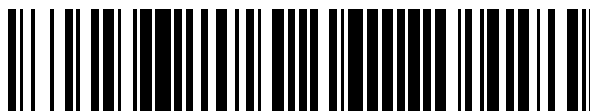


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 317**

51 Int. Cl.:

C07D 209/60	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61K 31/423	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 417/06	(2006.01)	A61K 31/4365	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 491/048	(2006.01)		
C07D 495/04	(2006.01)		
A61K 31/4355	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2009 PCT/NL2009/050660**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10062171**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2009 E 09748515 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2344478**

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

30 Prioridad:

03.11.2008 US 110765 P
23.12.2008 US 140213 P
17.04.2009 US 170231 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2017

73 Titular/es:

SYNTARGA B.V. (100.0%)
Toernooiveld 1
6525 ED Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

BEUSKER, PATRICK HENRY;
COUMANS, RUDY GERARDUS ELISABETH;
ELGERSMA, RONALD CHRISTIAAN;
MENGE, WIRO MICHAËL PETRUS BERNARDUS;
JOOSTEN, JOHANNES ALBERTUS
FREDERIKUS;
SPIJKER, HENRI JOHANNES y
DE GROOT, FRANCISCUS MARINUS HENDRIKUS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 647 317 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de CC-1065 y sus conjugados

5 **Campo de la invención**

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

15 **Antecedentes de la invención**

Las duocarmicinas, aisladas primero a partir de un caldo de cultivo de especies de *Streptomyces*, son miembros de una familia de antibióticos antitumorales que también incluye a CC-1065. Estos agentes extremadamente potentes supuestamente obtienen su actividad biológica de una capacidad de alquilar ADN en una forma selectiva de secuencia en el N3 de la adenina en el surco menor, lo que inicia una cascada de acontecimientos que acaba en un mecanismo de muerte celular apoptótica.¹

Aunque CC-1065 ha mostrado una citotoxicidad muy potente, no podría utilizarse en la clínica debido a una grave hepatotoxicidad retardada.² Esta observación condujo al desarrollo de análogos sintéticos de CC-1065 (para derivados de CC-1065 véase, por ejemplo, Aristoff *et al.*, J. Org. Chem. 1992, 57, 6234; Boger *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 2207; Boger *et al.*, Chem. Rev. 1997, 97, 787; Milbank *et al.*, J. Med. Chem. 1999, 42, 649; Atwell *et al.*, J. Med. Chem. 1999, 42, 3400; Wang *et al.*, J. Med. Chem. 2000, 43, 1541; Boger *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2021; Parrish *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 3815; Daniell *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 177; Tichenor *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 15683; Purnell *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2006, 16, 5677; Bando y Sugiyama, Acc. Chem. Res. 2006, 39, 935; Tichenor *et al.*, Nat. Prod. Rep. 2008, 25, 220; MacMillan *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1187; Tietze *et al.*, Anti-Cancer Agents Med. Chem. 2009, 9, 304; Gauss *et al.*, Tetrahedron 2009, 65, 6591; documentos EP 0154445; EP 0702014; WO 88/04659; WO 90/02746; WO 97/12862; WO 97/32850; WO 97/45411; WO 98/52925; WO 99/19298; WO 01/83482; WO 02/067937; WO 02/067930; WO 02/068412; WO 02/096910; WO 03/022806; WO 2004/101767; WO 2006/043839; WO 2007/051081; y WO 2007/089149), que en general mostraron tener una citotoxicidad similar pero una hepatotoxicidad reducida. Aun así, sin embargo, estos derivados carecen de una selectividad suficiente por células tumorales, dado que la selectividad de estos agentes -y de los agentes citotóxicos en general- está basada para una cierta parte en la diferencia en la velocidad de proliferación de las células tumorales y las células normales y, por lo tanto, también afectan a las células sanas que muestran una velocidad de proliferación relativamente alta. Normalmente esto conduce a efectos secundarios graves. Las concentraciones de fármaco que erradicarían completamente el tumor no pueden alcanzarse debido a los efectos secundarios limitantes de la dosis, tal como la toxicidad en el tracto gastrointestinal y la médula ósea. Además, después de un tratamiento prolongado los tumores pueden desarrollar resistencia frente a los agentes contra el cáncer. En el desarrollo moderno de fármacos el direccionamiento de fármacos citotóxicos al sitio del tumor puede, por lo tanto, considerarse una de las metas principales.

Una estrategia prometedora para obtener una selectividad aumentada por las células tumorales o el tejido tumoral es aprovechar la existencia de antígenos, receptores y otros restos receptivos asociados al tumor, los cuales pueden servir como diana. Tal diana puede estar regulada de forma positiva o en algún grado estar específicamente presente en el tejido tumoral o en un tejido estrechamente asociado, tal como el tejido neovascular, con respecto a otros tejidos, para conseguir un direccionamiento eficaz. Se han identificado y validado muchas dianas, y se han desarrollado varios métodos para identificarlas y validarlas.³ Mediante el acoplamiento de un ligando, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para tal antígeno, receptor u otro prorroto receptivo asociados a tumor, a un agente terapéutico, este agente puede dirigirse de forma selectiva al tejido tumoral.

Otra estrategia prometedora para obtener selectividad por las células tumorales o el tejido tumoral es aprovechar la existencia de enzimas asociadas al tumor. Una enzima que se emplaza principalmente en el sitio del tumor puede convertir un profármaco farmacológicamente inactivo, que consiste en un sustrato enzimático enlazado de forma directa o indirecta al fármaco tóxico, en el correspondiente fármaco en la vecindad o dentro del tumor. A través de este concepto, puede generarse en el sitio del tumor de forma selectiva una alta concentración de un agente tóxico contra el cáncer. Todas las células tumorales pueden destruirse si la dosis es suficientemente alta, lo que puede disminuir el desarrollo de células tumorales resistentes al fármaco.

Las enzimas también pueden transportarse a la vecindad o dentro de las células diana o tejido diana a través de, por ejemplo, una terapia de profármaco enzimática dirigida por anticuerpos (ADEPT, sigla del inglés *antibody-directed enzyme prodrug therapy*)⁴, de una terapia de profármaco enzimática dirigida por polímero (PDEPT, sigla del inglés *polymer-directed enzyme prodrug therapy*) o una terapia de profármaco enzimática dirigida por macromoléculas

(MDEPT, sigla del inglés *macromolecular-directed enzyme prodrug therapy*)⁵, de una terapia de profármaco enzimática dirigida por virus (VDEPT, sigla del inglés *virus-directed enzyme prodrug therapy*)⁶ o una terapia de profármaco enzimática dirigida por genes (GDEPT, sigla del inglés *gene-directed enzyme prodrug therapy*)⁷. Con la ADEPT, por ejemplo, se convierte de forma selectiva en la superficie de las células diana un profármaco no tóxico en un compuesto citotóxico, mediante un conjugado anticuerpo-enzima que se ha predireccionado a las superficie de esas células.

Aún otra estrategia prometedora para obtener una selectividad por las células tumorales o el tejido tumoral es aprovechar el efecto potenciado de permeabilidad y retención (PPR). A través de este efecto PPR las macromoléculas se acumulan de forma pasiva en los tumores sólidos como consecuencia de la patología desorganizada de la vasculatura tumoral angiogénica con el endotelio discontinuo, que conduce a la hiperpermeabilidad para macromoléculas grandes y a la falta de un drenaje linfático tumoral eficaz.⁸ Mediante el acoplamiento de un agente terapéutico a una macromolécula de forma directa o indirecta, dicho agente puede dirigirse de forma selectiva al tejido tumoral.

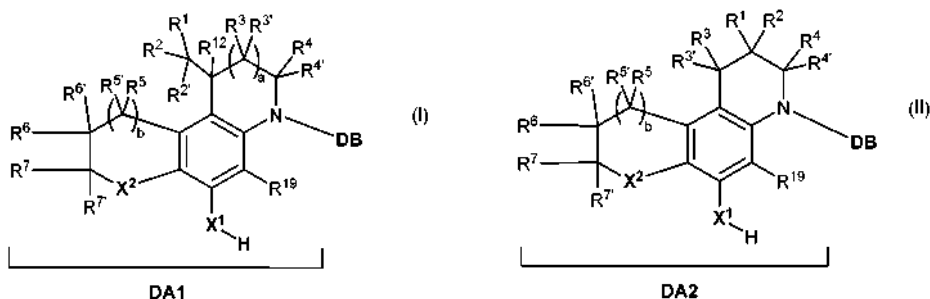
Además de un direccionamiento eficaz, otros criterios importantes para la aplicación satisfactoria de los conjugados dirigidos de agentes citotóxicos en la terapia tumoral son que uno o más agentes se liberen de forma eficaz desde el conjugado al sitio de tumor y que el conjugado no sea citotóxico o que sea citotóxico solo de forma débil, mientras que el agente citotóxico en sí presenta una citotoxicidad altamente potente. Idealmente, esto conduce a la generación de moléculas citotóxicas solo en el sitio del tumor, lo que da como resultado un índice terapéutico enormemente aumentado con respecto al agente citotóxico no dirigido. Otro criterio importante para un conjugado dirigido satisfactorio es que el conjugado debe tener propiedades farmacológicas adecuadas, tal como una estabilidad suficiente en la circulación, una baja tendencia a la agregación y una buena solubilidad en agua. Una solubilidad en agua y una hidrofiliidad apropiadas del fármaco y/o del enlazador pueden contribuir a unas propiedades farmacológicas aumentadas.

Se han descrito varios conjugados y derivados de CC-1065 (para los conjugados de derivados de CC-1065 véase, por ejemplo, Suzawa *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 2175; Jeffrey *et al.*, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1344; Wang *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 7854; Tietze *et al.*, *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 4396; Tietze *et al.*, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 2811; Tietze *et al.*, *ChemMedChem* 2008, 3, 1946; Li *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2932; WO 91/16324; WO 94/04535; WO 95/31971; US 5.475.092; US 5.585.499; US 5.646.298; WO 97/07097; WO 97/44000; US 5.739.350; WO 98/11101; WO 98/25898; US 5.843.937; US 5.846.545; WO 02/059122; WO 02/30894; WO 03/086318; WO 2005/103040; WO 2005/112919; WO 2006/002895; WO 2006/110476; WO 2007/038658; WO 2007/059404; WO 2007/089149; WO 2008/083312; WO 2008/103693; WO 2009/026274; y WO 2009/064908). En estos conjugados, una o más de las propiedades favorables discutidas anteriormente pueden no ser óptimas.

Por consiguiente, existe aún una clara necesidad de conjugados de derivados de CC-1065 que muestren unos altos grados de citotoxicidad (es decir, $CI_{50, \text{conjugado}} / CI_{50, \text{fármaco parental}}$), que contengan derivados de CC-1065 que tengan una potente citotoxicidad y propiedades farmacológicas favorables, y que liberen los derivados de CC-1065 de forma eficaz.

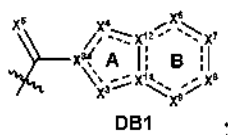
Sumario de la invención

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



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en el que

DB es un resto de unión a ADN y es



R^1 es un haluro (fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro), azida, un sulfonato (por ejemplo, un alcanosulfonato C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, o un alquilbencenosulfonato C_{7-12} opcionalmente sustituido, tal como p-toluenosulfonato), *N*-óxido de succinimida, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato y aminocarboxilato (carbamato) o un alcocarboxilato (carbonato);

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^a , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)OR^a$, $S(O)_2OR^a$, $OS(O)R^a$, $OS(O)_2R^a$, $OS(O)OR^a$, $OS(O)_2OR^a$, OR^a , NHR^a , $N(R^a)R^b$, $N(R^a)(R^b)R^c$, $P(O)(OR^a)(OR^b)$, $OP(O)(OR^a)(OR^b)$, $SiR^aR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)R^b$, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(O)R^b$, $N(R^a)C(O)OR^b$ y $N(R^a)C(O)N(R^b)R^c$, en el que R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, o $R^3 + R^{3i}$ y/o $R^4 + R^{4i}$ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR¹⁸, =C(R¹⁸)R¹⁸ⁱ y =NR¹⁸, seleccionándose R^{18} y R^{18i} independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de $R^2, R^2i, R^3, R^3i, R^4, R^4i$ y R^{12} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

X^2 se selecciona entre O, $C(R^{14})(R^{14i})$ y NR^{14i} , en los que R^{14} y R^{14i} tienen el mismo significado que se ha definido para R^7 y se seleccionan independientemente, o R^{14i} y R^{7i} están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R^{7i} y R^{14i} ;

$R^5, R^5i, R^6, R^6i, R^7$ y R^{7i} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^e , SR^e , $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)OR^e$, $S(O)_2OR^e$, $OS(O)R^e$, $OS(O)_2R^e$, $OS(O)OR^e$, $OS(O)_2OR^e$, OR^e , NHR^e , $N(R^e)R^f$, $N(R^e)(R^f)R^g$, $P(O)(OR^e)(OR^f)$, $OP(O)(OR^e)(OR^f)$, $SiR^eR^fR^g$, $C(O)R^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)N(R^e)R^f$, $OC(O)R^e$, $OC(O)OR^e$, $OC(O)N(R^e)R^f$, $N(R^e)C(O)R^f$, $N(R^e)C(O)OR^f$ y $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g$, en los que R^e, R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{5-15} o heteroarilo C_{1-15} , en el que ee se selecciona entre de 1 a 1000, X^{13} se selecciona entre O, S y NR^{f1} , y R^{f1} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} , dos o más de R^e, R^f y R^g estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, o $R^5 + R^{5i}$ y/o $R^6 + R^{6i}$ y/o $R^7 + R^{7i}$ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR⁶³, =C(R⁶³)R⁶⁴ y =NR⁶³, seleccionándose R^{63} y R^{64} independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, o $R^{5i} + R^{6i}$ y/o $R^{6i} + R^{7i}$ y/o $R^{7i} + R^{14i}$ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R^{5i} y R^{6i} , y/o R^{6i} y R^{7i} , y/o R^{7i} y R^{14i} , respectivamente, dos o más de $R^5, R^5i, R^6, R^6i, R^7, R^7i, R^{14i}$ y R^{14i} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

X^1 se selecciona entre O, S y NR^{13} , en el que R^{13} se selecciona entre H y alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido y no está unido con ningún otro sustituyente;

X^3 se selecciona entre O, S, $C(R^{15})R^{15i}$, $-C(R^{15})(R^{15i})-C(R^{15ii})(R^{15iii})-$, $-N(R^{15})-N(R^{15i})-$, $-C(R^{15})(R^{15i})-N(R^{15ii})-$, $-N(R^{15ii})-C(R^{15})(R^{15i})-$, $-C(R^{15})(R^{15i})-O-$, $-O-C(R^{15})(R^{15i})-$, $-C(R^{15})(R^{15i})-S-$, $-S-C(R^{15})(R^{15i})-$, $-C(R^{15})=C(R^{15i})-$, $=C(R^{15})-C(R^{15i})=$, $-N=C(R^{15i})-$, $=N-C(R^{15i})=$, $-C(R^{15})=N-$, $=C(R^{15})-N=$, $-N=N-$, $=N=N=$, CR^{15} , N y NR^{15} ;

X^4 se selecciona entre O, S, $C(R^{16})R^{16i}$, NR^{16} , N y CR^{16} ;

X^5 se selecciona entre O, S, $C(R^{17})R^{17i}$, NOR^{17} y NR^{17} , en los que R^{17} y R^{17i} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido y no están unidos a ningún otro sustituyente;

X^6 se selecciona entre CR^{11} , $CR^{11}(R^{11i})$, N, NR^{11} , O y S;

X^7 se selecciona entre CR^8 , $CR^8(R^{8i})$, N, NR^8 , O y S;

X^8 se selecciona entre CR^9 , $CR^9(R^{9i})$, N, NR^9 , O y S;

X^9 se selecciona entre CR^{10} , $CR^{10}(R^{10i})$, N, NR^{10} , O y S;

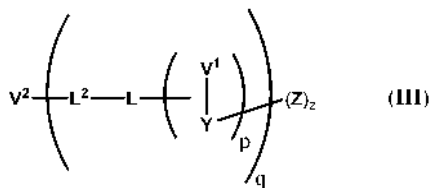
X^{11} se selecciona entre C, CR^{21} y N;

X^{12} se selecciona entre C, CR^{22} y N;

X^{34} se selecciona entre C, CR^{23} y N;

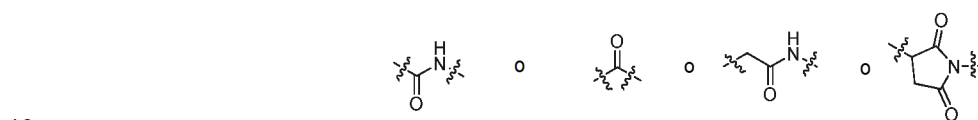
\equiv significa que el enlace indicado puede ser un enlace sencillo o un doble enlace, opcionalmente deslocalizado, no acumulado; $R^8, R^8i, R^9, R^9i, R^{10}, R^{10i}, R^{11}, R^{11i}, R^{15}, R^{15i}, R^{15ii}, R^{15iii}, R^{16}, R^{16i}, R^{21}, R^{22}$ y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^h , SR^h , $S(O)R^h$, $S(O)_2R^h$, $S(O)OR^h$, $S(O)_2OR^h$, $OS(O)R^h$, $OS(O)_2R^h$, $OS(O)OR^h$, $OS(O)_2OR^h$, OR^h , NHR^h , $N(R^h)R^i$, $N(R^h)(R^i)R^j$, $P(O)(OR^h)(OR^i)$, $OP(O)(OR^h)(OR^i)$, $SiR^hR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $N(R^h)C(O)OR^i$ y $N(R^h)C(O)N(R^i)R^j$, en el que R^h, R^i y R^j se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{h1}$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{5-15} o heteroarilo C_{1-15} , dos o más de R^h, R^i y R^j estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, o $R^8 + R^{8i}$ y/o $R^9 + R^{9i}$ y/o $R^{10} + R^{10i}$ y/o $R^{11} + R^{11i}$ y/o $R^{15} + R^{15i}$ y/o $R^{15ii} + R^{15iii}$ y/o $R^{16} + R^{16i}$ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{h1}, =C(R^{h1})R^{h2} y =NR^{h1}, R^{h1} y R^{h2} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de $R^8, R^8i, R^9, R^9i, R^{10}, R^{10i}, R^{11}, R^{11i}, R^{15}, R^{15i}, R^{15ii}, R^{15iii}, R^{16}, R^{16i}, R^{21}, R^{22}$, y R^{23} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

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

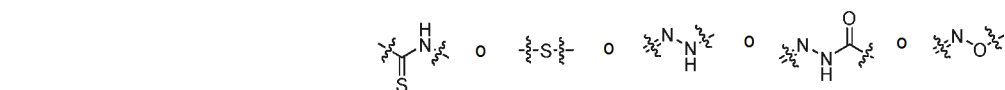


5 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en el que

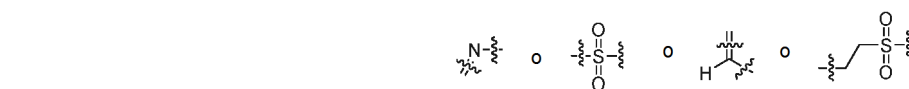
V^2 está ausente o es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo del mismo; cada L^2 está independientemente ausente o es un grupo de unión



o

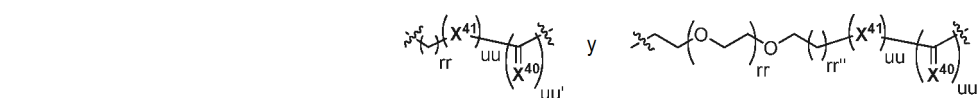


o

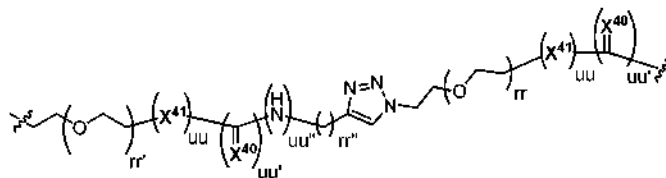


que une V^2 a L;

cada L está independientemente ausente o es un grupo de unión que une L^2 a uno o más V^1 y/o Y seleccionados entre

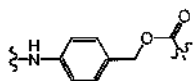


y

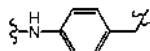


35 en el que rr, rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X^{40} y X^{41} se selecciona independientemente entre O, S y NR¹³⁵, en el que R¹³⁵ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃, y cada uu, uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1;

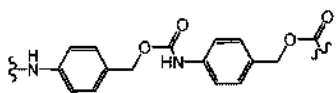
cada V^1 está independientemente ausente o es un aminoácido individual, un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o un resto de oligopéptido compuesto de L aminoácidos naturales, D aminoácidos no naturales o aminoácidos sintéticos o un peptidomimético o cualquier combinación de los mismos; cada Y está independientemente ausente o es un sistema separador autoeliminante seleccionado de entre



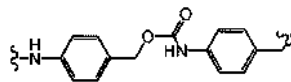
y



y

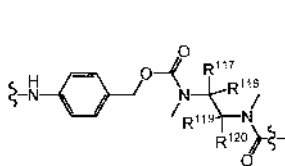


y

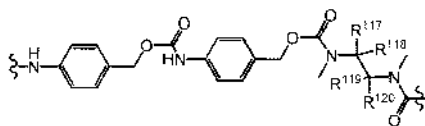


5

y



y



10

en donde, R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^z , SR^z , $S(O)R^z$, $S(O)_2R^z$, $S(O)OR^z$, $S(O)_2OR^z$, $OS(O)R^z$, $OS(O)_2R^z$, $OS(O)OR^z$, $OS(O)_2OR^z$, OR^z , NHR^z , $N(R^z)R^{z1}$, $N(R^z)(R^z1)R^{z2}$, $P(O)(OR^z)(OR^z1)$, $OP(O)(OR^z)(OR^z1)$, $C(O)R^z$, $C(O)OR^z$, $C(O)N(R^z1)R^z$, $OC(O)R^z$, $OC(O)OR^z$, $OC(O)N(R^z)R^z1$, $N(R^z1)C(O)R^z$, $N(R^z1)C(O)OR^z$ y $N(R^z1)C(O)N(R^z2)R^z$, en los que R^z , R^z1 y R^z2 se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-20} , heteroalquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-20} , heterocicloalquilo C_{1-20} , arilo C_{5-20} o heteroarilo C_{1-20} , en el que ee se selecciona entre de 1 a 1000, X^{13} se selecciona entre O, S, NR^{f1} y R^{f1} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} , dos o más de R^z , R^z1 y R^z2 estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, dos o más de los sustituyentes R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, y se une a V^1 , opcionalmente L y uno o más Z ;

20

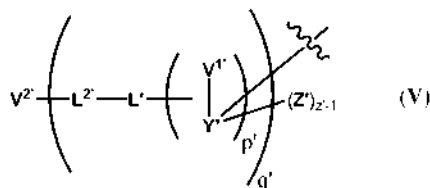
cada p y q son números que representan un grado de ramificación y son cada uno independientemente un número entero positivo; z es un número entero positivo igual a, o menor que, el número total de sitios de unión para Z ;

25

cada Z es independientemente un compuesto de fórmula (II) o (III) como se ha definido anteriormente en el presente documento, en el que uno o más de X^1 , R^5 , R^5i , R^6 , R^6i , R^7 , R^7i , R^{14} , R^{14i} , R^8 , R^8i , R^9 , R^9i , R^{10} , R^{10i} , R^{11} , R^{11i} , R^{15} , R^{15i} , R^{15ii} , R^{15iii} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} , y

30

R^{23} adicionalmente pueden estar opcionalmente sustituidos con, o ser un sustituyente de fórmula (V):



35

en la que cada V^2 , L^2 , L , V^1 , Y , Z , p , q y z tiene el mismo significado que se ha definido para V^2 , L^2 , L , V^1 , Y , Z , p , q y z , respectivamente, y se selecciona independientemente, estando el uno o más sustituyentes de fórmula (V) independientemente conectados mediante Y' a uno o más de X^1 , R^5 , R^5i , R^6 , R^6i , R^7 , R^7i , R^{14} , R^{14i} , R^8 , R^9 , R^9i , R^{10} , R^{10i} , R^{11} , R^{11i} , R^{15} , R^{15i} , R^{15ii} , R^{15iii} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , y/o a uno o más átomos que portan estos sustituyentes R;

40

cada Z está independientemente conectado a Y a través de X^1 , un átomo en R^5 , R^5i , R^6 , R^6i , R^7 , R^7i , R^{14} , R^{14i} , R^8 , R^9 , R^9i , R^{10} , R^{10i} , R^{11} , R^{11i} , R^{15} , R^{15i} , R^{15ii} , R^{15iii} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} , R^{23} o un átomo que porta cualquiera de estos sustituyentes R; y al menos V^2 o un V^1 está presente.

45

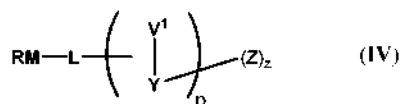
Se observa que en un compuesto de fórmula (III), V^2 o un V^1 necesita estar presente. Sin embargo, en el uno o más restos de fórmula (V) que están opcionalmente presentes en Z , cada V^2 y V^1 puede seleccionarse independientemente para que esté ausente o presente.

Se observa que z no representa ningún grado de polimerización; por tanto z no indica que un número de restos **Z** estén conectados entre sí.

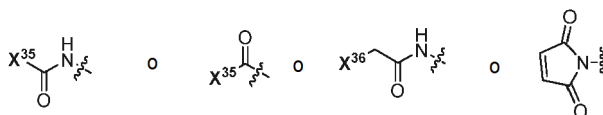
5 Se observa además que si **Y** o **Y'** está conectado a un átomo que porta un sustituyente R específico en lugar de a este sustituyente R en sí mismo, esto, de hecho, significa que este sustituyente R está ausente si es necesario cumplir las reglas de valencia.

10 Se observa además que si **X¹⁴** en, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^{14}$ representa $\text{---}\text{N}^{\text{X}^{14}}$, entonces $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^{14}$ debe leerse como $-\text{CH}_2\text{CHX}^{14}$.

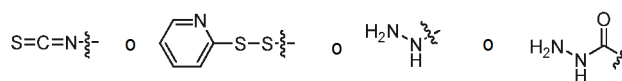
La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula **(IV)**:



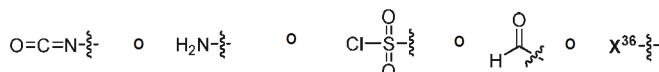
15 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en el que **RM** es un resto reactivo seleccionado entre



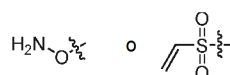
20 o



25 o



o



30

en el que

35 **X³⁵** se selecciona entre haluro, hidroxilo, $\text{OC(O)R}^{\text{dd}}$ y $\text{OC(O)OR}^{\text{dd}}$, o C(O)-X^{35} es un éster activo, **X³⁶** se selecciona entre haluro, mesiloxi, trifiloxi y tosiloxi, y R^{dd} se selecciona entre alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo C_{5-10} y heteroarilo C_{1-10} ; y **L**, **V¹**, **Y**, **Z**, p y z son como se han definido anteriormente en el presente documento, excepto porque **L** ahora está uniendo **RM** a uno o más **V¹** y/o **Y**, y el uno o más restos **V²**-**L²** presentes opcionalmente en **Z** como se ha definido anteriormente en el presente documento pueden ser opcionalmente e independientemente **RM'** en su lugar, que es un resto reactivo, y en el que, si hay más de 1 resto reactivo en **(IV)**, algunos o todos los restos reactivos son iguales o diferentes. Estos conjugados de enlazador-agente de fórmula **(IV)** pueden considerarse o no intermedios para los compuestos de fórmula **(III)**.

45 Esta invención se refiere a compuestos enantioméricamente puros y/o diastereoméricamente puros de fórmulas **(I)** - **(IV)** así como a mezclas enantioméricas y/o diastereoméricas de los compuestos de las fórmulas **(I)** - **(IV)**. Esta invención se refiere a compuestos puros de las fórmulas **(I)** - **(IV)** así como a mezclas de isómeros de compuestos de las fórmulas **(I)** - **(IV)**.

50 Los compuestos de las fórmulas **(I)** y **(II)**, y sus conjugados, representan derivados de duocarmicina nuevos que tienen preferentemente restos de unión ADN nuevos y/o tienen preferentemente heteroátomos en posiciones

seleccionadas en el resto de unión a ADN o en los sustituyentes en el resto de unión a ADN o de alquilación de ADN, o en uno o más de los enlazadores escindibles unidos a un compuesto de fórmula (I) o (II). Estas modificaciones están diseñadas para mejorar las propiedades farmacológicas y la actividad citotóxica, en comparación con los derivados de duocarmicina de la técnica anterior.

5 En una realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un resto de unión a ADN nueva. Sin quedar ligados a teoría alguna, estos restos de unión a ADN nuevas pueden contribuir a la actividad citotóxica de los compuestos de fórmula (I) y (II), mediante la unión al ADN de un modo similar a los restos de unión a ADN en los análogos de CC-1065 conocidos de la técnica anterior. Los ligantes a ADN nuevos pueden ser más solubles en agua, pueden tener afinidad de unión aumentada y/o pueden metabolizarse con más facilidad en, por ejemplo, el hígado, lo que conduce a compuestos de fórmula (I) y (II) que tienen propiedades farmacológicas mejoradas, por ejemplo, un índice terapéutico aumentado, con respecto a compuestos similares de la técnica anterior.

15 En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un resto triazol. Sin quedar ligados a teoría alguna, este resto heteroaromático puede incorporarse en la molécula de forma que contribuya a la unión de un compuesto de fórmula (I) o (II) al ADN de la célula diana, mejorando de este modo la actividad de dicho compuesto. Aunque puede conseguirse el mismo efecto mediante otro resto (hetero)aromático, por ejemplo, un anillo fenilo, el resto triazol tiene la ventaja adicional de que es un grupo relativamente polar (con respecto a otros restos (hetero)aromáticos), lo que puede conducir a propiedades farmacológicas aumentadas (por ejemplo, solubilidad en agua, hidrofiliidad, comportamiento de agregación) de los compuestos de fórmula (I) y (II) y sus conjugados.

Los compuestos de fórmula (I) y (II) son apropiados para la aplicación con el fin del suministro de fármacos, incluyendo el direccionamiento de fármacos y las aplicaciones de liberación controlada que utilizan compuestos de fórmula (III) y (IV).

25

Breve descripción de los dibujos

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

La Figura 2 representa la síntesis de los restos de alquilación 4a - 4k.

30 La Figura 3 muestra la síntesis de los restos de alquilación 8a - 8d.

La Figura 4 ilustra la síntesis de los restos de alquilación 12 y 16.

La Figura 5 ilustra la síntesis de duocarmicinas que contiene una indolizina 7-sustituida.

La Figura 6 representa la síntesis de duocarmicinas que contienen una indolizina 6-sustituida.

La Figura 7 muestra la síntesis de duocarmicinas que contienen un 7-azabenzofurano.

35 La Figura 8 ilustra la síntesis del compuesto 112.

La Figura 9 representa la síntesis de un conjugado de enlazador-agente 114.

La Figura 10 muestra la síntesis de un conjugado de enlazador-agente 115.

La Figure 11 ilustra la síntesis de un conjugado de enlazador-agente 116.

40 Descripción de la invención

La siguiente descripción detallada se proporciona para que la invención pueda comprenderse más completamente.

Definiciones

45 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por alguien con una habilidad habitual en la técnica.

50 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula de inmunoglobulina de longitud completa, una porción inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina de longitud completa o un derivado de una molécula de inmunoglobulina de longitud completa o una porción activa de la misma, es decir, una molécula que contiene un sitio de unión a antígeno que se une de forma inespecífica a un antígeno de una diana de interés o parte de la misma, tales dianas incluyen, pero sin limitación, células tumorales. La inmunoglobulina puede ser de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA o IgY), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 o IgA2), o subclase. La inmunoglobulina, o un derivado o porción activa de la misma, puede obtenerse de cualquier especie, por ejemplo, humanos, roedor (por ejemplo, ratón, rata o hámster), burro, oveja, conejo, cabra, cobaya, camélido, caballo, vaca o pollo, pero preferentemente es de origen humano, murino o de conejo, o se obtiene de más de una especie. Los anticuerpos útiles en la invención incluyen, pero sin limitación, monoclonales, policlonales, biespecíficos, multiespecíficos, humanos, humanizados, quiméricos y anticuerpos diseñados técnicamente, anticuerpos monocatenarios, fragmentos Fv, fragmentos Fd, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos F(ab')₂, fragmentos dAb, fragmentos producidos mediante un biblioteca de expresión de Fab, anticuerpos antidiotipo, CDR aisladas y fragmentos de unión a epítipo de cualquiera de los anteriores, que se unan de forma inespecífica a un antígeno de interés.

65 La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo que puede sustituirse por otro en una reacción de sustitución.

Tales grupos salientes son bien conocidos en la técnica y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un haluro (fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro), azida, un sulfonato (por ejemplo, un alcanosulfonato C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tal como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, o un alquilbencenosulfonato C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido, tal como p-toluenosulfonato), N-óxido de succinimida, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato, un aminocarboxilato (carbamato) y un alcocicarboxilato (carbonato). Para sustituciones en un carbono saturado, los haluros y sulfonatos son grupos salientes preferidos. Para sustituciones en un carbono de carbonilo, pueden usarse como un grupo saliente, por ejemplo, un haluro, N-óxido de succinimida, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato o un alcocicarboxilato (carbonato). La expresión "grupo saliente" también se refiere a un grupo que se elimina como consecuencia de una reacción de eliminación, por ejemplo, una reacción en cascada electrolítica o una reacción de espirociclación. En este caso, puede usarse como grupo saliente, por ejemplo, un haluro, un sulfonato, azida, un aminocarboxilato (carbamato) o un alcocicarboxilato (carbonato). Por lo tanto, un agente o un derivado del mismo liberado de un conjugado a través de una autoeliminación (múltiple) se define como un grupo saliente de acuerdo con esta definición.

La expresión "éster activo" se refiere a un grupo funcional en el que el grupo alcoxi del resto de éster es un buen grupo saliente. Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, N-óxido de succinimida, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y grupos con una capacidad saliente comparable. Los grupos alcoxi basados en alquilo no sustituido, tales como metoxi, etoxi, isopropoxi y t-butoxi no se califican como buenos grupos salientes, y metil, etil, isopropil y t-butil ésteres, no se consideran por tanto que sean ésteres activos.

La expresión "resto reactivo" en el presente documento se refiere a un grupo funcional que puede reaccionar con un segundo grupo funcional en condiciones relativamente suaves y sin necesidad de funcionalización previa del resto reactivo. La reacción entre el resto reactivo y dicho segundo grupo funcional requerirá únicamente la aplicación de un poco de calor, presión, un catalizador, ácido y/o base. Los ejemplos de restos reactivos incluyen, pero sin limitación, haluro de carbamoilo, haluro de acilo, éster activo, anhídrido, α-haloacetilo, α-haloacetamida, maleimida, isocianato, isotiocianato, disulfuro, tiol, hidrazina, hidrazida, cloruro de sulfonilo, aldehído, metil cetona, vinil sulfona, halometilo y sulfonato de metilo.

El término "prorresto" se refiere a un resto que se acopla a un compuesto de fórmula (I) o (II) para modificar sus propiedades y que debe retirarse (parcialmente) *in vivo* de dicho compuesto de fórmula (I) o (II).

La expresión "grupo soluble en agua" se refiere a un grupo funcional que se solvata bien en entornos acuosos y que confiere una solubilidad en agua mejorada al compuesto al que está unido. Los ejemplos de grupos solubles en agua incluyen, pero sin limitación, polialcoholes, sacáridos de cadena lineal o cíclicos, aminas y poliaminas primarias, secundarias, terciarias o cuaternarias, grupos sulfato, grupos sulfonato, grupos sulfinato, grupos carboxilato, grupos fosfato, grupos fosfonato, grupos fosfinato, grupos ascorbato, glicoles, incluyendo polietilenglicoles y poliéteres. Son grupos solubles en agua preferidos, aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, carboxilatos, fosfatos, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{yy}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^{17}\text{R}^{yy}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{yy}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^{17-}$, $-\text{X}^{17}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{yy}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, glicol, oligoetilenglicol y polietilenglicol, en los que *yy* se selecciona entre de 1 a 1000, X^{17} se selecciona entre O, S y NR^{zz} , y R^{zz} y R^{yy} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃.

El término "sustituido", cuando se usa como un adjetivo para "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" o similares, indica que dicho grupo "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo" o "heteroarilo" contiene uno o más sustituyentes (introducidos mediante sustitución por hidrógeno). Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, OH, =O, =S, =NR^k, =N-OR^k, SH, NH₂, NO₂, NO, N₃, CF₃, CN, OCN, SCN, NCO, NCS, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^k, SR^k, S(O)R^k, S(O)OR^k, S(O)₂R^k, S(O)₂OR^k, OS(O)R^k, OS(O)OR^k, OS(O)₂R^k, OS(O)₂OR^k, S(O)N(R^k)R^l, OS(O)N(R^k)R^l, S(O)₂N(R^k)R^l, OS(O)₂N(R^k)R^l, OP(O)(OR^k)(OR^l), P(O)(OR^k)(OR^l), OR^k, NHR^k, N(R^k)R^l, ⁺N(R^k)(R^l)R^m, Si(R^k)(R^l)(R^m), C(O)R^k, C(O)OR^k, C(O)N(R^k)R^l, OC(O)R^k, OC(O)OR^k, OC(O)N(R^k)R^l, N(R^k)C(O)R^l, N(R^k)C(O)OR^l, N(R^k)C(O)N(R^l)R^m, un grupo soluble en agua y los derivados *tio* de estos sustituyentes y formas protonadas, cargadas y desprotonadas de cualquiera de estos sustituyentes, en los que R^k, R^l y R^m se seleccionan independientemente entre H y $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{yy}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^{17}\text{R}^{yy}$ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₅₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ o una combinación de los mismos, en los que *yy* se selecciona entre de 1 a 1000, X^{17} se selecciona independientemente entre O, S y NR^{zz} , y R^{zz} y R^{yy} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃, dos o más de R^k, R^l y R^m estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos. Cuando hay más de un sustituyente, cada sustituyente se selecciona independientemente. Dos o más sustituyentes pueden conectarse entre sí mediante reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en cada uno de los sustituyentes por uno o más enlaces de conexión, que pueden ser enlaces simples, dobles o triples, o, si son posibles estructuras de resonancia, el orden de enlace de dichos enlaces puede ser diferente en dos o más de estas estructuras de resonancia. Por tanto, dos sustituyentes pueden unirse en la formación de uno o más anillos.

Cuando los sustituyentes pueden estar "unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos", esto significa que los sustituyentes pueden estar conectados entre sí a través del reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en cada uno de los sustituyentes por uno o más enlaces de

conexión.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático carbocíclico que comprende de 5 a 24 átomos de carbono en el anillo, que puede estar cargado o sin cargar y que puede consistir en un anillo o en dos o más anillos condensados entre sí. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyentes aromático heterocíclico que comprende de 1 a 24 átomos de carbono en el anillo y al menos un heteroátomo en el anillo, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio o fósforo, en el que el nitrógeno y el azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, que consiste en un anillo o en dos o más anillos condensados entre sí. Los heteroátomos pueden estar conectados directamente entre sí. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirimidilo, furanilo, pirrolilo, triazolilo, pirazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tienilo, indolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolilo y quinolilo. En una realización, un grupo heteroarilo comprende de 1 a 4 heteroátomos. Debe indicarse que un "grupo heteroarilo C₁" representa que hay únicamente un carbono presente en el sistema de anillos del grupo heteroaromático (por tanto no se cuentan los átomos de carbono en sustituyentes opcionales). Un ejemplo de tal grupo heteroaromático es un grupo tetrazolilo.

Los grupos "arilo" y "heteroarilo" también abarcan sistemas de anillo en los que uno o más anillos no aromáticos están condensados a un anillo arilo o heteroarilo o un sistema de anillo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y 1-butileno.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado, en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo, por ejemplo, por oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio o fósforo, en el que el nitrógeno y el azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos pueden estar conectados directamente entre sí. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butiloxi, *terc*-butiloxi, metiloximetilo, etiloximetilo, metiloxietilo, etiloxietilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, metiltiometilo, etiltiometilo, etiltioetilo y metiltioetilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente hidrocarbilo, saturado o insaturado, cíclico no aromático, que consiste en un anillo o en dos o más anillos condensados entre sí. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, decalinilo y 1,4-ciclohexadienilo.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente hidrocarbilo, saturado o insaturado, cíclico no aromático, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados entre sí, en el que al menos un carbono en uno de los anillos está reemplazado por un heteroátomo, por ejemplo, por oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio o fósforo, en el que el nitrógeno y el azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos pueden estar conectados directamente entre sí. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, decahidroquinolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo y morfolinilo. Debe indicarse que un "grupo heterocicloalquilo C₁" representa que hay únicamente un carbono presente en el sistema de anillos del heterocicloalcano (por tanto no se cuentan los átomos de carbono en sustituyentes opcionales). Un ejemplo de dicho grupo es un grupo dioxiranilo.

El número de átomos de carbono que un "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" y similares, puede contener está indicado por una designación que sigue a dichos términos, es decir, alquilo C₁₋₁₀ significa que dicho alquilo puede contener de uno a diez carbonos (no se cuentan los átomos de carbono en sustituyentes opcionales unidos a este alquilo).

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

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

La extensión "-ileno" en oposición a "-ilo" en, por ejemplo, "alquilenilo" en oposición a "alquilo" indica que dicho, por ejemplo, "alquilenilo" es un resto divalente (o multivalente) conectado a uno o más de otros restos mediante al menos

uno o más dobles enlaces o dos o más enlaces simples, en oposición a ser un grupo monovalente conectado a un resto mediante un enlace simple en dicho, por ejemplo, "alquilo". El término "alquileo" por tanto se refiere a un resto hidrocarbilo de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado; el término "heteroalquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto hidrocarbilo de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado en el que al menos un carbono está reemplazado por un heteroátomo; el término "arileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto aromático carbocíclico, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados entre sí; el término "heteroarileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto aromático carbocíclico, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados entre sí, en el que al menos un carbono en uno de los anillos está reemplazado por un heteroátomo; el término "cicloalquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto hidrocarbilo cíclico, saturado o insaturado, no aromático, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados entre sí; el término "heterocicloalquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto hidrocarbilo cíclico, saturado o insaturado, no aromático, que puede consistir en un anillo o dos o más anillos condensados entre sí, en el que al menos un carbono en uno de los anillos está reemplazado por un heteroátomo. Los restos divalentes a modo de ejemplo incluyen aquellos ejemplos dados para los grupos monovalentes anteriormente en el presente documento en los que se retira un átomo de hidrógeno.

El prefijo "poli" en "polialquileo", "poliheteroalquileo", "poliarileno", "poliheteroarileno", "policicloalquileo", "poliheterocicloalquileo" y similares, indica que dos o más de tales restos "-ileno", por ejemplo, restos alquileo, se unen entre sí para formar un resto multivalente, ramificado o no ramificado, que contiene dos o más sitios de unión para restos adyacentes. De manera similar, el prefijo "oligo" en, por ejemplo, oligoetilenglicol indica que dos o más restos de etilenglicol se unen entre sí para formar un resto multivalente, ramificado o no ramificado. La diferencia entre los prefijos "oligo" y "poli" es que el prefijo "oligo" se usa con mayor frecuencia para indicar un número relativamente pequeño de unidades de repetición, mientras que el prefijo "poli" habitualmente se refiere a un número relativamente grande de unidades de repetición.

Determinados compuestos de la invención poseen centro quirales y/o dobles enlaces y/o pueden tener tautómeros o atropisómeros; las mezclas tautoméricas, enantioméricas, diastereoméricas, atropisoméricas y geométricas de dos o más isómeros, en cualquier composición, así como los isómeros individuales (incluyendo tautómeros y atropisómeros) están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Siempre que se usa el término "isómero", este se refiere a un isómero atropisomérico, tautomérico, enantiomérico, diastereomérico y/o geométrico o a una mezcla de dos o más de estos isómeros, a menos que el contexto dicte lo contrario.

El término "peptidomimético" se refiere a un grupo o resto que tiene una estructura que es distinta de la estructura química general de un aminoácido o péptido, pero que funciona de una manera similar a un aminoácido o péptido de origen natural. Por lo tanto, un peptidomimético es un mimético de aminoácido o un mimético de péptido.

La expresión "aminoácido no natural" pretende representar el estereoisómero D de un aminoácido de origen natural.

El término "enlace" en el presente documento se refiere a una conexión covalente entre dos átomos y puede referirse a un enlace sencillo, un enlace doble o un enlace triple o, si son posibles estructuras de resonancia, el orden de enlace de dicho enlace puede ser diferente en dos o más de estas estructuras de resonancia. Por ejemplo, si el enlace es parte de un anillo aromático, el enlace puede ser un enlace sencillo en una estructura de resonancia y un doble enlace en otra estructura de resonancia. Si se indica que un "doble enlace" o "triple enlace" está presente entre dos átomos, este doble o tripe enlace puede estar localizado, pero también puede ser que este doble o triple enlace esté deslocalizado, lo que significa que únicamente en una o algunas de las estructuras de resonancia un doble o triple enlace está de hecho presente entre los dos átomos, mientras que el orden de enlace puede ser diferente en una o más de las otras estructuras de resonancia. Al mismo tiempo, los enlaces marcados como enlace simple en una estructura de resonancia, pueden ser dobles enlaces en otra estructura de resonancia.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de esta invención, sean radioactivas o no, están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

La expresión "sal farmacéuticamente activa", como se usa en el presente documento, se refiere a una sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Para compuestos que contienen uno o más grupos básicos, por ejemplo, un grupo amina, pueden formarse sales de adición de ácidos. Para compuestos que contienen uno o más grupos ácidos, por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico, pueden formarse sales de adición de bases. Para compuestos que contienen tanto grupos ácidos como básicos, pueden obtenerse además zwitteriones en forma de sales. Cuando el compuesto de la invención comprende más de un átomo o grupo cargado, puede haber múltiples contraiones (distintos).

La expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a una asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, agua, alcohol isopropílico, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo y ácido acético. Cuando se hace referencia a agua como un solvato, puede usarse el término "hidrato".

El término "conjugado" más adelante en el presente documento se refiere a un compuesto de fórmula (III) o a un conjugado de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un derivado del mismo, a menos que el contexto dicte lo contrario.

5 La expresión "conjugado de enlazador-agente" más adelante en el presente documento se refiere a un compuesto de fórmula (IV), a menos que el contexto dicte lo contrario.

El término "agente" más adelante en el presente documento se refiere a un compuesto de fórmula (I), (II), (I') o (II'), a menos que el contexto dicte lo contrario.

10 El término "núcleo" o "estructura central" de un resto, por ejemplo el resto de unión a ADN o de alquilación de ADN, se refiere a la estructura que permanece cuando todos los sustituyentes R se retiran de la fórmula que representa dicho resto.

15 La expresión "resto de direccionamiento" se refiere a cualquier resto que se une de forma específica o que se asocia de forma reactiva, o forma un complejo con un resto de forma específica o está presente en exceso relativo en o en cerca del sitio diana, sobre, en o cerca de la célula diana, o en (la proximidad de) el tejido u órgano diana, por ejemplo, un receptor, un complejo receptor, sustrato, un determinante antigénico u otro resto receptivo, o que puede dirigir al conjugado al sitio diana mediante otros mecanismos en virtud de su naturaleza, por ejemplo, a través del efecto PPR. Los ejemplos de resto de direccionamiento incluyen, pero sin limitación, un aptámero, un anticuerpo o fragmento o derivado de anticuerpo, un polímero, un dendrímero, una lectina, un modificador de la respuesta biológica, una enzima, una vitamina, un factor de crecimiento, un esteroide, un resto de azúcar, un resto de oligosacárido, una proteína soporte y una hormona, o cualquier combinación de los mismos.

25 La frase "resto que mejora las propiedades farmacológicas del compuesto" se refiere a un resto que cambia las propiedades farmacológicas (por ejemplo, las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas, fisicoquímicas y biofarmacéuticas) de un compuesto de la presente invención, de modo que pueda obtenerse un mejor efecto terapéutico. El resto puede, por ejemplo, aumentar la solubilidad en agua, aumentar el tiempo en circulación, aumentar el índice terapéutico o reducir la inmunogenicidad. La expresión "grupo enlazador" se refiere a un elemento estructural de un compuesto que enlaza un elemento estructural de dicho compuesto a uno o más de otros elementos estructurales de dicho mismo compuesto.

