi-1,3-fenilen)dimetanol (3,0, 20,0 mmol), carbonato de sodio (2,5 g, 29,0 mmol) y yoduro de sodio (0,45 g, 2,9 mmol) en 60 ml de DMA se agregó 1-(4-(2-bromoetoxi)fenil)etanona (5,0, 20,57 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche, se evaporó y purificó en cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/hexanos (4:1 a 5:1) para proporcionar 5,41 g (86%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,99 (ddd, 2H, J = 2,8, 4,8, 9,8 Hz), 7,07 (ddd, 2H, J = 2,8, 4,7, 9,8 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,58 (s, 4H), 4,42 (dd, 2H, J = 2,2, 6,1 Hz), 4,37 (m, 2H), 2,55 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN 199,55, 164,66, 160,59, 144,72, 132,03, 131,74, 119,16, 115,64, 113,11, 68,36, 67,87, 65,20, 26,53; MS m/z+ 339,2 (M +Na).

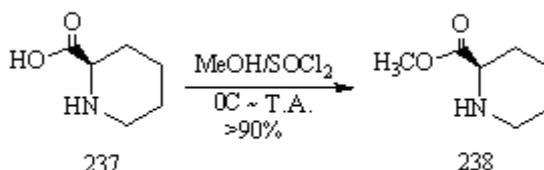
20 1-(4-(2-(3,5-bis(bromometil)fenoxi)etoxi)fenil)etanona (236)



Se agitaron 1-(4-(2-(3,5-bis(hidroximetil)fenoxi)etoxi)fenil)etanona (0,216g, 0,68 mmol), tetrabromuro de carbono (0,50 g, 1,50 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (0,40g, 1,52 mmol) en 18 ml de THF en Ar durante toda la noche y se filtraron. La solución se concentró, purificó en cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con EtAc/hexanos (1:4) y se cristalizó con éter/hexanos para proporcionar 277 mg (92%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,94 (ddd, 2H, J = 2,7, 4,6, 9,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 6,98 (ddd, 2H, J = 2,7, 4,6, 9,6 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 4,62 (s, 4H), 4,35 (m, 4H), 2,55 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN 197,05, 162,63, 159,14, 139,98, 130,96, 130,85, 122,57, 155,60, 114,52, 66,78, 66,73, 32,88, 26,57; MS m/z+ 462,9 (M +Na), 464,9 (M + 2 + Na).

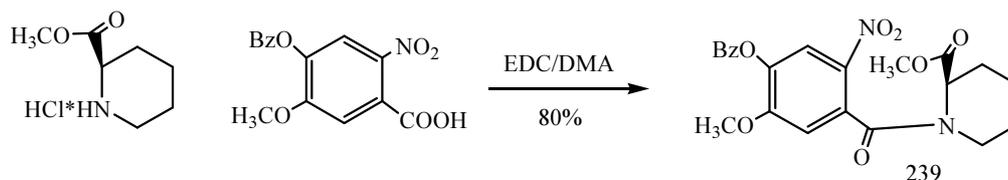
30

Piperidin-2-carboxilato de (R)-metilo (238)



Al ácido (R)-piperidin-2-carboxílico (5,00 g, 38,73) en 150 ml de metanol seco a 0°C se agregó cloruro de tionilo (5,2 ml, 71,28 mmol) en Ar. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, después a TA durante toda la noche, se evaporó y cristalizó con EtOH/hexanos para proporcionar 4,96 g (92%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) 3,67 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,55 – 1,45 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN 171,22, 62,50, 51,35, 45,35, 29,52, 28,41, 23,82; MS m/z + 144,0 (M + H).

1-(4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)piperidin-2-carboxilato de (R)-metilo (239)

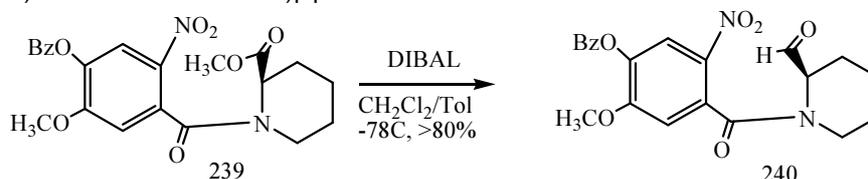


10

Se agitaron ácido 4-(benzoi)oxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoico (1,70 g, 5,61 mmol), piperidin-2-carboxilato de (R)-metilo (1,05 g, 5,84 mmol), EDC (3,90 g, 20,31 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,75 mmol) en 20 ml de DMA durante toda la noche. La mezcla se evaporó, se diluyó con DCM, se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1M/NaCl (conc.) y NaHCO<sub>3</sub> 0,1 M/NaCl (conc) por separado. La capa de disolvente orgánico se separó y se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró, concentró y purificó sobre cromatografía en SiO<sub>2</sub> eluida con EtAc/DCM (1:15) para proporcionar 1,772 g (74%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,69 (s, 1H), 7,40 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN 171,89, 171,33, 155,10, 154,78, 148,32, 135,59, 129,05, 128,74, 127,80, 109,66, 109,58, 109,41, 71,63, 56,92, 52,70, 52,19, 45,70, 39,92, 27,29, 26,35, 21,63; MS m/z+ 451,2 (M + Na).

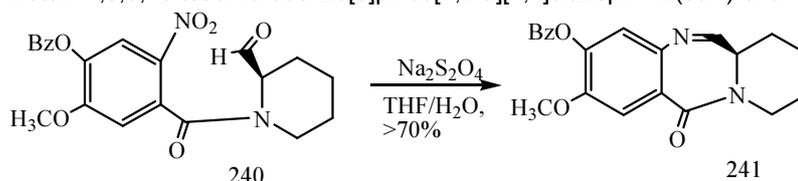
20

(R)-1-(4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)piperidin-2-carbaldehído



A 1-(4-(benzoi)oxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)piperidin-2-carboxilato de (R)-metilo (1,50 g, 3,50 mmol) en 30 ml de DCM/benceno 1:1 a -78°C se agregaron 7,5 ml de DIBAL 1,0 M en tolueno en Ar en 10 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y la reacción se inactivó con 0,5 ml de metanol. La mezcla se diluyó con 150 ml de EtAc y 100 ml de HCl 0,2 M. La capa de disolvente orgánico se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron en cromatografía en SiO<sub>2</sub> eluida con EtAc/hexanos (3:2) para proporcionar 1,52 g (90%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 9,60 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 – 7,28 (m, 5H), 6,78 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,22, (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,65 – 1,40 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN 200,24, 171,31, 155,13, 154,78, 148,41, 146,20, 137,57, 135,47, 129,03, 128,73, 127,31, 109,83, 109,41, 71,61, 64,50, 56,96, 45,98, 25,25, 23,42, 18,70; MS m/z+ 421,1 (M + Na).

35 (R,Z)-3-(benciloxi)-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-12(6aH)-ona

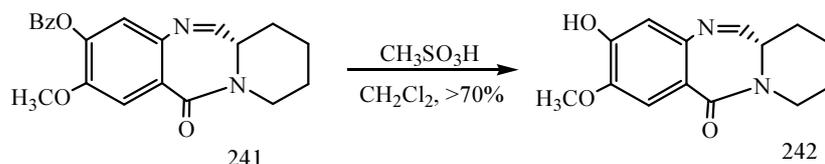


A (R)-1-(4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)piperidin-2-carbaldehído (1,0 g, 2,51 mmol) en una solución de mezcla de 25 ml de THF y 15 ml de agua se agregó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3,0 g, 17,25 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, se diluyó con metanol y dioxano, se evaporó y coevaporó con dioxano (3 x 60 ml) hasta sequedad. El sólido se destruyó con

ultrasonidos con una mezcla de CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 80 ml), se filtró y se evaporó hasta convertirse en un sólido. El sólido proporcionado se disolvió en CH<sub>3</sub>OH (100 ml) y se agregaron 0,4 ml de HCl (conc.). La mezcla se agitó durante 1 h, neutralizó hasta un pH de 3,0 con NaHCO<sub>3</sub> 0,1 M, se concentró y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con NaHCO<sub>3</sub> 1M/NaCl (conc.), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y se purificaron en cromatografía en SiO<sub>2</sub> eluida con EtAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3) para proporcionar 615 mg (70%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), 7,81 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,38 ~ 7,23 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 5,12 (dd, 2H, J = 2,3, 21,8 Hz), 4,18 (m, 1H), 3,88 (d, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,79 ~ 1,65 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN 167,76, 163,31, 150,72, 148,48, 140,09, 136,46, 128,87, 128,28, 127,53, 121,77, 111,01, 71,02, 56,41, 49,84, 39,93, 24,76, 23,21, 18,62; MS m/z+ 373,2 (M + Na), 391,2 (M + Na + H<sub>2</sub>O), 405,3 (M + Na + CH<sub>3</sub>OH).

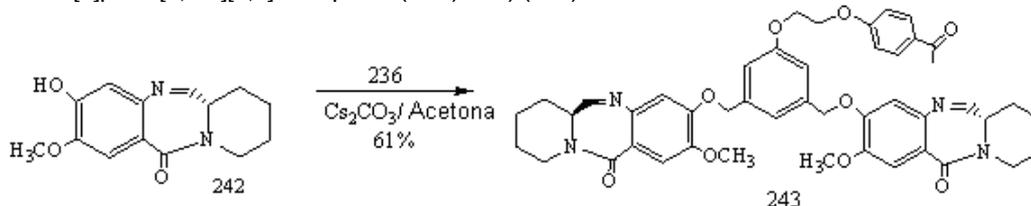
10

(R,Z)-3-hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-12(6aH)-ona (242)



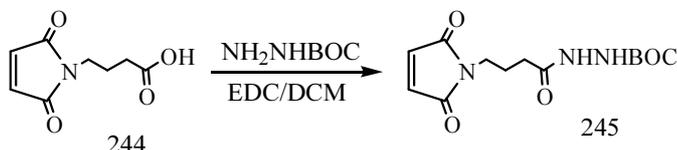
15 A (R,Z)-3-(benciloxi)-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-12(6aH)-ona (241) (215 mg, 0,614 mmol) en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se agregaron 25 ml de CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y después a TA durante 2 h, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M frío, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se purificó en cromatografía en SiO<sub>2</sub> eluida con CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:15) para proporcionar 122 mg (70%) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), 7,75 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,28 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,83 (d, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,71 ~ 1,55 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN 167,81, 163,46, 148,53, 145,71, 140,84, 121,23, 111,89, 111,39, 56,45, 49,83, 39,96, 24,71, 23,22, 18,60; MS m/z+ 283,7 (M + Na).

25 (5Z,5'Z,6aR,6a'R)-3,3'-(5-(2-(4-acetilfenoxi)etoxi)-1,3-fenil)bis(metilen)bis(oxi)bis(2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-12(6aH)-ona) (243)



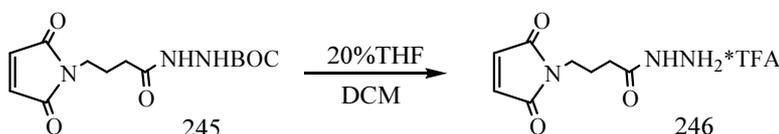
A una solución en agitación de (R,Z)-3-hidroxi-2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-12(6aH)-ona (242) (42 mg, 0,16 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,307 mmol), KI (3,2 mg, 0,018 mmol) en 5 ml de acetona se agregó 1-(4-(2-(3,5-bis(bromometil)fenoxi)etoxi)fenil)etanol (236) (36 mg, 0,081 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche, se evaporó y purificó en HPLC preparativa columna C-18 (columna de Φ10 mm x 200 mm, velocidad de flujo 9 mL/min y un sistema de disolvente de gradiente que va desde 80:20 de disolvente A:B a un tiempo de 0-5 min a 50:50 A:B a 15 min, después a 30:70 A:B a 25 min hasta 10:90 A:B a 30 min. Disolvente A - agua, disolvente B - dioxano) y se liofilizó para proporcionar un sólido blanco 39,1 mg (61%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (DMF-d<sub>7</sub>), 8,30 (m, 2H), 7,75 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,30 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 5,21 (s, 4H), 4,43 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,61 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,71 ~ 1,55 (m, 8H); MS m/z+ 823,2 (M + Na), 839,3 (M + K), 857,3 (M + K + H<sub>2</sub>O); MS m/z- 799,2 (M - H).

40 2-(4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanoil)hidracincarboxilato de terc-butilo (245)



Se agitaron ácido 4-maleimidobutírico (245 mg, 1,33 mmol), hidracinacarboxilato de terc-butilo (201 mg, 1,52 mmol) y EDC (400 mg, 2,08 mmol) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante toda la noche en Ar, se lavaron con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1 M/ $\text{NaCl}$  5 (conc.), se secaron en  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se evaporaron y se purificaron en cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluida con  $\text{MeOH/DCM}$  (1:25) para proporcionar 335 mg (85%) del compuesto del título.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 7,83 (br, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,50 (br, 1H), 3,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,15 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,90 (dt, 2H, J = 6,8, 13,4 Hz), 1,40 (s, 9H);  $^{13}\text{C RMN}$  171,30, 155,61, 134,41, 82,00, 37,13, 31,38, 28,36, 24,95; MS m/z+ 320,2 (M + Na).

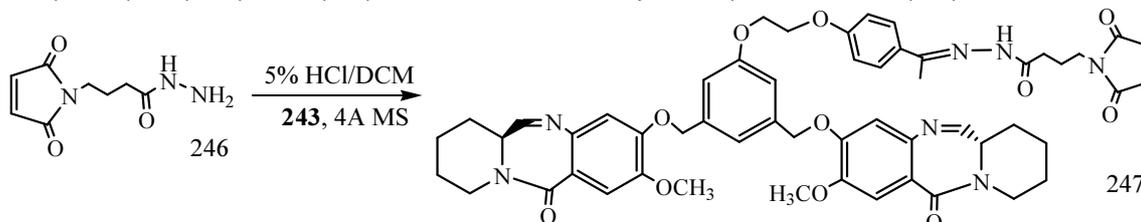
10 Sal de ácido trifluoroacético de 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanhidrácida (246)



A 2-(4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanoil)-hidracinacarboxilato de terc-butilo (245) (200 mg, 0,673 mmol) en 15 8 ml de DCM se agregaron 2 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 45 h, se diluyó con etanol/tolueno (8 ml, 1:1), se evaporó y coevaporó con etanol/tolueno (3 x 10 ml), se cristalizó con etanol/EtAc/hexanos, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 188 mg (90%) del compuesto del título.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6,72 (s, 2H), 5,39 (s, 0,6H), 3,47 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H);  $^{13}\text{C RMN}$  172,72, 135,56, 54,93, 39,20, 37,99, 25,20; MS m/z+ 197,9 (M + H).

20

(E)-N'-1-(4-(2-(3,5-bis(((S,Z)-2-metoxi-12-oxo-6a,7,8,9,10,12-hexahidrobenczo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-3-iloxi)metil)fenoxi)etoxi)fenil)etiliden)-4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanhidrácida (247)



Sal del ácido trifluoroacético de 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)butanhidrácida (246) (3 mg, 0,0096 mmol), 25 (5Z,5'Z,6aR,6a'R)-3,3'-(5-(2-(4-acetilfenoxi)etoxi)-1,3-fenil)bis(metilen)bis(oxi)bis(2-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenczo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazepin-12(6aH)-ona) (243) (7,5 mg, 0,0093 mmol) y 50 mg de tamices moleculares de 4 Å se agitaron en 2 ml de 5% de HAc seco en DCM (que fue secado un día antes por tamices moleculares de 4 Å) durante 2 h, se neutralizaron con 0,5 ml de DIPEA, se evaporaron y se purificaron en HPLC preparativa columna C-18 (columna  $\Phi 10 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$ , velocidad de flujo de 9 mL/min y un sistema de disolvente de gradiente que va desde 80:20 de disolvente A:B a un tiempo de 0-5 min a 50:50 A:B a 15 min, después a 30:70 A:B a 25 min hasta 10:90 A:B a 30 min. Disolvente A - agua, disolvente B - metanol/dioxano (2:1)) y se liofilizaron para proporcionar 5,6 mg de un sólido blanco (61%) del compuesto del título. MS m/z+ 1066,3 (M + 2 $\text{CH}_3\text{OH}$  + Na).

### Ejemplo 13

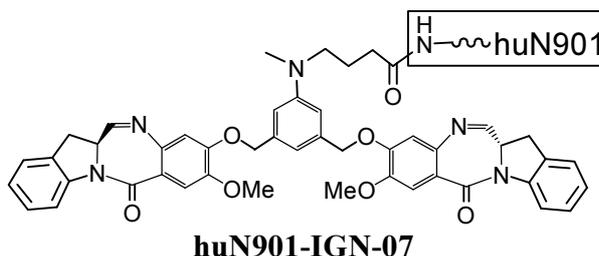
35

Preparación del conjugado de huN901-IGN-07:

El anticuerpo de huN901 que se une al antígeno CD56 se eligió para conjugarse con derivados de IGN. Una solución de anticuerpo huN901 a una concentración de 3 mg/mL en un tampón acuoso con ácido N-(2-hidroxietil)-piperacina-40 N'-2-etanosulfónico 0,05 M (HEPES) y 2 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), pH 8 se trató con un exceso molar de 20 veces de una solución de éster de NHS IGN-07 en dimetilacetamida (DMA) de forma tal que la

concentración final de DMA en el tampón fuera de 10% v/v. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 min y después se cargó en una columna de filtración de gel Sephadex G25 (HiPrep™ 26/10 columna de desalación GE# 17-5087-01) que había sido previamente equilibrada en un tampón acuoso con citrato de sodio 0,01 M, cloruro de sodio 0,135 M, pH 5,5. Las fracciones que contenían anticuerpo conjugado se recogieron y se agruparon para proporcionar el producto. La muestra agrupada se dializó durante toda la noche contra el mismo tampón de elución (citrato de sodio 0,01 M, cloruro de sodio 0,135 m, pH 5,5) para purificar adicionalmente el producto.

El conjugado final se ensayó de forma espectrofotométrica usando los coeficientes de extinción que se determinaron para IGN-07 ( $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,231\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$  y  $\epsilon_{280\text{ nm}} = 26,864\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ) y anticuerpo de huN901 ( $\epsilon_{280\text{ nm}} = 225,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ). Se enlazaron un promedio de 3,1 moléculas de IGN por molécula de anticuerpo.



15 Preparación de solución madre de IGN-10 (compuesto 51):

Una solución de IGN-10 se preparó recién hecha para una solución madre 0,004 M con base en un peso molecular de 975,14 g/mol en dimetilacetamida (DMA). La solución madre se ensayó de forma espectrofotométrica usando un coeficiente de extinción de referencia determinado a 330 nm ( $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,500\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ).

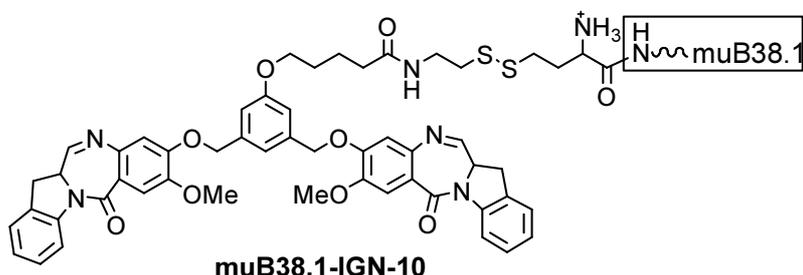
20

#### Ejemplo 14

##### Preparación del conjugado de muB38,1-IGN-10:

25 El anticuerpo de muB38,1 que se une al antígeno EpCAM se eligió para conjugarse con derivados de IGN a través de un enlace disulfuro. Una solución de anticuerpo de muB38,1 a una concentración de 2,5 mg/mL en un tampón acuoso con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) pH 7,4 se trató con un exceso molar 120 de tiolactona de 1-homocisteína durante 12 h a 37°C. La mezcla de reacción se cargó en una columna de filtración de gel Sephadex G25 (HiPrep™ 26/10 columna de desalación GE# 17-5087-01) que fue previamente equilibrada en PBS pH 7,4. Las fracciones con anticuerpo se recogieron, se agruparon y se sometieron a ensayo para determinar el contenido de tiol reactivo usando un ensayo de Ellman. Después el anticuerpo modificado se trató con un exceso molar de 4 veces de IGN-10 (en DMA) por tiol libre y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna de filtración de gel Sephadex G25 (HiPrep™ 26/10 columna de desalación GE# 17-5087-01) que había sido previamente equilibrada en un tampón acuoso con citrato de sodio 0,01 M, cloruro de sodio 0,135 M, pH 5,5. Las fracciones con anticuerpo conjugado se recogieron y se agruparon para proporcionar el producto. La muestra agrupada se dializó durante toda la noche contra el mismo tampón de elución (citrato de sodio 0,01 M, cloruro de sodio 0,135 m, pH 5,5) para purificar adicionalmente el producto.

El conjugado final se ensayó de forma espectrofotométrica usando los coeficientes de extinción que se determinaron para IGN-10 ( $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,500\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$  y  $\epsilon_{280\text{ nm}} = 26,864\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ) y anticuerpo de muB38,1 ( $\epsilon_{280\text{ nm}} = 215,525\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ). Se enlazaron un promedio de 0,7 moléculas de IGN por molécula de anticuerpo.

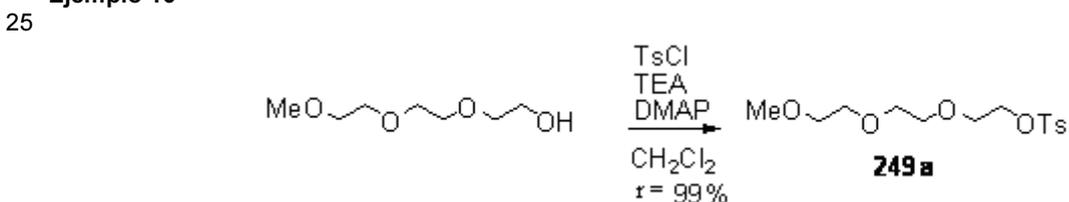
**Ejemplo 15**

Ensayo de sonda de ADN para medir la unión del dímero de IGN y la alquilación a ADN de doble cadena (dsDNA):

5 Condiciones de reacción: Se mezcló dsDNA (25  $\mu$ M de concentración final) en 100 mM de TRIS, 1 mM de EDTA, pH 8 con 3,7 equivalentes molares de IGN-01 (compuesto **18**), IGN-02 (compuesto **19**) o IGN-09 (compuesto **15**) disueltos en acetonitrilo (concentración final de acetonitrilo <2% por volumen). La reacción se incubó a 15°C (por debajo del TM del dsDNA) y se inyectaron partes alícuotas de 10  $\mu$ l en HPLC de fase inversa en varios puntos de  
10 tiempo después de mezclarla.

Condiciones de HPLC: Columna Waters Xbridge C8 de 2,1 x 50 mm, Tampón A: 100 mM de hexafluoroisopropanol, 16,3 mM de trietilamina, en agua, Tampón B: Metanol; 98% A  $\rightarrow$  100% B durante 32 min, flujo de 0,25 ml/min, calor de columna de 60°C, detección de 260 nm. Las áreas bajo la curva (AUC) para el pico de sonda de ADN y el pico  
15 del aducto IGN/ADN resultante se usaron para determinar el % de reticulación en cada punto de tiempo de incubación.

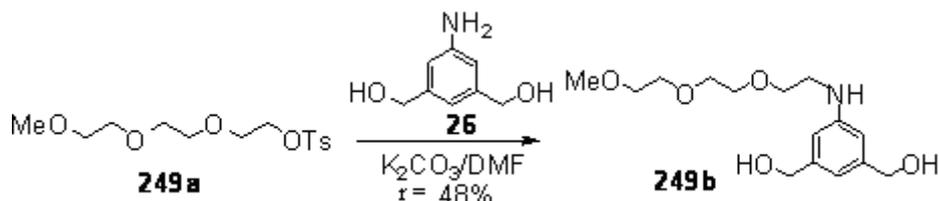
Hibridación de ADN: ADN de cadena simple (Invitrogen) se hibridó en dsDNA usando un ciclador térmico Peltier (PTC-200, MJ Research). Se calentaron 1 mM de ADN en 100 mM de TRIS, 1 mM de EDTA pH 8 a 80°C y después  
20 se enfriaron gradualmente hasta 4°C durante 90 minutos en etapas de 15 grados. El dsDNA resultante se mantuvo a 4°C hasta que se usó en el ensayo. IGN-01, IGN-02 e IGN-09 no formaron aductos covalentes con ADN de cadena simple (ADNcs) en experimentos de control.

**Ejemplo 16**

4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo:

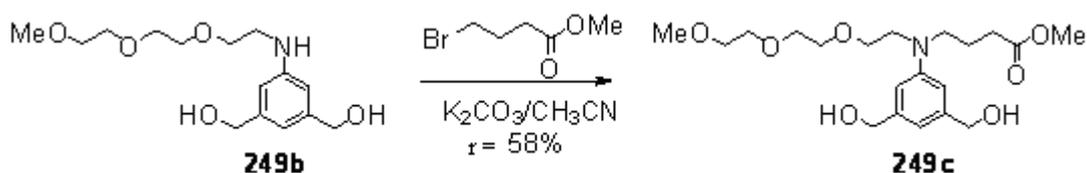
30 A una solución agitada de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol (1,64 g, 10 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) se agregó trietilamina (2,53 g, 25 mmol), cloruro de tosilo (3,81 g, 20 mmol) y DMAP (0,061 g, 0,5 mmol) posteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se siguió agitando durante toda la noche y se procesó por dilución con acetato de etilo y se filtró para retirar el sólido de clorhidrato de trietilamina. El sólido se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar el precipitado adicional. El filtrado se  
35 evaporó para proporcionar el producto bruto como un líquido. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **249a** como un aceite (3,16 g, rendimiento = 99%) <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,64-3,60 (m, 6H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144,7, 133,0, 129,8, 127,9, 71,9, 70,7, 70,52, 70,50, 69,2, 68,6, 59,0, 21,6; MS (m/z): encontrado 341,1 (M + Na)<sup>+</sup>.

40



(5-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilamino)-1,3-fenilen)dimetanol:

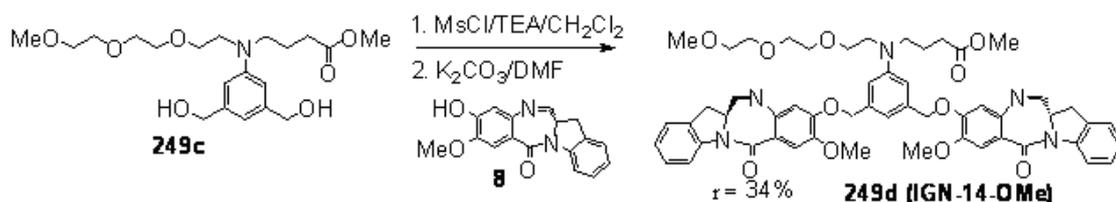
- 5 A la mezcla de tosilato **249a** (1,85 g, 5,81 mmol) y compuesto de anilina **26** (1,78 g, 11,6 mmol) en DMF anhidro (9 mL) se agregó carbonato de potasio anhidro (1,61 g, 11,6 mmol). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se filtró a través de celita y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano y se filtró nuevamente para retirar el sólido adicional. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por
- 10 cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **249b** como un aceite amarillento claro (835 mg, rendimiento = 48%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,60 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,48 (s, 4H), 4,31 (bs, 1H), 3,66-3,59 (m, 8H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (t, J = 4,8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148,5, 142,4, 114,6, 110,7, 71,8, 70,4, 70,3, 70,1, 69,4, 64,9, 58,9, 43,5; MS (m/z): encontrado 322,2 (M + Na)<sup>+</sup>.



15

Compuesto **249c** (conector de IGN-14):

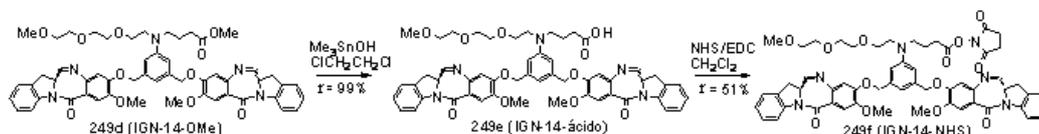
- A la solución del compuesto **249c** (319 mg, 1,07 mmol) y 4-bromobutirato de metilo (248 mg, 1,37 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se agregó carbonato de potasio anhidro (177 mg, 1,28 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo (baño de aceite de 86°C) durante toda la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por
- 20 cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **249c** (conector de IGN-14) como un aceite incoloro (246 mg, rendimiento = 58%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,64 (s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 8H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,40-3,38 (m, 5H), 2,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (p, J = 7,2 Hz, 2H); MS (m/z): encontrado 422,3 (M + Na)<sup>+</sup>.



30 Compuesto **249d** (IGN-14-OMe):

- A una solución agitada del compuesto **249c** (120 mg, 0,3 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL) se agregó trietilamina (146 µl, 1,05 mmol). La mezcla se enfrió hasta -10°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (70 µl, 0,9 mmol) lentamente en 15 minutos. La solución se siguió agitando entre -10°C y -5°C durante 60 minutos y se inactivó
- 35 por la adición de hielo/agua. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se sometió a alto vacío para proporcionar el mesilato como un aceite incoloro. El mesilato se transfirió a un matraz de fondo redondo de 10 mL con acetato de etilo, se evaporó y se sometió a alto vacío. Se agregó el compuesto **8** (221 mg, 0,75 mmol) seguido por la adición de DMF anhidro (2 mL)

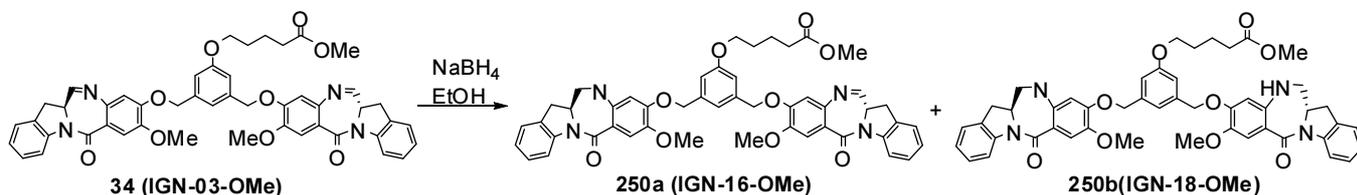
y carbonato de potasio anhidro (207 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, se eluyó con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto **249d** (IGN-14-OMe) como un sólido amarillento claro (98 mg, rendimiento = 34%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,18 (dd, J<sub>1</sub> = 23,2 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz, 4H), 4,49 (dt, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,73-3,52 (m, 19H), 3,40-3,37 (m, 5H), 2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90 (p, J = 7,2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173,7, 164,9, 163,2, 151,1, 148,5, 148,4, 142,1, 140,2, 137,8, 129,7, 128,2, 124,9, 120,7, 117,0, 113,8, 112,0, 111,4, 110,4, 72,0, 71,3, 70,7, 70,6, 68,6, 59,1, 56,3, 55,0, 51,7, 50,7, 32,7, 31,3, 22,4; MS (m/z): encontrado 974,6 (M + Na)<sup>+</sup>, 992,7 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1010,7 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 950,3 (M - H)<sup>-</sup>, 1022,3 (M + 4H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.



#### Compuesto **249f** (IGN-14-NHS):

15 A la solución del compuesto **249d** (105 mg, 0,11 mmol) en dicloroetano anhidro 1,2 (2 mL) se agregó hidróxido de trietilestaño (299 mg, 1,65 mmol). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante toda la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución mezclada de cloruro de sodio saturado y 5% de ácido clorhídrico (~1 mL), después salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol para retirar el hidróxido de trimetilestaño extra. Las fracciones de producto se evaporaron y se sometieron a alto vacío para proporcionar el ácido **249e** como un sólido amarillento (102 mg, rendimiento = 99%). MS (m/z): encontrado 936,1 (M - H)<sup>-</sup>, 960,3 (M + Na)<sup>+</sup>. Después el compuesto **249e** se disolvió en diclorometano anhidro (1 mL). Posteriormente se agregaron N-hidroxisuccinimida (NHS, 37,5 mg, 0,326 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 62,5 mg, 0,326 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua). Las fracciones del producto se combinaron y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se evaporaron y se sometieron a alto vacío para proporcionar el compuesto **249f** (IGN-14-NHS) como un sólido amarillento claro (57,8 mg, rendimiento = 51%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,23 (dd, J<sub>1</sub> = 26,4 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz, 4H), 4,49 (dt, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 2H), 4,00 (s, 6H), 3,73-3,47 (m, 18H), 3,37 (s, 3H), 2,79-2,74 (m, 4H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 7,2 Hz, 2H); MS (m/z): encontrado 1057,4 (M + Na)<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 17

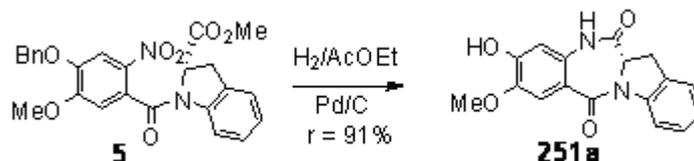


#### Compuestos **250a** (IGN-16-OMe) y **250b** (IGN-18-OMe):

40 A una solución agitada del compuesto **34** (111 mg, 0,135 mmol) en etanol absoluto (1,0 mL) y diclorometano anhidro (0,5 mL) se agregó borohidruro de sodio (1,0 mg, 0,027 mmol) a 0°C. Después de 30 minutos, el baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se siguió agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó por la adición de cloruro de amonio saturado y se diluyó con diclorometano. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua) para

proporcionar los compuestos **250a** (IGN-16-OMe, 6,6 mg) y **250b** (8,0 mg) como un sólido blanco. **250a**: MS (m/z), encontrado 845,3 (M + Na)<sup>+</sup>, 863,3 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>. **250b**: <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,27-7,03 (m, 6H), 6,89-6,87 (m, 3H), 6,05 (s, 2H), 4,96 (dd, J<sub>1</sub> = 20,8 Hz, J<sub>2</sub> = 12,8 Hz, 4H), 4,40-4,34 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,53-3,42 (m, 6H), 2,78 (dd, J<sub>1</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 2H), 2,38-2,37 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 4H); MS (m/z), encontrado 847,3 (M + Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

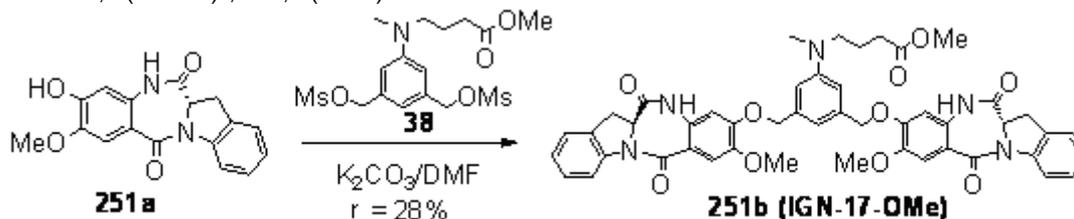


10

#### Compuesto **251a**:

A una solución agitada del compuesto **5** (840 mg, 1,82 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se agregó paladio sobre carbón (10%, 193 mg, 0,182 mmol). El matraz se sometió brevemente a vacío y se sustituyó por H<sub>2</sub> en un globo. La mezcla se siguió hidrogenando durante toda la noche y se filtró a través de celita. El sólido se lavó con metanol y el filtrado se trató con 5% de ácido clorhídrico (0,1 mL). La solución se depuró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **251a** como un sólido blanco (512 mg, rendimiento = 91%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (bs, NH), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (bs, 1H), 4,73 (dd, J<sub>1</sub> = 10,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J<sub>1</sub> = 16,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,34 (dd, J<sub>1</sub> = 16,4 Hz, J<sub>2</sub> = 10,4 Hz, 1H); MS (m/z), encontrado 333,1 (M + Na)<sup>+</sup>, 308,9 (M - H)<sup>-</sup>.

20



#### Compuesto **251b** (IGN-17-OMe):

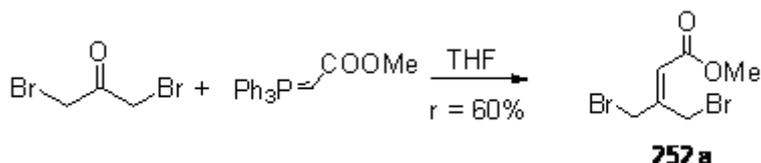
25

A una solución del compuesto **38** (0,165 mmol, preparada a partir de 44 mg del compuesto **30** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6) y **251a** (128 mg, 0,413 mmol) en DMF anhidro (1,5 mL) se agregó carbonato de potasio anhidro (114 mg, 0,825 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro y sulfato de magnesio. Se filtró, se evaporó y parte del residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua) para proporcionar 1,9 mg del compuesto **251b** como un sólido blanco. El resto del residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (diclorometano/metanol, 12:1) para proporcionar 36,8 mg del producto como un sólido blanco. Se aisló un total de 38,7 mg del compuesto **251b** (IGN-17-OMe) (rendimiento = 28%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,61 (s, 2H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,02 (dd, J<sub>1</sub> = 17,6 Hz, J<sub>2</sub> = 13,2 Hz, 4H), 4,66 (dd, J<sub>1</sub> = 10,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 2H), 4,00 (dd, J<sub>1</sub> = 16,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,39-3,23 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,91-1,92 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174,5, 169,1, 164,2, 151,6, 149,6, 146,9, 141,2, 137,3, 130,6, 129,4, 127,5, 124,9, 124,8, 119,6, 117,1, 114,2, 112,5, 110,9, 106,0, 71,4, 58,0, 56,2, 51,9, 51,7, 38,3, 31,1, 28,2, 21,8; MS (m/z), encontrado 874,3 (M + Na)<sup>+</sup>, 850,2 (M - H)<sup>-</sup>.

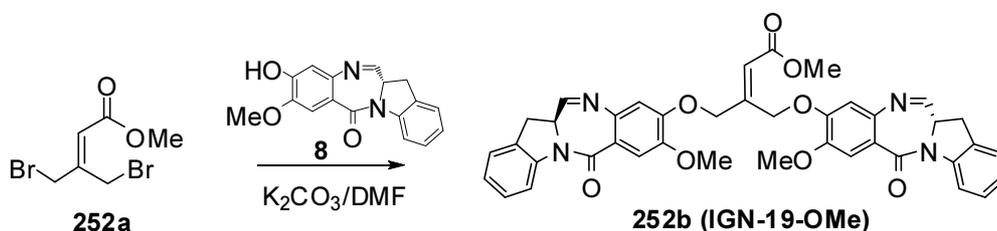
35

40

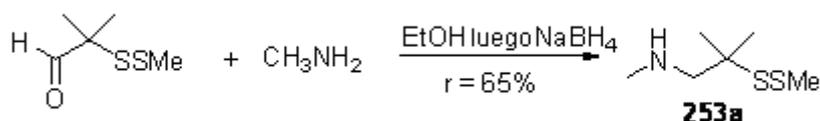
### Ejemplo 19

**Compuesto 252a:**

- 5 La mezcla de 1,3-dibromoacetona (0,863 g, pureza del 75%, 3,0 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (1,505 g, 4,5 mmol) en THF anhidro (15 mL) se calentó hasta reflujo durante 4,5 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **252a** como un líquido incoloro (485 mg, rendimiento = 60%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,06 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,1, 150,4, 121,3, 51,8, 33,6, 25,5.

