

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 042**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5517** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2013 PCT/GB2013/051098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164593**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2013 E 13721035 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2855482**

54 Título: **Pirrolobenzodicepinas**

30 Prioridad:

**30.04.2012 US 201261640310 P**

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

**10.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOWARD, PHILIP WILSON;  
THURSTON, DAVID y  
RAHMAN, KHONDAKER MIRAZUR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 623 042 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

Pirrolobenzodiacepinas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a pirrolobenzodiacepinas (PBD) y en particular a monómeros de PBD con un resto de aminoácido basado en 4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)encilo que contiene sustituyente y métodos para sintetizar monómeros de PBD.

10

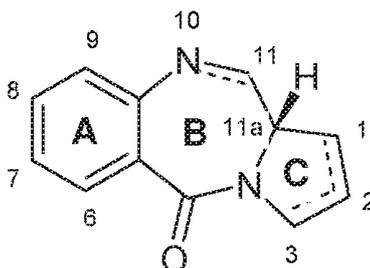
**Antecedentes de la invención**

Algunos pirrolobenzodiacepinas (PBD) tienen la capacidad de reconocer y unirse a secuencias específicas de ADN; la secuencia preferida es PuGpu. El primer antibiótico antitumoral de PBD, la antramycin, se descubrió en 1965 (Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)). Desde entonces, se ha informado de un número de PBD de origen natural y se han desarrollado más de 10 rutas sintéticas para diversos análogos (Thurston, et al., Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)). Los miembros de la familia incluyen la abbeimicina (Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)), chicamicina (Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (la Patente Japonesa 58-180 487; Thurston, et al., Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)), macetramicina (Kuminoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)), neotramicinas A y B (Takeuchi et al., J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)), porotramicina (Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)), protracarcina (Shimizu et al., J. Antibiotics, 35, 972-978 (1982)); Langley y Thurston, J. Org Chem, 52, 91-97 (1987)), sibanomicina (DC-102) (Hara, et al., J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988.); Itoh, et al., J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)), sibiromicina (Leber et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) y tomamicina (Arima, et al., J. Antibiotics, 25. Las PBD son de estructura general:

15

20

25



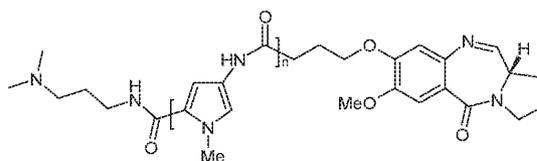
Difieren en el número, tipo y posición de los sustituyentes, tanto en sus anillos aromáticos A como anillos de pirrol C, y en el grado de saturación del anillo C. En el anillo B existe bien una imina (N=C), una carbinolamina (NH-CH(OH)), o bien un éter metílico de carbinolamina (NH-CH(OMe)) en la posición N10-C11 que es el centro electrófilo responsable de alquilar el ADN. Todos los productos naturales conocidos tienen una configuración (S) en la posición quiral C11, lo que les proporciona una torsión a mano derecha cuando se ven desde el anillo C hacia el anillo A. Esto les proporciona la forma tridimensional apropiada para la isohelicidad con la ranura menor del ADN de la forma B, conduciendo a un ajuste ceñido en o apretado en el sitio de unión (Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, Nueva York, pp. 3-11 (1975); Hurley y Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)). Su capacidad para formar un aducto en la ranura menor, les permite interferir con el procesamiento del ADN, en consecuencia, su uso como agentes antitumorales. La síntesis de los compuestos ha sido revisada en Thurston, D.E., et al., Chem. Rev., 1994, 94, 433-465 y Thurston, D.E., et al., Chem. Rev., 2011, 111, 2815-2864.

30

35

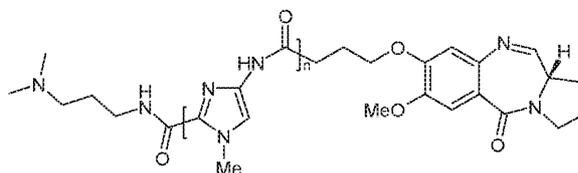
40

Se ha informado un número de conjugados de PBD con pirroles e imidazoles, tales como:

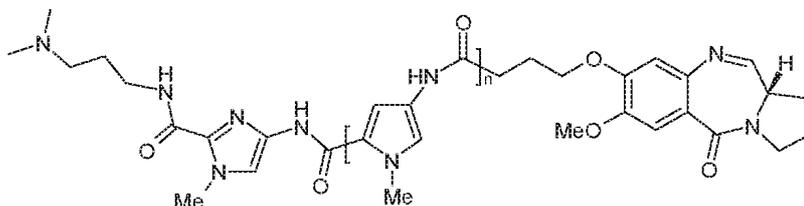


45

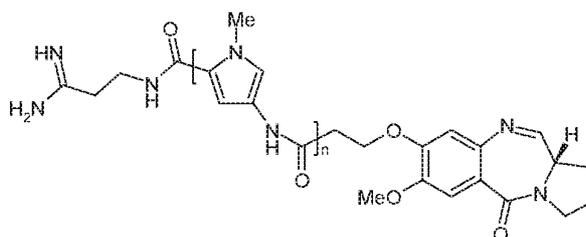
donde n = 1-3 (Damayanthi, Y., et al., Journal of Organic Chemistry, 64 (1), 290-292 (1999));



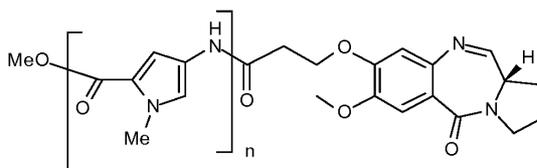
donde n = 1-3 y



- 5 donde n = 1-2 (Kumar, R. y Lown, J.W. *Oncology Research*, 13(4), 221-233 (2003)); Kumar, R., et al., *Heterocyclic Communications*, 8(1), 19-26 (2002));

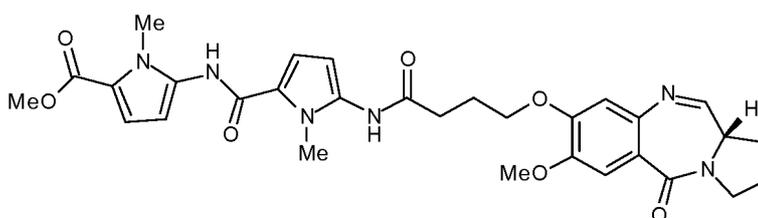


- 10 donde n = 1-4, (Baraldi, P.G., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(25), 5131-5141 (1999));



donde n = 3, (Wells, G., et al., *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.*, 2003, 44, 452).

- 15 En el documento WO 2007/039752 y en Wells, G., et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49, 5.442-5.461, el siguiente compuesto (GWL-78)



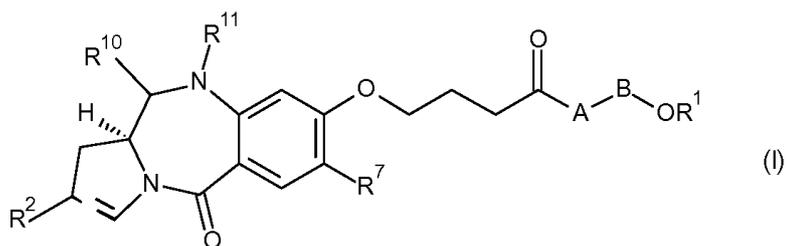
- 20 y las estructuras relacionadas se describieron en un trabajo por algunos de los presentes inventores. Este compuesto mostró un aumento de hasta 50 veces en la afinidad de unión del ADN en comparación con sus componentes de PBD y dipirrol constituyentes.

- 25 En el documento WO 2005/085177, algunos de los presentes inventores describieron aminoácidos que comprenden un núcleo de biarilo que podría tener propiedades útiles en unión a ADN.

Los presentes inventores han descubierto ahora que las propiedades, particularmente la citotoxicidad y unión al ADN, de los conjugados de PBD de la técnica anterior pueden mejorarse. En particular, la presente invención se refiere a la incorporación de un único resto de aminoácido basado en 4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)bencilo en combinación con un único resto de aminoácido basado en heteroarilo en un conjugado de PBD que da como resultado compuestos altamente eficaces.

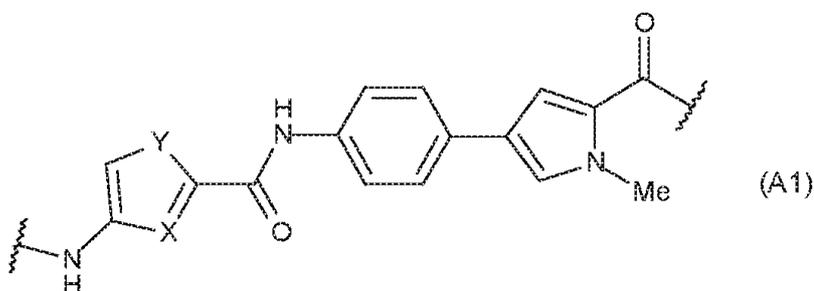
Un primer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:

35

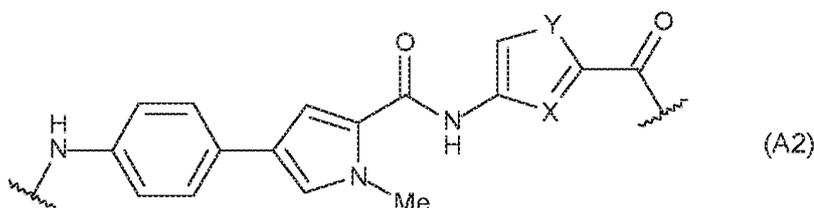


o una sal o solvato del mismo, en el que:

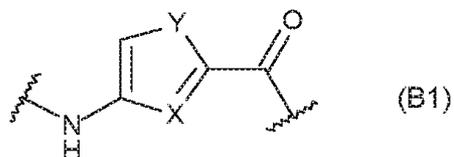
- 5 el doble enlace punteado indica la presencia de un enlace sencillo o doble entre C2 y C3;  
 $R^2$  se selecciona de -H, -OH, =O, =CH<sub>2</sub>, -CN, -R, OR, halo, dihalo, =CHR, CHRR', -O-SO<sub>2</sub>-R, CO<sub>2</sub>R y COR;  
 $R^7$  se selecciona de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', nitro, Me<sub>3</sub>Sn y halo; donde R y R' se seleccionan  
 independientemente de grupos alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclilo C<sub>3-20</sub> y arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituidos;  
 10  $R^{10}$  y  $R^{11}$  juntos forman un doble enlace, o se seleccionan de H y QR<sup>Q</sup> respectivamente, donde Q se selecciona  
 de O, S y NH y R<sup>Q</sup> es H o alquilo C<sub>1-7</sub> o H y SO<sub>x</sub>M, donde x es 2 o 3, y M es un catión monovalente  
 farmacéuticamente aceptable; A es bien:



- 15 o bien



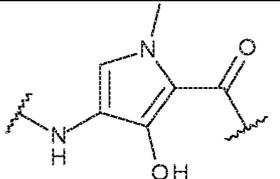
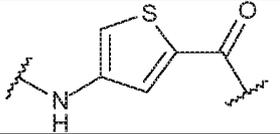
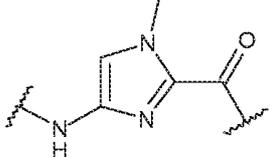
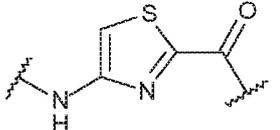
- 20 donde X e Y se seleccionan de: CH y NMe; COH y NMe; CH y S; N y NMe; N y S;  
 B es un enlace sencillo o:



- 25 donde X e Y son como se definieron anteriormente; y  
 $R^1$  es alquilo C<sub>1-4</sub>.

De esta manera, B1 puede tener las siguientes estructuras:

X	Y	B1
CH	NMe	

COH	NMe	
CH	S	
N	NMe	
N	S	

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula I.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto de la invención y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto de la invención para su uso en un método de terapia.

Un quinto aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa. Este aspecto también proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de un paciente que padece una enfermedad proliferativa, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto del primer aspecto o una composición del tercer aspecto.

En el cuarto y quinto aspectos de la invención, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea simultánea o secuencialmente dependiendo de la afección a ser tratada. En el tercer aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más (por ejemplo dos, tres o cuatro) agentes activos adicionales.

## Definiciones

### Sustituyentes

La frase "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo parental que puede no estar sustituido o que puede estar sustituido.

A menos que se especifique otra cosa, el término "sustituido" como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo original que contiene uno o más sustituyentes. El término "sustituyente" se usa en el presente documento en el sentido convencional y se refiere a un resto químico que se une covalentemente a, o si es apropiado, se condensa con, un grupo parental. Una amplia diversidad de sustituyentes son bien conocidos, y los métodos para su formación e introducción en varios grupos de origen también son bien conocidos.

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

Alquilo C<sub>1-7</sub>: La frase "alquilo C<sub>1-7</sub>" como se usa en el presente documento, pertenece a una entidad monovalente obtenida retirando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto de hidrocarburo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado o insaturado (por ejemplo, parcialmente insaturado, completamente insaturado). De este modo, el término "alquilo" incluye las subclases alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, etc., analizadas a continuación.

Los ejemplos de grupos alquilo saturados incluyen, pero no se limitan a, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), propilo (C<sub>3</sub>), butilo (C<sub>4</sub>), pentilo (C<sub>5</sub>), hexilo (C<sub>6</sub>) y heptilo (C<sub>7</sub>).

5 Los ejemplos de grupos alquilo lineales saturados incluyen, pero no se limitan a, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), n-pentilo (amilo) (C<sub>5</sub>), n-hexilo (C<sub>6</sub>) y n-heptilo (C<sub>7</sub>).

Los ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados incluyen isopropilo (C<sub>3</sub>), isobutilo (C<sub>4</sub>), secbutilo (C<sub>4</sub>), tercbutilo (C<sub>4</sub>), isopentilo (C<sub>5</sub>) y neopentilo (C<sub>5</sub>).

10 Alqueno C<sub>2-7</sub>: La frase "alqueno C<sub>2-7</sub>" como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono.

15 Los ejemplos de grupos alqueno insaturados incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo, -CH=CH<sub>2</sub>), 1-propenilo (-CH=CH-CH<sub>3</sub>), 2-propenilo (alilo, -CH=CH-CH<sub>2</sub>), isopropenilo (1-metilvinilo, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), butenilo (C<sub>4</sub>), pentenilo (C<sub>5</sub>) y hexenilo (C<sub>6</sub>).

Alquino C<sub>2-7</sub>: La frase "Alquino C<sub>2-7</sub>" como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono.

20 Los ejemplos de grupos alquino insaturados incluyen, pero no se limitan a, etinilo (etinilo, -C≡CH) y 2-propinilo (propargilo, -CH<sub>2</sub>-C≡CH).

25 Cicloalquilo C<sub>3-7</sub>: La frase "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo alquilo que también es un grupo cíclico; es decir, un resto monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo alicíclico de un compuesto de hidrocarburo cíclico (carbocíclico), cuyo resto tiene de 3 a 7 átomos de carbono, incluyendo de 3 a 7 átomos en el anillo.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

30 compuestos de hidrocarburos monocíclicos saturados:

ciclopropano (C<sub>3</sub>), ciclobutano (C<sub>4</sub>), ciclopentano (C<sub>5</sub>), ciclohexano (C<sub>6</sub>), cicloheptano (C<sub>7</sub>), metilciclopropano (C<sub>4</sub>), dimetilciclopropano (C<sub>5</sub>), metilciclobutano (C<sub>5</sub>), dimetilciclobutano (C<sub>6</sub>), metilciclopentano (C<sub>6</sub>), dimetilciclopentano (C<sub>7</sub>) y metilciclohexano (C<sub>7</sub>);

35 compuestos de hidrocarburos monocíclicos insaturados:

ciclopropeno (C<sub>3</sub>), ciclobuteno (C<sub>4</sub>), ciclopenteno (C<sub>5</sub>), ciclohexeno (C<sub>6</sub>), ciclohepteno (C<sub>7</sub>), metilciclopropeno (C<sub>4</sub>), dimetilciclopropeno (C<sub>5</sub>), metilciclobuteno (C<sub>5</sub>), dimetilciclobuteno (C<sub>6</sub>), metilciclopenteno (C<sub>6</sub>), dimetilciclopenteno (C<sub>7</sub>) y metilciclohexeno (C<sub>7</sub>); y

40 compuestos de hidrocarburos policíclicos saturados:

norcarano (C<sub>7</sub>), norpinano (C<sub>7</sub>), norbornano (C<sub>7</sub>).

45 Heterociclilo C<sub>3-20</sub>: La frase "heterociclilo C<sub>3-20</sub>" como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un compuesto heterocíclico, cuyo resto tiene de 3 a 20 átomos en el anillo, de los cuales 1 a 10 son heteroátomos del anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos del anillo.

50 En este contexto, los prefijos (por ejemplo C<sub>3-2</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) denotan el número de átomos en el anillo, o el intervalo del número de átomos del anillo, ya sea átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, la frase "heterociclilo C<sub>5-6</sub>", como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo heterociclilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.

55 Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

N<sub>1</sub>: aziridina (C<sub>3</sub>), azetidina (C<sub>4</sub>), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C<sub>5</sub>), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C<sub>5</sub>), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C<sub>5</sub>), piperidina (C<sub>6</sub>), dihidropiridina (C<sub>6</sub>), tetrahidropiridina (C<sub>6</sub>), acepina (C<sub>7</sub>);

60 O<sub>1</sub> oxirano (C<sub>3</sub>), oxetano (C<sub>4</sub>), oxolano (tetrahidrofurano) (C<sub>5</sub>), oxol (dihidrofurano) (C<sub>5</sub>), oxano (tetrahidropirano) (C<sub>6</sub>), dihidropirano (C<sub>6</sub>), pirano (C<sub>6</sub>), oxepina (C<sub>7</sub>);

S<sub>1</sub>: tiirano (C<sub>3</sub>), tietano (C<sub>4</sub>), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C<sub>5</sub>), tiano (tetrahidrotiopirano) (C<sub>6</sub>), tiepano (C<sub>7</sub>);

O<sub>2</sub>: dioxolano (C<sub>5</sub>), dioxano (C<sub>6</sub>), y dioxepano (C<sub>7</sub>);

65 O<sub>3</sub>: trioxano (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazolidina (C<sub>5</sub>), pirazolidina (diazolidina) (C<sub>5</sub>), imidazolina (C<sub>5</sub>), pirazolina (dihidropirazol) (C<sub>5</sub>), piperazina

(C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: tetrahidrooxazol (C<sub>5</sub>), dihidrooxazol (C<sub>5</sub>), tetrahidroisoxazol (C<sub>5</sub>), dihidroisoxazol (C<sub>5</sub>), morfolina (C<sub>6</sub>), tetrahidrooxazina (C<sub>6</sub>), dihidrooxazina (C<sub>6</sub>), oxazina (C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazolina (C<sub>5</sub>), tiazolidina (C<sub>5</sub>), tiomorfolina (C<sub>6</sub>);

5 N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazina (C<sub>6</sub>);

O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxatiol (C<sub>5</sub>) y oxatiano (tioxano) (C<sub>6</sub>); y,

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxatiazina (C<sub>6</sub>).