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

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

45 La expresión "un espaciador de liberación simple" se refiere a un espaciador de autoeliminación que puede liberar un resto tras su autoinmolación.

La expresión "espaciador de liberación múltiple" se refiere a un espaciador de autoeliminación que puede liberar dos o más restos tras su autoinmolación (repetitiva).

50 La expresión "espaciador en cascada electrónica" se refiere a un espaciador de autoeliminación, tanto ramificado como no ramificado, que puede autoeliminarse a través de una o más eliminaciones en cascada electrónica de $1,2+2n$ ($n \geq 1$).

55 La expresión "espaciador de ciclación de ω -amino aminocarbonilo" se refiere a un espaciador de autoeliminación que puede eliminarse a través de un proceso de ciclación en la formación de un derivado ureico cíclico.

60 La expresión "sistema espaciador" se refiere a un resto espaciador de autoeliminación individual o a dos o más de los restos espaciadores de autoeliminación, iguales o diferentes, acoplados entre sí. Un sistema espaciador puede ser ramificado o no ramificado y contiene uno o más sitios de unión para Z así como para V¹ y opcionalmente L.

65 En el presente documento y en sus reivindicaciones, los verbos "comprender", "tener", "contener" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitante para indicar que se incluyen los artículos que están "comprendidos", "tienen" o "están contenidos", pero no se excluyen artículos no mencionados específicamente. Además, la referencia a un elemento mediante el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" por tanto significa habitualmente "al menos uno".

En las estructuras genéricas a lo largo de la presente descripción y en las letras de las reivindicaciones se usan para definir elementos estructurales. Algunas de estas letras pueden confundirse como que representan un átomo, tales como C, N, O, P, K, B, F, S, U, V, W, I e Y. Para evitar confusión, siempre que estas letras no representan un átomo, se dan en negrita.

5 Cuando hay uno o más adjetivos y/o frases adjetivas para un nombre que es a) el primero en una lista de nombre o b) está en cualquier parte en medio de una lista de nombres y dicho nombre y adjetivos están precedidos juntos por la palabra "y" u "o", los adjetivos no solo califican a dicho nombre, sino a todos los nombres anteriores por separado, a menos que el contexto dicte lo contrario. Esto significa por ejemplo que la frase "alquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido" debe leerse como "alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido" y que la frase "alquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₅₋₈ o heterocicloalquilo C₁₋₇" debe leerse como "alquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo C₅₋₈ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido". A lo largo de la presente descripción y en las reivindicaciones, se representan estructuras moleculares o partes de las mismas. Como es habitual en tales dibujos, los enlaces entre átomos se representan mediante líneas, en algunos casos, para indicar estereoquímica, mediante líneas en negrita o discontinua o en forma de cuña. Una línea que termina en espacio (un extremo "suelto"), es decir, en un extremo que no tiene otra línea o átomo específico conectado al mismo, representa un grupo CH₃. Esto es correcto para los dibujos que representan los compuestos de esta invención. Para aquellas estructuras que representan un elemento estructural de los compuestos de esta invención, una línea que termina en un espacio puede indicar la posición de unión de otro elemento estructural del compuesto. Esto se ha indicado con una línea ondulada perpendicular a, y que corta a, la línea "suelta".

Además, las estructuras o partes de las mismas se han representado, asumiendo que las estructuras se leen de izquierda a derecha, lo que significa, por ejemplo, en las representaciones de compuestos de fórmula (III), que V² (si está presente) está localizado en el lado izquierdo y que Z está localizado en el lado derecho de tales estructuras o partes de las mismas, a menos que el contexto implique otra cosa.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: Ac: acetilo; AIBN: 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); Bn: bencilo; Boc: *tert*-butiloxicarbonilo; CBI: 1,2,9,9a-tetrahidrociclopropa[c]benc[e]indol-4-ona; DABCO: 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano; DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DCC: *N,N*-diciclohexilcarbodiimida; DCM: diclorometano; DMA: *N,N*-dimetilacetamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DiPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DPPA: difenilfosforil azida; EDAC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; Fmoc: 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; HATU: hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio; HOBt: *N*-hidroxibenzotriazol; PNPCI: cloroformiato de *p*-nitrofenilo; ppm: partes por millón; py: piridina; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; TFAA: anhídrido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; TsOH: ácido *p*-toluenosulfónico; TsCl: cloruro de *p*-toluenosulfonilo; y TTMSS: tris(trimetilsilil)silano.

40 Agentes, conjugados de enlazador-agente y conjugados

La presente invención se refiere a análogos nuevos del agente alquilante de ADN CC-1065. Se considera que los agentes de la presente invención se usan para tratar una dolencia que se caracteriza por una proliferación no deseada (celular). Por ejemplo, un agente de la presente invención puede utilizarse para tratar un tumor, cáncer, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad infecciosa.

Los conjugados de la presente invención se consideran que son, en un aspecto, aplicables a los agentes de fórmula (I) y (II) dirigidos a un sitio diana específico en donde el conjugado puede convertirse en uno o más agentes, o puede inducirse a que se convierta en uno o más de dichos agentes. La presente invención puede, adicionalmente, encontrar aplicación en la liberación controlada (no específica) a partir de un conjugado de uno o más de dichos agentes, con el objetivo de, por ejemplo, potenciar propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas, farmacodinámicas y/o farmacocinéticas.

Los compuestos de las formulas (I) y (II), y sus conjugados, representan derivados de duocarmicina nuevos que tienen preferentemente restos de unión ADN nuevas y/o tienen preferentemente heteroátomos en posiciones seleccionadas en el resto de unión a ADN o en los sustituyentes en el resto de unión a ADN o de alquilación de ADN, o en uno o más de los enlazadores escindibles unidos a un compuesto de fórmula (I) o (II). Estas modificaciones están diseñadas para mejorar las propiedades farmacológicas y la actividad citotóxica, en comparación con los derivados de duocarmicina de la técnica anterior.

En una realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un resto de unión a ADN nueva. Sin quedar ligados a teoría alguna, estos restos de unión a ADN nuevas pueden contribuir a la actividad citotóxica de los compuestos de fórmula (I) y (II), mediante la unión al ADN de un modo similar a los restos de unión a ADN en los análogos de CC-1065 conocidos de la técnica anterior. Los ligantes a ADN nuevos pueden ser más solubles en agua, pueden tener afinidad de unión aumentada y/o pueden metabolizarse con más facilidad en, por ejemplo, el hígado, lo que conduce a compuestos de fórmula (I) y (II) que tienen propiedades farmacológicas mejoradas, por ejemplo, un índice

terapéutico aumentado, con respecto a compuestos similares de la técnica anterior.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un resto triazol. Sin quedar ligados a teoría alguna, este resto heteroaromático puede incorporarse en la molécula de forma que contribuya a la unión de un compuesto de fórmula (I) o (II) al ADN de la célula diana, mejorando de este modo la actividad de dicho compuesto. Aunque puede conseguirse el mismo efecto mediante otro resto (hetero)aromático, por ejemplo, un anillo fenilo, el resto triazol tiene la ventaja adicional de que es un grupo relativamente polar (con respecto a otros restos (hetero)aromáticos), lo que puede conducir a propiedades farmacológicas aumentadas (por ejemplo, solubilidad en agua, hidrofiliidad, comportamiento de agregación) de los compuestos de fórmula (I) y (II) y sus conjugados.

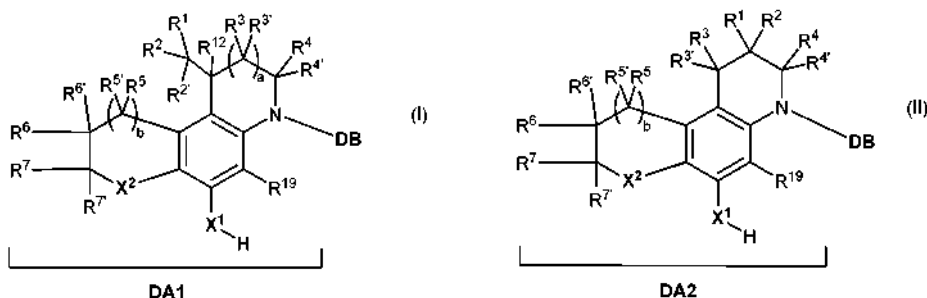
En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un resto oligoetilenglicol o polietilenglicol o, un derivado de la misma. Dicho resto oligoetilenglicol o polietilenglicol puede ser ramificado o lineal. Sin quedar ligados a teoría alguna, este resto puede incorporarse en un compuesto de fórmula (I) o (II) para mejorar, por ejemplo, las propiedades fisicoquímicas, biofísicas, farmacodinámicas y/o farmacocinéticas del compuesto, por ejemplo, solubilidad en agua y comportamiento de agregación. Además, debido a la naturaleza hidrófila del resto oligoetilenglicol o polietilenglicol, un compuesto de fórmula (I) o (II) puede ser, por ejemplo, más citotóxico contra células tumorales resistentes a múltiples fármacos, dado que el compuesto es un mal sustrato de las bombas de flujo. Si un compuesto de fórmula (I) o (II) se incorpora en un conjugado, puede ser que el resto oligoetilenglicol o polietilenglicol esté emplazada entre el prorrosto, es decir, un resto que está acoplada a un compuesto de fórmula (I) o (II) para modificar sus propiedades y que ha de extraerse (de forma parcial) *in vivo* de dicho compuesto de fórmula (I) o (II), y el resto del compuesto de fórmula (I) o (II), o que se emplaza en una posición de un modo u otro opuesta al sitio de unión del prorrosto, colocando así el resto del compuesto de fórmula (I) o (II) entre el prorrosto y el resto oligoetilenglicol o polietilenglicol. La última situación puede tener la ventaja de que la estructura central hidrófoba (aromática) del compuesto de fórmula (I) y (II) está más protegida de interacciones desfavorables con su entorno, por ejemplo, un entorno acuoso, reduciendo así, por ejemplo, la cantidad de formación de agregados.

En otra realización, la invención actual se refiere a un conjugado de un compuesto de fórmula (I) o (II) y derivados del mismo. Estos conjugados contienen uno o más prorrostsos.

En otra realización, un conjugado de un compuesto de fórmula (I) o (II) comprende al menos dos prorrostsos de las que el primer resto es un prorrosto escindible *in vivo* que comprende un resto oligoetilenglicol o polietilenglicol, o un derivado de la misma, y la segundo prorrosto comprende al menos un resto de direccionamiento. Tal conjugado tiene la estructura central relativamente hidrófoba de un compuesto de fórmula (I) o (II), o un derivado del mismo, colocada entre el prorrosto de direccionamiento y el prorrosto que contiene glicol oligoetilenglicol o polietilenglicol, protegiendo de este modo la estructura central de posibles interacciones desfavorables con su entorno. Los compuestos de fórmula (I) y (II) son apropiados para la aplicación con el fin del suministro de fármacos, incluyendo el direccionamiento de fármacos y las aplicaciones de liberación controlada que utilizan compuestos de fórmula (III) y (IV).

40 Agentes

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



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en el que

DB es un resto de unión a ADN y es

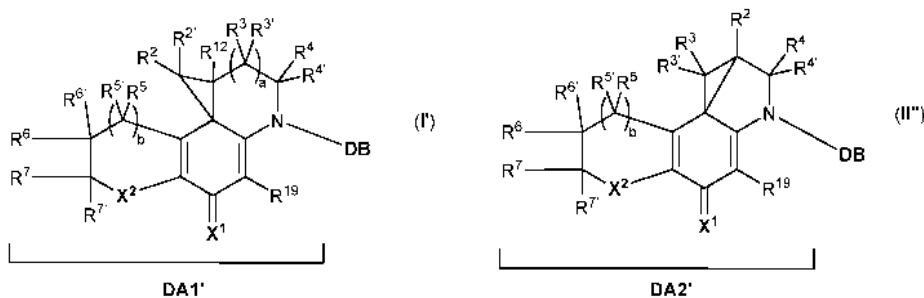


R^1 es un haluro (fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro), azida, un sulfonato (por ejemplo, un alcanosulfonato C_{1-6})

- opcionalmente sustituido, tal como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, o un alquilbencenosulfonato C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido, tal como p-toluenosulfonato), N-óxido de succinimida, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato y aminocarboxilato (carbamato) o un alcoxicarboxilato (carbonato);
- 5 R², R², R³, R³, R⁴, R⁴, R¹² y R¹⁹ se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)OR^a, S(O)₂OR^a, OS(O)R^a, OS(O)₂R^a, OS(O)OR^a, OS(O)₂OR^a, OR^a, NHR^a, N(R^a)R^b, ⁺N(R^a)(R^b)R^c, P(O)(OR^a)(OR^b), OP(O)(OR^a)(OR^b), SiR^aR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)R^b, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^b, N(R^a)C(O)R^b, N(R^a)C(O)OR^b y N(R^a)C(O)N(R^b)R^c, en el que
- 10 R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido,
o R³ + R³ y/o R⁴ + R⁴ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR¹⁸, =C(R¹⁸)R¹⁸ y =NR¹⁸, seleccionándose R¹⁸ y R¹⁸ independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, dos o más de R², R², R³, R³, R⁴, R⁴ y R¹² estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
- 15 X² se selecciona entre O, C(R¹⁴)(R¹⁴) y NR¹⁴, en los que R¹⁴ y R¹⁴ tienen el mismo significado que se ha definido para R⁷ y se seleccionan independientemente, o R¹⁴ y R⁷ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R⁷ y R¹⁴;
- 20 R⁵, R⁵, R⁶, R⁶, R⁷ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, ⁺N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f y N(R^e)C(O)N(R^f)R^g, en los que R^e, R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H y (CH₂CH₂O)_{ee}CH₂CH₂X¹³R^{e1} opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₅₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅, en el que ee se selecciona entre de 1 a 1000, X¹³ se selecciona entre O, S y NR^{f1}, y R¹¹ y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃, dos o más de R^e, R^f y R^g estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos,
- 25 o R⁵ + R⁵ y/o R⁶ + R⁶ y/o R⁷ + R⁷ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{e3}, =C(R^{e3})R^{e4} y =NR^{e3}, R^{e3} y R^{e4} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, o R⁵ + R⁶ y/o R⁶ + R⁷ y/o R⁷ + R¹⁴ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R⁵ y R⁶, y/o R⁶ y R⁷, y/o R⁷ y R¹⁴, respectivamente, dos o más de R⁵, R⁵, R⁶, R⁶, R⁷, R⁷, R¹⁴ y R¹⁴ estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
- 30 X¹ se selecciona entre O, S y NR¹³, en el que R¹³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y no está unido con ningún otro sustituyente;
- 35 X³ se selecciona entre O, S, C(R¹⁵)R¹⁵, -C(R¹⁵)(R¹⁵)-C(R¹⁵)(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-N(R¹⁵)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵)-N(R¹⁵)-, N(R¹⁵)-C(R¹⁵)(R¹⁵)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵)-O-, -O-C(R¹⁵)(R¹⁵)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵)-S-, -S-C(R¹⁵)(R¹⁵)-, -C(R¹⁵)=C(R¹⁵)-, =C(R¹⁵)-C(R¹⁵)=, -N=C(R¹⁵)-, =N-C(R¹⁵)=, -C(R¹⁵)=N-, =C(R¹⁵)-N=, -N=N-, =N=N=, CR¹⁵, N y NR¹⁵;
- 40 X⁴ se selecciona entre O, S, C(R¹⁶)R¹⁶, NR¹⁶, N y CR¹⁶;
- 45 X⁵ se selecciona entre O, S, C(R¹⁷)R¹⁷, NOR¹⁷ y NR¹⁷, en los que R¹⁷ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y no están unidos a ningún otro sustituyente;
- X⁶ se selecciona entre CR¹¹, CR¹¹(R¹¹), N, NR¹¹, O y S;
- X⁷ se selecciona entre CR⁸, CR⁸(R⁸), N, NR⁸, O y S;
- 50 X⁸ se selecciona entre CR⁹, CR⁹(R⁹), N, NR⁹, O y S;
- X⁹ se selecciona entre CR¹⁰, CR¹⁰(R¹⁰), N, NR¹⁰, O y S;
- X¹¹ se selecciona entre C, CR²¹ y N;
- X¹² se selecciona entre C, CR²² y N;
- X³⁴ se selecciona entre C, CR²³ y N;
- 55 == significa que el enlace indicado puede ser un enlace sencillo o un doble enlace, opcionalmente deslocalizado, no acumulado; R⁸, R⁸, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹, R¹¹, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R²¹, R²² y R²³ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^h, SR^h, S(O)R^h, S(O)₂R^h, S(O)OR^h, S(O)₂OR^h, OS(O)R^h, OS(O)₂R^h, OS(O)OR^h, OS(O)₂OR^h, OR^h, NHR^h, N(R^h)Rⁱ, ⁺N(R^h)(Rⁱ)R^j, P(O)(OR^h)(ORⁱ), OP(O)(OR^h)(ORⁱ), SiR^hRRⁱ, C(O)R^h, C(O)OR^h, C(O)N(R^h)Rⁱ, OC(O)R^h, OC(O)OR^h, OC(O)N(R^h)Rⁱ, N(R^h)C(O)Rⁱ, N(R^h)C(O)ORⁱ y N(R^h)C(O)N(Rⁱ)R^j, en el que
- 60 R^h, Rⁱ y R^j se seleccionan independientemente entre H y (CH₂CH₂O)_{ee}CH₂CH₂X¹³R^{e1} opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₅₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅, dos o más de R^h, Rⁱ y R^j estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos,
- 65 o R⁸ + R⁸ y/o R⁹ + R⁹ y/o R¹⁰ + R¹⁰ y/o R¹¹ + R¹¹ y/o R¹⁵ + R¹⁵ y/o R¹⁵ + R¹⁵ y/o R¹⁶ + R¹⁶ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{h1}, =C(R^{h1})R^{h2} y =NR^{h1}, R^{h1} y R^{h2} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, dos o más de R⁸, R⁸, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹, R¹¹, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁶, R²¹, R²² y R²³ estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
- R^{8b} y R^{9b} se seleccionan independientemente y tienen el mismo significado que R⁸, excepto porque no pueden unirse con ningún otro sustituyente;

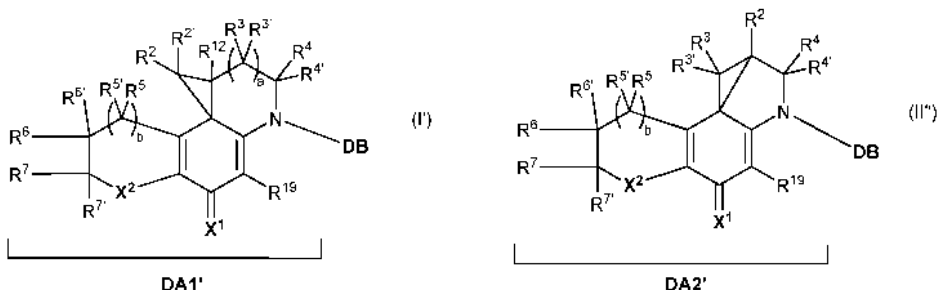
uno de R^4 y $R^{4'}$ y uno de R^{16} y $R^{16'}$ puede unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
 uno de R^2 , R^2 , R^3 y $R^{3'}$ y uno de R^5 y $R^{5'}$ puede unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos; y

5 a y b se seleccionan independientemente entre 0 y 1;
 el resto **DB** no comprende un resto DA1, DA2, DA1' o DA2'



10 el anillo **B** en **DB1** es un heterociclo.

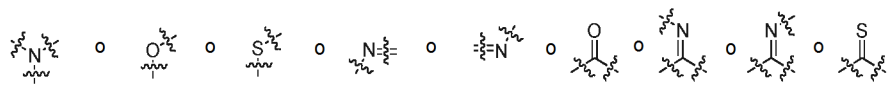
En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I') o (II'):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en el que todos los sustituyentes tienen el mismo significado que se ha descrito para compuestos de las fórmulas (I) y (II). Se alega que los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se convierten en (I') y (II'), respectivamente, *in vivo* con eliminación concomitante de $H-R^1$, como se ilustra esquemáticamente en la Figura 1 para un compuesto de fórmula (I).

20 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I') o (II'), comprendiendo dicho compuesto un grupo ciclopropilo, que puede formarse a través del reordenamiento de, y eliminación concomitante de $H-R^1$ desde un compuesto de fórmula (I) o (II). Todas las realizaciones para un compuesto de fórmula (I) o (II) o un resto del mismo también se mantienen para un compuesto de fórmula (I') o (II') o un resto del mismo, a menos que el contexto dicte lo contrario.

25 En una realización más específica adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en el que al menos uno de los sustituyentes R^1 , R^5 , R^5 , R^6 , R^6 , R^7 , R^7 , R^{14} , R^{14} , R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , R^{15a} , R^{15a} , R^{16} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} contiene un resto $X^{14}(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2X^{14}$, en el que *ff* se selecciona entre 1 a 1000 y cada X^{14} se selecciona independientemente entre



35 que está conectado al sitio de unión de dicho sustituyente tanto mediante un enlace directo como mediante un resto, siendo parte de dicho mismo sustituyente, que no comprende un disulfuro, una hidrazona, una hidrazida, un éster, un aminoácido natural o un péptido que contiene al menos un aminoácido natural.

40 Un compuesto de fórmula (I) o (II) o un conjugado del mismo en el que *ff* es mayor a 1000 está abarcado por la presente invención.

En una realización más específica adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en el que al menos uno de los sustituyentes R^1 , R^5 ,

R^5 , R^6 , R^6 , R^7 , R^7 , R^{14} , R^{14} , R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , R^{15m} , R^{15} , R^{16} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} contiene un resto de triazol.

5 Debe entenderse que en todo este documento, cuando se hace referencia a un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, esto incluye la referencia a un compuesto de fórmula **(I')** o **(II')**, respectivamente, a menos que las partes estructurales de **(I)** y **(II)** no presentes en **(I')** y **(II')** estén afectadas o el contexto dicte otra cosa. De manera similar, cuando se hace referencia a una parte estructural (fragmento), conjugado de enlazador-agente o conjugado obtenido a partir de un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, esto incluye la referencia a una parte estructural similar (fragmento), conjugado de enlazador-agente o conjugado obtenido a partir de un compuesto de fórmula **(I')** o **(II')**, respectivamente, a menos que las partes estructurales de **(I)** y **(II)** no presentes en **(I')** y **(II')** estén afectadas o el contexto dicte otra cosa.

15 También debe entenderse que cuando se hace referencia a un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** o un fragmento, derivado o conjugado del mismo y se especifica el alcance de R^{21} o R^{12} , la presente memoria descriptiva únicamente afecta a un compuesto de fórmula **(I)** puesto que R^{21} y R^{12} están ausentes en un compuesto de fórmula **(II)**. Por lo tanto, siempre que se lea " R^{21m} " o " R^{12n} " en el presente documento, uno podría leer " R^{21} (si está presente)" o " R^{12} (si está presente)", respectivamente. Esto también es válido para sustituyentes (otros) que puedan estar presentes o ausentes en compuestos de las fórmulas **(I)** y **(II)** y sus fragmentos, conjugados de enlazador-agente, y conjugados.

20 Debe entenderse adicionalmente que la presente invención se refiere a compuestos enantioméricamente puros y/o diastereoméricamente puros de las fórmulas **(I)** y **(II)** así como a mezclas enantioméricas y/o diastereoméricas de compuestos de las fórmulas **(I)** y **(II)**.

25 Las consideraciones sobre los efectos de sustituyentes y los efectos de enlazadores, unidades de alquilación de ADN y unidades de unión a ADN en compuestos de las fórmulas **(I)** y **(II)**, sus análogos que contienen ciclopropilo y sus conjugados y conjugados de enlazador-agente dadas en el presente documento se presentan sin el consentimiento de un mecanismo de acción específico para los compuestos de las fórmulas **(I)** y **(II)**, sus análogos que contiene ciclopropilo y sus conjugados de enlazador-agente y conjugados.

30 Los compuestos de fórmula **(I)** y **(II)** pueden considerarse constituidos de una unidad de unión a ADN (**DB**) y de una unidad alquilante de ADN (**AA1**, **AA2**, **AA1'** o **AA2'**), como se indica en las figuras mencionada anteriormente.

35 Se considera que la unidad alquilante de ADN de los compuestos de fórmula **(I)** y **(II)** contiene el sitio de alquilación. La alquilación de ADN puede producirse a través del ataque del ADN, en el carbono que porta R^1 en un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, o en el mismo carbono en el análogo que contiene ciclopropilo de dicho compuesto.

Se considera que la unidad de unión a ADN de los compuestos de fórmula **(I)** y **(II)** ayuda a la unión eficaz de estos compuestos al ADN. Pueden estar acoplados a el resto alquilante de ADN a través, por ejemplo, de un enlace amida. Por lo tanto, en una realización, X^5 es **O**.

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

R^1 en un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** es un grupo saliente.

45 En una realización, el grupo saliente R^1 se selecciona entre halógeno, azida (N_3), carboxilato $[OC(O)R^n]$, carbonato $[OC(O)OR^n]$, carbamato $[OC(O)N(R^n)R^{n1}]$ y $OS(O)_2R^o$, en los que R^n , R^{n1} y R^o se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{1-10} . Un sustituyente opcional puede ser un oligoetilenglicol o un resto de polietilenglicol. Cuando el grupo R^1 comprende un oligoetilenglicol o resto de polietilenglicol, es decir, un resto $X^{14}(CH_2CH_2O)_fCH_2CH_2X^{14}$, un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** su conjugado puede mostrar propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas, farmacodinámicas y/o farmacocinéticas mejoradas, que, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, también pueden ser válidas para la presencia de restos de oligoetilenglicol o polietilenglicol en otras posiciones en un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**. Además, sin embargo, el tamaño relativamente grande del sustituyente R^1 puede reducir la alquilación no específica de un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** o su conjugado. Además, el grupo R^1 se eliminará cuando el compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** se reordene para dar un compuesto de fórmula **(I')** o **(II')**. Esto significa que el resto de oligoetilenglicol o polietilenglicol puede no tener un efecto negativo sobre el potencial citotóxico del compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**.

60 En una realización, R^1 se selecciona entre halógeno y $OS(O)_2R^o$. En otra realización, el grupo saliente R^1 en un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** es un halógeno. En otra realización, R^1 se selecciona entre cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). En aún otra realización, R^1 es cloro (Cl). En aún otra realización, R^1 es bromo (Br). En aún otra realización, R^1 es $OS(O)_2R^o$. En aún otra realización, R^1 es $ROS(O)_2R^o$ y R^o contiene un resto $X^{14}(CH_2CH_2O)_fCH_2CH_2X^{14}$. En aún otra realización, R^1 se selecciona entre $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2C_6H_4CH_3$ y $OS(O)_2CH_3$.

65 Variando el grupo saliente R^1 , uno puede ajustar la actividad de alquilación de los agentes seco y afectar a la tasa de transformación de un agente seco en un agente que contiene ciclopropilo de fórmula **(I')** o **(II')**. Si la capacidad saliente de R^1 es demasiado buena, esto puede provocar que el agente seco se vuelva un agente de alquilación

específico, que puede disminuir el cociente de citotoxicidad y el índice terapéutico de conjugados de los compuestos de las fórmulas **(I)** y **(II)** puesto que el agente puede ser capaz, por ejemplo, de alquilarse aunque todavía esté enlazado en el conjugado. Por otra parte, si R^1 es un grupo saliente demasiado malo, el agente seco puede no cerrarse para formar un agente que contiene ciclopropilo, que se cree que es la especie activa, que puede reducir su citotoxicidad y el cociente de citotoxicidad. Por lo tanto, en una realización, el parámetro Swain-Scott del sitio de alquilación es mayor a 0,3. En otras realizaciones, el parámetro Swain-Scott es mayor a 0,5 o 0,7 o 1,0.

El tamaño de R^1 puede afectar a la tasa de alquilación distinta de ADN de un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** o un conjugado del mismo. Si R^1 es un grupo relativamente abultado, una alquilación específica puede reducirse puesto que el carbono que porta R^1 está en cierto modo protegido.

Otros medios para ajustar la actividad de alquilación de los agentes seco y sus derivados que contienen ciclopropilo puede en cierto modo proteger el carbono al que está unido el grupo saliente R^1 o sobre el que puede suceder un ataque nucleófilo, seleccionando al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{16} y R^{16i} presentes para que sean distintos de hidrógeno. La protección de dicho carbono puede reducir la alquilación específica por compuestos de las fórmulas **(I)** y **(II)**, sus análogos que contienen ciclopropilo y sus conjugados. Aunque la introducción de un impedimento estérico también puede afectar a la tasa de alquilación de ADN, puede ser razonable asumir que una alquilación específica puede verse afectada relativamente más que la alquilación de ADN puesto que esta última sucede presumiblemente después de que el agente esté idealmente situado para el ataque nucleófilo quede unido al surco menor de ADN. El carbono que porta R^1 en un compuesto de fórmula **(II)**, que es un átomo de carbono secundario (cuando R^2 es H), ya está en cierto modo protegido en comparación con el carbono que porta R^1 en un compuesto de fórmula **(I)** cuando R^2 y R^{2i} son ambos H. A este respecto, un compuesto de fórmula **(II)** puede compararse a un compuesto de fórmula **(I)** en el que R^{2i} es distinto de hidrógeno. Sin embargo puede conseguirse una protección adicional seleccionando uno o más de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{16} y R^{16i} presentes para que sean distintos de hidrógeno.

En una realización, R^2 y R^{2i} son los dos hidrógeno. En otra realización, R^{2i} es hidrógeno y R^2 no es hidrógeno. En otra realización, R^2 se selecciona entre N_3 , NO_2 , NO , CF_3 , CN , $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^a , SR^a , $S(O)R^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)OR^a$, $S(O)_2OR^a$, $OS(O)R^a$, $OS(O)_2R^a$, $OS(O)OR^a$, $OS(O)_2OR^a$, OR^a , $N(R^a)R^b$, $^+N(R^a)(R^b)R^c$, $P(O)(OR^a)(OR^b)$, $OP(O)(OR^a)(OR^b)$, $SiR^aR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)R^b$, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)N(R^a)R^b$, $N(R^a)C(O)R^b$, $N(R^a)C(O)OR^b$ y $N(R^a)C(O)N(R^b)R^c$, en los que R^a , R^b y R^c se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido.

En una realización, R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-3} y heteroalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En otra realización, R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En otra realización, R^2 se selecciona entre metilo, etilo, propilo e isopropilo. En otra realización, R^2 es metilo.

En aún otra realización, R^2 y R^{2i} son ambos distintos de hidrógeno. En una realización, R^2 y R^{2i} son ambos metilo.

Como alternativa, o simultáneamente, la protección estérica del carbono que porta R^1 puede introducirse seleccionando uno o más de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{16} y R^{16i} presentes para que sean distintos de hidrógeno. En una realización, R^3 , R^4 y R^{4i} son cada uno H. En otra realización, R^3 y R^4 son ambos H. En otra realización, R^3 y R^4 son ambos H. En otra realización, uno de R^3 y R^{3i} es alquilo C_{1-3} mientras que el otro es H. En otra realización, uno de R^4 y R^{4i} es alquilo C_{1-3} mientras que el otro es H. En otra realización, uno de R^3 y R^{3i} es alquilo C_{1-3} y uno de R^4 y R^{4i} es alquilo C_{1-3} mientras que los otros son H. En otra realización, ambos R^3 y R^{3i} son independientemente alquilo C_{1-3} . En otra realización, ambos R^4 y R^{4i} son independientemente alquilo C_{1-3} . En otra realización, uno de R^3 , R^{3i} , R^4 y R^{4i} es metilo. En otra realización, uno de R^4 y R^{4i} es metilo. En aún otra realización, R^4 y R^{4i} son ambos metilo. En otras realizaciones más, uno o ambos de R^4 y R^{4i} son flúor.

En una realización, R^{12} es H. En otra realización, R^{12} es alquilo C_{1-3} . En otras realizaciones más, R^{12} es metilo o etilo. En aún otra realización, R^{12} es igual a $C(R^{2i})(R^2)R^1$, lo que significa que el carbono que porta R^{12} porta dos grupos idénticos.

En otra realización, R^{16} y R^{16i} son ambos H. En otra realización, R^{16} es H. En otras realizaciones, R^{16} es flúor (F) o metilo o etilo.

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

Los sustituyentes R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y X^2 así como el tamaño del anillo conectado al lado izquierdo del anillo que porta X^1 pueden, por ejemplo, cada uno independientemente o dos o más tomados juntos, afectar a las propiedades farmacológicas del agente, por ejemplo, afectar a la solubilidad en agua, afectar al comportamiento de agregación, afectar al proceso de alquilación de ADN y/o afectar a la fuerza de unión de ADN. Además, especialmente R^5 y R^6 , y

en cierto grado del mismo modo R^6 y R^{6i} , también pueden afectar al grado de protección del carbono sobre el que debe suceder el ataque nucleófilo.

5 R^5 y R^{5i} pueden ser ambos H, o R^5 puede ser H mientras que R^{5i} está ausente. En otra realización, al menos uno de R^5 y R^{5i} no es hidrógeno ni está ausente. En otra realización, R^5 no es hidrógeno.

10 En una realización, R^5 se selecciona entre OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^{e2} , SR^{e2} , $S(O)R^{e2}$, $S(O)_2R^{e2}$, $S(O)OR^{e2}$, $S(O)_2OR^{e2}$, $OS(O)R^{e2}$, $OS(O)_2R^{e2}$, $OS(O)OR^{e2}$, $OS(O)_2OR^{e2}$, OR^{e2} , NHR^{e2} , $N(R^{e2})R^{f2}$, $N(R^{e2})(R^{f2})R^{g2}$, $P(O)(OR^{e2})(OR^{f2})$, $OP(O)(OR^{e2})(OR^{f2})$, $SiR^{e2}R^{f2}R^{g2}$, $C(O)R^{e2}$, $C(O)OR^{e2}$, $C(O)N(R^{e2})R^{f2}$, $OC(O)R^{e2}$, $OC(O)OR^{e2}$, $OC(O)N(R^{e2})R^{f2}$, $N(R^{e2})C(O)R^{f2}$, $N(R^{e2})C(O)OR^{f2}$ y $N(R^{e2})C(O)N(R^{f2})R^{g2}$, en los que R^{e2} , R^{f2} y R^{g2} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} , heteroalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_3 o heterocicloalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de R^{e2} , R^{f2} y R^{g2} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

15 En otra realización, R^5 se selecciona entre nitro, halógeno, amino, ciano, hidroxilo y alquilamino C_{1-3} , di(alquilo C_{1-3})amino, alquilcarbonilamino C_{1-3} , alcocarbonilamino C_{1-3} , alquilaminocarbonilamino C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , alquilcarboniloxi C_{1-3} , alcocarboniloxi C_{1-3} , alquilaminocarboniloxi C_{1-3} o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En aún otra realización, R^5 es alquilo C_{1-3} lineal opcionalmente sustituido. En otra realización, R^5 es alquilo C_{1-3} lineal no sustituido. En otra realización, R^5 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, CF_3 , F, Cl, Br, ciano, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, amino (NH_2), metilamino, formilo, hidroximetilo y dimetilamino. En otra realización, R^5 es metilo, etilo, metoxi o etoxi. En otra realización, R^5 es metilo. En otras realizaciones, R^5 es etilo o metoxi o etoxi.

20 R^6 y R^{6i} pueden ser ambos hidrógeno, o R^6 puede ser hidrógeno mientras que R^{6i} está ausente. En otra realización, al menos uno de R^6 y R^{6i} no es hidrógeno ni está ausente. En otra realización, R^6 no es hidrógeno.

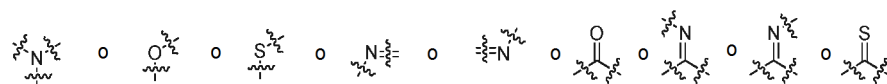
30 R^5 y R^6 pueden unirse para formar, junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Este anillo puede, por ejemplo, ser un resto dihidropirrol, dihidrofurano, ciclopenteno, 1,3-dioxoleno, pirrolidina, tetrahidrofurano, ciclopentano o 1,3-dioxolano.

35 Los sustituyentes R^{16} y R^{16i} pueden afectar también al grado de protección del carbono sobre el que puede suceder el ataque nucleófilo. En una realización X^4 es CR^{16} . En una realización adicional, R^{16} es hidrógeno. En aún otra realización, R^{16} es alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} . En otra realización, R^{16} es metilo o etilo. En aún otra realización, R^{16} es metilo. En aún otra realización, R^{16} es flúor.

40 En una realización, R^2 , R^{2i} , R^3 , R^{3i} , R^4 , R^{4i} , R^5 , R^{5i} , R^6 , R^{6i} , R^{12} , R^{16} y R^{16i} presentes son cada uno hidrógeno. En otra realización R^2 , R^{2i} , R^3 , R^{3i} , R^4 , R^{4i} , R^5 , R^6 , R^{6i} , R^{12} , R^{16} y R^{16i} presentes son cada uno hidrógeno. En aún otra realización, R^2 , R^{2i} , R^3 , R^{3i} , R^4 , R^{4i} , R^5 , R^{5i} , R^6 , R^{6i} , R^7 , R^{7i} , R^{12} , R^{14} , R^{14i} , R^{16} , R^{16i} , y R^{19} presentes son cada uno hidrógeno. En aún otra realización, R^2 , R^{2i} , R^3 , R^{3i} , R^4 , R^{4i} , R^5 , R^6 , R^{6i} , R^7 , R^{7i} , R^{12} , R^{14} , R^{14i} , R^{16} , R^{16i} , y R^{19} presentes son cada uno hidrógeno.

45 Aunque la tasa de alquilación y la eficacia de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) puede ajustarse opcionalmente de muchas maneras, en un aspecto de esta invención, esto puede conseguirse introduciendo una protección estérica, seleccionando para un compuesto de fórmula (I) uno o más de R^2 , R^{2i} , R^3 , R^{3i} , R^4 , R^{4i} , R^5 , R^{5i} , R^6 , R^{6i} , R^{12} , R^{16} y R^{16i} presentes para que sean distintos de hidrógeno y para un compuesto de fórmula (II) uno o más de R^2 , R^3 , R^{3i} , R^4 , R^{4i} , R^5 , R^{5i} , R^6 , R^{6i} , R^{16} y R^{16i} presentes para que sean distintos de hidrógeno. Los sustituyentes no deben causar demasiado impedimento estérico, sin embargo, especialmente cuando más de uno de estos sustituyentes es distinto de hidrógeno, puesto que esto puede afectar adversamente a la alquilación de ADN. Además, esto puede proporcionar una unión menos eficaz en la ranura menor del ADN y puede plantear dificultades sintéticas.

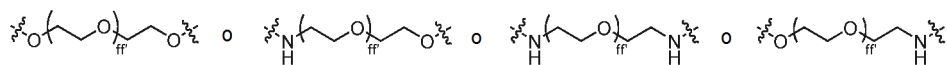
50 En un aspecto de esta invención, al menos uno de R^1 , R^5 , R^{5i} , R^6 , R^{6i} , R^7 , R^{7i} , R^{14} , R^{14i} , R^8 , R^{8i} , R^9 , R^{9i} , R^{10} , R^{10i} , R^{11} , R^{11i} , R^{15} , R^{15i} , R^{15ii} , R^{15iii} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} y R^{23} contiene un resto $X^{14}(CH_2CH_2O)_fCH_2CH_2X^{14}$, en el que ff se selecciona entre 1 a 1000 y cada X^{14} se selecciona independientemente entre



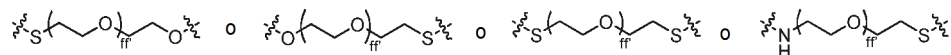
60 Este resto puede estar conectado al núcleo del resto de alquilación de ADN o resto de unión de ADN mediante un enlace directo o mediante una unidad enlazadora que sea parte de dicho mismo grupo R y que no comprenda un disulfuro, una hidrazona, una hidrazida, un éster, un aminoácido natural o un péptido que contiene al menos un aminoácido natural. Dicha unidad enlazadora debe escindir-se preferiblemente menos de un 20 %, más preferiblemente menos de un 10 %, y lo más preferiblemente menos de un 5 % en 24 horas tras la administración de un compuesto de fórmula (I) o (II) *in vivo*.

ES 2 647 317 T3

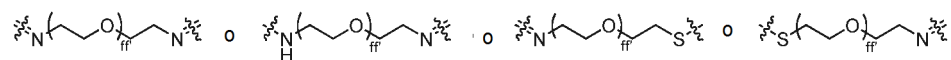
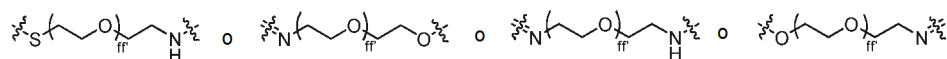
El resto $X^{14}(CH_2CH_2O)_{ff}CH_2CH_2X^{14}$ puede seleccionarse, por ejemplo, para que sea



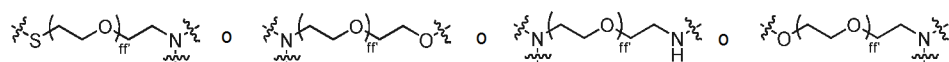
5



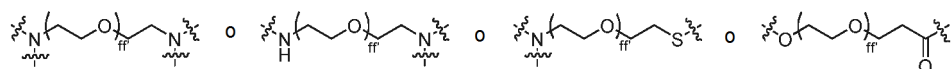
10



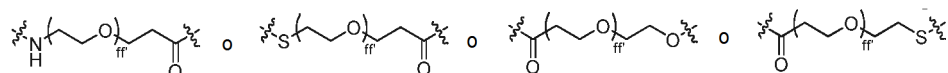
15



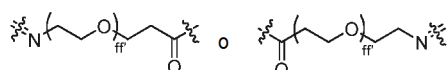
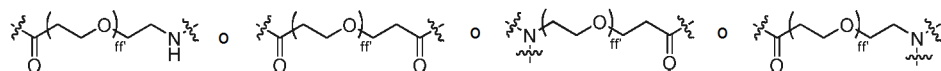
20



25



30



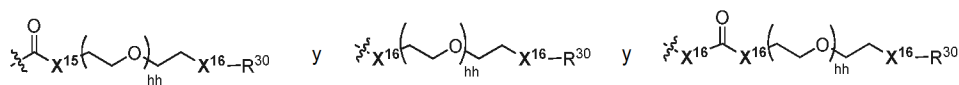
35

en los que ff se selecciona entre de 1 a 1000. En realizaciones más específicas, ff se selecciona entre de 1 a 100 o de 1 a 10. En otras realizaciones, ff se selecciona para que sea 1 o 2 o 3 o 4. En otra realización, ff es 3 o 4.

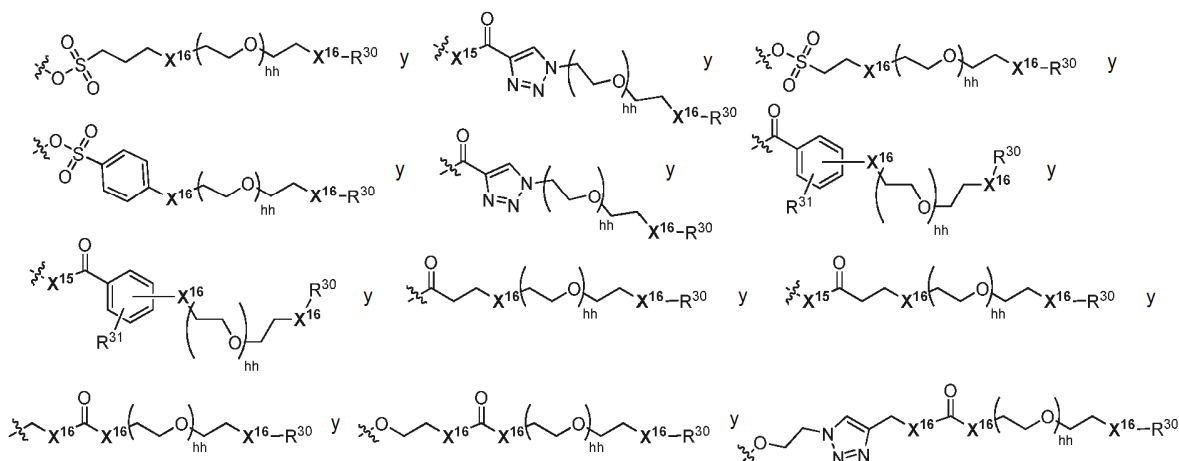
40 El resto oligoetilenglicol o polietilenglicol o derivado del mismo se conecta mediante una unidad enlazadora a la estructura central de un compuesto de fórmula (I) o (II). Dicha unidad enlazadora puede ser un enlace sencillo, en cuyo caso, el oligoetilenglicol o polietilenglicol o derivado del mismo se conecta a la estructura central mediante, por ejemplo, una amina, éter o enlace de sulfuro. Como alternativa, el resto oligoetilenglicol o polietilenglicol o derivado del mismo puede conectarse a la estructura central mediante, por ejemplo, un carbamato, un carbonato, una amida, un alquilo, un heteroalquilo, un arilo o un resto heteroarilo, o una combinación de cualquiera de estos. En una

45

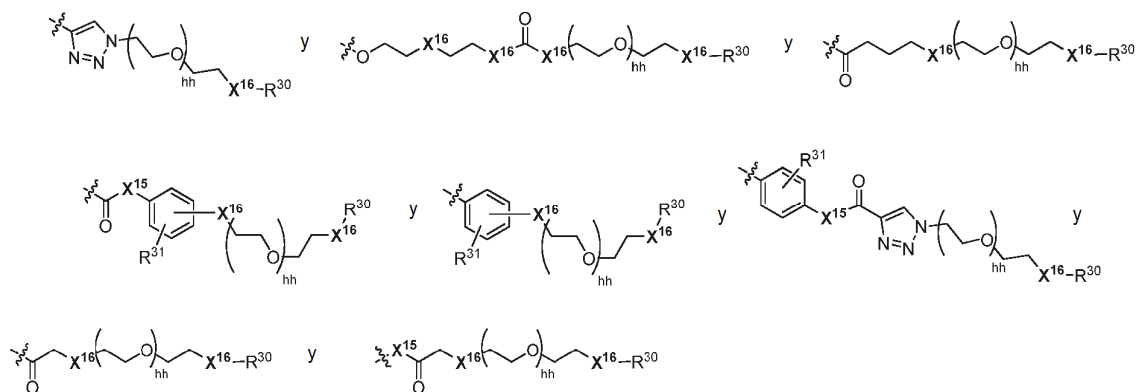
realización, al menos uno de R¹, R⁵, R⁵ⁱ, R⁶, R⁶ⁱ, R⁷, R⁷ⁱ, R¹⁴, R¹⁴ⁱ, R⁸, R⁸ⁱ, R⁹, R⁹ⁱ, R¹⁰, R¹⁰ⁱ, R¹¹, R¹¹ⁱ, R¹⁵, R¹⁵ⁱ, R¹⁵ⁿ, R^{15m}, R¹⁶, R¹⁶ⁱ, R²¹, R²² y R²³ se selecciona entre



5
y

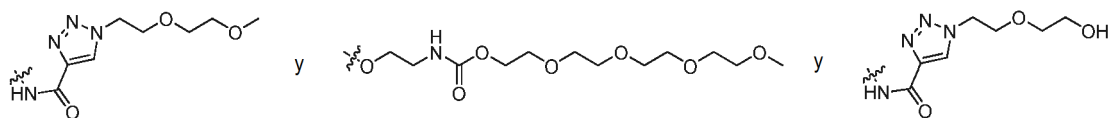


10
y

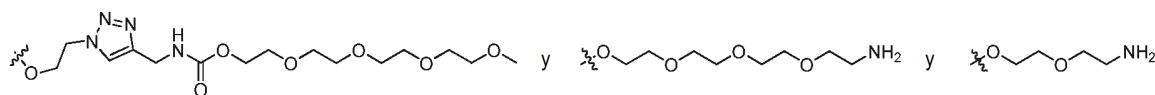


15 en los que hh se selecciona entre de 1 a 1000, X¹⁵ se selecciona entre S y NR³², cada X¹⁶ se selecciona independientemente entre O, S y NR³⁴, R³⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, R³², R³³ y R³⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃, y R³¹ tiene el mismo significado que se ha definido para R⁷. R³⁰ puede seleccionarse, por ejemplo, entre H, metilo, etilo, metoximetilo, *p*-aminobenzoílo y *p*-aminoanilincarbonilo.