**Compuesto 252b (IGN-19-OMe):**

- 15 La mezcla del compuesto **252a** (32 mg, 0,118 mmol), monómero **8** (87 mg, 0,294 mmol) y carbonato de potasio anhidro (49 mg, 0,353 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 105 mg del compuesto **252b** mezclado con productos derivados como una espuma amarillenta. Partes de los productos se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua) para proporcionar 10 mg del compuesto **252b (IGN-19-OMe)** como un sólido blanco. MS (m/z): encontrado 721,2 (M + Na)<sup>+</sup>, 739,2 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 757,2 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 697,1 (M - H)<sup>-</sup>, 769,1 (M + 4H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.

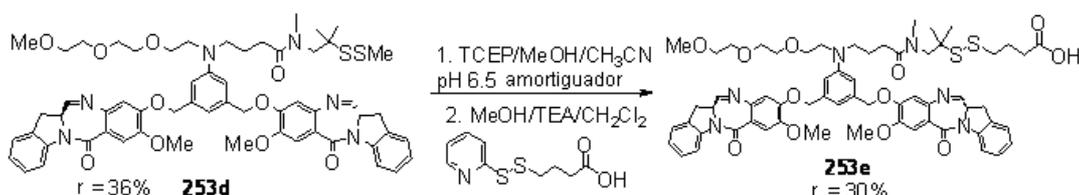
**25 Ejemplo 20****Compuesto 253a:**

- 30 A una solución de 2-(metilditio)isobutiraldehído (690 mg, 4,59 mmol) en etanol absoluto (15 mL) se agregó metilamina (629 μl, 33% en peso, 5,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y se enfrió hasta 0°C seguido por la adición de borohidruro de sodio (174 mg, 4,59 mmol). Después de una hora, la reacción se inactivó con unas pocas gotas de 5% de ácido clorhídrico frío y después se basificó con bicarbonato de sodio saturado.
- 35 La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0,2% de trietilamina en diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto volátil **253a** como un líquido amarillento claro (491 mg, rendimiento = 65%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,61 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,20 (s, NH); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 61,2, 51,7, 37,2, 26,5, 25,3; MS (m/z): encontrado 166,0 (M +



aceite incoloro. El mesilato se transfirió a un matraz de fondo redondo de 10 mL con acetato de etilo, se evaporó y se sometió a alto vacío. Se agregó el compuesto **8** (99 mg, 0,338 mmol) seguido por la adición de DMF anhidro (1 mL) y carbonato de potasio anhidro (90 mg, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 150 mg de una espuma amarillenta, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto **253d** como un sólido amarillento claro (50,7 mg, rendimiento = 36%). MS (m/z): encontrado 1107,7 (M + Na)<sup>+</sup>, 1125,7 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1143,7 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1083,4 (M - H)<sup>-</sup>, 1155,5 (M + 4H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.

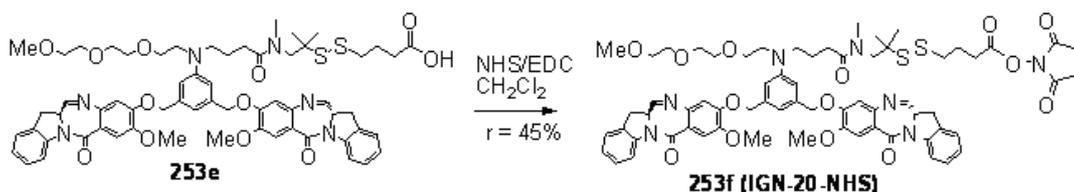
10



#### Compuesto **253e**:

A un pequeño matraz que contenía clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP, 19,1 mg, 0,067 mmol) se agregaron unas pocas gotas de agua desionizada. Se agregó bicarbonato de sodio saturado gota a gota hasta que el pH fuera de alrededor de 7 indicado por un papel reactivo de pH. Después se diluyó con un tampón de fosfato pH 6,5 (0,4 mL) para proporcionar una solución recién preparada de TCEP. A una solución agitada del compuesto **253d** (24,1 mg, 0,022 mmol) en metanol (3 mL) y acetonitrilo (1 mL) se agregó la solución de TCEP y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el tiol como un sólido amarillento (21,9 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa (el tiol no se puede purificar debido a la agregación). A una solución del tiol (21,9 mg, 0,021 mmol) en diclorometano anhidro (0,1 mL) y metanol (0,4 mL) se agregó ácido 4-(2-piridiltio)butanoico (24,2 mg, 0,105 mmol) y trietilamina (29  $\mu$ l, 0,211 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y se inactivó por cloruro de amonio saturado. Se diluyó con diclorometano, se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto **253e** como un sólido blanco (7,3 mg, rendimiento = 30%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,89 (bs, 2H), 7,60 (bs, 2H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,91-6,78 (m, 5H), 5,22-5,13 (m, 4H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,68-3,41 (m, 20H), 3,38 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,78-2,77 (m, 2H), 2,47 (bs, 2H), 2,35 (bs, 2H), 2,01-1,95 (m, 4H), 1,31 (s, 6H); MS (m/z): encontrado 1179,7 (M + Na)<sup>+</sup>, 1197,7 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1073,6 (M + H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>, 1191,5 (M + 2H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.

30

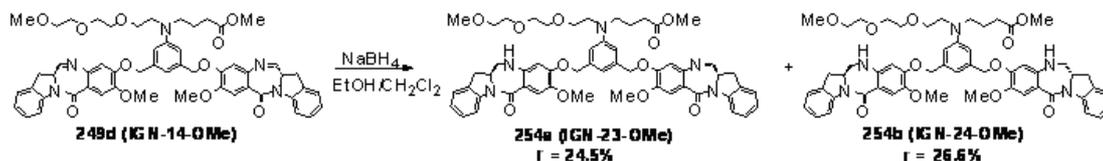


#### 35 Compuesto **253f**:

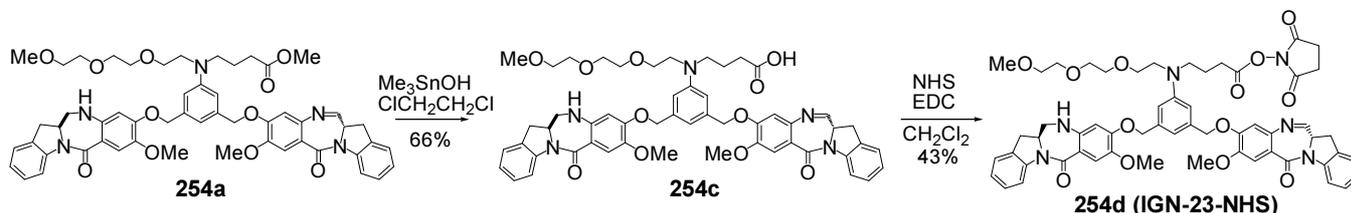
A una solución del compuesto **253e** (9,0 mg, 0,00778 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 mL) se agregó N-hidroxisuccinimida (NHS, 2,68 mg, 0,023 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 4,47 mg, 0,023 mmol) posteriormente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua). Las fracciones del producto se combinaron y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se evaporaron y se sometieron a alto vacío para proporcionar el compuesto **253f** (IGN-20-NHS) como una espuma amarillenta (4,4 mg, rendimiento = 45%). MS (m/z): encontrado 1276,7 (M + Na)<sup>+</sup>.

45

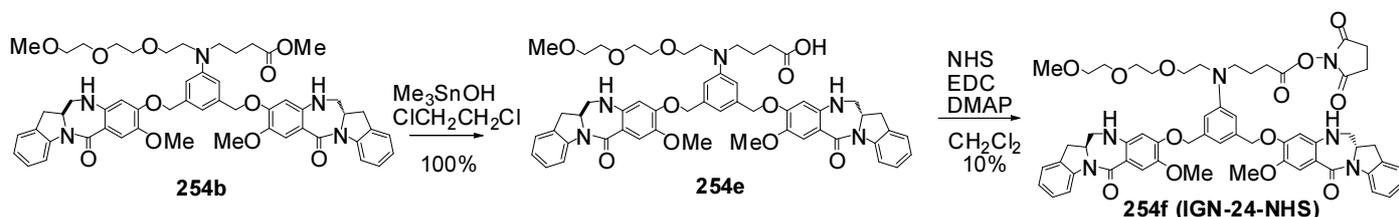
## Ejemplo 21

5 Compuesto 254a (IGN-23-OMe) y 254b (IGN-24-OMe):

A una solución agitada del compuesto **249d** (91,8 mg, 0,103 mmol) en etanol absoluto (1,0 mL) y diclorometano anhidro (0,4 mL) se agregó borohidruro de sodio (0,4 mg, 0,0106 mmol) a 0°C. Después de 30 minutos, el baño de hielo/agua se eliminó y la mezcla de reacción se siguió agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó por la adición de cloruro de amonio sodio [sic] saturado y se diluyó con diclorometano. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua) para proporcionar los compuestos **254a (IGN-23-OMe)**, 24,2 mg, rendimiento = 24,5%) y **254b (IGN-24-OMe)**, 26,3 mg, rendimiento = 26,6%) como un sólido amarillento. **254a**:  $^1\text{H RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29-7,02 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70-6,66 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,21-5,02 (m, 4H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,64-3,41 (m, 19H), 3,39-3,34 (m, 4H), 2,78 (dd,  $J_1 = 16,4$  Hz,  $J_2 = 3,6$  Hz, 1H), 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H);  $^{13}\text{C RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,8, 166,8, 164,0, 163,5, 152,3, 151,2, 148,7, 148,5, 143,0, 142,1, 140,7, 140,2, 138,5, 137,8, 129,8, 129,7, 128,3, 127,9, 125,0, 124,7, 123,9, 120,9, 117,5, 117,0, 114,6, 113,4, 113,2, 112,1, 111,6, 110,2, 110,1, 104,2, 72,1, 71,4, 71,2, 70,80, 70,76, 70,70, 68,7, 59,2, 57,3, 56,5, 56,4, 55,1, 54,8, 51,8, 50,9, 50,7, 33,3, 32,7, 31,3, 22,4; MS (m/z), encontrado 976,7 (M + Na) $^+$ , 994,6 (M + H $_2$ O + Na) $^+$ ; **254b**: MS (m/z), encontrado 978,7 (M + Na) $^+$ .

25 Compuesto 254c y 254d (IGN-23-NHS):

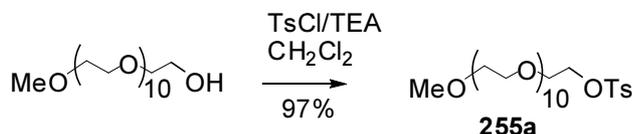
A la solución del compuesto **254a** (31,8 mg, 0,033 mmol) en dicloroetano anhidro 1,2 (1 mL) se agregó hidróxido de trietilestaño (90 mg, 0,5 mmol). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante toda la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución mezclada de cloruro de sodio saturado y 5% de ácido clorhídrico (~1 mL), después salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol para retirar el hidróxido de trimetilestaño extra. Las fracciones de producto se evaporaron y se sometieron a alto vacío para proporcionar el ácido **254c** como un sólido amarillento (20,8 mg, rendimiento = 66%). MS (m/z): encontrado 938,2 (M - H) $^-$ , 962,3 (M + Na) $^+$ . Después el compuesto **254c** (20,8 mg, 0,022 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (1 mL). El matraz de reacción se sometió brevemente a vacío y se sustituyó por argón. Posteriormente se agregaron N-hidroxisuccinimida (NHS, 5,09 mg, 0,044 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 8,48 mg, 0,044 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua). Las fracciones del producto se combinaron y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se evaporaron y se sometieron a alto vacío para dar el compuesto **254d (IGN-23-NHS)** como un sólido amarillento claro (9,8 mg, rendimiento = 43%). MS (m/z): encontrado 1059,6 (M + Na) $^+$ , 1077,6 (M + H $_2$ O + Na) $^+$ .



**Compuesto 254e y 254f (IGN-24-NHS):**

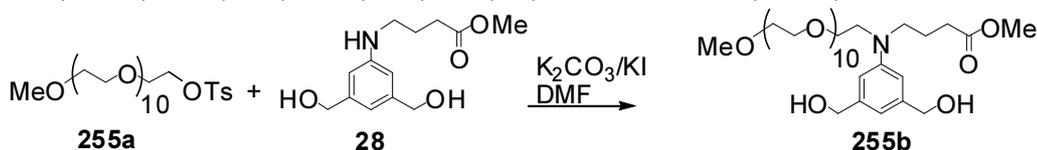
A la solución del compuesto **254b** (26,3 mg, 0,028 mmol) en dicloroetano anhidro 1,2 (1 mL) se agregó hidróxido de trimetilestaño (74,6 mg, 0,413 mmol). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante toda la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución mezclada de cloruro de sodio saturado y 5% de ácido clorhídrico (~1 mL), después salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol para retirar el hidróxido de trimetilestaño extra. Las fracciones de producto se evaporaron y se sometieron a alto vacío para proporcionar el ácido **254e** como un sólido amarillento (26 mg, rendimiento = 100%). MS (m/z): encontrado 940,5 (M - H)<sup>-</sup>, 964,6 (M + Na)<sup>+</sup>. Después el compuesto **254e** (26 mg, 0,028 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (1 mL). Posteriormente se agregaron N-hidroxisuccinimida (NHS, 9,57 mg, 0,083 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 15,9 mg, 0,083 mmol) y DMAP (0,34 mg, 0,0028 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano, se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua). Las fracciones del producto se combinaron y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se evaporaron y se sometieron a alto vacío para dar el compuesto **254f (IGN-24-NHS)** como un sólido amarillento claro (3,0 mg, rendimiento = 10%). MS (m/z): encontrado 1061,7 (M + Na)<sup>+</sup>. Nota: No se debería haber agregado DMAP y esto podría ser la causa del bajo rendimiento.

**Ejemplo 22**



**Compuesto 255a:**

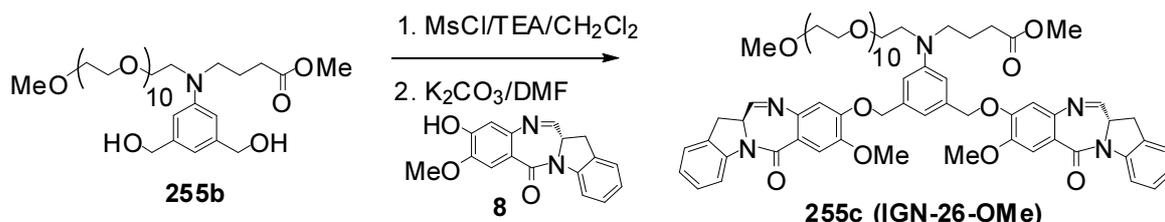
A una solución agitada de O-metil-undecaetilenglicol (500 mg, 0,968 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL) se agregó trietilamina (270 µl, 1,94 mmol), cloruro de tosilo (277 mg, 1,45 mmol) y DMAP (5,91 mg, 0,048 mmol) posteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se siguió agitando durante toda la noche y se procesó por dilución con acetato de etilo y se filtró para retirar el sólido de clorhidrato de trietilamina. El sólido se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar el precipitado adicional. El filtrado se evaporó para proporcionar el producto bruto como un líquido. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **255a** como un aceite amarillento claro (630 mg, rendimiento = 97%) <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,72-3,54 (m, 42H), 3,39 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); MS (m/z): encontrado 693,6 (M + Na)<sup>+</sup>.



**Compuesto 255b:**

A la mezcla de tosilato **255a** (630 mg, 0,939 mmol) y anilina **28** (238 mg, 0,939 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agregó carbonato de potasio anhidro (195 mg, 1,409 mmol) y yoduro de potasio (31,2 mg, 0,188 mmol). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. La solución se enfrió hasta temperatura

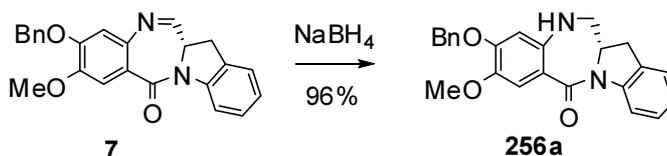
ambiente y se diluyó con diclorometano. Se filtró a través de celita y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano y se filtró nuevamente para retirar el sólido adicional. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/10% de metanol en THF) para proporcionar el compuesto **255b** como un aceite incoloro (41,8 mg, rendimiento = 5,9%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,66 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,60 (s, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 42H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 5H), 2,52 (amplio s, 2OH), 2,36 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,91 (p,  $J = 7,2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,9, 148,5, 142,8, 113,4, 109,9, 72,1, 70,8, 70,7, 68,9, 65,7, 59,2, 51,8, 50,9, 50,7, 31,3, 22,4; MS (m/z): encontrado 774,3 (M + Na) $^+$ .



#### 10 Compuesto **255c (IGN-26-OMe)**:

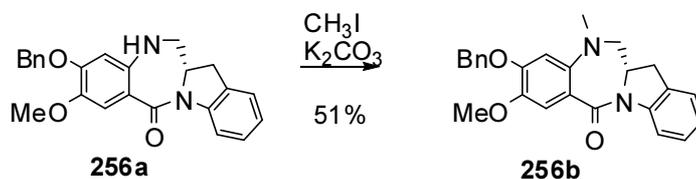
A una solución agitada del compuesto **255b** (41,8 mg, 0,056 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se agregó trietilamina (27  $\mu\text{l}$ , 0,196 mmol). La mezcla se enfrió hasta  $-10^\circ\text{C}$  y se agregó cloruro de metanosulfonilo (12,9  $\mu\text{l}$ , 0,167 mmol) lentamente en 15 minutos. La solución se siguió agitando a entre  $-10^\circ\text{C}$  y  $-5^\circ\text{C}$  durante 60 minutos y se inactivó por la adición de hielo/agua. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se sometió a alto vacío para proporcionar el mesilato como un aceite incoloro. MS (m/z): encontrado 930,3 (M + Na) $^+$ . El mesilato (30 mg, 0,033 mmol) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 5 mL con acetato de etilo, se evaporó y se sometió a alto vacío. Se agregó el compuesto **8** (29,2 mg, 0,099 mmol) seguido por la adición de DMF anhidro (0,5 mL), carbonato de potasio anhidro (22,8 mg, 0,165 mmol) y yoduro de potasio (5,5 mg, 0,033 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/10% de metanol en THF) para proporcionar 20,5 mg de una mezcla que contenía al compuesto **255c**. Se disolvió en diclorometano anhidro (0,3 mL). Se agregaron trietilamina (4  $\mu\text{l}$ , 0,03 mmol), cloruro de tosilo (3,8 mg, 0,02 mmol) y DMAP (0,2 mg, 0,002 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente durante toda la noche y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 11 mg de una espuma amarillenta clara. Se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) para proporcionar el compuesto **255c (IGN-26-OMe)** como una espuma incolora (1,6 mg, rendimiento = 2,2%). MS (m/z): encontrado 1326,5 (M + Na) $^+$ , 1344,6 (M +  $\text{H}_2\text{O}$  + Na) $^+$ , 1362,5 (M + 2 $\text{H}_2\text{O}$  + Na) $^+$ .

#### 30 Ejemplo 23

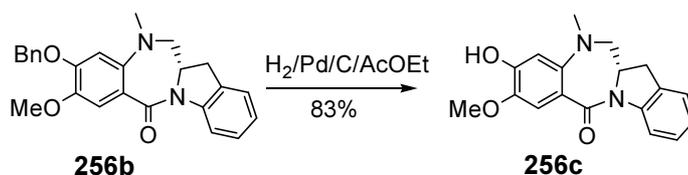


#### Compuesto **256a**:

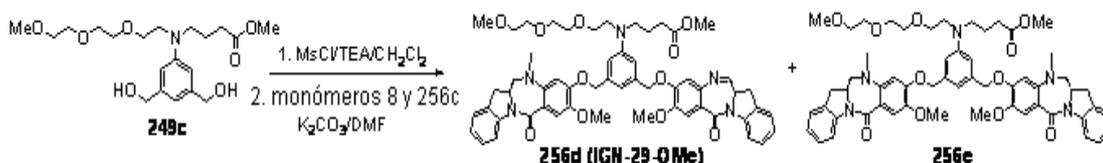
A una solución agitada del compuesto **7** (384 mg, 1,0 mmol) en etanol absoluto (6 mL) y diclorometano anhidro (2 mL) se agregó borohidruro de sodio (37,8 mg, 1,0 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 30 minutos, el baño de hielo/agua se eliminó y la mezcla de reacción se siguió agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó por la adición de cloruro de amonio saturado y se diluyó con diclorometano. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **256a** como un sólido blanco (369 mg, rendimiento = 96%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 6H), 7,18 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,05 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,40 (tt,  $J_1 = 10,0$  Hz,  $J_2 = 3,6$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 3H), 2,78 (dd,  $J_1 = 16,8$  Hz,  $J_2 = 3,6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,5, 152,1, 142,73, 142,70, 140,4, 136,3, 129,5, 128,5, 127,9, 127,7, 127,1, 124,5, 123,8, 117,2, 114,5, 112,7, 103,4, 70,5, 57,1, 56,2, 54,5, 33,1; MS (m/z), encontrado 409,2 (M + Na) $^+$ .

**Compuesto 256b:**

- 5 A una solución del compuesto **256a** (369 mg, 0,955 mmol) en acetonitrilo anhidro (9 mL) se agregó yodometano (65  $\mu\text{l}$ , 1,05 mmol) y carbonato de potasio (158 mg, 1,15 mmol). La mezcla se agitó, se calentó hasta 82°C y se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **256b**
- 10 como una espuma incolora (195 mg, rendimiento = 51%). También se recuperaron 123 mg de material de partida **256a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 7,16 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,04 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,19 (dd,  $J_1 = 15,2$  Hz,  $J_2 = 12,4$  Hz, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,02 (dd,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 4,0$  Hz, 1H), 2,70 (dd,  $J_1 = 16,8$  Hz,  $J_2 = 2,8$  Hz, 1H), 2,65 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,9, 151,2, 144,2, 142,1, 141,9, 136,7, 129,8, 128,6, 128,0, 127,8, 127,3, 125,1, 15
- 15 123,9, 121,7, 117,1, 113,5, 104,7, 71,1, 64,2, 57,2, 56,3, 40,2, 32,0; MS ( $m/z$ ): encontrado 423,2 ( $M + \text{Na}$ ) $^+$ .

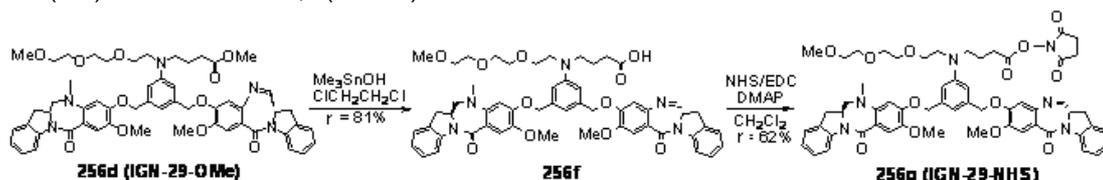
**Compuesto 256c:**

- 20 A una solución agitada del compuesto **256b** (195 mg, 0,487 mmol) en acetato de etilo (2,5 mL) se agregó paladio sobre carbón (10%, 25,9 mg, 0,024 mmol). El matraz se sometió brevemente a vacío y se sustituyó por  $\text{H}_2$  en un globo. La mezcla se siguió hidrogenando durante toda la noche y se filtró a través de celita. El filtrado se depuró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto **256c** como un sólido blanco (126 mg, rendimiento = 83%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  8,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,12 (dd,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz, 1H), 2,84 (dd,  $J_1 = 16,8$  Hz,  $J_2 = 2,8$  Hz, 1H), 2,80 (s, 3H).

**Compuesto 256d (IGN-29-OMe):**

- A una solución agitada del compuesto **249c** (136 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se agregó trietilamina (142  $\mu\text{l}$ , 1,02 mmol). La mezcla se enfrió hasta -10°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (66  $\mu\text{l}$ , 0,85 mmol) lentamente en 15 minutos. La solución se siguió agitando a entre -10°C y -5°C durante 60 minutos y se
- 35 inactivó por la adición de hielo/agua. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua fría. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se sometió a alto vacío para proporcionar el mesilato como un aceite incoloro. El mesilato se transfirió a un matraz de fondo redondo de 10 mL con acetato de etilo, se evaporó y se sometió a alto vacío. A esto se agregaron el compuesto **8** (120 mg, 0,41 mmol) y **256c** (106 mg, 0,34 mmol) seguido por la adición de DMF anhidro (1,5 mL), carbonato de potasio anhidro (235 mg, 1,7 mmol). La mezcla se
- 40 agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa

orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto **256d** (IGN-29-OMe) como un sólido amarillento claro (46 mg, rendimiento = 14%) y el compuesto **256e**. **256d**: <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32-7,04 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,18-5,12 (m, 4H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,68-3,52 (m, 18H), 3,41-3,36 (m, 6H), 3,08 (dd, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 1H), 2,56 (dd, J<sub>1</sub> = 16,8 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H); MS (m/z): encontrado 990,6 (M + Na)<sup>+</sup>, 1008,6 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>. **256e**: MS (m/z): encontrado 1006,6 (M + Na)<sup>+</sup>.

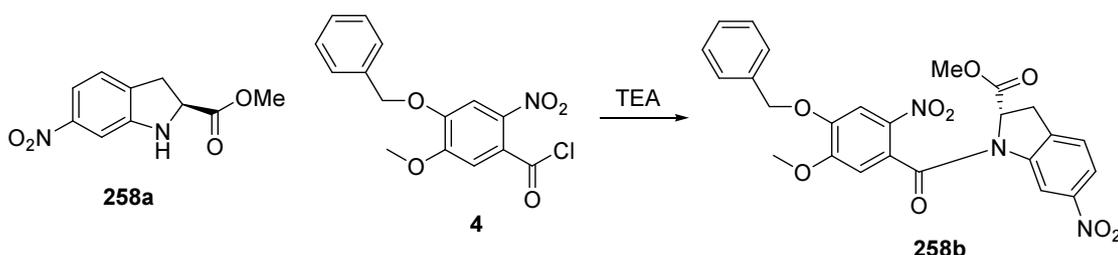


10

#### Compuesto **256f** y Compuesto **256g** (IGN-29-NHS):

A la solución del compuesto **256d** (46 mg, 0,048 mmol) en dicloroetano anhidro 1,2 (1,5 mL) se agregó hidróxido de trimetilestaño (129 mg, 0,71 mmol). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante toda la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución mezclada de cloruro de sodio saturado y 5% de ácido clorhídrico (~1 mL), después salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol para retirar el hidróxido de trimetilestaño extra. Las fracciones de producto se evaporaron y se sometieron a alto vacío para proporcionar el ácido **256f** como un sólido amarillento (36,9 mg, rendimiento = 81%). MS (m/z): encontrado 952,8 (M - H)<sup>-</sup>. Después el compuesto **256f** (36,9 mg, 0,039 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (0,8 mL). Posteriormente se agregaron N-hidroxisuccinimida (NHS, 13,4 mg, 0,12 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 22,2 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se evaporaron y se sometieron a alto vacío para dar el compuesto **256g** (IGN-29-NHS) como un sólido amarillento claro (25,4 mg, rendimiento = 62%). MS (m/z): encontrado 1073,4 (M + Na)<sup>+</sup>, 1091,4 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1103,3 (M + 3H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.

#### 30 Ejemplo 24



#### 1-(4-(benziloxy)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)-6-nitroindolin-2-carboxilato de metilo (**258b**):

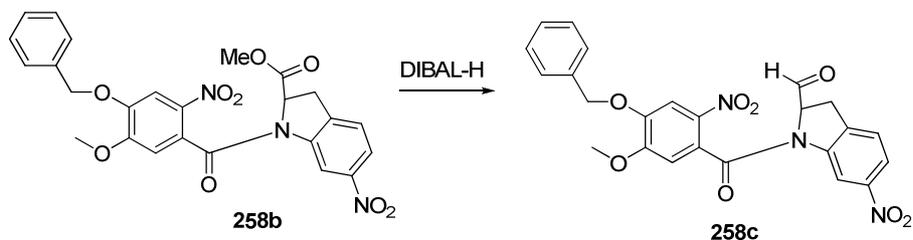
35

Se disolvió 6-nitroindolin-2-carboxilato de metilo (**258a**) (0,233 g, 1,048 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) en un matraz separado y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. En otro matraz se disolvió cloruro de 4-(benziloxy)-5-metoxi-2-nitrobenzoi (**4**) (0,371 g, 1,153 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Al matraz que contenía indolina se agregó trietilamina (0,438 ml, 3,15 mmol) por medio de una jeringa y el cloruro de acetilo **4** se agregó rápidamente a la mezcla de reacción por medio de una cánula a 0°C. La reacción se agitó durante 90 minutos a 0°C y después a temperatura ambiente durante otra hora más. Después la reacción se inactivó con 5% de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 30% de acetona en hexano para proporcionar 1-(4-(benziloxy)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)-6-

40

nitroindolin-2-carboxilato de metilo (**258b**) (0,220 g, 0,434 mmol, 41,4% de rendimiento) como una espuma amarillenta.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,30 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,64 (dd, 1 H,  $J = 2,4$  Hz, 10,8), 5,23 (s, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,99 (dd, 1H,  $J = 2,0, 8,0$  Hz), 9,04 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz). MS (m/z), encontrado 530,1 ( $[\text{M}]^+ + \text{Na}$ ).

5

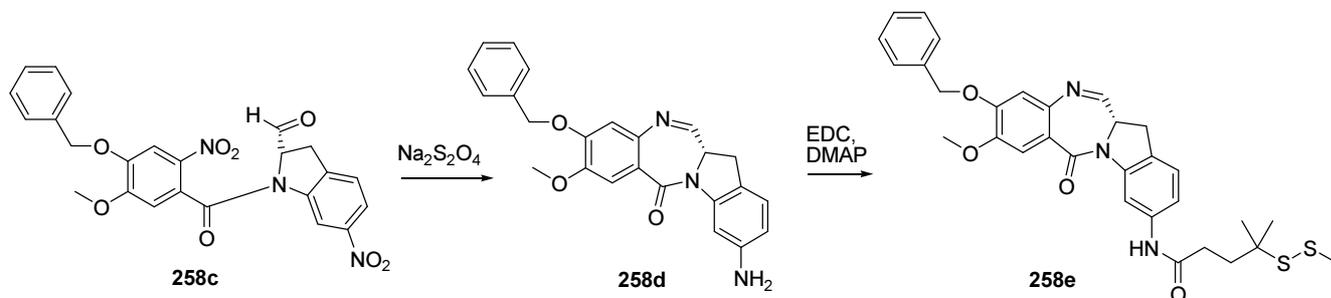


**1-(4-(benziloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)-6-nitroindolin-2-carbaldehído (258c):**

10 Se disolvió 1-(4-(benziloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)-6-nitroindolin-2-carboxilato de metilo (**258b**) (1,023 g, 2,016 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro (2,5 mL) y tolueno (7,5 mL) y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de acetona y hielo seco. Después de 15 minutos se agregó DIBAL-H (1,0 M en THF) (4,03 mL, 4,03 mmol) por medio de una bomba de jeringa en un período de alrededor de 20 minutos. La solución resultante se agitó durante 2 h a  $-78^\circ\text{C}$ , después de lo cual se agregó metanol (1 ml) gota a gota para inactivar la reacción a  $-78^\circ\text{C}$ . Después la

15 reacción se diluyó con 5% de HCl y acetato de etilo y se calentó hasta temperatura ambiente. La capa acuosa se lavó con más acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio anhidro. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celita y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 40% de acetona en hexano para proporcionar 1-(4-(benziloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)-6-nitroindolin-2-carbaldehído (**258c**) (621 mg, 1,301 mmol, 64,5% de

20 rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,15-3,60 (m, 2H), 3,90 (s, 0,6H), 3,92 (s, 1,2H), 3,97 (s, 1,2H), 4,57 (d, 0,2H,  $J = 4,8$  Hz), 5,21 (m, 2,4H), 5,5 (m, 0,4H), 6,39 (s, 0,4H), 6,46 (s, 0,2H), 6,76 (s, 0,2H), 6,89 (s, 0,4H), 7,01 (s, 0,4H), 7,19-7,41 (m, 5,6H), 7,60-7,77 (m, 1,6H), 7,86-7,91 (m, 0,8H), 8,94 (s, 0,4H), 9,34 (s, 0,4H), 9,74 (s, 0,4H), 9,90 (s, 0,2H). MS (m/z), encontrado 500,1 ( $[\text{M}]^+ + \text{Na}$ ).



25

**Compuesto 258e:**

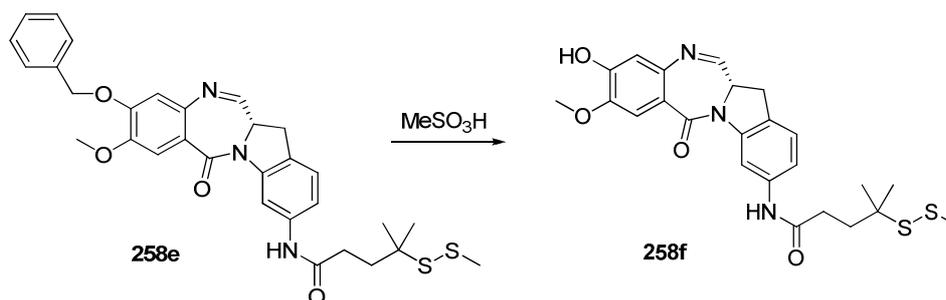
Se disolvió 1-(4-(benziloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoi)-6-nitroindolin-2-carbaldehído (**258c**) (0,125 g, 0,262 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) y agua (5,33 mL). A esta solución se agregó hidrosulfito de sodio (0,456 g, 2,62 mmol) y la

30 reacción se tapó con un tabique y se desahogó con una aguja (no fue necesario nitrógeno/argón) y se agitó durante toda la noche. Se agregó metanol a la mezcla de reacción y se agitó otros 30 minutos y en ese momento la reacción se concentró al vacío para retirar todos los disolventes. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol y diclorometano (20 mL) lo que dejó un residuo que no se disolvió. La mezcla se pasó a través de un lecho corto de sílice sobre un lecho corto de celita y se enjuagó minuciosamente con la mezcla 1:1 de metanol y diclorometano. El

35 filtrado se filtró nuevamente a través de celita y después se agregó una solución de HCl en dioxano (4M) con agitación hasta que se obtuvo un pH de  $\sim 3-4$ . Después la reacción se agitó durante otros 30 minutos y después se agregó bicarbonato de sodio acuoso hasta que la reacción se hizo básica ( $\sim \text{pH } 8-9$ ), momento en el cual se agregó más diclorometano y la capa orgánica se retiró. La capa acuosa se lavó con más diclorometano y las capas orgánicas resultantes se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se

40 concentraron al vacío. El residuo que contenía el compuesto **258d** (0,105 g, 0,263 mmol, 100% de rendimiento) se usó en el siguiente paso sin tratamiento adicional. MS (m/z), encontrado 454,2 ( $[\text{M}]^+ + \text{Na} + \text{CH}_3\text{OH}$ ).

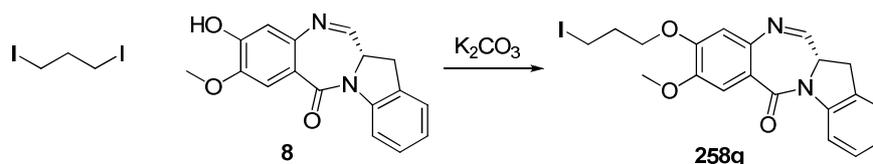
En un pequeño matraz con ácido 4-metil-4-(metildisulfanil)pentanoico (0,061 g, 0,313 mmol), se disolvieron EDC (0,060 g, 0,313 mmol) y DMAP (0,038 g, 0,313 mmol) en diclorometano (1 mL) con agitación. A esta mezcla se agregó el compuesto **258d** (0,125 g, 0,313 mmol) disuelto en diclorometano (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando 50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto **258e** (0,037 g, 0,064 mmol, 20,54% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (s, 6H), 1,97 (t, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 2,06 (t, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 2,45 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 5,24 (q, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,90 (s, 1H), 7,22 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,39 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,87 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz), 8,07 (s, 1H). MS (m/z), encontrado 630,3 ( $[\text{M}]^+ + \text{Na} + \text{MeOH}$ ).



#### 15 Compuesto 258f:

El compuesto **258e** (0,0185 g, 0,032 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (0,5 ml) y a esta solución se agregó ácido metanosulfónico (0,021 ml, 0,321 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (0,500 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y metanol y se neutralizó hasta un pH de 7 con bicarbonato de sodio acuoso. Después la reacción se diluyó con diclorometano y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ptlc de sílice usando 3% de metanol en diclorometano para proporcionar el monómero IGN de NH(4-metil-4-metilditio-pentanoato)-indol (0,007 g, 0,014 mmol, 44,9% de rendimiento). MS (m/z), encontrado 484,0 ( $[\text{M}]^+ - 1$ ).

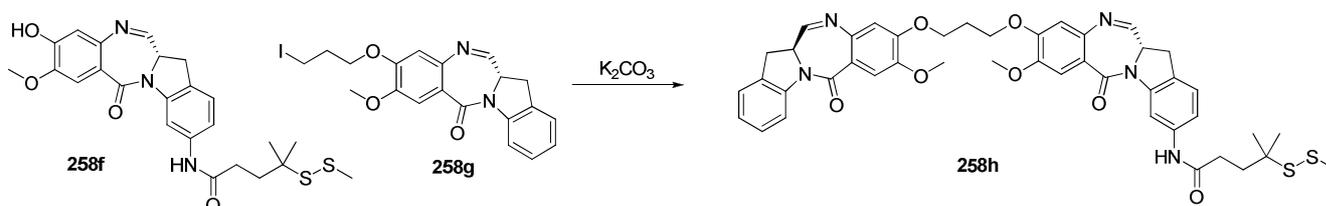
25



#### Compuesto 258g:

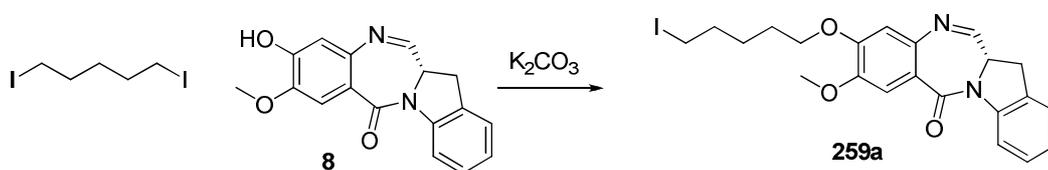
En un pequeño matraz se disolvió el Compuesto **8** (0,033 g, 0,112 mmol) en DMF (1,5 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se agregó 1,3-diyodopropano (0,065 ml, 0,561 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (0,023 g, 0,168 mmol). La reacción se cubrió en papel de aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ptlc de sílice usando 50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el Compuesto **258g** (0,018 g, 0,039 mmol, 34,7% de rendimiento). MS (m/z), encontrado 533,0 ( $[\text{M}]^+ + \text{K}$ ).