10 Los ejemplos de grupos heterocíclico monocíclicos sustituidos incluyen aquellos derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas (C<sub>5</sub>), tales como la arabinofurano, lixofurano, ribofurano y xilofurano y piranosas (C<sub>6</sub>), como la alopirano, altropirano, glucopirano, manopirano, gulopirano, idopirano, galactopirano y talopirano.

15 Arilo C<sub>5-20</sub>: La frase "arilo C<sub>5-20</sub>" como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo aromático de un compuesto aromático, cuyo resto tiene de 3 a 20 átomos en el anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos de anillo.

20 En este contexto, los prefijos (por ejemplo C<sub>3-20</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) denotan el número de átomos en el anillo, o el intervalo del número de átomos en el anillo, ya sea átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, la frase "arilo C<sub>3-20</sub>" como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo arilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en los "grupos carboarilo".

Los ejemplos de grupos carboarilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de benceno (es decir, fenilo) (C<sub>6</sub>), naftaleno (C<sub>10</sub>), azuleno (C<sub>10</sub>), antraceno (C<sub>14</sub>), fenantreno (C<sub>14</sub>), naftaceno (C<sub>18</sub>) y pireno (C<sub>16</sub>).

25 Los ejemplos de grupos arilo que comprenden anillos condensados, al menos uno de los cuales es un anillo aromático, incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de indano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C<sub>9</sub>), indeno (C<sub>9</sub>), isoindeno (C<sub>9</sub>), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C<sub>10</sub>), acenafteno (C<sub>12</sub>), fluoreno (C<sub>13</sub>), fenaleno (C<sub>13</sub>), acefenantreno (C<sub>15</sub>) y aceantreno (C<sub>16</sub>).

30 Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en los "grupos heteroarilo". Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de:

35 N<sub>1</sub>: pirrol (azol) (C<sub>5</sub>), piridina (azina) (C<sub>6</sub>);

O<sub>1</sub>: furano (oxol) (C<sub>5</sub>);

S<sub>1</sub>: tiofeno (tiol) (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazol (C<sub>5</sub>), isoxazol (C<sub>5</sub>), isoxazina (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>O: oxadiazol (furazano) (C<sub>5</sub>);

N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: oxatriazol (C<sub>5</sub>);

40 N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazol (C<sub>5</sub>), isotiazol (C<sub>5</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazol (1,3-diazol) (C<sub>5</sub>), pirazol (1,2-diazol) (C<sub>5</sub>), piridazina (1,2-diacina) (C<sub>6</sub>), pirimidina (1, 3-diazina) (C<sub>6</sub>) (por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C<sub>6</sub>);

N<sub>3</sub>: triazol (C<sub>5</sub>), triazina (C<sub>6</sub>); y,

N<sub>4</sub>: tetrazol (C<sub>5</sub>).

45 Los ejemplos de heteroarilo que comprenden anillos condensados, incluyen, pero no se limitan a:

50 C<sub>9</sub> (con 2 anillos condensados) derivados de benzofurano (O<sub>1</sub>), isobenzofurano (O<sub>1</sub>), indol (N<sub>1</sub>), isoindol (N<sub>1</sub>), indolizina (N<sub>1</sub>), indolina (N<sub>1</sub>, isoindolina (N<sub>1</sub>), purina (N<sub>4</sub>) (por ejemplo, adenina, guanina), bencimidazol (N<sub>2</sub>), indazol (N<sub>2</sub>), benzoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), bencisoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodioxol (O<sub>2</sub>), benzofurazano (N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>), benzotriazol (N<sub>3</sub>), benzotiofurano (S<sub>1</sub>), benzotiazol (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), benzotiadiazol (N<sub>2</sub>S);

C<sub>10</sub> (con 2 anillos condensados) derivados de cromeno (O<sub>1</sub>), isocromeno (O<sub>1</sub>), cromano (O<sub>1</sub>), isocromano (O<sub>1</sub>), benzodioxano (O<sub>2</sub>), quinolina (N<sub>1</sub>), isoquinolina (N<sub>1</sub>), quinolizina (N<sub>1</sub>), benzoxazina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodiazina (N<sub>2</sub>), piridopiridina (N<sub>2</sub>), quinoxalina (N<sub>2</sub>), quinazolina (N<sub>2</sub>), cinnolina (N<sub>2</sub>), ftalazina (N<sub>2</sub>), naftiridina (N<sub>2</sub>), pteridina (N<sub>4</sub>);

55 C<sub>11</sub> (con 2 anillos condensados) derivados de benzodiacetina (N<sub>2</sub>);

C<sub>13</sub> (con 3 anillos condensados) derivados de carbazol (N<sub>1</sub>), dibenzofurano (O<sub>1</sub>), dibenzotiofeno (S<sub>1</sub>), carbolina (N<sub>2</sub>), perimidina (N<sub>2</sub>), piridoindol (N<sub>2</sub>); y,

60 C<sub>14</sub> (con 3 anillos condensados) derivados de acridina (N<sub>1</sub>), xanteno (O<sub>1</sub>), tioxanteno (S<sub>1</sub>), oxantreno (O<sub>2</sub>), fenoxatiina (O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), fenazina (N<sub>2</sub>), fenoxazina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), fenotiazina (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), tiantreno (S<sub>2</sub>), fenantridina (N<sub>1</sub>), fenantrolina (N<sub>2</sub>), fenazina (N<sub>2</sub>).

Los grupos anteriores, ya sea solos o como parte de otro sustituyente, pueden en sí estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de ellos mismos y los sustituyentes adicionales listados a continuación.

65 Halo: -F, -Cl, Br e -I.

Hidroxi: -OH.

Éter: -OR, en el que R es un sustituyente éter, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado un grupo alcoxi C<sub>1-7</sub>, analizado a continuación), un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> (también denominado un grupo heterociclioxi de C<sub>3-20</sub>), o un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (también denominado un grupo ariloxi de C<sub>5-20</sub>), preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>.

Alcoxi: -OR, en el que R es un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo alquilo de C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, -OMe (metoxi), -OEt (etoxi), -O(nPr) (n-propoxi), -O(iPr) (isopropoxi), -O(nBu) (n-butoxi), -O(sBu) (secbutoxi), -O(iBu) (isobutoxi), y -O(tBu)(terbutoxi).

Acetal: -CH(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son sustituyentes de acetal independientemente, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, o, en el caso de un grupo acetal "cíclico", R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados junto con los dos átomos de oxígeno a los cuales estén unidos, y los átomos de carbono a los cuales estén unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos acetal incluyen, pero no se limitan a, -CH(OMe)<sub>2</sub>, -CH(OEt)<sub>2</sub> y -CH(OMe)(OEt).

Hemiacetal: -CH(OH)(OR<sup>1</sup>), en el que R<sup>1</sup> es un sustituyente hemiacetal, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos hemiacetal incluyen, pero no se limitan a, -CH(OH)(OMe) y -CH(OH)(OEt).

Cetal: -CR(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron para los acetales, y R es un sustituyente de cetal diferente al hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los Ejemplos de grupos cetal incluyen, pero no se limitan a, -C(Me)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Me)(OEt)<sub>2</sub>, -C(Me)(OMe)(OEt), -C(Et)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Et)(OEt)<sub>2</sub> y -C(Et)(OMe)(OEt).

Hemicetal: -CR(OH)(OR<sup>1</sup>), donde R<sup>1</sup> es como se definió para los hemiacetales, y R es un sustituyente de hemcetal diferente al hidrógeno hemicetal, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos de hemiacetal incluyen, pero no se limitan a, -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt) y -C(Et)(OH)(OEt).

Oxo (ceto, -ona): =O.

Tiona (tiocetona): =S.

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

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

Acilo (Ceto): -C(=O)R, en el que R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado un alquilacilo C<sub>1-7</sub> o alcanilo C<sub>1-7</sub>), un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> (también denominado un heterocicilacilo C<sub>3-20</sub>), o un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (también denominado un arilacilo C<sub>15-2</sub>), preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)CH<sub>3</sub> (acetilo), -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (propionilo), -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(t-butirilo), y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

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

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

Tiolocarboxi (ácido tiolocarboxílico): -C(=O)SH.

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

Ácido imídico: -C(=NH)OH.

Ácido hidroxámico: -C(=NOH)OH.

Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): -C(=O)OR, en el que R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -C(=O)OPh.

Aciloxi (éster inverso): -OC(=O)R, en el que R es un sustituyente de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos

aciloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$  (acetoxi),  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$  y  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ .

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

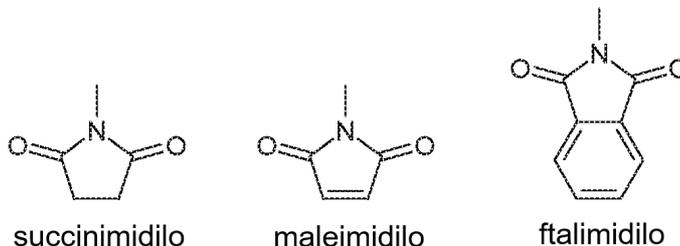
10 Amino:  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (también denominado un amino  $\text{C}_{1-7}$  o di-alquilamino  $\text{C}_{1-7}$ ), un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente H o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o en el caso de un grupo amino "cíclico",  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los grupos amino pueden ser primarios ( $-\text{NH}_2$ ), secundarios ( $-\text{NHR}^1$ ), o terciarios ( $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ ), y en forma catiónica, pueden ser cuaternarios ( $-\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ). Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{NHPH}$ . Los ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.

20 Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida):  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son sustituyentes de amino independientemente, como se definió para los grupos amino. Los ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ , y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , así como grupos amido en los cuales  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidincarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazincarbonilo.

25 Tioamido (tiocarbamilo):  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes de amino, como se definió para los grupos amino. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ .

30 Acilamido (acilamino):  $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  es un sustituyente amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , y  $\text{R}^2$  es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos acilamina incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ .  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden formar juntos una estructura cíclica, como en, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:

35

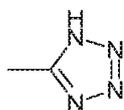


40 Aminocarboniloxi:  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes de amino, como se definió para los grupos amino. Los ejemplos de grupos aminocarboniloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$  y  $-\text{OC}(=\text{O})\text{Net}_2$ .

45 Ureido:  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$  en el que  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son independientemente sustituyentes de amino, como se definió para los grupos amino, y  $\text{R}^1$  es un sustituyente ureido, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos ureido incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHCONH}_2$ ,  $-\text{NHCONHMe}$ ,  $-\text{NHCONHtEt}$ ,  $-\text{NHCONMe}_2$ ,  $-\text{NHCONEt}_2$ ,  $-\text{NMeCONH}_2$ ,  $-\text{NMeCONHMe}$ ,  $-\text{NMeCONHtEt}$ ,  $-\text{NMeCONMe}_2$  y  $-\text{NMeCONEt}_2$ .

Guanidino:  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ .

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



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

Amidina (amidino):  $-C(=NR)NR_2$ , en el que cada R es un sustituyente amidina, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente H o un grupo alquilo de  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos de amidina incluyen, pero no se limitan a,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NMe_2$ , y  $-C(=NMe)NMe_2$ .

- 5 Nitro:  $-NO_2$ .
- Nitroso:  $-NO$ .
- Azido:  $-N_3$ .
- 10 Ciano (nitrilo, carbonitrilo):  $-CN$ .
- Isociano:  $-NC$ .
- 15 Cianato:  $-OCN$ .
- Isocianato:  $-NCO$ .
- Tiociano (tiocianato):  $-SCN$ .
- 20 Isotiociano (isotiocianato):  $-NCS$ .
- Sulfidrilo (tiol, mercapto):  $-SH$ .
- 25 Tioéter (sulfuro):  $-SR$ , en el que R es un sustituyente tioéter, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (también denominado un grupo alquiltio  $C_{1-7}$ ), un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos alquiltio  $C_{1-7}$  incluyen, pero no se limitan a,  $-SCH_3$  y  $-SCH_2CH_3$ .
- 30 Disulfuro:  $-SS-R$ , en el que R es un sustituyente disulfuro, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (también denominado en el presente documento un disulfuro de alquilo de  $C_{1-7}$ ). Los ejemplos de grupos disulfuro de alquilo  $C_{1-7}$  incluyen, pero no se limitan a,  $-SSCH_3$  y  $-SSCH_2CH_3$ .
- 35 Sulfina (sulfino, sulfóxido):  $-S(=O)R$ , en el que R es un sustituyente sulfina, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfina incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)CH_3$  y  $S(=O)CH_2CH_3$ .
- 40 Sulfona (sulfonilo):  $-S(=O)_2R$ , en el que R es un sustituyente sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  fluorado o perfluorado. Los ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)_2CH_3$  (metansulfonilo, mesilo),  $-S(=O)_2CF_3$  (triflilo),  $-S(=O)_2CH_2CH_3$  (esilo),  $-S(=O)_2C_4F_9$  (nonaflilo),  $-S(=O)_2CH_2CF_3$  (tresilo),  $-S(=O)_2CH_2CH_2NH_2$  (taurilo),  $-S(=O)_2Ph$  (fenilsulfonilo, besilo), 4-metilfenilsulfonilo (tosilo), 4-clorofenilsulfonilo (closilo), 4-bromofenilsulfonilo (brosilo), 4-nitrofenilo (nosilo), 2-naftalensulfonato (napsilo) y 5-dimetilamino-naftalen-1-il-sulfonato (dansilo).
- 45 Ácido sulfínico (sulfino):  $-S(=O)OH$ ,  $-SO_2H$ .
- Ácido sulfónico (sulfo):  $-S(=O)_2OH$ ,  $-SO_3H$ .
- 50 Sulfinato (éster de ácido sulfínico):  $-S(=O)OR$ ; en el que R es un sustituyente sulfinato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos de sulfinato incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)OCH_3$  (metoxisulfino; sulfinato de metilo) y  $-S(=O)OCH_2CH_3$  (etoxisulfino; sulfinato de etilo).
- 55 Sulfonato (éster de ácido sulfónico):  $-S(=O)_2OR$ , donde R es un sustituyente sulfonato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfonato incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)_2OCH_3$  (metoxisulfonilo; sulfonato de metilo) y  $S(=O)_2OCH_2CH_3$  (etoxisulfonilo; sulfonato de etilo).
- 60 Sulfiniloxi:  $-OS(=O)R$ , en el que R es un sustituyente sulfiniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfiniloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-OS(=O)CH_3$  y  $-OS(=O)CH_2CH_3$ .
- 65 Sulfoniloxi:  $-OS(=O)_2R$ , en el que R es un sustituyente sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-OS(=O)_2CH_3$  (mesilato) y  $-OS(=O)_2CH_2CH_3$  (esilato).

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

5 Sulfamilo (sulfamoilo; amida de ácido sulfínico; sulfanamida):  $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes amino, de acuerdo a lo definido para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfamilo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  y  $\text{S}(=\text{O})\text{NPh}$ .

10 Sulfonamido (sulfinamoilo; amida de ácido sulfónico; sulfonamida):  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes amino, como se definió para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfonamido incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NPh}$ .

15 Sulfamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , en el que  $\text{R}^1$  es un sustituyente amino, como se definió para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfamino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ .

20 Sulfonamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , en el que  $\text{R}^1$  es un sustituyente amino, como se definió para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$  y  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

25 Sulfinamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ , en el que  $\text{R}^1$  es un sustituyente amino, como se definió para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfinamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfinamino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ .

30 Fosfino (fosfina):  $-\text{PR}_2$ , en el que R es un sustituyente fosfino, por ejemplo, -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{PH}_2$ ,  $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$  y  $\text{P}(\text{Ph})_2$ .

Fosfo:  $-\text{P}(=\text{O})_2$ .

35 Fosfinilo (Óxido de fosfina):  $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$ , en el que R es un sustituyente fosfinilo, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfinilo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$  y  $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$ .

40 Ácido fosfónico (fosfono):  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

45 Fosfonato (éster de fosfono):  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ , donde R es un sustituyente fosfonato, por ejemplo, -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfonato incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$  y  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ .

Ácido fosfórico (fosfonooxi):  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

50 Fosfato (éster de fosfonooxi):  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$ , donde R es un sustituyente fosfato, por ejemplo, -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfato incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$  y  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ .

Ácido fosforoso:  $-\text{OP}(\text{OH})_2$ .

55 Fosfito:  $-\text{OP}(\text{OR})_2$ , donde R es un sustituyente fosfito, por ejemplo, -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfito incluyen, pero no se limitan a  $-\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O-t-Bu})_2$  y  $-\text{OP}(\text{OPh})_2$ .

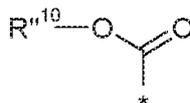
60 Fosforamidito:  $-\text{OP}(\text{O})-\text{NR}^2$ , donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son sustituyentes fosforamidito, por ejemplo, -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosforamidito incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$  y  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ .

65 Fosforamidato:  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2$ , donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son sustituyentes fosforamidato, por ejemplo, -H, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente -H, un

grupo alquilo C<sub>1-7</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>. Los ejemplos de grupos fosoramidato incluyen, pero no se limitan a, -OP(=O)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-N(i-Pr)<sub>2</sub> y -OP(=O)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN)-N(i-Pr)<sub>2</sub>.

#### Grupos protectores de nitrógeno

- 5 Los grupos protectores de nitrógeno se conocen en la técnica. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son grupos protectores de carbamato que tienen la fórmula general:



- 10 Un gran número de posibles grupos del carbamato protectores de nitrógeno se listan en las páginas 706 a 771 de Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> Edición, Wiley-Interscience, 2007, la cual se incorpora en el presente documento como referencia.