20 En una realización adicional, al menos uno de R¹, R⁵, R⁵ⁱ, R⁶, R⁶ⁱ, R⁷, R⁷ⁱ, R¹⁴, R¹⁴ⁱ, R⁸, R⁸ⁱ, R⁹, R⁹ⁱ, R¹⁰, R¹⁰ⁱ, R¹¹, R¹¹ⁱ, R¹⁵, R¹⁵ⁱ, R¹⁵ⁿ, R^{15m}, R¹⁶, R¹⁶ⁱ, R²¹, R²² y R²³ se selecciona entre

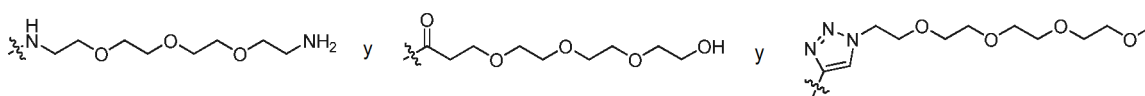


y



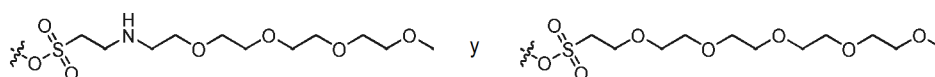
5

y

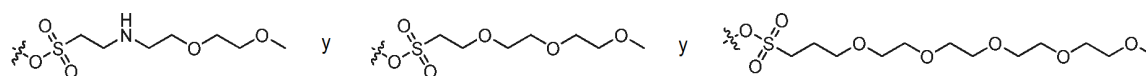


10

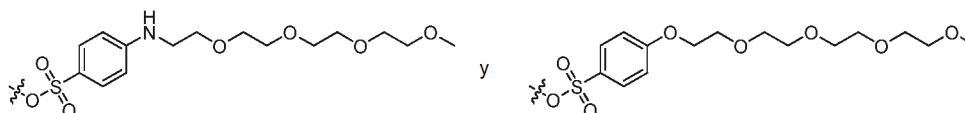
En otra realización, R¹ se selecciona entre



15 y



20 y



25 En una realización, al menos uno de R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R²¹, R²² y R²³ contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En otra realización, al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R¹⁴ contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En aún otra realización, al menos uno de R⁶ y R⁷ contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En aún otra realización, al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁵, R¹⁶, R²¹, R²² y R²³ contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En aún otra realización, al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹ y R²² contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En aún otra realización, al menos uno de R⁸ y R⁹ contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En aún otra realización, al menos R¹ contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴.

30 Un compuesto de fórmula (I) o (II) también puede contener 2 o más restos X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En una realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene 2 restos X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴. En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene 2 restos X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴ que son parte de 2 grupos R separados. Puede ser beneficioso poner los dos o más restos X¹⁴(CH₂CH₂O)_fCH₂CH₂X¹⁴ en posiciones distantes en el compuesto de fórmula (I) o (II) puesto que esto puede proteger más eficazmente el núcleo relativamente hidrófobo.

35 Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) pueden contener uno o más restos de oligoetilenglicol o polietilenglicol o derivados de los mismos. Tal resto puede mejorar la solubilidad en agua y el comportamiento de agregación de un compuesto de fórmula (I) o (II) y puede provocar una actividad aumentada frente a dianas resistentes a múltiples fármacos. Si un compuesto de fórmula (I) o (II) con tal resto se incorpora en el conjugado, puede ser que el resto de oligoetilenglicol o polietilenglicol se sitúe entre el prorrosto y el resto del compuesto de fórmula (I) o (II) o que se sitúe en una posición en cierto modo opuesta al sitio de unión del prorrosto, poniendo así el resto del compuesto de fórmula (I) o (II) entre el prorrosto y el resto de oligoetilenglicol o polietilenglicol. Esto último puede ser más beneficioso para la solubilidad en agua de los conjugados. La solubilidad en agua mejorada de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) y sus conjugados puede conducir a rendimientos mejorados y a la pureza de los conjugados

durante la síntesis, por ejemplo debido a una formación de agregado reducida. Además, una tendencia reducida para agregación y una mayor pureza del conjugado pueden conducir, por ejemplo, a menos efectos secundarios después de la administración del conjugado. Además, la presencia de uno o más restos de oligoetilenglicol y/o polietilenglicol en un conjugado puede reducir la excreción del conjugado a través de los riñones o el hígado, lo que aumenta el tiempo de circulación en el organismo.

En otro aspecto de esta invención, los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden contener uno más anillos de triazol. La incorporación de un anillo de 1,2,3-triazol puede proporcionar una ventaja sintética, puesto que los dos restos que pueden quedar unidos eventualmente al anillo de 1,2,3-triazol pueden unirse entre sí mediante dicho anillo de triazol usando una reacción de cicloadición suave y eficaz entre un resto alquino y uno de azida. Debido a que las condiciones para esta reacción de cicloadición son muy suaves y son compatibles con casi todos los grupos funcionales, la reacción puede realizarse en una de las últimas etapa de la ruta sintética hacia un compuesto de fórmula (I) o (II), su conjugado de enlazador-agente, o conjugado, permitiendo así una fácil generación de series de compuestos de fórmula (I) y (II) sus conjugados para estudios SAR (relación estructura-actividad).

Preferentemente, el resto triazol se emplaza de tal modo en la unidad alquilante de ADN o la unidad de unión a ADN que puede contribuir a la unión del compuesto al ADN. Los restos de unión a ADN adicionales, tales como restos indol o benzofurano, que están conectadas con la unidad de unión a ADN o alquilante de ADN, pueden aumentar la potencia del compuesto, supuestamente a través de una unión a ADN potenciada. Estos restos aromáticos adicionales pueden, sin embargo, tener un efecto perjudicial sobre las propiedades farmacológicas, tales como la solubilidad en agua. Un triazol, siendo un grupo aromático, puede también potenciar la unión al ADN y, así, aumentar la potencia citotóxica del compuesto, pero dado que es más polar que otros restos aromáticos, como un anillo fenilo, los efectos negativos sobre las propiedades farmacológicas pueden ser menos pronunciados.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) en los que al menos uno de R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{14} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{15} , R^{15i} , R^{15n} , R^{15m} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} y R^{23} contiene un resto de triazol.

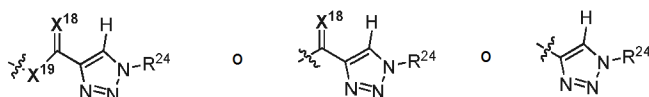
En otra realización, al menos uno de R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{15} , R^{15i} , R^{15n} , R^{15m} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} y R^{23} contiene un resto de triazol. En otra realización, al menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} contiene un resto de triazol. En otra realización, al menos uno de R^8 y R^9 contiene un resto de triazol. En aún otra realización, al menos R^8 contiene un resto de triazol.

En otra realización, al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^{14} y R^{14i} contiene un resto de triazol. En otra realización, al menos uno de R^6 , R^7 y R^{7i} contiene un resto de triazol. En aún otra realización, R^1 contiene un resto de triazol.

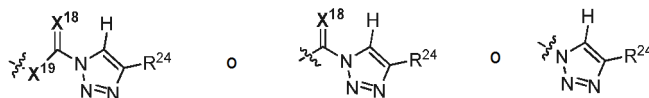
Para un efecto de unión a ADN óptimo, el resto de triazol puede conectarse mediante un enlazador que mantiene el resto de triazol en conjugación con, o en proximidad estrecha a, el núcleo de unión a ADN o de alquilación de ADN. El enlazador puede ser, por ejemplo, un enlace sencillo, $-N(R^{35})C(O)-$, $-C(O)N(R^{35})-$, $-C(O)-$, $-C(R^{35})(R^{36})-$, $-C(R^{35})=C(R^{36})-$, $-O-$, $-S-$ o $-N(R^{35})-$, en los que R^{35} y R^{36} se seleccionan entre H y alquilo C_{1-4} o heteroalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o es cualquier otro enlazador pequeño opcionalmente sustituido que no tenga más de 4 átomos de conexión (por ejemplo, el resto $-N(R^{35})C(O)-$ tiene dos átomos de conexión: N y C) en entre la unidad de unión a ADN o la unidad de alquilación de ADN y el anillo de triazol.

El anillo de triazol puede ser un 1,2,3-triazol o un 1,2,4-triazol. En una realización, el anillo de triazol es un 1,2,3-triazol. En otra realización, el triazol es un 1,2,4-triazol. Un anillo de 1,2,3-triazol puede estar 4,5-, 1,5- o 1,4-disustituido. Si el anillo de 1,2,3-triazol está 1,4-sustituido, esto significa que el sustituyente que contiene el anillo de 1,2,3-triazol tiene una forma extendida. Si el anillo de 1,2,3-triazol está 4,5- o 1,5-sustituido, el anillo de 1,2,3-triazol de hecho forma una especie de giro y pone los dos sustituyentes en el triazol en proximidad estrecha entre sí. El anillo de triazol también puede situarse en el extremo de un sustituyente, en cuyo caso, el anillo de triazol está únicamente monosustituido. En este caso, la sustitución puede suceder en N-1 o C-4. Un 1,2,4-triazol puede estar 1,3-, 1,5- o 3,5-disustituido. Un sustituyente que contiene un 1,2,4-triazol 1,3- o 3,5-disustituido tiene una forma extendida, mientras que en un 1,2,4-triazol 1,5-disustituido ambos sustituyentes en el triazol están en proximidad estrecha entre sí. El anillo de triazol también puede estar trisustituido.

En un aspecto, al menos uno de R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{14} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{15} , R^{15i} , R^{15n} , R^{15m} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} y R^{23} en un compuesto de fórmula (I) o (II) es

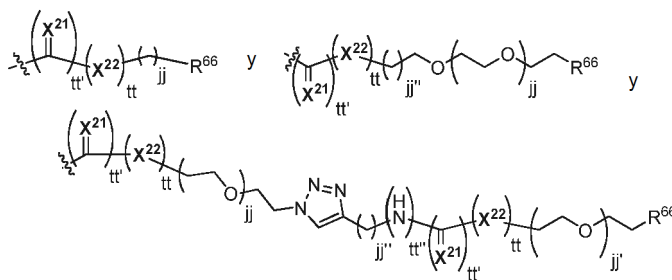


o



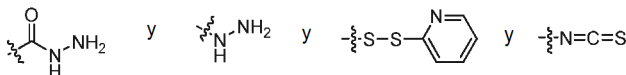
5 en el que X^{18} y X^{19} se seleccionan entre O, S, NR^{25} , H_2 y $C(R^{25})R^{26}$, en el que R^{25} y R^{26} se seleccionan entre H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y R^{24} tiene el mismo significado que R^8 y se selecciona independientemente.

10 R^{24} puede seleccionarse, por ejemplo, entre H y

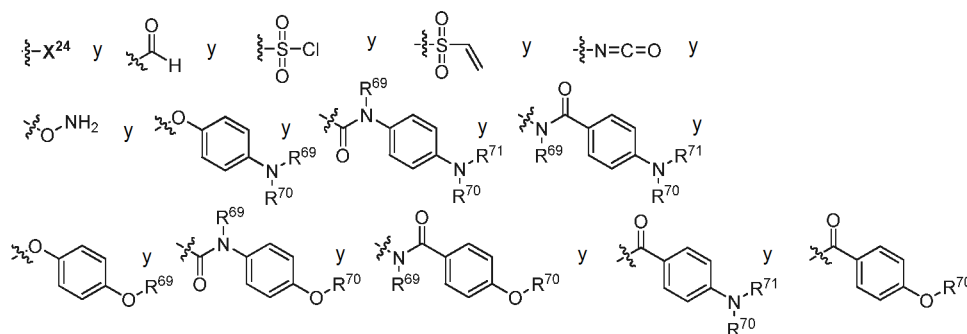


15 en el que jj , jj' y jj'' se seleccionan independientemente entre de 0 a 8, cada tt , tt' y tt'' se selecciona independientemente entre 0 y 1, cada X^{21} y X^{22} se selecciona independientemente entre O, S, NR^{67} , H_2 y $C(R^{67})R^{68}$, en los que R^{67} y R^{68} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y R^{66} se selecciona entre H, COOH, CO_2Me , OH, OMe, $NR^{69}R^{70}$, $NR^{69}C(O)CH_3$, SH, SMe,

20 y



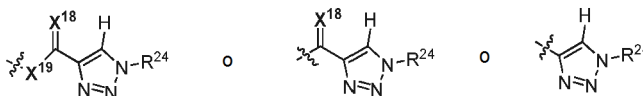
25 y



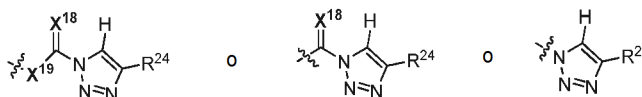
30 en los que X^{23} se selecciona entre haluro, hidroxilo, $OC(O)R^{bb}$ y $OC(O)OR^{bb}$, o $C(O)-X^{23}$ es un éster activo, X^{24} se selecciona entre haluro, mesilo, trifilo y tosililo, R^{bb} se selecciona entre alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo C_{5-10} y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y R^{69} , R^{70} y R^{71} se seleccionan independientemente entre metilo y H.

En otras realizaciones, al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 y R^{14} , o al menos uno de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} , o al menos uno de R^6 y R^7 , o al menos uno de R^8 y R^9 , o al menos R^8 , o al menos R^6 , o al menos R^7 en un compuesto de fórmula (I) o (II)

es



5 o

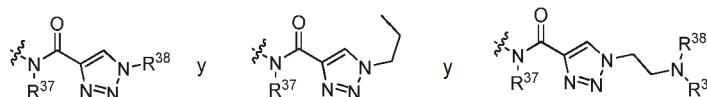


en las que R²⁴, X¹⁸ y X¹⁹ son como se han definido anteriormente en el presente documento.

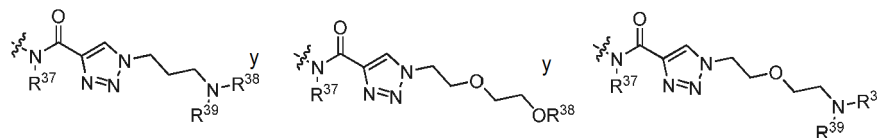
10

En algunas realizaciones, al menos uno de R¹, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁷, R¹⁴, R^{14'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, R¹⁵, R^{15'}, R^{15''}, R^{15'''}, R¹⁶, R^{16'}, R²¹, R²² y R²³, o al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, o al menos uno de R⁸ y R⁹, o al menos R⁸, o al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R¹⁴, o al menos uno de R⁶ y R⁷ en un compuesto de fórmula (I) o (II) se selecciona entre

15

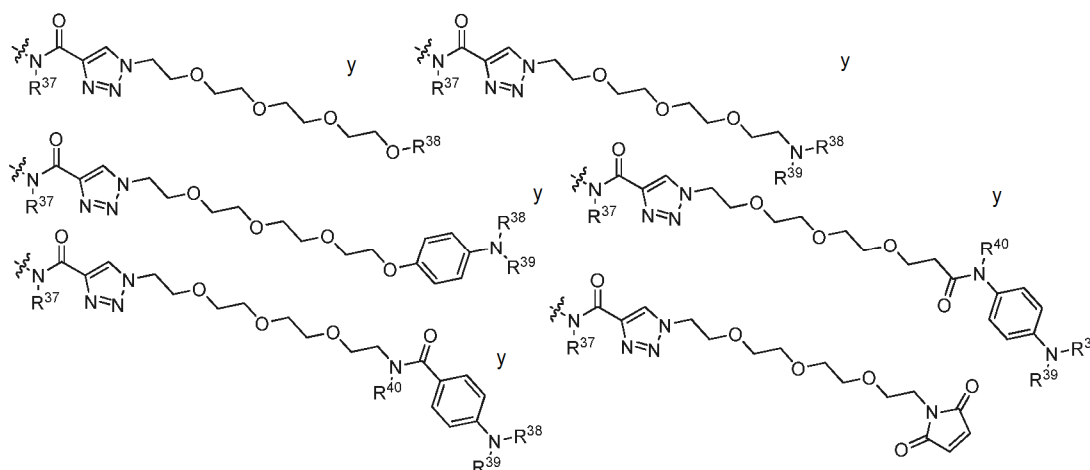


y



20

y

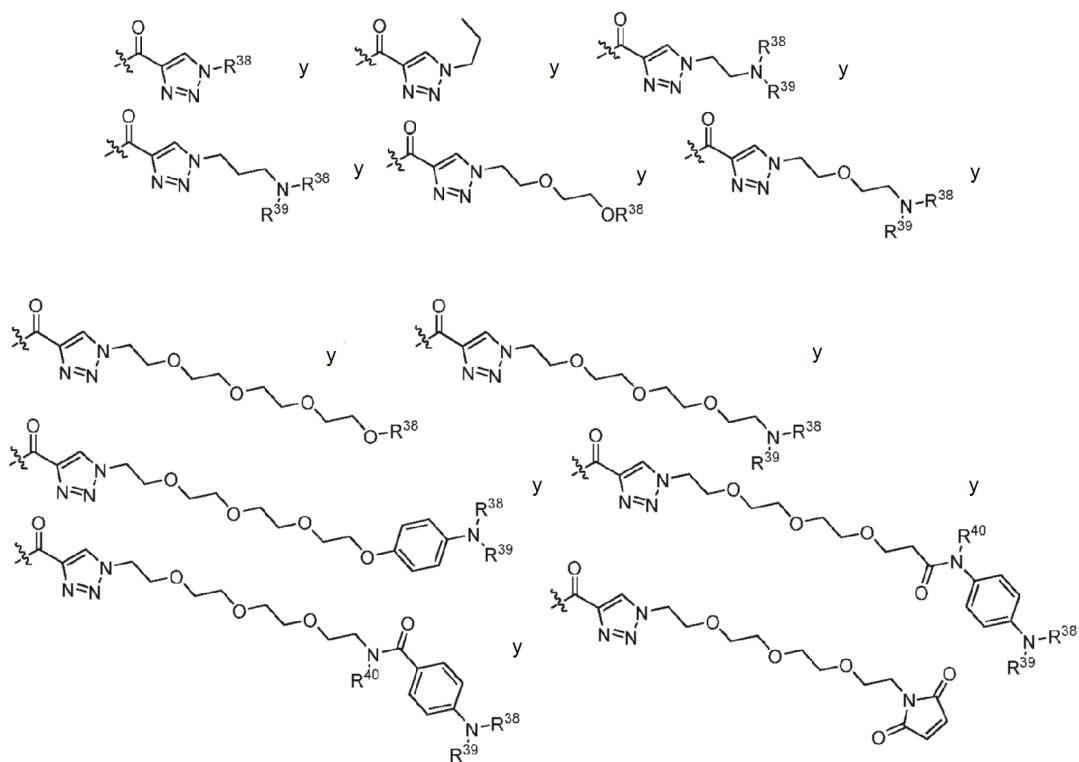


25

en las que R³⁷, R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan independientemente entre H y metilo.

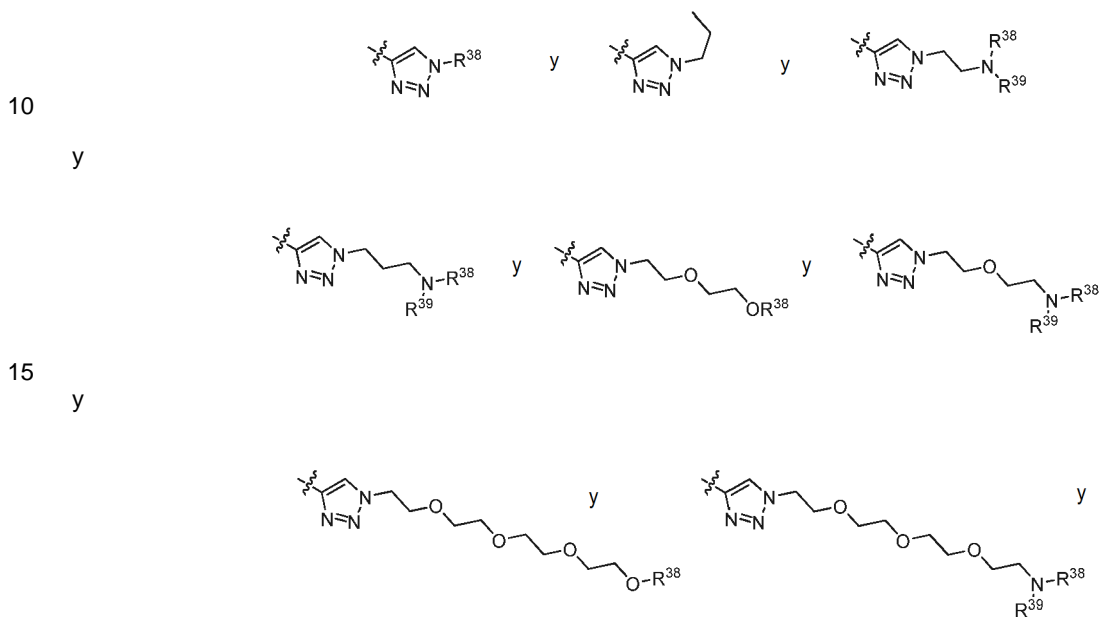
30

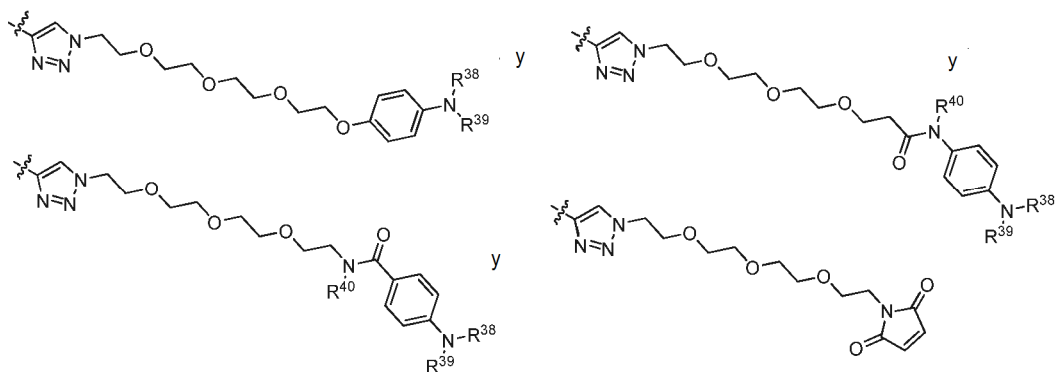
En otras realizaciones, al menos uno de R¹, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁷, R¹⁴, R^{14'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, R¹⁵, R^{15'}, R^{15''}, R^{15'''}, R¹⁶, R^{16'}, R²¹, R²² y R²³, o al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, o al menos uno de R⁸ y R⁹, o al menos R⁸, o al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R¹⁴, o al menos uno de R⁶ y R⁷ en un compuesto de fórmula (I) o (II) se selecciona entre



en las que R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ se seleccionan independientemente entre H y metilo.

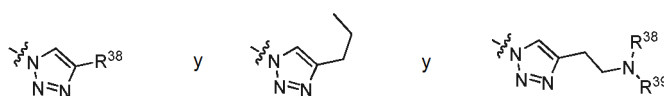
- 5 En otras realizaciones, al menos uno de R¹, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁴, R^{14'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, R¹⁵, R^{15'}, R^{15''}, R¹⁶, R^{16'}, R²¹, R²² y R²³, o al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹, o al menos uno de R⁸ y R⁹, o al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R¹⁴, o al menos uno de R⁶ y R⁷ en un compuesto de fórmula (I) o (II) se selecciona entre





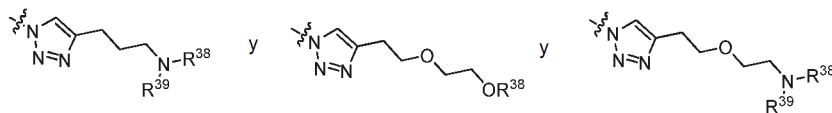
en las que R^{38} , R^{39} y R^{40} se seleccionan independientemente entre H y metilo.

- 5 En otras realizaciones, al menos uno de R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{15} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} , o al menos uno de R^8 , R^9 y R^{11} , o al menos uno de R^8 y R^9 , o al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 y R^{14} , o al menos uno de R^6 y R^7 en un compuesto de fórmula (I) o (II) se selecciona entre



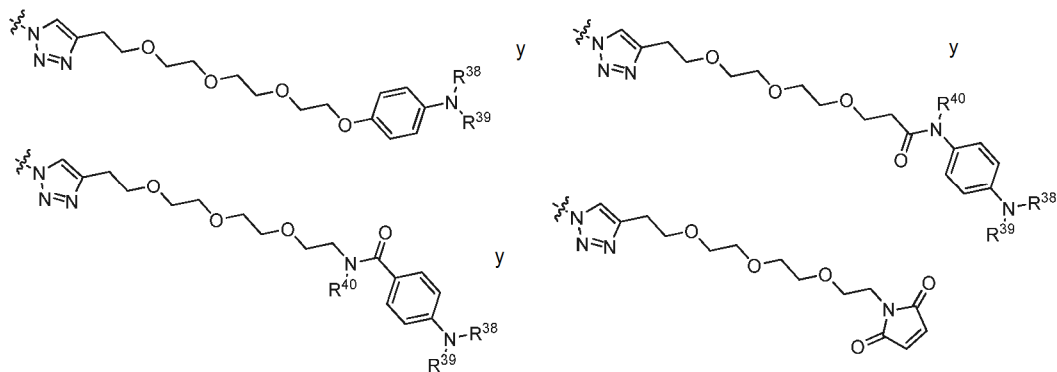
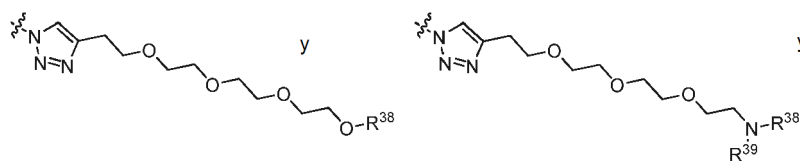
10

y



15

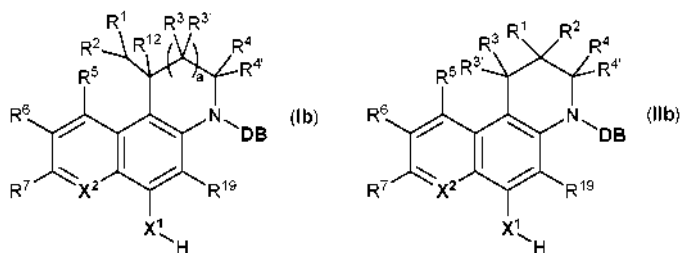
y



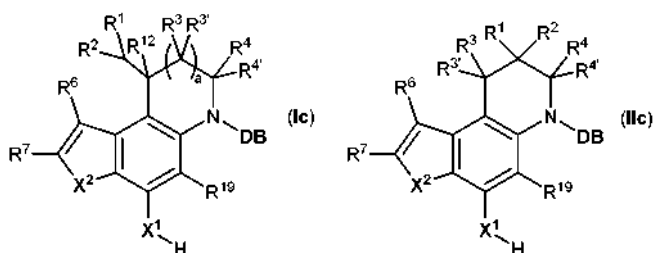
20

en las que R^{38} , R^{39} y R^{40} se seleccionan independientemente entre H y metilo.

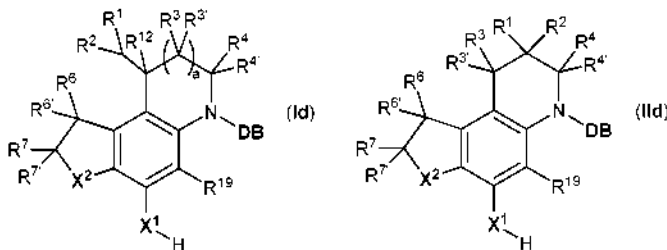
En un aspecto, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se representan por los compuestos de las fórmulas (Ib) y (IIb), respectivamente:



- 5 En una realización, X^2 en (Ib) o (IIb) es N.
- En una realización preferida, X^2 en (Ib) o (IIb) es CR^{14} .
- 10 En una realización adicional, X^2 en (Ib) es CR^{14} y a es 0.
- En otra realización, X^2 en (Ib) o (IIb) es CH.
- 15 En aún otra realización, R^5 en (Ib) o (IIb) se selecciona entre nitro, halógeno, amino, ciano, hidroxilo y alquilamino C_{1-3} , di(alquilo C_{1-3})amino, alquilcarbonilamino C_{1-3} , alcocarbonilamino C_{1-3} , alquilaminocarbonilamino C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , alquilcarboniloxi C_{1-3} , alquilaminocarboniloxi C_{1-3} o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En aún otra realización, R^5 en (Ib) o (IIb) es alquilo C_{1-3} lineal opcionalmente sustituido. En otra realización, R^5 en (Ib) o (IIb) es alquilo C_{1-3} lineal no sustituido. En otra realización, R^5 en (Ib) o (IIb) es metilo. En otras realizaciones, R^5 en (Ib) o (IIb) es etilo o metoxi o etoxi.
- 20 En otro aspecto más, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se representan por los compuestos de las fórmulas (Ic) y (IIc), respectivamente:



- 25 En una realización, X^2 en (Ic) o (IIc) es NH.
- En otro aspecto más, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se representan por los compuestos de las fórmulas (Id) y (IIId), respectivamente:
- 30

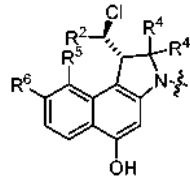


- En una realización, X^2 en (Id) o (IIId) es NH.
- 35 En otra realización, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se representan mediante (Ia) y (IIa), respectivamente:

DA1-DB (Ia) DA2-DB (IIa)

en los que DA1 es

40

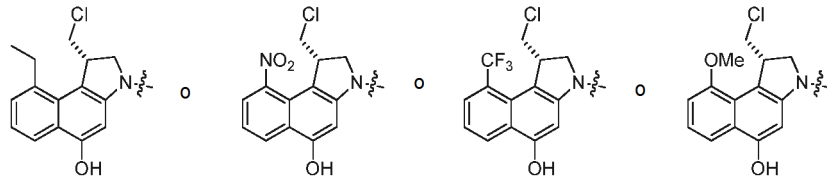
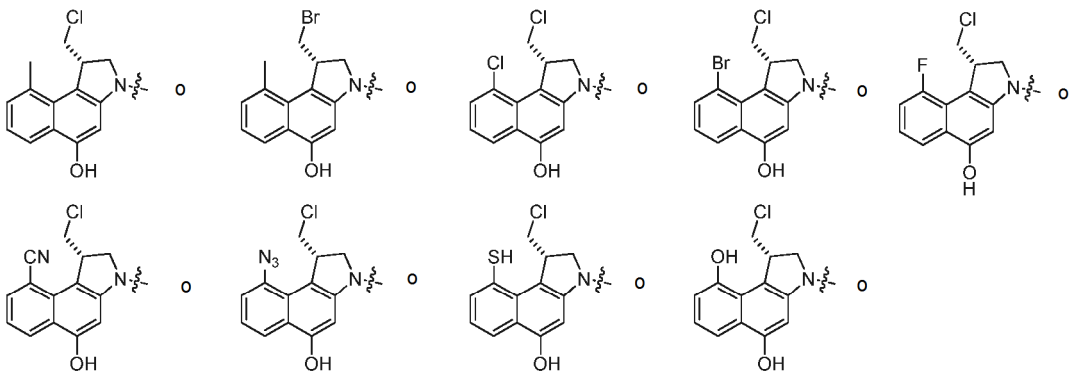


o un isómero o una mezcla de sus isómeros.

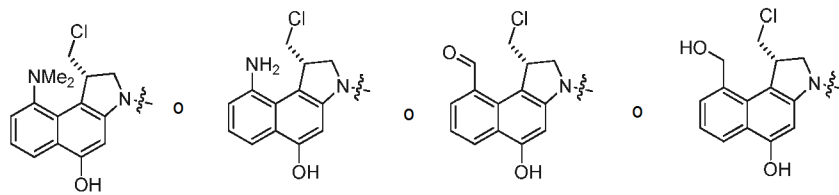
- 5 En otras realizaciones, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se representan mediante (Ia) y (IIa), respectivamente:

DA1-DB (Ia) DA2-DB (IIa)

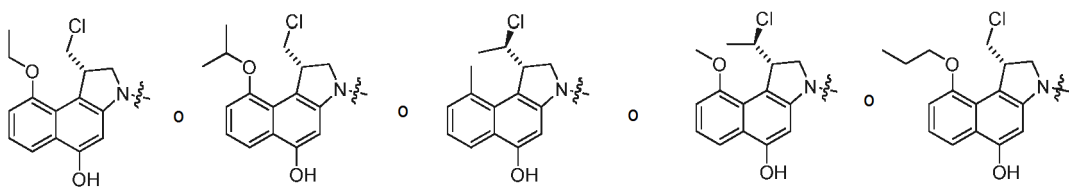
- 10 en los que DA1 es



- 15

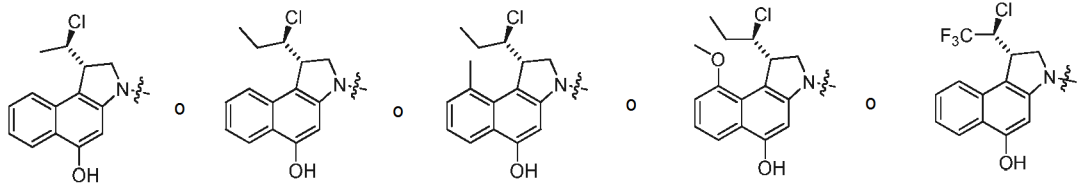


- o

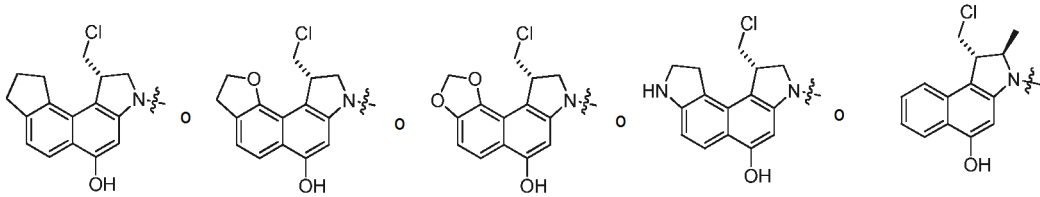


- 20

o

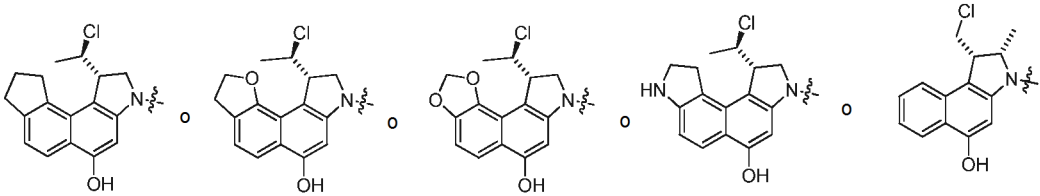


o



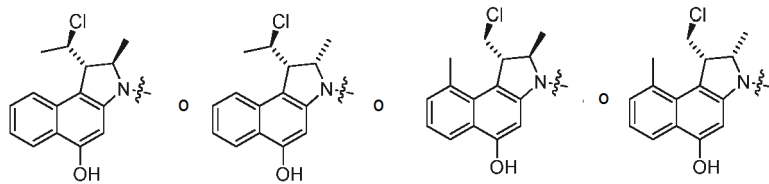
5

o



10

o

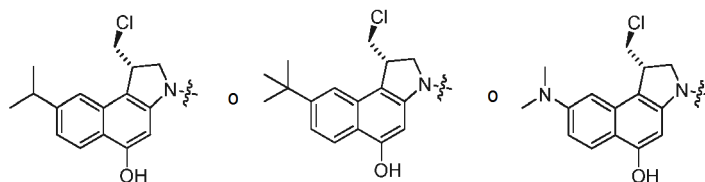


15 o un isómero de uno de estos, o una mezcla de isómeros.

En otras realizaciones, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se representan mediante (Ia) y (IIa), respectivamente:

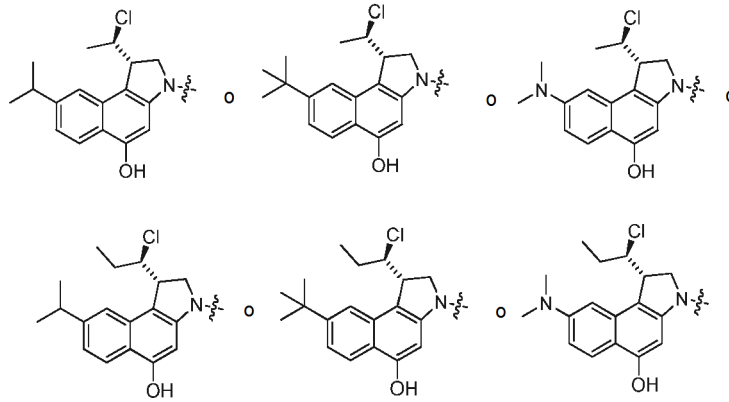
20 **DA1-DB (Ia) DA2-DB (IIa)**

en los que DA1 es



25

o

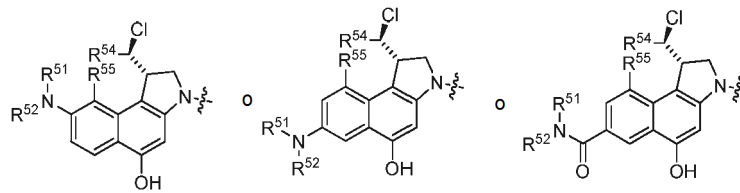


o un isómero de uno de estos, o una mezcla de isómeros.

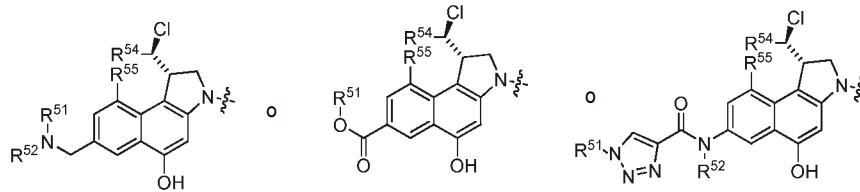
5 En otras realizaciones más, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se representan mediante (Ia) y (IIa), respectivamente:

DA1-DB (Ia) DA2-DB (IIa)

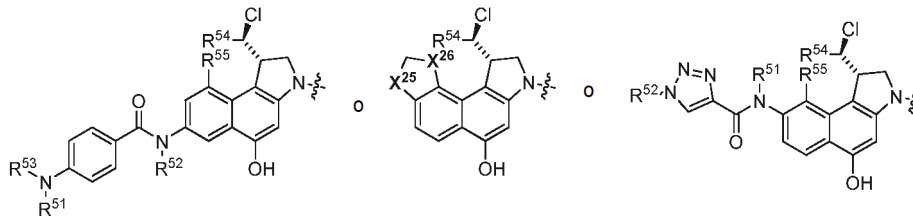
10 en los que DA1 es



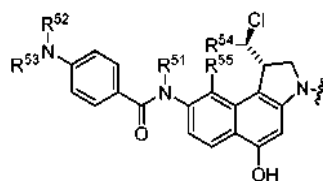
15 o



o



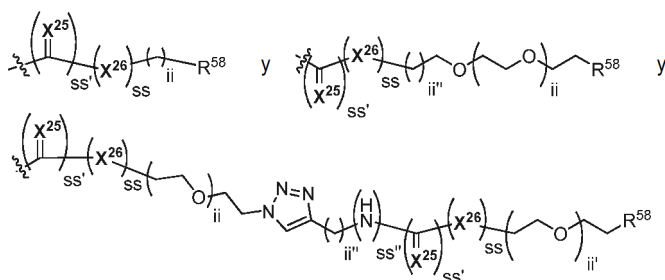
20 o



25

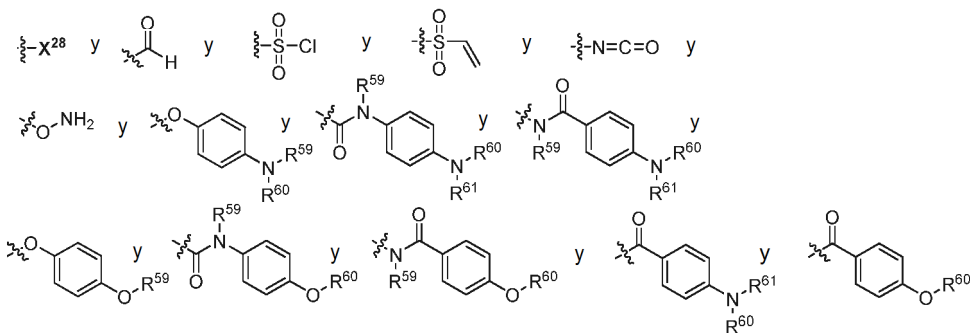
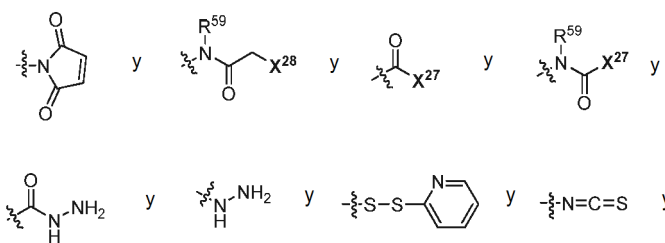
en los que R⁵⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo o trifluorometilo), R⁵⁵

se selecciona entre H, metilo, etilo y metoxi, X^{25} y X^{26} se seleccionan independientemente entre O, S, CH_2 y NR^{51} , y R^{51} , R^{52} y R^{53} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-3} y



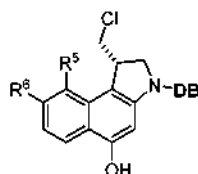
5 en el que ii, ii' e ii" se seleccionan independientemente entre de 0 a 8, cada ss, ss' y ss" se selecciona independientemente entre 0 y 1, cada X^{25} y X^{26} se selecciona independientemente entre O, S, NR^{56} , H_2 y $C(R^{56})R^{57}$, en los que R^{56} y R^{57} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, y R^{58} se selecciona entre H, $COOH$, CO_2Me , OH , OMe , $NR^{59}R^{60}$, $NR^{59}C(O)CH_3$, SH , SMe ,

10



15 en los que X^{27} se selecciona entre haluro, hidroxilo, $OC(O)R^{aa}$ y $OC(O)OR^{aa}$, o $C(O)-X^{23}$ es un éster activo, X^{24} se selecciona entre haluro, mesiloxi, trifiloxi y tosiloxi, R^{aa} se selecciona entre alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo C_{5-10} y heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y R^{59} , R^{60} y R^{61} se seleccionan independientemente entre metilo y H, o un isómero de uno de estos, o una mezcla de isómeros.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) es

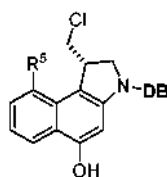


20

o un isómero de los mismos, o una mezcla de isómeros.

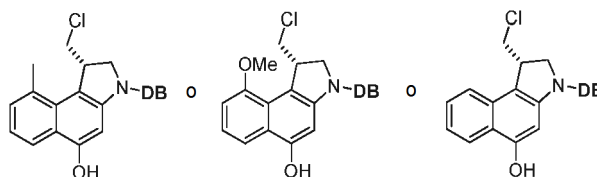
En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) es

25



o un isómero de los mismos, o una mezcla de isómeros.

- 5 En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) o (II) es



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

- 10 En una realización, en un compuesto de fórmula (I) o (II), $b = 1$. En otra realización, $b = 0$. En otra realización, $a = 0$. En aún otra realización, $a = 0$ y $b = 1$.

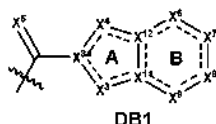
- 15 La solubilidad en agua aumentada de un compuesto de fórmula (I) o (II) no solo puede conseguirse a través de la introducción de grupos solubles en agua o polares, tales como un grupo triazol o un resto de oligoetilenglicol o polietilenglicol o una combinación de los mismos, sino que también puede conseguirse a través de la sustitución de átomos de carbono en el anillo por heteroátomos, por ejemplo en la unidad de unión a ADN. La solubilidad en agua mejorada de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) y sus conjugados puede conducir a rendimientos mejorados y a la pureza de los conjugados durante la síntesis, por ejemplo debido a una formación de agregado reducida. Además, una tendencia reducida para agregación y una mayor pureza del conjugado pueden conducir, por ejemplo, a menos efectos secundarios después de la administración del conjugado.

- 20 La degradación metabólica aumentada, por ejemplo, en el hígado, puede conseguirse, por ejemplo, a través de la introducción de grupos en las unidades de unión a ADN que puedan oxidarse con relativa facilidad, por ejemplo restos de acetileno y alqueno. La oxidación de compuestos tóxicos es uno de los mecanismos mediante los cuales un mamífero puede desintoxicarse de tales compuestos. Si los compuestos de la presente invención se recogen en el hígado, una desintoxicación eficaz puede, por ejemplo, eludir la toxicidad hepática como efecto secundario.

- 30 La extensión del sistema π -conjugado en el resto de unión a ADN puede aumentar la afinidad del aglutinante de ADN por el ADN. El sistema π puede extenderse mediante la introducción de anillos aromáticos adicionales y/o dobles y/o triples enlaces conjugados.

- 35 Los prorrorestos pueden conectarse a las unidades de unión a ADN si está presente un grupo funcional adecuado. Este puede ser, por ejemplo un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario. El acoplamiento de un prorrosto a la unidad de unión a ADN además de o en lugar de a la unidad de alquilación, por ejemplo, a X^1 , puede proporcionar ventajas. Por ejemplo, la presencia de dos prorrorestos puede aumentar liberación y/o activación selectiva de diana y/o reducir la cantidad de agente libre en áreas no dirigidas, reduciendo así los efectos secundarios y aumentando el índice terapéutico.

- 40 La unidad de unión a ADN **DB** en un compuesto de fórmula (I) o (II) es **DB1**:



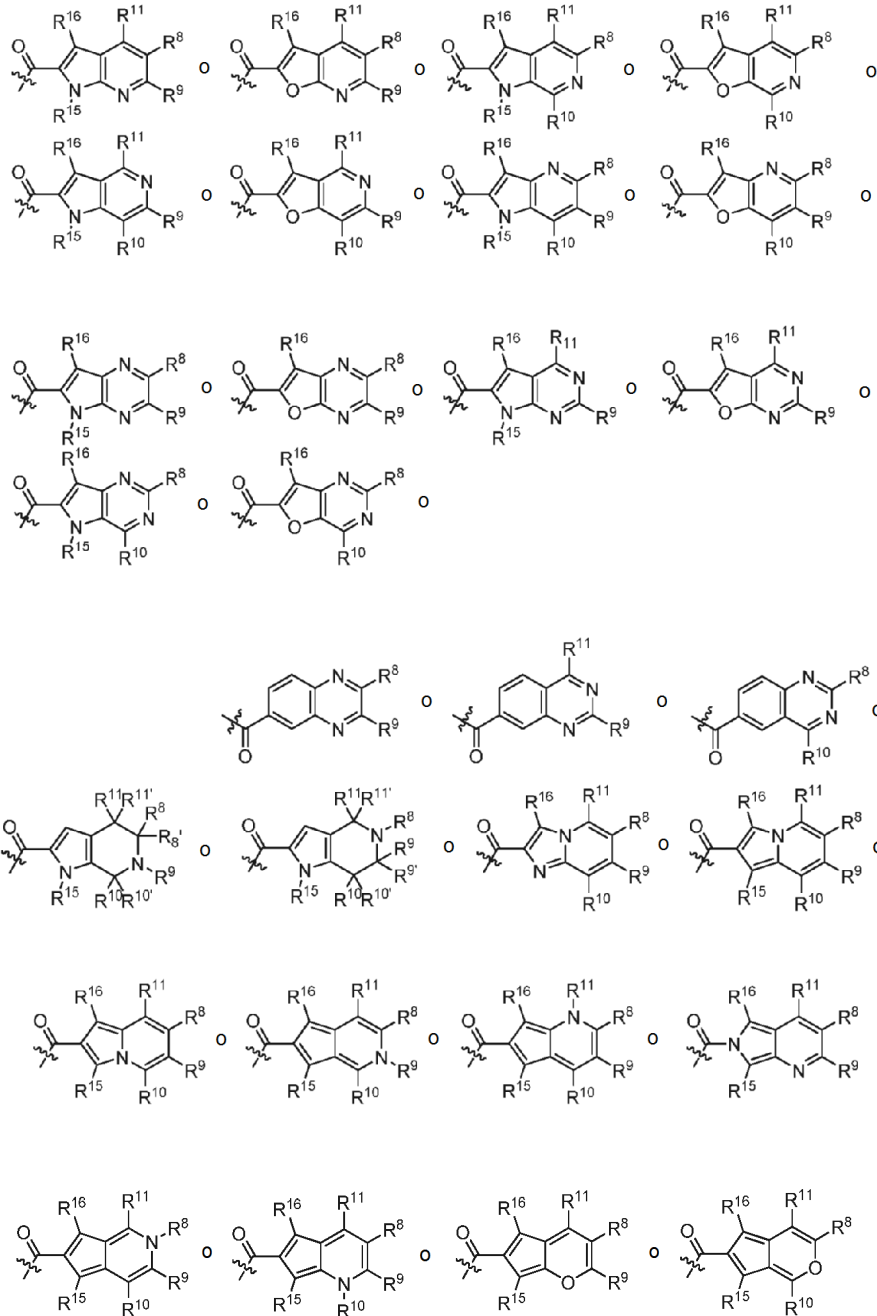
- 45 Este resto comprende estructuras que contiene al menos un anillo de 6 miembros **B** que está conectado a la unidad de alquilación de ADN mediante un anillo condensado de 5 o 6 miembros **A** o un grupo vinilo. El heteroátomo opcional en dicho anillo **B** puede proporcionar una solubilidad en agua mejorada con respecto a los análogos de aglutinante de ADN que tienen un anillo por completo de carbono. De acuerdo con la invención, el anillo **B** en la unidad **DB1** contiene un heteroátomo.