35



**Compuesto 258h (IGN-15-SMe):**

En un pequeño matraz se disolvió el Compuesto **258f** (0,007 g, 0,014 mmol) en dimetilformamida (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se agregó el compuesto **8** (6,66 mg, 0,014 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (1,992 mg, 0,014 mmol). La reacción se cubrió en papel de aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una placa de ptlc de sílice en 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el Compuesto **258h** (IGN-15-SMe) (0,005 g, 7,32  $\mu$ mol, 50,8% de rendimiento). MS (m/z), encontrado 906,3 ( $[M]^+ + Na + 2CH_3OH$ ).

**Ejemplo 25**

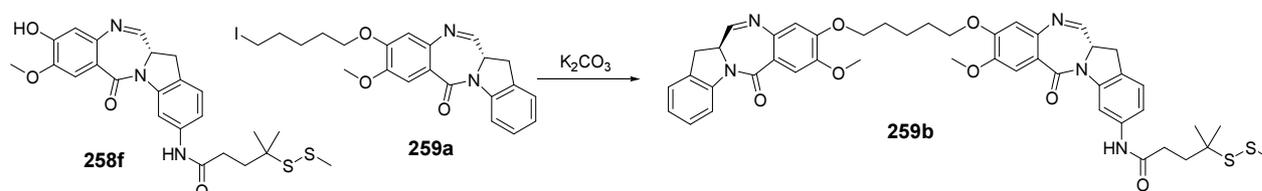
15

**Compuesto 259a:**

En un pequeño matraz se disolvió el Compuesto **8** (0,100 g, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se agregó 1,5-diyodopentano (0,506 ml, 3,40 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (0,070 g, 0,510 mmol). La reacción se cubrió en papel de aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por ptlc de sílice usando 50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el Compuesto **259a** (0,045 g, 7,32  $\mu$ mol, 27% de rendimiento).  $^1H$  RMN (400 Hz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,64 (m, 2H), 1,94 (M, 4H), 3,24 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 4,0, 16,6 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 10,5, 16,6 Hz), 3,98 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,50 (dt, 1H, J = 4,0, 11,2 Hz), 6,84 (s, 1H), 7,13 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,29 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 8,0 Hz). MS (m/z), encontrado 533,3 ( $[M]^+ + K$ ).

20

25



30

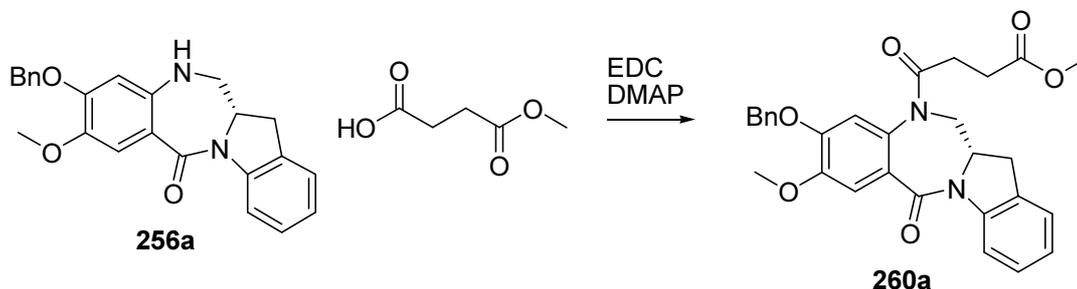
**Compuesto 259b (IGN-21-SMe):**

En un pequeño matraz se disolvió el Compuesto **258f** (15 mg, 0,031 mmol) en dimetilformamida (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se agregó el compuesto **259a** (17,42 mg, 0,036 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (4,27 mg, 0,031 mmol). La reacción se cubrió en papel de aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una placa de ptlc de sílice en 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el Compuesto **259a** (IGN-15-SMe) (0,006 g, 7,32  $\mu$ mol, 22% de rendimiento). MS (m/z), encontrado 934,1 ( $[M]^+ + Na + 2CH_3OH$ ).

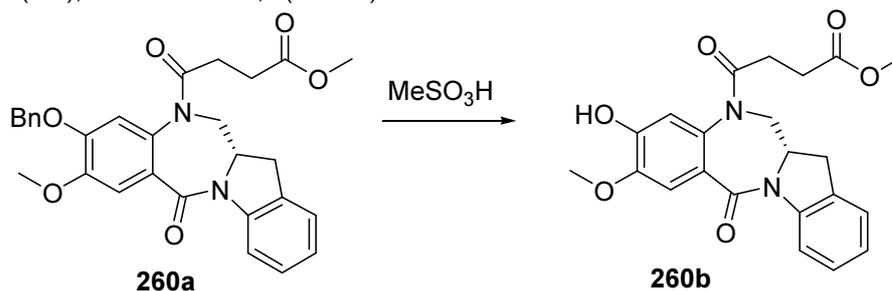
35

40

**Ejemplo 26**

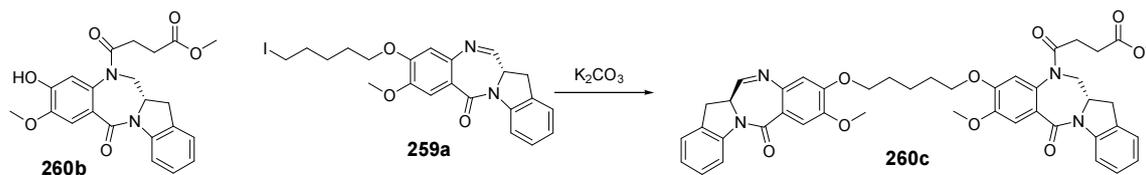
**Compuesto 260a:**

- 5 Se disolvió el Compuesto **256a** (55 mg, 0,142 mmol) en diclorometano anhidro y después se agregaron ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (76 mg, 0,575 mmol), EDC (70 mg, 0,365 mmol) y DMAP (8,69 mg, 0,071 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se verificó por TLC para asegurarse que no permaneciera material de partida. Después la reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Después de la extracción adicional con acetato de etilo, el compuesto orgánico se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto **260a** (54 mg, rendimiento = 76%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,25 (m, 7H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,825 (s, 1H), 5,27 (q, J = 15,1 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 2H), 2,88 (dd, J<sub>1</sub> = 16,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H); MS (m/z), encontrado 523,1 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Compuesto 260b:**

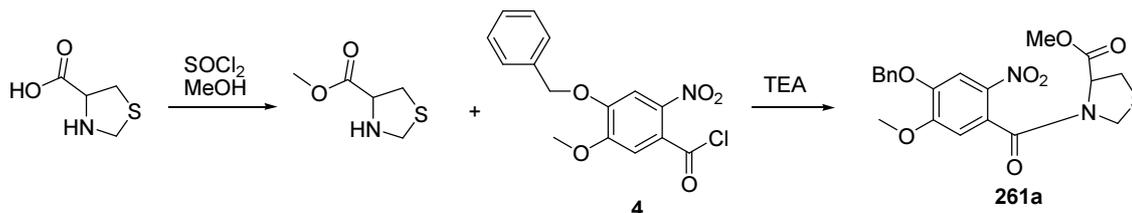
- 20 A una solución del compuesto **260a** (50 mg, 0,100 mmol) en diclorometano anhidro (11,5 ml) se agregó gota a gota ácido metanosulfónico (0,389 ml, 5,99 mmol), lo que dio como resultado una solución amarilla. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta que comenzó a completarse en 30 minutos. Se diluyó con agua y metanol, después se neutralizó hasta un pH de 7 usando bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó en sulfato de sodio. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 6% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto **260b** (40 mg, rendimiento = 98%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,63 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 2H), 2,90 (dd, J<sub>1</sub> = 16,2 Hz, J<sub>2</sub> = 2,2 Hz, 1H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H); MS (m/z), encontrado 433 (M + Na)<sup>+</sup>.

30

**Compuesto 260c:**

Se disolvieron el compuesto **260b** (20 mg, 0,049 mmol) y el compuesto **259a** (30mg, 0,061 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml). Se agregó carbonato de potasio (20,20 mg, 0,146 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. El compuesto orgánico se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto **260c** (25 mg, rendimiento = 66%). MS (m/z), encontrado 813,5 (M + Na + H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

Ejemplo 27 (no es un ejemplo de la presente invención)

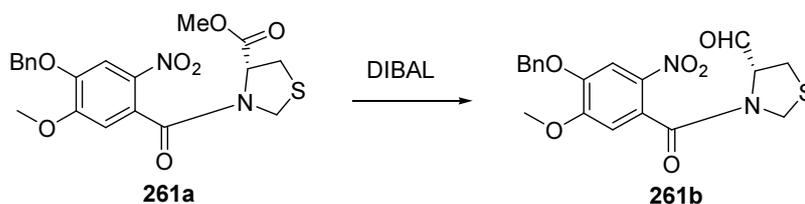


10

#### Compuesto **261a**:

El material de partida comercialmente disponible, ácido tiazolidin-4-carboxílico (1,3 g, 9,59 mmol) se disolvió en metanol anhidro (19,18 mL) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se agregó cloruro de tionilo (1,40 mL, 19,18 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 30 minutos. El baño de hielo se retiró y se siguió agitando ya sea durante 4-5 horas o durante toda la noche. El disolvente se depuró y el producto se colocó en alto vacío para proporcionar cloruro de 4-(metoxicarbonil)tiazolidin-3-io. Sin purificación adicional y asumiendo un rendimiento del 100%, cada uno del cloruro de 4-(metoxicarbonil)tiazolidin-3-io (1,761 g, 9,59 mmol) y el compuesto **4** (3,39 g, 10,55 mmol) se disolvieron por separado en tetrahidrofurano (32,0 mL) y se enfriaron hasta 0°C. Se agregó trietilamina (4,41 mL, 31,6 mmol) a la solución con cloruro de 4-(metoxicarbonil)tiazolidin-3-io y después se agregó rápidamente el compuesto **4** por medio de una cánula. Después de 20 minutos, el pH de la solución se verificó para asegurarse que fuera básico. La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas y después a temperatura ambiente durante 30 minutos y se verificó por MS. Se inactivó con 5% de ácido clorhídrico frío y se diluyó con acetato de etilo frío y agua. La solución se extrajo con acetato de etilo tres veces y el compuesto orgánico combinado se lavó con salmuera, bicarbonato de sodio saturado y después salmuera nuevamente. Se secó en sulfato de sodio, se filtró y depuró. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 50% a 75% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto **261a** (4,1 g, rendimiento = 99%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): el compuesto aparece como un par de rotómeros distintos. δ 7,78 (s, 0,6H), 7,74 (s, 0,4H), 7,48-7,35 (m, 5H), 6,96 (s, 0,4H), 6,92 (s, 0,6H), 5,40 (dd, J<sub>1</sub> = 7,0Hz, J<sub>2</sub> = 3,4 Hz, 0,6H), 5,31-5,22 (m, 2H), 5,13 (d, 9,6Hz, 0,4H), 4,60 (d, J = 9,6 Hz, 0,4H), 4,46 (dd, J<sub>1</sub> = 4,4Hz, J<sub>2</sub> = 3,2 Hz, 0,4 H), 4,36 (d, J = 8,4 Hz, 0,6 H), 4,26 (d, J = 8,4Hz, 0,6H), 4,02 (s, 1,8H), 3,96 (s, 1,2 H), 3,86 (s, 1,8H), 3,71 (s, 1,2H), 3,48-3,43 (m, 0,6H), 3,36-3,29 (m, 1,4H); MS (m/z), encontrado 455,3 (M + Na)<sup>+</sup>.

30

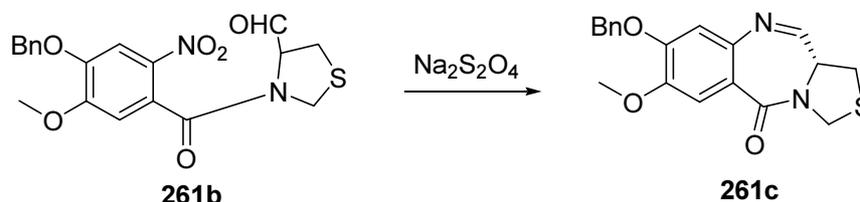


#### 35 Compuesto **261b**:

El compuesto **261a** (4,1 g, 9,48 mmol) se disolvió en diclorometano (11 mL) y tolueno (33 mL), después se enfrió hasta -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (18,96 mL, 18,96 mmol) muy lentamente durante al menos 30 minutos usando una bomba de jeringa. La reacción se agitó a -78°C durante 3 horas y se inactivó con metanol (0,4 mL) y después 5% de ácido clorhídrico (30 mL). Se agregó acetato de etilo (100 ml) y se retiró el baño de hielo. La mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrajo usando acetato de etilo y el compuesto orgánico combinado se lavó con salmuera, bicarbonato de sodio saturado y después salmuera nuevamente. Se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de celita. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 75% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto **261b** (2,3 g, rendimiento = 60%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): el compuesto aparece como un par de

45

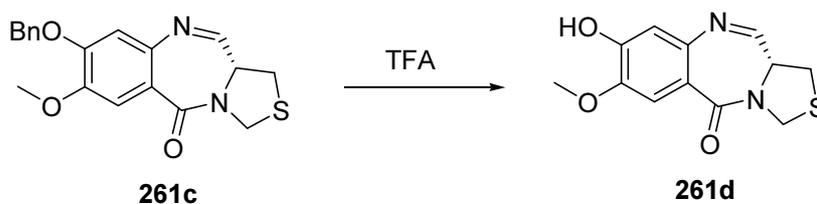
rotómeros.  $\delta$  9,80 (s, 0,8H), 9,41 (s, 0,2H), 7,80 (s, 0,8H), 7,73 (s, 0,2H), 7,49-7,36 (m, 5H), 6,91 (s, 0,2H), 6,84 (s, 0,8H), 5,25-5,22 (m, 2H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 3H), 3,40-3,26 (m, 2H); MS (m/z), encontrado 425,0 (M + Na)<sup>+</sup>.



5

**Compuesto 261c:**

El compuesto 261b se disolvió en tetrahidrofurano (230 mL) y después agua (150 mL). Se agregó hidrosulfito de sodio (5,27 g, 25,7 mmol) lentamente, en pequeñas porciones. Si la solución permanecía turbia, se agregó más agua gota a gota hasta que la solución se aclarara. La reacción se tapó con un tabique y una aguja para permitir la liberación del gas SO<sub>2</sub> y se agitó durante toda la noche. La solución cambió de amarilla hasta una solución muy pálida, casi incolora. A la mañana siguiente, se agregó agua hasta que la solución se aclaró y después se agregó metanol (30 mL). Se agitó durante 2 horas más y después los disolventes se evaporaron y el residuo se volvió a evaporar con acetonitrilo al menos dos veces. El residuo blanco se colocó en alto vacío por unas pocas horas. Se volvió a disolver en metanol:diclorometano [1:1], se filtró a través de celita y se depuró. La etapa de filtrado se repitió hasta que la dilución en metanol aparecía transparente sin partículas. El intermedio se colocó a alto vacío hasta estar completamente seco, después se disolvió en metanol anhidro (50 ml). Se agregó cloruro de acetilo (1,9 ml, 26,7 mmol) gota a gota a temperatura ambiente lo que causó que se formara un precipitado amarillo. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se diluyó con diclorometano y agua (130 mL/85 mL) y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se acidificó con hidrogenosulfato de sodio, se concentró hasta un volumen reducido y se volvió a extraer. El compuesto orgánico combinado se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó en sulfato de sodio. El residuo depurado se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 60% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto **261c** (1,2 g, rendimiento = 59%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,69 (d, J = 4,4Hz, 1 H), 7,52-7,28 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 5,22 (q, J = 12,3 Hz, 2H), 4,85, (d, J = 10,4Hz, 1H), 4,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,45-3,23 (m, 1H); MS (m/z), encontrado 377,3 (M + Na)<sup>+</sup>.



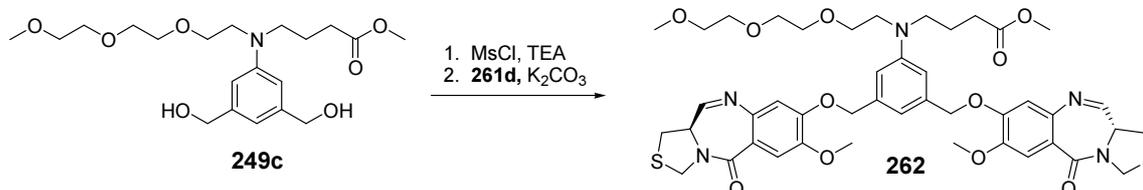
30

**Compuesto 261d:**

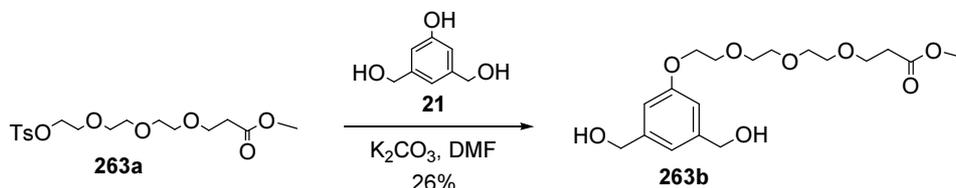
El compuesto 261c (75 mg, 0,212 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético transparente (0,4 ml, 5,19 mmol). Se sometió a reflujo durante aproximadamente 1 hora a 50°C y después la temperatura se aumentó hasta 80°C. Después de un total de 3 horas, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó directamente por PTLC usando 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto **261d** (19,4 mg, 35%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,91(s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,85 (d, J = 10,4Hz, 1H), 4,58 (J = 10,4 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,50 (dd, J<sub>1</sub> = 12,4Hz, J<sub>2</sub> = 6 Hz, 1H), 3,32, (dd, J<sub>1</sub> = 12,4 H, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H); MS (m/z), encontrado 319,0 (M + Na+ MeOH)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 28 (no es un ejemplo de la presente invención)

**Compuesto 262:**

- El compuesto 249c (18 mg, 0,045 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (0,45 ml) y después se enfrió en un baño de hielo/salmuera. Primero se agregó trietilamina (0,022 ml, 0,158 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (10,46  $\mu$ l, 0,135 mmol), el segundo se agregó muy lentamente. La mezcla se siguió agitando en el baño durante 1 hora. La reacción se inactivó con hielo/agua y se diluyó con acetato de etilo frío. Después de la separación, la capa orgánica se lavó nuevamente con agua fría y se secó en sulfato de sodio. Se filtró y se evaporó a presión reducida, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C y después se colocó en alto vacío para ser usada directamente.
- Una vez que estaba completamente seco, el producto y el compuesto **261d** (28,5 mg, 0,108 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida anhidra (350  $\mu$ L). Se agregó carbonato de potasio (29,8 mg, 0,216 mmol). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y depuró.
- El producto bruto se purificó primero por cromatografía en gel de sílice usando 4% de metanol en diclorometano para retirar el residuo inicial. El material recuperado después se purificó usando HPLC de fase inversa (columna C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, columna cargada con 3:1, centrifugada antes de la inyección) para proporcionar el compuesto **262** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,68 (dd, J<sub>1</sub> = 4,4 Hz, J<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,16 (dq, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,2, 4H), 4,85 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,58 (J = 10,4 Hz, 2H), 4,04-3,97 (m, 7H), 3,68-3,38 (m, 18 H), 3,40-3,29 (m, 7H), 2,33 (t, 7,2 Hz, 2H), 1,89-1,35 (m, 2 H) MS (m/z), encontrado 914,1 (M + Na)<sup>+</sup>.

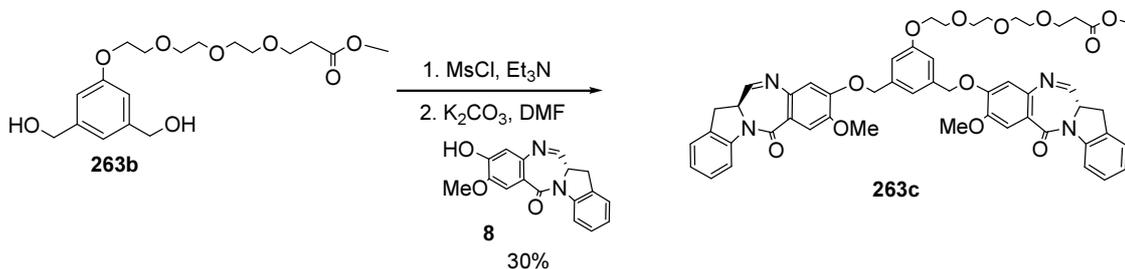
**Ejemplo 29 (IGN-13)**

25

**3-(2-(2-(2-(3,5-bis(hidroxi)metil)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de metilo (263b):**

- A una mezcla agitada de 3-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de metilo (**263a**) (1,504 g, 3,85 mmol) y (5-hidroxi-1,3-fenilendimetanol (**21**)) (0,54 g, 3,50 mmol) en DMF anhidro (7,8 ml) se agregó carbonato de potasio (0,726 g, 5,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas a 75°C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 3-(2-(2-(2-(3,5-bis(hidroxi)metil)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de metilo (**263b**) (340 mg, 26%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,83 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,52 (s, 4H), 4,05 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,70-3,56 (m, 8H), 3,26 (s, 2H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172,31, 159,1, 143,0, 117,7, 112,1, 70,8, 70,7, 70,5, 70,4, 69,8, 67,5, 66,6, 64,7, 51,8, 34,9; MS (m/z), encontrado 395,2 (M + Na)<sup>+</sup>.

35

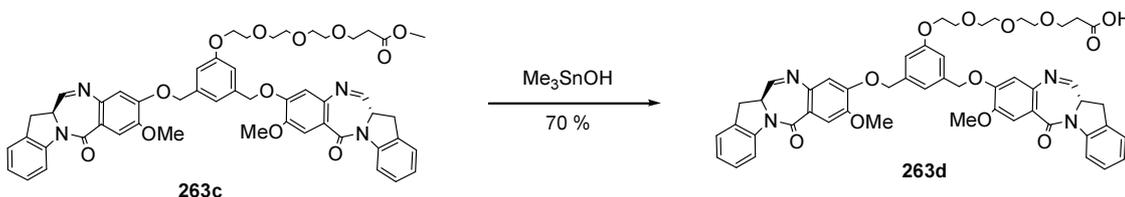
**Compuesto 263c:**

A una solución agitada de 3-(2-(2-(2-(3,5-bis(hidroximetil)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de metilo (**263b**) (145 mg, 0,389 mmol) en diclorometano anhidro (5,5 ml) se agregó trietilamina (0,163 ml, 1,168 mmol). La mezcla se enfrió hasta  $-5^\circ\text{C}$  y se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,076 ml, 0,973 mmol) lentamente. Después de agitar durante una hora a  $-5^\circ\text{C}$  la reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo frío. Los extractos orgánicos se lavaron con agua fría, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(2-(2-(2-(3,5-bis((metilsulfonilo)metil)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de metilo.

10 MS (m/z): encontrado 551,1 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ). A una mezcla agitada de 3-(2-(2-(2-(3,5-bis((metilsulfonilo)metil)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de metilo (206 mg, 0,390 mmol) y el compuesto 8 en diclorometano (287 mg, 0,974 mmol) en DMF anhidro (3,9 ml) se agregó carbonato de potasio (269 mg, 1,949 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato

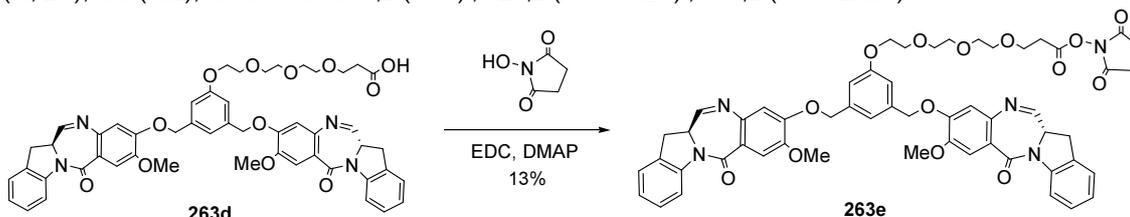
15 de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) seguido por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) proporcionó el compuesto **263c** (110 mg, 30%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,10 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,77 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,70-3,54

20 (m, 8H), 3,40 (m, 2H), 2,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H); MS (m/z), encontrado 965,3 ( $\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{Na}^+$ ), 983,3 ( $\text{M} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{Na}^+$ ).

**Compuesto 263d:**

25 A una solución del compuesto **263c** (51 mg, 0,055 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,2 ml) se agregó hidróxido de trimetilestano (199 mg, 1,103 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a  $80^\circ\text{C}$ , después se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por

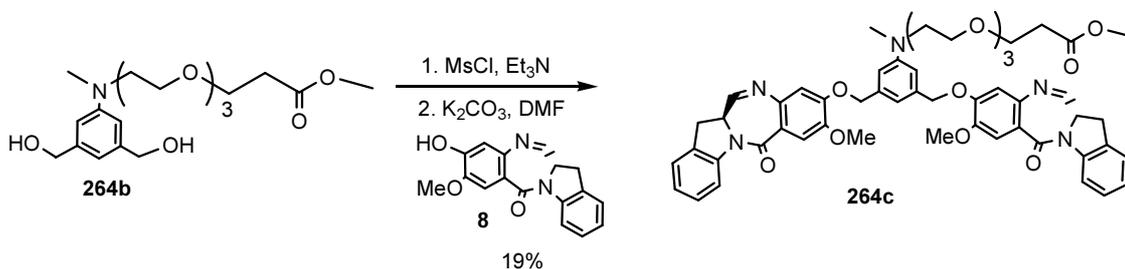
30 cromatografía en gel de sílice (10% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó el compuesto **263d** (35 mg, 70%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 5,21 (m, 4H), 4,49 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,00 (s, 6H), 3,89 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,70 (m, 10H), 3,51 (m, 2H), 2,62 (m, 2H); MS (m/z), encontrado 909,2 ( $\text{M}^-$ ), 927,2 ( $\text{M}^- + \text{H}_2\text{O}$ ), 945,2 ( $\text{M}^- + 2\text{H}_2\text{O}$ ).



35

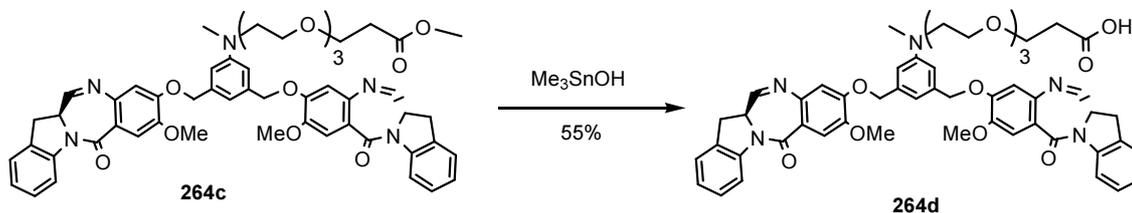
**Compuesto 263e:**



Compuesto 264c:

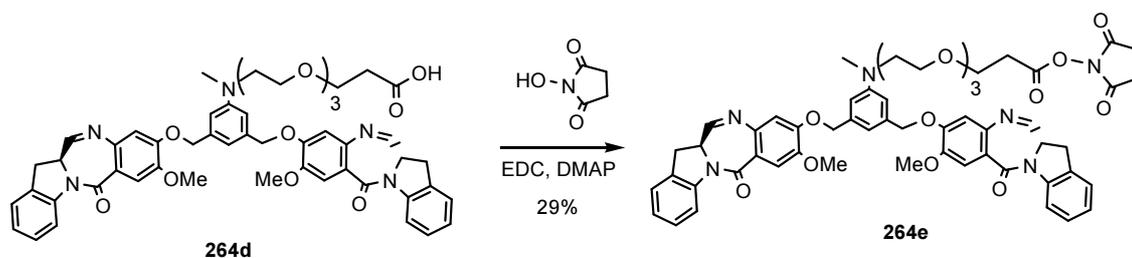
5 A una solución agitada del compuesto **264b** (60 mg, 0,156 mmol) en diclorometano anhidro (2,8 mL) se agregó trietilamina (0,065 mL, 0,467 mmol). La mezcla se enfrió hasta -5°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,030 mL, 0,389 mmol) lentamente. Después de agitar durante una hora a -5°C la reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo frío. La capa orgánica se lavó con agua fría, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermediario de dimesilato. MS (m/z): encontrado 564,0 (M + Na)<sup>+</sup>. A una mezcla del conector de dimesilato (49 mg, 0,090 mmol) y el compuesto **8** (66,6 mg, 0,226 mmol) en DMF anhidro (0,9 mL) se agregó carbonato de potasio (62,5 mg, 0,452 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seguido por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) proporcionó el compuesto **264c** (16 mg, 19%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,08 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (m, 12H), 3,40 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H); MS (m/z), encontrado 978,3 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 996,3 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>.

20

Compuesto 264d:

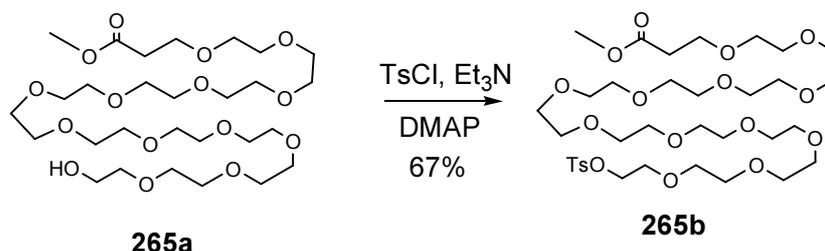
25 A una solución del Compuesto **264c** (26 mg, 0,028 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (1,1 ml) se agregó hidróxido de trimetilestano (100 mg, 0,554 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a 80°C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano y cloruro de amonio saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por TLC preparativa en 5% de metanol/cloruro de metileno proporcionó el compuesto **264d** (14 mg, 55%). MS (m/z), encontrado 922,1 (M-1)<sup>-</sup>, 940,0 (M-1+ H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>, 958,1 (M-1+ 2H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.

30

Compuesto 264e:

A una solución agitada del compuesto **264d** (13 mg, 0,014 mmol) en diclorometano anhidro (1,0 mL) se agregó N-hidroxisuccinimida (5,01 mg, 0,042 mmol), EDC (8,09 mg, 0,042 mmol) y DMAP (0,172 mg, 1,407  $\mu$ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano y cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se extrajeron con diclorometano, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y coevaporaron con acetonitrilo a presión reducida para obtener el compuesto **264e** (4,1 mg, 29%). MS (m/z), encontrado 1021,3 (M + H)<sup>+</sup>, 1043,2 (M + Na)<sup>+</sup>, 1061,2 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1079,2 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>.

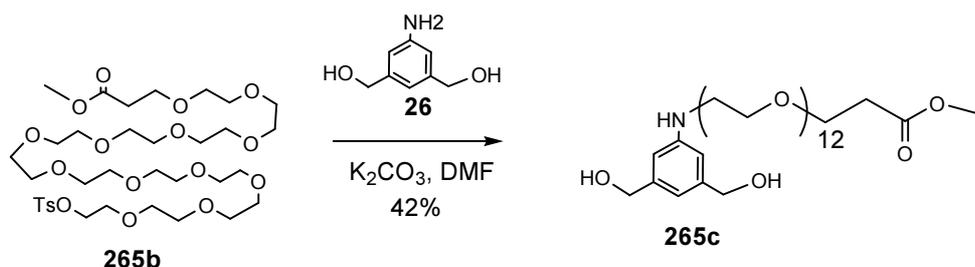
10

**Ejemplo 31 (IGN-28)****15 1-(tosiloxi)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oato de metilo (265b):**

A una solución agitada de 1-hidroxi-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oato de metilo (**265a**) (1,2 g, 1,897 mmol) en diclorometano (9,48 mL) a 0°C se agregó trietilamina (0,529 mL, 3,79 mmol), sulfonylcloruro de tolueno (0,542 g, 2,84 mmol) y DMAP (0,023 g, 0,190 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 0°C y después tres horas a temperatura ambiente, después se inactivó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 1-(tosiloxi)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oato de metilo (**265b**) (1,0 g, 67%) como un aceite amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (m, 46H), 2,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

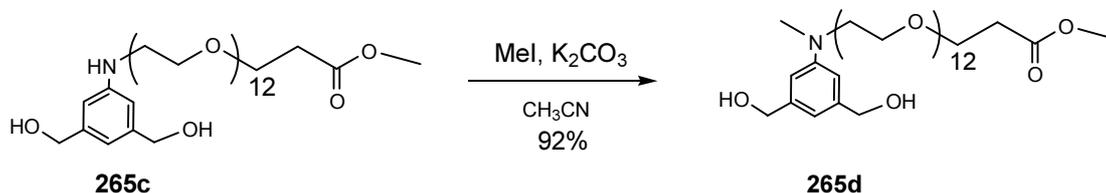
20

25

**30 1-(3,5-bis(hidroximetil)fenilamino)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oato de metilo (265c):**

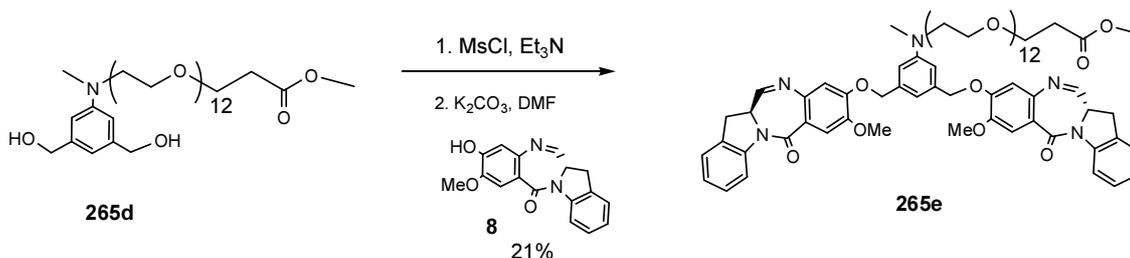
A una mezcla agitada de 1-(tosiloxi)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oato de metilo (**265b**) (700 mg, 0,890 mmol) y (5-amino-1,3-fenileno)dimetanol (**26**) (150 mg, 0,978 mmol) en DMF anhidro (2,0 mL) se agregó carbonato de potasio (184 mg, 1,334 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con 10% de metanol/cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con 5  $\rightarrow$  15% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-(3,5-bis(hidroximetil)fenilamino)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oato de metilo (**265c**) (285 mg, 42%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,62 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,52 (s, 4H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (m, 48H), 2,94 (s, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H); MS (m/z), encontrado 790,4 (M + Na)<sup>+</sup>.

40



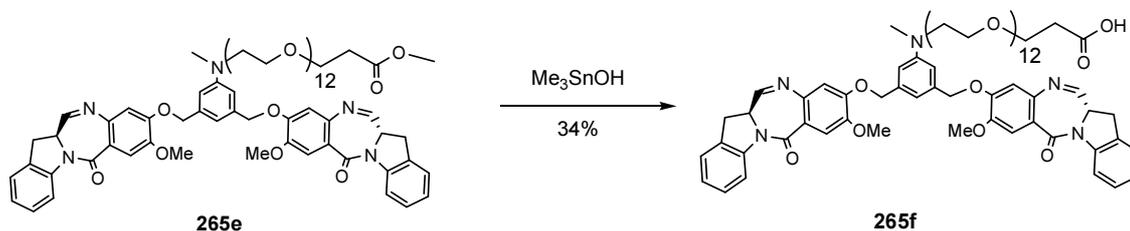
**2-(3,5-bis(hidroximetil)fenil)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaoxa-2-azahentetracontan-41-oato de metilo (265d):**

A una solución agitada de 1-(3,5-bis(hidroximetil)fenilamino)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oato de metilo (**265c**) (67 mg, 0,087 mmol) en DMF anhidro (1,0 ml) se agregó yodometano (7,06  $\mu$ l, 0,113 mmol) y carbonato de potasio (14,47 mg, 0,105 mmol). La reacción se agitó a 82°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por TLC preparativa (10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 2-(3,5-bis(hidroximetil)fenil)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaoxa-2-azahentetracontan-41-oato de metilo (**265d**) (62 mg, 92%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,65 (s, 3H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (m, 46H), 3,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (m, 2H); MS (m/z), encontrado 820,5 (M + K)<sup>+</sup>.

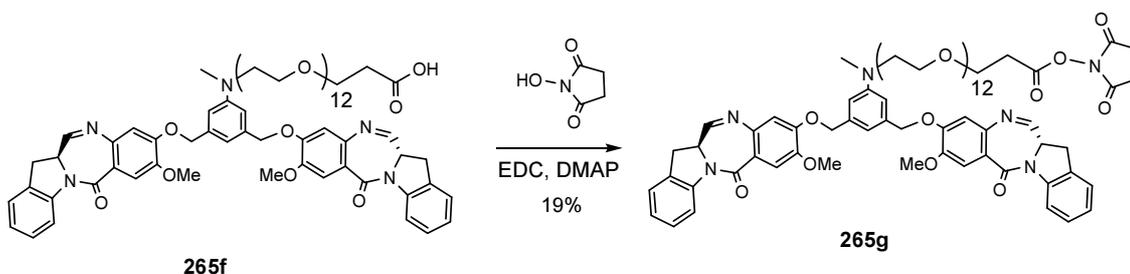


**Compuesto 265e:**

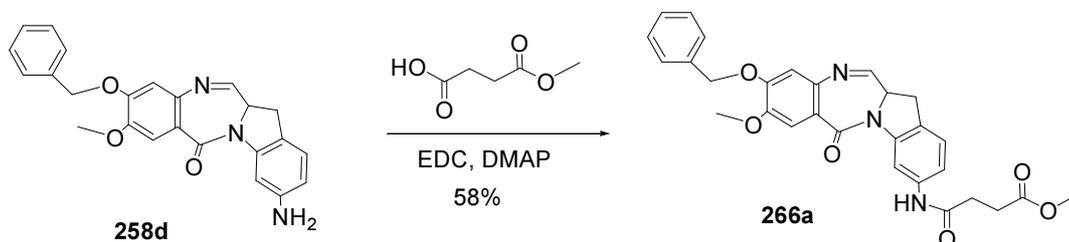
A una solución agitada de 2-(3,5-bis(hidroximetil)fenil)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaoxa-2-azahentetracontan-41-oato de metilo (**265d**) (71 mg, 0,091 mmol) en diclorometano anhidro (1,4 mL) se agregó trietilamina (0,038 mL, 0,272 mmol). La mezcla se enfrió hasta -5°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,018 mL, 0,227 mmol) lentamente. Después de agitar durante una hora a -5°C la reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo frío. Los extractos orgánicos se lavaron con agua fría, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(3,5-bis((metilsulfoniloxi)metil)fenil)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaoxa-2-azahentetracontan-41-oato de metilo. MS (m/z): encontrado 960,2 (M + Na)<sup>+</sup>. A una mezcla de 2-(3,5-bis((metilsulfoniloxi)metil)fenil)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-dodecaoxa-2-azahentetracontan-41-oato de metilo (69 mg, 0,074 mmol) y compuesto **8** (54,1 mg, 0,184 mmol) en DMF anhidro (0,8 mL) se agregó carbonato de potasio (50,8 mg, 0,368 mmol). La reacción se dejó agitar durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa acuosa restante se extrajo dos veces con 50% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seguido por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) proporcionó el compuesto **265e** (23 mg, 23%). MS (m/z), encontrado 1375,4 (M + Na + H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 1393,4 (M + Na + 2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**Compuesto 265f:**

5 A una solución agitada del compuesto **265e** (22 mg, 0,016 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (300  $\mu\text{L}$ ) se agregó hidróxido de trimetilestano (44,7 mg, 0,247 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera que contenía unas pocas gotas de 5% de ácido clorhídrico concentrado y después con salmuera sola, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por TLC preparativa (2x 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el compuesto **265f** (7,5 mg, 34%). MS (m/z), encontrado 1318,4 (M - 1)<sup>-</sup>, 1336,4 (M - 1 + H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>, 1354,4 (M - 1 + 2H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.