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

#### Grupos protectores de Hidroxilo

- 20 Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica. Un gran número de grupos adecuados se describen en las páginas 16 a 366 de Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> Edición, Wiley-Interscience, 2007, la cual se incorpora en el presente documento como referencia.

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

Los grupos protectores particularmente preferidos incluyen THP.

#### Enfermedades proliferativas

- 30 Un experto en la materia será fácilmente capaz de determinar si o no un compuesto candidato trata una afección proliferativa para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, los ensayos que pueden su uso convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular se describen en los ejemplos a continuación.

- 35 El término "enfermedad proliferativa" pertenece a una proliferación celular indeseable o descontrolada de células excesivas o anormales, lo cual es indeseable, como, crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea *in vitro* o *in vivo*.

- 40 Los ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular benigna, premaligna, y maligna, incluyendo pero sin limitarse a neoplasmas y tumores (por ejemplo, histocitoma, glioma, astrocioma, osteoma), cánceres (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células microcíticas, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino, cáncer de colon, hepatoma, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de la glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma penil, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer cerebral, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo de tejidos conectivos), y aterosclerosis. Los cánceres de interés particular incluyen, pero no se limitan a leucemias y cánceres de ovario.

- 50 Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluyendo pero sin limitarse a, pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovario, próstata, hígado (hepática), riñón (renal), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

- 55 Los cánceres de interés particular incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama (tanto positivo a ER como negativo a ER), cáncer de páncreas, cáncer de pulmón y leucemia.

#### Métodos de Tratamiento

- 60 Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto de la invención en un método de terapia.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad suficiente para mostrar un beneficio a un paciente. Ese beneficio puede ser al menos el alivio de al menos un síntoma. La cantidad real administrada, y la tasa y curso

temporal de administración, dependerán de la naturaleza y severidad de lo que está siendo tratado. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, decisiones sobre la dosis, está dentro de la responsabilidad de los practicantes generales y otros médicos.

- 5 Un compuesto puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea simultánea o secuencialmente dependiendo de la afección a ser tratada. Los ejemplos de tratamiento y terapias incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia (la administración de ingredientes activos, incluyendo, por ejemplo, principios activos); cirugía; y terapia de radiación.
- 10 Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: eriotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS No. 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino(II), CAS No. 15663-27-1), carboplatino (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trien-9-carboxamida, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifen ((Z)-2-[-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, y rapamicina.

- Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR<sup>MR</sup>, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecano (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA<sup>MR</sup>, Johnson & Johnson), ABRAXANE<sup>MR</sup> (libre de Cremóforo), formulaciones de paclitaxel de nanopartículas modificadas con albúminas (American Pharmaceutical Partners, Schauberg, II), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbucil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo como el busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo la alitretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilen-tiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; 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); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas como el clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas como la carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma1, caliqueamicina omega1 (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186*); dinemicina, dinemicina A; bifosfonatos, como el clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antineoplásicos de enedina de cromoproteínas relacionadas), aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, nemorubicina, marcelomicina, mitomicinas como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocinas, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como el metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico como la denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como la fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina como la ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, alcanfor, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos como la calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales como la aminoglutetimida, mitotana, trilostano; reabastecedor de ácido fólico como el ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulinico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquna; elfornitina; acetato de eliptinico; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiquina; lentinano; lonidainina; maitansinoides como la maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2'2'' triclotrietilamina; triclofecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como el cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP- 16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINA®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como el ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los

anteriores.

También se incluyen en la definición de “agente quimioterapéutico”.: (i) agentes antio hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal o tumores como antiestrógenos y moduladores del receptor de estrógeno selectivo (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifen (incluyendo el NOLVADEX®; citrato de tamoxifen), raloxifeno, droioxifeno, 4-hidroxitamoxifen, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, la cual regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos como la flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolan del nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa como inhibidores de MEK (WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes de las vías de señalización implicadas en la proliferación aberrante de células, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, como oblimersen (GENA SENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas como vacunas de terapia genética, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de topoisomerasa como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos como el bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen en la definición de “agente quimioterapéutico” a anticuerpos terapéuticos como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG<sup>MR</sup>, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el conjugado de anticuerpo y principio activo, gemtuzumab ozogamicin (IV1YLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los conjugados de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, feivizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tueotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, y para su uso de acuerdo con la presente invención, pueden comprender, además del ingrediente activo, es decir un compuesto de fórmula I, un excipiente, soporte, tampón, estabilizador u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Esos materiales no deberán ser tóxicos y no deberán interferir con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del soporte u otro material dependerá de la ruta de administración, la cual puede ser oral, o por inyección, por ejemplo cutánea, subcutánea o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de tableta, cápsula, polvo o líquido. Una tableta puede comprender un soporte sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un soporte líquido como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Puede ser incluida solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución sacárida o glicoles como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un soporte sólido como una gelatina.

Para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o inyección en el sitio de afección, el ingrediente activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable la cual está libre de pirógeno y tiene pH, isotonicidad y estabilidad aceptables. Aquellos con destreza relevante en la técnica serán muy capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos como Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Ringer Lactada. Pueden ser incluidos conservadores, estabilizadores, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, cuando se requiera.

### **Dosificación**

Será apreciado por un experto en la materia que las dosis apropiadas del compuesto pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosis óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico contra cualquier riesgo o efectos laterales dañinos. El nivel de dosis seleccionado dependerá de varios factores incluyendo pero sin limitarse a, la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la hora de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros principios activos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la severidad de la afección, y la especie, sexo, edad, peso, afección, salud general, e historia médica anterior del paciente. La cantidad de compuesto y la ruta de administración finalmente serán a discreción del médico, veterinario, o clínico, aunque generalmente la dosis será

seleccionada para alcanzar concentraciones locales en el sitio de acción, que alcancen el efecto deseado sin causar peligro sustancial o efectos laterales dañinos.

5 La administración puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, dosis divididas a intervalos apropiados) a través del transcurso del tratamiento. Los métodos de determinación de los medios y dosis de administración más efectivos son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula o células diana que estén siendo tratadas, y el sujeto que esté siendo tratado. Las administraciones simples o múltiples pueden ser llevadas a cabo con el nivel de dosis y el patrón que sea seleccionado por el médico, veterinario o clínico tratante.

10 En general una dosis adecuada del compuesto activo se encuentra en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (de manera más típica de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Donde el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similar, la cantidad administrada es calculada sobre la base del compuesto original y de modo que el peso real a ser usado se incremente proporcionalmente.

15 En una realización, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosis: aproximadamente 100 mg, 3 veces al día.

20 En una realización, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosis: aproximadamente 150 mg, 2 veces al día.

25 En una realización, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosis: aproximadamente 200 mg, 2 veces al día.

30 Para la prevención o tratamiento de una enfermedad, la dosis apropiada del compuesto de la invención dependerá del tipo de enfermedad a ser tratada, como se definió anteriormente, la severidad y curso de la enfermedad, si la molécula es administrada para propósitos preventivos o terapéuticos, terapia previa, la historia clínica del paciente y la respuesta al anticuerpo, y la discreción del médico que preste la atención. La molécula es administrada de manera adecuada al paciente de una vez o durante una serie de tratamientos. Dependiendo del tipo y severidad de la enfermedad, de aproximadamente 1 µg/kg a 15 mg/kg (por ejemplo 0,1-20 mg/kg) de la molécula es una dosis candidata inicial para la administración al paciente, ya sea, por ejemplo, en una o más administraciones separadas, o por infusión continua. Una dosis diaria típica puede fluctuar de aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Una dosis a modo de ejemplo de compuesto a ser administrada a un paciente se encuentra en el intervalo de 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso del paciente. Para administraciones repetidas durante varios días o más dependiendo de la afección, el tratamiento es sostenido hasta que ocurra la supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Un régimen de dosificación a modo de ejemplo comprende un curso de administración de una dosis con una carga inicial de aproximadamente 4 mg/kg, seguida por dosis adicionales cada semana, dos semanas, o tres semanas de un compuesto. Otros regímenes de dosificación pueden ser útiles. El progreso de esta terapia es verificado fácilmente por técnicas y ensayos convencionales.

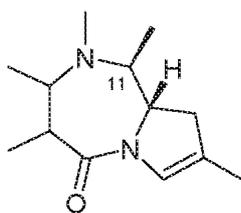
#### Otras Formas Incluyen

45 A menos que se especifique otra cosa, incluidas en las anteriores se encuentran formas iónicas, de sal, solvato y protegidas bien conocidas de esos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico (-COOH), también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales. Igualmente, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de clorhidrato, así como formas protegidas convencionales de un grupo amino. Igualmente, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales.

#### Isómeros, Sales y Solvatos

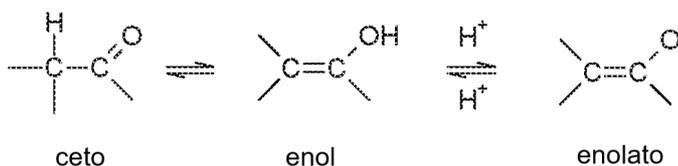
55 Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas particulares, incluyendo pero sin limitarse a, las formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t, y r; formas endo y exo; formas R, S, y formas meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol, y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β; formas axial y ecuatorial; formas de bote, silla, trenzada, envolvente, y semisilla; y combinaciones de las mismas, en el presente documento posteriormente referidas colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").

60 Preferentemente los compuestos de la presente invención tienen la siguiente estereoquímica en la posición C11:



Nótese que, excepto como se discute más adelante para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en el presente documento, se encuentran los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros los cuales difieren en la conexión entre los átomos más que simplemente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi,  $-\text{OCH}_3$ , no debe constituirse en una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . De manera similar, una referencia a orto-clorofenilo no debe constituirse en una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede bien incluir formas estructuralmente isoméricas que caigan dentro de esa clase (por ejemplo alquilo de  $\text{C}_{1-7}$  incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec-, y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta-, y para-metoxifenilo).

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



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

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas aquellas formas isoméricas, incluyendo (total o parcialmente) mezclas racémicas y otras del mismo. Los métodos para la preparación (por ejemplo síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de esas formas isoméricas son conocidas en la técnica o son fácilmente obtenidas adaptando los métodos enseñados en el presente documento, o métodos conocidos, en una forma conocida.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas iónicas, solvato y protegida del mismo, por ejemplo, como se discute más adelante.

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

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que pueda ser aniónico (por ejemplo  $-\text{COOH}$  puede ser  $-\text{COO}^-$ ), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metal alcalino como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes alcalinotérreos como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes como  $\text{Al}^{3+}$ . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir  $\text{NH}_4^+$ ) e iones amonio sustituidos (por ejemplo  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitloexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

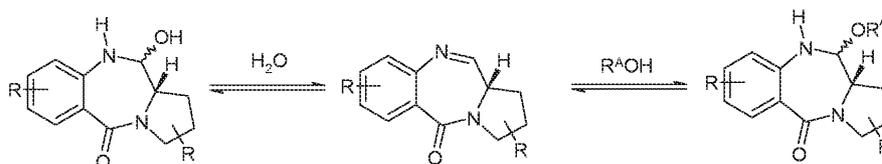
Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que pueda ser catiónico (por ejemplo  $-\text{NH}_2$  puede ser  $-\text{NH}_3^+$ ), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Los ejemplo de aniones inorgánicos adecuados, incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, iohídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplo de aniones orgánicos adecuados, incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etandisulfónico, etansulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaléico,

hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurico, maleico, málico, metansulfónico, múxico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluensulfónico, y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos o poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

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

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos donde un solvente nucleofílico ( $H_2O$ ,  $R^A OH$ ,  $R^A NH_2$ ,  $R^A SH$ ) se agrega a través del enlace imina de la entidad o porción de PBD, lo cual es ilustrado más adelante donde el solvente es agua o un alcohol ( $R^A OH$ , donde  $R^A$  es un sustituyente de éter como se describió anteriormente):

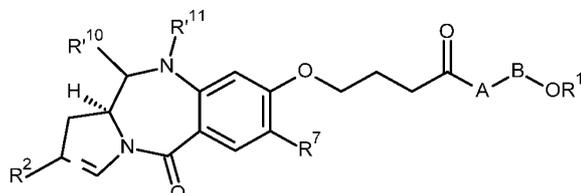


Esas formas pueden ser denominarse las formas de carbinolamina y éter de carbinolamina de la PBD. El balance de estos equilibrios depende de las condiciones en las cuales los compuestos se encuentren, así como la naturaleza de la entidad en sí.

Esos compuestos pueden aislarse en forma sólida, por ejemplo, por liofilización.

#### Rutas sintéticas generales

Los compuestos de fórmula I donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman juntos un doble enlace pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula 2:



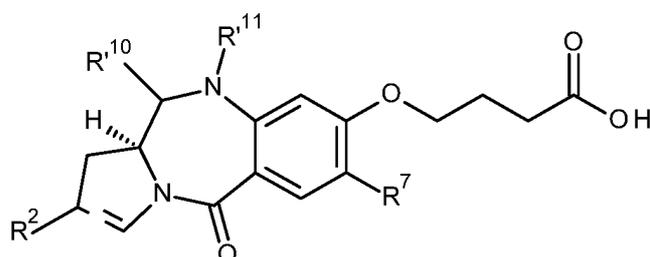
Fórmula 2

$R^{10}$  es un grupo protector de nitrógeno y  $R^{11}$  es  $O-R^2$ , en el que  $R^2$  es H o un grupo protector de hidroxilo. Tales técnicas se conocen bien en el arte y se describen, por ejemplo, en Wuts, P.G.M. y Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Edición, Wiley-Interscience, 2007, si ambos grupos protectores de nitrógeno e hidroxilo están presentes, esos se seleccionan preferentemente de modo que sean retirables por las mismas condiciones.

Si esta desprotección se lleva a cabo en un disolvente de fórmula  $HQR^Q$ , entonces  $R^{10}$  y  $R^{11}$  serán H y  $QR^Q$  respectivamente. Alternativamente, esos grupos pueden introducirse añadiendo el compuesto a un disolvente diferente a aquel en el cual se llevó a cabo la desprotección.

La conversión de compuestos de fórmula I como se analiza anteriormente a aquellos que tengan  $R^{11}$  como  $SO_xM$  puede lograrse mediante la adición de la sal de bisulfito o sal de bisulfonato apropiada, seguido de una etapa de purificación. Los métodos adicionales se describen en el documento GB 2 053 894, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Los compuestos de fórmula 2 pueden producirse por el acoplamiento de los compuestos de Fórmula 3 y Fórmula 4:

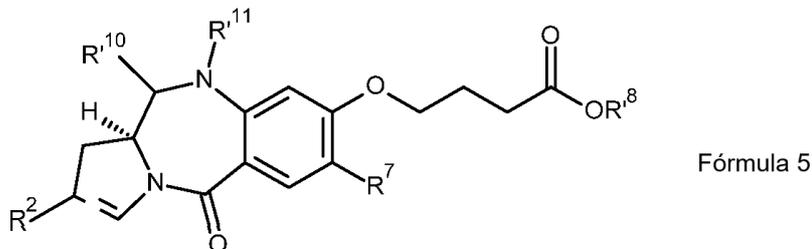


Fórmula 3



5 en las condiciones de formación de enlace amida convencionales, por ejemplo en presencia de HOBT o DMAP y EDCI.

Los compuestos de fórmula 3 pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula 5:



10 donde  $R^8$  es un grupo alquilo de  $C_{1-4}$ , por ejemplo metilo. Esta desprotección del grupo carboxilo puede llevarse a cabo usando medios convencionales, por ejemplo tratamiento con una base.

15 Los compuestos de fórmula 5 pueden sintetizarse en general siguiendo los métodos descritos en el documento WO 00/12506 y en el documento WO 2007/039752. En particular, la cadena lateral del ácido butanoico puede introducirse en cualquier etapa en la síntesis, habitualmente con grupos protectores apropiados en el sitio. Por ejemplo, la cadena lateral puede formarse acoplando una forma protegida o precursora a un grupo hidroxí sobre el anillo de benceno usando por ejemplo el acoplamiento de Mitsunobo.

20 Los compuestos de fórmula 4 pueden sintetizarse usando los métodos descritos en el documento WO 2005/085177. También se hace referencia a la descripción del documento WO 2007/039752.

#### Unión de ADN

25 La capacidad de los compuestos para unirse al ADN, y en particular oligonucleótidos, puede medirse usando un ensayo de HPLC en fase inversa de par iónico, como se describe en Rahman, K. M., et al., Journal of the American Chemical Society 2009, 131, 13756 y Narayanaswamy, M., et al., Analytical Biochemistry 2008, 374, 173. La afinidad de unión de ADN también puede evaluarse usando el ensayo de desnaturalización térmica de ADN de timo de carnero, como se describe en Wells, G., et al., Journal of Medicinal Chemistry 2006, 49, 5442; Jenkins, T.C., et al., Journal of Medicinal Chemistry 1994, 37, 4529; y Gregson, S. J., et al., Journal of Medicinal Chemistry 2001, 44, 737.

#### Preferencias adicionales

35 C2

Puede preferirse en cualquiera de las realizaciones que el carbono C2 sea un centro  $sp^2$ , de modo que cuando  $R^2$  se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:

40 -H, -OH, -CN, -R, -OR, halo, -O-SO<sub>2</sub>-R, -CO<sub>2</sub>R y -COR

hay un doble enlace entre C2 y C3.

Cuando  $R^2$  se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:

45 =O, =CH<sub>2</sub>, =CHR, =CHRR'

no puede haber un doble enlace entre C2 y C3.

50 En realizaciones adicionales, no existe doble enlace entre C2 y C3, y  $R^2$  es H.

$R^2$

$R^2$  se selecciona de -H, -OH, =O, =CH<sub>2</sub>, -CN, -R, OR, halo, dihalo, =CHR, =CHRR', -O-SO<sub>2</sub>-R, CO<sub>2</sub>R y COR.

55 En algunas realizaciones,  $R^2$  puede seleccionarse de -H, -OH, =O, =CH<sub>2</sub>, -CN, -R, -OR, =CHR, =CRR', -O-SO<sub>2</sub>-R, -CO<sub>2</sub>R y -COR.