- 50 Preferentemente, el anillo **B** es aromático. Este puede ser, por ejemplo, un fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3,5-tetrazina, 1,2,3,4-tetrazina, pentazina, fosfinina, 1,3-difosfinina o resto de 1,3-

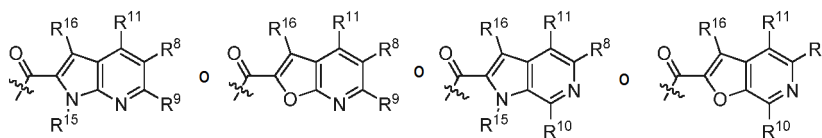
azafosfinina. Como alternativa, este anillo puede ser no aromático y estar tanto insaturado como completamente saturado.

5 Un compuesto de fórmula (I) o (II) en el que el anillo B está conectado a la unidad de alquilación de ADN mediante un grupo vinilo puede contener un manipulador que permita la desintoxicación por medio de, por ejemplo, oxidación o hidratación del doble enlace.

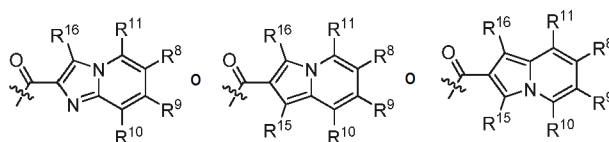
El resto DB1 puede ser, por ejemplo,



En otra realización, el resto DB1 puede ser

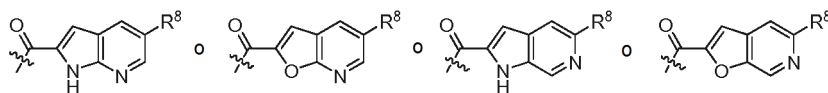


o



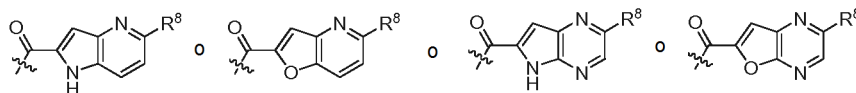
5

En una realización más específica, el resto **DB1** puede ser, por ejemplo,



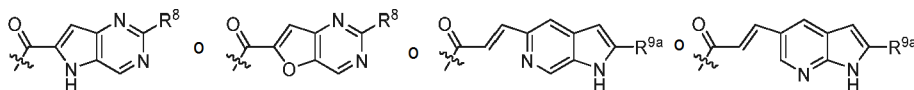
10

o



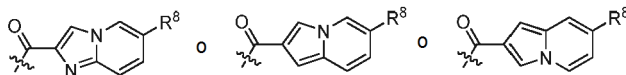
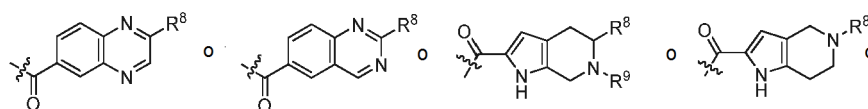
15

o



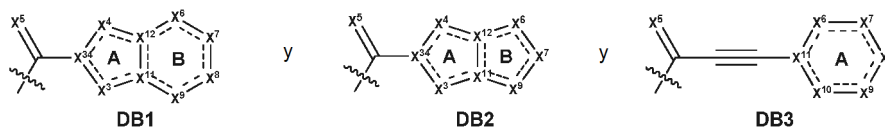
20

o

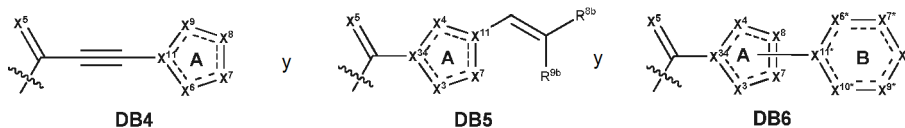


en los que R^{9a} tiene el mismo significado que se ha definido para R⁹ y se selecciona independientemente.

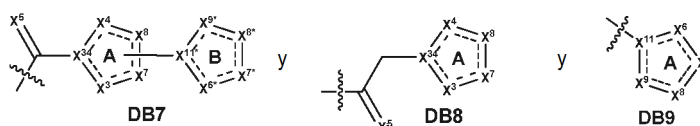
25 En las estructuras a modo de ejemplo de **DB1**, R⁸, R⁸ⁱ, R⁹, R⁹ⁱ, R^{9a}, R¹⁰, R¹⁰ⁱ, R¹¹, R¹¹ⁱ, R¹⁵, R¹⁶ y R²¹ por ejemplo, pueden seleccionarse cada uno independientemente para que sean H, sean o contengan otro resto seleccionado entre las estructuras **DB1 - DB9**



30 y



y



5

o un derivado de los mismos, en el que

- 10 R^1 es un grupo saliente;
 $R^2, R^2, R^3, R^3, R^4, R^4, R^{12}$ y R^{19} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)OR^a, S(O)₂OR^a, OS(O)R^a, OS(O)₂R^a, OS(O)OR^a, OS(O)₂OR^a, OR^a, NHR^a, N(R^a)R^b, ⁺N(R^a)(R^b)R^c, P(O)(OR^a)(OR^b), OP(O)(OR^a)(OR^b), SiR^aR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)R^b, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^b, N(R^a)C(O)R^b, N(R^a)C(O)OR^b y N(R^a)C(O)N(R^b)R^c, en el que
- 15 R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido,
 o $R^3 + R^3$ y/o $R^4 + R^4$ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR¹⁸, =C(R¹⁸)R¹⁸ y =NR¹⁸, seleccionándose R^{18} y R^{18i} independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, dos o más de $R^2, R^2, R^3, R^3, R^4, R^4$ y R^{12} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más
- 20 carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
 X^2 se selecciona entre O, C(R¹⁴)(R¹⁴ⁱ) y NR¹⁴ⁱ, en el que R^{14} y R^{14i} tienen el mismo significado que se ha definido para R^7 y se seleccionan independientemente, o R^{14} y R^7 están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R^7 y R^{14i} ;
 R^5, R^5, R^6, R^6, R^7 y R^7i se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, ⁺N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f, N(R^e)C(O)N(R^f)R^g y un grupo soluble en agua, en el que
- 30 R^e, R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H y (CH₂CH₂O)_{ee}CH₂CH₂X¹³R^{e1} opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₅₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅, en el que ee se selecciona entre de 1 a 1000, X¹³ se selecciona entre O, S y NR¹¹, y R^f y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃, uno o más de los sustituyentes opcionales en R^e, R^f y/o R^g portando opcionalmente un grupo soluble en agua, dos o más de R^e, R^f y R^g estando opcionalmente unidos mediante uno o más
- 35 enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos,
 o $R^5 + R^5$ y/o $R^6 + R^6$ y/o $R^7 + R^7i$ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{e3}, =C(R^{e3})R^{e4} y =NR^{e3}, seleccionándose R^{e3} y R^{e4} independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, o $R^5 + R^6$ y/o $R^6 + R^7i$ y/o $R^7i + R^{14i}$ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R^5 y R^6 , y/o R^6 y R^7i , y/o R^7i y R^{14i} , respectivamente, dos o más de $R^5, R^5, R^6, R^6, R^7, R^7i, R^{14i}$ y R^{14i} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos
- 40 opcionalmente sustituidos;
 X^1 se selecciona entre O, S y NR¹³, en el que R^{13} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y no está unido con ningún otro sustituyente;
 X^3 se selecciona entre O, S, C(R¹⁵)R¹⁵ⁱ, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-C(R¹⁵ⁱⁱ)(R¹⁵ⁱⁱⁱ)-, -N(R¹⁵)-N(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-N(R¹⁵ⁱⁱ)-, -N(R¹⁵ⁱⁱ)-C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-O-, -O-C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-S-, -S-C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)=C(R¹⁵ⁱ)-, =C(R¹⁵)-C(R¹⁵ⁱ)=, -N=C(R¹⁵ⁱ)-, =N-C(R¹⁵ⁱ)=, -C(R¹⁵)=N-, =C(R¹⁵)-N=, -N=N-, =N=N=, CR¹⁵, N y NR¹⁵, o en **DB1** y **DB2** -X³-representa -X^{3a} y X^{3b}-, en los que X^{3a} está conectado a X³⁴, un doble enlace está presente entre X³⁴ y X⁴, y X^{3b} está conectado a X¹¹, en el que X^{3a} se selecciona independientemente entre H y (CH₂CH₂O)_{ee}CH₂CH₂X¹³R^{e1}, alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y no están unidos a ningún otro sustituyente;
- 50 X^4 se selecciona entre O, S, C(R¹⁶)R¹⁶ⁱ, NR¹⁶, N y CR¹⁶,
 X^5 se selecciona entre O, S, C(R¹⁷)R¹⁷ⁱ, NOR¹⁷ y NR¹⁷, en los que R^{17} y R^{17i} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido y no están unidos a ningún otro sustituyente;
 X^6 se selecciona entre CR¹¹, CR¹¹(R¹¹ⁱ), N, NR¹¹, O y S;
 X^7 se selecciona entre CR⁸, CR⁸(R⁸ⁱ), N, NR⁸, O y S;
- 55 X^8 se selecciona entre CR⁹, CR⁹(R⁹ⁱ), N, NR⁹, O y S;
 X^9 se selecciona entre CR¹⁰, CR¹⁰(R¹⁰ⁱ), N, NR¹⁰, O y S;
 X^{10} se selecciona entre CR²⁰, C²⁰(R²⁰ⁱ)N, NR²⁰, O y S;

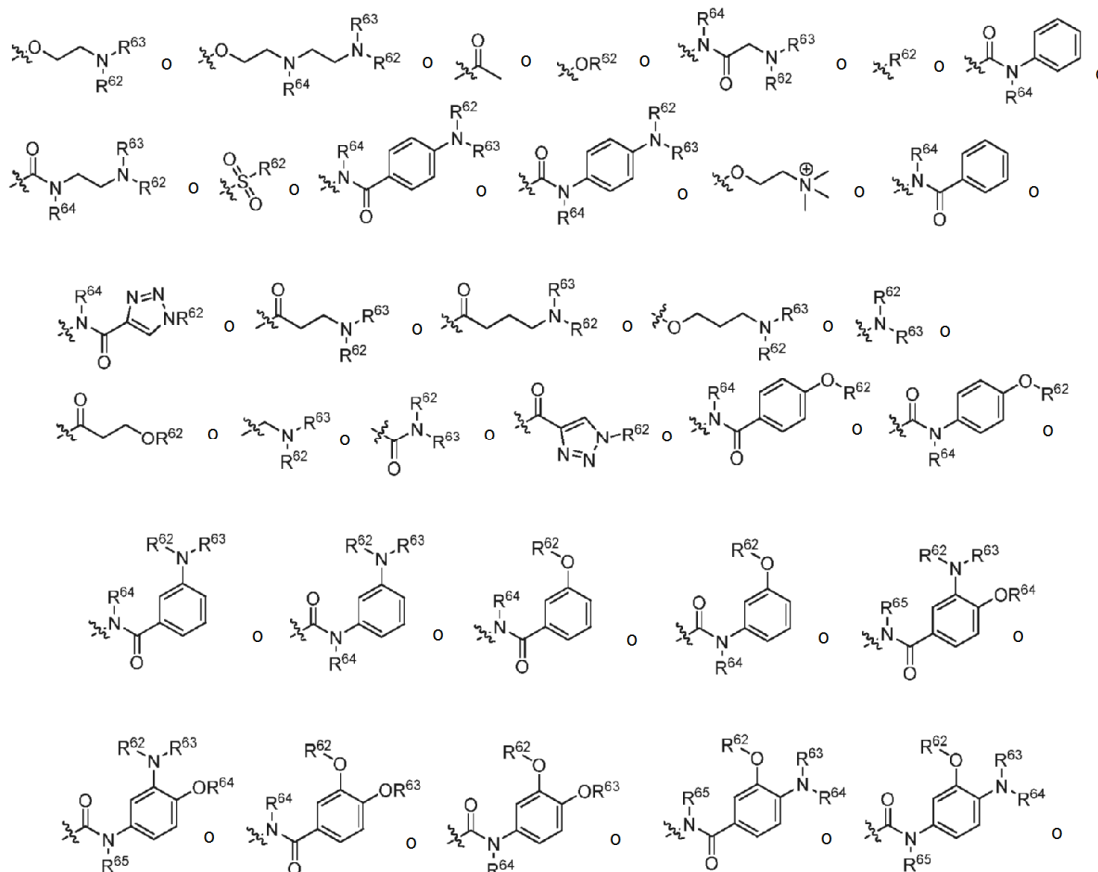
X^{11} se selecciona entre C, CR^{21} y N, o $X^{11}-X^{3b}$ se selecciona entre CR^{21} , $CR^{21}(R^{21})$, N, NR^{21} , O y S;
 X^{12} se selecciona entre C, CR^{22} y N;
 X^{6*} , X^{7*} , X^{8*} , X^{9*} , X^{10*} y X^{11*} tienen el mismo significado que se ha definido para X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} y X^{11} ,
 respectivamente, y se seleccionan independientemente;

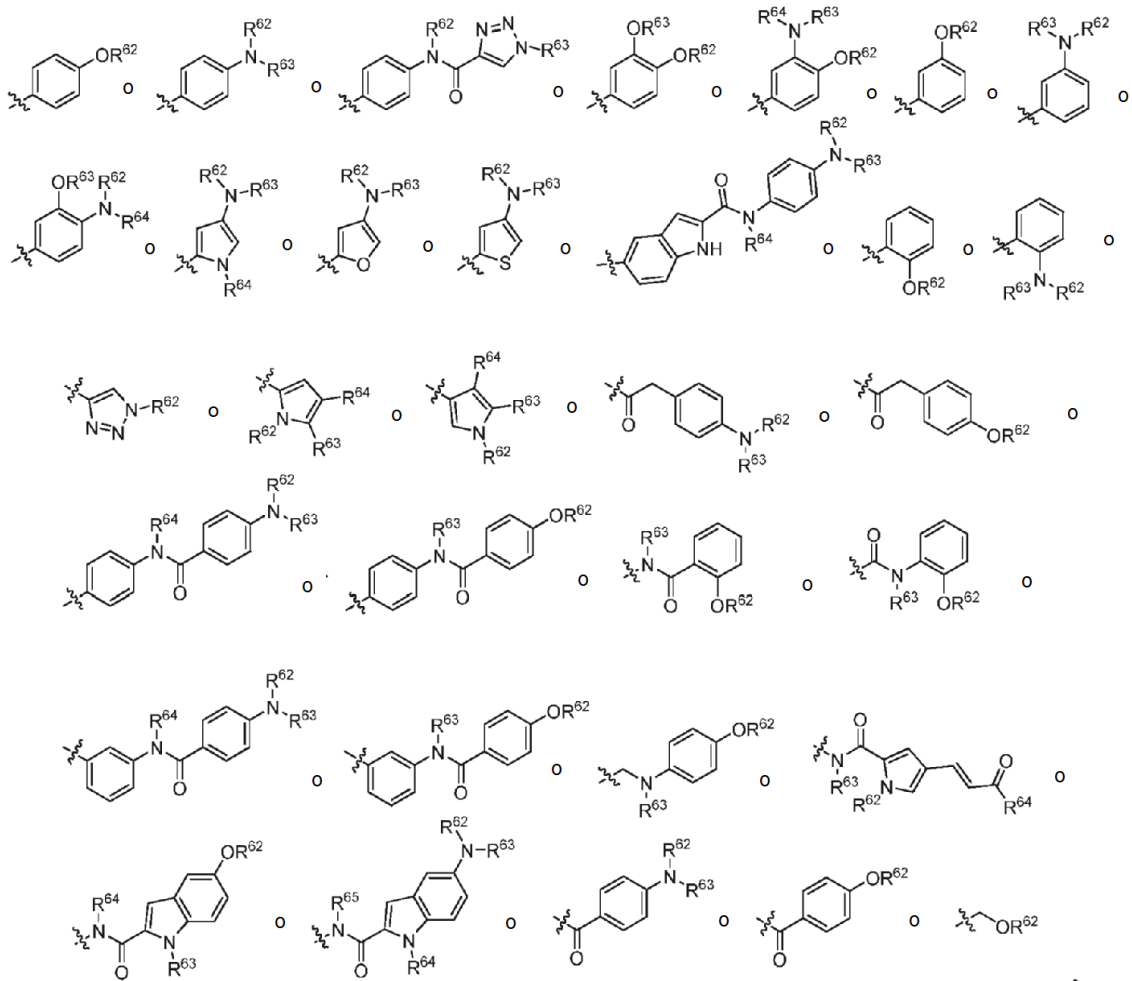
5 X^{34} se selecciona entre C, CR^{23} y N;
 el átomo del anillo **B** de X^{11*} en **DB6** y **DB7** está conectado al átomo de anillo del anillo **A** de manera que el anillo **A** y el anillo **B** en **DB6** y **DB7** están conectados directamente mediante un enlace sencillo;

10 \equiv significa que el enlace indicado puede ser un enlace sencillo o un doble enlace, opcionalmente deslocalizado, no acumulado; R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , R^{15m} , R^{15m} , R^{16} , R^{16} , R^{20} , R^{20} , R^{21} , R^{21} , R^{22} y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^h , SR^h , $S(O)R^h$, $S(O)_2R^h$, $S(O)OR^h$, $S(O)_2OR^h$, $OS(O)R^h$, $OS(O)_2R^h$, $OS(O)OR^h$, $OS(O)_2OR^h$, OR^h , NHR^h , $N(R^h)R^i$, $^+N(R^h)(R^i)R^j$, $P(O)(OR^h)(OR^i)$, $OP(O)(OR^h)(OR^i)$, SiR^hRR^i , $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $N(R^h)C(O)OR^i$, $N(R^h)C(O)N(R^i)R^j$, y un grupo soluble en agua, en los que R^h , R^i y R^j se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{5-15} o heteroarilo C_{1-15} , uno o más de los sustituyentes opcionales en R^h , R^i y/o R^j portando opcionalmente un grupo soluble en agua, dos o más de R^h , R^i y R^j estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, o $R^8 + R^8$, y/o $R^9 + R^9$, y/o $R^{10} + R^{10}$, y/o $R^{11} + R^{11}$, y/o $R^{15} + R^{15}$, y/o $R^{15m} + R^{15m}$, y/o $R^{16} + R^{16}$ y/o $R^{20} + R^{20}$, y/o $R^{21} + R^{21}$, se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{h1}, =C(R^{h1})R^{h2} y =NR^{h1}, R^{h1} y R^{h2} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , R^{15m} , R^{15m} , R^{16} , R^{16} , R^{20} , R^{20} , R^{21} , R^{21} , R^{22} y R^{23} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos; R^{8b} y R^{9b} se seleccionan independientemente y tienen el mismo significado que R^8 , excepto porque no pueden unirse con ningún otro sustituyente;

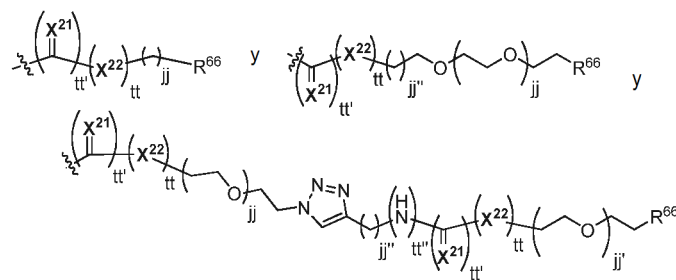
25 uno de R^4 y R^4 y uno de R^{16} y R^{16} puede unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

30 uno de R^2 , R^2 , R^3 y R^3 y uno de R^5 y R^5 puede unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos; y a y b se seleccionan independientemente entre 0 y 1, o son





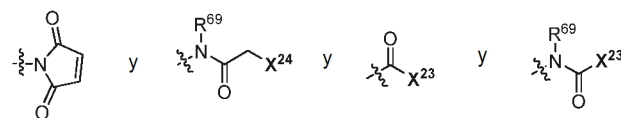
en las que R^{62} , R^{63} , R^{64} y R^{65} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₃, y



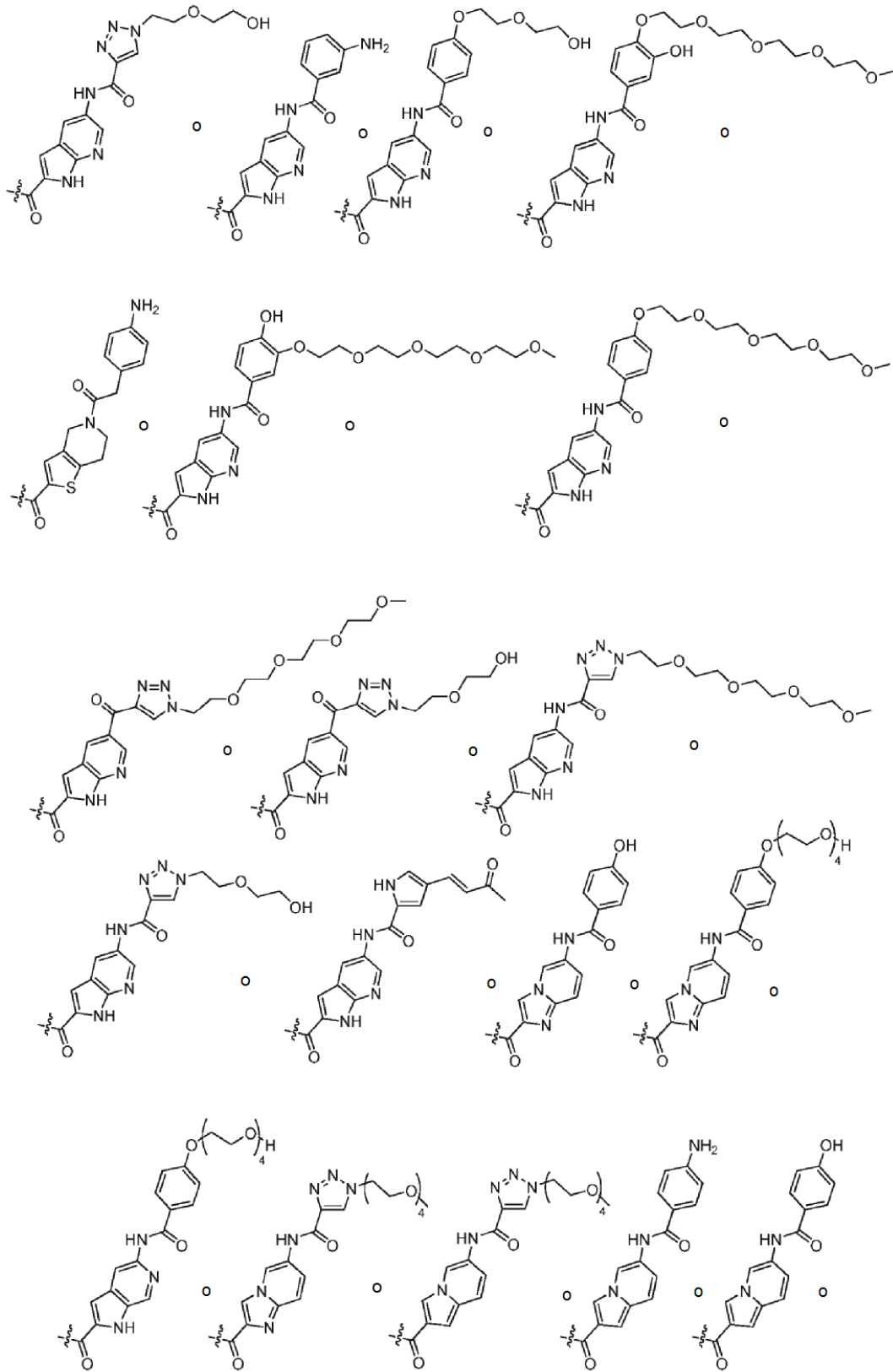
5

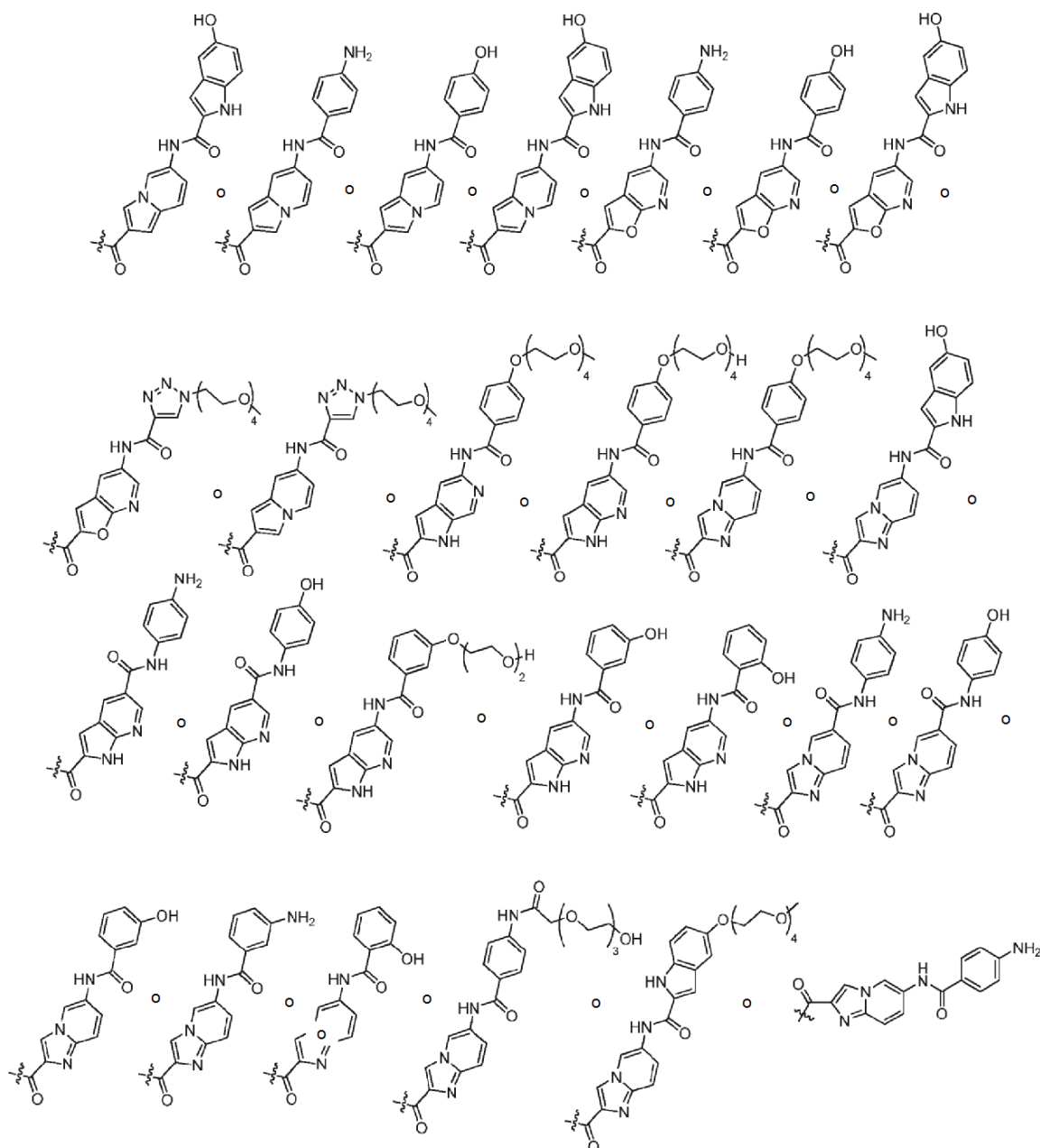
en el que jj , jj' y jj'' se seleccionan independientemente entre de 0 a 8, cada tt , tt' y tt'' se selecciona independientemente entre 0 y 1, cada X^{21} y X^{22} se selecciona independientemente entre O, S, NR^{67} , H_2 y $C(R^{67})R^{68}$, en los que R^{67} y R^{68} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, y R^{66} se selecciona entre H, COOH, CO₂Me, OH, OMe, $NR^{69}R^{70}$, $NR^{69}C(O)CH_3$, SH, SMe,

10



15 y





En una realización, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷ y R^{7'} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, ⁺N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f y N(R^e)C(O)N(R^f)R^g, en los que R^e, R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H y (CH₂CH₂O)_{ee}CH₂CH₂X¹³R^{e1} opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₅₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅, en el que ee se selecciona entre de 1 a 1000, X¹³ se selecciona entre O, S y NR^{f1}, y R^{f1} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃, dos o más de R^e, R^f y R^g estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, o R⁵ + R^{5'} y/o R⁶ + R^{6'} y/o R⁷ + R^{7'} se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{e3}, =C(R^{e3})R^{e4} y =NR^{e3}, seleccionándose R^{e3} y R^{e4} independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, o R⁵ + R⁶ y/o R⁶ + R⁷ y/o R⁷ + R¹⁴ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R⁵ y R⁶, y/o R⁶ y R⁷, y/o R⁷ y R¹⁴, respectivamente, dos o más de R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁴ y R^{14'} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

En otra realización, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, R¹⁵, R^{15'}, R^{15''}, R^{15'''}, R¹⁶, R^{16'}, R²¹, R²² y R²³ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH,

halógeno, R^h , SR^h , $S(O)R^h$, $S(O)_2R^h$, $S(O)OR^h$, $S(O)_2OR^h$, $OS(O)R^h$, $OS(O)_2R^h$, $OS(O)OR^h$, $OS(O)_2OR^h$, OR^h , NHR^h , $N(R^h)R^i$, $^+N(R^h)(R^i)R^j$, $P(O)(OR^h)(OR^i)$, $OP(O)(OR^h)(OR^i)$, $SiR^hR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $N(R^h)C(O)OR^i$ y $N(R^h)C(O)N(R^i)R^j$, en los que R^h , R^i y R^j se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{6-8}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$, alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{5-15} o heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituido, dos o más de R^h , R^i y R^j estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, o $R^8 + R^{8i}$ y/o $R^9 + R^{9i}$ y/o $R^{10} + R^{10i}$ y/o $R^{11} + R^{11i}$ y/o $R^{15} + R^{15i}$ y/o $R^{15m} + R^{15m}$ y/o $R^{16} + R^{16i}$ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{h1}, =C(R^{h1})R^{h2} y =NR^{h1}, R^{h1} y R^{h2} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de R^8 , R^{8i} , R^9 , R^{9i} , R^{10} , R^{10i} , R^{11} , R^{11i} , R^{15} , R^{15i} , R^{15m} , R^{15m} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} y R^{23} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos.

Cualquiera de los sustituyentes presentes en cualquiera de los anillos en **DB1** puede ser o comprender otro **DB1**, o un resto **DB2**, **DB3**, **DB4**, **DB5**, **DB6**, **DB7**, **DB8** o **DB9** o cualquier otro resto de unión a ADN. Dicho otro resto **DB** o resto de unión a ADN puede conectarse el primer resto **DB** mediante, por ejemplo, un enlazador de amida o cetona.

En una realización, al menos un anillo en el resto de unión a ADN es aromático. En otra realización, al menos un sistema de anillo es aromático. En aún otra realización, todos los anillos en el resto de unión a ADN son aromáticos o forman un sistema de anillo aromático. En aún otra realización, el resto de unión a ADN contiene al menos un resto aromático bicíclico.

Los sustituyentes R^1 a R^{23} pueden ayudar en la mejora de las propiedades farmacológicas de un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** o su conjugado, por ejemplo, su solubilidad en agua. Esto puede conseguirse, por ejemplo, seleccionando uno o más de los sustituyentes R^1 , R^5 , R^{5i} , R^6 , R^{6i} , R^7 , R^{7i} , R^{14} , R^{14i} , R^8 , R^{8i} , R^9 , R^{9i} , R^{10} , R^{10i} , R^{11} , R^{11i} , R^{15} , R^{15i} , R^{15m} , R^{15m} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} para que comprendan o sean un resto de oligoetilenglicol o polietilenglicol o un resto de triazol. Como alternativa o simultáneamente, uno o más de los sustituyentes pueden comprender o ser un grupo soluble en agua. La presencia de un grupo soluble en agua puede no dar necesariamente como resultado una solubilidad en agua mejorada, pero también puede prevenir que un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** cruce una barrera biológica, especialmente cuando esta es una barrera polar, tal como una membrana celular. Esto puede ser ventajoso, especialmente cuando un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** se libera en una célula diana a través de la conjugación a un resto de marcado antes de que se libere desde el conjugado puesto que el compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** no será capaz de abandonar la célula. Incluso el transporte activo a través, por ejemplo, la bomba de glicoproteína P puede verse perjudicado (parcialmente). Cuando un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** se libera prematuramente desde el conjugado, por ejemplo, en la circulación, puede ser incapaz o solo moderadamente capaz de entrar en las células (no dirigidas) específicamente puesto que sus capacidades de translocación de membrana pueden verse perjudicadas por el grupo soluble en agua. Esto puede conducir a una selectividad aumentada y por lo tanto de menos efectos secundarios. Además, al menos en algunos casos, por ejemplo cuando el grupo soluble en agua está cargado positivamente en condiciones fisiológicas, el grupo soluble en agua también puede mejorar la afinidad de unión para el ADN por medio de interacciones electrostáticas favorables con los grupos fosfato cargados negativamente.

Un grupo soluble en agua es un grupo que confiere solubilidad aumentada en un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** y/o un conjugado del mismo. En una realización, la solubilidad en agua de un compuesto de la presente invención que porta un grupo soluble en agua se aumenta en más de un 100 % en comparación con el compuesto que carece de dicho grupo soluble en agua. En otras realizaciones, la solubilidad en agua de un compuesto de la presente invención que porta un grupo soluble en agua se aumenta en más de un 75 % o 50 % o 25 % o 10 % en comparación con el compuesto que carece de dicho grupo soluble en agua. El grupo soluble en agua también puede contribuir a prevenir o reducir la agregación de compuestos de la presente invención o reducir los efectos secundarios. Los ejemplos de grupos solubles en agua incluyen, pero sin limitación, $-NH_2$, $-NH-$, $-NHR^s$, $-NR^s-$, $-N(R^s)(R^i)$, $^+N(R^s)(R^i)-$, $^+N(R^s)(R^i)(R^u)$, $-COOH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)O-$, $-OP(O)(OR^s)O-$, $-OP(O)(OH)OR^s$, $-OP(O)(OR^s)OR^i$, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)O-$, $-P(O)(OR^s)OH$, $-P(O)(OR^s)O-$, $-P(O)(OR^s)(OR^i)$, $-OS(O)_2OH$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^s$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^s$, $-OS(O)OH$, $-OS(O)O-$, $-OS(O)OR^s$, $-S(O)OH$, $-S(O)O-$, $-OS(O)-$, $-S(O)OR^s$, $-OS(O)_2-$, $-OS(O)_2R^s$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2R^s$, $-OS(O)R^s$, $-S(O)-$, $-S(O)R^s$, $-(OCH_2CH_2)_vOH$, $-(OCH_2CH_2)_vO-$, $-(OCH_2CH_2)_vOR^s$, un resto de azúcar, un resto de oligosacárido y un resto de oligopéptido, o una forma protonada o desprotonada de los mismos y adicionalmente cualquier combinación de los mismos, en los que R^s , R^i y R^u se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de R^s , R^i y R^u estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos, y v es un número entero seleccionado de 2 a 1000. El grupo soluble en agua puede estar en cualquier posición dentro de un sustituyente o puede constituir todo el sustituyente. El grupo soluble en agua puede estar situado, por ejemplo, en cualquier posición interior, ser parte de la cadena principal, ser parte de una estructura de anillo, ser un grupo funcional pendiente de la cadena principal o un anillo, o situarse en la posición en la que el sustituyente está unido al resto del agente.

En una realización, al menos uno de R^1 , R^5 , R^{5i} , R^6 , R^{6i} , R^7 , R^{7i} , R^{14} , R^{14i} , R^8 , R^{8i} , R^9 , R^{9i} , R^{10} , R^{10i} , R^{11} , R^{11i} , R^{15} , R^{15i} , R^{15m} , R^{15m} , R^{16} , R^{16i} , R^{21} , R^{22} y R^{23} contiene un grupo soluble en agua.

En otra realización, al menos uno de R⁶, R⁷, R¹⁴, R⁸, R⁹ y R¹⁰ contiene un grupo soluble en agua.

En otras realizaciones más, R⁸ o R⁹ o R¹⁰ o R⁶ o R⁷ o R¹⁴ contiene un grupo soluble en agua.

5 En una realización, el grupo soluble en agua es un grupo de ácido carboxílico.

En otra realización, el grupo soluble en agua es un grupo amino.

10 En realizaciones adicionales, el grupo soluble en agua es un grupo amino primario o secundario o terciario o cuaternario (amonio). En otras realizaciones, el grupo soluble en agua es un grupo amino alifático primario o secundario o terciario o cuaternario (amonio).

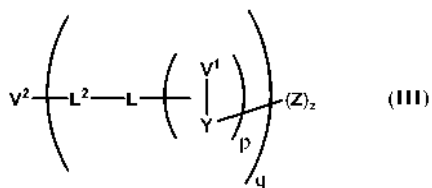
15 Un compuesto de fórmula (I) o (II) puede no tener un resto reactivo incorporado en su estructura. Por otra parte, como se hará evidente de lo anterior, un resto reactivo puede estar presente en su estructura, lo que permite la reacción de un compuesto de fórmula (I) o (II) con otro resto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o (II) puede hacerse reaccionar con un resto de marcado o una construcción de resto enlazador-de marcado, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, o una construcción de anticuerpo-enlazador o una construcción de fragmento de anticuerpo-enlazador, para preparar un conjugado de resto de marcado-agente en una o más etapas, que puede ser o no un conjugado de fórmula (III). La formación de un conjugado de resto de marcado-agente no solo puede realizarse a través de síntesis químicas, sino que también puede suceder *in situ*, es decir, tras la administración de un compuesto de fórmula (I) o (II) *in vivo*. El compuesto de fórmula (I) o (II) puede, por ejemplo, unirse a proteínas endógenas, por ejemplo, albúmina, tras la administración.

25 **Conjugados y Conjugados de Enlazador-Agente**

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un conjugado de un compuesto de fórmula (I) o (II) que puede convertir *in vivo* en una o más etapas en un compuesto de fórmula (I) o (II), respectivamente. El conjugado también puede convertirse en un derivado de un compuesto de fórmula (I) o (II) en el que parte del proresto unido a un compuesto de fórmula (I) o (II) en el conjugado permanece unido al compuesto de fórmula (I) o (II) después de la conversión *in vivo*. Una forma alternativa de ver esto es que el resto restante del enlazador es parte del compuesto de fórmula (I) o (II).

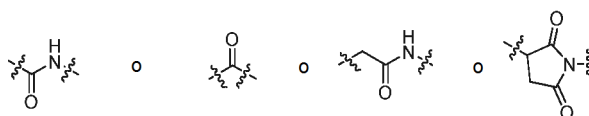
35 Estos conjugados pueden afectar favorablemente a las propiedades farmacológicas y a otras características de un compuesto de fórmula (I) o (II). En una realización, la presente invención se refiere a un conjugado que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) conjugado a al menos un proresto. En otra realización, la presente invención se refiere a un conjugado que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) conjugado a un proresto.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III):

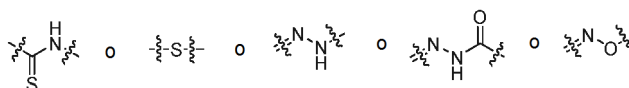


40 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en el que

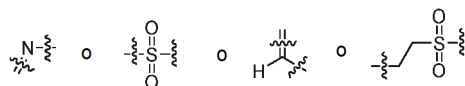
45 V² está ausente o es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo del mismo; cada L² está independientemente ausente o es un grupo de unión



50 o



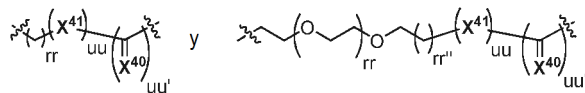
o



que une V^2 a L ;

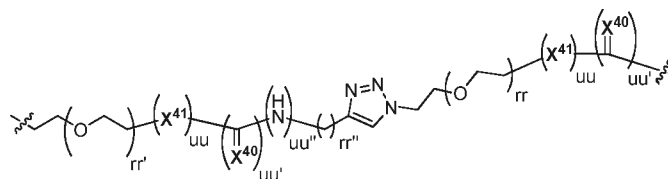
cada L está independientemente ausente o es un grupo de unión que une L^2 a uno o más V^1 y/o Y seleccionados entre

5



y

10



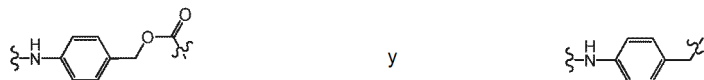
en el que rr , rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X^{40} y X^{41} se selecciona independientemente entre O, S y NR^{135} , en el que R^{135} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} , y cada uu , uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1;

15

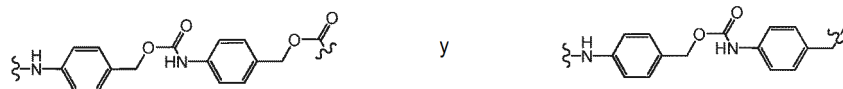
cada V^1 está independientemente ausente o es un aminoácido individual, un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o un resto de oligopéptido compuesto de L aminoácidos naturales, D aminoácidos no naturales o aminoácidos sintéticos o un peptidomimético o cualquier combinación de los mismos;

cada Y está independientemente ausente o es un sistema separador autoeliminante seleccionado de entre

20



y



25

y



30

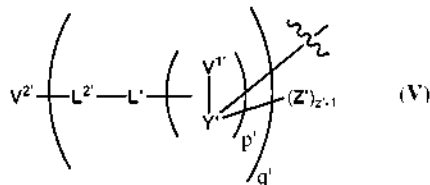
en donde, R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^Z , SR^Z , $S(O)R^Z$, $S(O)_2R^Z$, $S(O)OR^Z$, $S(O)_2OR^Z$, $OS(O)R^Z$, $OS(O)_2R^Z$, $OS(O)OR^Z$, $OS(O)_2OR^Z$, OR^Z , NHR^Z , $N(R^Z)R^{Z1}$, $+N(R^Z)(R^{Z1})R^{Z2}$, $P(O)(OR^Z)(OR^{Z1})$, $OP(O)(OR^Z)(OR^{Z1})$, $C(O)R^Z$, $C(O)OR^Z$, $C(O)N(R^{Z1})R^Z$, $OC(O)R^Z$, $OC(O)OR^Z$, $OC(O)N(R^Z)R^{Z1}$, $N(R^{Z1})C(O)R^Z$, $N(R^{Z1})C(O)OR^Z$ y $N(R^{Z1})C(O)N(R^{Z2})R^Z$, en los que R^Z , R^{Z1} y R^{Z2} se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-20} , heteroalquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-20} , heterocicloalquilo C_{1-20} , arilo C_{5-20} o heteroarilo C_{1-20} , en el que ee se selecciona entre de 1 a 1000, X^{13} se selecciona entre O, S, NR^{f1} y R^{f1} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} , dos o más de R^Z , R^{Z1} y R^{Z2} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, dos o más de los sustituyentes R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, y se une a V^1 , opcionalmente L , y uno o más Z ;

40

cada p y q son números que representan un grado de ramificación y son cada uno independientemente un número entero positivo;

z es un número entero positivo igual a, o menor que, el número total de sitios de unión para Z;

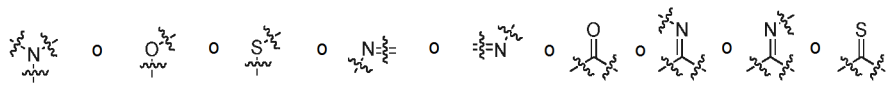
5 cada Z es independientemente un compuesto de fórmula (I), (II), (I') o (II') como se ha definido anteriormente en el presente documento, en el que uno o más de X¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁵, R^{15''}, R¹⁶, R^{16'}, R²¹, R²² y R²³ adicionalmente pueden estar opcionalmente sustituidos con, o ser un sustituyente, de fórmula (V):



10 en la que cada V², L², L', V¹, Y, Z, p, q y z, respectivamente, y se selecciona independientemente, el uno o más sustituyentes de fórmula (V) estando independientemente conectados mediante Y' a uno o más de X¹, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁵, R^{15''}, R¹⁶, R^{16'}, R²¹, R²², R²³ y/o a uno o más átomos que portan estos sustituyentes R;

15 cada Z está independientemente conectado a Y a través de X¹, un átomo en R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁵, R^{15''}, R¹⁶, R^{16'}, R²¹, R²², R²³ o un átomo que porta cualquiera de estos sustituyentes R; y al menos V² o un V¹ está presente.

20 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), en el que V² está presente y se selecciona para que sea un resto de marcado y hay al menos un grupo de fórmula (V) que contiene un resto V¹ y también comprende un resto V², L², o L' que contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_{gg}CH₂CH₂X¹⁴, en el que gg se selecciona de 3 a 1000 y cada X¹⁴ se selecciona independientemente entre

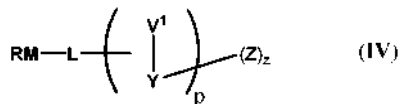


30 o dicho mismo grupo de fórmula (V) comprende al menos 2 restos X¹⁴CH₂CH₂OCH₂CH₂X¹⁴, en los que cada X¹⁴ se selecciona independientemente.

35 Debe entenderse a partir de la fórmula (III) que L puede estar conectado a V¹ y/o a Y. Si L está conectado a Y, esto significa que tanto V¹ como L, así como uno o más Z, están conectados a Y. Si L está conectado a V¹, esto significa que V¹ y uno o más Z están conectados a Y. L también puede estar conectado a V¹ y Y al mismo tiempo. Si Y está ausente, L está conectado a V¹ o, si V¹ está ausente, L está conectado directamente a Z.

El V²(-L²-L(-V¹-Y))_p(Z)_{z-1} y uno o más restos V²(-L²-L'(-V¹-Y'))_{p'}(Z')_{z'-1}, en los que L(-V¹-Y)_p indica que L puede estar conectado V¹ y/o a Y, conectado a Z se denominan prorrastos en el presente documento.