**15 Compuesto 265g:**

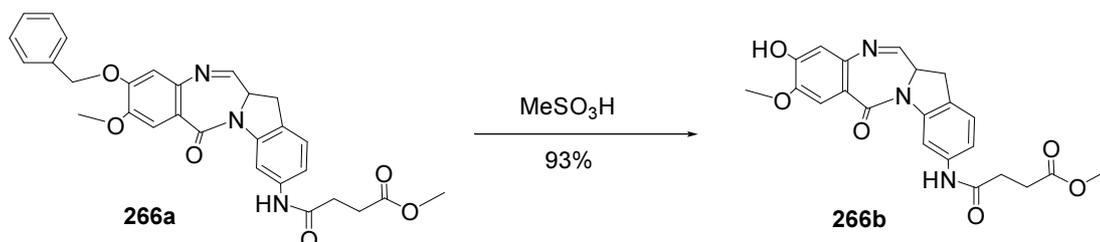
A una solución agitada del compuesto **265f** (7,5 mg, 5,68  $\mu\text{mol}$ ) en diclorometano anhidro (400 mL) se agregó N-hidroxi succinimida (1,961 mg, 0,017 mmol), EDC (3,27 mg, 0,017 mmol) y DMAP (0,069 mg, 0,568  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano y cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O). Las fracciones que contenían producto se extrajeron con diclorometano, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y coevaporaron con acetonitrilo para proporcionar el compuesto **265g** (1,5 mg, 19%). MS (m/z), encontrado 1439,9 (M + Na)<sup>+</sup>, 1457,9 (M + Na + H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32 (IGN-22)****30 Compuesto 266a:**

A una solución del compuesto **265d** (20 mg, 0,050 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se agregaron succinato de monometilo (13,23 mg, 0,100 mmol), EDC (19,20 mg, 0,100 mmol) y DMAP (3,06 mg, 0,025 mmol). La reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (3% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el compuesto **266a** (15mg, 58%). MS (m/z), encontrado 568,4(M + Na + MeOH)<sup>+</sup>.

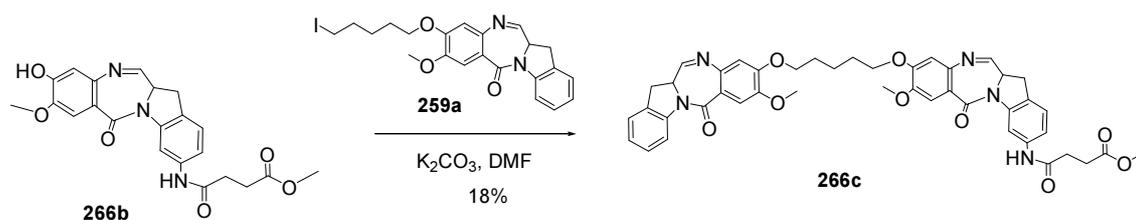
5



#### Compuesto **266b**:

A una solución del compuesto **266a** (15 mg, 0,029 mmol) en diclorometano (3,5 ml) se agregó ácido metanosulfónico (0,114 ml, 1,753 mmol). La reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se diluyó con metanol y agua. La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado a pH=7 y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por TLC preparativa (2x 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el compuesto **266b** (11,5 mg, 93%). MS (m/z), encontrado 446,4(M + Na)<sup>+</sup>, 478,4 (M + Na + MeOH)<sup>+</sup>.

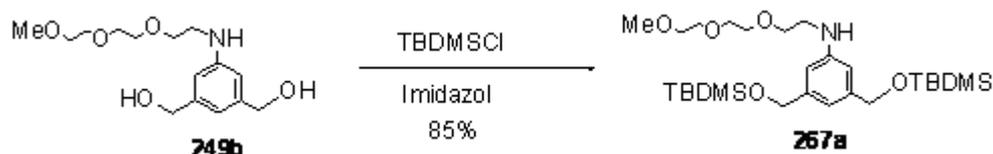
15



#### Compuesto **266c**:

A una mezcla del compuesto **266b** (11,5 mg, 0,027 mmol) y el compuesto **259a** (19,98 mg, 0,041 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) se agregó carbonato de potasio (11,26 mg, 0,081 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seguido por HPLC preparativa de fase inversa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O) proporcionó el compuesto **266c** (4 mg, 18%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,95 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,70 (m, 2H); MS (m/z), encontrado 824,1(M + K)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 33 (IGN-31)

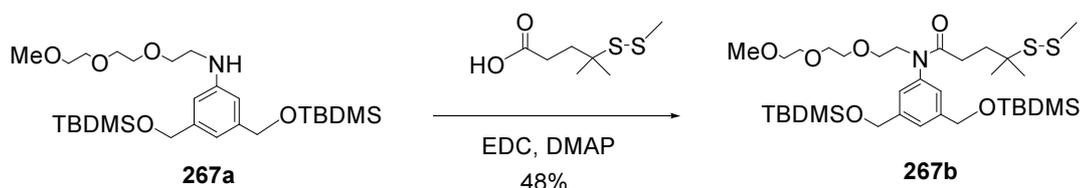


#### 3,5-bis((terc-butildimetilsililoxi)metil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)anilina (**267a**):

35

A una solución de (5-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilamino)-1,3-fenilen)dimetanol (**249b**)(0,4 g, 1,336 mmol) en

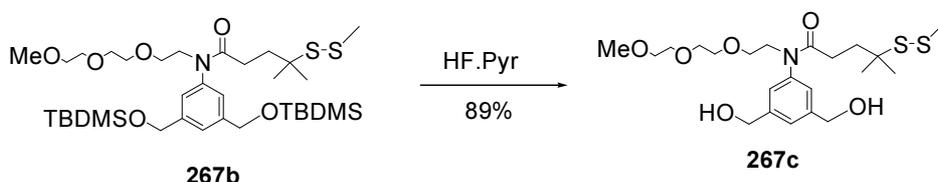
diclorometano (6,68 mL) se agregaron cloruro de t-butildimetilsililo (0,604 g, 4,01 mmol) e imidazol (0,318 g, 4,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 3,5-bis((terc-butildimetilsililo)metil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)anilina (**267a**) (600mg, 85%). MS (m/z), encontrado 550,3 (M + Na)<sup>+</sup>.



10 **N-(3,5-bis((terc-butildimetilsililo)metil)fenil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-4-metil-4-(metildisulfanil)pentanamida (267b):**

A una mezcla de 3,5-bis((terc-butildimetilsililo)metil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)anilina (**267a**) (525 mg, 0,995 mmol) y ácido 4-metil-4-(metildisulfanil)pentanoico (232 mg, 1,193 mmol) en diclorometano anhidro (9,0 mL) se agregaron EDC (229 mg, 1,193 mmol) y DMAP (12,15 mg, 0,099 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(3,5-bis((terc-butildimetilsililo)metil)fenil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-4-metil-4-(metildisulfanil)pentanamida (**267b**) (335 mg, 48%).

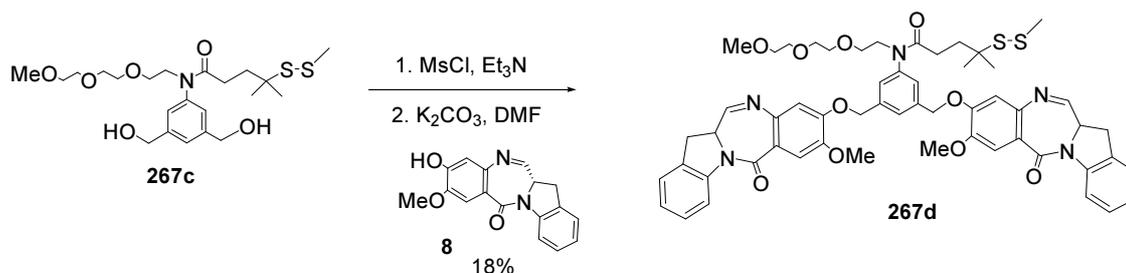
20



**N-(3,5-bis(hidroxitil)fenil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-4-metil-4-(metildisulfanil)pentanamida (267c):**

25 A una solución agitada de N-(3,5-bis((terc-butildimetilsililo)metil)fenil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-4-metil-4-(metildisulfanil)pentanamida (**267b**) (315 mg, 0,447 mmol) en acetonitrilo anhidro (7,0 mL) a 0°C se agregó piridina anhidra (7,00 mL) seguido por la adición gota a gota de HF.Piridina (3,1 mL, 1 mL/100mg). La reacción se agitó a 0°C durante dos horas. Se diluyó con acetato de etilo y se inactivó lentamente con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionó N-(3,5-bis(hidroxitil)fenil)-N-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-4-metil-4-(metildisulfanil)pentanamida (**267c**) (190 mg, 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,63 (s, 4H), 3,79 (t, J = 5,2,5,6 Hz, 2H), 3,53 (m, 6H), 3,48 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,08 (s, 6H); MS (m/z), encontrado 498,2 (M + Na)<sup>+</sup>.

35





anhidro (1,0 mL) se agregó carbonato de potasio (86 mg, 0,619 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (2%→10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el compuesto **268b** (22 mg, 21%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,19 (m, 4H), 4,48 (m, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,7-3,4 (m, 26H), 3,34 (s, 3H), 2,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

### Ejemplo 35

10

#### Preparación del conjugado de chB38,1-IGN14:

Una solución de anticuerpo de chB38,1 a una concentración de 2 mg/mL en un tampón acuoso con ácido N-(2-hidroxietil)-piperacina-N'-2-etanosulfónico 0,05 M (HEPES) y 2 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), pH 8 se trató con un exceso molar de 10 veces de una solución de IGN14-NHS en dimetilacetamida (DMA) de forma tal que la concentración final de DMA en el tampón fue de 10% v/v. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 min y después se cargó en una columna de filtración de gel Sephadex G25 (HiPrep™ 26/10 columna de desalación GE# 17-5087-01) que había sido previamente equilibrada en un tampón acuoso con histidina 10 M, 250 mM de glicina, 1% de sacarosa, pH 5,5. Las fracciones que contenían anticuerpo conjugado se recogieron y se agruparon para proporcionar el producto. La muestra agrupada se dializó durante toda la noche contra el mismo tampón de elución para purificar adicionalmente el producto. El conjugado final se ensayó de forma espectrofotométrica usando los coeficientes de extinción que se determinaron para IGN-14 ( $\epsilon_{330} = 15,231 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  y  $\epsilon_{280} = 26,864 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) y el anticuerpo de chB38,1 ( $\epsilon_{280\text{nm}} = 204,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Se enlazaron un promedio de 3,3 moléculas de IGN14 por molécula de anticuerpo.

25

### Ejemplo 36

#### Preparación del conjugado huMy9-6-IGN23

Una solución del anticuerpo de huMy9-6 a una concentración de 2 mg/mL en un tampón acuoso con ácido N-(2-hidroxietil)-piperacina-N'-2-etanosulfónico 0,05 M (HEPES) y 2 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), pH 8,5 se trató con un exceso molar de 12,5 veces de una solución de IGN23-NHS en dimetilacetamida (DMA), glicerol y sacarosa. La concentración final de DMA, glicerol y sacarosa en el tampón fue de 15%, 5% y 5% (v/v) respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 min y después se cargó en una columna de filtración de gel Sephadex G25 (HiPrep™ 26/10 columna de desalación GE# 17-5087-01) que había sido previamente equilibrada en un tampón acuoso con 10 mM de histidina, 250 mM de glicina, 1% de sacarosa, pH 5,5. Las fracciones que contenían anticuerpo conjugado se recogieron y se agruparon para proporcionar el producto. La muestra agrupada se concentró usando dispositivos de filtro centrifugo Millipore y después se dializó durante toda la noche contra el mismo tampón de elución para purificar adicionalmente el producto.

40

El conjugado final se ensayó de forma espectrofotométrica usando los coeficientes de extinción que se determinaron para IGN-23 ( $\epsilon_{330} = 15,231 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  y  $\epsilon_{280} = 26,864 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) y huMy9-6 ( $\epsilon_{280\text{nm}} = 206,460 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Se enlazaron un promedio de 2,2 moléculas de IGN23 por molécula de anticuerpo.

### Ejemplo 37

#### Preparación del conjugado de chB38,1-IGN27:

Una solución de anticuerpo de chB38,1 a una concentración de 2 mg/mL en un tampón acuoso con ácido N-(2-hidroxietil)-piperacina-N'-2-etanosulfónico 0,05 M (HEPES) y 2 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), pH 8,5 se trató con un exceso molar de 12 veces de una solución de IGN27-NHS en dimetilacetamida (DMA, 5 mM de solución madre) de forma tal que la concentración final de DMA en el tampón fue de 15% v/v. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se cargó en una columna de filtración de gel Sephadex G25 (HiPrep™ 26/10 columna de desalación GE# 17-5087-01) que había sido previamente equilibrada en un tampón acuoso con PBS, pH 7,4. Las fracciones que contenían anticuerpo conjugado se recogieron y se agruparon para proporcionar el producto. La muestra agrupada se dializó durante toda la noche contra el mismo tampón de elución para purificar adicionalmente el producto.

El conjugado final se ensayó de forma espectrofotométrica usando los coeficientes de extinción que se determinaron

para IGN-27 ( $\epsilon_{330} = 15,231 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  y  $\epsilon_{280} = 26,864 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) y el anticuerpo de chB38,1 ( $\epsilon_{280\text{nm}} = 204,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Se enlazaron un promedio de 2,9 moléculas de IGN27 por molécula de anticuerpo.

### Ejemplo 38

5

#### Potencia in vitro de fármacos libres de IGN y conjugados de IGN:

Procedimiento general usado: Las muestras de fármacos libres de IGN o conjugados de IGN se agregaron a una placa de cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos y se titularon usando diluciones en serie para cubrir el intervalo molar deseado. Se agregaron células positivas para el antígeno (Ag+) o negativas para el antígeno (Ag-) a los pocillos en densidades celulares específicas de forma tal que hubiera muestras por triplicado para cada concentración de fármaco para cada línea celular correspondiente. Después las placas se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub> durante 4-5 días dependiendo de la línea celular. COLO 205 (1,000 células/pocillo), Namalwa (3,000 células/pocillo) – 4 días; RH30(1,000 células/pocillo), Ramos (10,000 células/pocillo), KB (1,000 células/pocillo) – 5 días)

Al final del período de incubación se evaluaron las potencias citotóxicas usando un ensayo de viabilidad celular basado en WST y las células supervivientes se midieron desarrollando WST (2-7 horas). La absorbancia en cada pocillo se midió y se representó gráficamente la fracción superviviente de células en cada concentración para revelar la especificidad de antígeno y citotoxicidad (de los conjugados).

La citotoxicidad de los fármacos libres de IGN y la potencia y especificidad de los conjugados de IGN se midieron comparándolos con un panel de líneas celulares cancerígenas humanas seleccionadas de entre COLO 205, NB-4, LOVO, Namalwa, RH30, Ramos, KB y/o LOVO. Los resultados se ilustran en las Figuras 51 a 58.

25

Figura 51: Tabla que demuestra la alta potencia (en nM) del fármaco libre de IGN en comparación con múltiples líneas celulares. En general, los fármacos libres de IGN son potentes en el intervalo picomolar bajo en comparación con este panel de líneas celulares.

Figura 52: (A) Se encontró que el conjugado chB38,1-IGN13 (3,8 IGN/Ab) era potente en niveles subpicomolares en comparación con las células COLO 205 (Ag+) y la actividad se disminuyó significativamente (0,26 nM) cuando los sitios de unión al antígeno se bloquearon con 1  $\mu\text{M}$  de anticuerpo de chB38,1 no conjugado, lo que indica la alta especificidad de este conjugado (>260 veces). (B) Se encontró que el conjugado chB38,1-IGN13 (3,8 IGN/Ab) era potente en niveles picomolares (0,002  $\mu\text{M}$ ) en comparación con células LOVO (Ag+) en un ensayo clonogénico.

35

Figura 53: Se encontró que el conjugado de huMy9-6-IGN13 (3,4 IGN/Ab) era potente en niveles subpicomolares en comparación con las células NB-4 (Ag+) (0,077 nM) y la actividad se disminuyó significativamente (1,0 nM) cuando los sitios de unión al antígeno se bloquearon con 1  $\mu\text{M}$  de anticuerpo de huMy9-6, lo que indica que este conjugado es específico.

40

Figura 54: (A) Se encontró que el conjugado de chB38,1-IGN14 (3,1 IGN/Ab) era potente en niveles subpicomolares en comparación con las células COLO 205 (Ag+) y la actividad fue significativamente menor con respecto a las células Namalwa (Ag-) (0,9 nM) lo que indica la alta especificidad de este conjugado (>900 veces). (B) Se encontró que el conjugado de chB38,1-IGN14 (2,6 IGN/Ab) era muy potente hacia células LOVO (Ag+) (0,012 nM) y la actividad fue significativamente menor con respecto a las células Namalwa (Ag-) (>3,0 nM), lo que indica la alta especificidad de este conjugado (>250 veces).

45

Figura 55: Se encontró que el conjugado de huMy9-6-IGN14 (3,3 IGN/Ab) era altamente potente en comparación con células NB-4 (Ag+) (0,033 nM) y la actividad fue significativamente menor con respecto a las células Namalwa (0,6 nM), lo que indica la alta especificidad de este conjugado.

50

Figura 56: (A) Se encontró que el conjugado de chB38,1-IGN23 (2,5 IGN/Ab) era potente en niveles picomolares en comparación con células LOVO (Ag+) (0,063 nM) y la actividad era significativamente menor con respecto a las células Namalwa (Ag-) (>3,0 nM), lo que indica la alta especificidad de este conjugado (>250 veces). (B) Se encontró que el conjugado de chB38,1-IGN23 (2,0 IGN/Ab) era potente en niveles picomolares en comparación con las células COLO 205 (Ag+) (0,006 nM) y la actividad se disminuyó significativamente (2,5 nM) cuando los sitios de unión al antígeno se bloquearon con 1  $\mu\text{M}$  de anticuerpo de chB38,1, lo que indica que este conjugado es específico.

55

Figura 57: Se encontró que el conjugado de chB38,1-IGN29 (2,8 IGN/Ab) era potente en niveles subnanomolares en

comparación con las células COLO 205 (Ag+) (0,410 nM) y la actividad se disminuyó significativamente (18 nM) cuando los sitios de unión al antígeno se bloquearon con 1  $\mu$ M de chB38,1, lo que indica que este conjugado es específico.

## 5 Ejemplo 39

### Eficacia in vivo del conjugado de chB38,1-IGN14 en ratones sin pelo que presentan tumores COLO 205:

En este estudio, se investigó la actividad antitumoral de chB38,1-IGN14 en ratones hembra sin pelo que presentan tumores COLO 205, un modelo de carcinoma de colon humano. Las células tumorales COLO 205,  $2 \times 10^6$  células/ratón se inocularon posteriormente a un volumen de 0,1 mL/ratón en el área sobre el hombro derecho del ratón sin pelo atímico hembra de cinco semanas de edad. Ocho días después de la inoculación de las células tumorales los ratones se separaron de forma aleatoria en grupos (n=6 por grupo) por volumen tumoral. El tratamiento se inició el día de la separación aleatoria y los grupos incluyeron un grupo de control dosificado con PBS (200  $\mu$ L/inyección), anticuerpo chB38,1 desnudo (2,8 mg/kg), conjugado que no se dirige a chKT1-IGN14 (50  $\mu$ g/kg) y chB38,1-IGN14 (50  $\mu$ g/kg de dosis de IGN14; 2,5 mg/kg de dosis de anticuerpo). Todos los tratamientos se administraron dos veces en un cronograma semanal (días 8 y 15, inoculación post-celular). Las flechas indican los tiempos de dosificación post-inoculación. Todos los tratamientos fueron bien tolerados con las pérdidas de peso corporal promedio comparables con la pérdida detectada en los ratones de control PBS. El volumen tumoral mediano contra el tiempo se muestra con los datos que demuestran la actividad antitumoral del conjugado de chB38,1-IGN14 (Figura 58). Tanto el anticuerpo que no es de direccionamiento como el desnudo no muestran actividad más allá de la que se vio con el vehículo de control, lo que sugiere que la actividad antitumoral observada con el conjugado de chB38,1-IGN-14 es específica para el antígeno.

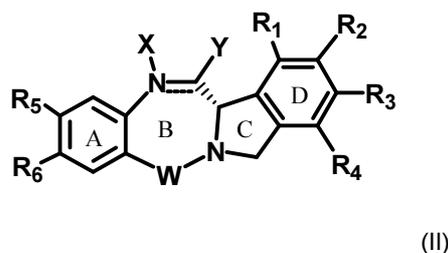
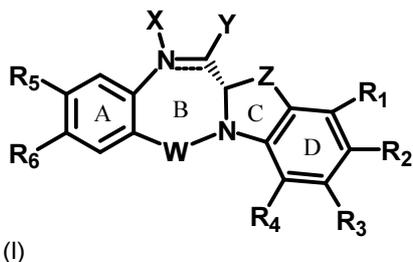
## 25 Ejemplo 40

La Figura 59 muestra el espectro de masas de chB38,1-IGN14 (anticuerpo no glucosilado). Los picos se marcan con D1-D7 para indicar la cantidad de moléculas de IGN14 unidas por anticuerpo. Se calculó que la cantidad promedio de moléculas de IGN14 por anticuerpo era de 3,5 (carga de fármaco coincidente calculada por UV-vis).

30

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimérica de los 5 mismos:



10 donde:

la línea doble == entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H, y cuando sea un enlace simple, X sea H o un resto protector de amina que convierte el compuesto en un profármaco que se pueda transformar en la amina libre in vitro o in vivo;

- 15 Y se selecciona de entre -O, un éster representado por -OCOR', un carbonato representado por -OCOOR', un carbamato representado por -OCONR'R'', una amina o una amina de hidroxilo representada por NR'R'', una amida representada por -NRCOR', un péptido representado por NRCOP, donde P es un aminoácido o un polipéptido que contiene entre 2 y 20 unidades de aminoácidos, un tioéter representado por SR', un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, un halógeno, un ciano, un azido, un tiol, donde R, R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de entre H, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P donde el sustituyente se selecciona de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente de entre H, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, y R<sub>10</sub> es opcionalmente SR<sub>13</sub> o COR<sub>13</sub>, donde R<sub>13</sub> se selecciona de entre un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P y R<sub>11</sub> puede ser también OR<sub>14</sub>, donde R<sub>14</sub> es H o tiene la misma definición que R, opcionalmente, R'' es un OH;
- 45 W es C=O, C=S, CH<sub>2</sub>, BH (B=Boro), SO o SO<sub>2</sub>;
- 50 cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, se selecciona independientemente de entre H, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, o un sustituyente seleccionado de entre un halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, guanidinio [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], -COR<sub>11</sub>, -OCOR<sub>11</sub> o -OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, opcionalmente, uno cualquiera de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es un grupo de enlace o se selecciona de entre una unidad de polipirrol, poli-indolilo, poli-imidazolilo, polipirrol-

imidazolilo, poli-pirrolo-indolilo o poli-imidazolo-indolilo que lleva opcionalmente un grupo de enlace;

R<sub>5</sub> se selecciona de entre OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> o CRR'NHR<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> tiene la misma definición que R; opcionalmente, R<sub>5</sub> es un grupo de enlace o se selecciona de entre una unidad de un polipirrolo, poli-indolilo, poli-imidazolilo, polipirroloimidazolilo, poli-pirrolo-indolilo o poli-imidazolo-indolilo que lleva opcionalmente un grupo de enlace;

R<sub>6</sub> es O, SR, NRR', u opcionalmente R<sub>6</sub> es un grupo de enlace; y

Z se selecciona de entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1, 2 o 3, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>, O o S, donde cada uno de R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se selecciona independientemente de entre H, un alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000;

10 siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace, lo que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina

15 polimérica de los mismos, donde:

la línea doble = entre N y C representa un doble enlace y X está ausente e Y es H, o la línea doble = entre N y C representa un enlace simple donde X es H e Y se selecciona de entre -O, un sulfito -SO<sub>3</sub>, o un resto protector de amina que convierte el compuesto en un profármaco;

20 W es C=O, CH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>;

cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, es H; opcionalmente, independientemente, uno cualquiera de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> puede ser el grupo de enlace;

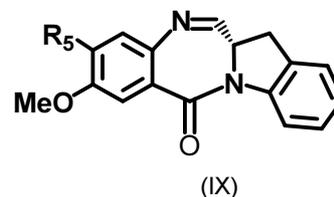
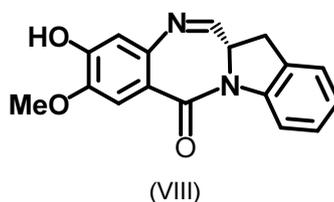
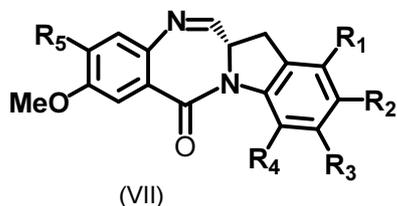
R<sub>5</sub> se selecciona de entre OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> o CRR'NHR<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> es H o tiene la misma definición suministrada anteriormente para R, o se selecciona de entre una unidad de un polipirrolo, poli-indolilo, poli-imidazolilo, polipirroloimidazolilo, poli-pirrolo-indolilo o poli-imidazolo-indolilo que lleva opcionalmente el grupo de

25 enlace;

R<sub>6</sub> es OCH<sub>3</sub>; y

Z se selecciona de entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1 o 2, NH, NCH<sub>3</sub> o S.

30 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre las fórmulas (VII), (VIII) y (IX):



35 o un solvato, sal, hidratado o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o la estructura cristalina polimórfica de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sub>5</sub> se selecciona de

40

- OH,

- P(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

45 - O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X''

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

50 - O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- SH,

- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>i</sub>X'',

- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- 5 - S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- 10 - NH<sub>2</sub>
- NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>28</sub>OR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>p</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- 15 - NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>n</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>20</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(indolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- 20 - NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- NR<sub>28</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- 25 - (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>n</sub>(indolo)<sub>p</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>n</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>n</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- 30 - (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>q</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(imidazolo)<sub>q</sub>(indolo)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- 35 - (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>A''<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p'</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''

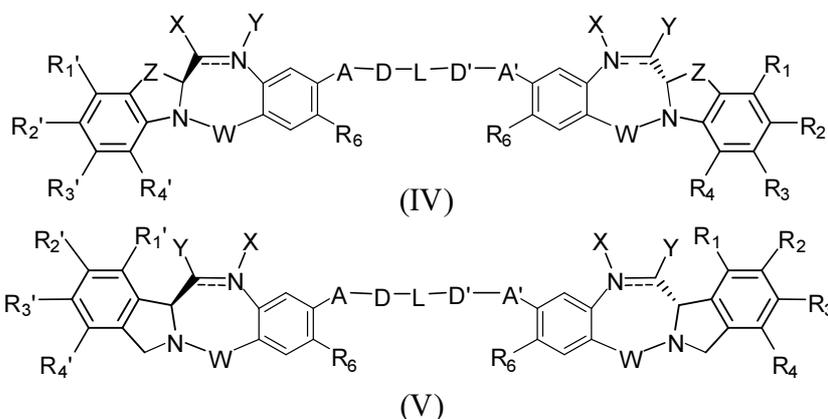
m, n, p, q, m', n', p', q', q'', son un número entero de 1 a 10 y pueden ser 0;

t, m'', n'' y p'' son 0 o 1;

- 40 X'' se selecciona de entre OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>, donde R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub> son H, o un alquilo, alquenoilo o alquilino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y, o, una unidad de polietilenglicol -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, opcionalmente R<sub>37</sub> es un grupo protector de tiol, o cuando t = 1, COX'' forma un éster reactivo seleccionado de entre ésteres de N-hidroxisuccinimida, ésteres de N-hidroxifalimida, ésteres de N-hidroxi-sulfo-succinimida, ésteres para-nitrofenilo, ésteres de dinitrofenilo, ésteres de pentafluorofenilo y derivados de los mismos, donde dichos derivados facilitan la formación de amida;
- 45 Y'' está ausente o se selecciona de entre O, S, S-S o NR<sub>32</sub>, donde R<sub>32</sub> tiene la misma definición suministrada anteriormente para R, o cuando Y'' no es S-S y t = 0, X'' se selecciona de entre un grupo maleimido, un grupo haloacetilo o SR<sub>3</sub>, donde R<sub>37</sub> tiene la misma definición que anteriormente;
- A'' es un aminoácido seleccionado de entre glicina, alanina, leucina, valina, lisina, citrulina y glutamato o un polipéptido que contiene entre 2 y 20 unidades de aminoácidos;
- 50 R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub> son iguales o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;
- R<sub>28</sub> es H o alquilo;
- R<sub>29</sub> y R<sub>30</sub> son iguales o diferentes y son H o un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; opcionalmente, uno de entre R<sub>40</sub>
- 55 y R<sub>41</sub> es un grupo funcional con carga negativa o positiva y el otro es H o un alquilo, alquenoilo, alquilino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5. Un compuesto seleccionado de entre la fórmula (IV) o (V), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina

polimérica de los mismos:



5

donde:

la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H, y cuando sea un enlace simple, X es H o un resto protector de amina que

10 convierte el compuesto en un profármaco;

Y se selecciona de entre -O, un éster representado por -OCOR', un carbonato representado por -OCOOR', un carbamato representado por -OCONR'R'', una amina o una amina de hidroxilo representada por NR'R'', una amida representada por -NRCOR', un péptido representado por NRCOP, donde P es un aminoácido o un polipéptido que

15 contiene entre 2 y 20 unidades de aminoácidos, un tioéter representado por SR', un sulfóxido representado por

SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, un halógeno, un ciano, un azido, o un tiol, donde R, R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de entre H, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal,

20 ramificado o cíclico sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo

25 fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un arilo que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, donde el sustituyente se selecciona de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una

30 sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan independientemente de entre H, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un arilo que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, y R<sub>10</sub> es opcionalmente SR<sub>13</sub> o COR<sub>13</sub>, donde R<sub>13</sub> se selecciona de entre un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más

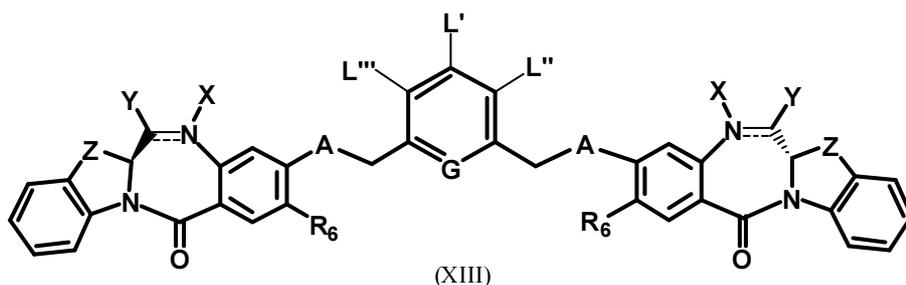
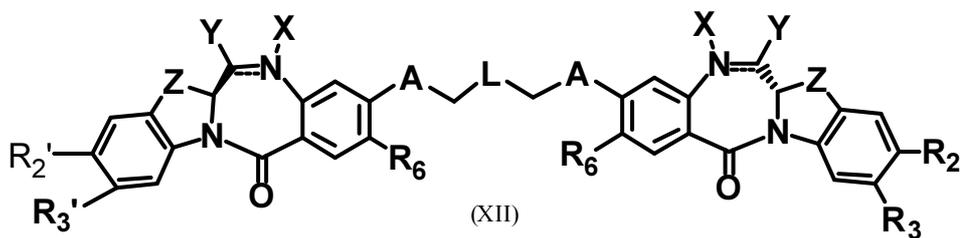
35 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un sistema de anillo fusionado de 5 a 18 miembros, donde al menos uno de los anillos es aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un arilo que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, opcionalmente R<sub>11</sub> es OR<sub>14</sub>, donde R<sub>14</sub> tiene la misma definición que R, opcionalmente R'' es OH;

40 W es C=O, C=S, CH<sub>2</sub>, BH, SO o SO<sub>2</sub>;

cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' se selecciona independientemente de entre H, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, o un sustituyente seleccionado de entre un halógeno, guanidinio [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una

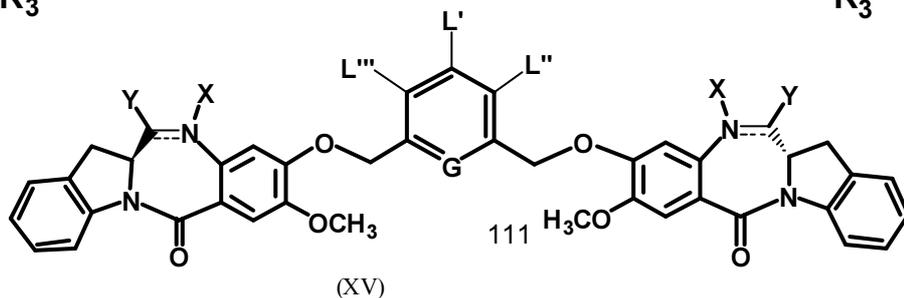
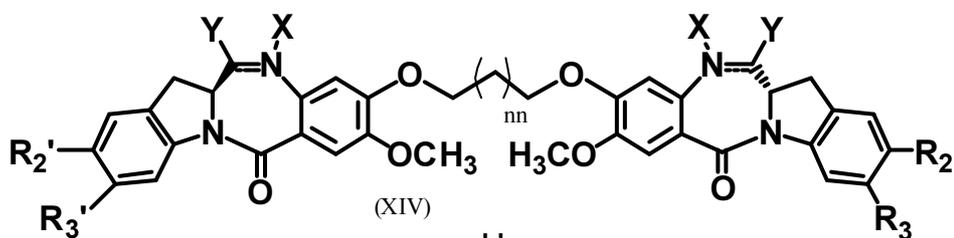
45 sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, opcionalmente, uno cualquiera de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>',

- R<sub>3</sub>' o R<sub>4</sub>' es un grupo de enlace o se selecciona de entre una unidad de polipirrolo, poli-indolilo, poli-imidazolilo, polipirrolo-imidazolilo, poli-pirrolo-indolilo o poli-imidazolo-indolilo que lleva opcionalmente un grupo de enlace,  
Z se selecciona de entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1, 2 o 3, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>, O o S, donde cada uno de R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se selecciona independientemente de entre H, un alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000;  
R<sub>6</sub> es O, SR o NRR', opcionalmente R<sub>6</sub> es un grupo de enlace;  
A y A' son iguales o diferentes y se seleccionan de entre O, -CRR'O, S, -CRR'S, -NR<sub>15</sub> o CRR'NHR<sub>15</sub>, donde R<sub>15</sub> tiene la misma definición que R;  
D y D' son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno cualquiera de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, o una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000;  
L está ausente, o es un grupo fenilo o un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre O, S, N y P, donde dicho grupo fenilo o anillo heterocíclico representado por L está sustituido opcionalmente, donde el sustituyente es un grupo de enlace, o se selecciona de entre alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno cualquiera de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000; opcionalmente, L es en sí un grupo de enlace;  
siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace, lo que permite el enlace con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.
- 25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimérica de los mismos, donde:
- la línea doble == entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H, y cuando sea un enlace simple, X es H o un grupo protector de amina que convierte el compuesto en un profármaco;  
Y se selecciona de entre -O, NR'R", un sulfito -SO<sub>3</sub>, o un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, donde R se selecciona de entre H, un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000, un anillo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono;  
W es C=O, CH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>;  
cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' se selecciona independientemente de entre H, NO<sub>2</sub> o un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente;  
R<sub>6</sub> es OR<sub>18</sub>, donde R<sub>18</sub> tiene la misma definición que R;
- 40 Z se selecciona de entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1, 2 o 3, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>, O o S, donde cada uno de R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se selecciona independientemente de entre H, un alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000;  
cada uno de A y A' es O;  
D y D' son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;  
L está ausente, o es un grupo fenilo o un anillo heterocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, donde dicho grupo fenilo o anillo heterocíclico representado por L está sustituido opcionalmente, donde el sustituyente es un grupo de enlace, o se selecciona de entre un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno cualquiera de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000; opcionalmente, L es en sí un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.
- 50 50 SR<sub>10</sub>, un sulfóxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, una unidad de polietilenglicol (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es un número entero de 1 a 2000; opcionalmente, L es en sí un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.
- 55 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 seleccionado de entre las fórmulas (XII) y (XIII), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimérica de los mismos:



donde:

- la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H, y cuando sea un enlace simple, X es H o un grupo protector de amina que convierte el compuesto en un profármaco; Y se selecciona de entre OH, un éter representado por -O, NR'R'', un sulfito -SO<sub>3</sub>, o un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, donde R, R' y R'' se seleccionan de entre un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;
- uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>' y R<sub>3</sub>' es un grupo de enlace y los otros son H o NO<sub>2</sub>;
- 10 R<sub>6</sub> es O;
- Z es CH<sub>2</sub> o NR;
- A es O o NR<sub>15</sub>;
- L es (CH<sub>2</sub>)<sub>nn</sub>, donde nn es 0 o un número entero entre 1 y 5, o un alquilo o alqueno sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, donde el sustituyente se selecciona de entre halógeno, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, un sulfoxido representado por SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfito -SO<sub>3</sub>, un bisulfito -OSO<sub>3</sub>, una sulfonamida representada por SO<sub>2</sub>NRR', un ciano, un azido, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> o OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, opcionalmente, L es en sí un grupo de enlace;
- 15 uno de L', L'' o L''' es un grupo de enlace, mientras que los otros son H; preferentemente L' es el grupo de enlace; y G es CH o N.
- 20
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 seleccionado de entre las fórmulas (XIV) y (XV), o una sal, solvato, hidrato o sal hidratada farmacéuticamente aceptable, isómero óptico, racemato, diastereómero, enantiómero o una estructura cristalina polimérica de los mismos:



donde:

la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, siempre que cuando sea un doble enlace X esté ausente e Y sea H, y cuando sea un enlace simple, X es H o un grupo protector de amina que

5 convierte el compuesto en un profármaco;

Y se selecciona de entre OH, un éter representado por -O-, un sulfito -SO<sub>3</sub>-, o un bisulfito -OSO<sub>3</sub>-, donde R se selecciona de entre un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

nn es 0 o un número entero de 1 a 5;

10 uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>' y R<sub>3</sub>' es un grupo de enlace y los otros son H o NO<sub>2</sub>;

uno de L', L'' o L''' es un grupo de enlace, siempre que cuando uno de L', L'' o L''' es el grupo de enlace y los otros son H; y

G es CH o N.