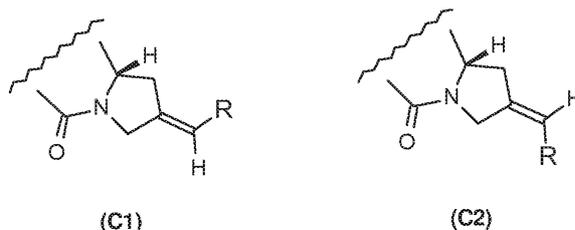
En algunas realizaciones,  $R^2$  puede seleccionarse de  $-H$ ,  $=CH_2$ ,  $-R$ ,  $=CHR$ , y  $=CRR'$ .

En una realización,  $R^2$  es  $H$ .

5 En una realización,  $R^2$  es  $=O$ .

En una realización,  $R^2$  es  $=CH_2$ .

10 En una realización,  $R^2$  es  $=CHR$ . Dentro del compuesto PBD, el grupo  $=CHR$  puede tener cualquier configuración mostrada a continuación:



En una realización, la configuración es la configuración (C1).

15 En una realización,  $R^2$  es  $=CRR'$ .  
En una realización,  $R^2$  es  $=CF_2$ .

En una realización,  $R^2$  es  $R$ .

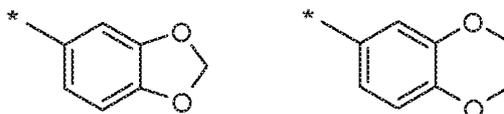
20 En una realización,  $R^2$  es arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido.

25 Cuando  $R^2$  es arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido, este puede ser preferentemente arilo  $C_{5-7}$  o arilo  $C_{8-10}$  opcionalmente sustituido.  $R^2$  puede preferentemente además ser fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido. De esos grupos, el fenilo opcionalmente sustituido es el más preferido.

30 Cuando  $R^2$  es arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido, este puede contener preferentemente de uno a tres grupos sustituyentes, siendo 1 y 2 lo más preferido, y siendo los grupos con un solo sustituyente los más preferidos. Los sustituyentes pueden encontrarse en cualquier posición.

35 Donde  $R^2$  es un grupo arilo  $C_{5-7}$ , un solo sustituyente se encuentra preferentemente sobre un átomo del anillo que no esté adyacente al enlace con el resto del compuesto, es decir, preferentemente  $\beta$  o al enlace con respecto al resto del compuesto. Por lo tanto, donde el grupo arilo  $C_{5-7}$ , es fenilo, el sustituyente se encuentra preferentemente en las posiciones meta o para, y de manera más preferible se encuentra en la posición para.

En una realización,  $R^2$  se selecciona de:



40 donde el asterisco indica el punto de unión.

45 Donde  $R^2$  es grupo arilo  $C_{8-10}$ , por ejemplo quinolinilo o isoquinolinilo, puede llevar cualquier número de sustituyentes en cualquier posición de los anillos de quinolinilo o isoquinolinilo. En algunas realizaciones, lleva uno, dos o tres sustituyentes, y pueden encontrarse sobre cualquiera de los anillos proximal o distal o ambos (si existe más de un sustituyente).

50 Cuando  $R^2$  es arilo  $C_{5-20}$ , opcionalmente sustituido, los sustituyentes pueden seleccionarse de: halo, hidroxietilo, éter, formilo, acilo, carboxi, éster, aciloxi, amino, amido, acilamido, aminocarbonilo, ureido, nitro, ciano y tioéter.

55 Cuando  $R^2$  es arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido, los sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en  $R$ ,  $OR$ ,  $SR$ ,  $NRR'$ ,  $NO_2$ , halo,  $CO_2R$ ,  $COR$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR$  y  $CONRR'$ .

Si un sustituyente sobre  $R^2$  es halo, este es preferentemente  $F$  o  $Cl$ , más preferentemente  $Cl$ .

Si un sustituyente sobre  $R^2$  es éter, puede ser en algunas realizaciones un grupo alcoxi, por ejemplo, un grupo alcoxi

C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) o puede en algunas realizaciones ser un grupo ariloxi C<sub>5-7</sub>, (por ejemplo fenoxi, piridiloxi, furaniloxi).

5 Si un sustituyente sobre R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, puede ser preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo).

10 Si un sustituyente sobre R<sup>2</sup> es un heterociclo C<sub>3-7</sub>, puede ser en algunas realizaciones un grupo heterocíclico que contenga nitrógeno C<sub>6</sub>, por ejemplo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo. Esos grupos pueden unirse al resto de porción de PBD a través el átomo de nitrógeno. Esos grupos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, por grupos alquilo C<sub>1-4</sub>.

Si un sustituyente sobre R<sup>2</sup> es bis-oxi-alquilenos C<sub>1-3</sub>, este es preferentemente bis-oxi-metileno o bis-oxi-etileno.

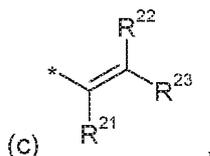
15 Los sustituyentes particularmente preferidos para R<sup>2</sup> incluyen metoxi, etoxi, fluoro, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazinilo, morfolino y metil-tienilo.

20 Los grupos de R<sup>2</sup> sustituidos particularmente preferidos, incluyen, pero no se limitan a 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-bisoximetilen-fenilo, 4-metiltienilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxi-fenilo, quinolin-3-ilo y quinolin-6-ilo, isoquinolin-3-ilo e isoquinolin-6-ilo, 2-tienilo, 2-furanilo, metoxinaftilo y naftilo.

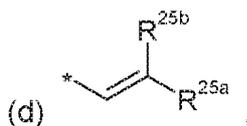
En una realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido.

25 Cuando R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, este puede seleccionarse de:

- (a) alquilo alifático saturado C<sub>1-5</sub>,
- (b) cicloalquilo saturado C<sub>1-6</sub>;



30 donde cada uno de R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo saturado C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquinilo C<sub>2-3</sub> y ciclopropilo, donde el número total de átomos de carbono en el grupo R<sup>12</sup> no es mayor de 5;



35 en el que cada uno de R<sup>25a</sup> y R<sup>25b</sup> es H y el otro se selecciona de: fenilo, fenilo que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo, metilo, metoxi, piridilo; y tiofenilo; y

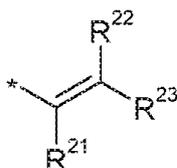


40 donde R<sup>24</sup> se selecciona de: H; alquilo saturado de C<sub>1-3</sub>; alqueno saturado de C<sub>2-3</sub>; alqueno de C<sub>2-3</sub>; ciclopropilo; fenilo, fenilo el cual está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo, metilo, metoxi, piridilo; y tiofenilo.

45 Cuando R<sup>2</sup> es alquilo alifático saturado C<sub>1-5</sub>, este puede ser metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo. En algunas realizaciones, puede ser metilo, etilo o propilo (n-pentilo o isopropilo). En algunas de esas realizaciones, puede ser metilo. En otras realizaciones, puede ser butilo o pentilo, el cual puede ser lineal o ramificado.

50 Cuando R<sup>2</sup> es cicloalquilo saturado C<sub>3-6</sub>, puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, puede ser ciclopropilo.

Cuando R<sup>2</sup> es



5 cada uno de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo saturado de  $C_{1-3}$ , alqueno de  $C_{2-3}$ , alquino y ciclopropilo de  $C_{2-3}$ , donde el número total de átomos de carbono en el grupo  $R^2$  no es mayor de 5. En algunas realizaciones, el total de átomos de carbono en el grupo  $R^2$  no es mayor de 4 o no mayor de 3.

En algunas realizaciones, uno de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  es H, seleccionándose los otros dos grupos de H, alquilo saturado  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , alquino  $C_{2-3}$  y ciclopropilo  $C_{2-3}$ .

10 En otras realizaciones, dos de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son H, seleccionándose el otro grupo de H, alquilo saturado  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , alquino y ciclopropilo  $C_{2-3}$ .

En algunas realizaciones, los grupos que no son H se seleccionan de metilo y etilo. En algunas de esas realizaciones, los grupos que no son H son metilo.

15 En algunas realizaciones,  $R^{21}$  es H.

En algunas realizaciones,  $R^{22}$  es H.

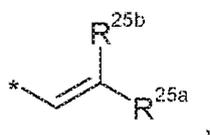
20 En algunas realizaciones,  $R^{23}$  es H.

En algunas realizaciones,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  son H.

25 En algunas realizaciones,  $R^{21}$  y  $R^{23}$  son H

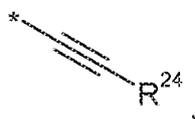
En algunas realizaciones,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son H.

Cuando  $R^2$  es



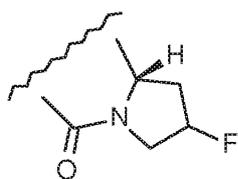
30 uno de  $R^{25a}$  y  $R^{25b}$  es H y el otro se selecciona de: fenilo, fenilo el cual es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo metilo, metoxi, piridilo; y tiofenilo. En algunas realizaciones, el grupo que no es H es fenilo opcionalmente sustituido. Si el fenilo opcionalmente sustituido es halo, este es preferentemente fluoro. En algunas realizaciones, el grupo fenilo no está sustituido.

Donde  $R^2$  es

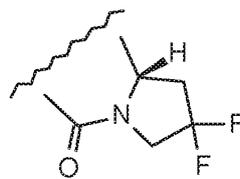


40 se selecciona de: H; alquilo saturado  $C_{1-3}$ ; alqueno saturado  $C_{2-3}$ ; alqueno  $C_{2-3}$ ; ciclopropilo; fenilo, fenilo el cual está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo, metilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo. Si el sustituyente opcional de fenilo es halo, este es preferentemente fluoro. En algunas realizaciones, el grupo fenilo no está sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{24}$  se selecciona de H, metilo, etilo, etenilo y etinilo. En algunas de esas realizaciones,  $R^{24}$  se selecciona de H y metilo.

45 En una realización,  $R^2$  es halo o dihalo. En una realización,  $R^2$  es  $F$  o  $F_2$ , sustituyentes los cuales se ilustran a continuación como (C3) y (C4) respectivamente:



(C3)



(C4)

5  $R^2$  puede seleccionarse preferentemente de  $=CH_2$ ,  $=CH-R$ , donde R es más preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, y  $-R$ , donde R es más preferentemente un grupo arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido. Los grupos particularmente preferidos para  $R^2$  incluyen  $=CH_2$ ,  $=CH-Me$ , y un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

$R^7$

10  $R^7$  se selecciona de H, R, OH, OR, SH, SR,  $NH_2$ , NHR,  $NRR'$ , nitro,  $Me_3Sn$  y halo;

$R^7$  puede seleccionarse preferentemente de H, OR, SH, SR,  $NH_2$ , NHR,  $NRR'$  y halo.

$R^7$  puede seleccionarse más preferentemente de H y OR.

15 En algunas realizaciones,  $R^7$  es OR, y de manera más particular  $OR^{7A}$ , donde  $R^{7A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-7}$  opcionalmente sustituido.

$R^{7A}$  puede seleccionarse de alquilo  $C_{1-7}$  saturado opcionalmente sustituido y alqueno  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido.

20  $R^{7A}$  puede seleccionarse preferentemente de Me,  $CH_2Ph$  y alilo.

$R_{10}/R^{11}$

25  $R^{10}$  y  $R^{11}$  juntos forman un doble enlace, o se seleccionan de H y  $QR^Q$  respectivamente, donde Q se selecciona de O, S y NH y  $R^Q$  es H o alquilo  $C_{1-7}$  o H y  $SO_xM$ , donde x es 2 o 3, y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable;

En algunas realizaciones,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman un doble enlace juntos.

30 En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es H y  $R^{11}$  es  $OR^Q$ . En esas realizaciones,  $R^Q$  puede seleccionarse preferentemente de H o Me.

En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es H y  $R^{11}$  es  $SO_xM$ . x puede ser preferentemente 3, y M puede ser preferentemente  $Na^+$ .

35  $R^1$

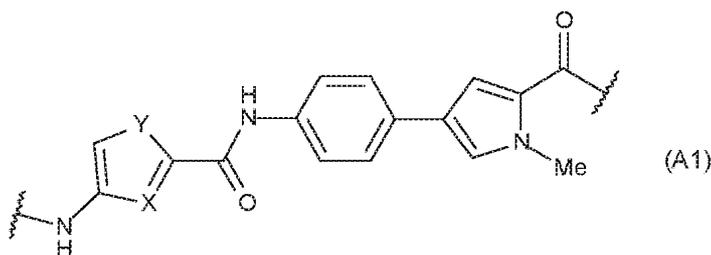
$R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ .

40  $R^1$  puede ser preferentemente alquilo  $C_{1-2}$ , y más preferentemente metilo.

A

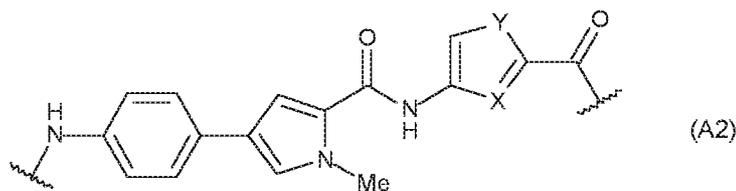
A es cualquiera de:

45



(A1)

o



donde X e Y se seleccionan de: CH y NMe; COH y NMe; CH y S; N y NMe; N y S.

- 5 En algunas realizaciones, A es A1.  
En algunas realizaciones, A es A2.

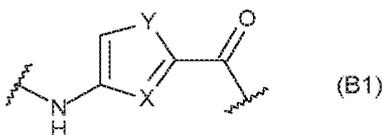
En cualquiera de esas realizaciones, X e Y pueden seleccionarse preferentemente de CH y NMe; CH y S; N y NMe; y N y S. X e Y pueden seleccionarse más preferentemente de CH y NMe; y N y NMe.

- 10 En algunas realizaciones X e Y son CH y NMe.

En algunas realizaciones X e Y son N y NMe.

- 15 **B**

B es un enlace sencillo o:



- 20 donde X e Y son como se definieron anteriormente, pero independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, B es un enlace simple.  
En algunas realizaciones, B es B1.

- 25 En cualquiera de esas realizaciones, X e Y pueden seleccionarse preferentemente de CH y NMe; CH y S; N y NMe; y N y S. X e Y pueden seleccionarse más preferentemente de CH y NMe; y N y NMe.

- 30 En algunas realizaciones X e Y son CH y NMe,  
En algunas realizaciones X e Y son N y NMe.

## Figuras

- 35 Las Figuras 1A y 1B muestran los resultados de un ensayo para determinar la dosis máxima tolerada de los dos compuestos de la invención;  
La Figura 2 muestra el resultado de un ensayo para determinar la actividad *in vivo* de un compuesto de la invención; y  
La Figura 3 muestra el resultado de otro ensayo para determinar la actividad *in vivo* del mismo compuesto como en la Figura 2.

## Ejemplos

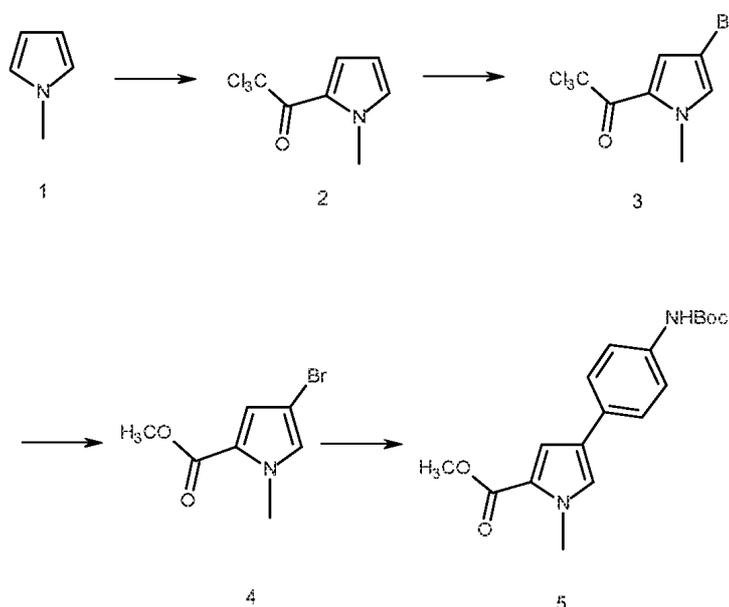
### Métodos generales

- 45 La rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro ADP 220 (Beillingham Stanley Ltd) y las concentraciones (c) se dan en g/100 ml. Las temperaturas de fusión se midieron usando un aparato de punto de fusión digital (Electrothermal). Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT IR. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se adquirieron a 300 K usando un espectrómetro de RMN Bruker Advance a 400 y 100 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos se informan con respecto a TMS (δ = 0,0 ppm), y las señales se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), dt (doble tripleto), dd (doble dobleto), ddd (doble dobleto de dobles) o m (multiplete), con las constantes de acoplamiento dadas en Hertzios (Hz). Se usó un sistema de numeración pro-PBD para las asignaciones de carbono y protón para intermedios sintéticos (es decir, basándose en el sistema anular de PBD tricíclico final). Los datos de espectrometría de masas se recogieron usando un instrumento Waters Micromass ZQ acoplado a un HPLC Waters 2695 con un Waters 2996 PDA. Los parámetros del  
55 Waters Micromass ZQ usados fueron: Capilaridad (kV), 3,38; Cono (V), 35; Extractor (V), 3,0; Temperatura de la

fuente (°C), 100; Temperatura de Desolvatación (°C), 200; Velocidad de Flujo del Cono (l/h), 50; Velocidad del flujo de Desolvatación (l/h), 250. Los datos de espectrometría de masas de alta resolución se registraron en un Waters Micromass QTOF Global en el modo W positivo usando tiras de vidrio de borosilicato recubiertas con metal para introducir las muestras en el instrumento. La Cromatografía de Capa Fina (TLC) se realizó sobre placas de aluminio con gel de sílice (Merck 60, F<sub>254</sub>), y la cromatografía instantánea utilizó gel de sílice (Merck 60, malla 230-400 ASTM). Las reacciones paralelas se llevaron a cabo usando un Sintetizador Radleys<sup>MR</sup> Green House y las purificaciones en paralelo se llevaron a cabo usando un 1ST Vacmaster<sup>MR</sup>. Para las reacciones llevadas a cabo en paralelo, los disolventes se evaporaron usando un Genevac VC 2000D (Genevac Technologies, RU). Los compuestos purificados se secaron por congelación usando un secador por congelación o liofilizador Heto-Lyolab 3000. Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo usando un generador de hidrógeno UHP-60H conectado a un aparato de hidrogenación de Parr. Los bloques de construcción sintéticos se obtuvieron de Maybridge Chemicals (RU), Bachem Chemicals (EE.UU.) y Sigma-Aldrich (RU). Los reactivos y disolventes se obtuvieron de Sigma-Aldrich (RU).