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

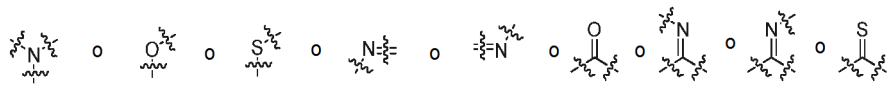


o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en el que

45 RM es un resto reactivo y L, V¹, Y, Z, p y z son como se han definido anteriormente en el presente documento, excepto porque L ahora está uniendo RM a uno o más V¹ y/o Y, y V¹, Y y Z pueden contener grupos protectores, y el uno o más restos V², L² presentes opcionalmente en Z como se ha definido anteriormente en el presente documento pueden ser opcionalmente e independientemente RM' en su lugar, que es un resto reactivo, y en el que, si hay más de 1 resto reactivo en (IV), algunos o todos los restos reactivos son iguales o diferentes. Estos conjugados de enlazador-agente de fórmula (IV) pueden considerarse o no intermedios para los compuestos de fórmula (III). En un compuesto de fórmula (IV), RM debe estar presente, mientras que V¹ puede estar presente o ausente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV), en el que RM es un resto

reactivo seleccionado entre haluro de carbamoilo [-N(R)C(O)X], haluro de acilo [-C(O)X], éster activo [-C(O)OR], anhídrido [-C(O)OC(O)OR], α-haloacetilo [-C(O)CH₂X], α-haloacetamida [-N(R)C(O)CH₂X], maleimida, isocianato [-N=C=O], isotiocianato [-N=C=S], disulfuro [-S-SR], tiol [-SH], hidrazina [-NH₂NH₂], hidrazida [-C(O)NH₂NH₂], cloruro de sulfonilo [-S(O)₂Cl], aldehído [-C(O)H], metil cetona [-C(O)CH₃], vinil sulfona [-S(O)₂-CH=2], halometilo [-CH₂Cl] y sulfonato de metilo [-CH₂OS(O)₂R], y en el que al menos un grupo de fórmula (V), que es parte de Z, contiene un resto V¹, y también comprende un resto V², L², o L' que contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_{gg}CH₂CH₂X¹⁴, en el que gg se selecciona de 3 a 1000 y cada X¹⁴ se selecciona independientemente entre



o dicho mismo grupo de fórmula (V) comprende al menos 2 restos X¹⁴CH₂CH₂OCH₂CH₂X¹⁴, en los que cada X¹⁴ se selecciona independientemente. Estos conjugados de enlazador-agente de fórmula (IV) pueden considerarse o no intermedios para los compuestos de fórmula (III). En tal compuesto de fórmula (IV), RM debe estar presente.

El RM-L(-(V¹-Y))_p(Z)_{z-1} y uno o más restos RM'-L'(-(V¹-Y'))_p(Z')_{z-1}, en el que L(-(V¹-Y))_p indica que L puede estar conectado a V¹ y/o a Y, conectado a Z se denominan prorrastos en el presente documento.

Se indica que los restos X¹⁴ separados en los restos -CH₂CH₂X¹⁴ que pueden estar presentes en un compuesto de fórmula (III) o (IV) se seleccionan independientemente.

También se indica que z no representa ningún grado de polimerización; por tanto z no indica que un número de restos Z estén conectados entre sí.

También se indica que si Y o Y' está conectado a un átomo que porta un sustituyente R específico en lugar de este sustituyente R en sí mismo, esto, de hecho, significa que este sustituyente R está ausente si es necesario cumplir las reglas de valencia.

Se indica además que si X¹⁴ en por ejemplo -CH₂CH₂X¹⁴ representa



entonces -CH₂CH₂X¹⁴ debe leerse como -CH₂CHX¹⁴.

Debe entenderse que esta invención se refiere los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) enantioméricamente puros y/o diastereoméricamente puros, así como a mezclas enantioméricas y/o diastereoméricas de los compuestos de las fórmulas (III) y (IV).

Cuando un compuesto de fórmula (III) o (IV) contiene sitios de unión en Y para Z que no están acoplados a Z, por ejemplo como consecuencia de una reacción de acoplamiento incompleta con Z durante la síntesis, se considera que estos sitios de unión están unidos a H, OH o un grupo saliente en su lugar. Si todos estos sitios de unión están conectados a Z, entonces z es igual al número de dichos sitios de unión; de lo contrario, z es menor. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla, en la que cada componente de la mezcla tiene un valor de z diferente. Por ejemplo, el compuesto puede existir en forma de una mezcla de dos compuestos separados, un compuesto en el que z es 4 y otro compuesto en el que z es 3.

Además, para un z dado, el compuesto puede existir en forma de una mezcla de isómeros (constitucionales) puesto que Z puede estar conectado a sitios (conjuntos de) de unión distintos.

Por razones de claridad, cuando se hace referencia a las conexiones de un primer resto a otros restos dentro de la fórmula (III) o (IV), en general solo se mencionan aquellos otros restos mencionados que están directamente unidos a dicho primer resto en la fórmula (III) o (IV). Debe entenderse que si uno o más de dichos otros restos no están presentes, dicho primer resto está realmente conectado al primer resto en línea que esté presente, a menos que se indique específicamente lo contrario. Por ejemplo, si se indica que "V¹ está escindido de Y", esta frase significa realmente "V¹ está escindido de Y, o de Z si Y está ausente" y debe leerse como "V¹ está escindido de Z" cuando se hace referencia a un compuesto que carece de Y.

En un compuesto de fórmula (III) o (IV), Z puede estar conjugado a un prorrasto a través de su grupo soluble en agua, por ejemplo, un resto oligoetilenglicol o polietilenglicol. De esta manera, el grupo soluble en agua puede contribuir menos a la solubilidad en agua del compuesto de fórmula (III) o (IV), pero puede contribuir de nuevo a la solubilidad en agua de Z tras la retirada de dicho prorrasto.

En el presente documento, siempre que V², L², L, V¹, Y, Z, RM, p, q o z se menciona, debe entenderse que lo mismo

puede aplicarse para cada V^2 , L^2 , L' , V^1 , Y' , Z' , RM' , p' , q' o z' , respectivamente, a menos que el contexto dicte lo contrario.

El resto V^1

5 En un compuesto de fórmula (III) o (IV), el resto V^1 es un grupo que es condicionalmente escindible o transformable. En otras palabras, está diseñado para transformarse en y/o escindirse de Y por un proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático al ser introducido o en una condición determinada. Esta condición puede ser, por ejemplo, llevar un compuesto de la invención a un entorno acuoso, lo que conduce a la hidrólisis de V^1 , o llevar un compuesto de la invención a un entorno que contiene una enzima que reconoce y escinde V^1 , o llevar un compuesto de la invención a condiciones de reducción, lo que conduce a la reducción y/o retirada de V^1 , o llevar un compuesto de la invención a condiciones de oxidación, lo que conduce a la oxidación y/o retirada de V^1 , o llevar a un compuesto de la invención a contacto con radiación, por ejemplo, luz UV, lo que conduce a la transformación y/o escisión, o llevar a un compuesto de la invención a contacto con calor, lo que conduce a la transformación y/o escisión, o llevar un compuesto de la invención a presión reducida, lo que conduce a transformación, por ejemplo, una retrocicloación y/o escisión, o llevar un compuesto de la invención a presión elevada o alta, lo que conduce a transformación y/o escisión. Esta condición puede cumplirse después de administrar un compuesto de esta invención a un animal, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo un ser humano: la condición puede cumplirse cuando el compuesto se localiza en, por ejemplo, un órgano específico, tejido, célula, diana subcelular o diana bacteriana, viral o microbiana, por ejemplo por la presencia de factores internos (por ejemplo, enzimas específicas de diana o hipoxia) o aplicación de factores externos (por ejemplo, radiación, campos magnéticos) o la condición ya puede cumplirse directamente tras la administración (por ejemplo, enzimas ubicuas en la circulación).

25 La escisión de V^1 significa que el enlace entre V^1 y Y está roto. La transformación de V^1 significa que V^1 se convierte en un resto diferente e incluso esto puede conducir directa o indirectamente a una autoescisión de V^1 desde Y . Como alternativa, la transformación de V^1 puede conducir a la formación de un resto V^1 - Y que es un enlazador autoinmolable. En este caso, Y únicamente se vuelve autoinmolable tras la transformación de V^1 . El resto V^1 transformado realmente se vuelve (parcialmente) parte de Y . Por ejemplo, la oxidación de V^1 que porta un átomo de hidrógeno en un grupo hidroxilo puede conducir a la formación de un resto *para*- u *orto*-hidroxibenciloxicarbonilo V^1 - Y que se autoelimina. Como ejemplo adicional, la reducción de V^1 que es un grupo nitro puede conducir a la formación de un resto *para*- u *orto*-aminobenciloxicarbonilo V^1 - Y que se autoelimina.

35 Como alternativa de nuevo, V^1 puede estar ausente. En este caso, se pretende que el prorrosto no sea retirable de Z y que el prorrosto completo o una parte del mismo (en caso de degradación de un compuesto de fórmula (III) o (IV) en uno o más de otros sitios en la molécula) permanecerá conectado a uno o más restos Z . Un modo alternativo de ver esto es que la parte del prorrosto que permanece unido al resto Z es de hecho parte del resto Z .

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

45 En otro aspecto de la presente invención se utiliza un conjugado para dirigir uno o más grupos funcionales Z a las células diana. En este caso, un resto V^1 puede, por ejemplo, contener una molécula sustrato que se escinde mediante una enzima presente en la vecindad de las células diana o dentro de las células diana, por ejemplo células tumorales. V^1 puede, por ejemplo, contener un sustrato que se escinde mediante una enzima presente en niveles elevados en la vecindad de o dentro de las células diana, en comparación con otras partes del cuerpo, o mediante una enzima que está presente solo en la vecindad de o dentro de las células.

50 Es importante reconocer que si la especificidad de sitio diana se logra solamente a base de la transformación selectiva y/o la escisión de dicho V^1 en el sitio diana, la condición que provoca la escisión debería, preferentemente, al menos en cierto grado, ser específica de sitio diana, mientras que la presencia de otro resto específico de diana en el compuesto de la invención, por ejemplo en un resto V^2 , debilita o elimina este requisito. Por ejemplo, cuando V^2 provoca la internalización selectiva en la célula diana, una enzima también presente en otras células puede transformar y/o escindir a V^1 . Sin embargo, la escisión no debería producirse preferentemente en un sitio distante del sitio diana. Por lo tanto, el conjugado no debería estar expuesto a enzimas o condiciones que puedan provocar la escisión de V^1 en sitios distintos que el sitio diana. En una realización, la transformación y/o escisión de V^1 se produce de forma intracelular. En otra realización, la transformación y/o escisión de V^1 se produce de forma extracelular. En otra realización, la transformación y/o escisión de V^1 se produce mediante una enzima intracelular ubicua. En otra realización, la transformación y/o escisión de V^1 se produce mediante una enzima extracelular ubicua.

60 En una realización, V^1 contiene un aminoácido, un di-, tri-, tetra- u oligopéptido, o un peptidomimético, que consiste en un aminoácido o secuencia de aminoácidos o mimético de la misma, que reconoce y puede escindir una enzima proteolítica, por ejemplo plasmina, una catepsina, catepsina B, antígeno específico de la próstata (AEP), el activador de plasminógeno tipo uroquinasa (AP-u), o un miembro de la familia de las metaloproteinasas de matriz, presente en la vecindad de o dentro de las células diana, por ejemplo células tumorales. En una realización, V^1 es un péptido. En otra realización, V^1 es un aminoácido único. En otra realización, V^1 es un dipéptido. En otra realización, V^1 es un

tripéptido. En otra realización, V^1 es un tetrapéptido. En aún otra realización, V^1 es un peptidomimético.

En otra realización, V^1 contiene una β -glucuronido que reconoce una β -glucuronidasa presente en la vecindad de o dentro de las células tumorales.

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

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

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

En aún otra realización, V^1 contiene un sustrato de una enzima lisosómica.

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

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

En aún otra realización, V^1 contiene un sustrato de una galactosidasa.

20 En aún otra realización, V^1 contiene un sustrato de la quinona reductasa NQO1.

En aún otra realización, V^1 contiene un resto hidrazida, hidrazona o imina, que ha de hidrolizarse de forma intracelular.

25 En aún otra realización, V^1 contiene un resto disulfuro que ha de escindirse de forma intracelular.

Cuando V^1 se escinde de forma extracelular, los uno o más restos Z pueden liberarse de forma extracelular. Esto puede proporcionar la ventaja de que estos restos Z no solo son capaces de afectar a la célula (o células) que rodean de forma directa el sitio de activación (por ejemplo, las células positivas para la diana), sino también a células algo más alejadas del sitio de activación (por ejemplo, células negativas para la diana) debido a la difusión (efecto inespecífico), siempre y cuando los restos Z tengan la capacidad de penetrar la membrana celular.

30 También puede transportarse una enzima para escindir V^1 a la vecindad de o dentro de las células diana, o tejido diana, a través, por ejemplo, de una terapia de profármaco enzimática dirigida por anticuerpo (ADEPT), una terapia de profármaco enzimática dirigida por polímero (PDEPT), una terapia de profármaco enzimática dirigida por macromoléculas (MDEPT), una terapia de profármaco enzimática dirigida por virus (VDEPT) o una terapia de profármaco enzimática dirigida por genes (GDEPT). En estas estrategias, la enzima necesita escindir a V^1 se transporta a o se induce para que se produzca en el sitio diana antes de la administración del profármaco, por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) o (IV). En una realización, la transformación y/o escisión de V^1 se produce a través de una enzima enlazada a un anticuerpo utilizando la estrategia ADEPT.

35 Otra vez, en otra realización, V^1 contiene un resto, por ejemplo un resto nitrobenzilo que puede transformarse y/o escindirse mediante la reducción en condiciones hipóxicas o mediante la reducción por una nitrorreductasa. Tras la reducción del grupo nitro y la escisión del grupo resultante a través de autoeliminación, la autoeliminación del sistema espaciador Y , si está presente, conduce a la liberación de uno o más restos Z .

40 En una realización, la invención se refiere a un conjugado en el que V^1 es un aminoácido único, un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o un resto oligopeptídica compuesta de L aminoácidos naturales, D aminoácidos no naturales o aminoácidos sintéticos, o un peptidomimético, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto en el que V^1 comprende un tripéptido. El tripéptido puede estar enlazado a Y a través de su extremo C . En una realización, el resto de aminoácido C -terminal del tripéptido se selecciona de alanina, arginina, citrulina y lisina, el resto de aminoácido intermedio del tripéptido se selecciona de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, ciclohexilglicina, triptofano y prolina, y el resto de aminoácido N -terminal del tripéptido se selecciona de cualquier aminoácido natural o no natural.

55 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto en el que V^1 comprende un dipéptido. El dipéptido puede estar enlazado a Y a través de su extremo C . En una realización, el resto de aminoácido C -terminal del dipéptido se selecciona de alanina, arginina, citrulina y lisina, y el resto de aminoácido N -terminal del dipéptido se selecciona de cualquier aminoácido natural o no natural.

60 En aún otra realización, la invención se refiere a un compuesto en el que V^1 comprende un aminoácido único. El aminoácido puede estar enlazado a Y a través de su grupo carboxilo. En otra realización, el aminoácido se selecciona de alanina, arginina, citrulina y lisina.

65 En una realización, cuando el grupo α -amino del aminoácido N -terminal de V^1 no está acoplado a L , este aminoácido puede funcionalizarse con un grupo bloqueante adecuado acoplado al grupo α -amino o puede ser un aminoácido no

natural, de forma que la degradación prematura no deseada de V^1 por, por ejemplo, enzimas ubicuas, por ejemplo, exopeptidasas, se previene.

En una realización adicional, V^1 se selecciona de D-alanil fenil alanil lisina, D-valil leucil lisina, D-alanil leucil lisina, D-valil fenil alanil lisina, D-valil triptofanil lisina, D-alanil triptofanil lisina, alanil fenil alanil lisina, valil leucil lisina, alanil leucil lisina, valilfenil alanil lisina, valil triptofanil lisina, alanil triptofanil lisina, D-alanil fenil alanil citrulina, D-valil leucil citrulina, D-alanil leucil citrulina, D-valil fenil alanil citrulina, D-valil triptofanil citrulina, D-alanil triptofanil citrulina, alanil fenil alanil citrulina, valil leucil citrulina, alanil leucil citrulina, valil fenil alanil citrulina, valil triptofanil citrulina y alanil triptofanil citrulina.

En aún otra realización, V^1 se selecciona de fenil alanil lisina, valil lisina, valil alanina, D-fenil alanil fenil alanil lisina, fenil alanil fenil alanil lisina, glicilfenil alanil lisina, alanil lisina, valil citrulina, N-metil valil citrulina, fenil alanil citrulina, isoleucil citrulina, triptofanil lisina, triptofanil citrulina, fenil alanil arginina, fenil alanil alanina, glicil fenil alanil leucil glicina, alanil leucil alanil leucina, alanil arginil arginina, fenil alanil-N⁹-tosilarginina, fenil alanil-N⁹-nitroarginina, leucil lisina, leucil citrulina y fenil alanil-O-benzoilreonina.

En una realización adicional, V^1 se selecciona de fenil alanil lisina, valil lisina y valil citrulina.

Por lo tanto, en una realización la presente invención se refiere a un compuesto en el que V^1 contiene un sustrato que puede escindirse mediante una enzima proteolítica, plasmina, una catepsina, catepsina B, β -glucuronidasa, una galactosidasa, antígeno específico de la próstata (AEP), activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (AP-u), un miembro de la familia de las metaloproteinasas de matriz o una enzima emplazada por medio de terapia de profármaco enzimática dirigida, tal como ADEPT, VDEPT, MDEPT, GDEPT o PDEPT, o en el que V^1 contiene un resto que puede escindirse o transformarse a través de reducción en condiciones hipóxicas, a través de reducción mediante una nitrorreductasa, o a través de oxidación.

En otro aspecto de la presente invención, se utiliza un conjugado de la presente invención principalmente para mejorar las propiedades farmacológicas de **Z**. Cuando un proreosto no necesita extraerse de forma selectiva en el sitio diana, el V^1 de dicho proreosto puede, por ejemplo, ser o contener un grupo que se escinde mediante enzimas ubicuas, por ejemplo, esterases que están presentes en la circulación o enzimas intracelulares, tales como, por ejemplo, proteasas y fosfatasas, por ciclación intramolecular controlada por pH o por hidrólisis catalizada por ácido, catalizada por base o no catalizada, o V^1 puede, por ejemplo, ser o contener un disulfuro o formar un disulfuro con un resto vecina. V^1 puede, por lo tanto, de forma opcional junto con el átomo (o átomos) conectores de L y/o Y, por ejemplo, formar un carbonato, carbamato, urea, éster, amida, imina, hidrazona, hidrazida, oxima, disulfuro, acetal o grupo cetal que puede escindirse *in vivo*.

V^1 puede por ejemplo ser o contener, de forma opcional junto con el átomo (o átomos) conectores de L y/o Y, un péptido, un aminoácido, un peptidomimético, un disulfuro, un monosacárido o disacárido o un derivado de los mismos, un resto nitroaromática, una imina, una hidrazida o un resto hidrazona.

V^1 puede contribuir por sí mismo a las propiedades farmacológicas favorables del conjugado, por ejemplo a través de la presencia de grupos funcionales polares en V^1 .

Si un conjugado de la presente invención contiene más de 1 proreosto, uno de estos proreostos puede utilizarse para dirigir al conjugado al sitio diana (proreosto de direccionamiento), mientras que otro proreosto se utiliza para mejorar las propiedades farmacológicas. En este caso, el resto V^1 en el proreosto de direccionamiento se escinde preferentemente en el sitio diana, por ejemplo a través de un proceso específico de sitio diana, tal como una escisión enzimática mediante una enzima presente de forma predominante en el sitio diana o a través de un proceso intracelular más genérico que solo puede producirse tras la internalización selectiva de célula diana del conjugado, mientras que el proreosto que ayuda a mejorar las propiedades farmacológicas puede escindirse ya sea en el sitio diana o de forma sistémica, por ejemplo, mediante enzimas ubicuas.

Cabe destacar que V^1 , ya sea en forma de un aminoácido, un di-, tri-, tetra- u oligopéptido, o en cualquier otra forma, puede contener grupos protectores. Los compuestos de la invención que comprenden tal V^1 protegido pueden no liberar ningún resto **Z** cuando se ponen en condiciones que transformarán y/o escindirán al correspondiente V^1 no protegido. Sin embargo, cuando dichos compuestos están desprotegidos, tales compuestos liberarán uno o más grupos funcionales **Z** cuando se pongan en las condiciones apropiadas. Los compuestos que comprenden tal V^1 protegido también pertenecen al ámbito de la presente invención. En particular, lo anterior puede verse para compuestos de fórmula (IV). Los grupos protectores adecuados para grupos funcionales, en particular para aminoácidos, son bien conocidos para los químicos orgánicos y pueden, por ejemplo, encontrarse en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1981.

Los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) pueden diseñarse para liberar eventualmente un compuesto de fórmula (I) o (II), o un compuesto de fórmula (I') o (II'), después de transformación y/o escisión del uno o más restos V^1 y $V^{1'}$. La liberación de un compuesto de fórmula (I) o (II), un compuesto de fórmula (I') o (II'), o un derivado del mismo (por ejemplo debido a únicamente una degradación parcial del proreosto) desde un conjugado de esta invención mediante

otro mecanismo, no se excluye sin embargo de la presente invención.

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

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

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

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

En otra realización adicional, V^1 es un grupo retirable químicamente conectado a Z a través de X^1 .

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

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

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

En otra realización, el aminoácido N-terminal de V^1 está conectado a través de su grupo α -amino a L . En otra realización, V^1 está ausente.

30 *El sistema separador autoeliminante Y*

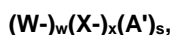
El sistema espaciador autoeliminante Y , si está presente, une V^1 y opcionalmente L a uno o más restos Z .

Un sistema espaciador autoeliminante Y puede incorporarse en un conjugado de esta invención por ejemplo para mejorar las propiedades de Z o el conjugado en general, para proporcionar químicas de acoplamiento adecuadas y/o para crear un espacio entre V^1 y Z .

Un compuesto de esta invención puede contener más de un sistema espaciador Y por prorrosto. Estos restos Y pueden ser iguales o no.

Después de escisión o transformación de V^1 , el lado izquierdo de Y puede quedarse desbloqueado o puede formarse un resto autoeliminante V^1-Y , lo que da como resultado una liberación eventual de uno o más restos Z . Los sistemas espaciadores autoeliminantes pueden ser, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 02/083180 y WO 2004/043493, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, así como otros espaciadores de autoeliminantes conocidos para un experto en la materia.

Un aspecto la invención se refiere a compuestos en los que Y es



en el que

W y X son cada uno un espaciador en cascada electrónica $1,2+2n$ de liberación simple ($n \geq 1$), que es igual o diferente;

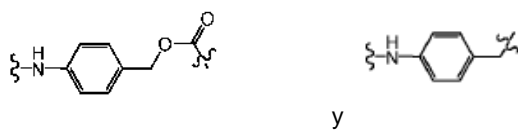
A es un espaciador de ciclación de ω -amino aminocarbonilo que forma un derivado cíclico de ureído tras la ciclación; s es 0 o 1;

w y x son números que representan grado de polimerización y son independientemente un número entero de 0 (incluido) a 5 (incluido).

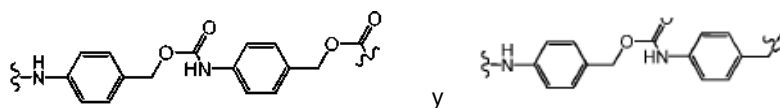
En una realización, Y está ausente.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III) o (IV) en el que X^1 es O e Y está conectado a X^1 mediante un espaciador de ciclación de ω -amino aminocarbonilo que es parte de Y .

En una realización, el sistema espaciador Y se selecciona entre

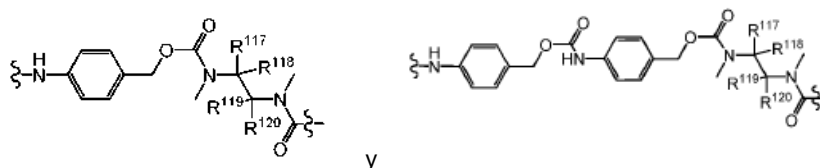


y



5

y

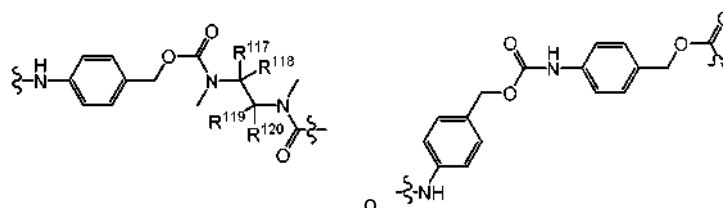


10

en las que R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^z , SR^z , $S(O)R^z$, $S(O)_2R^z$, $S(O)OR^z$, $S(O)_2OR^z$, $OS(O)R^z$, $OS(O)_2R^z$, $OS(O)OR^z$, $OS(O)_2OR^z$, OR^z , NHR^z , $N(R^z)R^{z1}$, $^+N(R^z)(R^{z1})R^{z2}$, $P(O)(OR^z)(OR^{z1})$, $OP(O)(OR^z)(OR^{z1})$, $C(O)R^z$, $C(O)OR^z$, $C(O)N(R^{z1})R^z$, $OC(O)R^z$, $OC(O)OR^z$, $OC(O)N(R^z)R^{z1}$, $N(R^{z1})C(O)R^z$, $N(R^{z1})C(O)OR^z$ y $N(R^{z1})C(O)N(R^{z2})R^z$, en los que R^z , R^{z1} y R^{z2} se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_eCH_2CH_2X^{13}$ opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-20} , heteroalquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-20} , heterocicloalquilo C_{1-20} , arilo C_{5-20} o heteroarilo C_{1-20} , en el que ee se selecciona entre de 1 a 1000, X^{13} se selecciona entre O, S y NR^{11} , y R^{11} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} , dos o más de R^z , R^{z1} y R^{z2} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, dos o más de los sustituyentes R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos. En otra realización, el sistema espaciador Y es

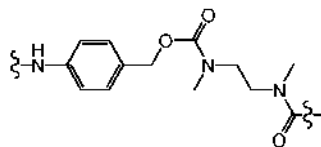
15

20



25

En otra realización, el sistema espaciador Y es



30

En un conjugado de la presente invención, un sistema espaciador Y puede estar conectado a un resto V^1 . En este caso, la transformación y/o escisión de uno de estos restos V^1 puede desencadenar la liberación de uno o más restos Z. Cuando los restos V^1 que se transforman o escinden en diferentes condiciones están conectados al mismo Y, la liberación de uno o más restos Z puede suceder cuando un conjugado de la presente invención se lleva a una de varias condiciones distintas si Y puede experimentar autoeliminación de múltiples maneras. Como alternativa, puede usarse un sistema espaciador Y que requiera que se accione dos veces o incluso más veces para autoeliminarse. Un ejemplo de tal espaciador de autoeliminación es un espaciador de bicina.⁹ Cuando tal espaciador se usa junto con restos V^1 escindibles selectivamente, diferentes conectados a dicho espaciador, la selectividad de la eliminación de Z puede aumentarse puesto que deben cumplirse dos condiciones diferentes antes de que se libere Z.

35

40

El grupo enlazador L

El grupo enlazador **L** une uno o más restos V^1 y/o **Y** a L^2 o **RM**. La síntesis puede ser más directa cuando **L** está conectado a V^1 en lugar de **Y** y el compuesto puede ser menos propenso a una degradación prematura puesto que V^1 puede estar más protegido. La conexión de **L** a **Y** puede tener la ventaja de que V^1 puede transformarse y/o escindirse con más facilidad. Otras razones para conectar **L** a **Y** pueden ser, por ejemplo, que (parte de) **Y** permanece enlazado a **L** tras la escisión de V^1 , lo que previene la liberación de moléculas pequeñas reactivas, y que el compuesto puede mostrar propiedades farmacológicas, solubilidad o comportamiento de agregación mejorados. **L** puede estar ausente, lo que significa que V^1 o **Y** está conectado directamente tanto a L^2 como a **RM**. En otro aspecto, sin embargo, **L** es un grupo enlazador que une o espacia funcionalmente el uno o más restos V^1 y/o **Y** y el resto L^2 o **RM**. En un compuesto de fórmula (IV), el espaciado puede hacer el resto reactivo **RM** más accesible para el compañero de reacción, por ejemplo cuando el resto funcional V^2 se está acoplado. En un compuesto de fórmula (III), el espaciado puede proporcionar una accesibilidad mejor de V^1 , puesto que V^2 está más lejos, que, especialmente en el caso de escisión enzimática o transformación de V^1 , puede mejorar la tasa a la que V^1 se transforma y/o escinde.

El grupo enlazador **L** debe contener grupos funcionales adecuados en ambos de sus extremos para proporcionar acoplamiento selectivo con el uno o más restos V^1 y/o **Y** y L^2 o **RM**.

El grupo enlazador **L** puede ser un resto soluble en agua o contiene uno o más restos solubles en agua, de manera que **L** contribuye a la solubilidad en agua de un compuesto de fórmula (III) o (IV). **L** también puede ser un resto o contener uno o más restos que reduce o reducen la agregación de un compuesto de fórmula (III) o (IV), que puede ser o no uno o más restos que también aumentan la solubilidad en agua de un compuesto de fórmula (III) o (IV). El resto **L** puede contener un resto oligoetilenglicol o polietilenglicol o un derivado del mismo. Este resto puede mejorar, por ejemplo, la solubilidad en agua y/o reducir la agregación de un compuesto de fórmula (III) o (IV).

En un aspecto, el resto **L** es un resto lineal, ramificado o dendrítico, de manera que puede estar conectado a uno o más restos V^1 y/o **Y**. La ramificación puede suceder a través de una o más estructuras cíclicas o en uno o más átomos ramificados que pueden ser, por ejemplo, carbono, nitrógeno, silicio o fósforo.

El número de ramificaciones en **L** que están conectados a V^1 y/o **Y** no es necesariamente igual al número total de ramificaciones puesto que en la reacción de acoplamiento con V^1 y/o **Y** no todas las ramificaciones pueden acoplarse a los restos V^1 y/o **Y** debido a una conversión química incompleta. Esto significa que **L** puede contener ramificaciones que no están acopladas a V^1 o **Y**, pero en su lugar termina en, por ejemplo, un grupo funcional, H, OH o un grupo saliente.

Por lo tanto, cuando **L** está ramificado, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla, en la que cada componente de la mezcla tiene un valor p diferente. Por ejemplo, el compuesto puede existir en forma de una mezcla de dos compuestos separados, un compuesto en el que p es 2 y otro compuesto en el que p es 3. Además, para un p dado, el compuesto puede existir en forma de una mezcla de isómeros (constitucionales) puesto que V^1 y/o **Y** pueden estar conectados a ramificaciones (conjuntos de) distintas en **L**.

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

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

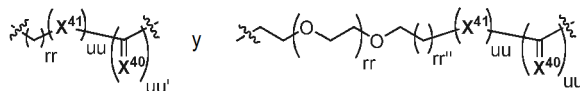
En otra realización, **L** es un enlazador lineal que conecta un resto 1,2,3-triazol. Tal enlazador puede construirse a través de una reacción de cicloadición entre una molécula que contiene un grupo azida y una que contiene un grupo acetileno.

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

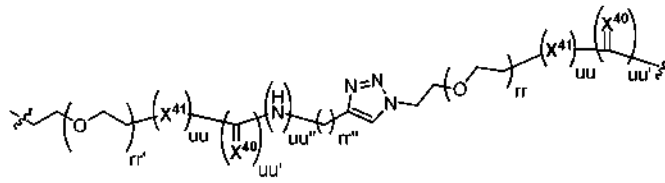
En una realización, p es 1.

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

En otra realización, **L** se selecciona entre



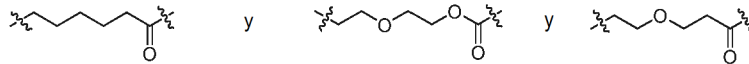
60 y



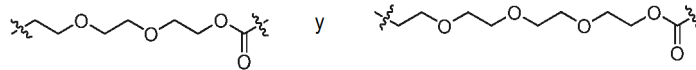
5 en el que rr , rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X^{40} y X^{41} se selecciona independientemente entre O, S y NR^{135} , en el que R^{135} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} , y cada uu , uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1.

En otra realización, **L** se selecciona entre

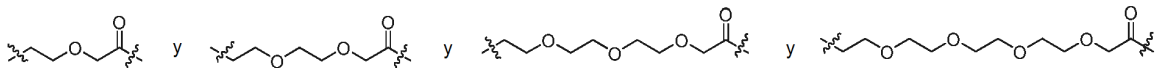
10 y



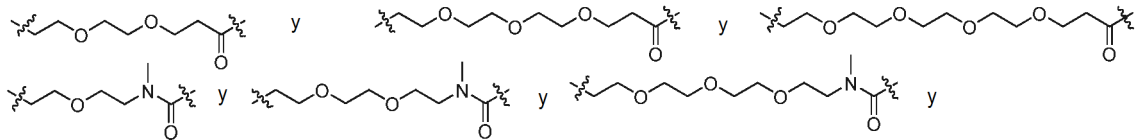
15 y

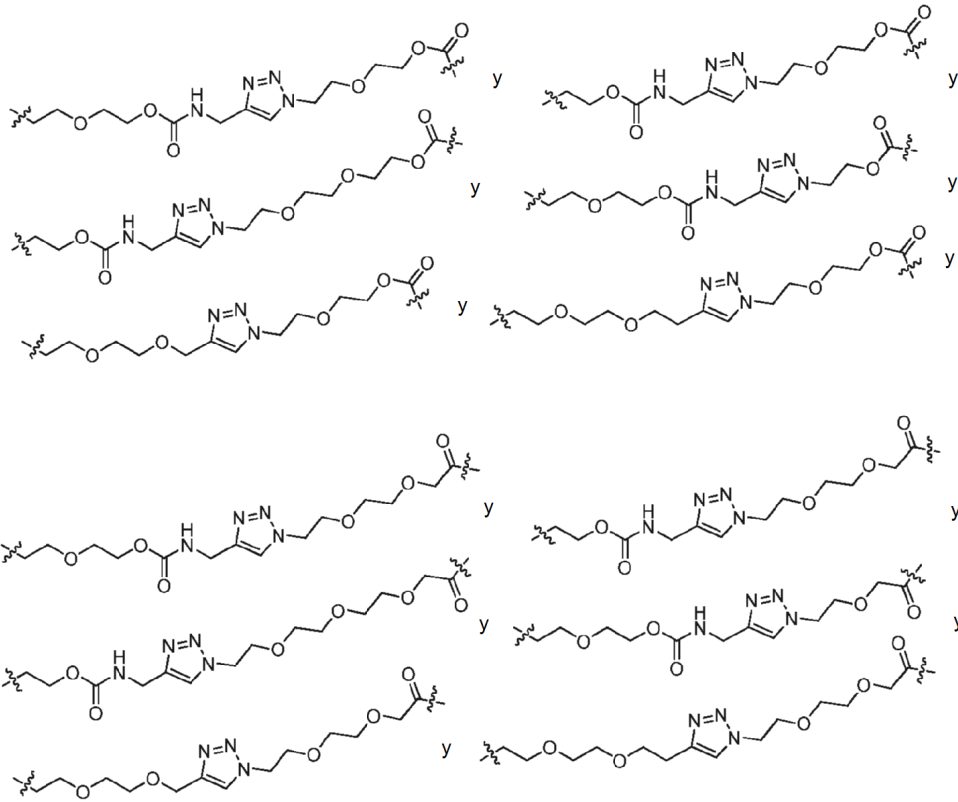


20 y

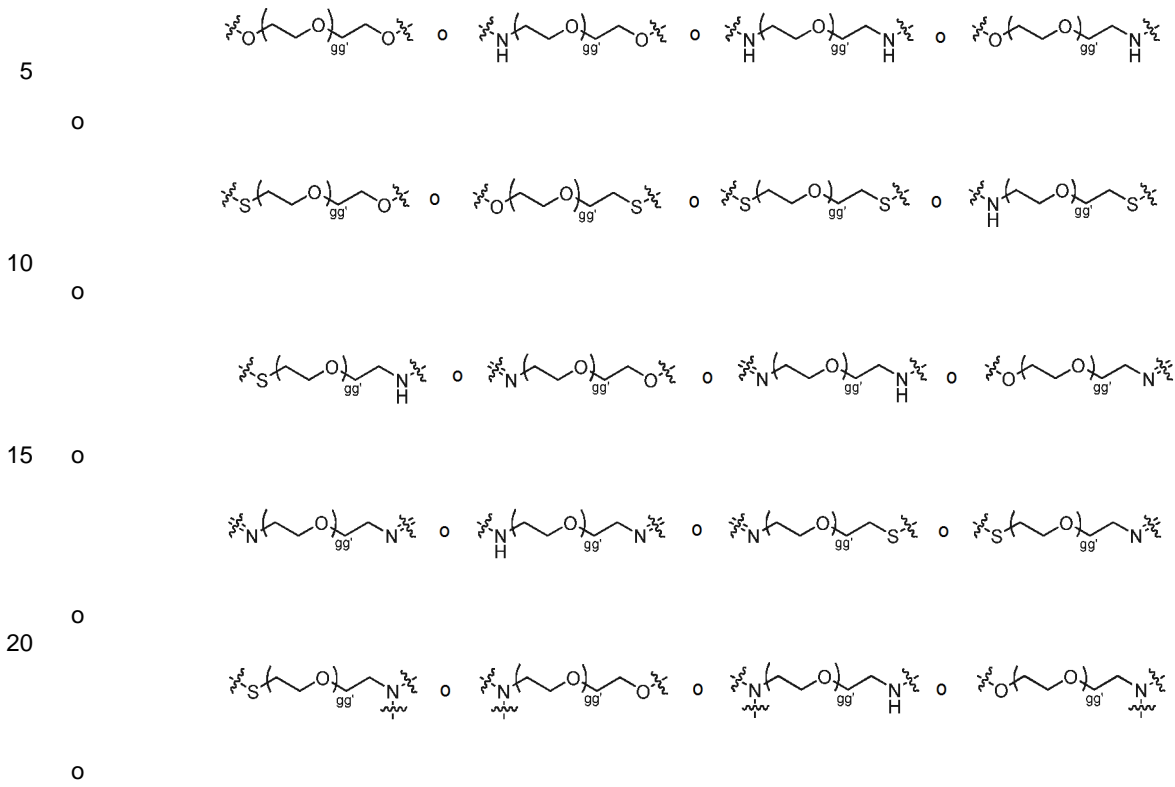


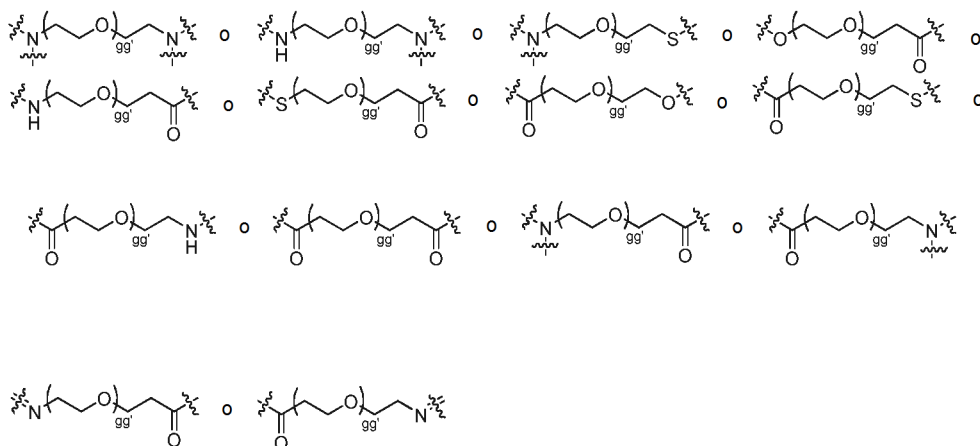
y





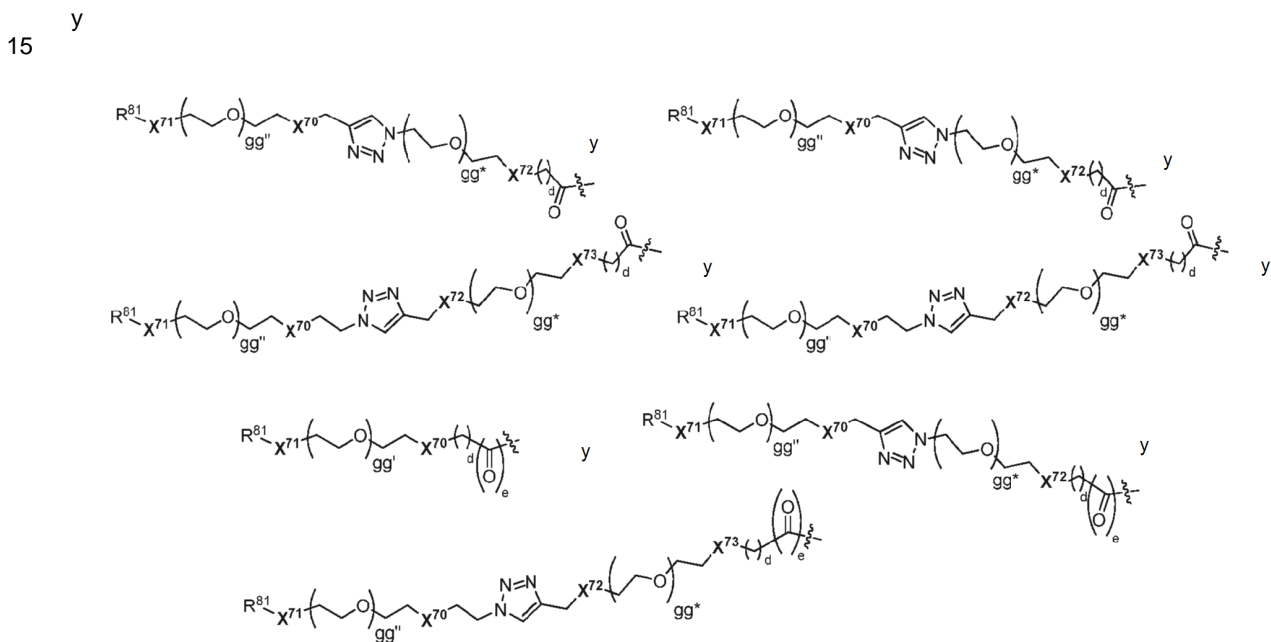
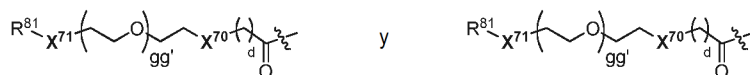
En aún otra realización, L contiene un resto $X^{14}(CH_2CH_2O)_{99}CH_2CH_2X^{14}$ que puede ser, por ejemplo,





5 en los que gg' se selecciona de 3 a 1000. En otras realizaciones, gg' se selecciona de 3 a 500 o 100 o 50 o 10. En otras realizaciones, gg' se selecciona para que sea 3 o 4 o 5.

10 En otra realización, L se selecciona entre



20 en los que X⁷⁰, X⁷¹, X⁷² y X⁷³ se seleccionan independientemente entre O, S y NR⁸², d se selecciona de 0 a 8, e es 0 o 1, gg'' y gg* se seleccionan independientemente de 1 a 1000, gg' se selecciona entre de 3 a 1000, y R^{B1} y R^{B2} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido.

25 El enlazador entre L y V¹ o Y puede ser, por ejemplo, una amida, un carbonato o un enlazador de carbamato. Como alternativa, cuando V¹ es un péptido en el que el aminoácido N-terminal es un mimético de aminoácido que porta un grupo α-azido en lugar de un grupo α-amino, el enlazador entre L y V¹ puede ser un grupo triazol formado a través de la reacción de un grupo acetileno que es parte de L y el grupo α-azido de V¹.

El resto reactivo RM y el grupo enlazador L²

30 El resto reactivo RM en un compuesto de fórmula (IV) está conectado al grupo enlazador L y es capaz de reaccionar con un grupo funcional adecuado en un compañero de reacción.

En una realización de la presente invención, el resto reactivo **RM** está diseñado para reaccionar con un grupo funcional en el resto **V²**, lo que da como resultado la formación de un compuesto de fórmula **(III)**. En la presente reacción, el resto **RM** se transforma en el resto **L²**. En otra realización, el resto reactivo **RM** está diseñado para reaccionar con un resto complementario *in situ*, por ejemplo, *in vivo*, por ejemplo con sero albúmina, para dar un compuesto que puede ser o no un compuesto de fórmula **(III)**.

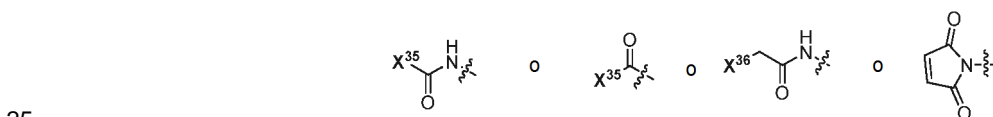
En un aspecto de esta invención, el resto reactivo **RM** contiene un grupo electrófilo que reacciona con un grupo nucleófilo en el compañero de reacción, por ejemplo **V²**, por ejemplo, un grupo tiol, un grupo amino o un grupo hidroxilo.

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

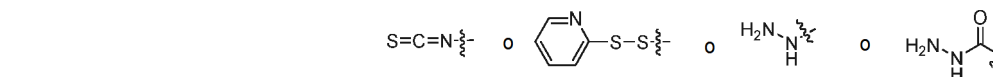
En otro aspecto de la invención, el resto reactivo **RM** contiene un resto de compañero de cicloadición, por ejemplo, un alqueno, un dieno, un 1,3-dipolo o un 1,3-dipolarófilo, que reacciona con un resto de compañero de cicloadición complementario adecuado en el compañero de reacción, por ejemplo **V²**,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

En otro aspecto de la invención, el resto reactivo **RM** contiene un grupo que puede acoplarse con un grupo complementario adecuado en el compañero de reacción, por ejemplo **V²**, en condiciones catalizadas por metal, biocatalizadas o catalizadas por enzima, por ejemplo, condiciones catalizadas por paladio.

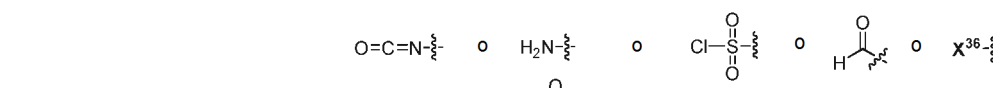
De acuerdo con la invención, el resto reactivo **RM** es



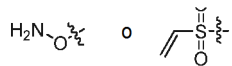
o



o



o

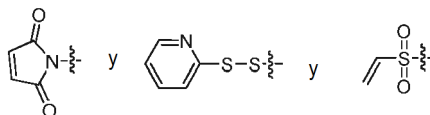
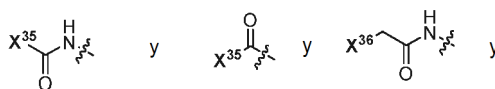


en el que

40 **X³⁵** se selecciona entre haluro, hidroxilo, OC(O)R^{dd} y OC(O)OR^{dd}, o C(O)-**X³⁵** es un éster activo, **X³⁶** se selecciona entre haluro, mesiloxi, trifiloxi y tosiloxi, y R^{dd} se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido.

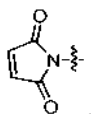
45 En una realización, el resto **RM** se selecciona entre

ES 2 647 317 T3



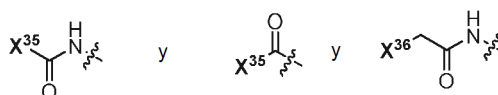
lo que lo hace capaz de reaccionar con un grupo tiol en el compañero de reacción, por ejemplo el resto \mathbf{V}^2 . En otra realización, el resto \mathbf{RM} es

5

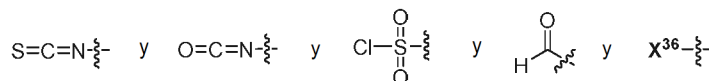


lo que lo hace capaz de reaccionar con un grupo tiol en el compañero de reacción, por ejemplo el resto \mathbf{V}^2 . En otra realización, el resto \mathbf{RM} se selecciona entre

10



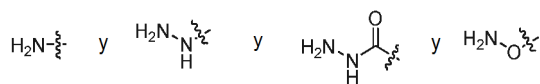
y



15

lo que lo hace capaz de reaccionar con un grupo amino, por ejemplo, un grupo amino primario o secundario, en el compañero de reacción, por ejemplo el resto \mathbf{V}^2 .

20 En otra realización, el resto \mathbf{RM} se selecciona entre



lo que lo hace capaz de reaccionar con un grupo aldehído en el compañero de reacción, por ejemplo el resto \mathbf{V}^2 .