15 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, donde uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', L', L'', L''' se selecciona independientemente de entre:

- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- 20 - O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m''</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- 25 - S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m''</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- 30 - NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquilil)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(pirrolo)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- 35 - NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m''</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(piperazino)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- 40 - (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m''</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>(alquilil)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n'</sub>A''<sub>m''</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>·Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'', donde:

45

m, n, p, q, m', n', t' son un número entero de 1 a 10 o son opcionalmente 0;

t, m'', n'' y p'' son 0 o 1;

X'' se selecciona de entre OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>, donde R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub> son H, o un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y, o, una unidad de polietilenglicol -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

50 R<sub>37</sub>, opcionalmente, es un grupo protector de tiol, o

cuando t = 1, COX'' forma un éster reactivo seleccionado de entre ésteres de N-hidroxisuccinimida, ésteres de N-hidroxifalimida, ésteres de N-hidroxi sulfo-succinimida, ésteres de para-nitrofenilo, ésteres de dinitrofenilo, ésteres de pentafluorofenilo y derivados de los mismos, donde dichos derivados facilitan la formación de enlaces de amida;

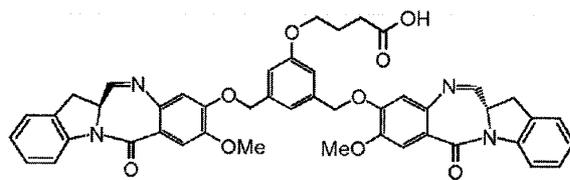
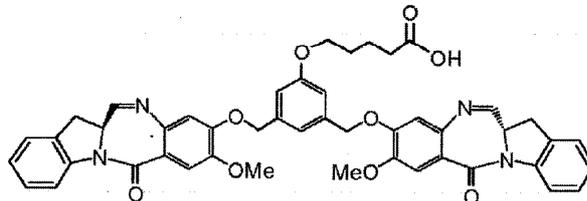
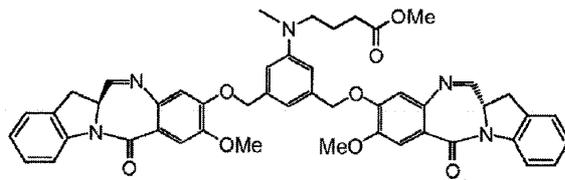
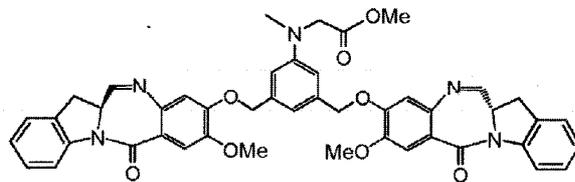
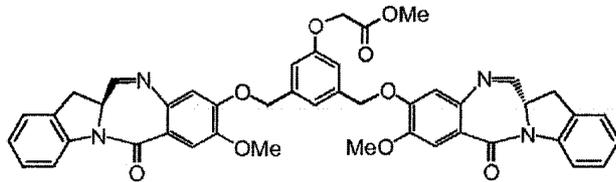
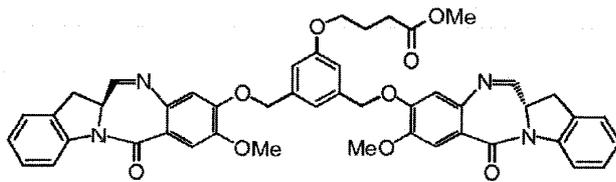
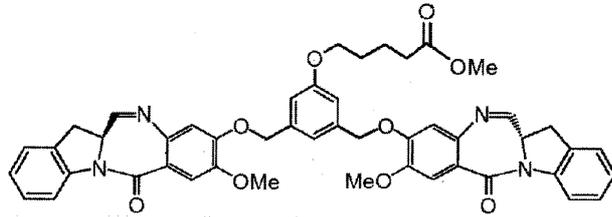
Y'' está ausente o se selecciona de entre O, S, S-S o NR<sub>32</sub>, donde R<sub>32</sub> tiene la misma definición suministrada

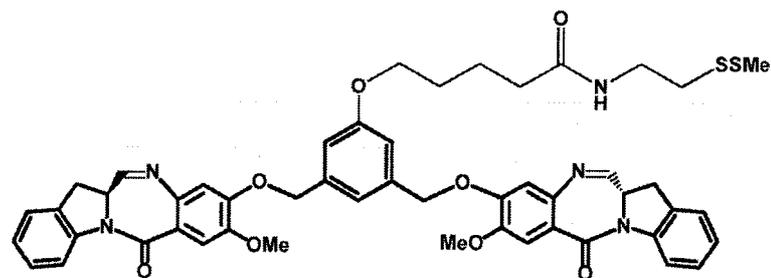
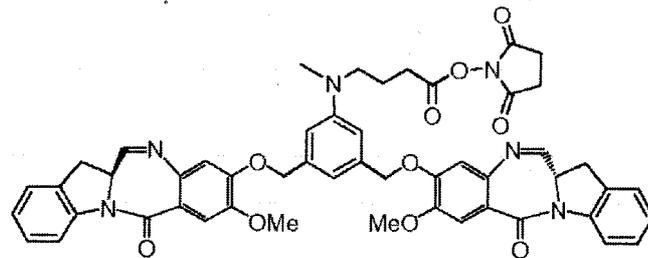
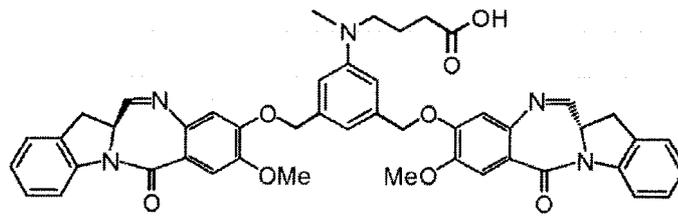
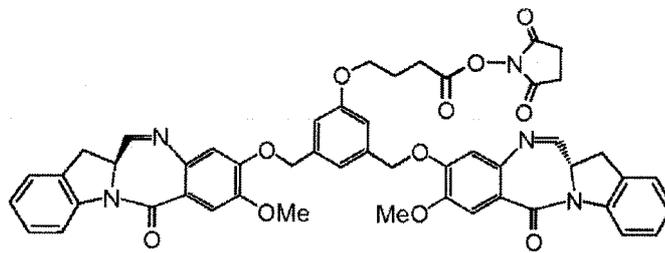
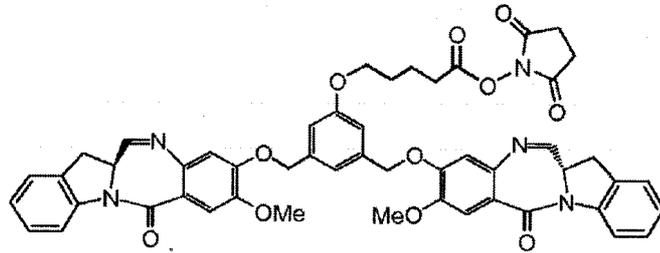
55 anteriormente para R, siempre que cuando Y'' no es S-S y t = 0, X'' se selecciona de entre un grupo maleimido, un grupo haloacetilo o SR<sub>37</sub>, donde R<sub>37</sub> tiene la misma definición que anteriormente;

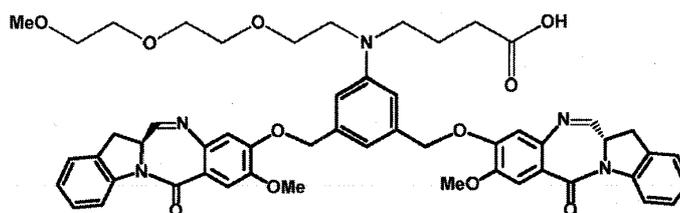
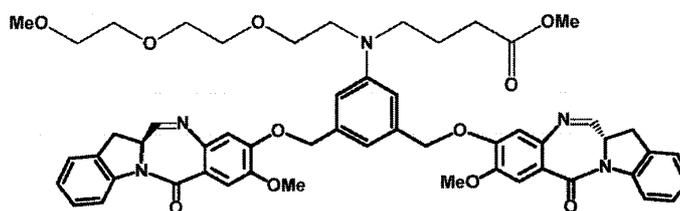
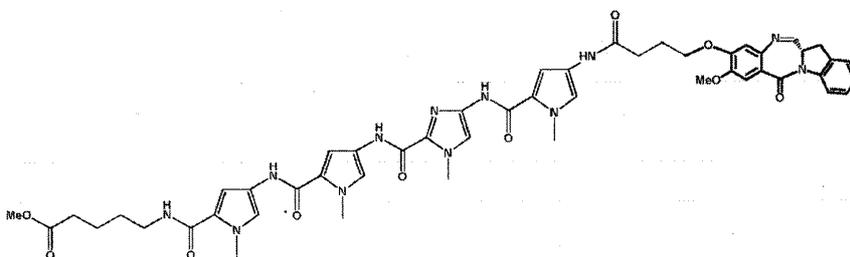
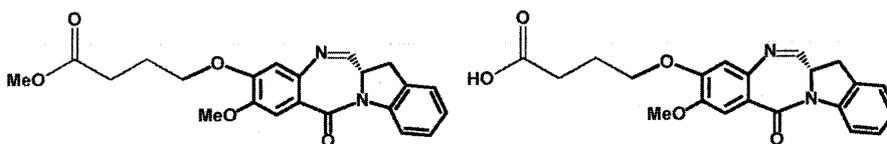
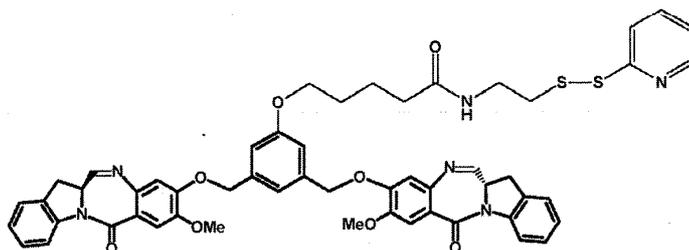
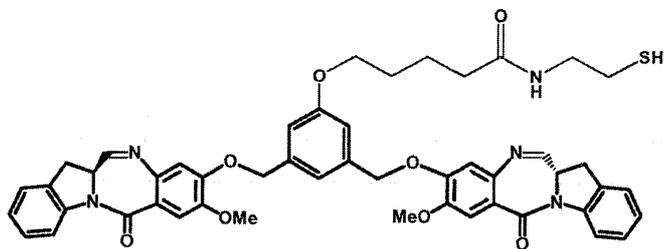
A'' es un aminoácido seleccionado de entre, alanina, leucina, valina, lisina, citrulina y glutamato o un polipéptido que contiene entre 2 y 20 unidades de aminoácidos;

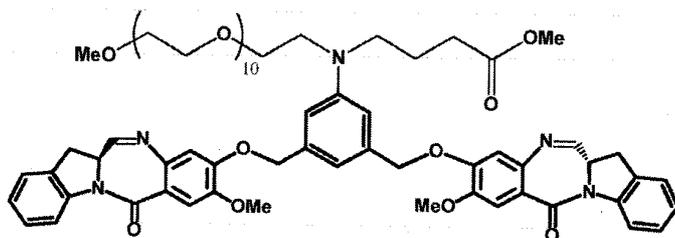
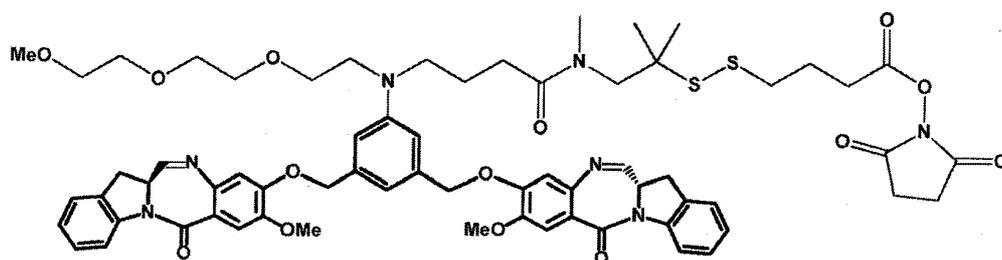
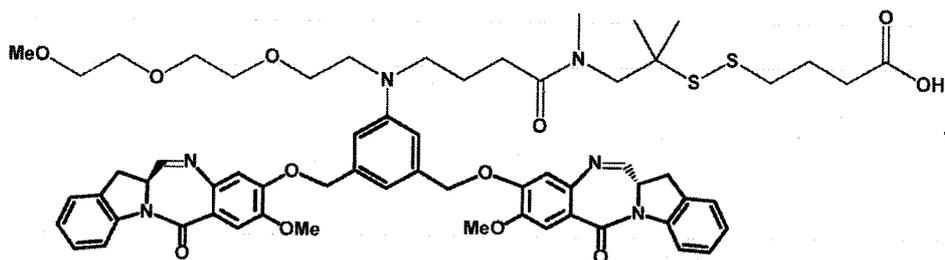
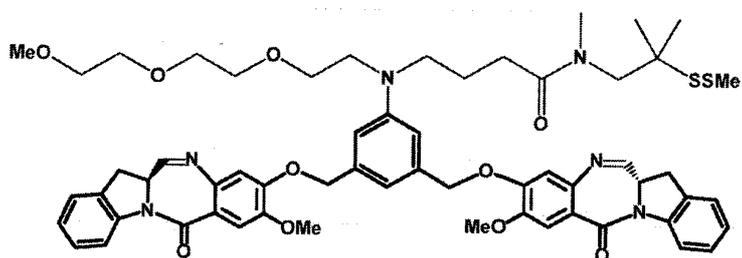
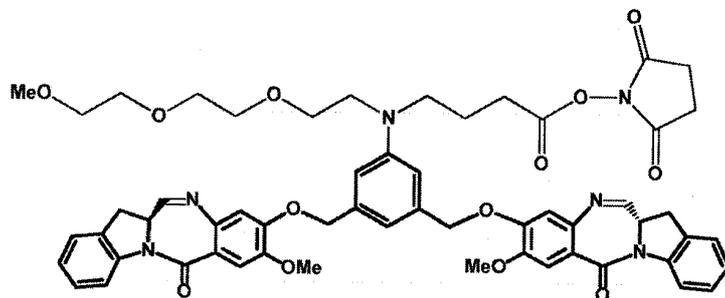
R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, y R<sub>27</sub> son iguales o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1

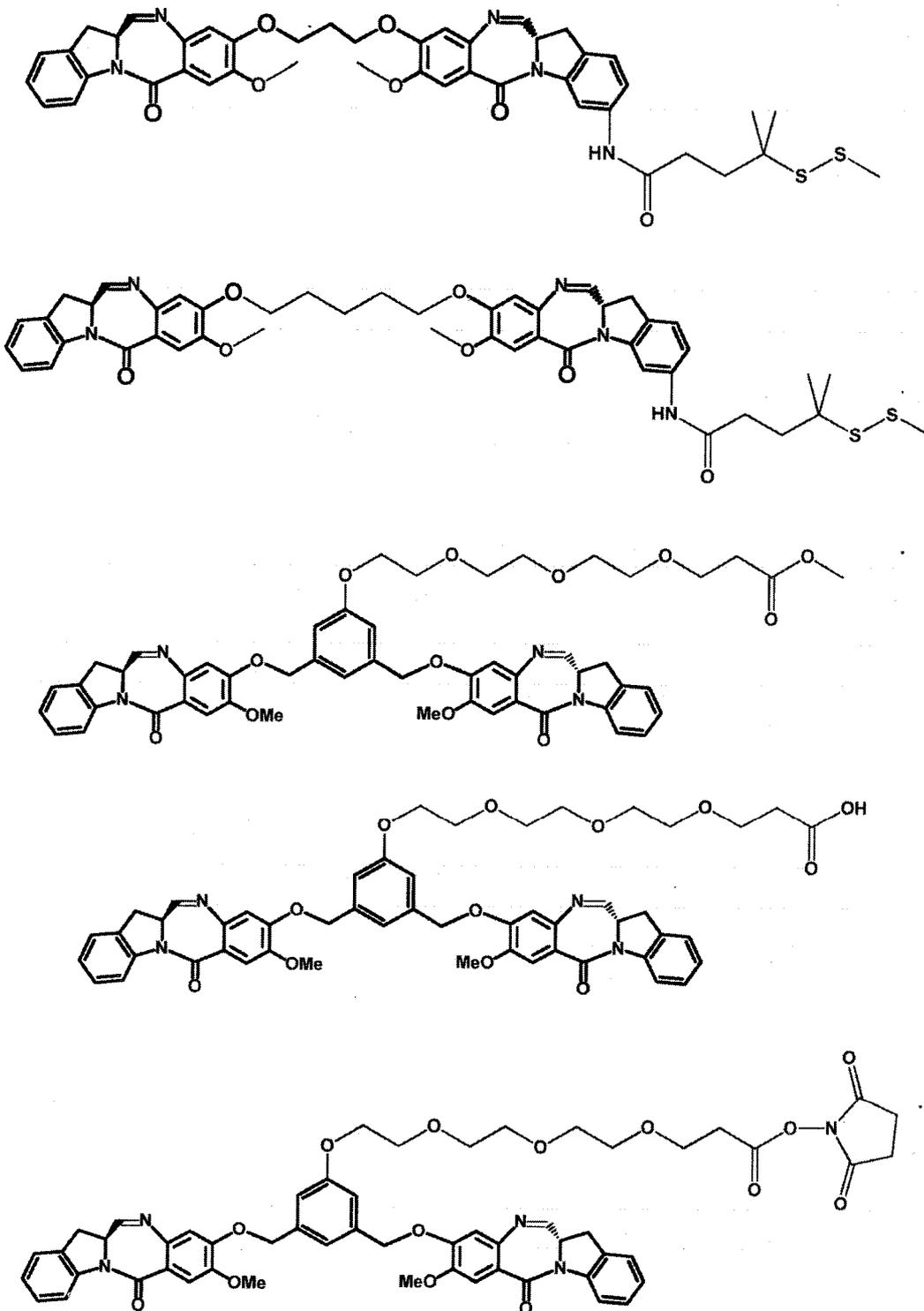


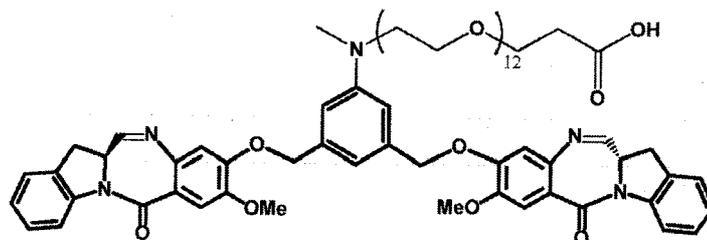
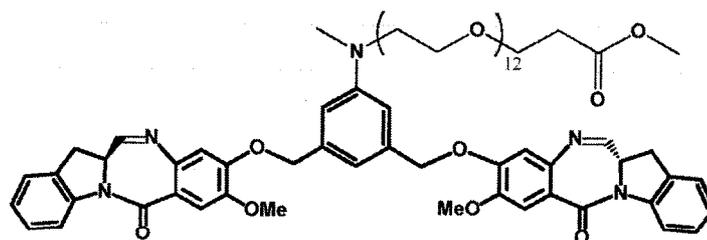
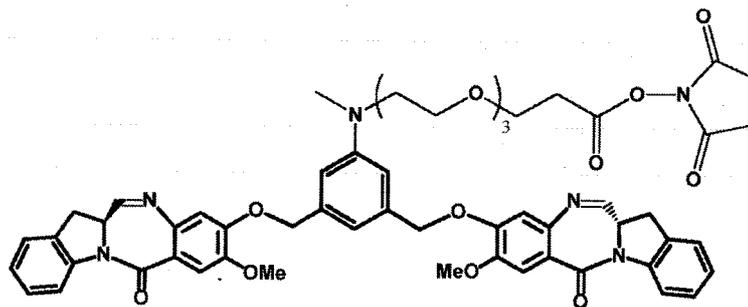
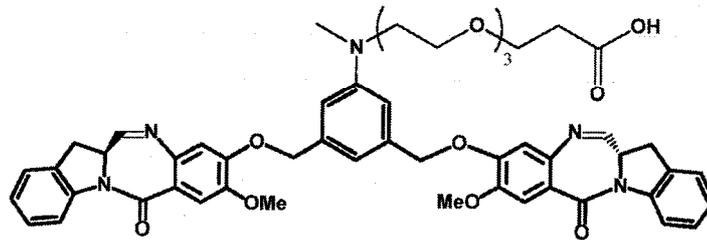
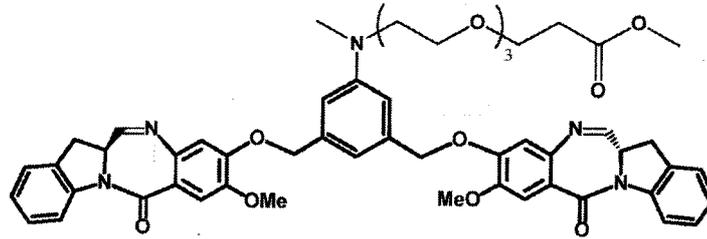


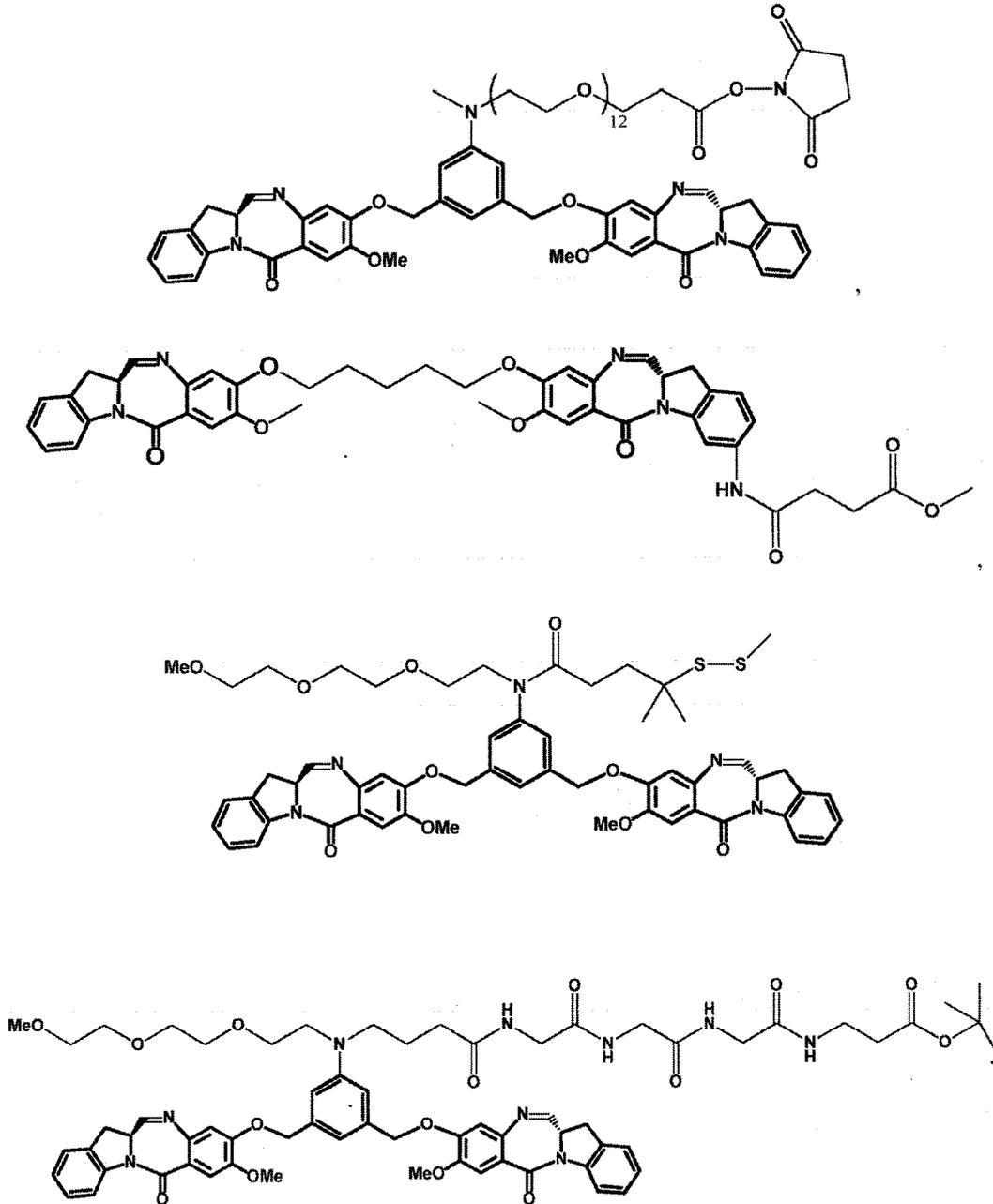












y

11. Un conjugado del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con un agente de unión celular.
12. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 11, que es de un anticuerpo y 1-10 compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 10 13. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 12, que es de un anticuerpo y 2-5 compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

14. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 11, donde el agente de unión celular se une a células diana seleccionadas de entre células tumorales, células infectadas por virus, células infectadas por microorganismos, células infectadas por parásitos, células autoinmunitarias, células activadas, células mieloides, 5 linfocitos T activados, linfocitos B o melanocitos; células que expresan los antígenos CD4, CD6, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD56, EpCAM, CanAg, CALLA o Her-2; antígenos Her-3 o células que expresan el receptor del factor de crecimiento de la insulina, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el receptor de folato; o donde el agente de unión celular es un anticuerpo, un anticuerpo de cadena simple, un fragmento de anticuerpo que se une específicamente a la célula diana, un anticuerpo recubierto, un anticuerpo 10 recubierto de cadena única o un fragmento de anticuerpo recubierto, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo monoclonal de cadena simple o un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une específicamente a una célula diana, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humanizado de cadena simple o un fragmento de anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un fragmento de anticuerpo quimérico que se une específicamente a la célula diana, un anticuerpo de dominio, un fragmento de anticuerpo de dominio que se une específicamente a la célula 15 diana, una lincocina, una hormona, una vitamina, un factor de crecimiento, un factor estimulador de colonias o una molécula que transporta nutrientes.

15. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 14, donde el anticuerpo es MY9, anti-B4 o C242; o donde el anticuerpo es MY9 humanizado o recubierto, anti-B4 humanizado o recubierto o C242 humanizado o 20 recubierto.

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o el conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. 25

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o el conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 para su uso como un medicamento.

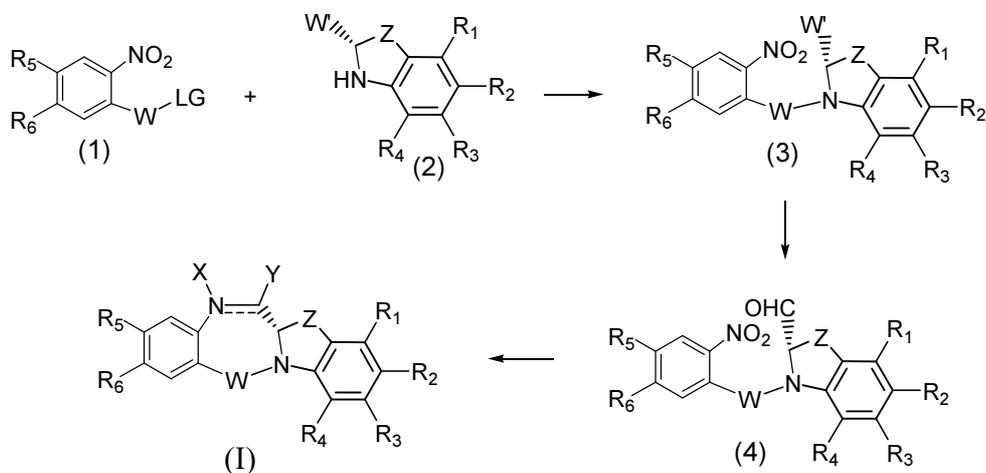
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 para su uso en un procedimiento para la inhibición del crecimiento celular anómalo o para el tratamiento de un trastorno proliferativo, un trastorno autoinmunitario, un trastorno óseo destructivo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad vírica, una enfermedad fibrótica, un trastorno neurodegenerativo, una pancreatitis o una enfermedad renal en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o el conjugado y, 35 opcionalmente, un agente quimioterapéutico.

19. El conjugado para su uso en el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde el trastorno proliferativo es un tumor, por ejemplo donde las células tumorales se seleccionan de entre células de cáncer de mama, células de cáncer de próstata, células de cáncer de ovario, células de cáncer colorrectal, células de cáncer 40 gástrico, células de cáncer escamoso, células de cáncer microcítico de pulmón y células de cáncer testicular.

20. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 en la fabricación de un medicamento para su uso en un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19. 45

21. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

- a) acoplar el compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (2) para proporcionar el compuesto de fórmula (3);
- b) convertir el compuesto de fórmula (3) en el aldehído de fórmula (4); y
- 50 c) convertir el compuesto de fórmula (4) en el compuesto de fórmula (I),



donde la línea doble  $\equiv$  entre N y C, X, Y, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y Z son tal como se define para la fórmula (I) en la reivindicación 6;

5 LG es un grupo saliente;

W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW'', donde R es tal como se define en la reivindicación 6; y

W'' es un grupo protector,

o sus solvatos, sales, hidratos o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, sus isómeros ópticos, racematos, diastereómeros, enantiómeros de estos compuestos,

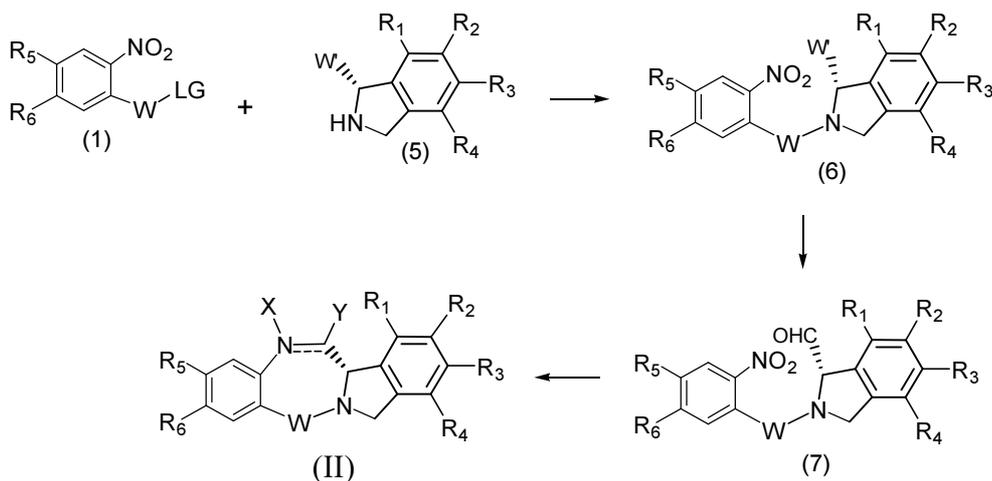
10 siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) que comprende las etapas de:

15 a) acoplar el compuesto de fórmula (1) y el compuesto de fórmula (5) para proporcionar el compuesto de fórmula (6);

b) convertir el compuesto de fórmula (6) en el aldehído de fórmula (7); y

c) convertir el compuesto de fórmula (7) en el compuesto de fórmula (II),



20

donde la línea doble  $\equiv$  entre N y C, X, Y, W es C=O, C=S, CH<sub>2</sub>, BH (B=Boro), SO o SO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y Z tal como se define para la fórmula (II) en la reivindicación 6, siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente;

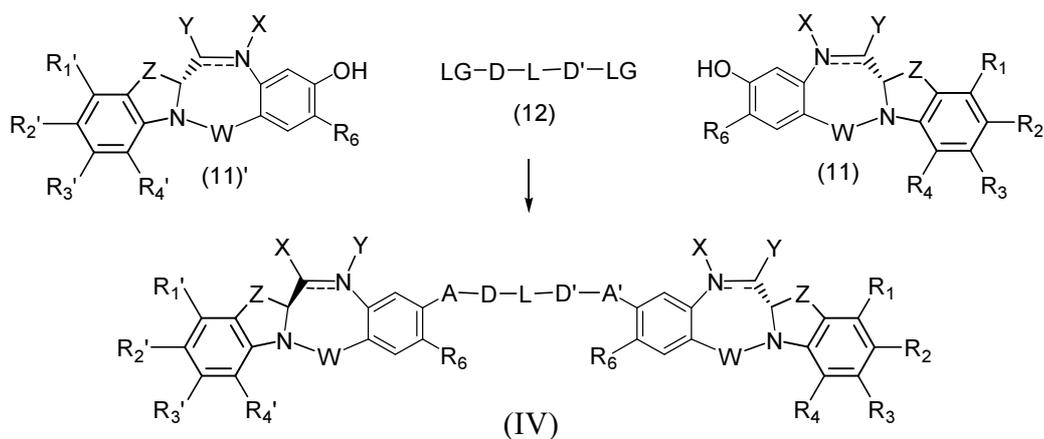
25 LG es un grupo saliente;

W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW'', donde R es tal como se define en la reivindicación 6; y

W'' es un grupo protector,  
o sus solvatos, sales, hidratos o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, sus isómeros ópticos, racematos, diastereómeros, enantiómeros de estos compuestos,  
siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular  
5 a través de un enlace covalente.

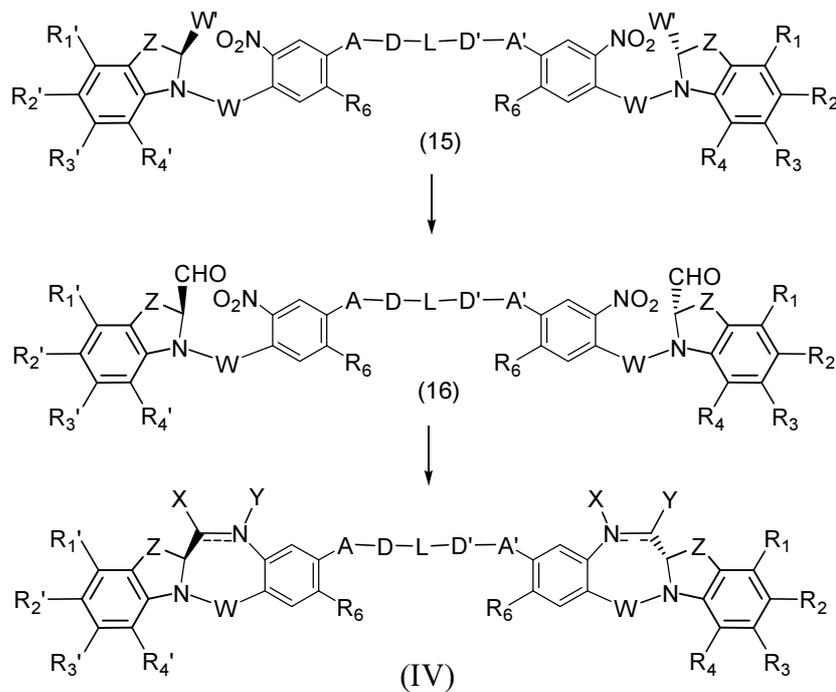
23. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) que comprende:

10 acoplar el compuesto de fórmula (11), el compuesto de fórmula (11)' y el compuesto de fórmula (12) para proporcionar el compuesto de fórmula (IV),



15 o

- a) convertir el compuesto de fórmula (15) en el aldehído de fórmula (16); y  
b) convertir el compuesto de fórmula (16) en el compuesto de fórmula (IV),



20

donde la línea doble  $\equiv$  entre N y C, Y, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' , Z, R<sub>6</sub>, A, A', D, D' y L es tal como se define en la reivindicación 1, siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente;

LG es un grupo saliente;

5 W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW'', donde R es tal como se define en la reivindicación 1; y

W'' es un grupo protector,

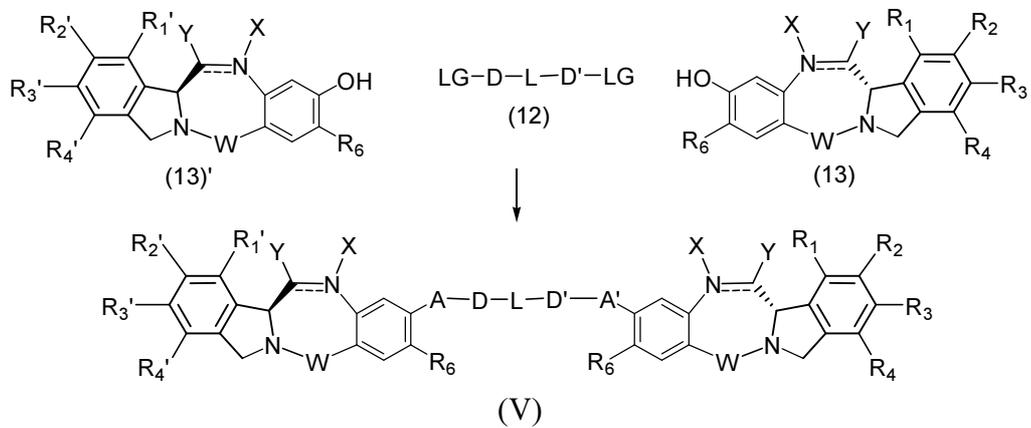
o sus solvatos, sales, hidratos o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, sus isómeros ópticos, racematos, diastereómeros, enantiómeros de estos compuestos,

siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular

10 a través de un enlace covalente.

24. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V) que comprende:

la etapa de acoplar el compuesto de fórmula (13), el compuesto de fórmula (13)' y el compuesto de fórmula (12) para  
15 proporcionar el compuesto de fórmula (V),

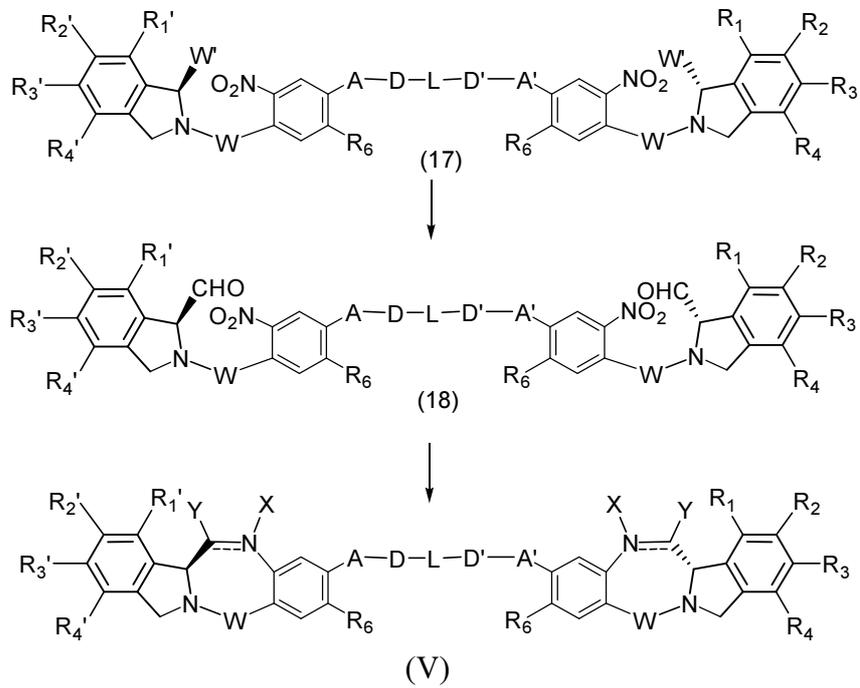


o que comprende las etapas de:

20

a) convertir el compuesto de fórmula (17) en el aldehído de fórmula (18); y

b) convertir el compuesto de fórmula (18) en el compuesto de fórmula (V),



donde la línea doble  $\equiv$  entre N y C, Y, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' , Z, R<sub>6</sub>, A, A', D, D' y L es tal como se define en la reivindicación 1, siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente;

5 LG es un grupo saliente;

W' es COOR o CH<sub>2</sub>OW'', donde R es tal como se define en la reivindicación 1; y

W'' es un grupo protector,

o sus solvatos, sales, hidratos o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables, sus isómeros ópticos, racematos,

10 diastereómeros, enantiómeros de estos compuestos,

siempre que el compuesto no tenga más de un grupo de enlace que permite la unión con un agente de unión celular a través de un enlace covalente.

Figura 1. Esquema sintético del monómero de IBD 8

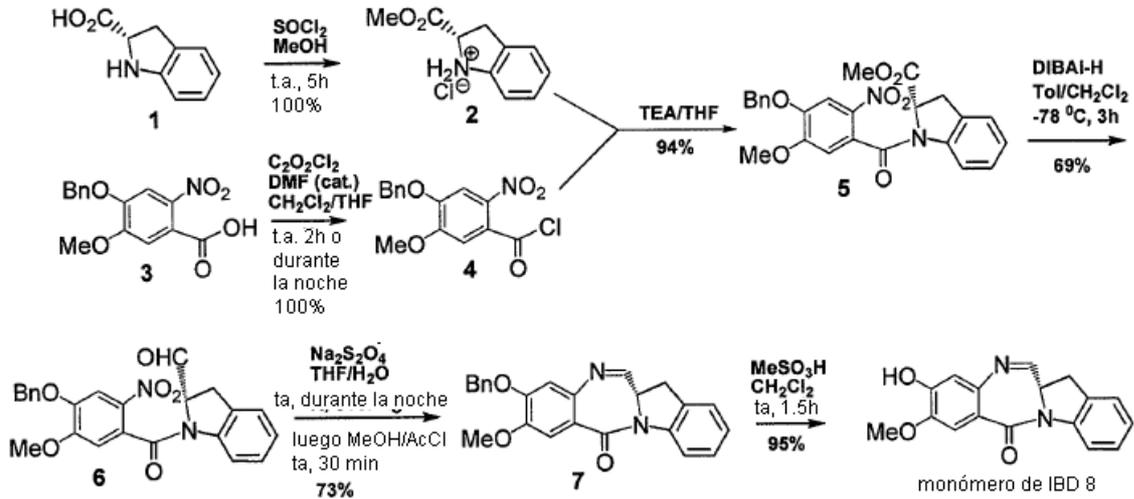


Figura 2. Esquema sintético del monómero de OBD 14

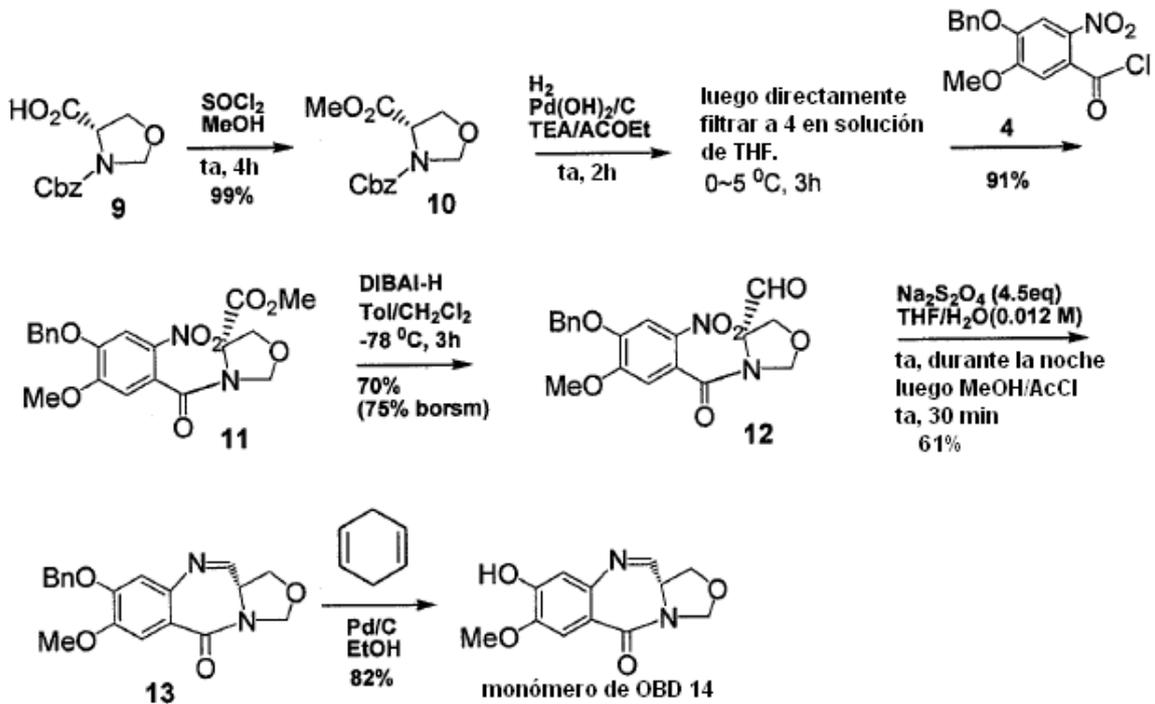


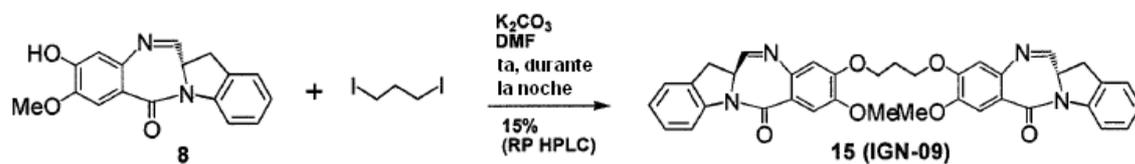
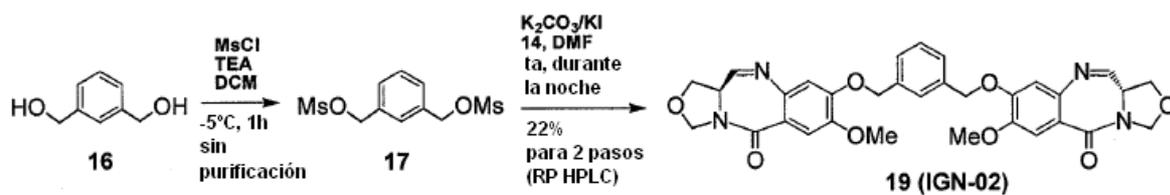
Figura 3. Esquema sintético del dímero **15** (IGN-09)Figura 4. Esquema sintético del dímero **18** (IGN-01)Figura 5. Esquema sintético del dímero **19** (IGN-02)

Figura 6. Esquema sintético de los conectores

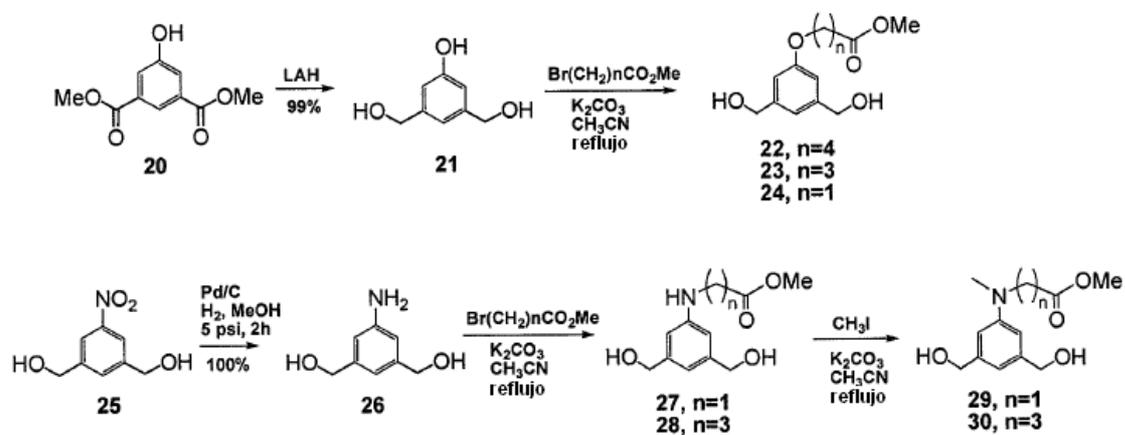


Figura 7. Esquema sintético de dímeros 34, 35, 36, 39 y 40 (IGN-03-07)

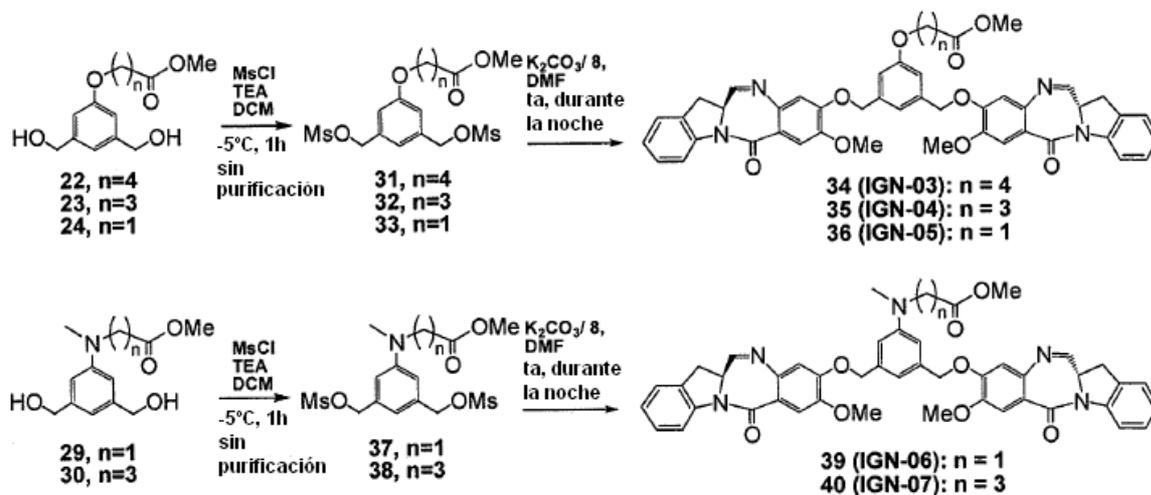


Figura 8. Esquema sintético de los ésteres de NHS 43, 44 y 46

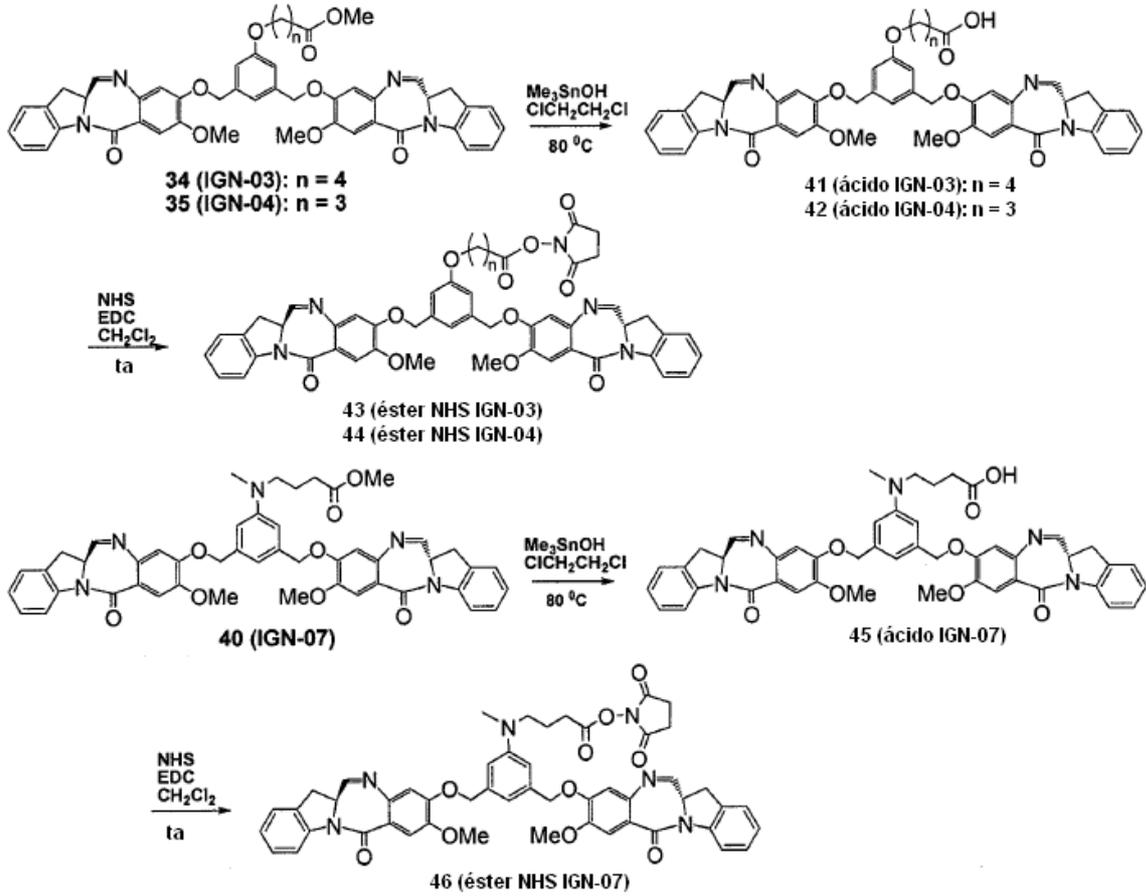


Figura 9. Esquema sintético del tiol 49

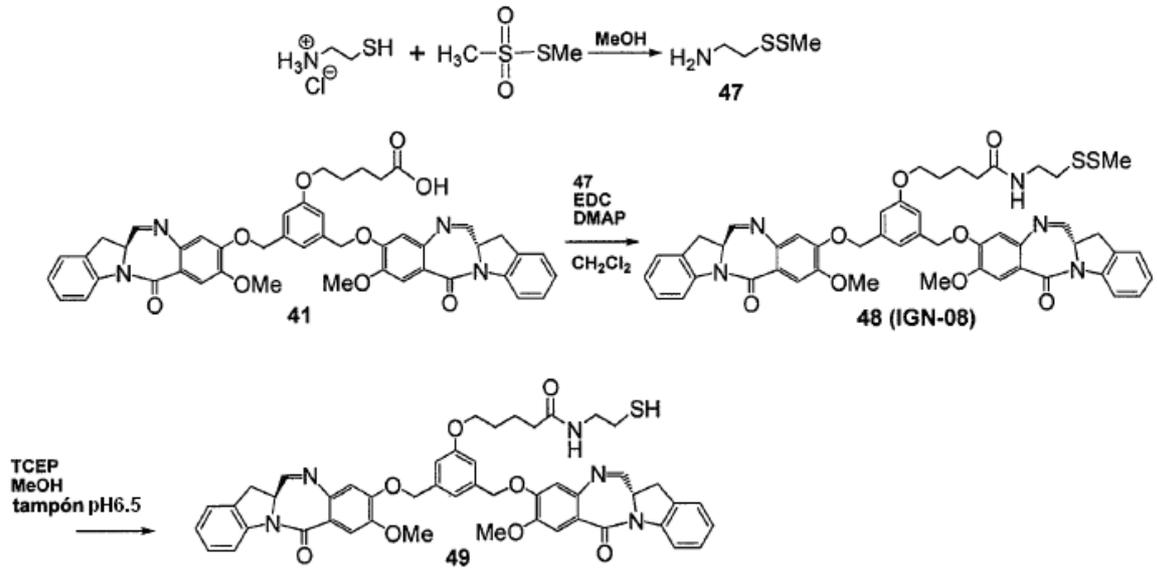


Figura 10. Esquema sintético del disulfuro 51

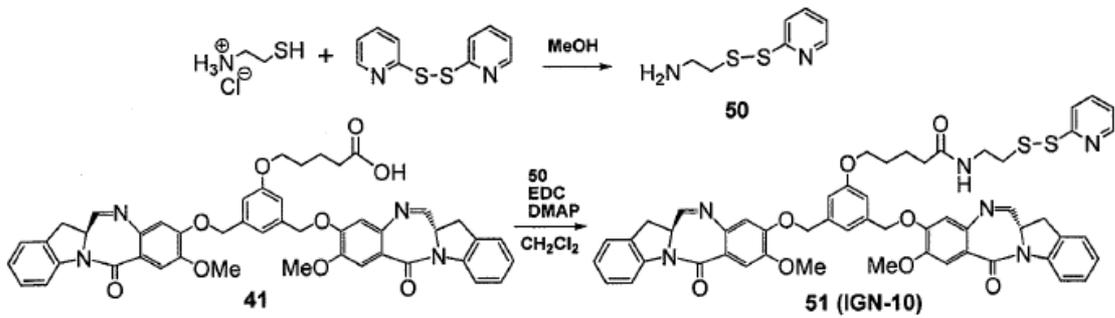


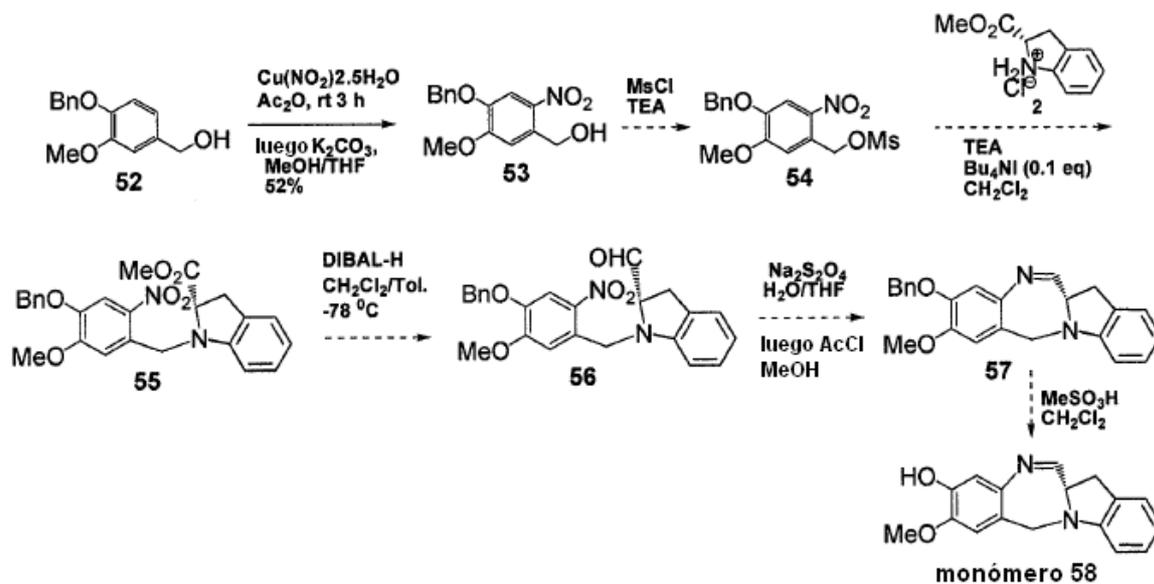
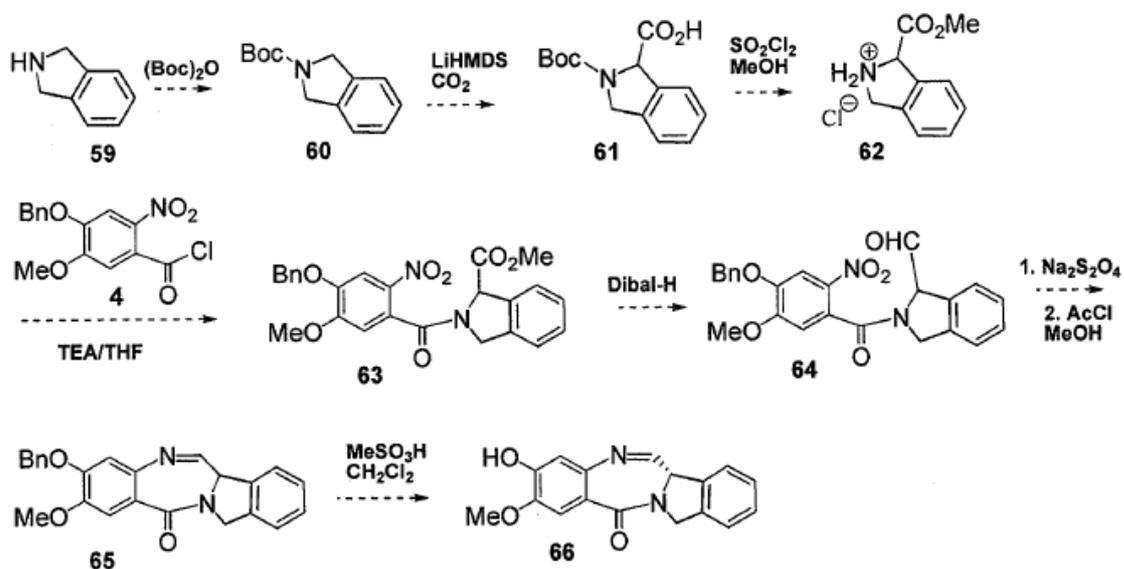
Figura 11. Esquema sintético del monómero **58** modificado en el anillo BFigura 12. Esquema sintético de monómero de isoindolinobenzodiazepina **66**

Figura 13. Esquema sintético del compuesto **82** con un conector unido al resto de indolina

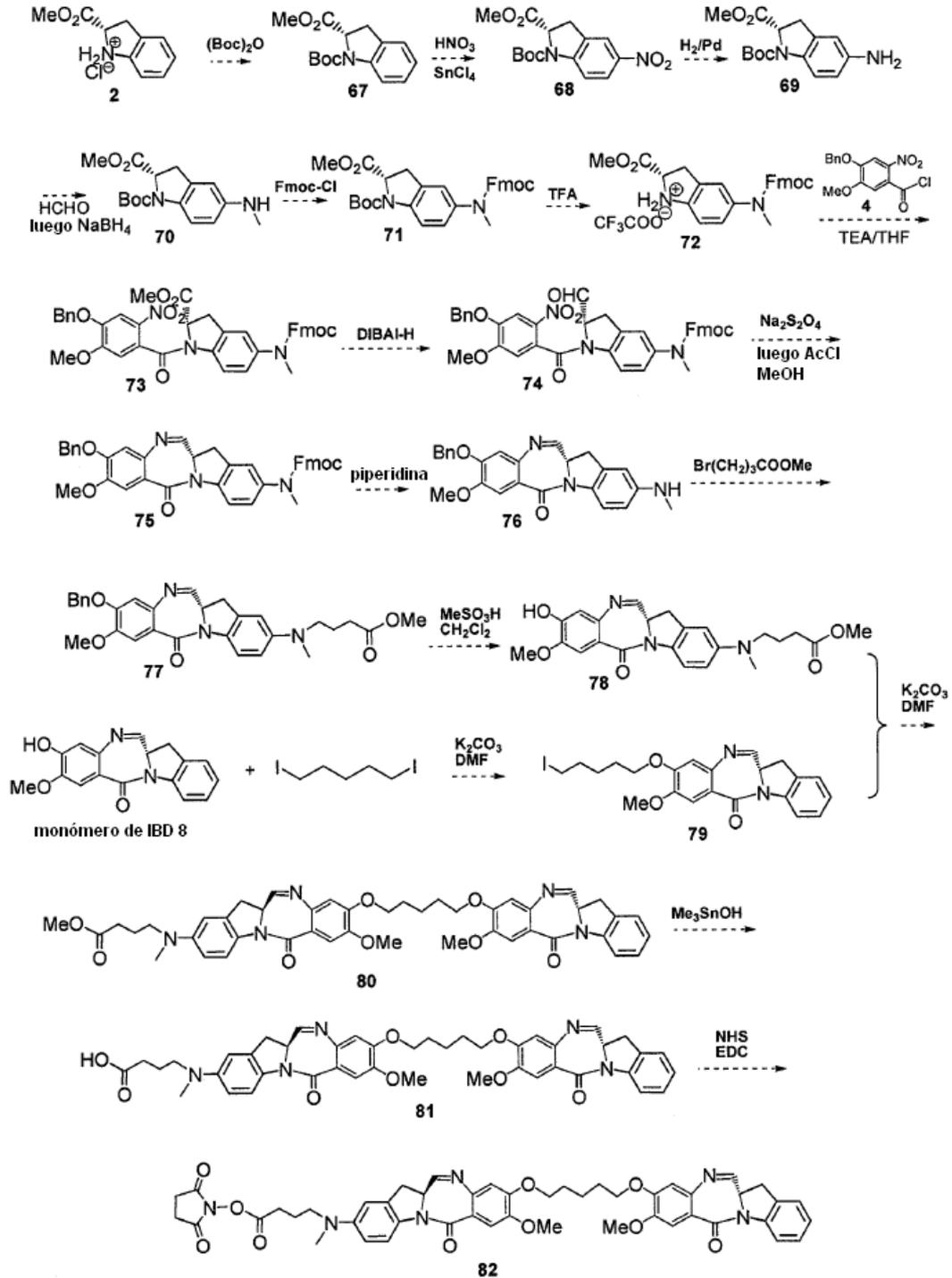


Figura 14. Esquemas sintéticos de los dímeros **87**, **88**, **92**, **96** y **100** que contienen un resto de (PEG)<sub>n</sub> en los conectores lineales

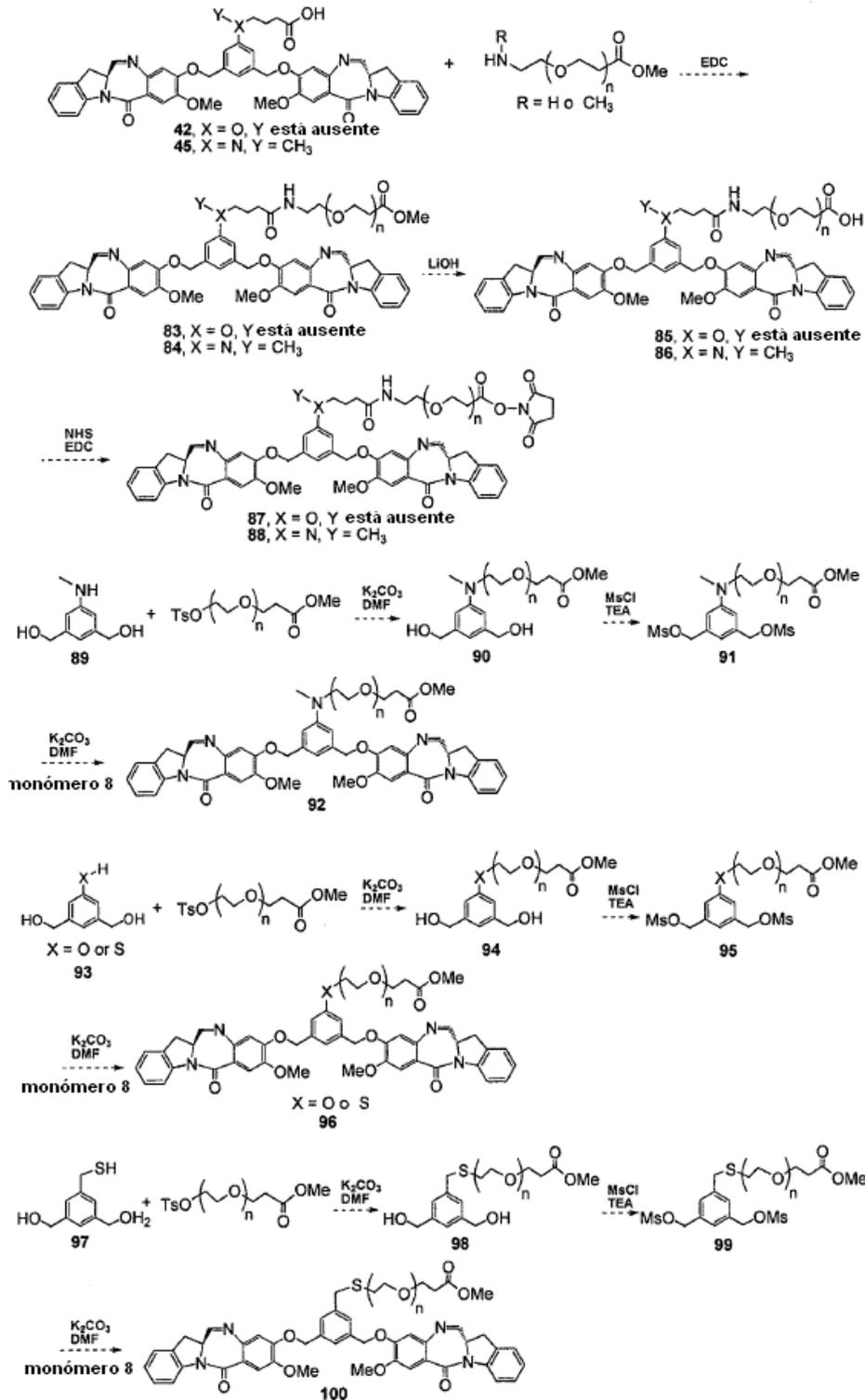


Figura 15. Esquemas sintéticos de los dímeros **105** y **110** que contienen resto de (PEG)<sub>n</sub> en los conectores ramificados

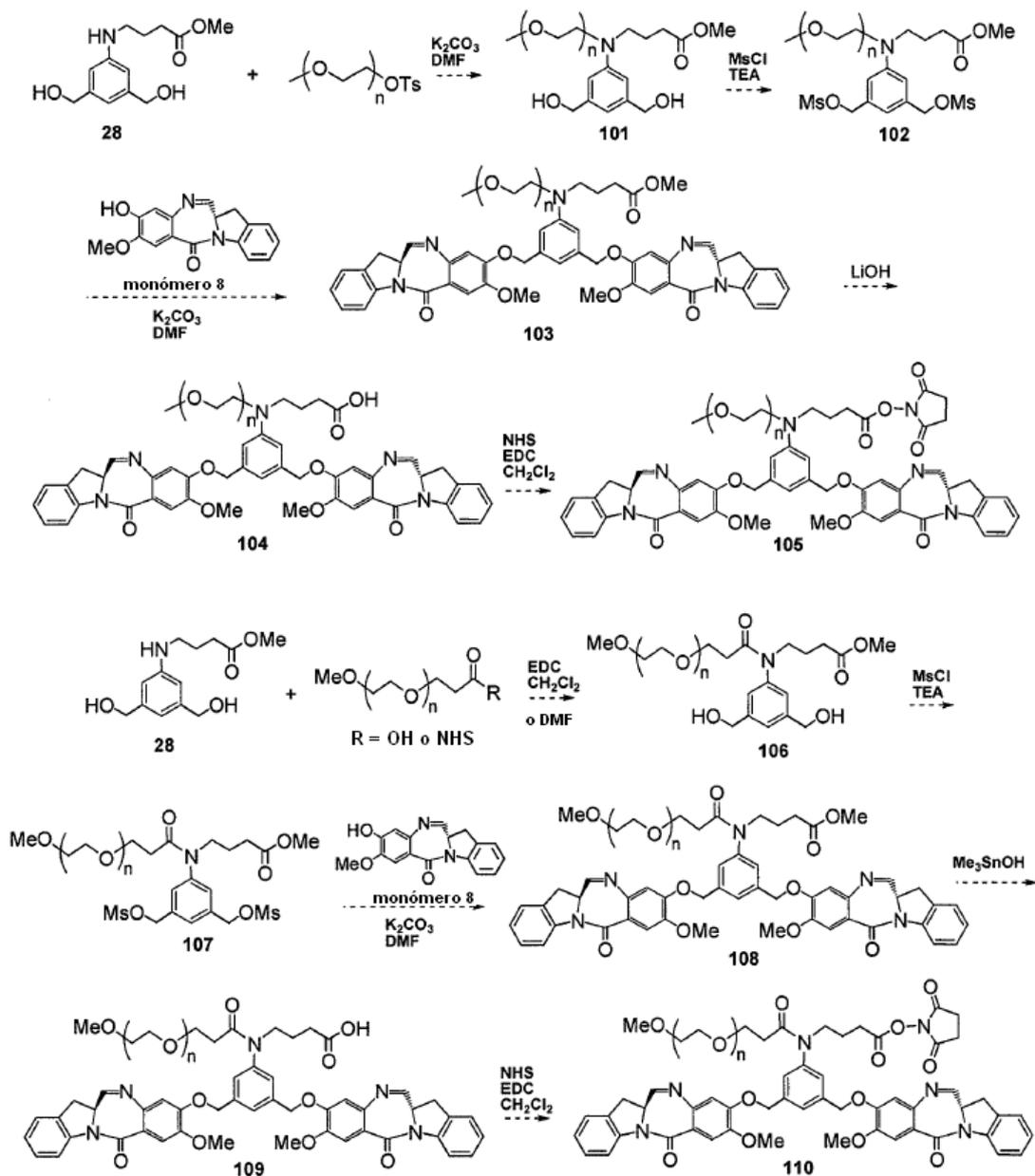


Figura 16. Esquemas sintéticos de los compuestos 115, 119 y 121

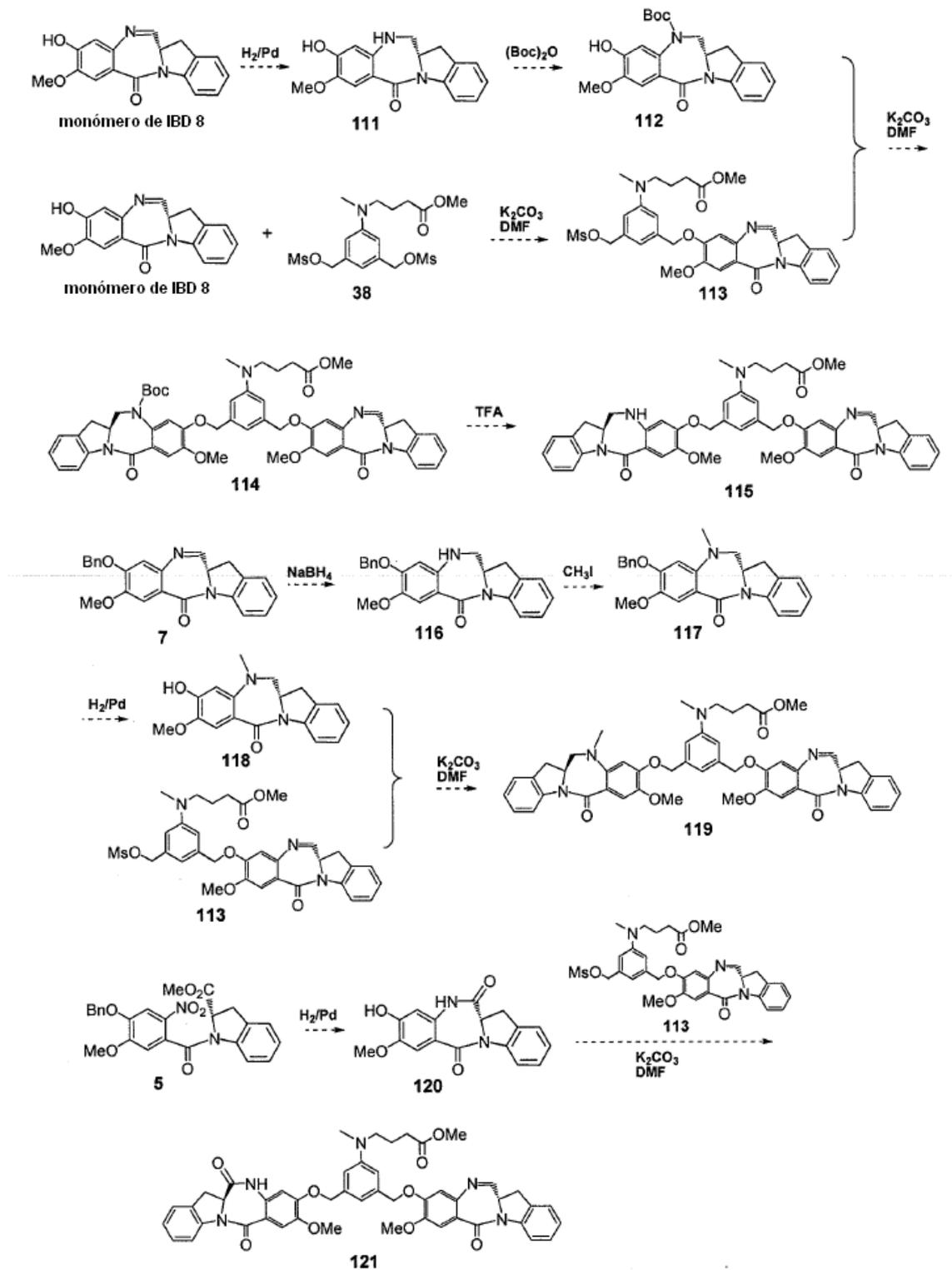


Figura 17. Esquema sintético del compuesto 127 (IGN-11)