## 15 Síntesis de Intermedios Clave

(a) 4-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (**5**)



20

(i) 2-(tricloroacetil)-1-metil pirrol (**2**)

Una solución de N-metil pirrol (**1**) (113,06 g, 1,39 mol, 1,0 eq.) en éter seco (350 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 1 hora y 10 minutos a una solución agitada de cloruro de tricloroacetilo (254 g, 1,39 mol, 1,0 eq.) en éter seco (350 ml) en un matraz de 3 cuellos, de 2 l. El HCl gaseoso producido en la reacción se retiró lavando con nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1,5 horas y el progreso de la reacción fue verificado regularmente por TLC y CLEM. Después de 1,5 horas la reacción se inactivó usando solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo cristalino se lavó con n-hexano y finalmente se secó al vacío. Rendimiento - 281,18 g, 79,5 %, RMN comparado con la bibliografía

25

30

IR, (FTIR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 3121, 3008, 2954, 1789, 1674, 1521, 1406, 1206, 1100, 980, 881, 757; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,42 (1H, dd, J = 4,4, 1,6 Hz), 6,97 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 4,4, 2,4 Hz) 3,97 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  133,6, 124,0, 122,4, 108,9, 38,5.

35

(ii) 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloroetanol (**3**)

Se añadió NBS (N-Bromosuccinimida, 2,36 g, 13,24 mmol, 1,0 equiv.) a una solución agitada de 2-(tricloroacetil)-1-metilpirrol (**2**) (3 g, 13,24 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (35 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción fue mantenida a -10 °C durante 2 horas y entonces se dejó alcanzar la temperatura ambiente (ca. 4 horas). El exceso de THF se evaporó al vacío y el sólido se redisolvió en una mezcla de EtOAc/n-hexano (1:9). La mezcla resultante fue filtrada a través de un tapón de sílice, y el filtrado se evaporó al vacío. El sólido resultante se recristalizó de n-hexano para dar **3** (3,55 g, 88 %). IR (FTIR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3148, 2956, 1669 (C=O), 1458, 1215, 1189, 1062, 923, 842, 823, 748, 678; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,6 Hz) 3,95 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  172,4, 132,8, 124,6, 132,2, 96,1, 38,7; EIEM m/z (+EI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrCl<sub>3</sub>NO (M)<sup>+</sup> 305,38, análisis de

45

CLEM encontrado, 306,86 (M+H)<sup>+</sup>

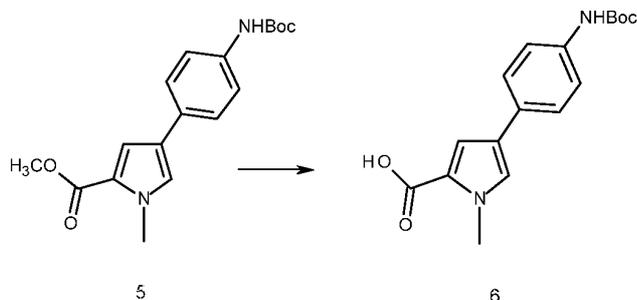
(iii) 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (4)

5 A una solución agitada de 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (3)(3,28 g, 10,74 mmol, 1 eq.) en MeOH seco (30 ml), se añadió una solución de metóxido de sodio (0,5 ml) por medio de una jeringa. La solución de metóxido de sodio fue preparada a partir 60 % de NaH en aceite mineral (43 mg, 1,07 mmol, 0,1 eq.), el cual había sido previamente lavado con n-hexano. La solución se calentó a reflujo durante un periodo de 30 minutos, el análisis por TLC mosstró un consumo completo del material inicial. Se añadieron unas cuantas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado  
10 a la solución para neutralizar la base (pH 2). El exceso de MeOH se evaporó al vacío y el aceite resultante se redisolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml), y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto como un sólido blanco pálido. (2,28 g, 97 %). IR(FTIR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3138, 2948, 1692, 1472, 1334, 1245, 1115, 1082, 921, 823, 753; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,89 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  160,8, 128,7, 122,9, 119,2, 95,1, 51,2, 36,9; EIEM m/z (+EI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 218,05 encontrado 219,26 (M+H)<sup>+</sup>

(iv) 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (5)

20 Una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfin)paladio, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,477g, 0,413, 0,06 eq.) se añadió a una solución de 4 (1,5 g, 6,88 mmol, 1 eq.) y ácido (4-((terc-butoxicarbonil) amino)fenil)borónico (1,57 g, 6,88 mmol, 1,20 eq.) en una combinación 9:3:1 (13,5 ml) de EtOH, tolueno y agua en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,856 g, 3 eq.) en un frasco de microondas de 10-20 ml que contenía un agitador magnético. El recipiente de reacción se lavó con nitrógeno durante cada adición. La mezcla de reacción fue sellada en una atmósfera de N<sub>2</sub> y calentada con radiación de microondas en  
25 una Estación Optimizadora de Microondas EMRYS<sup>MR</sup> (Personal Chemistry) a 100 °C durante 12 minutos. Después de los análisis CLEM y TLC se reveló la conclusión de la reacción, la mezcla de reacción fría se diluyó con agua (50 ml), extraída con EtOAc (3 x 40 ml), los filtrados combinados, y secados sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrados al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 9:1) para dar 5 (Rendimiento - 2,2 g, 97 %). IR (FTIR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3353, 2975, 1696, 1521, 1441, 1366, 1264, 1235, 1209, 1058, 822, 799, 657; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,40 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 2,0), 6,45 (s amplio, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); NMR <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  161,7, 152,8, 136,5, 129,5, 125,9, 125,6, 123,7, 123,0, 119,0, 114,6, 80,5, 51,1, 36,9, 28,4; EIEM m/z (+EI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup> 330,38, encontrado 330,46 (M+H)<sup>+</sup>

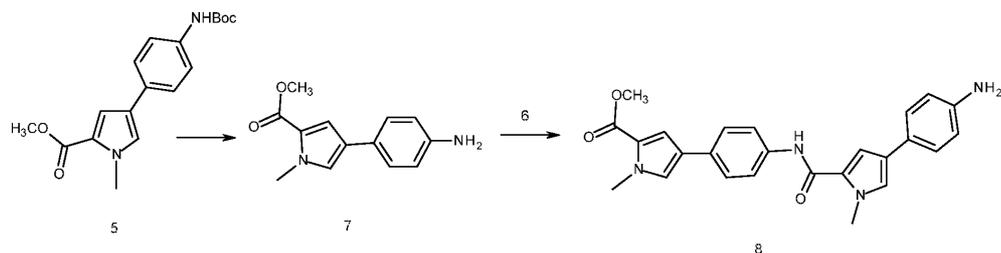
35 (b) ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (6)



40 Una solución 0,5 M de NaOH (2,0 eq.) se añadió a una solución de 5 (1,0 g, 3,027 mmol) en dioxano (40 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, punto en el cual la TLC reveló la conclusión de la reacción. El exceso de 1,4-dioxano se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante fue acidificada con HCl 0,5 M. El producto fue extraído de agua con 2 x acetato de etilo (100 ml x 2) y las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub> y concentradas al vacío. El producto se purificó usando cromatografía instantánea (acetato de etilo/n-hexano 2:8). Rendimiento - 0,92 g, 96,8 %.  
45 IR (FTIR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3371, 2979, 1698, 1671, 1522, 1445, 1367, 1285, 1161, 1112, 1047, 823, 803, 762, 714, 631; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,33 (1H, s), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 2,0), 3,97 (s, 3H), 1,50 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  162,3, 153,7, 138,6, 123,0, 127,1, 126,0, 124,4, 124,0, 119,5, 115,1, 79,9, 36,9, 28,6; EIEM m/z (+EI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup> 316,35, encontrado 315,16 (M+H)<sup>+</sup>

50

(c)



## (i) 4-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (7)

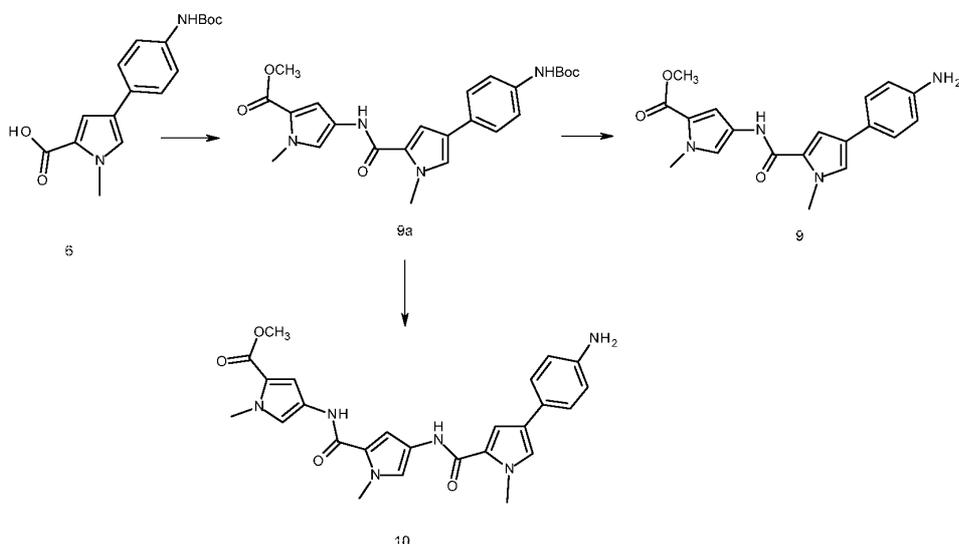
- 5 Se disolvió 5 (1 g, 3,027 mmol) en un pequeño volumen de MeOH y se añadió lentamente HCl 4 M en dioxano (15 ml) a la solución con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de solvente se evaporó al vacío para obtener un sólido de color marrón 7. El producto sólido se sometió a cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 9:1) para dar 7 puro (0,65 g, 94,2 %). IR (FTIR,  $\nu^{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3366, 2987, 1688, 1629, 1566, 1422, 1372, 1262, 1181, 1103, 1067, 951, 821, 784, 756; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 6,68 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161,7, 144,7, 126,2, 125,4, 125,2, 15,5, 114,4, 51,0, 36,8; EIEM  $m/z$  (+EI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (M) $^+$  230,26, encontrado 231,1 (M+H) $^+$

## (ii) 4-(4-(4-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (8)

- 15 0,2 g de 6 protegido con boc (0,63 mmol, 1,2 eq.) se disolvieron en DMF (5 ml) a lo cual se añadieron 2,0 eq. de EDCI y 2,5 eq. de DMAP y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos. En este punto se añadió 4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (80,9 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas adicionales, punto en el cual la TLC demostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó mediante la adición de esta sobre una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con  $\text{NaHCO}_3$  acuosos saturados (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) y finalmente se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . El exceso de acetato de etilo se evaporó por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto se usó para el paso de desprotección de boc para dar 8 sin mayor purificación. Para la desprotección del boc el producto bruto se disolvió en un pequeño volumen de MeOH y se
- 20 añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) lentamente a la solución con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de disolvente se evaporó al vacío para obtener un sólido de color marrón (8). El producto sólido se sometió a cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 9:1) para dar 8 puro. Rendimiento 0,21 g, 77 %.

- 30 **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,57 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,46 (4H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,41 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,06 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,02 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 6,92 (1H, s).  $m/z$  (+EI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  (M) $^+$  428,48, encontrado 429,26 [(M+H) $^+$ ]

(d)



35

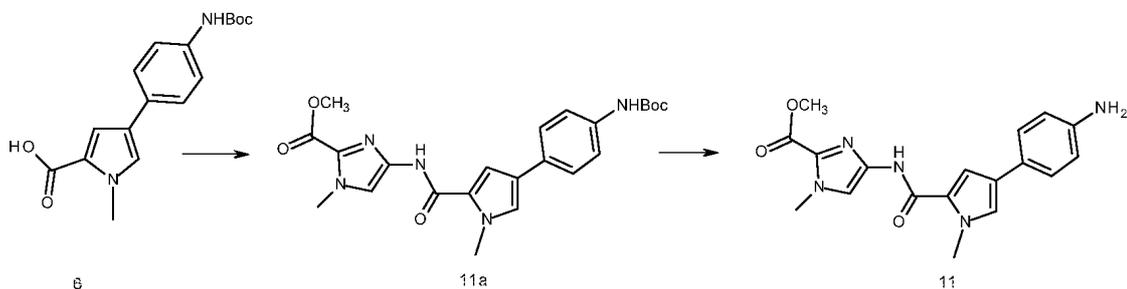
## (i) 4-(4-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (9)

Dos eq. de EDCI y 2,5 eq. de DMAP se añadieron a una solución agitada de **6** (0,45 g, 1,2 eq.) en DMF (8 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos, después de lo cual se añadió 4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0,18 g, 1,18 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 6 horas adicionales, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó vertiéndola sobre una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados fueron lavados secuencialmente con ácido cítrico (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml) y finalmente se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El exceso de acetato de etilo se evaporó por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto **9a** (0,58 g, Rendimiento 90,6%) se usó para el paso de desprotección de boc para dar **9** sin mayor purificación. Para la desprotección de boc, se disolvieron 0,29 g de **9a** en un pequeño volumen de MeOH y se añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) lentamente a la solución, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de disolvente se evaporó al vacío para obtener un sólido de color marrón (**9**). El producto sólido se sometió a cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 9:1) para dar **9** puro. Rendimiento 0,21 g, 95 %.

## (ii) 4-(4-(4-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10)

Se añadió hidróxido de Litio (68 mg, 1,65 mmol, 3 eq.) a **9a** (0,25 g, 0,55 mmol) en dioxano acuoso (8 ml de dioxano, 4 ml de agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El dioxano se evaporó en alto vacío y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante fue acidificada en ácido cítrico 1M seguido por extracción por acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada y lavada con salmuera (50 ml), fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> y finalmente concentrada usando un evaporador giratorio a presión reducida para obtener la forma ácida hidrolizada de **9a** como un sólido blanco (Rendimiento 0,23 g, 91,6 %). A una solución, con agitación del sólido blanco (0,23 g, 0,52 mmol) en DMF, se añadieron 2,0 equivalentes de EDCI y 2,5 Equivalentes de DMAP. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se añadió 4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (80,1 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq.) comercialmente disponible. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas adicionales, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó vertiendo una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados, fueron lavados secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) y finalmente secados sobre MgSO<sub>4</sub>. El exceso de acetato de etilo se evaporó por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto se usó para el paso de desprotección de boc para dar **10**, Para la desprotección de boc el intermedio bruto se disolvió en un pequeño volumen de MeOH y se añadió HCl 4M en dioxano (5 ml) lentamente a la solución, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de solvente se evaporó al vacío para obtener un sólido de color marrón (**10**). El producto sólido se sometió a cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 8:2) para dar **10** puro. Rendimiento 0,20 g, 83 % durante 2 pasos. NMR <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): δ 9,72 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0), 7,19 (1H, d, J = 2,0), 7,03 (1H, dd, J = 4,0, 1,6 Hz), 7,00 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,10 (1H, m), 3,89 (3H, s), m/z (+EI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup> 474,51, encontrado 475,35 [M+H]<sup>+</sup>

(e)



## 4-(4-(4-(4-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (11)

Se disolvieron 0,3 g de **6** protegido con boc (0,94 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) a los cuales se añadieron 2,0 eq. de EDCI y 2,5 eq. de DMAP. La mezcla se dejó agitar durante 30 minutos después de los cuales se agregó 4-amino-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (0,121 g, 0,79 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 6 horas adicionales, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó vertiéndola en una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados fueron lavados secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturado (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) y finalmente secados sobre MgSO<sub>4</sub>. El exceso de acetato de etilo se evaporó por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto **11a** (0,48 g) se usó para el paso de desprotección de boc para dar **11**, Para la

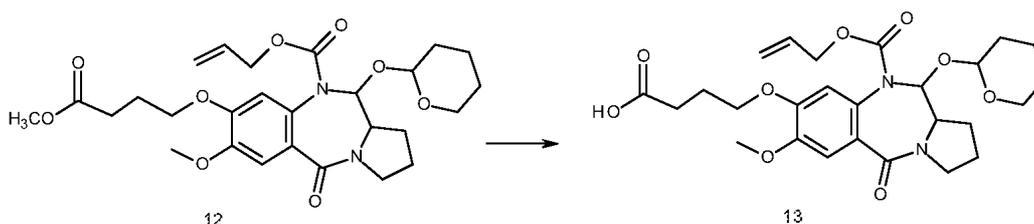
desprotección de boc, el intermedio bruto se disolvió en un pequeño volumen de MeOH y se añadió HCl 4M en dioxano (5 ml) lentamente a la solución, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de solvente se evaporó al vacío para obtener un sólido de color marrón (**11**). El producto sólido se sometió a cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 9:1) para dar **11** puro:

5 Rendimiento 0,35 g, 81 % en dos etapas.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO, 400 MHz): 9,75 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,71 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,48 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,19 (1H, d, *J* = 2,0), 3,94 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,89 (3H, s). *m/z* (+EI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 353,38, encontrado 354,42 ([M+H]<sup>+</sup>)

10

(f) ácido 4-(10-(aliloxycarbonil)-7-metoxi-5-oxo-11-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)-butanoico (**13**)