25

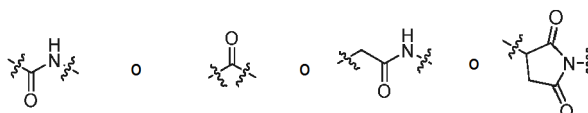
El grupo enlazador \mathbf{L}^2 en un compuesto de fórmula (III) representa el resto de \mathbf{RM} cuando el resto reactivo \mathbf{RM} ha reaccionado con \mathbf{V}^2 . Después, este grupo une el resto \mathbf{V}^2 con \mathbf{L} . El grupo que permanece puede ser un enlace, lo que significa que \mathbf{L}^2 está ausente. Normalmente, sin embargo, \mathbf{L}^2 es un grupo enlazador. Cuando se forma un compuesto de fórmula (III) por una vía distinta a un compuesto de fórmula (IV), \mathbf{L}^2 no representa el resto de \mathbf{RM} , pero puede representar un resto similar o igual y además se selecciona entre, por ejemplo, alquilenos C_{1-10} , heteroalquilenos C_{1-10} , cicloalquilenos C_{3-10} , heterocicloalquilenos C_{1-10} , arilenos C_{5-10} y heteroarilenos C_{1-10} opcionalmente sustituido. El resto \mathbf{L}^2 puede comprender opcionalmente un resto $\text{X}^{14}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{\text{gg}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^{14}$.

30

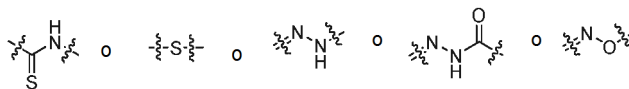
En una realización, el resto \mathbf{L}^2 está ausente.

35

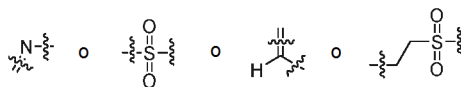
En otra realización, el resto \mathbf{L}^2 es, sin limitación,



o

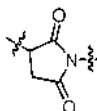


5 o



En una realización adicional, el resto L^2 es

10



El resto V^2

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

En una realización, V^2 es un resto de marcado. En otra realización, el resto V^2 es un resto que mejora las propiedades farmacológicas de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que provoca la acumulación de un compuesto de la invención en un sitio diana. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que mejora la solubilidad acuosa de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que aumenta la hidrofobicidad de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que reduce la extravasación de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que reduce la excreción de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que reduce la inmunogenicidad de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que potencia el tiempo de circulación de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que potencia la capacidad de un compuesto de la invención para cruzar una barrera biológica, por ejemplo, una membrana, una pared celular o la barrera hematoencefálica. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que potencia la capacidad de un compuesto de la invención para internalizarse. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que posibilita que un compuesto de la invención se internalice. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que provoca que los compuestos de la invención se agreguen. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que reduce la agregación de un compuesto de la invención. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que provoca que un compuesto de la invención forme micelas o liposomas. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que provoca la complejación de un compuesto de la invención para dar otra molécula, por ejemplo, una biomolécula. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto polinucleotídico que se compleja con una secuencia de nucleótido complementaria, por ejemplo ARN o ADN. En aún otra realización, el resto V^2 es un resto que provoca que un compuesto de la invención se una, asocie, interactúe o se compleje con otro resto, por ejemplo un soporte sólido o superficie (funcionalizada).

40 En otra realización, V^2 presenta dos o más funciones distintas. El resto V^2 puede, por ejemplo, ser un resto de direccionamiento y, al mismo tiempo, mejorar las propiedades farmacológicas, incluyendo la solubilidad en agua.

En un aspecto de la invención, el resto V^2 incluye dentro de su ámbito cualquier unidad que se una o que se asocie de forma reactiva o forme complejos con un receptor, un complejo receptor, antígeno u otro resto asociado con una dada población de células diana. V^2 puede ser cualquier molécula que se una a, forme complejo con o reaccione con un resto de una población de células que se busca modificar terapéuticamente o, por otro lado, biológicamente. El resto V^2 actúa para suministrar uno o más restos Z a la población de células diana particular con la que reacciona V^2 o a la que se une V^2 . Tales grupos funcionales V^2 incluyen, pero sin limitación, aptámeros, anticuerpos de longitud completa y fragmentos de anticuerpo o derivados de los mismos, lectinas, modificadores de la respuesta biológica, enzimas, vitaminas, factores de crecimiento, esteroides, nutrientes, restos azúcares, restos oligosacáridos, hormonas y cualquier derivado de los mismos, o cualquier combinación de cualquiera de estos. Al unirse, asociarse de forma reactiva o formar complejo, los compuestos de la invención pueden o no internalizarse. Si se produce la internalización, la transformación y/o escisión de V^1 se produce preferentemente dentro de la célula diana.

55 Los restos V^2 de anticuerpo policlonal útiles son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpo. Para la producción de anticuerpos policlonales contra un antígeno de interés pueden utilizarse diversos procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los restos V^2 de anticuerpo monoclonal útiles son poblaciones homogéneas de anticuerpos contra un antígeno particular (por ejemplo, un antígeno de célula cancerosa). Un anticuerpo monoclonal (Acm) contra un antígeno de interés puede prepararse utilizando cualquier técnica conocida en la materia que proporciona la producción de moléculas de anticuerpos monoclonales.

5 Los restos V^2 de anticuerpo monoclonal útiles incluyen, pero sin limitación, anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales humanizados o anticuerpos monoclonales quiméricos de ser humano-ratón (u otras especies). Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse mediante cualquiera de numerosas técnicas conocidas en la materia.

10 El resto V^2 también puede ser un anticuerpo biespecífico. Se conocen en la técnica métodos para producir anticuerpos biespecíficos.

15 El resto V^2 puede ser un fragmento funcionalmente activo, un derivado o análogo de un anticuerpo que se une de forma inmuno-específica a un antígeno en una célula diana, por ejemplo, un antígeno de célula cancerosa. A este sentido, "funcionalmente activo" significa que el fragmento, derivado o análogo, tiene la capacidad de suscitar anticuerpos anti-anti-antidotipo que reconocen el mismo antígeno que el anticuerpo a partir del cual el fragmento, derivado o análogo se obtiene reconoce.

20 Otros restos V^2 útiles comprenden fragmentos de anticuerpos que incluyen, pero sin limitación, fragmentos $F(ab')_2$, que contienen la región variable, la región constante de cadena ligera y el dominio CH1 de la cadena pesada, que pueden producirse mediante digestión con pepsina de la molécula de anticuerpo, y fragmentos Fab, que pueden generarse reduciendo los puentes disulfuro de los fragmentos $F(ab')_2$. Otros restos V^2 útiles son dímeros de cadena pesada y cadena ligera de anticuerpos, o cualquier fragmento mínimo de los mismos tales como los Fv o anticuerpos monocatenarios (los SCA), anticuerpos de dominio, anticatalinas, aficuerpos, nanocuerpos o cualquier otra molécula con la misma, similar o comparable especificidad que el anticuerpo parental.

25 Adicionalmente, los anticuerpos recombinantes, tales como anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, que comprende tanto porciones humanas como no humanas, que pueden fabricarse utilizando técnicas de ADN recombinante convencionales, son restos V^2 útiles. Un anticuerpo quimérico es una molécula en la que las distintas porciones se obtienen de distintas especies animales, tales como las que tienen una región variable obtenida de un monoclonal murino y una región constante de inmunoglobulina humana. Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpo de especies no humanas que tienen una o más regiones determinantes de complementariedad (las CDR) de la especie no humana y una región marco conservada de una molécula de inmunoglobulina humana.

30 Como restos V^2 son particularmente convenientes los anticuerpos completamente humanos. Tales anticuerpos pueden, por ejemplo, producirse utilizando ratones transgénicos que son incapaces de expresar los genes de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina endógenos, pero que pueden expresar los genes de la cadena pesada y ligera de ser humano.

35 En otras realizaciones, el resto V^2 es una proteína de fusión de un anticuerpo, o un fragmento funcionalmente activo o derivado del mismo, por ejemplo una en que el anticuerpo está fusionado a través de un enlace covalente (por ejemplo, un enlace peptídico) en el extremo N o el extremo C, a una secuencia de aminoácidos de otra proteína (o porción de la misma, preferentemente una porción de 10, 20 o 50 aminoácidos de la proteína) que no es el anticuerpo. Preferentemente, el anticuerpo o fragmento del mismo está enlazado covalentemente a la otra proteína en el extremo N del dominio constante.

40 Los anticuerpos del resto V^2 incluyen análogos y derivados que están modificados, es decir, mediante la unión covalente de cualquier tipo de molécula, siempre y cuando tal unión covalente permita al anticuerpo conservar su inmuno-especificidad de unión a antígeno. Por ejemplo, pero no como limitación, los derivados y análogos de anticuerpos incluyen los que se han modificado adicionalmente, por ejemplo, mediante glucosilación, acetilación, pegilación, reducción de disulfuro, fosfilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores o bloqueantes conocidos, escisión proteolítica, enlazamiento a otra proteína, etc. Además, el análogo o derivado puede contener uno o más aminoácidos no naturales.

45 Los anticuerpos del resto V^2 incluyen anticuerpos que tienen modificaciones (por ejemplo, sustituciones (por ejemplo de cisteína a serina o de serina a cisteína), deleciones o adiciones), por ejemplo en restos de aminoácido que interactúan con los receptores de Fc. En particular, incluyen anticuerpos que tengan modificaciones en restos de aminoácido identificados como implicados en la interacción entre el dominio Fc y el receptor FcRn. Las modificaciones también pueden introducirse para que sean capaces de acoplar el anticuerpo en conjugados de enlazador-agente en posiciones específicas del anticuerpo.

50 En una realización específica, se utiliza como un resto V^2 en conformidad con los compuestos, composiciones y métodos de la invención un anticuerpo inmuno-específico para un cáncer o antígeno tumoral.

Los anticuerpos inmuno-específicos para un antígeno de células cancerosas pueden obtenerse de forma comercial o producirse mediante cualquier método conocido para un experto en la materia, tal como síntesis química o técnicas de expresión recombinante. Las secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos inmuno-específicos para un antígeno de células cancerosas puede obtenerse, por ejemplo, de la base de datos GenBank o una base de datos similar, de una fuente comercial u otra, publicaciones de bibliografía, o por clonación y secuenciación rutinarias.

Los ejemplos de anticuerpos disponibles para el tratamiento del cáncer que pueden ser útiles para la incorporación en conjugados de la presente invención incluyen, pero sin limitación, HERCEPTIN (trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal anti HER2 humanizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico; RITUXAN (rituximab), que es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin; OvaRex (oregovomab), que es un anticuerpo murino para el tratamiento del cáncer de ovario; Panorex (edrecolomab), que es un anticuerpo IgG_{2a} murino para el tratamiento del cáncer colorrectal; IMC-BEC2 (mitumomab), que es un anticuerpo IgG murino para el tratamiento del cáncer de pulmón; IMC-C225 (erbitux), que es un anticuerpo IgG quimérico para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello; Vitaxin, que es un anticuerpo humanizado para el tratamiento del sarcoma; Campath I/H (alemtuzumab), que es un anticuerpo IgG₁ humanizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC); SGN-70, que es un anticuerpo anti CD70 humanizado para el tratamiento de neoplasias hematológicas; Smart MI95, que es un anticuerpo IgG humanizado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA); J591, que es un anticuerpo murino frente al antígeno de membrana específico de próstata; LymphoCide (epratuzumab), que es un anticuerpo IgG humanizado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; SGN-33, que es un anticuerpo anti CD33 humanizado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda; Smart ID 10, que es un anticuerpo humanizado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; Oncolym, que es un anticuerpo murino para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; Allomune, que es un Acm anti CD2 humanizado para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin o el linfoma no Hodgkin; Avastin (bevacizumab), que es un anticuerpo anti VEGF humanizado para el tratamiento de los cánceres de pulmón y colorrectal; SGN-40, que es un anticuerpo anti CD40 humanizado para el tratamiento del mieloma múltiple; SGN-30, que es un anticuerpo anti CD30 quimérico para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin; CEAcide, que es un anticuerpo anti ACE humanizado para el tratamiento del cáncer colorrectal; IMC-1C11, que es un anticuerpo quimérico anti KDR para el tratamiento del cáncer colorrectal, cánceres de pulmón y el melanoma; y Cetuximab, que es un anticuerpo quimérico anti EGFR para el tratamiento de los cánceres positivos para el factor de crecimiento epidérmico. Otros anticuerpos útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, anticuerpos frente a los siguientes antígenos: CA125, CA9, CA6, CA15-3, CA19-9, L6, Lewis Y, Lewis X, alfa fetoproteína, CA 242, fosfatasa alcalina placentaria, antígeno específico de próstata (AEP), antígeno de membrana específico de la próstata (AMEP), fosfatasa ácida prostática, receptores del factor de crecimiento epidérmico, receptores de interleucinas, receptor del factor de crecimiento insulínico, CanAg, DAF, PEM, IRTA-2, IRTA-4, AFP, HER2, EGFR, VEGFR1, VEGFR2, MAGE-1, LUCA1, LUCA2, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, ED-B, MADCAM, MCP-1, TAT226, VLA-4, C3B, anti-receptor de transferrina, Syndecan-1, ROBO4, STEAP-1, CMET, receptores Eph tirosina quinasas, PSCA, CLL-1, TNF- α , FAP- α , IFN- α , EphA2, EphB2, EphB4, EGFL-7, DLL-4, RS7, 4-1BB, TENB2, FLT3, p97, FGF19, FGFR2, glipicano-3, P53, RON, GFR- α 3, FDF03, TSLPR, MUC1-KLH, MUC18, B7H4, PTK7, RG-1, MUC16, CSAP, PSMA, 5T4, EpCAM, IGF1R, CCR2, CCR5, CTLA4, CLCA-1, DR5, CEA, CXCR-4, GD2, gp100, gangliósido GD3, L243, HMGB1, GPC-3, MART1, receptor de IL-2, CD2, CD3, CD4, CD20, CD43, CD44, CD30, CD55, CD151, CD154, CD19, CD23, CD79, CD52, CD25, CD46, CD56, CD59, CD7, CD138, CD74, CD133, CD80, CD63, CD64, CD66, CD140b, CD32, CD33, CD37, CD22, Apo-2, ERBB4, HLA-DR, HLA-DR10, gonadotropina coriónica humana, CD38, CD40, CD70, mucina, P21, MPG y el producto del oncogén Neu. Como un resto V^2 pueden utilizarse en la presente invención muchos otros anticuerpos que se internalizan o que no se internalizan que se unen a antígenos asociados a tumor, algunos de los cuales se han revisado¹⁰.

En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo anti nuclear o un anticuerpo que se puede unir a un receptor o complejo receptor que se expresa en una célula diana. El receptor o complejo receptor puede comprender un miembro de la superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas, una integrina, un receptor de quimiocina, un miembro de la superfamilia receptores de TNF, un receptor de citocina, una proteína principal de histocompatibilidad, una proteína de control del complemento o una lectina.

En otra realización específica, se utiliza como un resto V^2 en conformidad con los compuestos, composiciones y métodos de la invención un anticuerpo inmuno-específico para un antígeno asociado con una enfermedad autoinmunitaria. En otra realización específica, se utiliza como un resto V^2 en conformidad con los compuestos, composiciones y métodos de la invención un anticuerpo inmuno-específico para un antígeno vírico o microbiano. Como se usa en el presente documento, la expresión "antígeno vírico" incluye, pero sin limitación, cualquier péptido o proteína polipeptídica vírica que tenga la capacidad de suscitar una respuesta inmunitaria. Como se usa en el presente documento, la expresión "antígeno microbiano" incluye, pero sin limitación, cualquier péptido microbiano, un polipéptido, proteína, sacárido, polisacárido o lípido que tenga la capacidad de suscitar una respuesta inmunitaria.

Se descubren y desarrollan nuevos anticuerpos de forma continua y la presente invención proporciona que estos nuevos anticuerpos también pueden incorporarse en un compuesto de la presente invención.

V^2 puede reaccionar con el resto reactivo **RM**, por ejemplo, de un heteroátomo en V^2 . Los heteroátomos que pueden estar presentes en V^2 incluyen, pero sin limitación, azufre (en una realización, de un grupo sulfhidrido), oxígeno (en

una realización, de un grupo carboxilo o hidroxilo) y nitrógeno (en una realización, de un grupo amino primario o secundario). El V^2 también puede reaccionar a través, por ejemplo, de un átomo de carbono (en una realización, de un grupo carbonilo). Estos átomos pueden estar presentes en V^2 en el estado natural de V^2 , por ejemplo un anticuerpo de origen natural, o pueden introducirse en V^2 a través de modificación (química).

5 Los grupos sulfhidrilo libres pueden generarse en un anticuerpo o fragmento de anticuerpo mediante reducción del anticuerpo (fragmento) con un agente reductor tal como ditioneitol (DTT) o tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP). De esta manera, pueden obtenerse anticuerpos modificados que pueden tener de 1 a aproximadamente 20 grupos sulfhidrilo, pero normalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 grupos sulfhidrilo.

10 Como alternativa, V^2 puede tener uno o más grupos hidrato de carbono que pueden modificarse químicamente para contener uno o más grupos sulfhidrilo. Como otra alternativa, los grupos sulfhidrilo pueden generarse mediante reacción de grupos amino, por ejemplo restos lisina, en V^2 , con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), N-succinimidil S-acetiltioacetato (SATA) u otro reactivo generador de sulfhidrilos.

15 En una realización, el resto V^2 es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo del mismo.

20 En otra realización, el resto V^2 es un anticuerpo monoclonal o fragmento o derivado del mismo. En una realización, V^2 tiene uno o más grupos sulfhidrilos y V^2 reacciona con uno o más restos **RM** de uno o más compuestos de fórmula (IV), a través de uno o más de estos átomos de azufre de los grupos sulfhidrilo para formar un compuesto de fórmula (III) en el que uno o más compuestos de fórmula (IV) se han así incorporado.

25 En aún otra realización, V^2 contiene uno o más enlaces disulfuro que pueden reducirse químicamente a grupos sulfhidrilo (dos por cada enlace disulfuro), que después pueden hacerse reaccionar con uno o más restos reactivos **RM** para formar un compuesto de fórmula (III).

En otra realización, V^2 contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 3 grupos sulfhidrilo, que pueden hacerse reaccionar con uno o más restos reactivos **RM** para formar un compuesto de fórmula (III).

30 En otra realización, V^2 contiene aproximadamente 3 a aproximadamente 5 grupos sulfhidrilo, que pueden hacerse reaccionar con uno o más restos reactivos **RM** para formar un compuesto de fórmula (III).

35 En otra realización, V^2 contiene aproximadamente 7 a aproximadamente 9 grupos sulfhidrilo, que pueden hacerse reaccionar con uno o más restos reactivos **RM** para formar un compuesto de fórmula (III).

En otra realización, V^2 puede tener uno o más grupos hidrato de carbono que pueden modificarse químicamente para tener uno o más grupos sulfhidrilo. V^2 reacciona con restos **RM** a través de estos uno o más átomos de azufre de grupos sulfhidrilo para formar un compuesto de fórmula (III).

40 En otra realización, V^2 puede tener uno o más grupos lisina que pueden modificarse químicamente para tener uno o más grupos sulfhidrilo, que pueden hacerse reaccionar con uno o más restos reactivos **RM** para formar un compuesto de fórmula (III).

45 Los restos reactivos que pueden reaccionar con un grupo sulfhidrilo incluyen, pero sin limitación, haluro de carbamoilo, haluro de acilo, α -haloacetamida, halometilcetona, vinil sulfona, maleimida y 2-disulfanilpiridina.

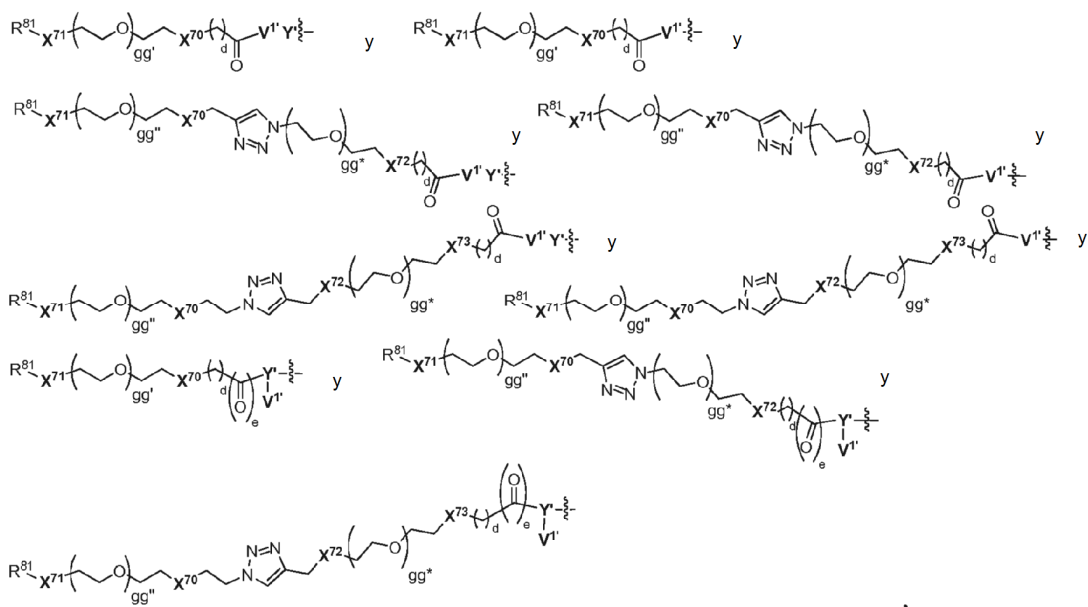
50 En aún otra realización, V^2 puede tener uno o más grupos hidrato de carbono que pueden oxidarse para proporcionar uno o más grupos aldehído. Después, el correspondiente aldehído (o aldehídos) puede reaccionar con uno o más restos reactivos **RM** para formar un compuesto de fórmula (III). Los restos reactivos que pueden reaccionar con un grupo aldehído en V^2 incluyen, pero sin limitación, hidrazina, hidrazida, amina e hidroxilamina.

55 En aún otra realización, V^2 puede tener uno o más grupos amino, por ejemplo, a partir de residuos de lisina, que pueden hacerse reaccionar con uno o más restos reactivos **RM** para formar un compuesto de fórmula (III). Los restos reactivos que pueden reaccionar con un grupo amino incluyen, pero sin limitación, haluro de carbamoilo, α -haloacetamida, haluro de acilo, aldehído, cloruro de sulfonilo, haluro de alquilo, sulfonato de alquilo, isocianato e isotiocianato.

60 Un conjugado de fórmula (III) puede existir en forma de una mezcla, en el que cada componente de la mezcla tiene un valor q diferente. Por ejemplo, el compuesto puede existir en forma de una mezcla de dos compuestos separados, un compuesto en el que q es 2 y otro compuesto en que q es 3. Como ejemplo adicional, un compuesto puede existir en forma de una mezcla de 5 compuestos separados, en el que q es 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente. Como otro ejemplo más, un compuesto puede existir en forma de una mezcla de más de 5 compuestos separados. Tales mezclas pueden estar adicionalmente "contaminadas" con V^2 no conjugado. Cuando se analiza el compuesto de fórmula (III) se entiende que q puede ser el número promedio (redondeado) de unidades de $L^2-L(-(V^1-Y))_p(Z)_{z/q}$ por resto V^2 . Además, para un q dado, el compuesto puede existir en forma de una mezcla de isómeros (constitucionales) puesto que los restos q $L^2-L(-(V^1-Y))_p(Z)_{z/q}$ pueden estar conectados a (conjuntos de) grupos

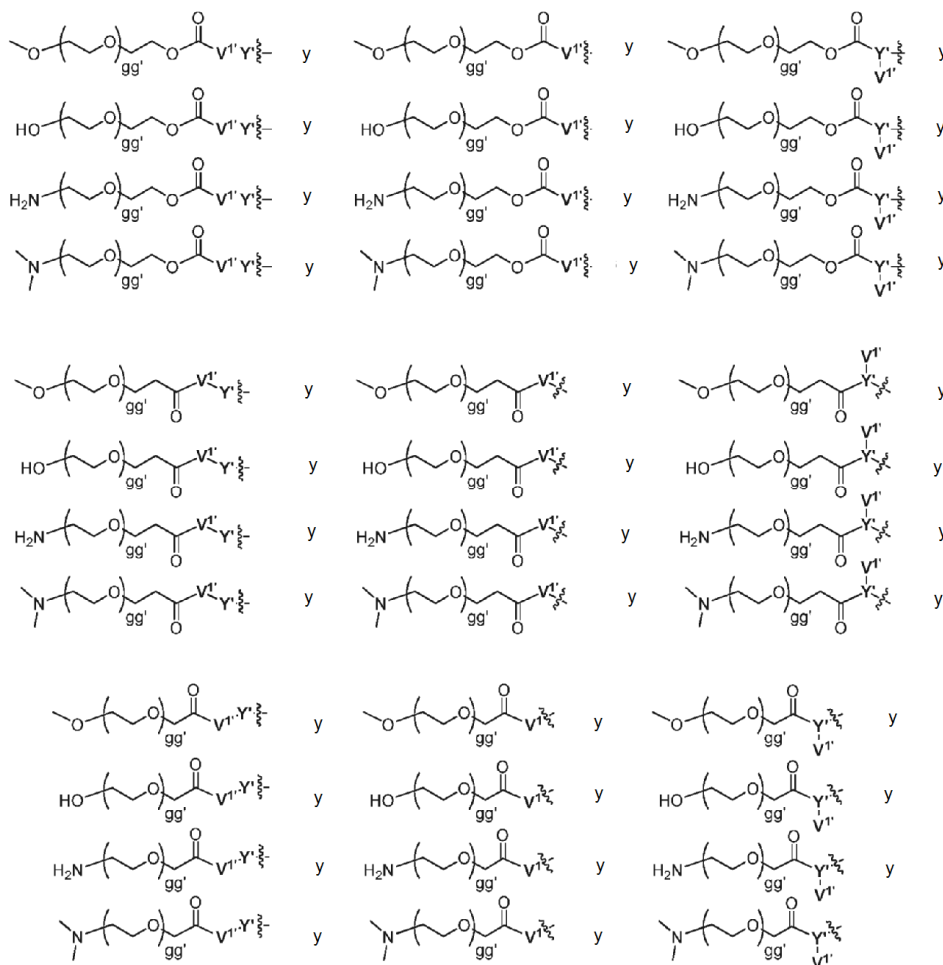
funcionales distinto en V^2 . Debe entenderse que el número de restos Z en cada unidad solo es igual a z/q si todas las unidades son iguales y/o contienen el mismo número de restos Z .

- 5 En una realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre de V^2 .
- En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 20.
- 10 En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 9.
- En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 3.
- 15 En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q es aproximadamente 2.
- En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 5.
- 20 En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q es aproximadamente 4.
- En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q varía de aproximadamente 7 a aproximadamente 9.
- 25 En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de azufre y q es aproximadamente 8.
- En una realización, un compuesto de fórmula (III) existe en forma de una mezcla de compuestos separados.
- 30 En una realización, un compuesto de fórmula (III) existe en forma de una mezcla de compuestos separados en la que q para tres compuestos es 1, 2 y 3, respectivamente.
- En una realización, un compuesto de fórmula (III) existe en forma de una mezcla de compuestos separados en la que q para tres compuestos es 3, 4 y 5, respectivamente.
- 35 En una realización, un compuesto de fórmula (III) existe en forma de una mezcla de compuestos separados en la que q para tres compuestos es 5, 6 y 7, respectivamente.
- En una realización, un compuesto de fórmula (III) existe en forma de una mezcla de compuestos separados en la que q para tres compuestos es 7, 8 y 9, respectivamente.
- 40 En otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 a través de un átomo de nitrógeno de V^2 .
- En aún otra realización, el resto V^2 está conectado a L^2 mediante un átomo de carbono de V^2 .
- 45 En otro aspecto de la presente invención, el resto V^2 incluye cualquier unidad que provoque la acumulación de compuestos de la invención en el sitio diana o en la vecindad del mismo mediante un mecanismo distinto que la unión o la asociación de forma reactiva o la formación de complejo con un receptor, antígeno u otro resto receptivo asociado con un dado sitio diana, por ejemplo, una población de células diana. Un modo de conseguir esto es, por ejemplo, utilizar como un resto V^2 una macromolécula grande, que se dirige a un tejido tumoral sólido a través del efecto potenciado de permeabilidad y retención (PPR). Ringsdorf informó el uso de polímeros para dirigir a agentes antitumorales a tumores¹¹. A través de este efecto PPR, las macromoléculas se acumulan de forma pasiva en los tumores sólidos como consecuencia de la patología desorganizada de la vasculatura tumoral angiogénica con el endotelio discontinuo, conduciendo a la hiperpermeabilidad para macromoléculas grandes y la falta de eficacia del drenaje linfático tumoral.
- 50
- 55 En una realización, el resto V^2 contiene un polímero.
- En otra realización, V^2 está ausente.
- 60 En otra realización, el resto V^2 es un resto que tiene la capacidad de transportar al conjugado a través de una barrera biológica, por ejemplo, una membrana celular, ya sea con o sin unión, asociación o formación de complejo previa con un receptor o complejo receptor.
- 65 Debe entenderse que el resto funcional V^2 puede tener varias propiedades funcionales combinadas. Por ejemplo, V^2 puede ser un resto que mejora las propiedades farmacológicas de un compuesto de la presente invención y al mismo tiempo ser o contener un resto de direccionamiento.

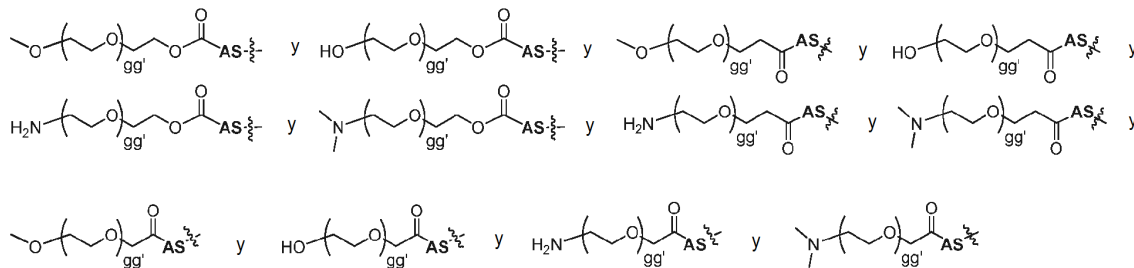


5 en los que X^{70} , X^{71} , X^{72} y X^{73} se seleccionan independientemente entre O, S y NR⁸², d se selecciona de 0 a 8, e es 0 o 1, ggⁿ y gg^{*} se seleccionan independientemente de 1 a 1000, gg' se selecciona entre de 3 a 1000, y R⁸¹ y R⁸² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido.

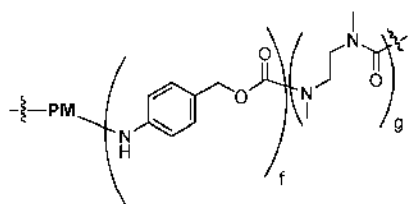
En otra realización, dicho segundo prorrosto se selecciona entre



En una realización adicional, dicho segundo prorrosto se selecciona entre



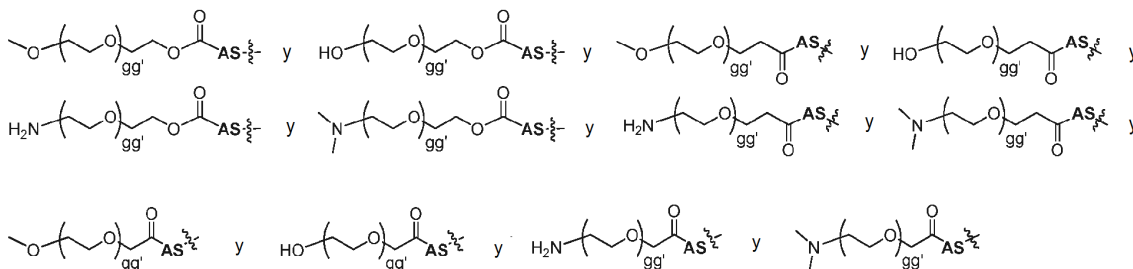
5 en los que AS es



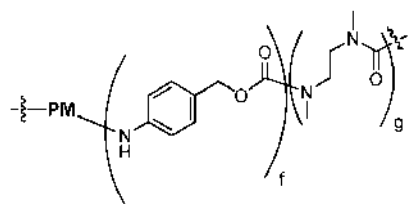
en la que f es 0, 1 o 2, g es 0 o 1, y **PM** es un aminoácido o un péptido acoplado con su extremo N a L'.

10

En realizaciones adicionales, dicho segundo prorrosto se selecciona entre

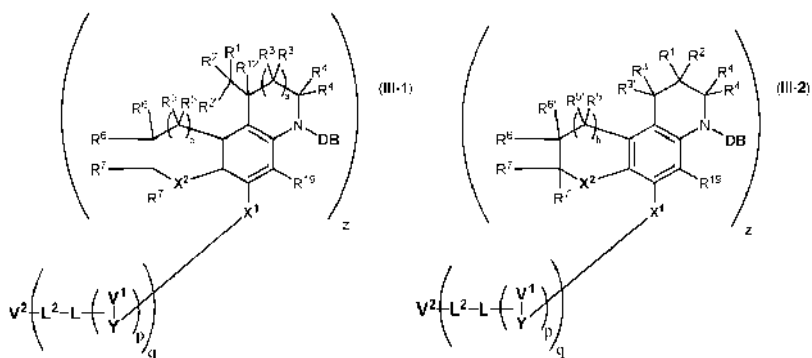


15 en los que AS es



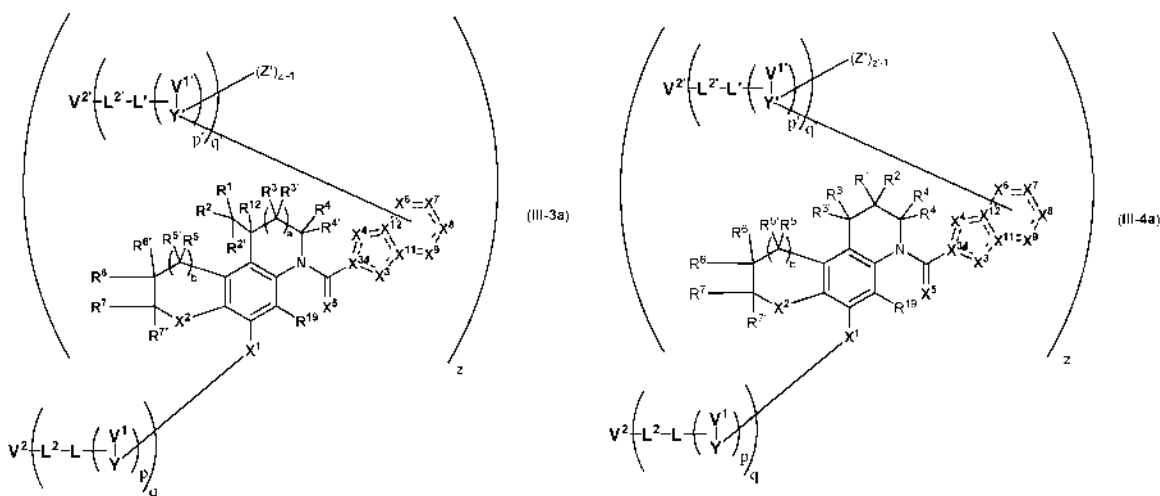
20 en la que f es 0, 1 o 2, g es 0 o 1, **PM** se selecciona entre valilcitrulina, valilisinina, fenilalanilisinina, alanilfenilalanilisinina y D-alanilfenilalanilisinina acoplada con su extremo N a L', y gg' se selecciona entre de 3 a 1000 o 500 o 100 o 50 o 10 o 5.

En una realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante un compuesto de fórmula (III-1) o (III-2):



En otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante un compuesto de fórmula (III-3a) o (III-4a), en el que el resto de unión a ADN es DB1:

5

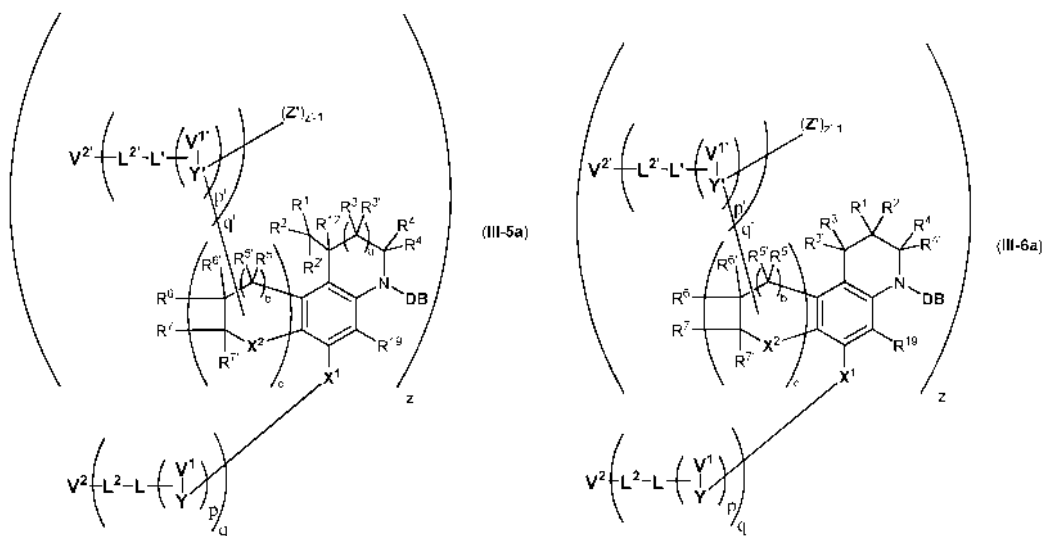


en el que Y' está conectado a un átomo que porta parte de X³, X³⁴, X⁴, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹¹ o X¹².

10 La presente invención también se refiere a los compuestos de las fórmulas (III-3j) y (III-4j), que son idénticos a los compuestos de las fórmulas (III-3a) y (III-4a), respectivamente, excepto porque los dos prorrastos han cambiado de lugar, estando ahora Y conectado a un átomo en la unidad de unión a ADN y estando Y' conectado a X¹.

15 Se indica que si en cualquiera de los compuestos de las fórmulas (III-3a) y (III-4a), Y' está conectado a un átomo de anillo que es parte del anillo A o el anillo B en lugar de a un átomo en un sustituyente R conectado a dicho átomo del anillo, este hecho significa que tal sustituyente R está ausente si esto es necesario para cumplir las reglas de valencia. Lo mismo vale para Y en los compuestos de las fórmulas (III-3j) y (III-4j).

20 En otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante un compuesto de fórmula (III-5a) o (III-6a):

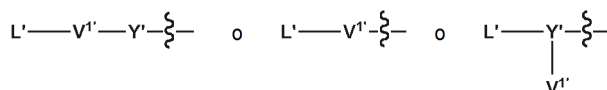


en las que Y' está conectado a un átomo que es parte de R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁴, R^{14'}, X² o a cualquiera de los átomos que portan estos sustituyentes R.

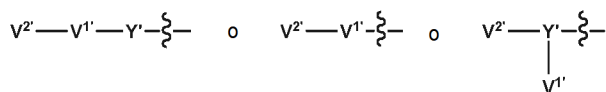
5 En una realización adicional, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante los compuestos de las fórmulas (III-5b) y (III-6b), que son idénticos a los compuestos (III-5a) y (III-6a), respectivamente, excepto porque los dos prorrorestos han cambiado de lugar, estando ahora Y conectado a un átomo en la unidad de alquilación de ADN y estando Y' conectado a X¹.

10 Cuando Y' en los compuestos de las fórmulas (III-5a) y (III-6a) está conectado a un átomo del anillo en lugar de a un átomo en un sustituyente R conectado a dicho átomo del anillo, este hecho significa que tal sustituyente R está ausente si esto es necesario para cumplir las reglas de valencia. Lo mismo vale para Y en los compuestos de las fórmulas (III-5b) y (III-6b).

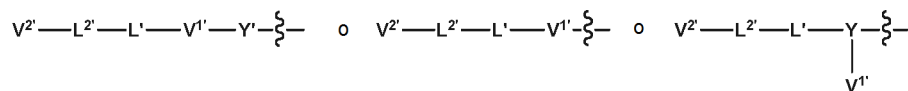
15 En una realización, el resto V²(-L²-L'-(V¹-Y'))_p'(Z')_{z-1} en cualquiera de los compuestos de las fórmulas (III-3a), (III-4a), (III-5a), (III-5b), (III-6a), y (III-6b) se representa mediante



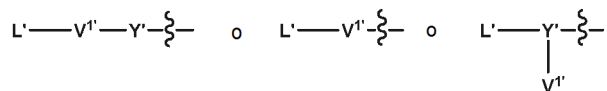
20 o



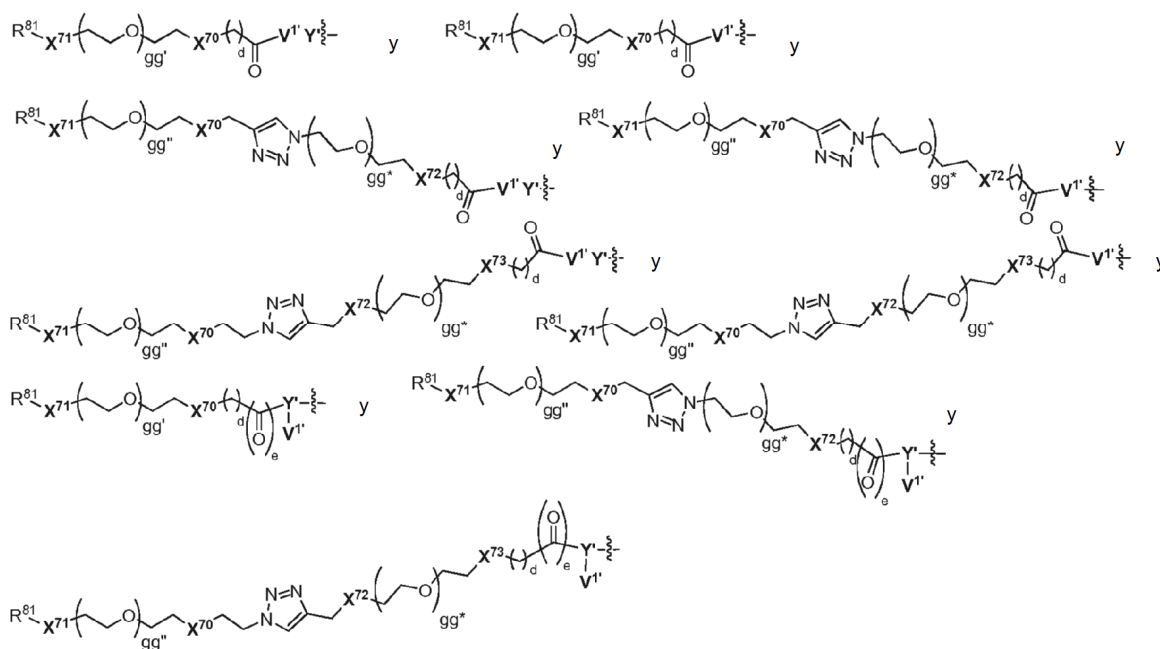
25 o



30 En otra realización, el resto V²(-L²-L'-(V¹-Y'))_p'(Z')_{z-1} en cualquiera de los compuestos de las fórmulas (III-3a), (III-4a), (III-5a), (III-5b), (III-6a) y (III-6b) se representa mediante



En una realización adicional, el resto $V^{2'}(-L^2-L'-(V^1-Y^1))_p(Z')z^{-1}$ en cualquiera de los compuestos de las fórmulas (III-3a), (III-4a), (III-5a), (III-5b), (III-6a) y (III-6b) se selecciona entre

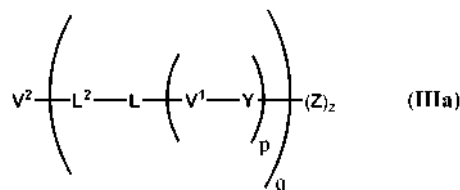


5 en los que X^{70} , X^{71} , X^{72} y X^{73} se seleccionan independientemente entre O, S y NR^{82} , d se selecciona de 0 a 8, e es 0 o 1, ggⁿ y gg^{*} se seleccionan independientemente de 1 a 1000, gg' se selecciona entre de 3 a 1000, y R^{81} y R^{82} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido.

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

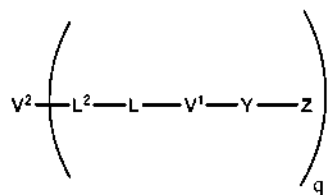
15 En una realización, si más de 1 prorresto está conectado a un primer Z y en uno de los prorrestos hay más de un sitio de unión para restos Z, entonces los otros de dichos prorrestos conectados a dicho primer Z contienen cada uno un solo sitio de unión para un resto Z.

20 En una realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante

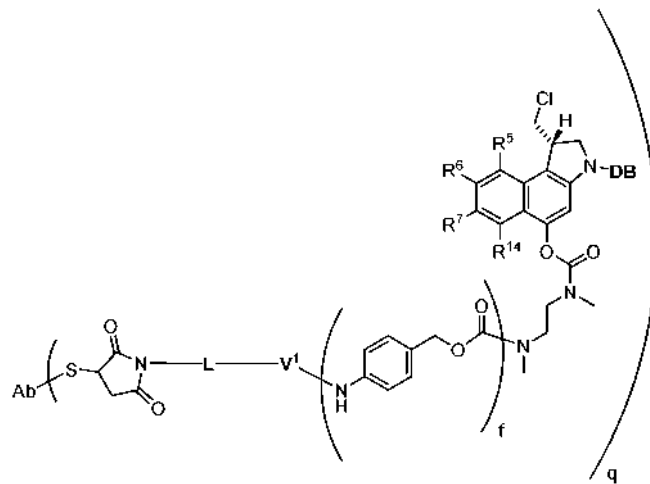


En una realización, p en un compuesto de fórmula (IIIa) es 1.