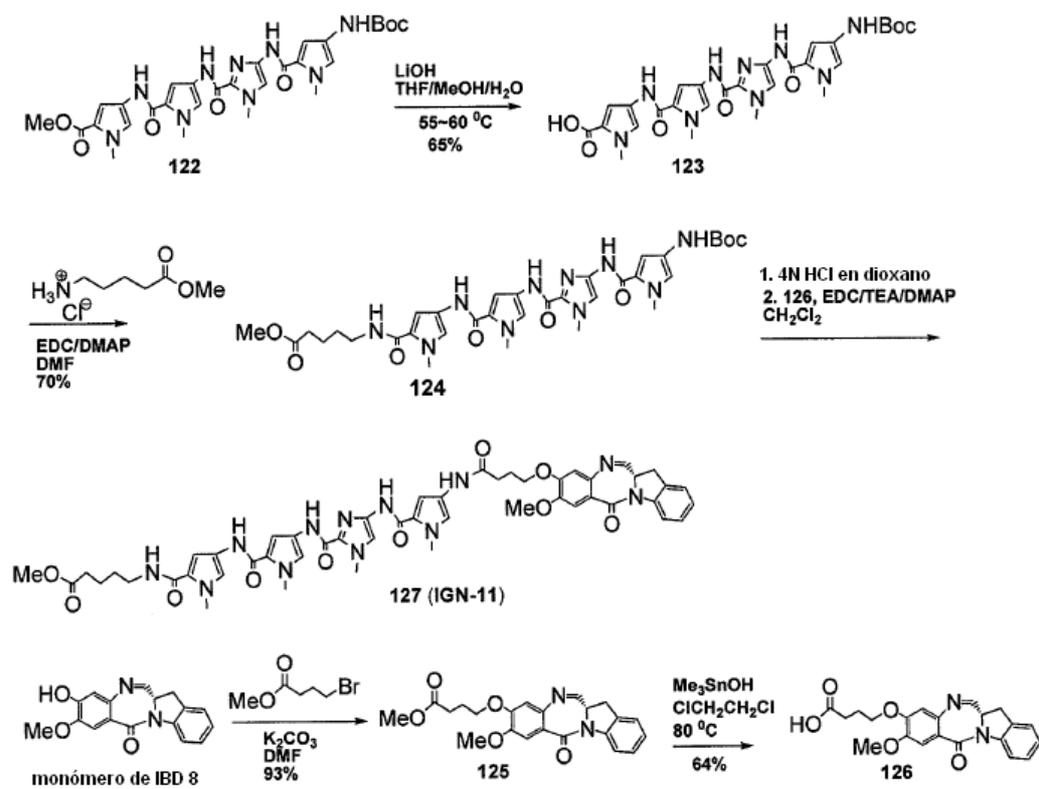




Figura 19. Síntesis de análogos de IBD-polipirrol-imidazolo

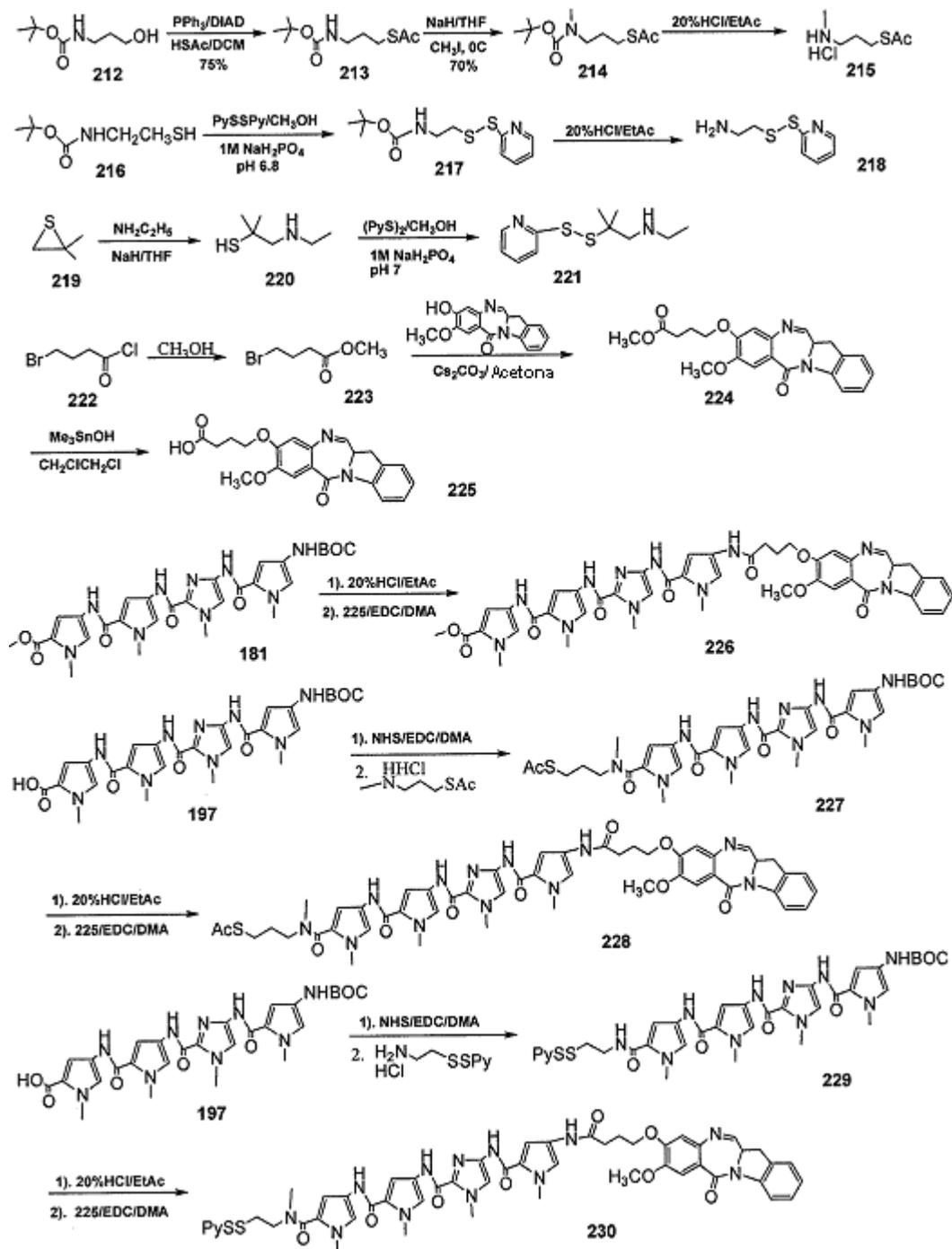


Figura 20. Síntesis de piperidinobenzodiazepina conjugada con un anticuerpo por medio de un enlace de hidrazona

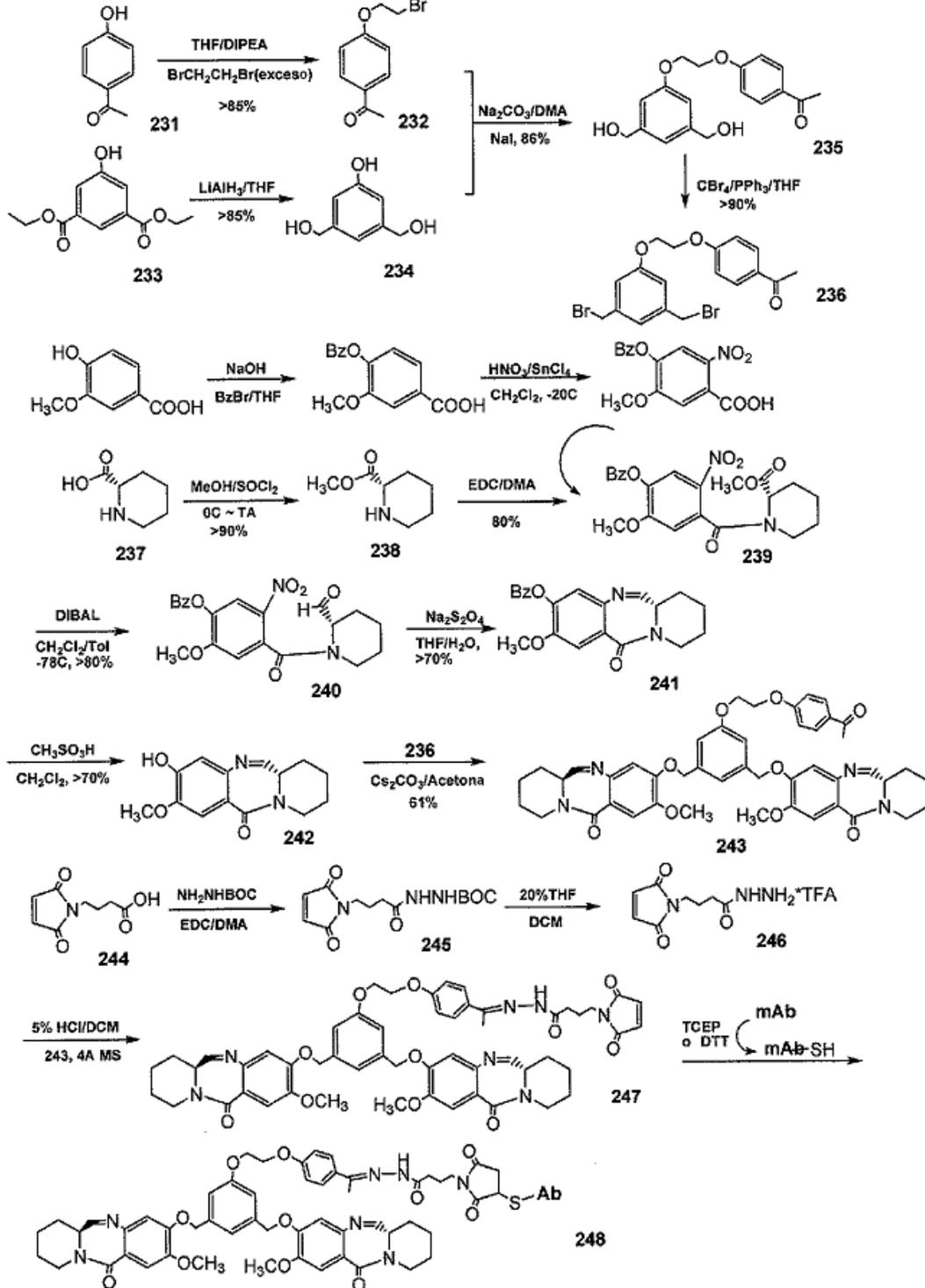


Figura 21. Actividad antiproliferativa de muB38.1-IGN-03 en comparación con células COLO205 (Ag+), COLO205 MDR (Ag+) y Namalwa (Ag-).

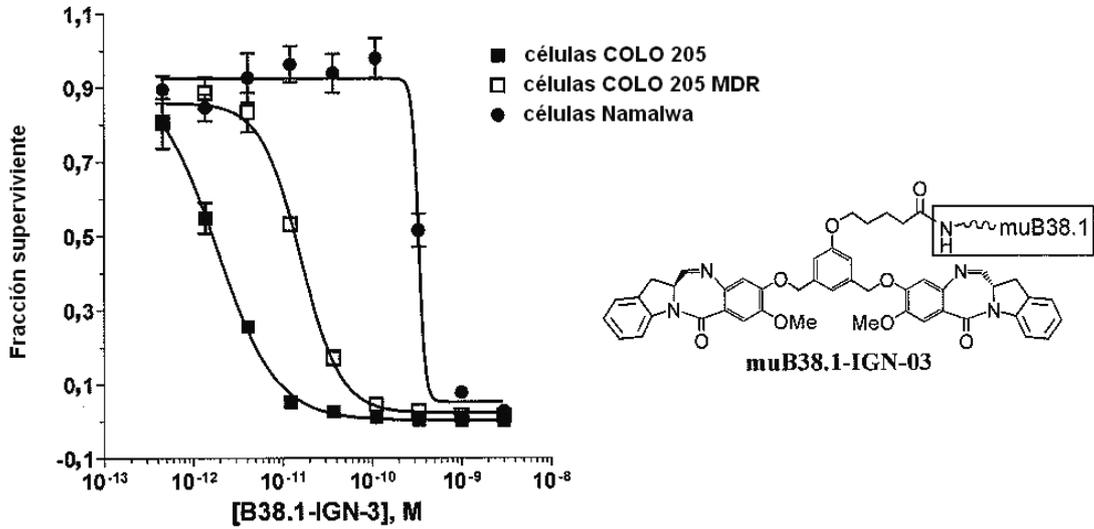


Figura 22. Actividad antiproliferativa de huN901-IGN-03 en comparación con células RH-30 (Ag+) con y sin bloqueo de sitios de unión al antígeno usando 1  $\mu$ M de huN901.

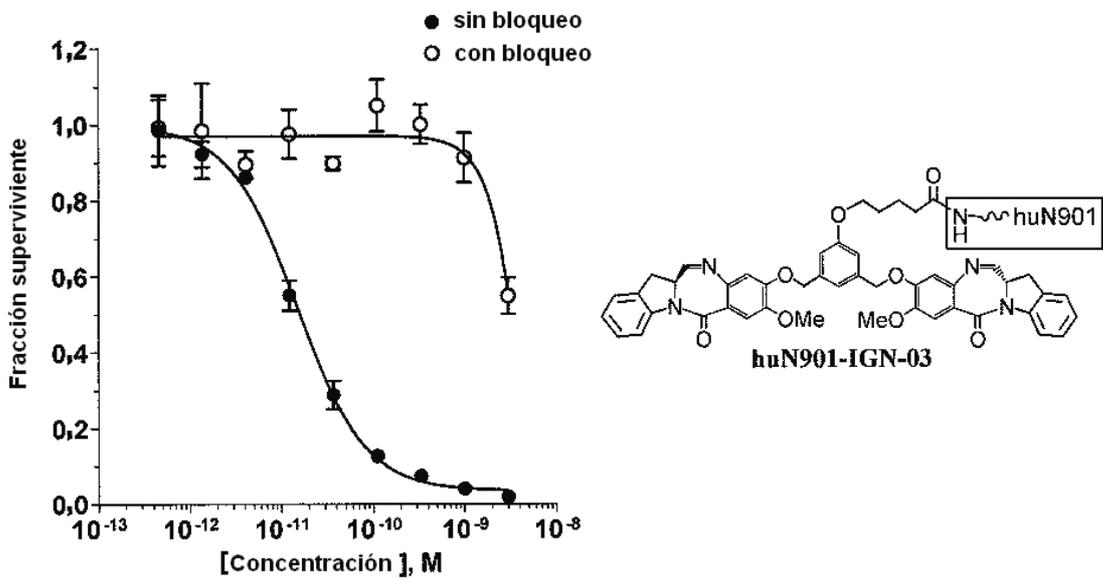


Figura 23. Actividad antiproliferativa de huN901-IGN-07 en comparación con células RH-30 (Ag+). Los conjugados se probaron en tres tasas diferentes de agente citotóxico por anticuerpo (D/A).

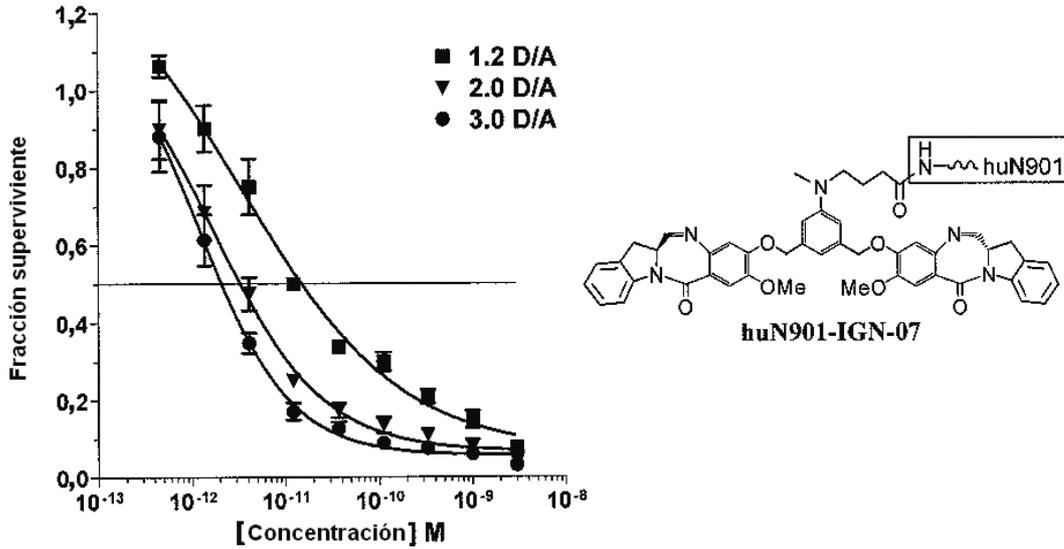


Figura 24. Actividad antiproliferativa de huN901-IGN-07 (1.2-3.0 D/A) y huN901-IGN-03 (1.7 D/A) en comparación con células Molp-8 (Ag+).

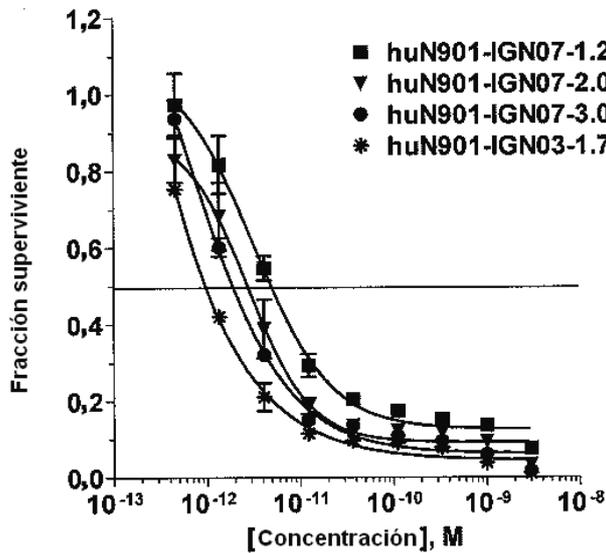


Figura 25. Actividad antiproliferativa de huN901-IGN-07 (1.2-3.0 D/A) y huN901-IGN-03 (1.7 D/A) en comparación con células Namalwa (Ag-).

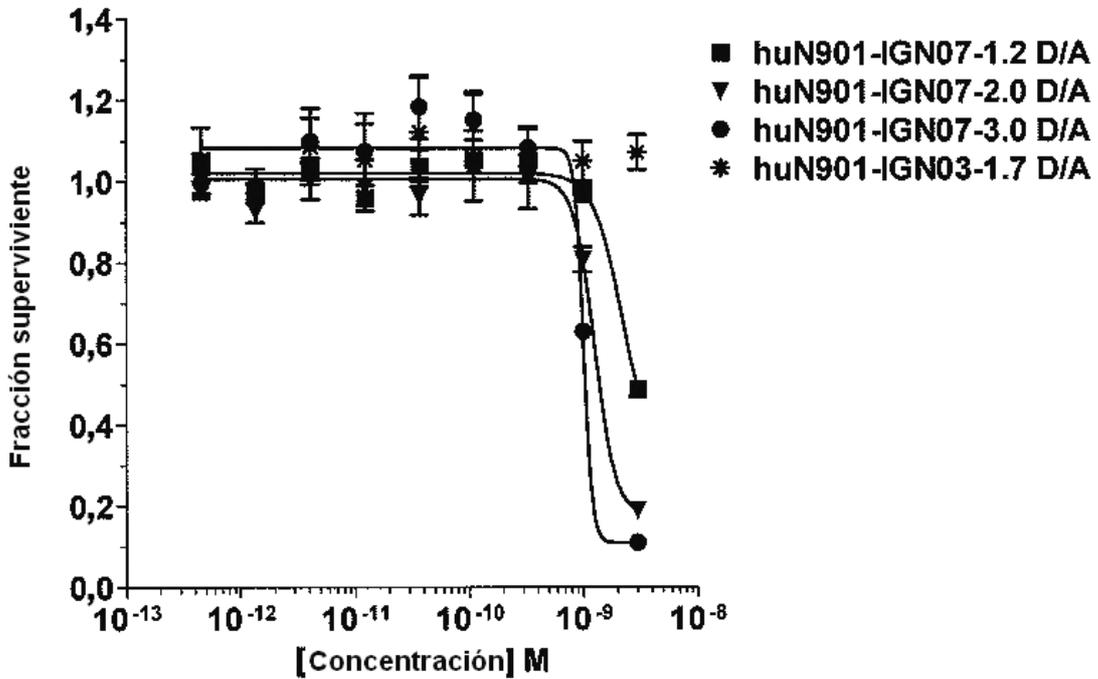


Figura 26. Actividad antiproliferativa de muB38.1-IGN-10 en comparación con células COLO 205 (Ag+) y Ramos (Ag-)

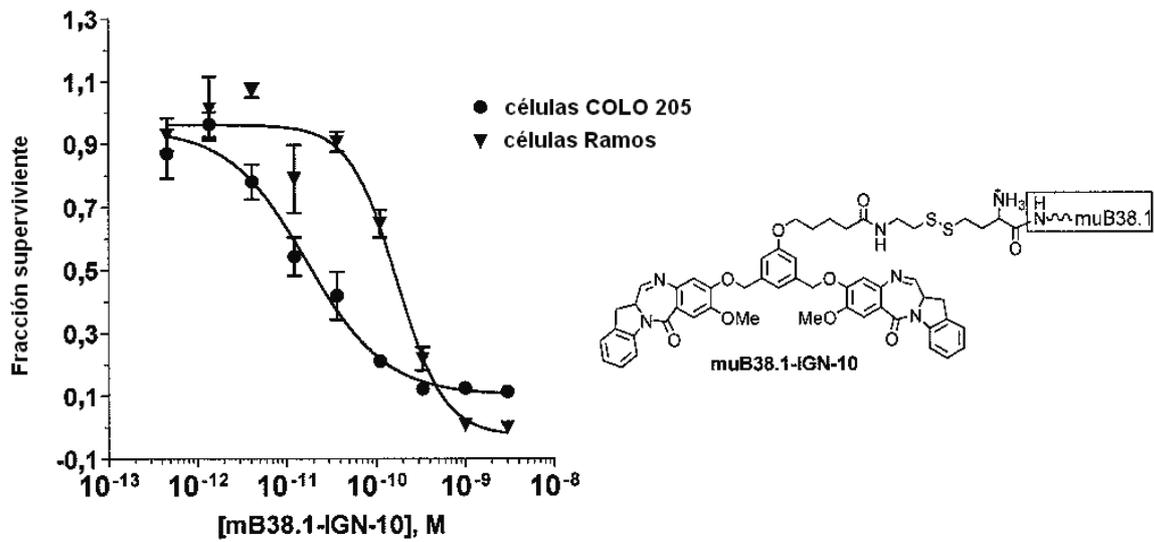


Figura 27. Datos de regresión tumoral para una única dosificación iv de huN901-IGN-07 en ratones sin pelo que presentan tumores Molp-8

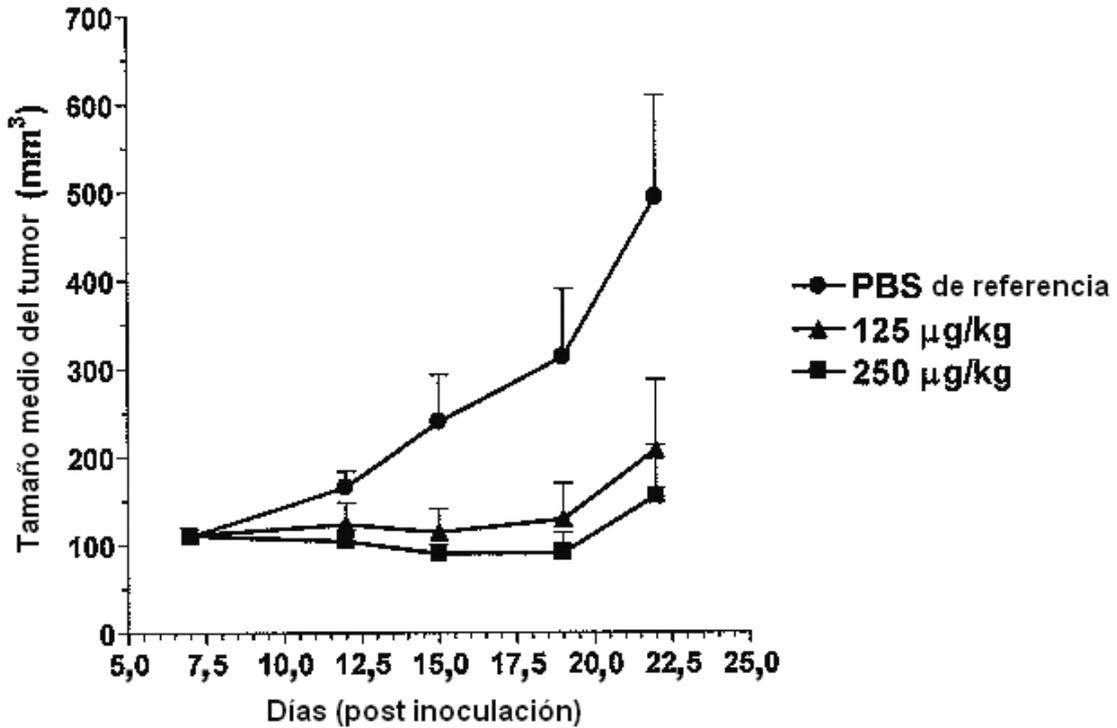


Figura 28. A) Cromatografía de par iónico de fase inversa que muestra la formación dependiente del tiempo de un aducto covalente entre IGN-1 y una sonda de ADN dúplex de 12 pares de bases que contiene guaninas en cadenas opuestas. B) Espectros UV-Vis de la sonda de ADN y el aducto IGN-1-ADN

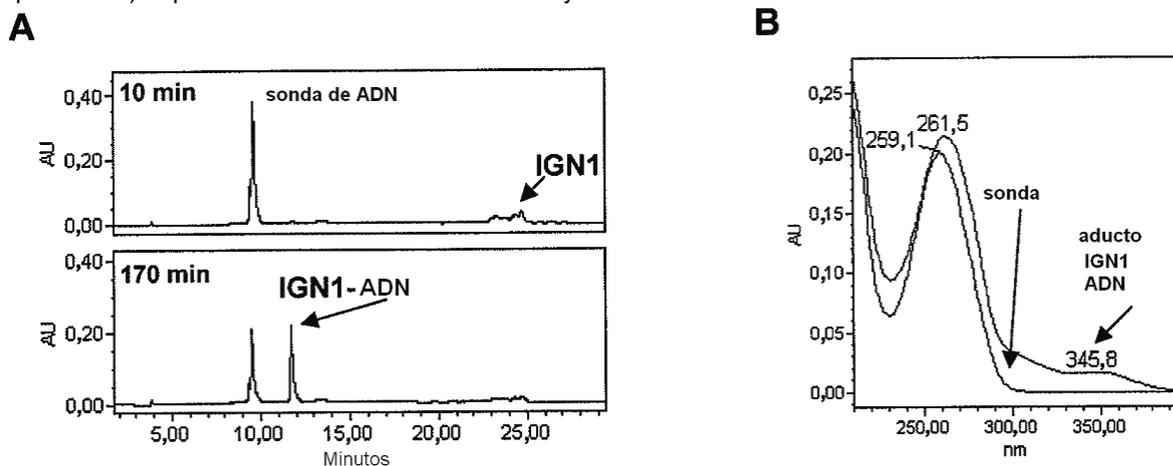


Figura 29. La velocidad inicial de la formación del aducto IGN1-ADN depende de la secuencia de ADN. IGN1 se une más rápido al ADN que contiene un motivo GATC interno que al ADN con una secuencia GTAC. La sonda de ADN sustituida con desoxilinosina (I) (que no contiene ningún grupo amino C-2) en vez de guanina (G) no mostró reacción con IGN-1.

**Velocidad inicial de formación del aducto IGN1-ADNdc con tres oligonucleóidos autocomplementarios**

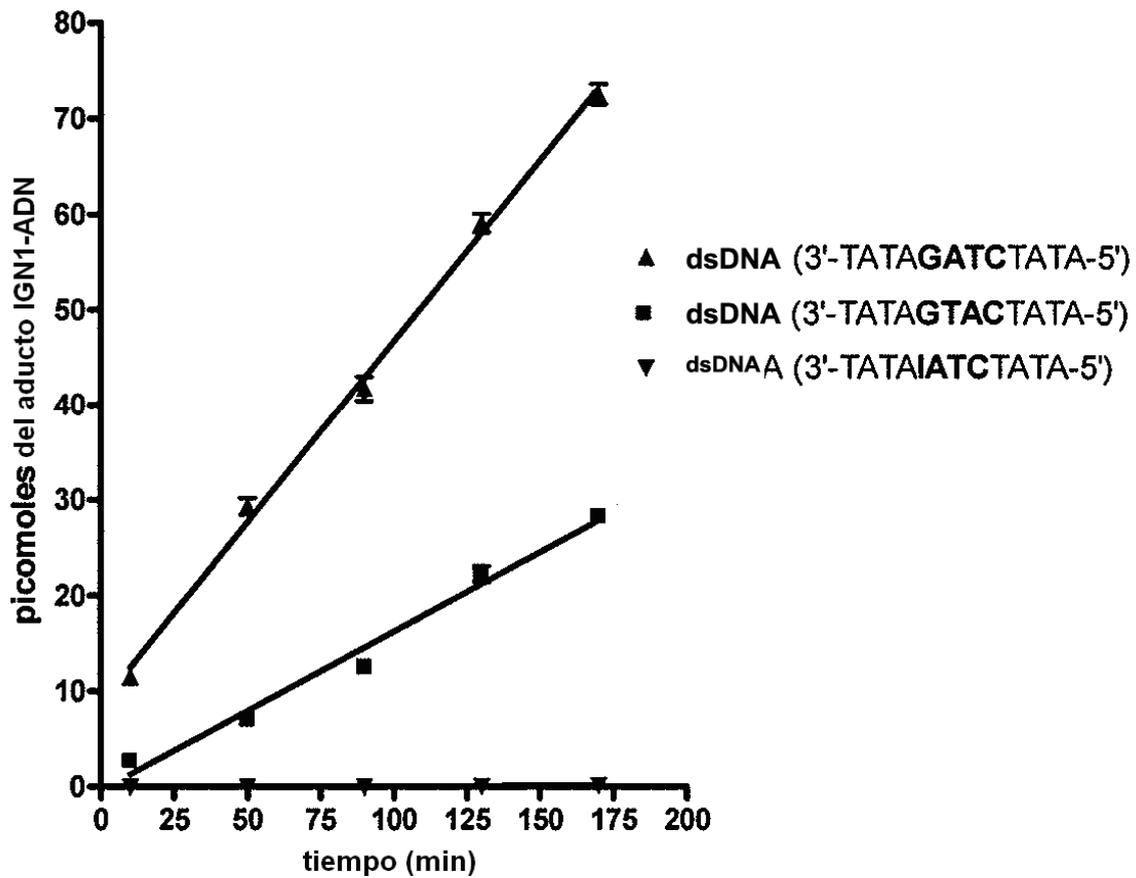


Figura 30. IGN-01, IGN-02 e IGN-09 probadas para determinar la unión y la reticulación a una sonda de ADN de doble cadena autocomplementaria.

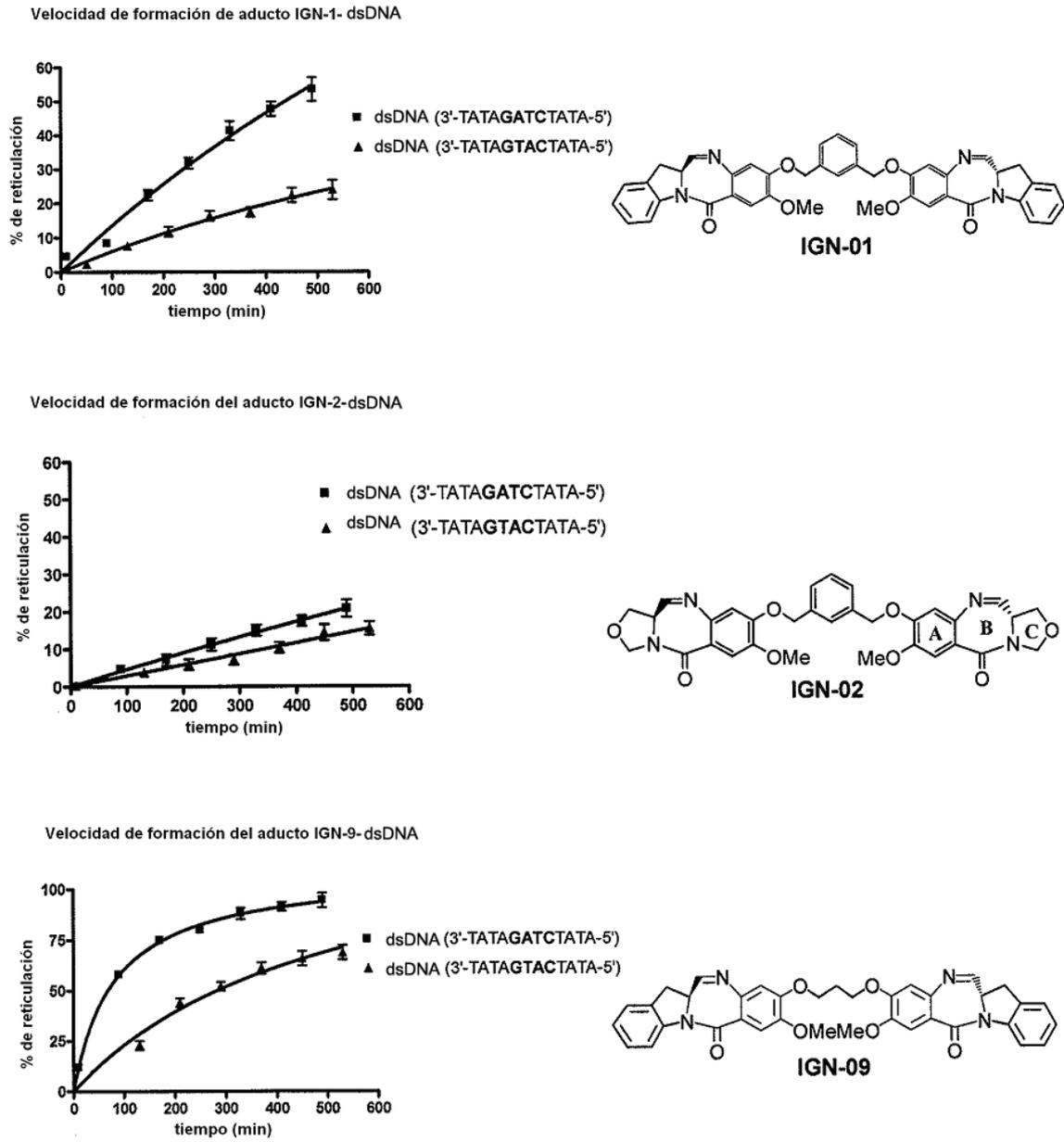


Figura 31.

Tabla 1. Actividad antiproliferativa de dímeros de indolinobenzodiazepina y dímero de oxazoloidinobenzodiazepina sobre una variedad de líneas celulares de cáncer. Se muestran los valores de IC50 (pM) para cada compuesto probado en un ensayo de exposición continua de 5 días.

Dímeros	IC50s (pM)										
	HL60/ATCC	Ramos	MDA-MB-231	SK-MEL-28	BJAB	Molt-4	RH-30	COLO 205	COLO 205-MDR	Namalwa	Namalwa-MDR
IGN-01	<0,46	<0,46	1,4	44							
IGN-02	450	67	1400	4700							
IGN-03	3,2	0,64	16	14							
IGN-04					1,9	2,7					
IGN-05		0,65			1,0		3,9				
IGN-06		1,5					3,7			4,2	
IGN-07		1,9					5,9			4,7	
IGN-08		5,8					22			7,0	
IGN-09		<0,46					7,8	14	61	1,4	13

Figura 32.

Tabla 2. Comparación de los IC50 para los dímeros con y sin conectores.