15

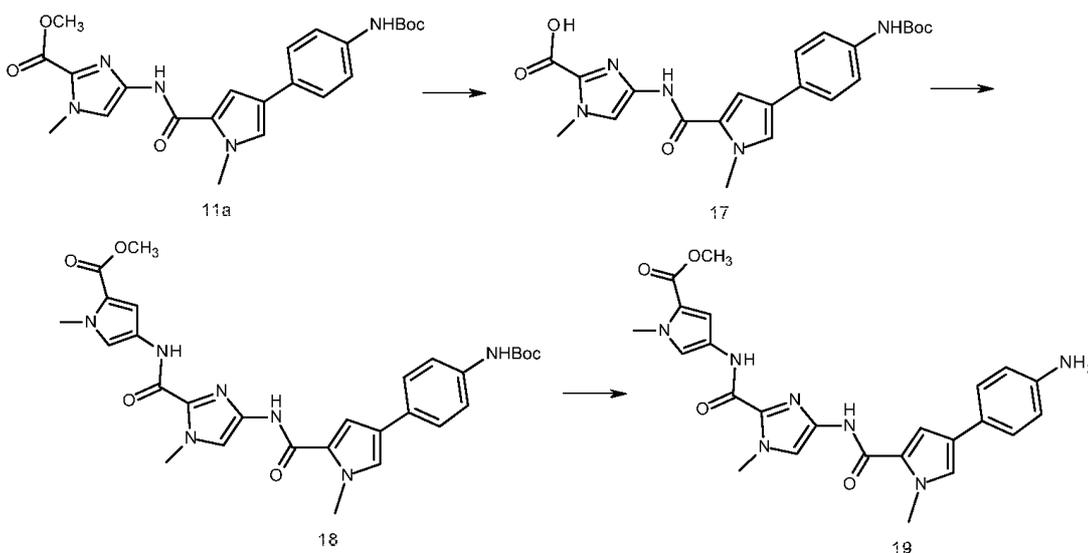
Una solución 0,5 M de NaOH (producida a partir de 1,4135 g de NaOH) se añadió a una solución de **12** (Compuesto 18, documento WO 2007/039752) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El dioxano se evaporó en alto vacío y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante fue acidificada con ácido cítrico 1 M seguido por extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y finalmente se concentraron usando un evaporador giratorio a presión reducida. Rendimiento -8,7 g, (94 %), **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,2 (2H, s), 6,90 (1H, s), 6,58 (1H, s), 5,85 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,73 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,03-5,13 (m, 6H), 4,68-4,35 (m, 4H), 4,09-4,01 (m, 4H), 3,91-3,82 (m, 8H), 3,69-3,46 (m, 8H), 2,60-2,55 (m, 4H), 2,18-2,00 (m, 10H), 1,76-1,55 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 8H); **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177,6, 167,6, 149,8, 132,1, 131,9, 126,7, 117,3, 114,9, 110,8, 100,7, 96,0, 91,7, 88,5, 67,9, 66,6, 63,6, 60,1, 56,1, 46,5, 31,1, 30,3, 28,8, 25,2, 24,1, 23,2, 20,0; **EIMS *m/z*** (+EI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (M)<sup>+</sup> 518,56 encontrado 519,26 (M+H)<sup>+</sup>

20

25

(g) 4-[[4-[[4(4-aminofenil)-1-metil-pirrol-2-carbonil]amino]-1-metil-imidazol-2-carbonil]amino]-1-metil-pirrol-2-carboxilato de metilo (**19**)

30



35

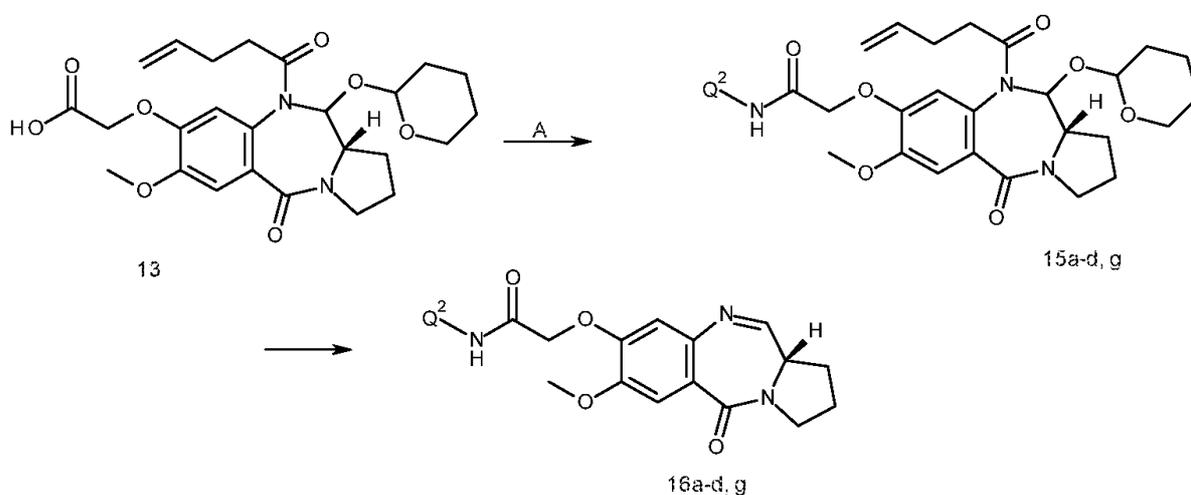
Se añadió hidróxido de litio (40 mg, 1,65 mmol, 3 eq.) a **11a** (0,25 g, 0,55 mmol) en dioxano acuoso (8 ml de dioxano, 4 ml de agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El dioxano se evaporó en alto vacío y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante se acidificó con ácido cítrico 1 M seguido por la extracción con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y, finalmente, se concentró usando un evaporador giratorio a presión reducida para obtener la forma ácida hidrolizada de **17** como un sólido blanco (rendimiento 0,235 g, 97 %) el cual se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. A una solución, con agitación de **17** (0,235 g, 0,54 mmol) en DMF, se añadieron 2,0 equivalentes de EDCI y 2,5

40

equivalentes de DMAP. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se añadió 4-amino-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (100,00 mg, 0,54 mmol, 1,2 eq.) comercialmente disponible. La mezcla de reacción se dejó agitar durante otras 3 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó vertiéndola en una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml) y finalmente se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El exceso de acetato de etilo se evaporó por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto se usó para el paso de desprotección de Boc para dar **18** el cual se disolvió en un pequeño volumen de MeOH y se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) lentamente a la solución, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de disolvente se evaporó al vacío para obtener un sólido de color marrón (**19**). El producto sólido se sometió a cromatografía instantánea (n-hexano/EtOAc 8:2) para dar **19** puro. Rendimiento 0,22 g, 85 % en 2 etapas.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO, 400 MHz): 10,09 (1H, s), δ 9,89 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,8), 7,68 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 8,64), 7,35 (1H, d, J = 1,6), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 3,97 (6H, s), 3,90 (3H, s), 3,84 (3H, s) m/z (+EI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup> 461,47, encontrado 462,17 ([M+H]<sup>+</sup>)

### Ejemplo 1



	A		Q <sup>2</sup>
15/16a*	5	MPB	
15/16b*	8	MPB-MPB	
15/16c	9	MPB-Py	

15/16d	19	MPB-Im	
15/16g	10	MPB-Py-Py	
15/16h	19	MPB-Py-Im	
*ejemplos comparativos			

(a) 4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)butanamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (16a)

5 (i) 7-metoxi-8-(4-(4-(5-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)fenilamino)-4-oxobutoxi)-5-oxo-11-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2,3,11,11a-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-10(5H)-carboxilato de (11aS) alilo (**15a**)

Una solución de ácido de PBD protegido con Alloc-THP **13** (3,72 g, 7,16 mmol, 1,2 equivalentes) se disolvió en DMF. Se añadieron EDCI (2,49 g, 13,02 mmol, 2,0 eq.) y DMAP (1,989 g, 16,28 mmol, 2,5 eq.) a la solución agitada de **13** a temperatura ambiente y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos, después de lo cual se añadió el éster de MPB 7 (1,5 g, 6,514 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas adicionales, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó vertiéndola en una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con ácido cítrico (200 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (250 ml), agua (250 ml), salmuera (250 ml) y finalmente se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El exceso de acetato de etilo se evaporó mediante un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (MeOH:CHCl<sub>3</sub>, 20:80) para dar un sólido espumoso blanco, **15a**. Rendimiento - 4,05 g, 85,5 %. (FTIR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2949, 2362, 1704, 1600, 1514, 1436, 1372, 1269, 1203, 1107, 1021, 964, 765, (RMN <sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,82 (1H, s), 7,48 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,93-5,65 (2H, m), 5,09-5,497 (m, 4H), 4,68-4,32 (m, 4H), 4,15-4,10 (m, 4H), 3,94-3,82 (m, 12H), 3,68 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 6H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 8H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,79-1,70 (6H), 1,60-1,44 (m, 12H); (RMN <sup>13</sup>C, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177,1, 170,5, 167,3, 161,6, 149,1, 136,3, 132,1, 131,9, 130,4, 128,9, 127,1, 125,9, 125,4, 123,5, 123,1, 120,3, 117,3, 114,6, 110,8, 91,5, 88,6, 68,2, 66,5, 64,3, 63,6, 60,3, 56,0, 51,1, 46,4, 36,8, 31,1, 30,9, 29,1, 25,1, 24,6, 23,2, 21,0, 20,1; m/z (+EI) calculado para C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (M)<sup>+</sup> 730,80, encontrado 731,67 ([M+H]<sup>+</sup>)

(ii) 4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)butanamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (16a)

Se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio (5,60 mg, 4,8  $\mu\text{M}$ , 0,05 equiv) a una solución de conjugado de Alloc-THP-PBD **15a** (70 mg, 0,097 mmol), pirrolidina (8,36 mg, 0,117 mmol, 1,2 eq.) y trifenilfosfina (8,62 mg, 0,25 equiv) DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de DCM se retiró por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el residuo resultante secado al vacío para retirar la pirrolidona. El producto se purificó por cromatografía en columna (eluido con 65 % de n-hexano, 35 % de EtOAc) para dar el producto como un sólido amarillento, 3,37 (40 mg, 77 %).  $[\alpha]_{\text{D}}^{22,7} + 165^{\circ}$  (c = 0,046, CHCl<sub>3</sub>); IR (FTIR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 2944, 2358, 1701, 1598, 1567, 1508, 1442, 1374, 1264, 1212, 1181, 1106, 1072, 824, 730; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,68 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 4,5 Hz, H-11), 7,52 (1H, s, H-6), 7,46 (2H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2Ar-H), 7,40 (2H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2Ar-H), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz, Py-H), 7,03 (1H, d, J = 1,6 Hz, Py-H), 6,82 (1H, s, H-9), 4,12-4,20 (2H, m, CH<sub>2</sub> conector de la cadena lateral), 3,94 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3,88 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3,68-3,71 (1H, m, H-11a), 3,50-3,60 (2H, m, H2-3), 2,58-2,62 (2H, m, CH2), 2,26-2,31 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1,50-1,54 (2H, m, CH2); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  164,5, 162,4, 161,6, 150,5, 147,8, 140,7, 125,9, 125,5 (2C), 123,6, 123,1, 120,3, 114,6, 111,8, 111,0, 94,4 (2C), 68,0, 63,7, 56,1, 53,7, 51,0, 46,6, 36,8, 31,9,

29,6, 25,2, 24,8, 24,1, 20,2; HRMS  $m/z$  (+EI) calculado para  $C_{30}H_{32}N_4O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 545,2400, encontrado 545,2422 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $\delta$  4ppm

5 Los compuestos 15b-d, g, h y 16b-d, g, h se prepararon de manera análoga, haciendo reaccionar el compuesto A con 13, seguido de desprotección.

(b) (4-(4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)butanamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (16b)

10  $[\alpha]_D^{22} + 134^\circ$  ( $c = 0,038$ ,  $CHCl_3$ ); IR (FTIR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3850,89, 3732, 3619, 2443, 2354, 2228, 2169, 2091, 1971, 1859, 1729, 1679, 1521, 1265, 734, 629; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,72 (1H, s, NH), 7,69 (1H, s, NH), 7,66 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz, H-11), 7,57 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 7,53 (1H, s, H-6), 7,46 (4H, d,  $J = 8,0$  Hz, 4Ar-H), 7,41 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 7,20 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Py-H), 7,06 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Py-H), 7,02 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 6,92 (1H, s, Py-H), 6,84 (1H, s, H-9), 4,12-4,20 (2H, m,  $CH_2$  conector de la cadena lateral), 4,00 (3H, s, A- $CH_3$ ), 3,96(3H, s, A- $CH_3$ ), 3,88 (3H, s, O- $CH_3$ ), 3,84 (3H, s, O- $CH_3$ ), 3,70-3,73 (1H, m, H-11a), 3,55-3,61 (2H, m, H<sub>2</sub>-3), 2,58-2,62 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,29-2,31 (2H, m,  $CH_2$ ), 1,93-2,06 (4H, m,  $CH_2$ ); NMR <sup>13</sup>C (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164,5, 162,4, 161,7, 150,7, 147,3, 139,2, 126,0, 125,6, 125,4 (2C), 125,2 (2C), 123,0, 120,4 (2C), 114,6 (2C), 111,4, 94,6 (2C), 68,3, 63,7, 56,1, 51,6 (2C), 41,0, 36,9, 31,9, 29,6, 25,2, 24,2, 24,1, 20,2; HRMS  $m/z$  (+EI) calculado para  $C_{42}H_{42}N_6O_7$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 743,3193, encontrado 743,3193 ( $[M+H]^+$   $\delta$  0,3 ppm)

20 (c) (4-(4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)butanamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (16c)

25  $[\alpha]_D^{22,7} + 128^\circ$  ( $c = 0,037$ ,  $CHCl_3$ ); IR (FTIR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3321, 2237, 2107, 2041, 1967, 1860, 1685, 1517, 1435, 1254, 1180, 1118, 749, 722, 696, 667; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,98 (1H, s, NH), 7,38 (1H, s, NH), 7,68 (1H, s, HS), 7,65 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz, 7,64 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 7,54 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 7,52 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, Py-H), 7,33 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 6,97 (1H, s, Py-H), 6,89 (1H, s, H-9), 4,08-4,18 (2H, m,  $CH_2$ ), 3,97 (3H, s, N- $CH_3$ ), 3,89 (3H, s, N- $CH_3$ ), 3,84 (3H, s, O- $CH_3$ ), 3,79 (3H, s, O- $CH_3$ ), 3,66-3,70 (1H, m, H-11a), 3,55-3,60 (2H, m, H<sub>2</sub>-3), 2,56-2,61 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,23-2,32 (4H, m,  $CH_2$ ), 2,00-2,05 (2H, m); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  162,5, 161,6, 159,1, 150,4, 147,7, 138,4, 132,8, 132,1 131,9 (2C), 128,6, 128,4 (2C), 125,4(2C), 124,8, 123,0, 121,0, 120,4 (2C), 116,2, 114,6 (2C), 109,9, 94,2, 67,4, 63,6, 57,1, 53,7, 51,1, 46,7, 36,9, 36,7, 34,0, 29,6, 24,2; HRMS  $m/z$  (+EI) calculado para  $C_{36}H_{38}N_6O_7$  ( $M$ )<sup>+</sup> 667,2880, encontrado 667,2881 ( $[M+H]^+$ ,  $\delta$  0,1 ppm)

35 (d) (4-(4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)butanamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de (S)-etilo (16d)

40  $[\alpha]_D^{22,7} 122^\circ$  ( $c = 0,028$ ,  $CHCl_3$ ); IR (FTIR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3324, 2355, 2157, 2109, 2032, 1913, 1600, 1533, 1465, 1262, 1179, 1109, 751; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,47 (1H, s, NH), 7,72 (1H, s, NH), 7,66 (1H, d,  $J = 4,0$  Hz, 7,55 (1H, s, H-6), 7,52 (1H, d,  $J = 2,0$ , Py-H), 7,49 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 7,37 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 7,16 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 7,03 (1H, s, 1m-H), 6,91 (1H, s, H-9), 4,39-4,43 (2H, m, O- $CH_2$ ) 4,13-4,22 (2H, m,  $CH_2$ ), 4,01 (3H, s, N- $CH_3$ ), 3,99 (3H, s, N- $CH_3$ ), 3,83 (3H, s, O- $CH_3$ ), 3,68-3,72 (1H, m, H-11a), 3,55-3,60 (2H, m, H<sub>2</sub>-3), 2,58-2,63 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,24-2,32 (4H, m,  $CH_2$ ), 2,00-2,07 (2H, m, H<sub>2</sub>-1), 1,41-1,45 (3H, m,  $CH_3$ ); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  163,1, 162,5, 158,7, 150,4, 147,7, 140,7, 137,2, 131,5, 125,6(2C), 125,4 (2C), 123,8, 123,0, 120,4 (2C), 114,5, 111,6, 110,8, 109,9, 100,0, 67,4, 61,5, 56,1, 53,7, 51,1, 46,7, 37,0, 36,0, 34,0, 29,6, 24,8, 24,2, 14,4; HRMS  $m/z$  (+EI) calculado para  $G_{36}H_{39}N_7O_7$  ( $M$ )<sup>+</sup> 682,2989, encontrado 682,2986 ( $[M+H]^+$ ,  $\delta - 0,4$  ppm).

(e) (4-(4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)butanamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (16g)

50  $[\alpha]_D^{22,7} + 149^\circ$  ( $c = 0,054$ ,  $CHCl_3$ ); IR (FTIR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3310, 2947, 2358, 2168, 2153, 2132, 2070, 2011, 1989, 1651, 1538, 1434, 1402, 1257, 1107, 753; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 58,02 (1H, s, NH), 7,88 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz, 7,68 (1H, s, H-6), 7,67 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 7,64 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 7,53(2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 7,45 (H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 7,31 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, 2Ar-H), 7,20 (1H, s, Py-H), 6,96 (1H, s, Py-H), 6,89 (1H, bs, NH), 6,81 (1H, s, H-9), 6,78 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz, Py-H), 6,71 (1H, bs, NH), 4,11-4,16 (2H, m,  $CH_2$ ), 3,97 (3H, s, N- $CH_3$ ), 3,92 (3H, s, N- $CH_3$ ), 3,88 (3H, s, A- $CH_3$ ), 3,84 (3H, s, N- $CH_3$ ), 3,79 (3H, s, O- $CH_3$ ), 3,68-3,71 (1H, m, H-11a), 3,55-3,60 (2H, m, H<sub>2</sub>-3), 2,56-2,61 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,22-2,28 (4H, m,  $CH_2$ ), 1,99-2,04 (2H, m); HRMS  $m/z$  (+EI) calculado para  $C_{41}H_{43}N_9O_8$  ( $M$ )<sup>+</sup> 790,3313, encontrado 790,3314 ( $[M+H]^+$ ,  $\delta$  0,1 ppm).