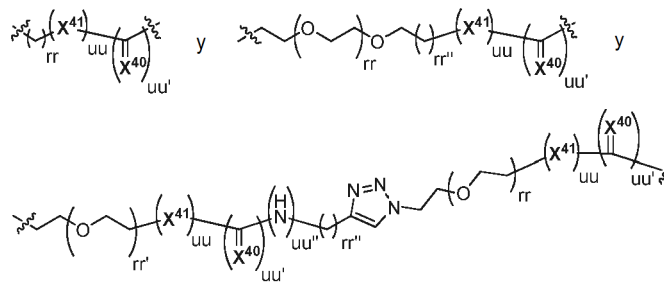
25 En otra realización, en un compuesto de fórmula (IIIa) p es 1 y z es igual a q, lo que reduce la fórmula (IIIa) a:



30 En otra realización, un compuesto de fórmula (IIIa) se representa mediante

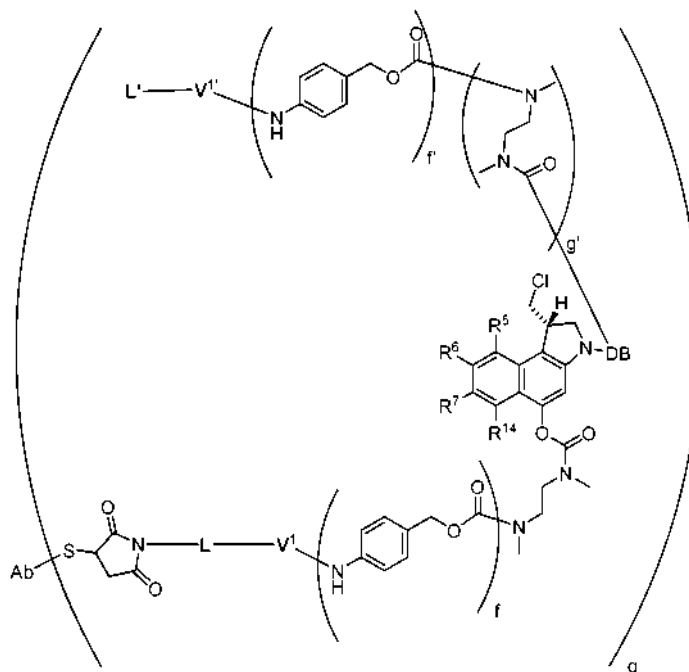


o mediante un isómero, o mediante una mezcla de isómeros, en las que R^5 , R^6 , R^7 , R^{14} y **DB** son como se han definido anteriormente, V^1 se selecciona entre valicitrullina, valilisina, fenilalanilisina, alanilfenilalanilisina y D-alanilfenilalanilisina, f es 1 o 2, L se selecciona entre



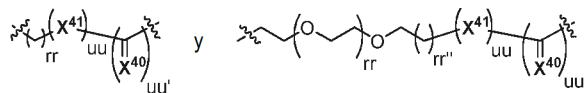
q varía de 1 a 20, rr, rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X^{40} y X^{41} se selecciona independientemente entre O, S y NR^{135} , en el que R^{135} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} , cada uu, uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1, y Ab es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

En otra realización, un compuesto de fórmula (IIIa) se representa mediante



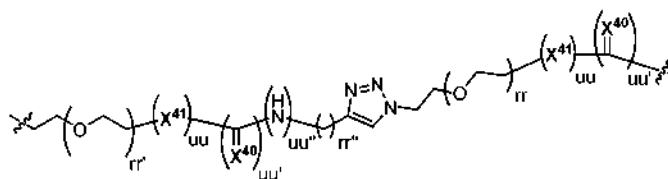
o mediante un isómero, o mediante una mezcla de isómeros, en las que R^5 , R^6 , R^7 , R^{14} y **DB** son como se han definido anteriormente, V^1 y $V^{1'}$ se seleccionan independientemente entre valilcitrullina, valillisina, fenilalanilina, alanilfenilalanilina y D-alanilfenilalanilina, f es 1 o 2, f es 0, 1 o 2, g' es 0 o 1, el grupo dimetilaminoetileno, -o el grupo *p*-aminobencilo carbonilo si g' es 0, o el grupo $V^{1'}$ si f es 0 también-, está conectado a un átomo en **DB**, **L** se selecciona entre

5



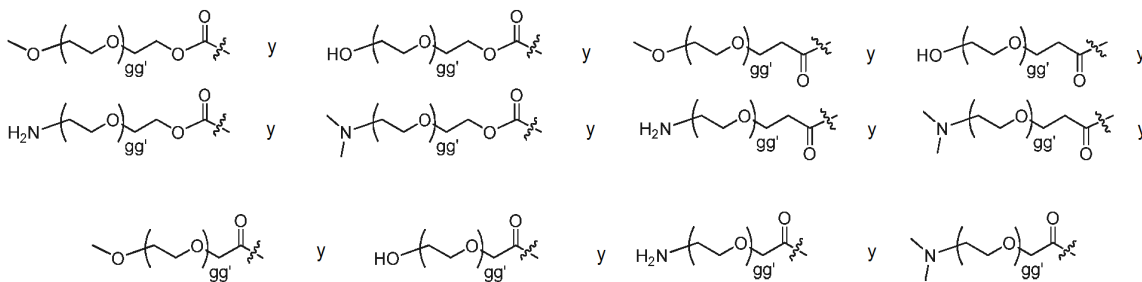
y

10



q varía de 1 a 20, rr , rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X^{40} y X^{41} se selecciona independientemente entre O, S y NR^{135} , en el que R^{135} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} , cada uu , uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1, Ab es un anticuerpo o fragmento del mismo, y L' se selecciona entre

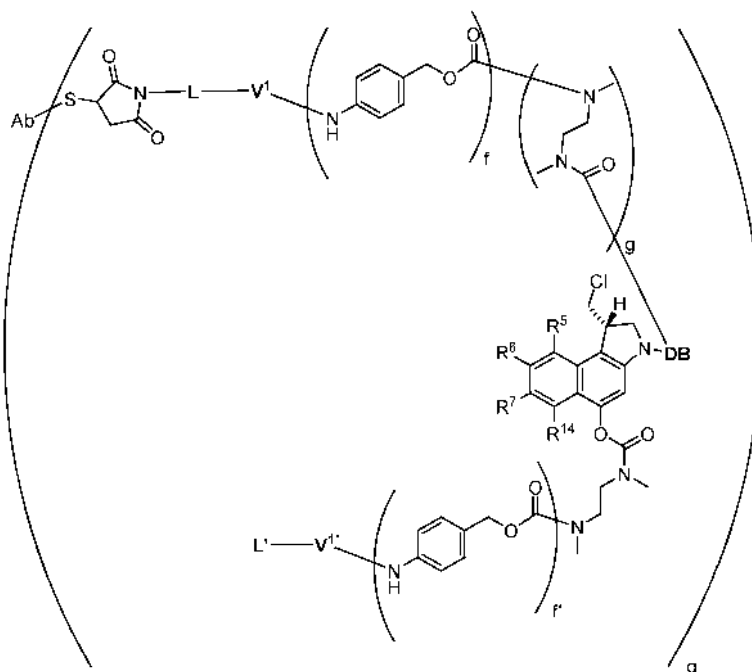
15



en los que gg' se selecciona de 3 a 1000.

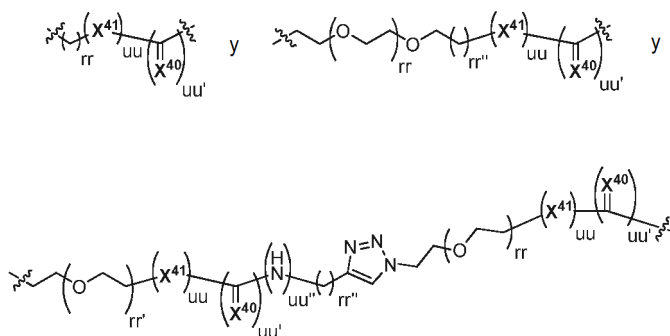
20

En otra realización, un compuesto de fórmula (IIIa) se representa mediante

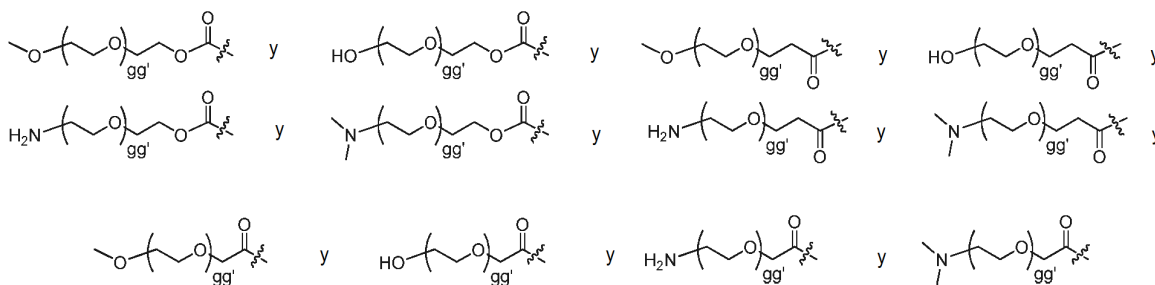


o mediante un isómero, o mediante una mezcla de isómeros, en las que R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁴ y DB son como se han definido anteriormente, V¹ y V^{1'} se seleccionan independientemente entre valilcitrullina, valilisinina, fenilalanilisinina, alanilfenilalanilisinina y D-alanilfenilalanilisinina, f es 0, 1 o 2, f es 1 o 2, g es 0 o 1, el grupo dimetilaminoetileno -o el grupo p-aminobenciloxycarbonilo si g es 0, o el grupo V¹ si f es 0 también -está conectado a un átomo en DB, L se selecciona entre

5



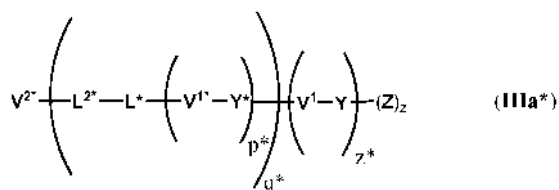
10 q varía de 1 a 20, rr, rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X⁴⁰ y X⁴¹ se selecciona independientemente entre O, S y NR¹³⁵, en el que R¹³⁵ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃, cada uu, uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1, Ab es un anticuerpo o fragmento del mismo, y L' se selecciona entre



15

en los que gg' se selecciona de 3 a 1000.

En otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante



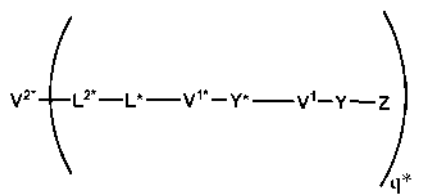
20

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

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

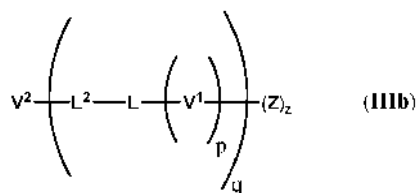
25

En otra realización, en un compuesto de fórmula (IIIa*), p* es 1 y z* así como z son iguales a q*, lo que reduce la fórmula (IIIa*) a:



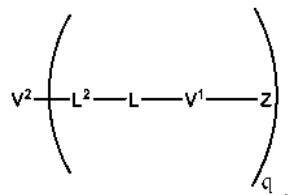
30

En otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante



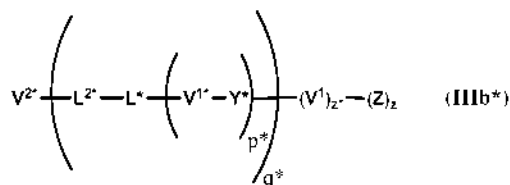
En una realización, p en un compuesto de fórmula (IIIb) es 1.

- 5 En otra realización, p en un compuesto de fórmula (IIIb) es 1 y z es igual a q, lo que reduce la fórmula (IIIb) a:



En otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante

10



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

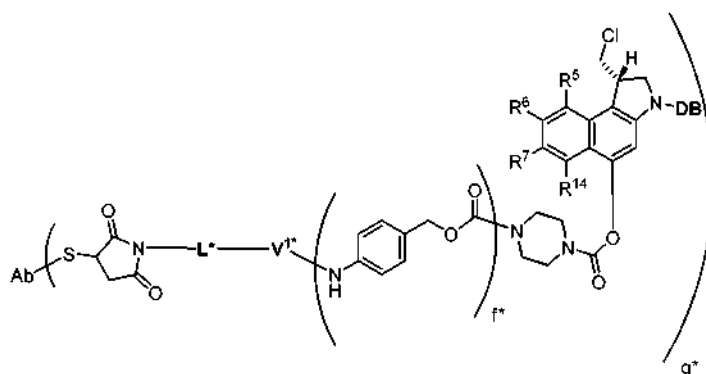
- 15 En otra realización, en un compuesto de fórmula (IIIb*) p* es 1 y z* es igual a q*.

En aún otra realización, en un compuesto de fórmula (IIIb*) p* es 1 y z* así como z son iguales a q*, lo que reduce la fórmula (IIIb*) a:

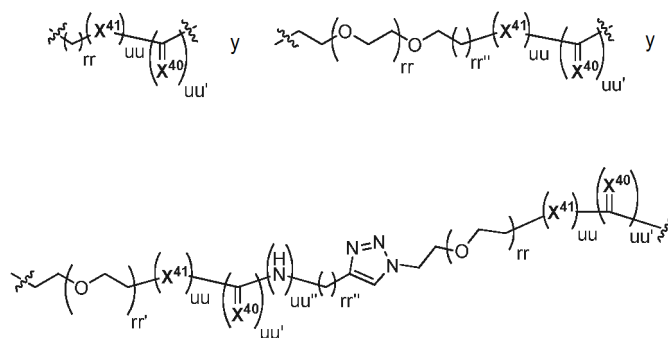
- 20 $V^{2*} - (L^{2*} - L^* - V^{1*} - Y^* - V^1 - Z)_{q^*}$.

En otra realización, V¹ en un compuesto de fórmula (IIIb*) es un sustrato escindible de enzima. En una realización adicional, V¹ puede escindir-se mediante una enzima intracelular.

- 25 En otra realización, un compuesto de fórmula (IIIb*) se representa mediante

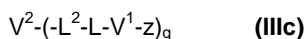


- 30 o mediante un isómero, o mediante una mezcla de isómeros, en las que R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁴ y DB son como se han definido anteriormente, V^{1*} se selecciona entre vallicitrullina, valilisina, fenilalanilisina, alanilfenilalanilisina y D-alanilfenilalanilisina, f* es 1 o 2, L* se selecciona entre



5 q^* varía de 1 a 20, rr , rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X^{40} y X^{41} se selecciona independientemente entre O, S y NR^{135} , en el que R^{135} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} , cada uu , uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1, y Ab es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

En otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante



10

En aún otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante



15

En aún otra realización, un compuesto de fórmula (III) se representa mediante



Síntesis de compuestos de la invención

20

Los compuestos de las fórmulas (I) - (IV) pueden prepararse convenientemente de una manera en alguna parte análoga a los compuestos indicados en el documento WO 01/83448, el documento WO 02/083180, el documento WO 2004/043493, el documento WO 2007/018431, el documento WO 2007/089149 y el documento WO 2009/017394.

25

Las Figuras 2 - 4 describen las síntesis de algunas unidades de DB protegidas. Estas unidades de DB protegidas pueden, en general, prepararse a partir de benzaldehídos sustituidos disponibles en el mercado.

30

Los restos de DB en general pueden prepararse en unas pocas etapas con buenos rendimientos a partir de materiales de inicio disponibles en el mercado. El acoplamiento con unidades de DA adecuadas proporciona agentes en pocas etapas. La síntesis de agentes que contienen indolizina se ha representado en las Figuras 5 y 6. La síntesis de agentes que contienen 7-azabenzofurano se muestra en la Figura 7. La Figura 8 representa la síntesis de otra unidad de DB. En los Ejemplos se han descrito síntesis adicionales.

35

Los conjugados de enlazador-agente pueden prepararse combinando una unidad de DB, una unidad DA y uno o más prorestos. La síntesis de los conjugados de enlazador-agente 114, 115 y 116 se ha representado en las Figuras 9, 10 y 11, respectivamente.

40

En una realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) se usa para preparar un compuesto de fórmula (III). En otra realización, un compuesto de fórmula (I) o (II) se usa para preparar un compuesto de fórmula (IV). En otra realización, un compuesto de fórmula (IV) se usa para preparar un compuesto de fórmula (III). En otra realización, un compuesto de fórmula (III) en la que V^1 es un grupo protector se usa para preparar otro compuesto de fórmula (III) en la que V^1 es un resto escindible/transformable *in vivo*.

Usos, métodos y composiciones

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

50

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

En aún otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) para la preparación de un

compuesto de fórmula (IV).

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) en el que V¹ es un grupo protector para la preparación de otro compuesto de fórmula (III), en el que V¹ es un resto escindible/transformable *in vitro*.

En aún otro aspecto, la invención se refiere al uso de cualquiera de los compuestos definidos anteriormente en el presente documento para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un mamífero que lo necesite. En una realización, la invención se refiere al uso de cualquiera de los compuestos definidos anteriormente en el presente documento para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un tumor en un mamífero.

La invención también se refiere a cualquiera de los compuestos definidos anteriormente en el presente documento como un medicamento o un componente activo, o sustancia activa en un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se define anteriormente en el presente documento, para proporcionar una formulación sólida o una líquida para la administración por vía oral, por vía tópica o mediante inyección. Tal método o procedimiento comprende al menos la etapa de mezclar el compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se utiliza un compuesto de la invención para tratar o prevenir una dolencia caracterizada por proliferación no deseada. En otra realización, se utiliza un compuesto de la invención para tratar o prevenir la enfermedad caracterizada por proliferación celular no deseada. En otra realización, se utiliza un compuesto de la invención para tratar o prevenir un tumor. En aún otra realización, se utiliza un compuesto de la invención para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria. En aún otra realización, se utiliza un compuesto de la invención para tratar o prevenir una enfermedad autoinmunitaria. En aún otra realización, se utiliza un compuesto de la invención para tratar o prevenir una infección bacteriana, vírica o microbiana.

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, como se define anteriormente en el presente documento. Un compuesto de la invención puede administrarse en forma purificada junto con un vehículo farmacéutico, como una composición farmacéutica. La forma preferente depende del modo pretendido de administración y de la aplicación terapéutica. El vehículo farmacéutico puede ser cualquier sustancia compatible, no tóxica adecuada para suministrar al paciente el compuesto de la invención. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua (estéril) o solución salina fisiológicamente tamponada, u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables, alcohol, grasas, ceras y sólidos inertes. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener adicionalmente compuestos fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar o para aumentar la absorción de los compuestos de la invención. Tales compuestos fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, hidratos de carbono, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. Un experto en la materia sabría que la elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo un compuesto fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. También pueden incorporarse en las composiciones farmacéuticas adyuvantes, agentes tamponadores, agentes de dispersión y similares farmacéuticamente aceptables.

Para administración oral, el principio activo puede administrarse en fórmulas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas farmacéuticas líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones. El componente activo (o componentes activos) puede encapsularse en cápsulas de gelatina junto con los principios activos y vehículos en polvo, tales como glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, almidón, celulosa o derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, sacarina sódica, talco, carbonato de magnesio y similares. Los ejemplos de principios inactivos adicionales que pueden añadirse para proporcionar un color deseable, sabor, estabilidad, capacidad tamponadora, dispersión u otras características convenientes conocidas son el óxido férrico rojo, gel de sílice, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio, tinta blanca comestible y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos compactados pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de película, para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o ser gastrorresistentes para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

Sin embargo, los compuestos de la invención se administran preferentemente por vía parenteral. Las preparaciones de los compuestos de la invención para la administración parental deben ser estériles. La esterilización se lleva a cabo fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles, opcionalmente antes de o después de la liofilización y la reconstitución. La vía parenteral para la administración de compuestos de la invención está de

acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, inyección o infusión por las vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intrarterial o intralesional. Los compuestos de la invención pueden administrarse de forma continua mediante infusión o mediante inyección embolada. Una composición típica para la infusión intravenosa podría componerse para contener 100 a 500 ml de NaCl al 0.9 % estéril o glucosa al 5 %, complementado de forma

- 5 opcional con una solución de albúmina al 20 % y 1 mg a 10 g del compuesto de la invención, dependiendo del tipo particular de compuesto de la invención y de su pauta posológica requerida. Los métodos para preparar composiciones parenteralmente administrables son bien conocidas en la técnica y se describen con más detalle en diversas fuentes, incluyendo, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science¹².
- 10 Un compuesto de la invención también puede utilizarse en terapia de combinación, en que un compuesto de la presente invención se utiliza en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. La combinación de dos o más productos terapéuticos puede afectar de forma favorable el resultado del tratamiento. Los agentes pueden administrarse de forma secuencial o conjunta. Por lo tanto, en una realización la presente invención se refiere al uso
- 15 de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en una terapia de combinación.

La invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Procedimiento general para la alquilación de los compuestos 2 y 6

- 25 A una suspensión de NaH (2,5 equiv.) en DMF se añadió una solución de bromonaftaleno **2** o **6** en DMF y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió alqueno (1,6 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió lentamente con NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar el naftaleno alquilado **3** o **7**.
- 30

Procedimiento general para el cierre de anillo de radical de los compuestos 3, 7, 11 y 15

- 35 Una solución del naftaleno **3**, **7**, **11** o **15** en tolueno se puso en una atmósfera de nitrógeno burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Se añadieron AIBN (0,25 equiv.) y TTMS (1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se recristalizó en heptano y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **4**, **8**, **12** o **16** en forma de una mezcla racémica. La separación de los enantiómeros se realizó mediante HPLC quiral (Chiralpak IA, heptanos/DCM).
- 40

Compuesto 4a: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,61 (9H, s, Boc), 3,11 (1H, t, *J* = 9,9 Hz, H-10), 3,52 (1H, d, *J* = 9,9 Hz, H-10), 3,98 (1 H, ddd, *J* = 1,5 Hz, 7,3 Hz, 11,1 Hz, H-2), 4,08 (1 H, m, H-1), 4,30 (1H, d, *J* = 11,1 Hz, H-2), 5,28 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,30 - 7,55 (6 H, m, OCH₂Ph, H-7), 7,97 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-6), 8,06 (1 H, a, H-4), 8,58 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-8);

- Compuesto 4b:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,61 (9H, s, Boc), 3,42 (1H, t, *J* = 10,0 Hz, H-10), 3,91 (1H, d, *J* = 10,0 Hz, H-10), 4,00 - 4,10 (2 H, m, H-1, H-2), 4,29 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, H-2), 5,26 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,10 - 7,55 (7 H, m, OCH₂Ph, H-7, H-8), 7,92 (1 H, a, H-4), 8,06 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-6);

- 50 **Compuesto 4c:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,61 (9H, s, Boc), 3,50 (1 H, dd, *J* = 9,2 Hz, 11,2 Hz, H-10), 3,97 (1 H, dd, *J* = 2,8 Hz, 11,2 Hz, H-10), 4,08 (1 H, dd, *J* = 8,4 Hz, 11,8 Hz, H-2), 4,34 (1H, d, *J* = 11,8 Hz, H-2), 4,55 - 4,65 (1 H, m, H-1), 5,27 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,33 (1 H, dd, *J* = 7,2 Hz, 8,4 Hz, H-7), 7,35 - 7,55 (5 H, m, OCH₂Ph), 7,91 (1 H, dd, *J* = 1,3 Hz, 7,2 Hz, H-6), 8,00 (1 H, a, H-4), 8,55 (1 H, dd, *J* = 1,3 Hz, 8,4 Hz, H-6);

- Compuesto 4d:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,29 (3 H, t, *J* = 7,2 Hz, 9-CH₃), 1,61 (9H, s, Boc), 2,96 (1 H, m, 9-CH₂), 3,19 (1 H, m, 9-CH₂), 3,23 (1 H, t, *J* = 10,6 Hz, H-2a), 3,60 (1 H, m, H-2b), 3,99 (2 H, m, H-10), 4,30 (1H, d, *J* = 10,6 Hz, H-1), 5,26 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,23 - 7,45 (7 H, m, 7-H, 8-H, OCH₂Ph), 7,91 (1 H, a, H-4), 8,25 (1 H, m, H-6);

- 60 **Compuesto 4e:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,64 - 1,57 (12 H, m, C(CH₃)₃, 10-CH₃), 3,88 - 4,00 (4 H, m, 9-OCH₃, H-2a), 4,17 (1 H, dt, *J* = 9,3, 2,3 Hz, H-1), 4,28 (1 H, a, *J* = 9,6 Hz, H-2b), 4,53 (1 H, dc, *J* = 7,1, 1,9 Hz, H-10), 5,25 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,81 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, H-8), 7,20 (1 H, t, *J* = 8,1 Hz, H-7), 7,30 - 7,60 (5 H, m, OCH₂Ph), 7,91 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, H-6), 7,96 (1 H, a, H-4);

- Compuesto 4f:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,57 (3 H, t, CH₂CH₃), 1,60 (9 H, s, (CH₃)₃), 3,30 (1 H, dd), 3,97 (2 H, m), 4,16 (2 H, dd, *J* = 1,5 Hz, 7,2 Hz), 4,28 (2 H, c, CH₂CH₃), 5,25 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,82 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, H-8), 7,20 (1 H, dd, *J* = 7,8 Hz, 8,4 Hz, H-7), 7,37 - 7,54 (3 y 2 H, 2 x m, OCH₂Ph), 7,87 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-6), 7,89 (1 H, a, H-4); EM (IEN) *m/z* = 468 [M+H]⁺;

- 65 **Compuesto 4g:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,12 (3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,60 (9 H, s, (CH₃)₃), 1,98 (2 H,

m, OCH₂CH₂CH₃), 3,29 (1 H, dd), 3,97 (3 H, m), 4,06 (1 H, m), 4,29 (2 H, m), 5,24 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,81 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-8), 7,19 (1 H, $J = 7,8$ Hz, 8,4 Hz, H-7), 7,33 - 7,54 (3 y 2 H, 2 x m, OCH₂Ph), 7,87 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-6), 7,89 (1 H, a, H-4);

5 **Compuesto 4h:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,49 (6 H, dd, $J = 5,7$ Hz, 10,8 Hz, 2 X CH₃), 1,60 (9H, s, Boc), 3,29 (1 H, t, $J = 10,5$ Hz, H-10a), 3,91 - 4,02 (2 H, m, H-1, H-10b), 4,22 - 4,36 (2 H, m, H-2a, H-2b), 4,74 - 4,82 (1 H, m, OCH), 5,25 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,83 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-8), 7,16 - 7,58 (6 H, m, H-7, OCH₂Ph), 7,82 - 7,91 (2 H, m, H-6, H-4);

Compuesto 4i: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,61 (9 H, s, (CH₃)₃), 3,31 (1 H, t), 3,99 (2 H, m), 4,31 (1 H, d), 4,60 (1 H, m), 5,25 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,19 (1 H, dd), 7,39 - 7,55 (6 H, m), 7,96 (1 H, a, H-4), 8,25 (1 H, d);

10 **Compuesto 4j:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,60 (9 H, s, (CH₃)₃), 3,31 (1 H, dd, $J = 10,2$ Hz), 3,90 - 4,00 (2 H, m), 3,96 (3 H, s, OCH₃), 4,25 (2 H, m), 5,24 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,83 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-8), 7,20 (1 H, dd, $J = 7,8$ Hz, 8,4 Hz, H-7), 7,34 - 7,54 (3 y 2 H, 2 X m, OCH₂Ph), 7,87 (1H, d, H-6), 7,89 (1 H, a, H-4);

Compuesto 4k: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,56 - 1,61 (12 H, m, Boc, 10-CH₃), 2,69 (3 H, s, 9-CH₃), 3,99 - 4,08 (2 H, m, H-2, H-10), 4,18 - 4,3 (2 H, m, H-2, H-1), 5,26 (2 H, a, OCH₂Ph), 7,18 - 7,28 (2 H, m, Ar-H), 7,34 - 7,44 (3 H, m, Ar-H), 7,54 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, Ar-H), 7,97 (1 H, a, H-4), 8,23 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-8); EM (IEN) $m/z = 396$ [M+H]⁺;

15 **Compuesto 8a:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,60 (9H, s, Boc), 3,28 - 3,44 (3 H, m, dihidrofurano + H-2), 3,96 - 4,18 (3 H, m, H-2, H-1, H-10), 4,22 - 4,32 (1 H, m, H-10), 4,73 (2 H, dt, $J = 1,8, 9,0$ Hz, dihidrofurano), 5,24 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-7), 7,30 - 7,55 (5 H, m, OCH₂Ph), 7,81 (1 H, a, H-4), 7,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-6);

20 **Compuesto 8b:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,55 - 1,66 (12 H, m, Boc + 10-Me), 3,26 - 3,42 (2 H, m, dihidrofurano), 3,92 - 4,02 (2 H, m, H-2), 4,22 - 4,34 (1 H, m, H-1), 4,60 - 4,72 (3 H, m, dihidrofurano + H-10), 5,25 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-7), 7,32 - 7,58 (5 H, m, OCH₂Ph), 7,83 (1 H, a, H-4), 7,84 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-6);

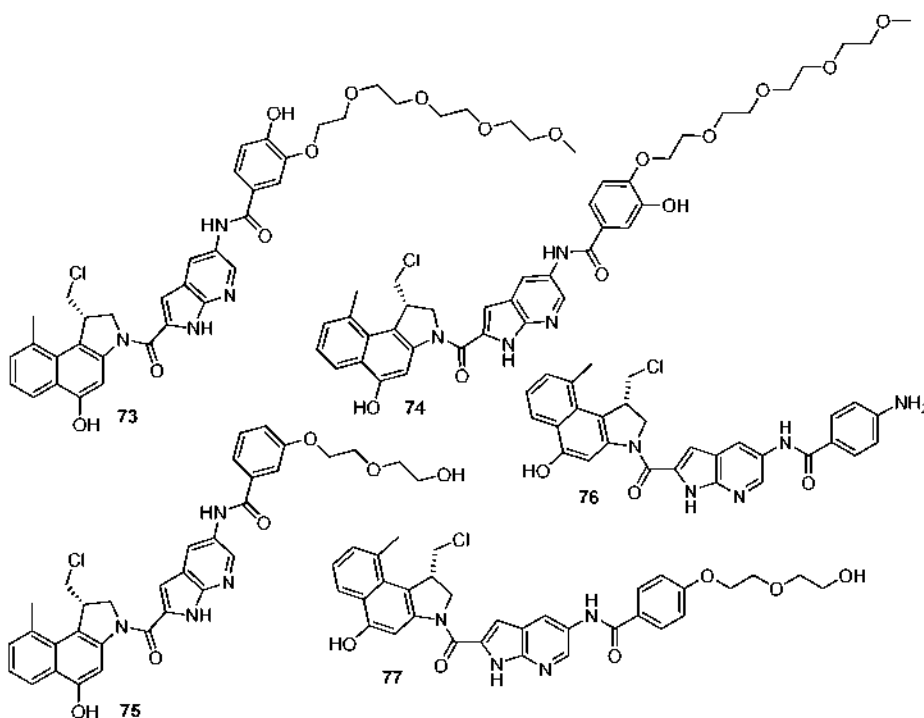
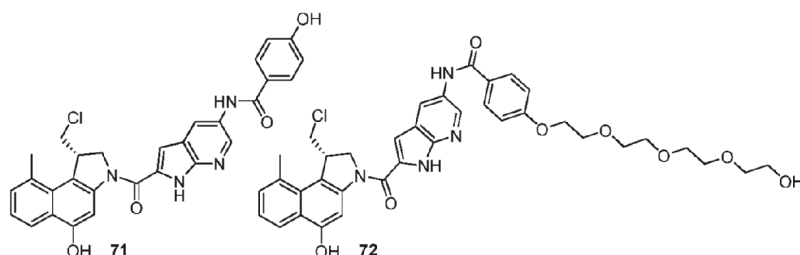
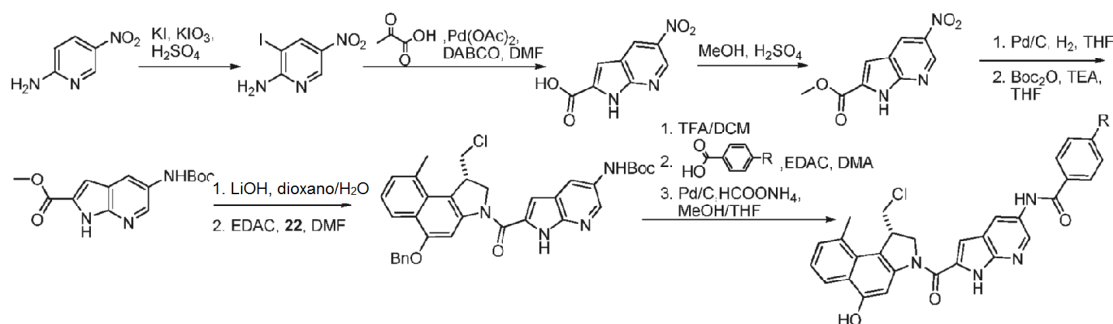
25 **Compuesto 8c:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,60 (9H, s, Boc), 3,38 - 3,47 (1 H, m, H-2), 3,94 - 4,11 (3 H, m, H-2, H-1, H-10), 4,22 - 4,31 (1 H, m, H-10), 5,24 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,09 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, dioximetileno), 6,15 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, dioximetileno), 7,00 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H-7), 7,32 - 7,56 (5 H, m, OCH₂Ph), 7,70 (1 H, a, H-4), 7,87 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H-6); **Compuesto 8d:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,56 - 1,64 (12 H, m, Boc + 10-Me), 3,85 - 3,90 (1 H, m, H-2), 3,96 - 4,04 (1 H, m, H-2), 4,23 - 4,33 (1 H, m, H-1), 4,58 - 4,66 (1 H, m, H-10), 5,24 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,07 (1H, d, $J = 1,3$ Hz, dioximetileno), 6,12 (1H, d, $J = 1,3$ Hz, dioximetileno), 7,00 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H-7), 7,32 - 7,56 (5 H, m, OCH₂Ph), 7,75 (1 H, a, H-4), 7,89 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H-6);

30 **Compuesto 12:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,60 (9H, s, Boc), 3,32 (1 H, t, $J = 10,2$ Hz, H-10), 3,86 - 4,01 (2 H, m, H1, H-10), 3,99 (3 H, s, OMe), 4,18 - 4,30 (3 H, m, H-2, H-Fmoc), 4,53 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, H-Fmoc), 5,21 (2 H, s, OCH₂Ph), 6,82 (1 H, s a, NH), 7,28 - 7,55 (11 H, m, OCH₂Ph, H-Fmoc), 7,61 (1 H, s, H-8), 7,64 (1 H, s, H-6), 7,90 (1 H, a, H-4);

35 **Compuesto 16:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,61 (9H, s, Boc), 3,26 (1 H, t, $J = 9,9$ Hz, H-10a), 3,77 (3 H, s, OMe), 3,86 - 3,99 (2 H, m, H-10b, H-2a), 4,06 - 4,13 (1 H, m, H-1), 4,24 - 4,34 (2 H, m, H-2b, H-Fmoc), 4,60 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-Fmoc), 5,25 (2 H, s, OCH₂Ph), 7,26 - 7,45 (8 H, m), 7,50 - 7,54 (2 H, d), 7,64 (2 H, d), 7,78 (2 H, d), 8,04 - 8,10 (2 H, m).

40

Ejemplo 2



Compuesto 71: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,52 (1 H, m, H-10_a), 3,80 (1 H, m, H-10_b), 4,31 (1 H, m, H-2_a), 4,49 (1 H, m, H-1), 4,65 (1 H, m, H-2_b), 6,89 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, 2 x CH), 7,16 (1 H, s, CH), 7,25 (1 H, t, $J = 7,5$ Hz, H-7'), 7,35 (1 H, m, H-8'), 7,90 (3 H, m, 2 x CH, H-4'), 8,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-6'), 8,50 (1 H, m, CH), 8,63 (1 H, m, CH), 10,10 (1 H, s, OH), 10,14 (1 H, s, NH), 10,47 (1 H, s, OH), 12,24 (1 H, s, NH);

Compuesto 72: RMN ^1H (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,39 - 3,78 (17 H, m, H-10, H-10, OH), 4,21 (2 H, t, $J = 5,1$ Hz, OCH₂), 4,31 (1 H, t, $J = 11,4$ Hz, H-2), 4,48 (1H, d, $J = 11,1$ Hz, H-2), 4,66 (1 H, m, H-1), 7,10 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-2''), 7,16 (1 H, s, H-3'), 7,25 (1 H, t, $J = 6,9$ Hz, H-7), 7,34 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, H-8), 7,90 - 8,06 (4 H, m, H-4, H-6, H-1''), 8,53 (1 H, s, H-4'), 8,65 (1 H, s, H-6'), 10,26 (1 H, s, NH), 10,47 (1 H, s, OH), 12,27 (1 H, s, NH); EM (IEN) $m/z = 703,5$ [M+H] $^+$;

Compuesto 73: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,22 (3 H, s, OMe), 3,39 - 3,65 (13 H, m, 6 x CH₂, H-10_a), 3,81 (3 H, m, OCH₂, H-10_b), 4,20 (2 H, m, OCH₂), 4,31 (1 H, m, H-2_a), 4,49 (1H, d, $J = 10,8$ Hz, H-1), 4,66 (1 H, m, H-2_b), 6,92 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH), 7,16 (1H, d, $J = 2,2$ Hz, CH), 7,24 (1 H, t, $J = 6,9$ Hz, H-7'), 7,35 (1 H, m, H-8'), 7,55 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH), 7,61 (1 H, m, CH), 7,91 (1 H, s, H-4'), 8,05 (1H, d, $J = 7,5$

Hz, H-6'), 8,44 (1H, d, $J = 2,2$ Hz, CH), 8,62 (1H, d, $J = 2,2$ Hz, CH), 9,69 (1 H, s, NH), 10,12 (1 H, s, OH), 10,47 (1 H, s, OH), 12,25 (1 H, s, NH); EM (IEN) $m/z = 733,5$ $[M+H]^+$;

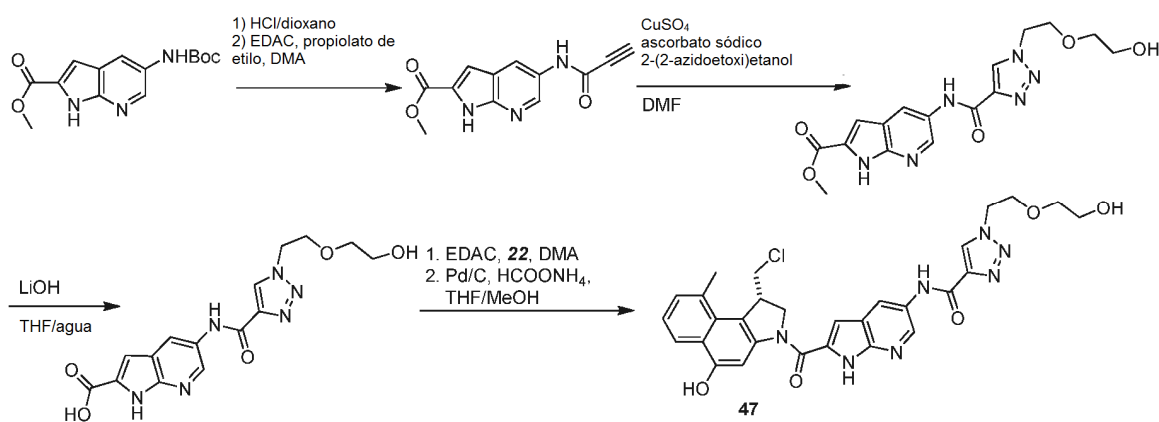
Compuesto 74: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,24 (3 H, s, OMe), 3,40 - 3,64 (13 H, m, 6 x CH₂, H-10_a), 3,79 (3 H, m, OCH₂, H-10_b), 4,19 (2 H, m, OCH₂), 4,31 (1 H, m, H-2_a), 4,49 (1H, d, $J = 10,9$ Hz, H-1), 4,66 (1 H, m, H-2_b), 7,07 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, CH), 7,16 (1 H, m, CH), 7,25 (1 H, t, $J = 7,2$ Hz, H-7'), 7,35 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-8'), 7,50 (2 H, m, CH), 7,93 (1 H, a, H-4'), 8,05 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, H-6'), 8,51 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, CH), 8,63 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, CH), 9,28 (1 H, s, NH), 10,18 (1 H, s, OH), 10,47 (1 H, s, OH), 12,24 (1 H, s, NH); EM (IEN) $m/z = 733,5$ $[M+H]^+$;

Compuesto 75: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,53 (5 H, m, 2 X OCH₂, H-10_a), 3,79 (3 H, m, OCH₂, H-10_b), 4,21 (2 H, m, OCH₂), 4,31 (1 H, m, H-2_a), 4,49 (1H, d, $J = 10,6$ Hz, H-1), 4,63 (2 H, m, OH, H-2_b), 7,18 (1 H, s, CH), 7,20 (1 H, m, CH), 7,25 (1 H, t, $J = 7,2$ Hz, H-7'), 7,35 (1H, d, $J = 6,9$ Hz, H-8'), 7,47 (1 H, t, $J = 8,1$ Hz, CH), 7,59 (2 H, m, 2 X CH), 7,94 (1 H, s, H-4'), 8,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-6'), 8,54 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, CH), 8,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, CH), 10,37 (1 H, s, NH), 10,47 (1 H, s, OH), 12,28 (1 H, s, NH); EM (IEN) $m/z = 615,5$ $[M+H]^+$;

Compuesto 76: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,51 (1 H, t, $J = 10,7$ Hz, H-10), 3,80 (1H, d, $J = 11,3$ Hz, H-10), 4,31 (1 H, t, $J = 8,7$ Hz, H-1), 4,49 (1H, d, $J = 10,5$ Hz, H-2), 4,66 (1 H, dd, $J = 10,5$ Hz, 10,0 Hz, H-2), 5,76 (2 H, s, NH₂), 6,62 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, H-3''), 7,15 (1H, d, $J = 2,18$ Hz, H-3'), 7,25 (1 H, dd, $J = 8,7$ Hz, 7,0 Hz, H-7), 7,35 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-8), 7,77 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2''), 7,93 (1 H, s, H-4), 8,04 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, H-6), 8,50 (1H, d, $J = 2,2$ Hz, H-4'), 8,63 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, H-6'), 9,92 (1 H, s, OH), 10,47 (1 H, s, NH), 12,20 (1 H, s, NH); EM (IEN) $m/z = 526$ $[M+H]^+$;

Compuesto 77: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,47 - 3,58 (5 H, m, CH₂, H-10), 3,75 - 3,85 (3 H, m, CH₂, H-10), 4,20 (2 H, m, CH₂), 4,31 (1 H, t, $J = 7,5$ Hz, H-1), 4,49 (1H, d, $J = 10,9$ Hz, H-2), 4,60 - 4,71 (2 H, m, H-2, OH), 7,10 (2H, d, $J = 9,5$ Hz, H-3''), 7,17 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-3'), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,1$ Hz, 8,5 Hz, H-7), 7,35 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, H-8), 7,94 (1 H, s, H-4), 8,00 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H-2''), 8,05 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, H-6), 8,53 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, H-4'), 8,65 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz, H-6'), 10,25 (1 H, s, NH), 10,47 (1 H, s, OH), 12,26 (1 H, s, NH); EM (IEN) $m/z = 615$ $[M+H]^+$.

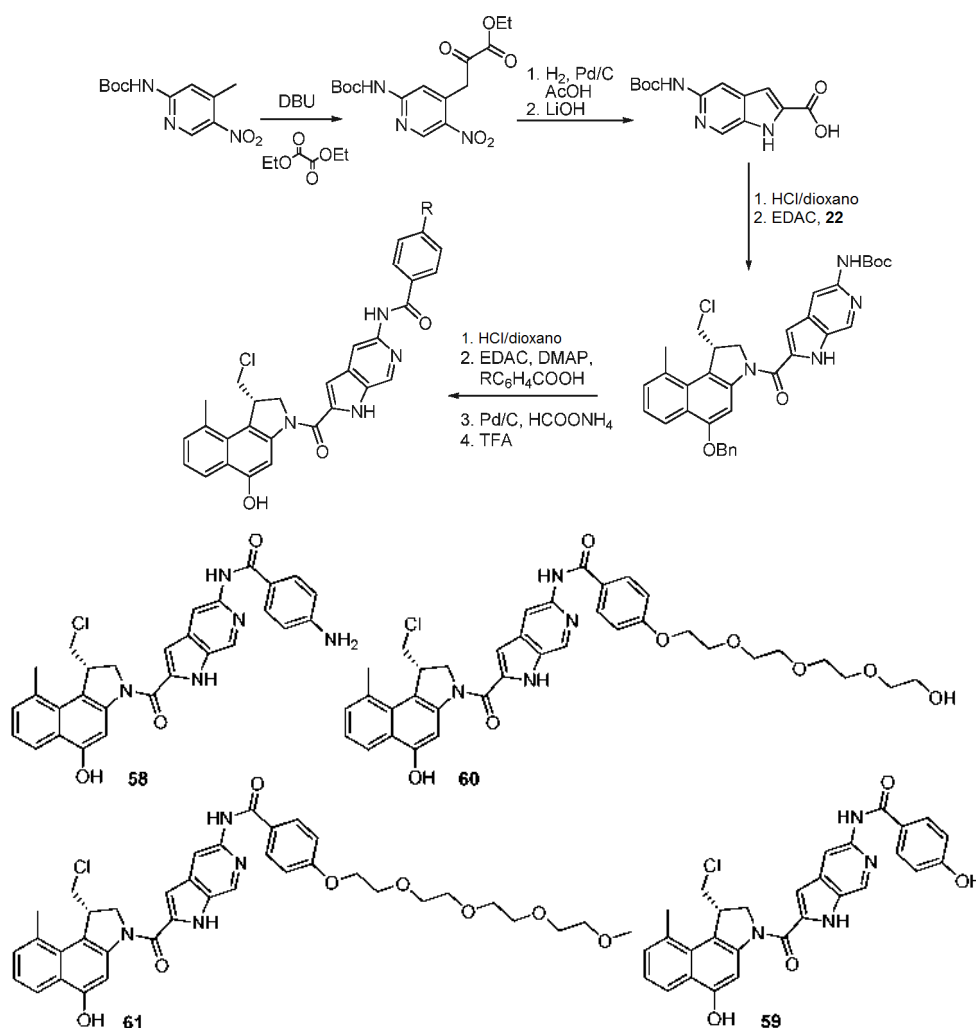
Ejemplo 3



Compuesto 47: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,44 - 3,55 (5 H, m, H-10, 2 x OCH₂), 3,79 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, H-10), 3,89 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz, OCH₂), 4,31 (1 H, t, $J = 8,9$ Hz, H-1), 4,48 (1H, d, $J = 10,6$ Hz, H-2), 4,62 - 4,69 (4 H, m, H-2, OH, OCH₂), 7,17 (1H, d, $J = 2$ Hz, H-3'), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,0$ Hz, 8,3 Hz, H-7), 7,35 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-8), 7,93 (1 H, s, H-4), 8,05 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, H-6), 8,56 (1H, d, $J = 2$ Hz, H-4'), 8,72 - 8,73 (2 H, m, H-6', triazol-H), 10,47 (1 H, s, OH), 10,64 (1 H, s, NH), 12,28 (1 H, s, NH); EM (IEN) $m/z = 590$ $[M+H]^+$.

35

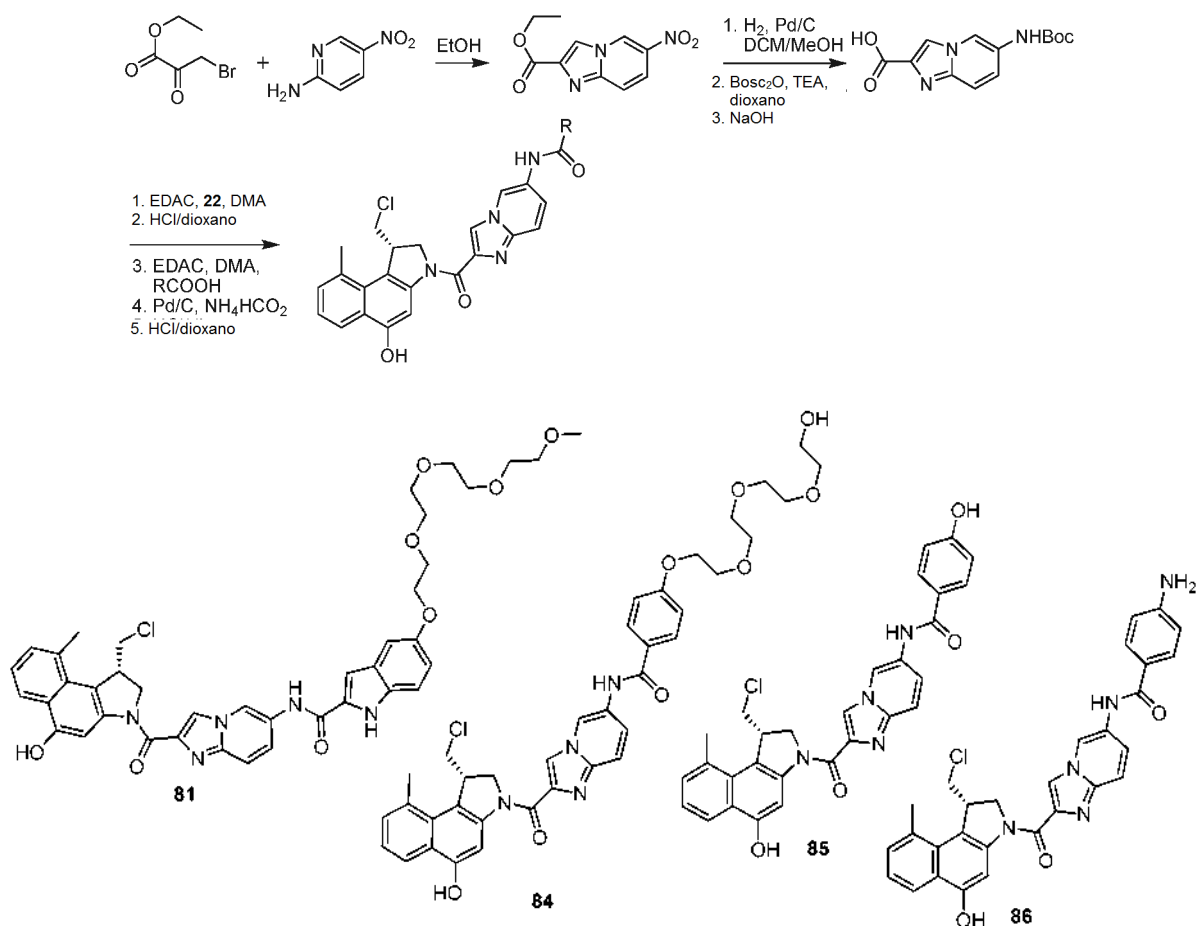
Ejemplo 4



- 5 **Compuesto 58:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,60 (1 H, m, H-10), 3,80 (1 H, m, H-10), 4,36 (1 H, m, H-2), 4,47 (1 H, m, H-2), 4,68 (1 H, m, H-1), 6,68 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H-2"), 7,26 (1 H, t, *J* = 6,9 Hz, H-7), 7,37 (1H, d, *J* = 6,6 Hz, H-8), 7,47 (1 H, s, H-3'), 7,90 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H-1"), 7,95 - 8,10 (2 H, m, H-4, H-6), 8,25 (1 H, s, H-4'), 8,90 (1 H, s, H-7'), 10,56 (1 H, s OH), 11,25 (1 H, s, NH), 12,99 (1 H, s, NH); EM (IEN) *m/z* = 526,3 [M+H]⁺; **Compuesto 59:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,58 (1 H, m, H-10), 3,79 (1 H, m, H-10), 4,34 (1 H, m, H-2), 4,47 (1 H, m, H-2), 4,67 (1 H, m, H-1), 6,93 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H-2"), 7,27 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz, H-7), 7,35 - 7,42 (1 H, m, H-8, H-3'), 7,98 - 8,08 (4 H, m, H-4, H-6, H-1"), 8,41 (1 H, s, H-4'), 8,86 (1 H, s, H-7'), 10,16 (1 H, s, OH), 10,56 (1 H, s OH), 11,15 (1 H, s, NH), 12,80 (1 H, s, NH); EM (IEN) *m/z* = 527,4 [M+H]⁺;
- 10 **Compuesto 60:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 2,80 (3 H, s, 9-Me), 3,39 - 3,62 (14 H, m, H-10, OH), 3,77 (3 H, m, H-10), 4,23 (2 H, t, *J* = 4,2 Hz), 4,36 (1 H, t, *J* = 6,9 Hz, H-2), 4,49 (1H, d, *J* = 10,8 Hz, H-2), 4,70 (1 H, m, H-1), 7,12 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H-2"), 7,27 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz, H-7), 7,35 - 7,42 (2 H, m, H-8, H-3'), 7,97 - 8,13 (4 H, m, H-4, H-6, H-1"), 8,38 (1 H, s, H-4'), 8,86 (1 H, s, H-7'), 10,54 (1 H, s OH), 11,20 (1 H, s, NH), 12,78 (1 H, s, NH); EM (IEN) *m/z* = 703,5 [M+H]⁺;
- 15 **Compuesto 61:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,24 (3 H, s, OMe), 3,40 - 3,62 (13 H, m, H-10), 3,76 - 3,82 (3 H, m, H-10), 4,19 (2 H, t, *J* = 4,5 Hz), 4,34 (1 H, t, *J* = 7,5 Hz, H-2), 4,53 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, H-2), 4,70 (1 H, m, H-1), 7,06 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H-2"), 7,23 - 7,28 (2 H, H-7, H-3'), 7,35 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-8), 7,97 - 8,07 (4 H, m, H-4, H-6, H-1"), 8,45 (1 H, s, H-4'), 8,68 (1 H, s, H-7'), 10,41 (1 H, s, NH), 10,59 (1 H, s OH), 12,17 (1 H, s, NH); EM (IEN) *m/z* = 717,7 [M+H]⁺.