Dímeros	IC50s (pM)
	células Ramos
IGN-01	<0,46
IGN-09	<0,46
IGN-03	0,64
IGN-05	0,65

Figura 33. Esquema sintético para dímeros de indolinobenzodiazepina (IBD)

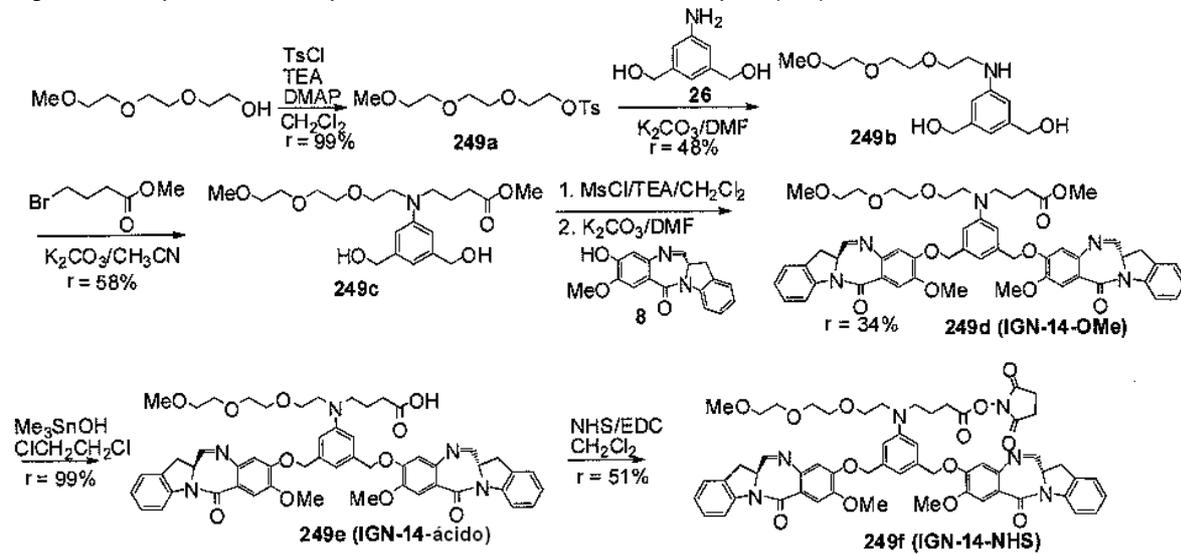


Figura 34. Esquema sintético de ésteres de dímeros de IBD

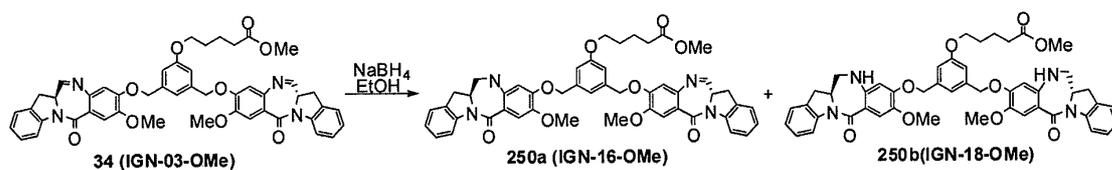


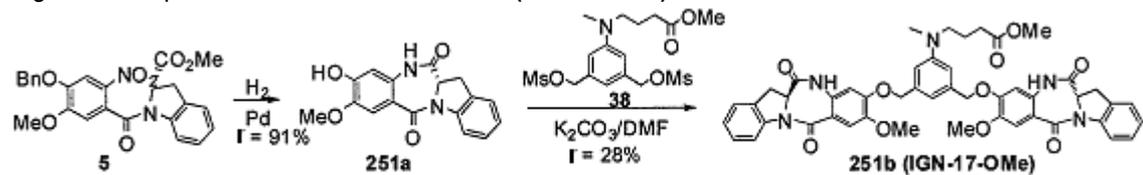
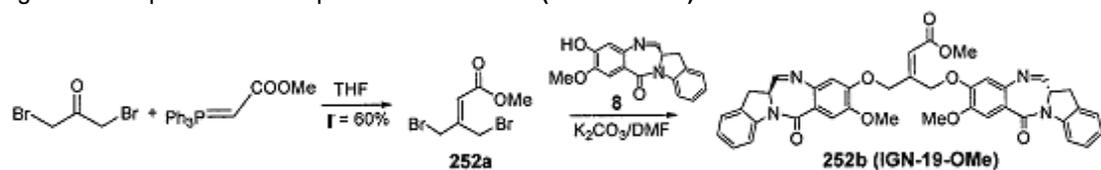
Figura 35. Esquema sintético del dímero **251b (IGN-17-OMe)**Figura 36. Esquema sintético para el dímero **252b (IGN-19-OMe)**





Figura 40. Esquema sintético del compuesto **256g (IGN-29-NHS)**

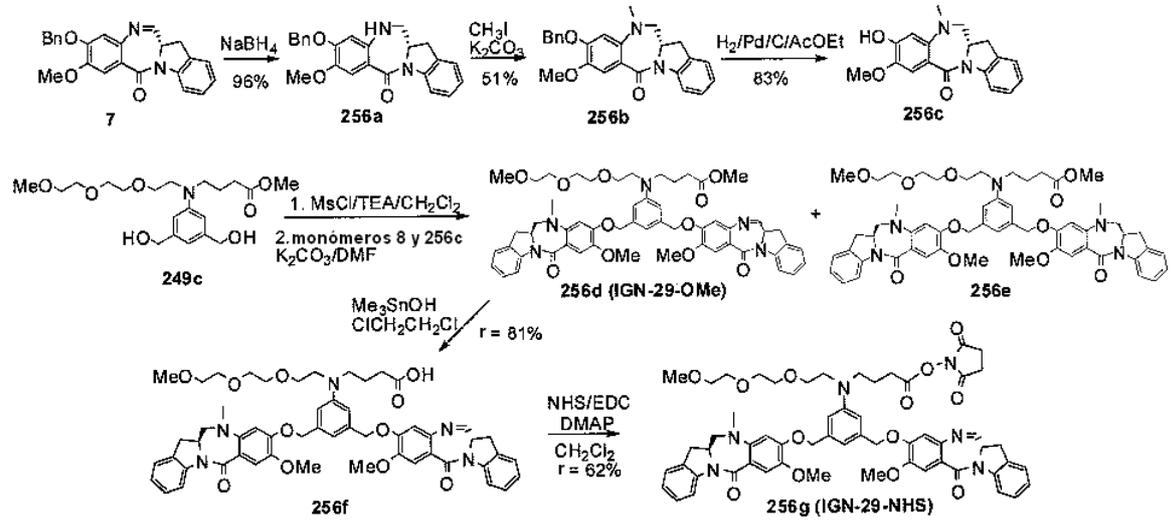


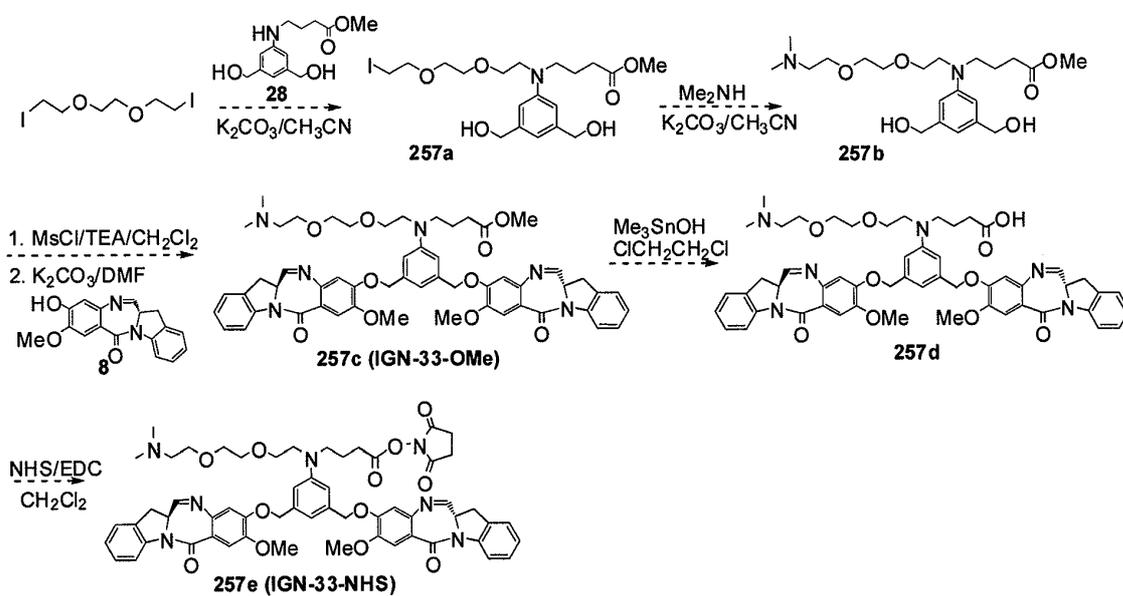
Figura 41. Esquema sintético del compuesto **257e** (IGN-33-NHS)

Figura 42. Esquema sintético de los compuestos 258h (IGN-15-SMe) y 259b (IGN-21-SMe)

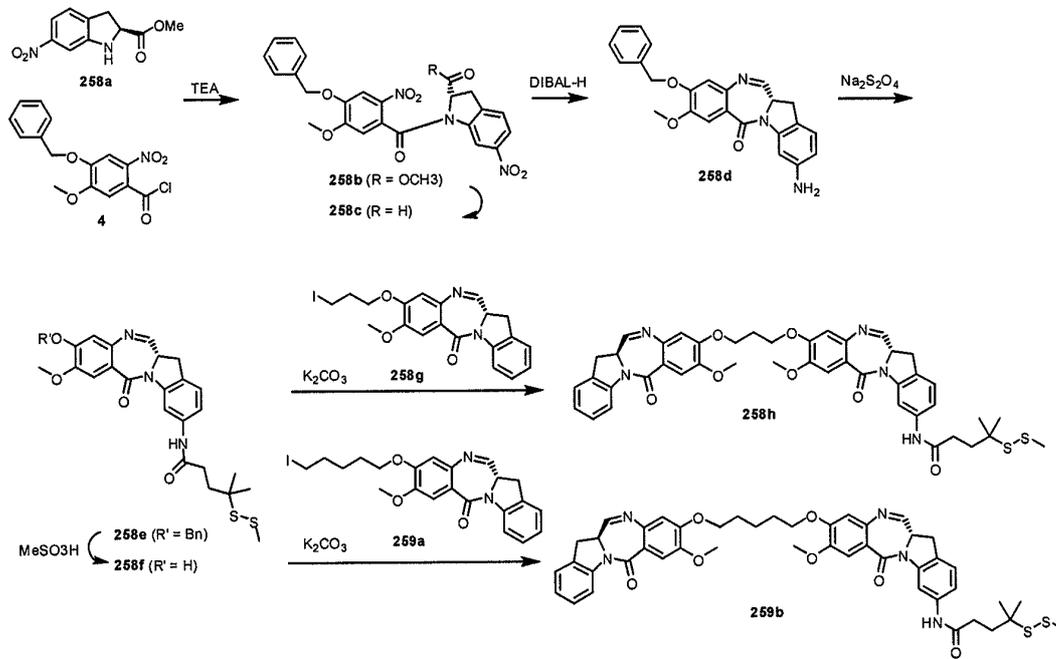


Figura 43. Esquema sintético del compuesto **260c** (IGN-25-OMe)

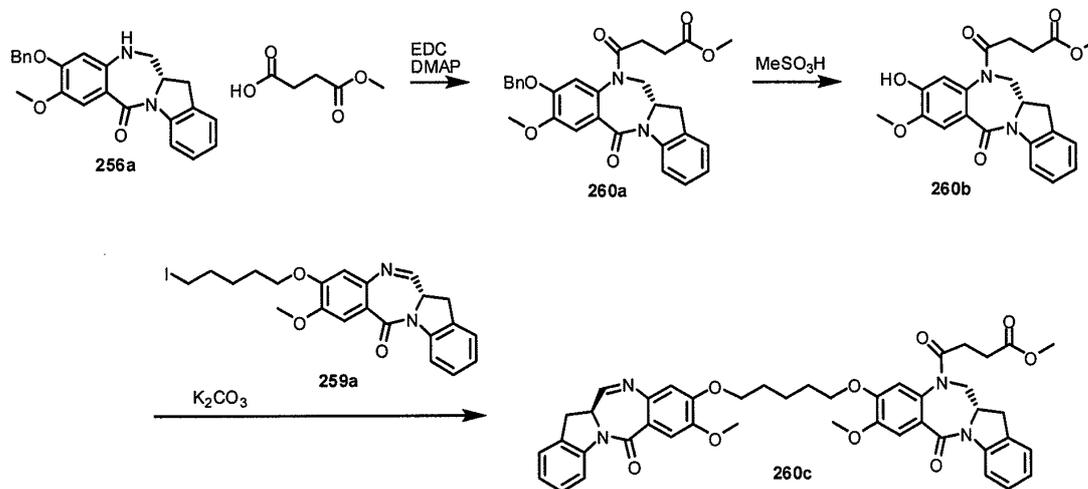


Figura 44. Esquema sintético de los compuestos **261e** (monómero de TBD) y **262** (IGN-30-OMe)

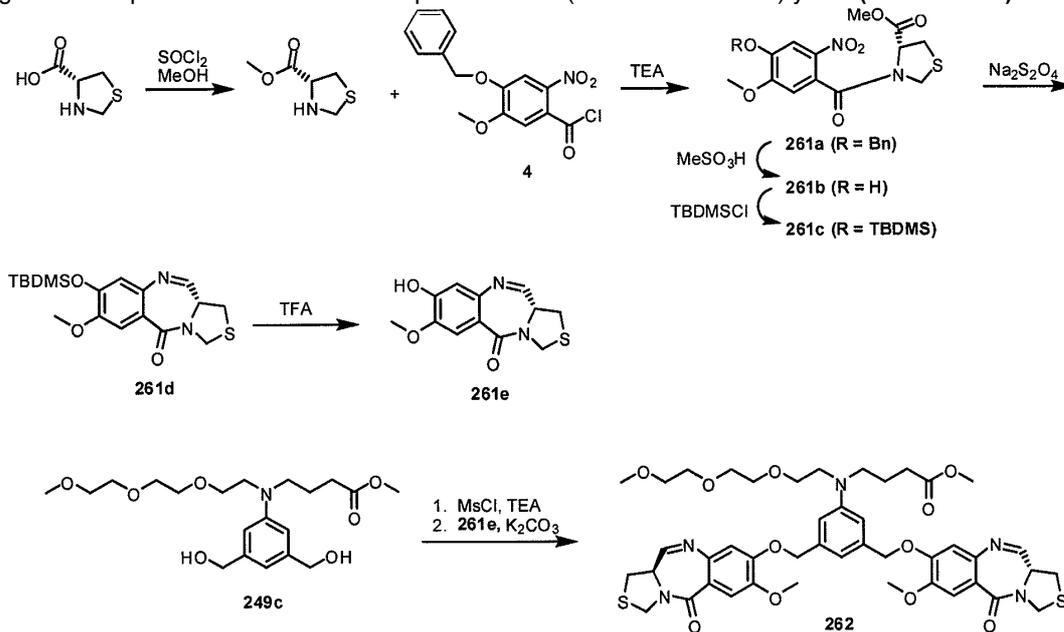


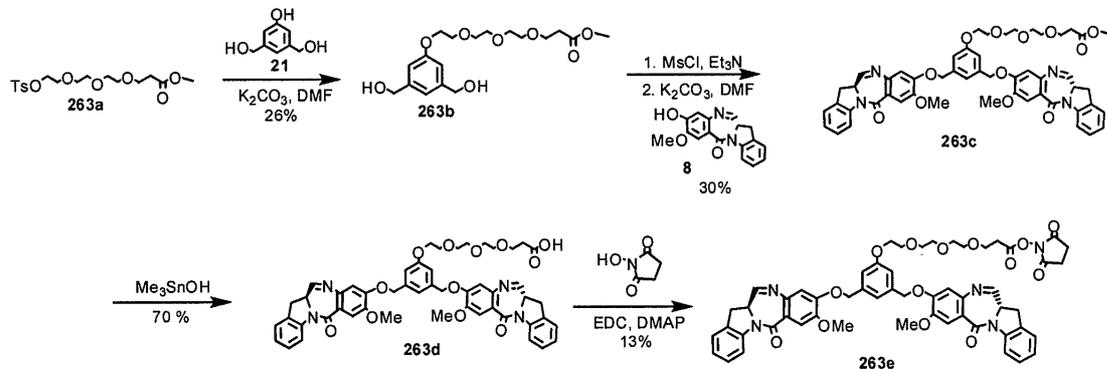
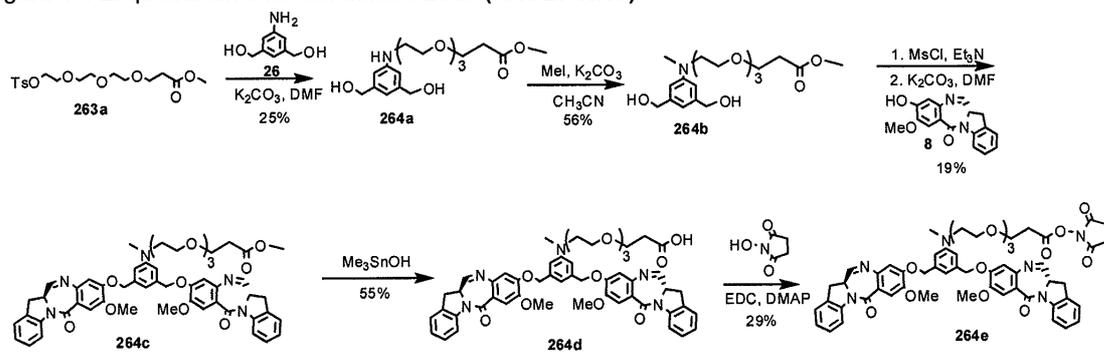
Figura 45. Esquema sintético del dímero **263e** (IGN-13-NHS)Figura 46. Esquema sintético del dímero **264e** (IGN-27-NHS)

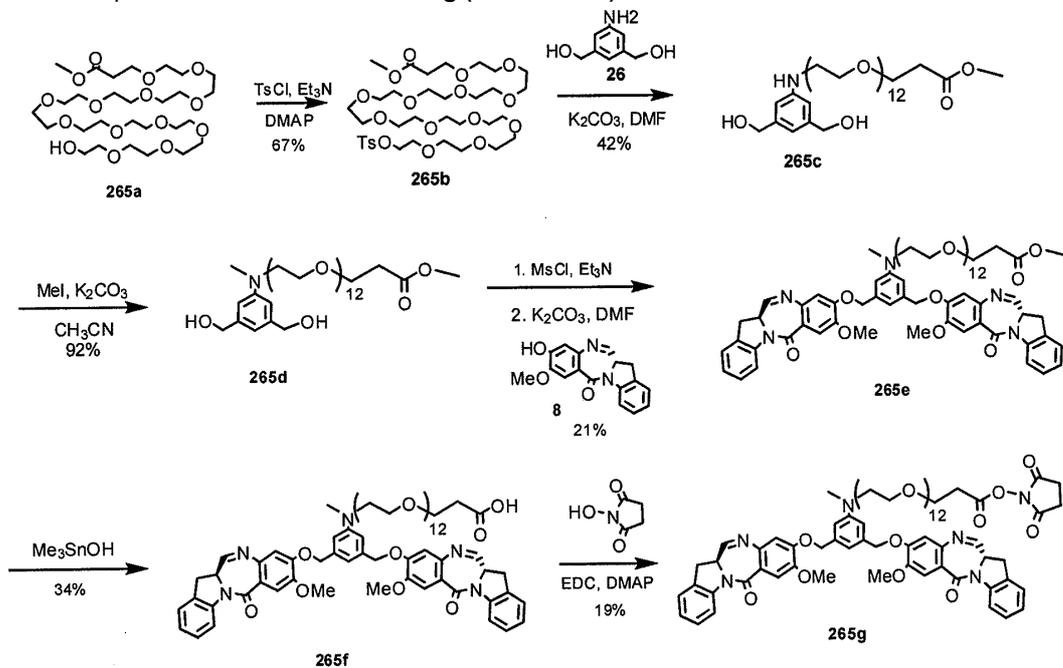
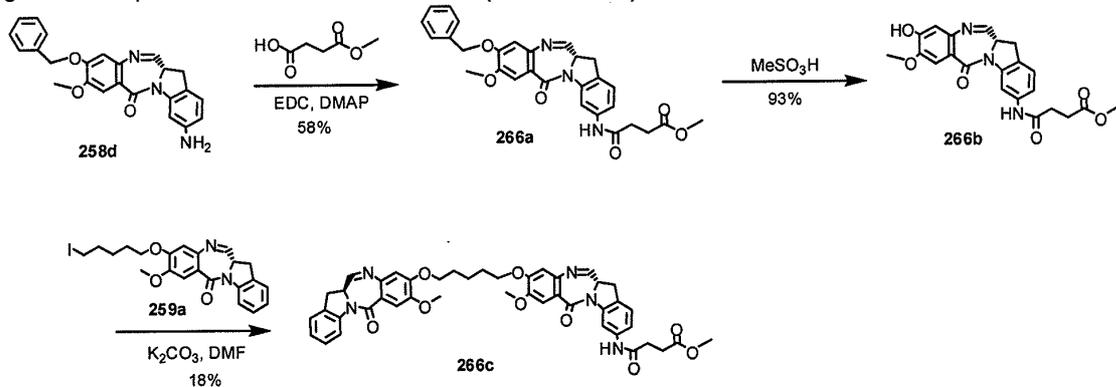
Figura 47. Esquema sintético del dímero **265g** (IGN-28-NHS)Figura 48. Esquema sintético del dímero **266c** (IGN-22-OMe)

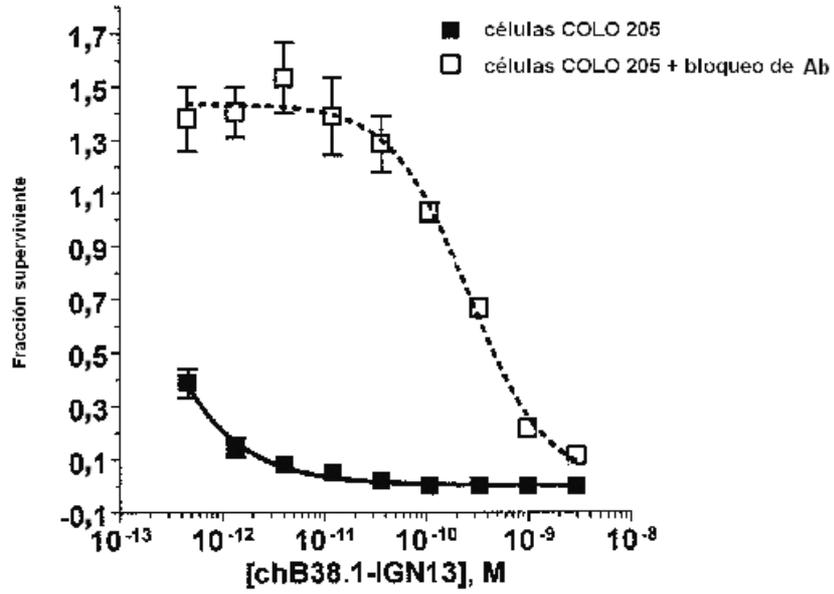


Figura 51. Citotoxicidad in vitro de compuestos de IGN

IGN	Ramos	IC50 (nM)				KB	LoVo
		COLO205	RH-30	Namalwa			
IGN13-OMe	0,003	0,031	0,009	0,005	0,005		
IGN14-OMe	0,005	0,079	0,025	0,017	0,020		
IGN15-SMe	0,048	3,000	0,520	0,410			
IGN16-OMe	0,003				0,009	0.012	
IGN17-OMe	3,000	3,000	0,048	3,000			
IGN18-OMe	0,037				0,890	0.570	
IGN19-OMe	0,047				0,350	0.800	
IGN20-SMe					1,160		
IGN21-SMe					0,146		
IGN23-OMe					0,138		
IGN24-OMe					0,789		
IGN25-OMe							
IGN26-OMe		3,800		0,200			
IGN27-OMe		0,210		0,015			
IGN28-OMe		1,000		0,130			
IGN30-OMe		2,900		0,320	1,500		

Figura 52. Actividad antiproliferativa de chB38.1-IGN13 en comparación con (A) células COLO 205 (Ag+) con y sin bloqueo de sitios de unión al antígeno y (B) en comparación con células LOVO (Ag+).

A)



B)

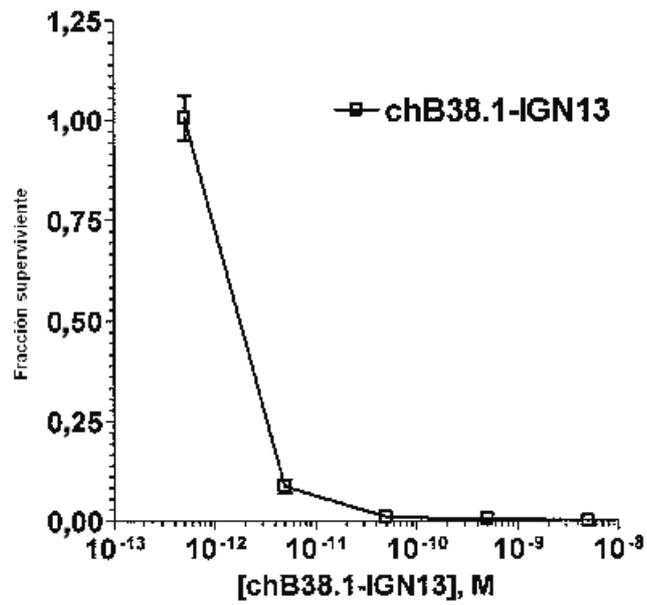


Figura 53. Actividad antiproliferativa de huMy9-6-IGN13 en comparación con células NB-4 (Ag+) con y sin bloqueo de sitios de unión al anticuerpo

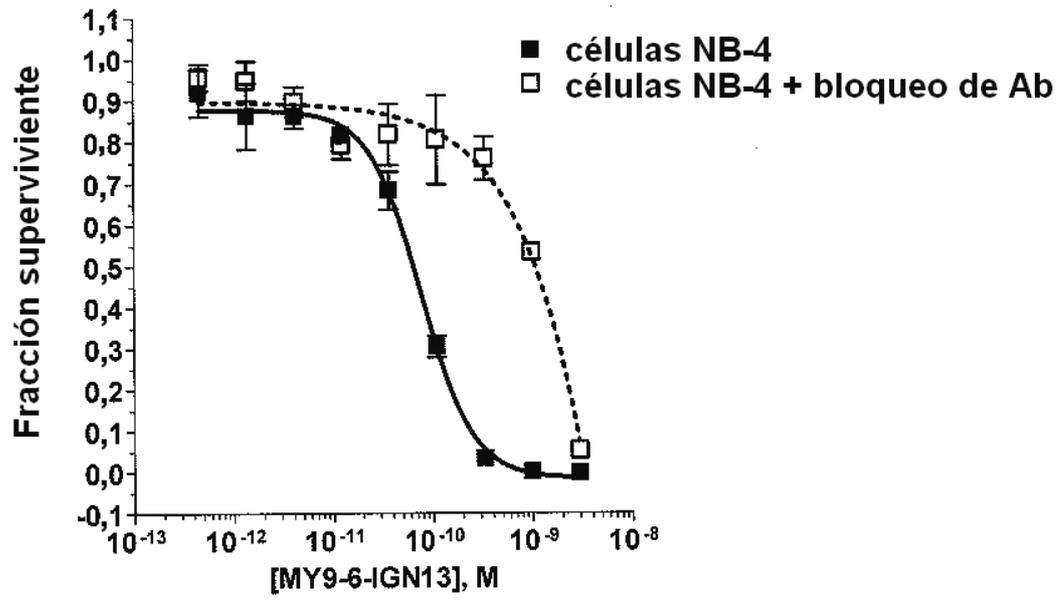
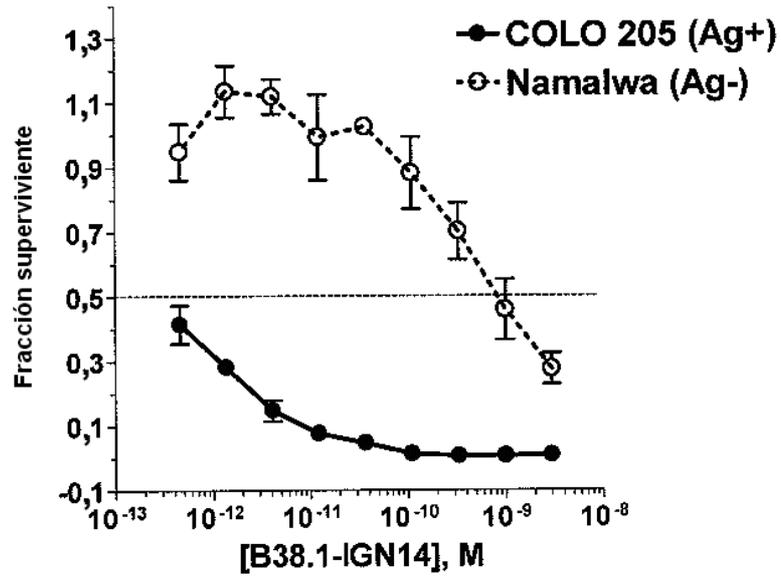


Figura 54. Actividad antiproliferativa de chB38.1-IGN14 en comparación con (A) células COLO205 (Ag+) y (B) células LOVO (Ag+) y células Namalwa (Ag-)

A)



B)

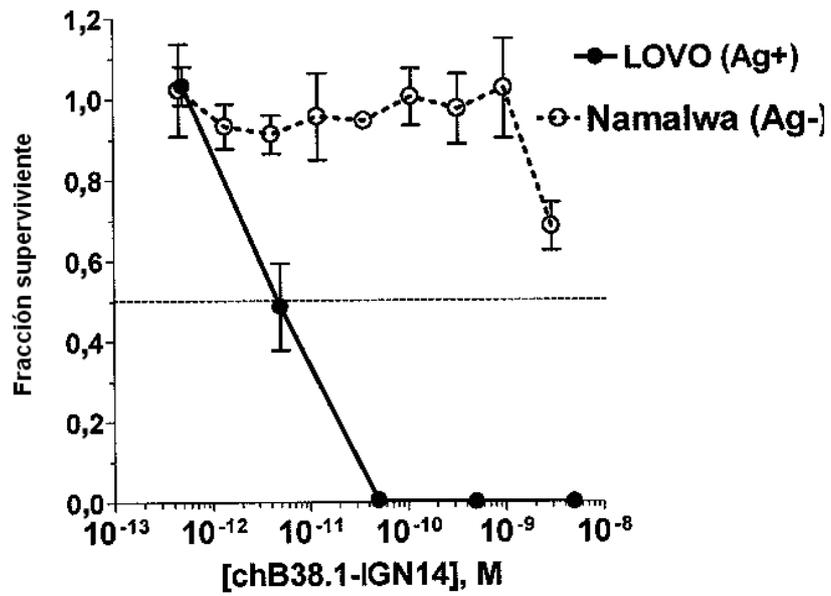


Figura 55. Actividad antiproliferativa de huMY9-6-IGN14 en comparación con células NB-4 (Ag+) usando células Namalwa (Ag-) como referencia

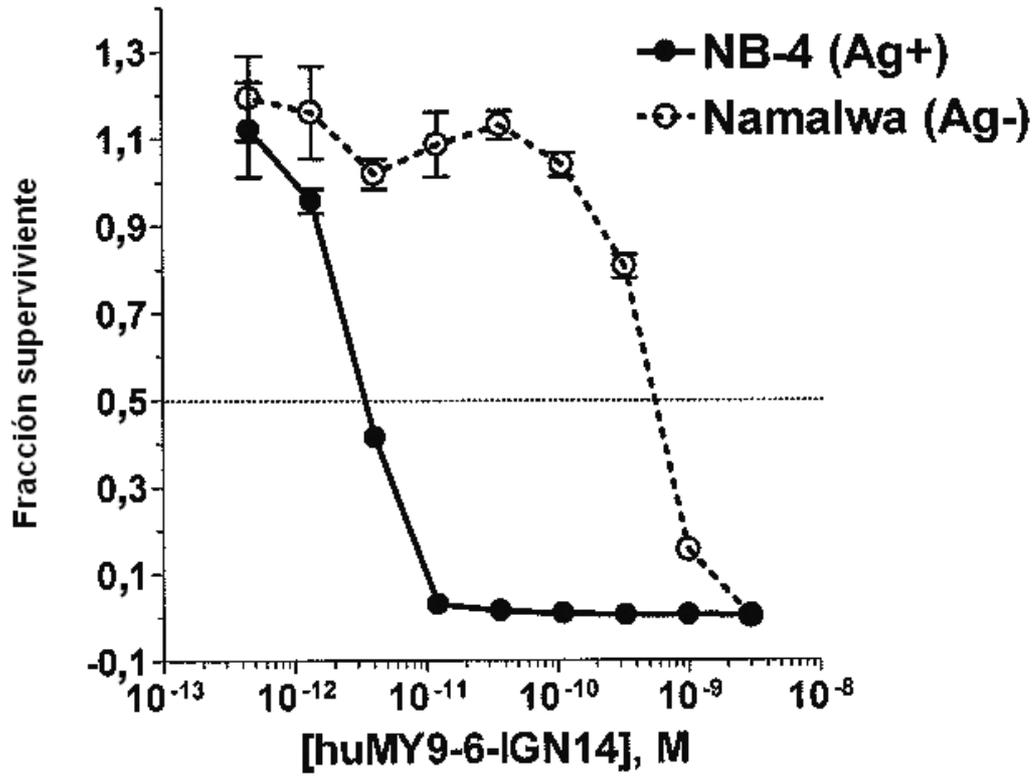
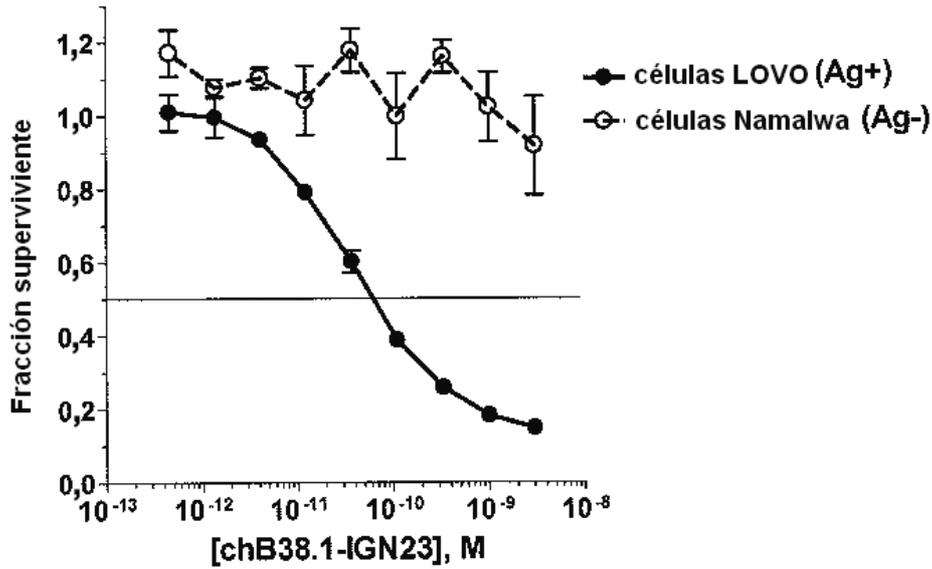


Figura 56. Actividad antiproliferativa de chB38.1-IGN23 (A) en comparación con células LOVO (Ag+) usando células Namalwa (Ag-) como referencia y (B) en comparación con células COLO205 (Ag+) con y sin bloqueo de sitios de unión al antígeno

A)



B)

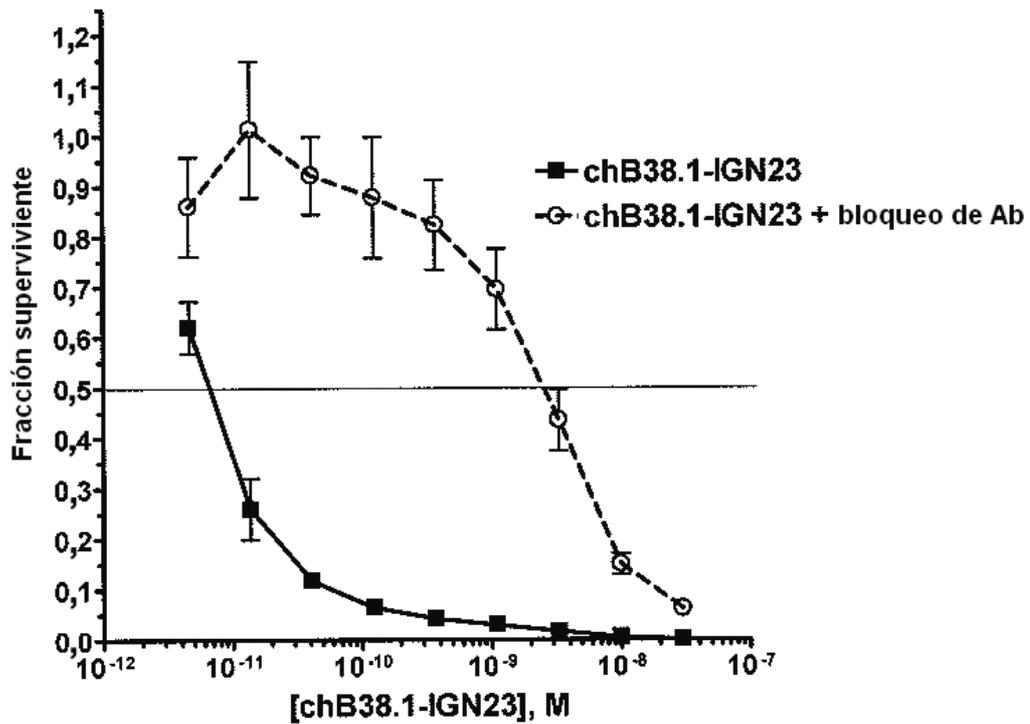


Figura 57. Actividad antiproliferativa de chB38.1-IGN29 en comparación con células COLO205 (Ag+) con y sin bloqueo de sitios de unión al antígeno

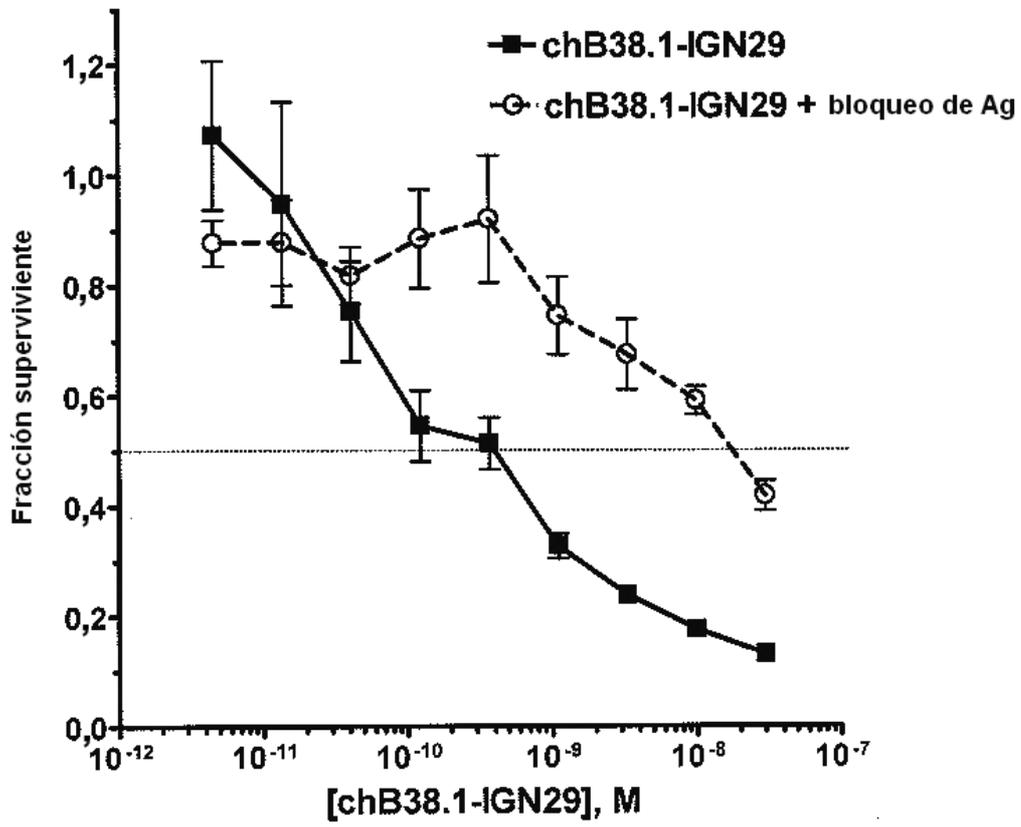


Figura 58. Eficacia in vivo de chB38.1-IGN14 en ratones sin pelo que presentan tumores COLO205

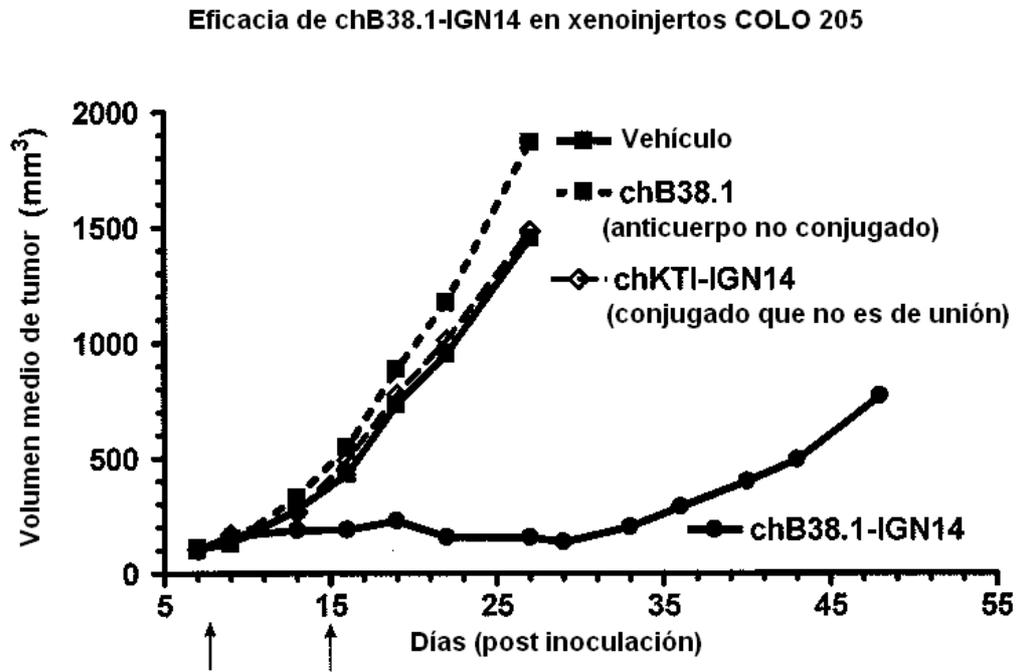


Figura 59. Análisis MS del conjugado chB38.1-IGN14