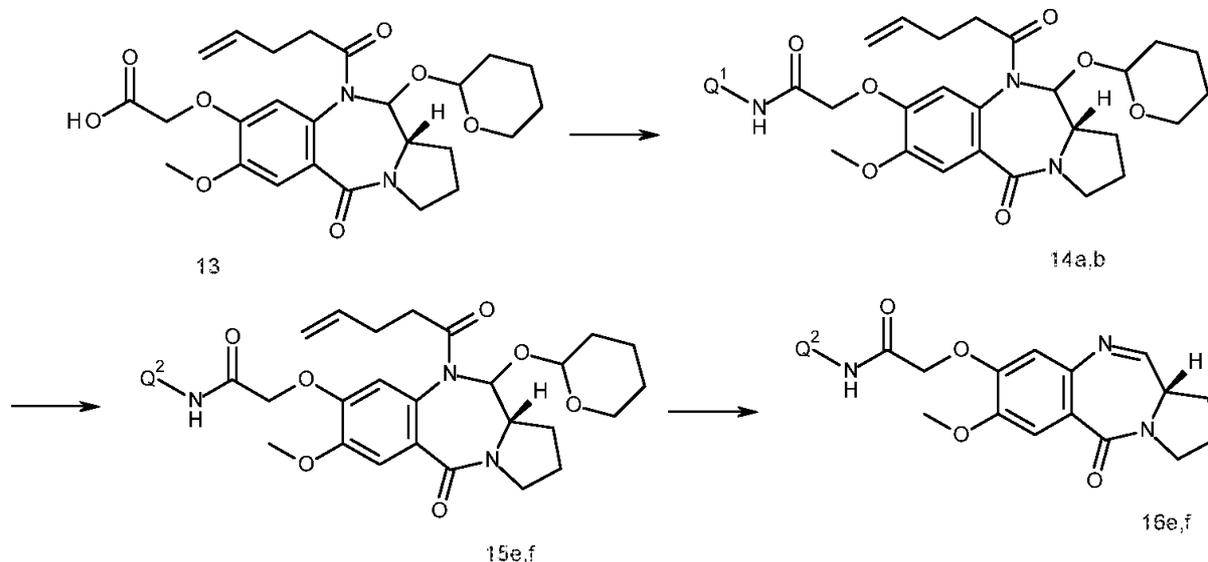
60 (f) (4-(4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-B-iloxi)butanamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (16h)

65  $[\alpha]_D^{22,7} + 142^\circ$  ( $c = 0,043$ ,  $CHCl_3$ ); IR ( $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 3408, 2358, 2168, 2148, 2019, 1978, 1938, 1718, 1534, 1260, 1118, 757; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,72 (1H, s, NH), 8,12 (1H, s, NH), 7,71 (1H, s), 7,65 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 7,53 (1H, s), 7,48 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,47 (1H, s), 7,42 (2H, d,  $J = 1,6$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,03 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 6,95 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 4,12-4,21 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,00 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,89

(3H, s), 3,81 (3H, s), 3,69-3,72 (1H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,26-2,32 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,02-2,07 (2H, m); **HRMS** (EI, m/z): Calculado para C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> (MH<sup>+</sup>): 790,3313, Encontrado, 790,3314.

**Ejemplo 2**

5



	Q <sup>1</sup>
14a	
14b	

		Q <sup>2</sup>
15/16e	Py-MPB	
15/16f	Im-MPB	

10 (a)

(i) **Ácido 4-(4-(((1S,11aS)-10-((aliloxi)carbonil)-7-metoxi-5-oxo-11-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2,3,5,10,11,11a-hexahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diacepin-8-il)oxi)butanamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (14a)**

15 Una solución de ácido de PBD protegido con Alloc-THP **13** (1,85 g, 3,57 mmol, 1,2 equivalentes) se disolvió en DMF. Se añadieron EDCI (1,24 g, 6,48 mmol, 2,0 eq.) y DMAP (0,99 g, 8,1 mmol, 2,5 eq.) a la solución agitada de **13** a

temperatura ambiente y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos después de lo cual se añadió 4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (0,5 g, 3,243 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 6 horas adicionales, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó vertiéndola sobre una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con ácido cítrico (200 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (250 ml), agua (250 ml), salmuera (250 ml) y finalmente se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El exceso de acetato de etilo se evaporó mediante un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto (1,88 g) se usó para la reacción de hidrólisis para dar **14a**. Para la hidrólisis, se añadió hidróxido de litio (0,24 g, 5,71 mmol, 3 eq.) al producto bruto (1,88 g, 2,87 mmol) en dioxano acuoso (75 ml de dioxano, 11,5 ml de agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El dioxano se evaporó en alto vacío y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante fue acidificada con ácido cítrico 1 M seguido de extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y finalmente se concentró usando un evaporador giratorio a presión reducida para obtener **14a**, como un sólido blanco (rendimiento, 1,68 g, 74,0 % en 2 pasos). **RMN** <sup>1</sup>H δ 9,09 (1H, s, NH), 7,39 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,14 (1 H, s, H-6), 7,12 (1 H, s, H-6), 6,96 (1 H, s, H-9), 6,76 (1 H, d, J = 2,0 Hz, Py-H), 5,86-5,75 (2H, m, H-11), 5,13-4,84 (3H, m), 4,61-4,21 (2H, m), 4,06-3,88 (3H, m, cadena lateral H-1, pirano H-6), 3,87 (3H, s, O/NCH<sub>3</sub>), 3,87 (3H, s, O/NCH<sub>3</sub>), 3,86 (3H, s), 3,53-3,44 (3H, m), 2,55-2,45 (2H, m), 2,13-1,88 (6H, m), 1,70-1,39 (6H). *m/z* (+EI) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (M)<sup>+</sup> 640,68, encontrado 641,57 ([M+H]<sup>+</sup>

(ii) 7-metoxi-8-(4-((5-((4-(5-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino)-4-oxobutoxi)-5-oxo-11-((tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-2,3,11,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(5H)-carboxilato de (11S,11aS)-alilo (**15e**)

Una solución de ácido de PBD-Py protegido con Alloc-THP **14a** (150 mg, 0,23 mmol, 1,0 equivalente) se disolvió en DMF. Se añadieron EDCl (2,49 g, 13,02 mmol, 2,0 eq.) y DMAP (10,989 g, 16,28 mmol, 2,5 eq.) a la solución agitada de **13** a temperatura ambiente y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos, después de lo cual se añadió el éster de MPB **7** (67,83 mg, 0,29 mmol, 1,25 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas adicionales, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. La reacción se inactivó vertiéndola sobre una mezcla de hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), los extractos combinados se lavaron secuencialmente con ácido cítrico (50 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml) y finalmente se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El exceso de acetato de etilo se evaporó por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el producto bruto se usó directamente en la siguiente sin mayor purificación, *m/z* (+EI) calculado para C<sub>45</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub> (M)<sup>+</sup> 852,93, encontrado 854,87 ([M + H]<sup>+</sup>

(iii) 4-(4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5-5-11a-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi)butanamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (**16e**)

Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (12,17 mg, 10,5 μM, 0,05 equiv) a una solución de conjugado de Alloc-THP-PBD **15e** (179 mg, 0,21 mmol), pirrolidina (17,91 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq.) y trifenilfosfina (13,81 mg, 0,25 equiv) en DC (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, punto en el cual la TLC mostró la conclusión de la reacción. El exceso de DCM se retiró por medio de un evaporador giratorio a presión reducida y el residuo resultante secado al vacío para retirar la pirrolidina. El producto se purificó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (eluido con gradiente de acetona: agua con TFA al 1 %) para dar el producto como un sólido amarillento claro, **16e** (48 mg, 34 % después de la purificación por HPLC).

[α]<sub>D</sub><sup>22,7</sup> + 197° (c = 0,052, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (FTIR, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3330, 2360, 2214, 2180, 2041, 2020, 1999, 1967, 1698, 1517, 1438, 1265, 1180, 1119, 756, 722, 696, 667, 630; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (1 H, s, NH), 7,68 (1 H, s, H-6), 7,67 (2H, d, J = 8,0 Hz, 2Ar-H), 7,64 (1H, d, J = 5,0 Hz, H-1), 7,55 (2H, d, J = 8,0 Hz, 2Ar-H), 7,47 (1 H, d, J = 2,0 Hz, Py-H), 7,43 (1 H, s, NH), 7,18 (1 H, d, J = 2,0 Hz, Py-H), 7,09 (1 H, d, J = 2,0 Hz, Py-H), 7,05, (1 H, d, J = 2,0 Hz, Py-H), 6,83 (1 H, s, H-9), 4,09-4,16 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,95 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3,90 (6H, s, A-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>3</sub>), 3,84 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3,67-3,71 (1H, m, H-11a), 3,54-3,57 (2H, m, H<sub>2</sub>-3), 2,53-2,56 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,23-2,30 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,00-2,05 (2H, m); **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,8, 164,5, 162,6, 161,6, 159,5, 150,7, 147,9, 140,8, 133,1, 132,2, 132,1, 131,9, 131,7, 128,5, 128,4, 125,9, 125,5, 123,7, 123,1, 121,5, 120,7, 120,4, 119,7, 114,7, 112,0, 111,4, 103,9, 68,1, 56,2, 53,7, 51,0, 46,7, 36,8, 33,2, 29,6, 25,1, 24,1; **HRMS** *m/z* (+EI) calculado para C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (M)<sup>+</sup> 667,2880, encontrado 667,2882 ([M+H]<sup>+</sup> δ 0,3 ppm).

Los compuestos **14b**, **15f** y **16f**, fueron preparados de manera análoga, haciendo reaccionar el compuesto **13** con el Bloque de construcción de imidazolilo, seguido por la reacción con el bloque de construcción MPB, y, finalmente, por desprotección.

(b) 4-(4-(4-(4-(7-metoxi-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-8-iloxi) butanamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo (**16f**)

[α]<sub>D</sub><sup>22,7</sup> + 188° (c = 0,052, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (FTIR, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3301, 2169, 2136, 2018, 1978, 1937, 1680, 1564, 1518, 1439, 1265, 1181, 1108, 750, 722; **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (1H, s, NH), 7,98 (1H, s, NH), 7,67 (1H, s, H-6), 7,63 (1H, d, J = 4,4 Hz, 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz, 2Ar-H), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz, 2Ar-H), 7,42 (1H, s, Im-H), 7,19 (1H, d, J =

2,0 Hz, Py-H), 7,06 (1H, d, J = 1,6 Hz, Py-H), 6,83 (1H, s, H-Q), 4,10-4,22 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4,07 (3H, s, A-CH<sub>3</sub>), 3,96 (6H, s, A-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>3</sub>), 3,84 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>), 3,67-3,70 (1H, m, H-11a), 3,54-3,58 (2H, m, H<sub>2</sub>-3), 2,57-2,67 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,26-2,31 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1,98-2,05 (2H, m); **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,5, 164,5, 162,5, 161,6, 156,4, 150,4, 147,8, 135,6, 132,1, 131,9 (2C), 128,5, 128,4, 126,0, 125,6, 123,5, 123,1, 121,5, 119,7, 114,6(2C), 111,6, 111,0, 67,7, 56,1, 53,7, 51,1, 46,6, 36,9, 35,8, 33,9, 29,6, 24,7, 24,1; **HRMS** m/z (+EI) calculado para C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub> (M)<sup>+</sup> 668,2833, encontrado 668,2838 [M+H]<sup>+</sup>, δ 0,5 ppm.

### Ejemplo 3

- 10 El potencial de citotoxicidad de los compuestos de la invención **16c-h** fue comparado con los compuestos comparativos **16a**, **16b** y GWL-78 en varias líneas celulares tumorales y líneas celulares no cancerosas WI38 después de 96 horas de exposición usando el ensayo colorimétrico de MTT bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) como se describe más adelante.
- 15 Un panel de varios tipos de líneas celulares de cáncer humano incluyendo la epidermoide (A431), pulmón (A549), ovario (A2780) y mama (MCF7 y MDAMB-231), así como la línea celular no tumoral W138, se usaron para determinar la citotoxicidad de los compuestos. Las células se hicieron crecer en condiciones normales a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO<sub>2</sub>, bien en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco o en Medio de Eagle Modificado (dependiendo de la línea celular), suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Biosera, RU), L-glutamina al 1 %, aminoácidos no esenciales al 1 % e hidrocortisona al 0,05 % (Gybco, Invitrogen, EE.UU.). Las células se sembraron entonces en placas de 96 pocillos en un volumen total de 160 µl, y se dejaron alcanzar un grado de confluencia del 30 y 40 % antes de comenzar el experimento. Los ligandos se disolvieron en agua ultrapura esterilizada a una concentración máxima de 100 µl, y se prepararon diluciones decimales en serie. Se añadieron a las células en un volumen de 40 µl. Después de 96 horas de exposición continua a cada ligando, la citotoxicidad se determinó por el ensayo colorímetro MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) (Lancaster Synthesis Ltd, RU) (Skehan P., S. R., *et al.*, *Journal of the National Cancer Institute* 1990, 82, 1107). La absorbancia se cuantificó por espectrofotometría a λ = 570 nm (ELx808, Bio-Tek Instruments, Inc. EE.UU.). Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon por medio de un análisis de dosis-respuesta usando el software Origin 6,0<sup>MR</sup>.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)						
	A431	A549	A2780	MCF7	MDAMB-231	Mia Paca 2	WI38
<b>16a*</b>	2,31	7,50	1,87	1,91	2,11	1,2	159,9
<b>16b*</b>	2,91	0,54	0,56	0,90	0,46	0,35	158,7
<b>16c</b>	4,60	0,019	0,96	1,70	2,70	0,34	425,9
<b>16d</b>	0,19	1,47	0,15	0,37	0,45	0,11	1240
<b>16e</b>	0,0056	0,056	0,013	0,00002	0,000065	0,0013	473,8
<b>16f</b>	0,018	0,034	0,021	0,00002	0,00018	0,0021	129,2
<b>16g</b>	0,86	2,3	0,24	0,31	0,59	0,31	41,3
<b>16h</b>	03064	0,45	ND	0,075	0,015	0,25	65,6
<b>GWL-78*</b>	0,55	6,1	0,57	0,32	0,12	2,4	41,3
*compuestos comparativos							

- 30 El potencial de citotoxicidad de los compuestos de la invención **16c-h** también se comparó con los compuestos comparativos **16a**, **16b** y GWL-78 en líneas celulares CLL primarias usando el ensayo de Anexina V (van Engeland, M, *et al.*, *Cytometry* 1998, 31, 1-9), como se describe a continuación.
- 35 Células CLL de sangre periférica recién aisladas (1 x 10<sup>6</sup> ml<sup>-1</sup>) se cultivaron en medio RPMI (Invitrogen, Paisley, RU) suplementado con 100 U/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin y 10 % de suero de ternera fetal. Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5 % en presencia de cada compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO y fueron evaluados en condiciones en serie contra las células CLL primarias. Además, se llevaron a cabo cultivos de control a los cuales no se añadió un principio activo. Los efectos citotóxicos de los compuestos se cuantificaron usando un ensayo de citometría de flujo con anexina V/ yoduro de propidio, y los valores de DL<sub>50</sub>, fueron calculados a partir de curvas dosis-respuesta sigmoideas usando el software Prism 6,0 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA). Las curvas dosis-respuesta sigmoideas se derivaron graficando el log [concentración del compuesto] contra el porcentaje de apoptosis inducida por esa concentración. Se usó un amplio intervalo de concentraciones para establecer el intervalo biológicamente activo para cada compuesto individual.

45

Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)
<b>16a*</b>	6,2
<b>16b*</b>	4,7
<b>16c</b>	2,1
<b>16d</b>	3,0
<b>16e</b>	0,098
<b>16f</b>	0,17
<b>16g</b>	0,96
<b>16h</b>	0,037
<b>GWL-78*</b>	1,3

#### Ejemplo 4

5 16e y 16f se ensayaron en estudios de xenoinjerto *in vivo* en modelos de ratón de cáncer de mama y pancreático.

Inicialmente se llevó a cabo un estudio a pequeña escala para determinar la MTD (dosis máxima tolerada) en ratones Swiss-Webster usando dosificación intraperitoneal (IP). Los compuestos fueron en general bien tolerados sin ningún signo de toxicidad. Sin embargo, se observó una pérdida de peso menor a un nivel de dosis de 400 µg/kg/día para **16e** (Figura 1A). También se observó alguna pérdida de peso insignificante para **16f** al mismo nivel de dosis. Un experimento de MTD usando **16f** a 350 µg/kg/día no mostró ninguna pérdida de peso u otros signos de toxicidad (Figura 1B). Puesto que **16f** proporcionó un perfil de toxicidad marginalmente menor en el estudio de MTD, se decidió llevar a cabo estudios de injerto de tumor *in vivo* más exhaustivos sobre esta molécula.

15 *Estudio de Xenoinjerto de Cáncer de Mama MDA MB-231 Negativo a ER*

Se llevaron a cabo estudios *in vivo* de la actividad de **16f** en xenoinjerto de cáncer de mama MDA MB 231 negativo a ER en un modelo de ratón. La línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB 231 ( $5 \times 10^6$  células) fue enfriada para establecer xenoinjertos en los flancos de ratones atímicos MF1 de hembra de 2-3 meses de edad y con un peso de 20-25 g. El pasaje posterior fue por implante subcutáneo de pequeñas piezas de tumor (aproximadamente 1 mm<sup>3</sup>) en el flanco. Cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 0,06 cm<sup>3</sup> (tres semanas después del implante) se dividieron en tres grupos de 4 ratones. Los grupos tratados con principio activo fueron administrados con una dosis IV (en DMSO) de 250 µg/kg/día o 300 µg/kg/día durante 5 días consecutivos seguida de 2 días sin principio activo durante 3 semanas, seguido de 2 días consecutivos en la semana 4, punto en el cual se detuvo la dosificación. Como se muestra en la Figura 2, **16f** produjo una actividad antitumoral *in vivo* prominente en comparación con los ratones control (▲) a ambos niveles de dosis de 250 µg/kg/día (◆) y 300 µg/kg/día (■) sin ningún signo de toxicidad (Figura 2 donde la flecha muestra la última dosis inyectada). El tumor no creció nuevamente hasta las 3 semanas después de la administración de la última dosis IV en el caso del nivel de dosis de 300 µg/kg.

30 *Xenoinjerto de Cáncer Pancreático Mia Paca 2 del Modelo de Ratón*

Se llevó a cabo un estudio *in vivo* de 16f en un modelo de ratón de xenoinjerto de cáncer pancreático, de forma similar a lo anterior. El grupo tratado con fármaco (**16f**) fue administrado en una dosis IV de 300 µg/kg/día durante 5 días consecutivos seguidos de 2 días sin principio activo, y el sitio continúa durante 3 semanas. **16f** produjo una actividad antitumoral prominente en comparación con los ratones control a nivel de dosis de 300 µg/kg sin ningún signo de toxicidad (Figura 3: ◆ 300 µg/kg 16f; ■ control). La incapacidad del tumor para crecer de nuevo inmediatamente después de retirar el principio activo fue notable, y no se observó crecimiento hasta después de la última dosis administrada. Los cortes transversales del tumor y los tejidos control se sometieron a tinción inmunohistoquímica, y los hallazgos fueron coherentes con la inhibición de NFκB en los animales experimentales en comparación con los controles.

#### Ejemplo 5

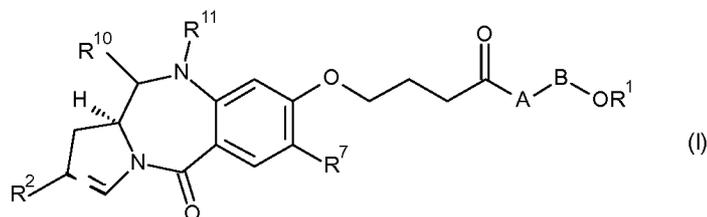
45 Se evaluó **16f** en un Ensayo de Arreglo de Perfil de Activación del Factor de Transcripción<sup>MR</sup> (Signosis) comercial usando la línea celular HeLa. En este ensayo se verificaron las actividades de 48 factores transcripción simultáneamente usando una colección de sondas de ADN marcadas con biotina sobre la base de la secuencia de consenso de sitios de unión de ADN de factor de transcripción individuales. Los cinco factores de transcripción principales cuyas actividades fueron desreguladas al menos un 30 % en 7h a una concentración de 10 nM durante 4 horas fueron: NFAT, EGR, NF-κB, SMAD y OCT-4. La actividad de NF-κB se redujo en casi un 50 %.

Sobre la base de la hipótesis de que **16f** puede regular negativamente la expresión de los genes dependientes de

5 NF- $\kappa$ B (por ejemplo, I $\kappa$ B, BCL2, BCLX<sub>L</sub>) por unión a la secuencia de ADN cognada de NF- $\kappa$ B, bloqueando por lo tanto la interacción de la proteína del factor de transcripción e inhibiendo la transcripción de un número de genes, se decidió explorar esta posibilidad en células CLL en las células se sabe la señalización de NF- $\kappa$ B se activa y se correlaciona estrechamente con el inicio y progreso de una enfermedad maligna. Usando los niveles de I $\kappa$ B fosforilada y p65 como sustituto de la actividad de NF- $\kappa$ B en comparación con la proteína actina como control, la transferencia Western indicó que, después de 24 horas de incubación, **16f** produjo una supresión significativa de I $\kappa$ B $\alpha$  fosforilado a concentraciones tan bajas como de 0,1 nM, solamente con un efecto marginal sobre p65 fosforilado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

o una sal o un solvato del mismo, en la que:

el doble enlace punteado indica la presencia de un enlace sencillo o doble entre C2 y C3;

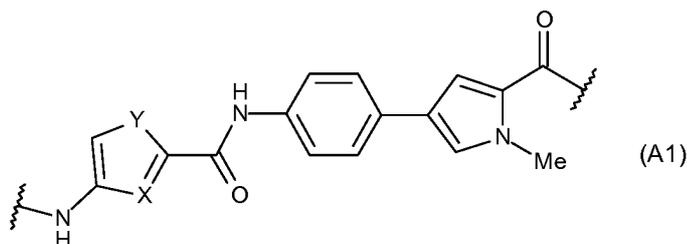
10 R<sup>2</sup> se selecciona de -H, -OH, =O, =CH<sub>2</sub>, -CN, -R, OR, halo, dihalo, =CHR, CHRR', -O-SO<sub>2</sub>-R, CO<sub>2</sub>R y COR;

R<sup>7</sup> se selecciona de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', nitro, Me<sub>3</sub>Sn y halo;

donde R y R' se seleccionan independientemente de grupos alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclilo C<sub>3-20</sub> y arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituidos;

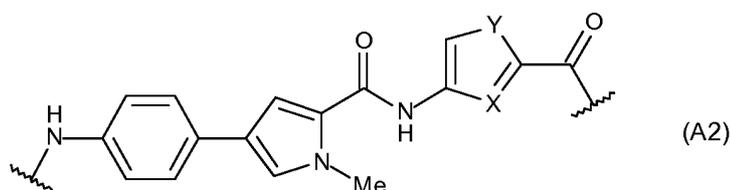
15 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> bien juntos forman un doble enlace, o bien se seleccionan de H y QR<sup>Q</sup> respectivamente, donde Q se selecciona de O, S y NH y R<sup>Q</sup> es H o alquilo C<sub>1-7</sub> o H y SO<sub>x</sub>M, donde x es 2 o 3, y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable;

A es bien:



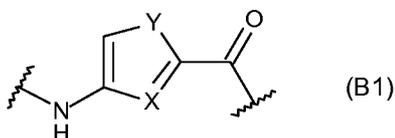
20

o bien



25

donde X e Y se seleccionan de: CH y NMe; COH y NMe; CH y S; N y NMe; N y S; B es un enlace sencillo o bien:



30

donde X e Y son como se definieron anteriormente; y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el grupo A, X e Y se seleccionan de CH y NMe; CH y S; N y NMe y N y S.

35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde en el grupo A, X e Y se seleccionan de CH y NMe; y N y NMe.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que B es un enlace sencillo.

40 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que B es B1, y X e Y en B1 se

seleccionan de CH y NMe; y N y NMe.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R^7$  es  $OR^{7A}$ , donde  $R^{7A}$  se selecciona de Me,  $CH_2Ph$  y alilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman juntos un doble enlace.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es metilo.

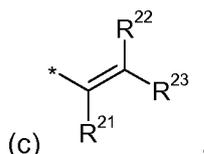
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R^2$  se selecciona de -H,  $=CH_2$ , -R,  $=CHR$  y  $CRR'$ .

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R^2$  es arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que  $R^2$  se selecciona de 4-metoxi-fenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-bisoximetilen-fenilo, 4-metiltienilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxifenilo, quinolin-3-ilo y quinolin-6-ilo, isoquinolin-3-ilo e isoquinolin-6-il, 2-tienilo, 2-furanilo, metoxinaftilo y naftilo.

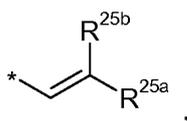
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R^2$  se selecciona de:

- (a) alquilo alifático saturado  $C_{1-5}$ ;
- (b) cicloalquilo saturado  $C_{3-6}$ ;



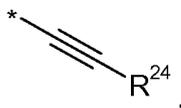
en la que cada uno de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo saturado  $C_{1-3}$ , alquenilo  $C_{2-3}$ , alquinilo  $C_{2-3}$  y ciclopropilo, donde el número total de átomos de carbono en el grupo  $R^{12}$  no es mayor de 5;

(d)



en la que uno de  $R^{25a}$  y  $R^{25b}$  es H y el otro se selecciona de: fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo, metilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo; y

(e)



donde  $R^{24}$  se selecciona de: H; alquilo saturado  $C_{1-3}$ ; alquenilo saturado  $C_{2-3}$ ; alquenilo  $C_{2-3}$ ; alquinilo  $C_{2-3}$ ; ciclopropilo; fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo, metilo, metoxi, piridilo; y tiofenilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que si  $R^2$  se selecciona de  $=O$ ,  $=CH_2$ ,  $=CHR$ ,  $=CHRR'$ , entonces hay un enlace sencillo entre C2 y C3.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que no hay un doble enlace entre C2 y C3 y  $R^2$  es H.

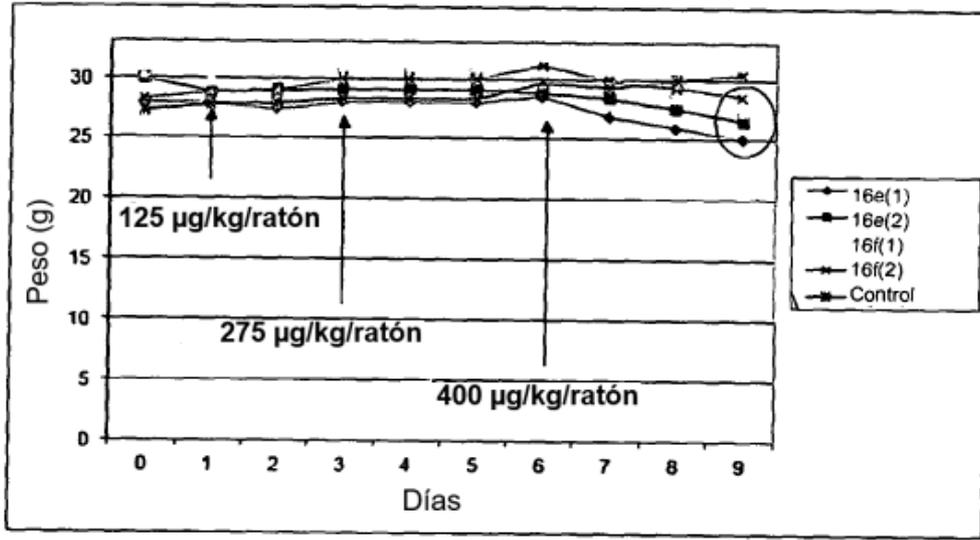
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método de

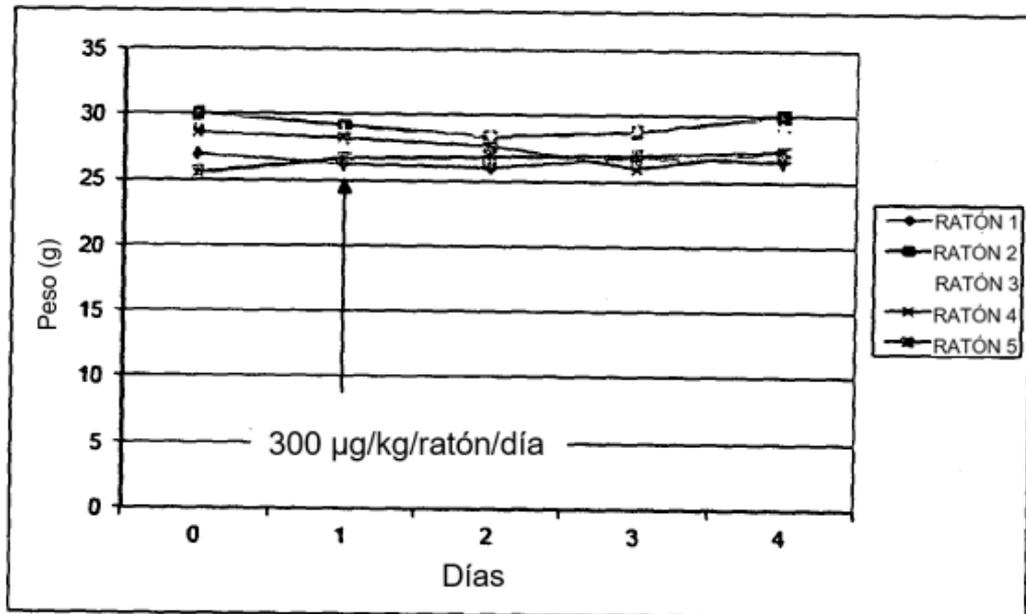
terapia.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa.

5



(A)



(B)

Figura 1

16f

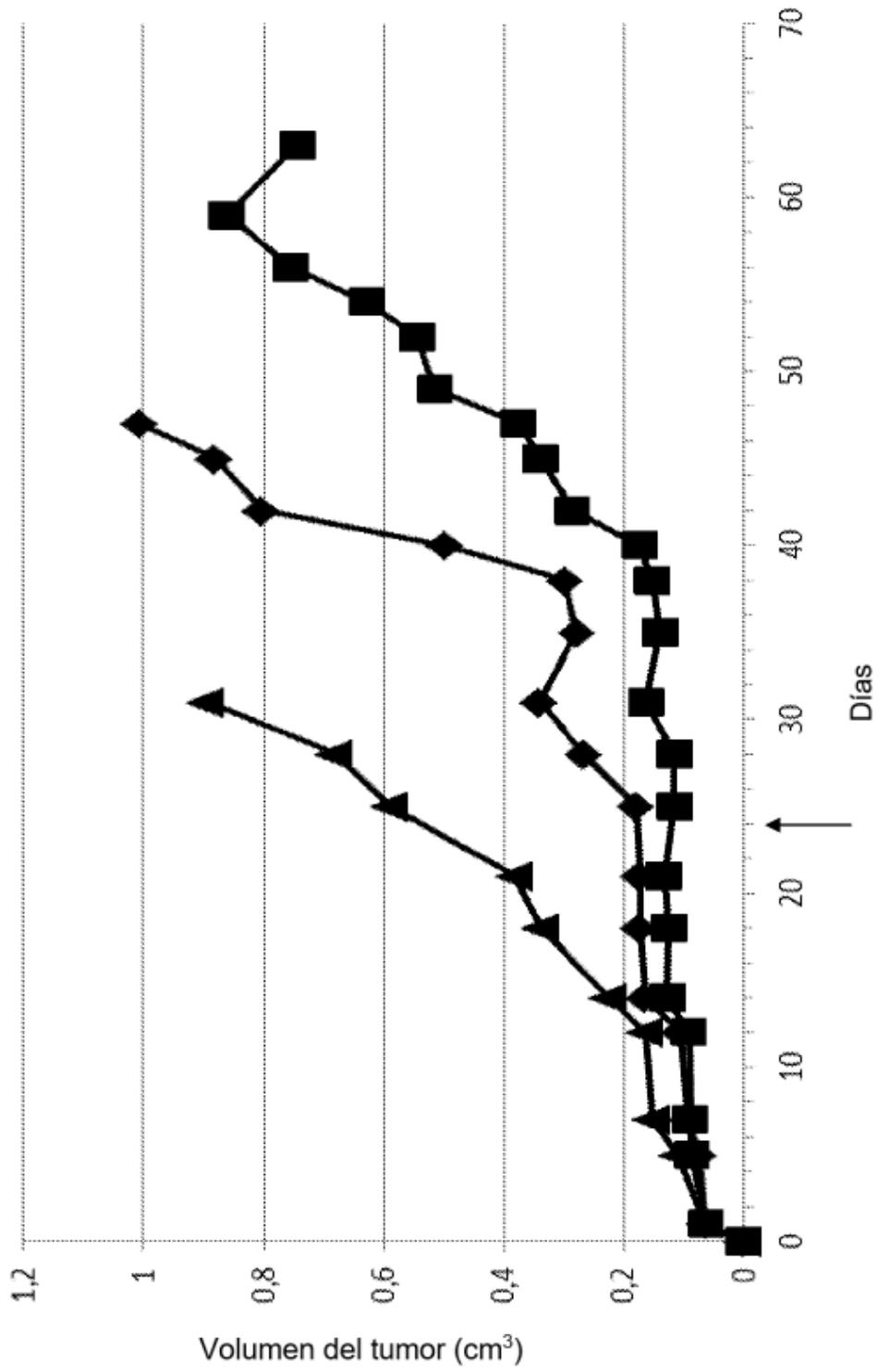
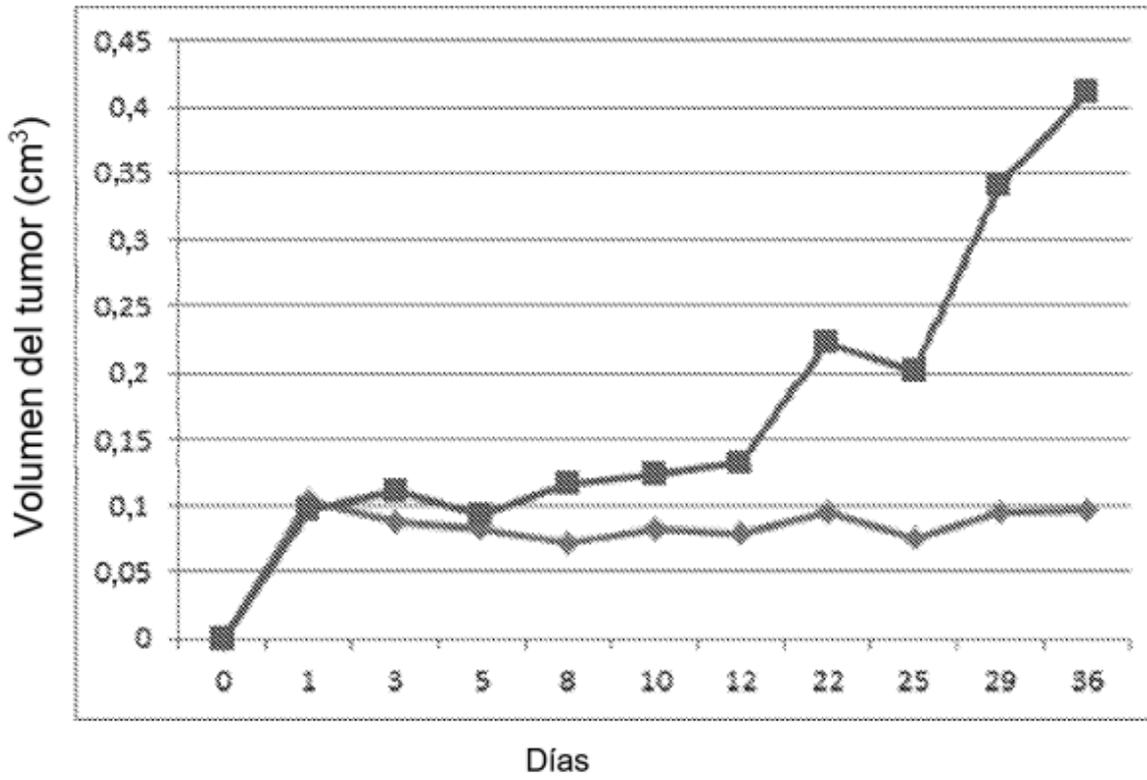


Figura 2



**Figura 3**