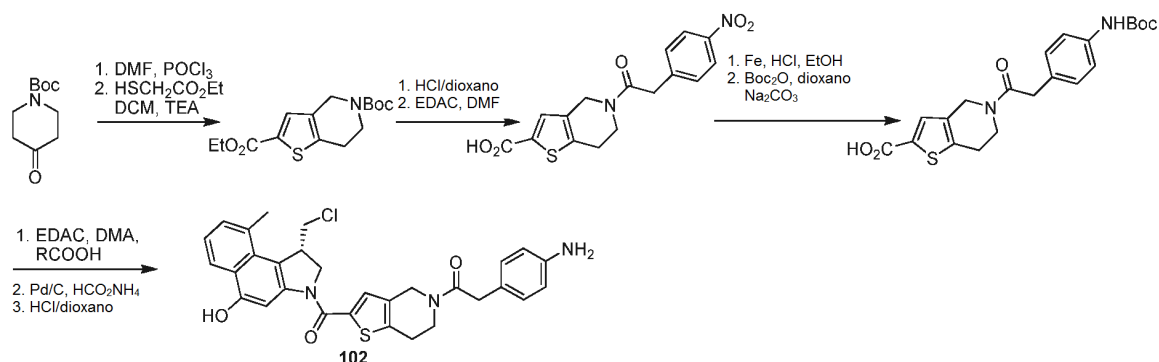
Ejemplo 5

25



- 5 **Compuesto 81:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 2,79 (3 H, s, 9-Me), 3,23 (3 H, s, OMe), 3,38 - 3,64 (13 H, m, 6 X OCH₂, H-10_a), 3,78 (3 H, m, OCH₂, H-10_b), 4,12 (2 H, m, OCH₂), 4,30 (1 H, m, H-2_a), 4,58 (1 H, m, H-1), 5,06 (1H, d, *J* = 11,9 Hz, H-2_b), 6,92 (1-H, dd, *J* = 2,3 Hz, 9,1 Hz, CH), 7,18 (1 H, s, CH), 7,23 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz, H-7'), 7,36 (3 H, m, 2 X CH, H-8'), 7,62 (1 H, dd, *J* = 2,0 Hz, 9,9 Hz, CH), 7,76 (1H, d, *J* = 9,7 Hz, CH), 8,05 (1H, d, *J* = 7,9 Hz, H-6'), 8,10 (1 H, a, H-4'), 8,70 (1 H, s, CH), 9,42 (1 H, s, CH), 10,37 (1 H, s, OH), 10,42 (1 H, s, NH), 11,64 (1 H, s, NH); EM (IEN) *m/z* = 756,5 [M+H]⁺;
- 10 **Compuesto 84:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 2,78 (3 H, s, 9-Me), 3,37 - 3,65 (13 H, m, 6 x CH₂O, H-10), 3,71- 3,81 (3 H, m, CH₂O, H-10), 4,20 (1 H, t, *J* = 4,5 Hz, CH₂O), 4,30 (1 H, t, *J* = 8,2 Hz, H-1), 4,52 - 4,62 (2 H, m, H-2, OH), 5,05 (1H, d, *J* = 11,8 Hz, H-2), 7,12 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, H-3''), 7,23 (1 H, t, *J* = 7,7 Hz, H-7), 7,33 (1H, d, *J* = 6,7 Hz, H-8), 7,57 (1 H, dd, *J* = 1,8 Hz, 9,7 Hz, H-6'), 7,73 (1H, d, *J* = 9,7 Hz, H-7'), 8,00 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, H-2''), 8,04 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-6), 8,09 (1 H, a, H-4), 8,66 (1 H, s, H-3'), 9,46 (1 H, s, H-4'), 10,28 (1 H, s, NH), 10,42 (1 H, s, OH); EM (IEN) *m/z* = 703 [M+H]⁺;
- 15 **Compuesto 85:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 2,78 (3 H, s, 9-Me), 3,42 (1 H, t, *J* = 10,5 Hz, H-10), 3,75 (1H, d, *J* = 11,0 Hz, H-10), 4,30 (1 H, t, *J* = 8,9 Hz, H-1), 4,57 (1 H, dd, *J* = 7,6 Hz, 11,8 Hz, H-2), 5,04 (1H, d, *J* = 11,8 Hz, H-2), 6,89 (1H, d, *J* = 8,7 Hz, H-3''), 7,23 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz, H-7), 7,33 (1H, d, *J* = 6,8 Hz, H-8), 7,57 (1 H, dd, *J* = 1,8 Hz, 9,7 Hz, H-6'), 7,71 (1H, d, *J* = 9,7 Hz, H-7'), 7,90 (2 H, d, *J* = 8,7 Hz, H-2''), 8,04 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-6), 8,09 (1 H, a, H-4), 8,66 (1 H, s, H-3'), 9,44 (1 H, s, H-4'), 10,17 (1 H, s, OH), 10,18 (1 H, s, NH), 10,42 (1 H, s, OH); EM (IEN) *m/z* = 527 [M+H]⁺;
- 20 **Compuesto 86:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 2,78 (3 H, s, 9-Me), 3,44 (1 H, t, *J* = 10,6 Hz, H-10), 3,76 (1H, d, *J* = 10,3 Hz, H-10), 4,32 (1 H, t, *J* = 7,4 Hz, H-1), 4,58 (1 H, dd, *J* = 7,4 Hz, 11,2 Hz, H-2), 4,96 (1H, d, *J* = 11,2 Hz, H-2), 5,93 (1 H, a, NH₂), 6,63 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, H-3''), 7,24 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz, H-7), 7,33 (1H, d, *J* = 6,7 Hz, H-8), 7,73 (2 H, m, H-6', H-7'), 8,04 (1H, d, *J* = 8,2 Hz, H-6), 8,08 (1 H, a, H-4), 8,74 (1 H, s, H-3'), 9,51 (1 H, s, H-4'), 10,05 (1 H, s, NH), 10,45 (1 H, s, OH); EM (IEN) *m/z* = 526 [M+H]⁺.
- 25
- 30

Ejemplo 6



Compuesto 102: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 2,65 - 2,85 (2 H, m, tieno-CH₂), 2,76 (3 H, s, 9-Me), 3,47 (1 H, m, H-10), 3,58 - 3,65 (2 H, m, CH₂N), 3,72 - 3,84 (3 H, m, CH₂N, H-10), 4,27 (1 H, m, H-1), 4,38 (1 H, m, H-2), 4,50 - 4,70 (3 H, m, CH₂C=O, H-1), 4,97 (2 H, a, NH₂), 6,50 (2 H, m, H-2"), 6,91 (1 H, m, H-3"), 7,23 (1 H, t, J = 7,6 Hz, H-7), 7,33 (1H, d, J = 6,9 Hz, H-8), 7,58 (1 H, a, H-4), 7,87 (1 H, s, H-2'), 8,03 (1 H, s, H-6), 10,42 (1 H, s, OH); EM (IEN) m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

Ensayo de Cl₅₀ in vitro: Se siembran células en la fase logarítmica de crecimiento en placas de cultivo de 96 pocillos, en 0,1 ml de medio completo, y se permite que se adhieran durante una noche a 37 °C. Se añadieron a cada pocillo los compuestos diluidos en medio de cultivo en un volumen de 0,1 ml para obtener un volumen final de 0,2 ml/pocillo. Después de exponer las células a los compuestos durante 96 horas, se retiraron 0,1 ml de medio y se añadieron 0,01 ml de reactivo MTT. Después, las placas se devolvieron al incubador durante 4 horas. Después se añadió reactivo detergente (0,1 ml) y las placas se incubaron a 37 °C durante una noche en oscuridad para solubilizar las células y los cristales de formazán púrpura. Se midió la absorbancia a 570 nm. Los valores de Cl₅₀ para los compuestos seleccionados se enumeran en la Tabla A.

Tabla A - valores de Cl₅₀ (nM) de los compuestos seleccionados frente a las líneas celulares MCF-7, N87 y PC-3

Compuesto	Clase de ligante a ADN	MCF-7	N87	PC-3
A	UA1	0,085	0,156	0,212
B	UA1	0,025	0,144	0,145
C	UA1	0,037	0,173	0,120
D	UA1	0,010	0,087	0,168
E	UA1	0,050	0,185	0,176
F	UA2	0,093	0,427	0,341
G	UA2	0,069	0,556	0,581
H	UA6	0,037	0,162	0,166
I	UA6	0,050	0,359	0,292

Bibliografía

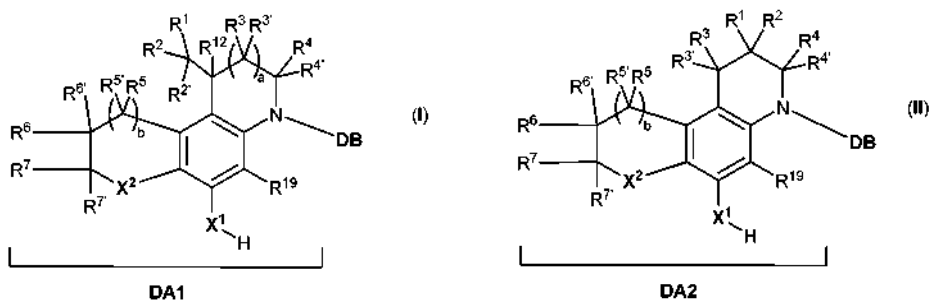
- Boger, D.L.; Johnson, D.S.; Wrasidlo, W. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4, 631-636.
- McGovren, J.P., Clarke, G.L., Pratt, E.A., DeKoning, T.F. J. Antibiot. 1984, 37, 63-70.
- Carter, P.; Smith, L.; Ryan, M. Endocr. -Relat. Cancer 2004, 11, 659-687.
- Bagshawe, K.D. Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230.
- Melton, R.; Connors, T.; Knox, R.J. S.T.P. Pharma Sciences, 1999, 13-33.
- Huber, B.E.; Richards, C.A.; Krenitsky, T.A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 8039-8043.
- Bagshawe, K.D.; Springer, C.J.; Searle, F.; Antoniow, P.; Sharma, S.K.; Melton, R.G.; Sherwood, R.F. Br. J. Cancer, 1988, 58, 700-703.
- Duncan, R. Nat. Rev. Drug Discov. 2003, 2, 347-360.
- Greenwald, R. B.; Zhao, H.; Yang, K.; Reddy, P.; Martinez, A. J. Med. Chem. 2004, 47, 726-734.
- (a) Franke, A. E.; Sievers, E.L.; y Scheinberg, D. A. Cancer Biother. Radiopharm. 2000, 15, 459-476.
- (b) Murray, J. L. Semin. Oncol. 2000, 27, 2564-2570. (c) Breitling, F. y Dubel, S., Recombinant Antibodies, John Wiley and Sons, Nueva York, 1998.

¹¹ Ringsdorf, H. J. Polym. Sci., Polym. Symp. 1975, 51, 135-153.

¹² Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980)

REIVINDICACIONES

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

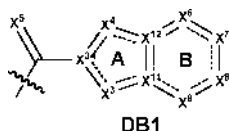


5

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

DB es un resto de unión a ADN y es

10



R¹ es un haluro (fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro), azida, un sulfonato (por ejemplo, un alcanosulfonato C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tal como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, o un alquilbencenosulfonato C₇₋₁₂ opcionalmente sustituido, tal como p-toluenosulfonato), N-óxido de succinimida, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato y aminocarboxilato (carbamato) o un alcocicarboxilato (carbonato);

15

R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R¹² y R¹⁹ se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂R^a, S(O)OR^a, S(O)₂OR^a, OS(O)R^a, OS(O)₂R^a, OS(O)OR^a, OS(O)₂OR^a, OR^a, NHR^a, N(R^a)R^b, ⁺N(R^a)(R^b)R^c, P(O)(OR^a)(OR^b), OP(O)(OR^a)(OR^b), SiR^aR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)R^b, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^b, N(R^a)C(O)R^b, N(R^a)C(O)OR^b y N(R^a)C(O)N(R^b)R^c, en los que

20

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ o heteroalquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituidos, o R³ + R^{3'} y/o R⁴ + R^{4'} se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR¹⁸, =C(R¹⁸)R¹⁸ⁱ y =NR¹⁸, R¹⁸ y R¹⁸ⁱ, seleccionándose independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, dos o más de R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'} y R¹² estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

25

X² se selecciona entre O, C(R¹⁴)(R¹⁴ⁱ) y NR¹⁴ⁱ, en los que R¹⁴ y R¹⁴ⁱ tienen el mismo significado que se ha definido para R⁷ y se seleccionan independientemente, o R¹⁴ⁱ y R⁷ⁱ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R⁷ⁱ y R¹⁴ⁱ;

30

R⁵, R⁵ⁱ, R⁶, R⁶ⁱ, R⁷ y R⁷ⁱ se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH₂, N₃, NO₂, NO, CF₃, CN, C(O)NH₂, C(O)H, C(O)OH, halógeno, R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)OR^e, S(O)₂OR^e, OS(O)R^e, OS(O)₂R^e, OS(O)OR^e, OS(O)₂OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, ⁺N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f y N(R^e)C(O)N(R^f)R^g, en los que

35

R^e, R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H y (CH₂CH₂O)_{ee}CH₂CH₂X¹³R^{e1}, alquilo C₁₋₁₅, heteroalquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₅, heterocicloalquilo C₁₋₁₅, arilo C₅₋₁₅ o heteroarilo C₁₋₁₅ opcionalmente sustituidos en donde ee se selecciona entre de 1 a 1000, X¹³ se selecciona entre O, S y NR^{f1}, y R^{f1} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃, dos o más de R^e, R^f y R^g estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos,

40

o R⁵ + R⁵ⁱ y/o R⁶ + R⁶ⁱ y/o R⁷ + R⁷ⁱ se seleccionan independientemente entre =O, =S, =NOR^{e3}, =C(R^{e3})R^{e4} y =NR^{e3}, seleccionándose R^{e3} y R^{e4} independientemente entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, o R⁵ⁱ + R⁶ⁱ y/o R⁶ⁱ + R⁷ⁱ y/o R⁷ⁱ + R¹⁴ⁱ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R⁵ⁱ y R⁶ⁱ, y/o R⁶ⁱ y R⁷ⁱ, y/o R⁷ⁱ y R¹⁴ⁱ, respectivamente, dos o más de R⁵, R⁵ⁱ, R⁶, R⁶ⁱ, R⁷, R⁷ⁱ, R¹⁴ y R¹⁴ⁱ, estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

45

X¹ se selecciona entre O, S y NR¹³, en el que R¹³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituidos y no está unido a ningún otro sustituyente;

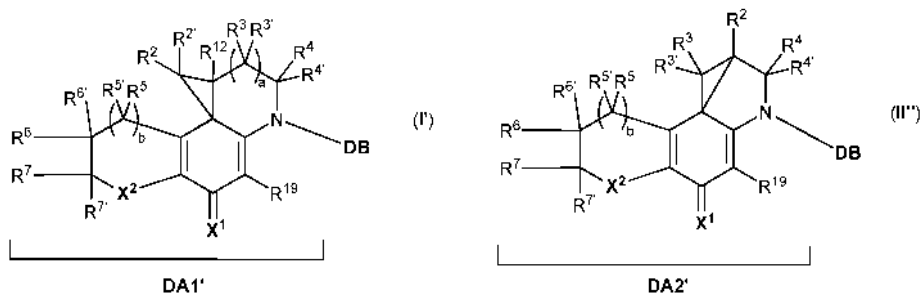
X³ se selecciona entre O, S, C(R¹⁵)R¹⁵ⁱ, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-C(R¹⁵ⁱⁱ)(R¹⁵ⁱⁱⁱ)-, -N(R¹⁵)-N(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-N(R¹⁵ⁱⁱ)-, -N(R¹⁵ⁱⁱ)-C(R¹⁵ⁱ)(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-O-, -O-C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-S-, -S-C(R¹⁵)(R¹⁵ⁱ)-, -C(R¹⁵)=C(R¹⁵ⁱ)-, =C(R¹⁵)-C(R¹⁵ⁱ)=, =N=C(R¹⁵ⁱ)=, =N-C(R¹⁵ⁱ)=, -C(R¹⁵)=N-, =C(R¹⁵)-N=, -N=N-, =N=N=, CR¹⁵, N y NR¹⁵;

50

X⁴ se selecciona entre O, S, C(R¹⁶)R¹⁶ⁱ, NR¹⁶, N y CR¹⁶;

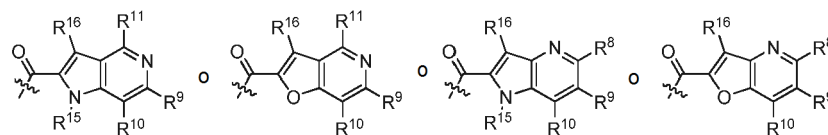
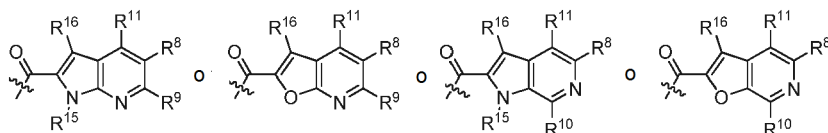
X^5 se selecciona entre O, S, $C(R^{17})R^{17}$, NOR^{17} y NR^{17} , en los que R^{17} y R^{17} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{1-8} opcionalmente sustituidos y no están unidos a ningún otro sustituyente;
 X^6 se selecciona entre CR^{11} , $CR^{11}(R^{11})$, N, NR^{11} , O y S;
 X^7 se selecciona entre CR^8 , $CR^8(R^8)$, N, NR^8 , O y S;
 X^8 se selecciona entre CR^9 , $CR^9(R^9)$, N, NR^9 , O y S;
 X^9 se selecciona entre CR^{10} , $CR^{10}(R^{10})$, N, NR^{10} , O y S;
 X^{11} se selecciona entre C, CR^{21} y N;
 X^{12} se selecciona entre C, CR^{22} y N;
 X^{34} se selecciona entre C, CR^{23} y N;

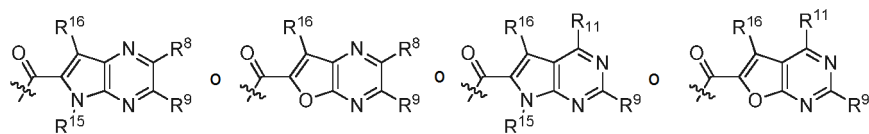
==
 significa que el enlace indicado puede ser un enlace sencillo o un doble enlace, opcionalmente deslocalizado, no acumulado; R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , R^{15} , R^{16} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2NO , CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^h , SR^h , $S(O)R^h$, $S(O)_2R^h$, $S(O)OR^h$, $S(O)_2OR^h$, $OS(O)R^h$, $OS(O)_2R^h$, $OS(O)OR^h$, $OS(O)_2OR^h$, OR^h , NHR^h , $N(R^h)R^i$, $^+N(R^h)(R^h)R^j$, $P(O)(OR^h)(OR^i)$, $OP(O)(OR^h)(OR^i)$, $SiR^hR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $N(R^h)C(O)OR^i$ y $N(R^h)C(O)N(R^h)R^i$, en los que R^h , R^i y R^j se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$, alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{5-15} o heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, dos o más de R^h , R^i y R^j estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos,
 o $R^8 + R^8$, y/o $R^9 + R^9$, y/o $R^{10} + R^{10}$, y/o $R^{11} + R^{11}$, y/o $R^{15} + R^{15}$, y/o $R^{15} + R^{15}$ y/o $R^{16} + R^{16}$ se seleccionan independientemente entre =O, =S, = NOR^{h1} , = $C(R^{h1})R^{h2}$ y = NR^{h1} , R^{h1} y R^{h2} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , R^{15} , R^{15} , R^{16} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
 uno de R^4 y R^4 y uno de R^{16} y R^{16} pueden unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
 uno de R^2 , R^2 , R^3 y uno de R^5 y R^5 pueden unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;
 a y b se seleccionan independientemente entre 0 y 1;
 el resto **DB** no comprende un resto **DA1**, **DA2**, **DA1'** o **DA2'**



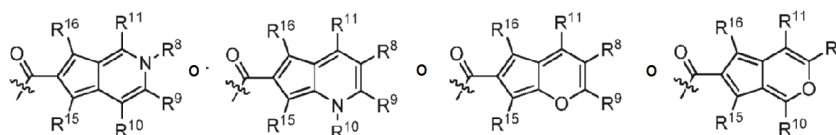
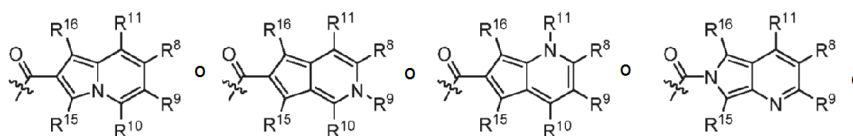
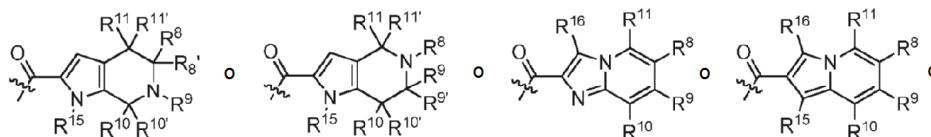
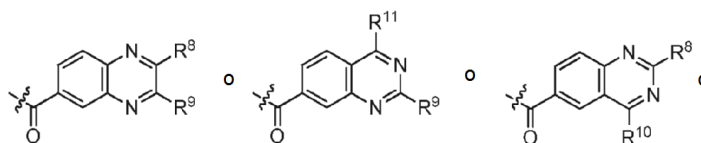
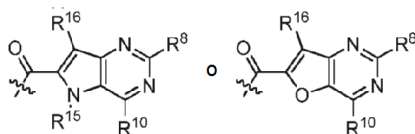
el anillo **B** en **DB1** es un heterociclo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **DB** es



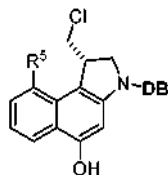


o



5

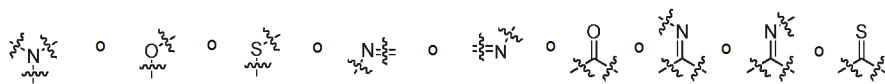
3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que es



10

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁵ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, CF₃, F, Cl, Br, ciano, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, amino (NH₂), metilamino, formilo, hidroximetilo y dimetilamino.

15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que al menos uno de los sustituyentes R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ contiene un resto X¹⁴(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂X¹⁴, en el que n se selecciona entre 1 a 1000 y cada X¹⁴ se selecciona independientemente entre

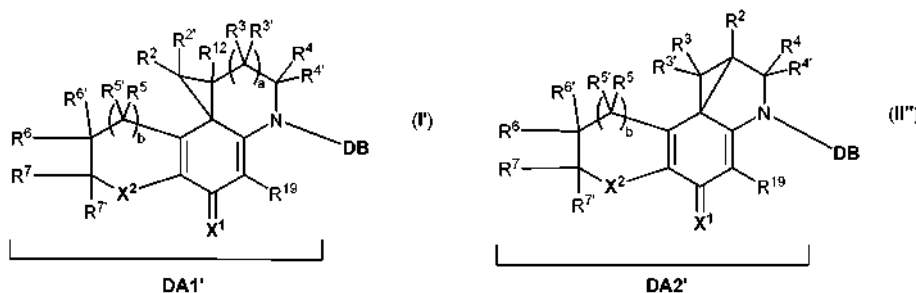


20

que está conectado al sitio de unión de dicho sustituyente tanto mediante un enlace directo como mediante un resto, siendo parte de dicho mismo sustituyente, que no comprende un disulfuro, una hidrazona, una hidrazida, un éster, un aminoácido natural o un péptido que contiene al menos un aminoácido natural.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que al menos uno de los sustituyentes $R^1, R^5, R^{5i}, R^6, R^{6i}, R^7, R^{7i}, R^{14}, R^{14i}, R^8, R^8i, R^9, R^9i, R^{10}, R^{10i}, R^{11}, R^{11i}, R^{15}, R^{15i}, R^{15ii}, R^{15iii}, R^{16}, R^{16i}, R^{16ii}, R^{16iii}, R^{21}, R^{22}$ y R^{23} contiene un resto de triazol.

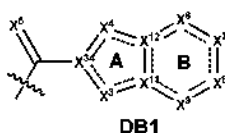
7. Un compuesto de fórmulas (I') o (II'):



comprendiendo dicho compuesto un grupo ciclopropilo, en el que

15

DB es un resto de unión a ADN y es



20 $R^2, R^{2i}, R^3, R^{3i}, R^4, R^{4i}, R^{12}$ y R^{19} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, $NH_2, N_3, NO_2, NO, CF_3, CN, C(O)NH_2, C(O)H, C(O)OH,$ halógeno, $R^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)_2R^a, S(O)OR^a, S(O)_2OR^a, OS(O)R^a, OS(O)_2R^a, OS(O)OR^a, OS(O)_2OR^a, OR^a, NHR^a, N(R^a)R^b, ^+N(R^a)(R^b)R^c, P(O)(OR^a)(OR^b), OP(O)(OR^a)(OR^b), SiR^aR^bR^c, C(O)R^a, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)R^b, OC(O)R^a, OC(O)OR^a, OC(O)N(R^a)R^b, N(R^a)C(O)R^b, N(R^a)C(O)OR^b$ y $N(R^a)C(O)N(R^b)R^c,$ en los que

25 R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} o heteroalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos,

o $R^3 + R^{3i}$ y/o $R^4 + R^{4i}$ se seleccionan independientemente entre $=O, =S, =NOR^{18}, =C(R^{18})R^{18i}, =NR^{18}, R^{18}$ y R^{18i} , seleccionándose independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de $R^2, R^{2i}, R^3, R^{3i}, R^4, R^{4i}$ y R^{12} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

30 X^2 se selecciona entre O, $C(R^{14})(R^{14i})$ y $NR^{14},$ en los que R^{14} y R^{14i} tienen el mismo significado que se ha definido para R^7 y se seleccionan independientemente, o R^{14} y R^{14i} están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos diseñados para portar R^7 y $R^{14},$

35 $R^5, R^{5i}, R^6, R^{6i}, R^7$ y R^{7i} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, $NH_2, N_3, NO_2, NO, CF_3, CN, C(O)NH_2, C(O)H, C(O)OH,$ halógeno, $R^e, SR^e, S(O)R^e, S(O)_2R^e, S(O)OR^e, S(O)_2OR^e, OS(O)R^e, OS(O)_2R^e, OS(O)OR^e, OS(O)_2OR^e, OR^e, NHR^e, N(R^e)R^f, ^+N(R^e)(R^f)R^g, P(O)(OR^e)(OR^f), OP(O)(OR^e)(OR^f), SiR^eR^fR^g, C(O)R^e, C(O)OR^e, C(O)N(R^e)R^f, OC(O)R^e, OC(O)OR^e, OC(O)N(R^e)R^f, N(R^e)C(O)R^f, N(R^e)C(O)OR^f$ y $N(R^e)C(O)N(R^f)R^g,$ en los que

40 R^e, R^f y R^g se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1},$ alquilo $C_{1-15},$ heteroalquilo $C_{1-15},$ cicloalquilo $C_{3-15},$ heterocicloalquilo $C_{1-15},$ arilo C_{5-15} o heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos en donde ee se selecciona entre de 1 a 1000, X^{13} se selecciona entre O, S y $NR^{f1},$ y R^{f1} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo $C_{1-3},$ dos o más de R^e, R^f y R^g estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos,

45 o $R^5 + R^{5i}$ y/o $R^6 + R^{6i}$ y/o $R^7 + R^{7i}$ se seleccionan independientemente entre $=O, =S, =NOR^{e3}, =C(R^{e3})R^{e4}$ y $=NR^{e3}, R^{e3}$ y R^{e4} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, o $R^{5i} + R^{6i}$ y/o $R^{6i} + R^{7i}$ y/o $R^{7i} + R^{14i}$ están ausentes, dando como resultado un doble enlace entre los átomos designados para portar R^{5i} y $R^{6i},$ y/o R^{6i} y $R^{7i},$ y/o R^{7i} y $R^{14i},$ respectivamente, dos o más de $R^5, R^{5i}, R^6, R^{6i}, R^7, R^{7i}, R^{14}$ y R^{14i} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

50 X^1 se selecciona entre O, S y $NR^{13},$ en el que R^{13} se selecciona entre H y alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{1-8} opcionalmente sustituidos y no está unido a ningún otro sustituyente;

X^3 se selecciona entre O, S, $C(R^{15})R^{15i}, -C(R^{15})(R^{15i}), -C(R^{15})(R^{15ii}), -N(R^{15})-N(R^{15i}), -C(R^{15})(R^{15i})-N(R^{15ii}), -N(R^{15})-C(R^{15i}), -C(R^{15})(R^{15i})-O-, -O-C(R^{15})(R^{15i}), -C(R^{15})(R^{15i})-S-, -S-C(R^{15})(R^{15i}), -C(R^{15})=C(R^{15i}), =C(R^{15i})-$

$C(R^{15})=$, $-N=C(R^{15})-$, $=N-C(R^{15})=$, $-C(R^{15})=N-$, $=C(R^{15})-N=$, $-N=N-$, $=N=N=$, CR^{15} , N y NR^{15} ;

X^4 se selecciona entre O , S , $C(R^{16})R^{16}$, NR^{16} , N y CR^{16} ;

X^5 se selecciona entre O , S , $C(R^{17})R^{17}$, NOR^{17} y NR^{17} , en los que R^{17} y $R^{17'}$ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{1-8} opcionalmente sustituidos y no están unidos a ningún otro sustituyente;

5 X^6 se selecciona entre CR^{11} , $CR^{11}(R^{11'})$, N , NR^{11} , O y S ;

X^7 se selecciona entre CR^8 , $CR^8(R^{8'})$, N , NR^8 , O y S ;

X^8 se selecciona entre CR^9 , $CR^9(R^{9'})$, N , NR^9 , O y S ;

X^9 se selecciona entre CR^{10} , $CR^{10}(R^{10'})$, N , NR^{10} , O y S ;

X^{11} se selecciona entre C , CR^{21} y N ;

10 X^{12} se selecciona entre C , CR^{22} y N ;

X^{34} se selecciona entre C , CR^{23} y N ;

$==$ significa que el enlace indicado puede ser un enlace sencillo o un doble enlace, opcionalmente deslocalizado, no acumulado;

15 R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , $R^{15''}$, $R^{15''}$, R^{16} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} se seleccionan cada uno independientemente de entre H , OH , SH , NH_2 , N_3 , NO_2 , NO , CF_3 , CN , $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^h , SR^h , $S(O)R^h$, $S(O)_2R^h$, $S(O)OR^h$, $S(O)_2OR^h$, $OS(O)R^h$, $OS(O)_2R^h$, $OS(O)OR^h$, OR^h , NHR^h , $N(R^h)R^i$, $+N(R^h)(R^i)R^j$, $P(O)(OR^h)(OR^i)$, $OP(O)(OR^h)(OR^i)$, $SiR^hR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)N(R^h)R^i$, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)N(R^h)R^i$, $N(R^h)C(O)R^i$, $N(R^h)C(O)OR^i$ y $N(R^h)C(O)N(R^i)R^j$, en los que

20 R^h , R^i y R^j se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_{ee}CH_2CH_2X^{13}R^{e1}$, alquilo C_{1-15} , heteroalquilo C_{1-15} , cicloalquilo C_{3-15} , heterocicloalquilo C_{1-15} , arilo C_{5-15} o heteroarilo C_{1-15} opcionalmente sustituidos, dos o más de R^h , R^i y R^j estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos,

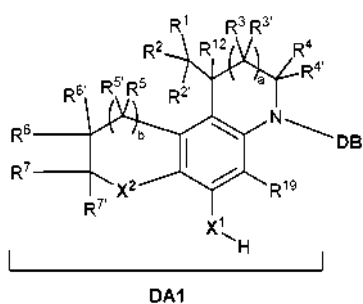
25 o $R^8 + R^8$, y/o $R^9 + R^9$, y/o $R^{10} + R^{10}$, y/o $R^{11} + R^{11}$, y/o $R^{15} + R^{15}$, y/o $R^{15''} + R^{15''}$, y/o $R^{16} + R^{16}$ se seleccionan independientemente entre $=O$, $=S$, $=NOR^{h1}$, $=C(R^{h1})R^{h2}$ y $=NR^{h1}$, R^{h1} y R^{h2} seleccionándose independientemente entre H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido, dos o más de R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{10} , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{15} , R^{15} , $R^{15''}$, $R^{15''}$, R^{16} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

30 uno de R^4 y R^4 y uno de R^{16} y R^{16} puede unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

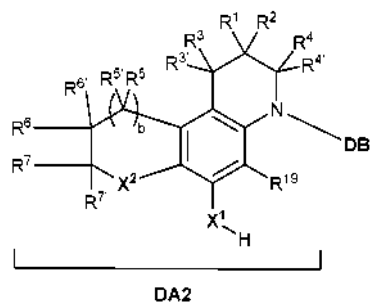
uno de R^2 , R^2 , R^3 y R^3 y uno de R^5 y R^5 puede unirse opcionalmente mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos;

a y b se seleccionan independientemente entre 0 y 1;

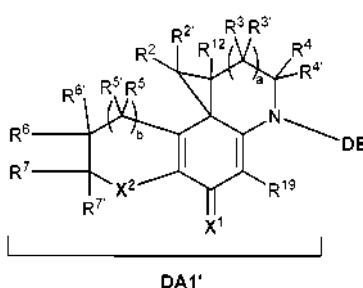
el resto **DB** no comprende un resto **DA1**, **DA2**, **DA1'** o **DA2'**



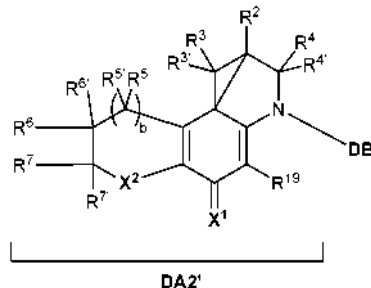
(I)



(II)



(I')



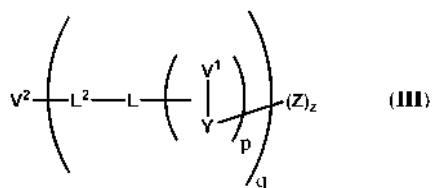
(II')

35

el anillo **B** en **DB1** es un heterociclo.

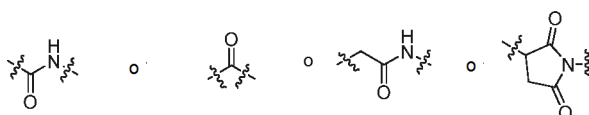
8. Un compuesto de fórmula (III):

40

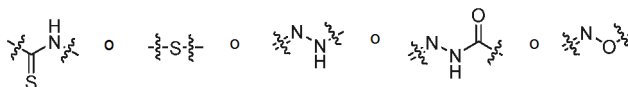


o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

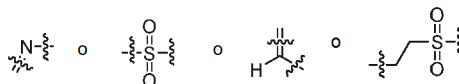
- 5 **V²** está ausente o es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo del mismo; cada **L²** está independientemente ausente o es un grupo de unión



10 o

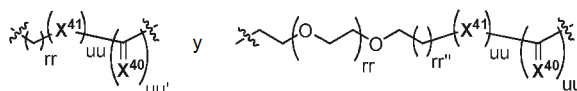


15 o

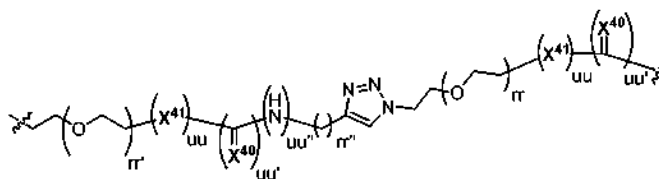


que une **V²** a **L**;

- 20 cada **L** está independientemente ausente o es grupo enlazador que une **L²** a uno o más **V¹** y/o **Y** seleccionados entre

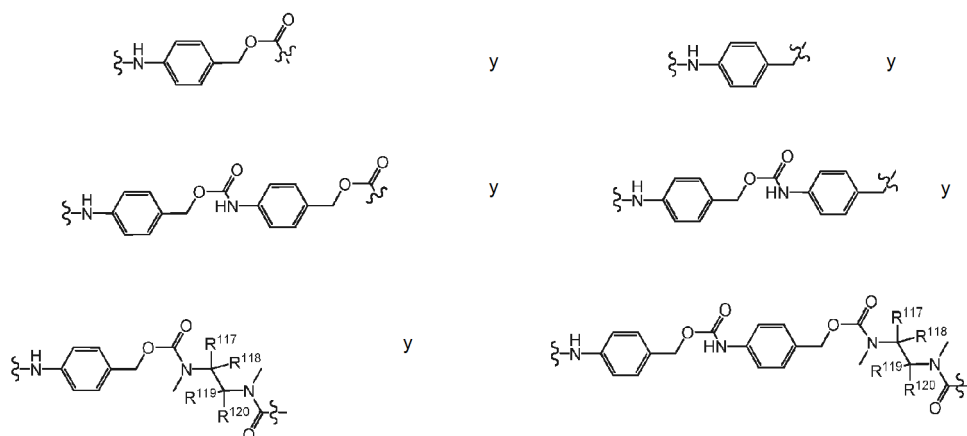


25 y



- 30 en los que **rr**, **rr'** y **rr''** varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada **X⁴⁰** y **X⁴¹** se selecciona independientemente entre O, S y NR¹³⁵, en el que R¹³⁵ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃, y cada **uu**, **uu'** y **uu''** se selecciona independientemente entre 0 y 1;

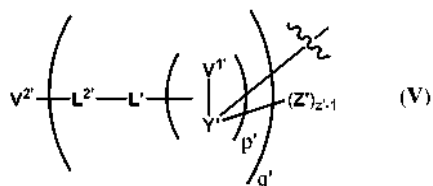
35 cada **V¹** está independientemente ausente o es un aminoácido individual, un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o un resto de oligopéptido compuesto de L aminoácidos naturales, D aminoácidos no naturales o aminoácidos sintéticos o un peptidomimético o cualquier combinación de los mismos; cada **Y** está independientemente ausente o es un sistema separador autoeliminante seleccionado de entre



5 en donde, R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} se seleccionan independientemente entre H, OH, SH, NH_2 , N_3 , NO_2 , NO, CF_3 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, halógeno, R^z , SR^z , $S(O)R^z$, $S(O)_2R^z$, $S(O)OR^z$, $S(O)_2OR^z$, $OS(O)R^z$, $OS(O)_2R^z$, $OS(O)OR^z$, $OS(O)_2OR^z$, OR^z , NHR^z , $N(R^z)R^{z1}$, $N(R^z)(R^{z1})R^{z2}$, $P(O)(OR^z)(OR^{z1})$, $OP(O)(OR^z)(OR^{z1})$, $C(O)R^z$, $C(O)OR^z$, $C(O)N(R^{z1})R^z$, $OC(O)R^z$, $OC(O)OR^z$, $OC(O)N(R^z)R^{z1}$, $N(R^{z1})C(O)R^z$, $N(R^{z1})C(O)OR^z$ y $N(R^{z1})C(O)N(R^{z2})R^z$, en los que R^z , R^{z1} y R^{z2} se seleccionan independientemente entre H y $(CH_2CH_2O)_eCH_2CH_2X^{13}R^{e1}$, alquilo C_{1-20} , heteroalquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-20} , heterocicloalquilo C_{1-20} , arilo C_{5-20} o heteroarilo C_{1-20} opcionalmente sustituidos en donde ee se selecciona entre de 1 a 1000, X^{13} se selecciona entre O, S, NR^{f1} y R^{f1} y R^{e1} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-3} , dos o más de R^z , R^{z1} y R^{z2} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, dos o más de los sustituyentes R^{117} , R^{118} , R^{119} y R^{120} estando opcionalmente unidos mediante uno o más enlaces para formar uno o más carbociclos y/o heterociclos opcionalmente sustituidos, y se une a V^1 , opcionalmente L y uno o más Z ;

10 cada p y q son números que representan un grado de ramificación y son cada uno independientemente un número entero positivo; z es un número entero positivo igual a, o menor que, el número total de sitios de unión para Z ;

15 cada Z es independientemente un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno o más de X^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{21} , R^{22} y R^{23} adicionalmente pueden estar opcionalmente sustituidos con, o ser, un sustituyente de fórmula (V):

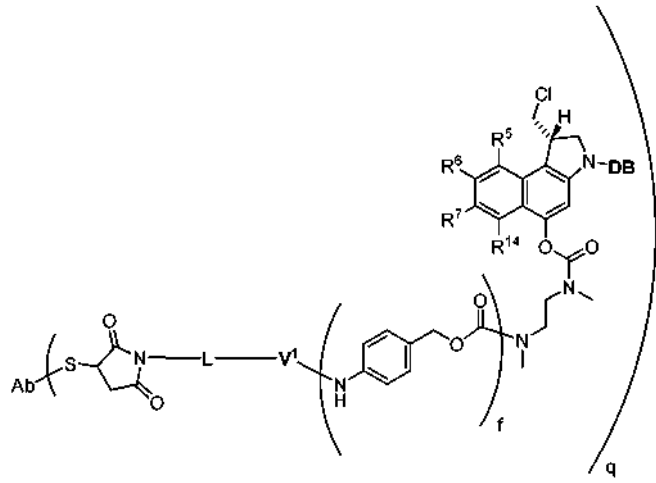


25 en la que cada V^2 , L^2 , L' , V^1 , Y' , Z' , p' , q' y z' tiene el mismo significado que se ha definido para V^2 , L^2 , L , V^1 , Y , Z , p, q y z, respectivamente, y se selecciona independientemente, el uno o más sustituyentes de fórmula (V) estando independientemente conectados mediante Y' a uno o más de X^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y/o a uno o más átomos que portan estos sustituyentes R;

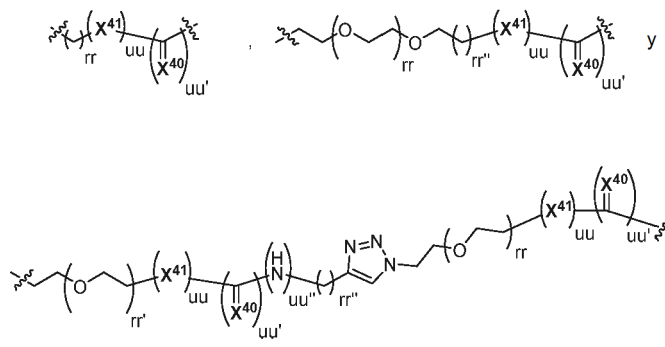
30 cada Z está independientemente conectado a Y a través de X^1 , un átomo en R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{21} , R^{22} , R^{23} o un átomo que porta cualquiera de estos sustituyentes R; y al menos V^2 o un V^1 están presentes.

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

10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, que es

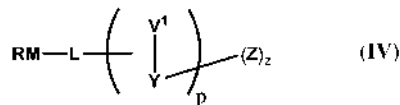


5 en las que R^5 , R^6 , R^7 , R^{14} y **DB** son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, V^1 se selecciona entre valicitrulina, valil-lisina, fenilalanil-lisina, alanilfenilalanil-lisina y D-alanilfenilalanil-lisina, f es 1 o 2, **L** se selecciona entre



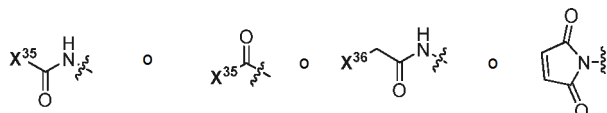
10 q varía de 1 a 20, rr , rr' y rr'' varían cada uno independientemente de 0 a 8, cada X^{40} y X^{41} se selecciona independientemente entre O, S y NR^{135} , en el que R^{135} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} , cada uu , uu' y uu'' se selecciona independientemente entre 0 y 1, y Ab es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

11. Un compuesto de fórmula **(IV)**:

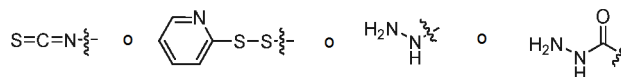


o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

RM es un resto reactivo seleccionado entre

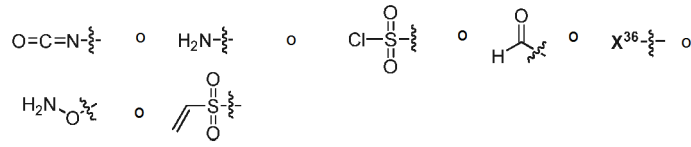


o



25

o



en los que

5 **X³⁵** se selecciona entre haluro, hidroxilo, OC(O)R^{dd} y OC(O)OR^{dd}, o C(O)-**X³⁵** es un éster activo, **X³⁶** se selecciona entre haluro, mesiloxi, trifiloxi y tosiloxi, y R^{dd} se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituidos; y **L**, **V¹**, **Y**, **Z**, p y z son como se han definido en la reivindicación 8, excepto porque **L** ahora está uniendo **RM** a uno o más **V¹** y/o **Y**, y el uno o más restos **V²**-**L²**, presentes opcionalmente en **Z** como se ha definido anteriormente en el presente documento puede ser opcionalmente e independientemente **RM'** en su lugar, que es un resto reactivo, y en donde, si hay más de 1 resto reactivo en (**IV**), algunos o todos los restos reactivos son iguales o diferentes.

15 12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un tumor en un mamífero.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de una cualquiera de las siguientes fórmulas

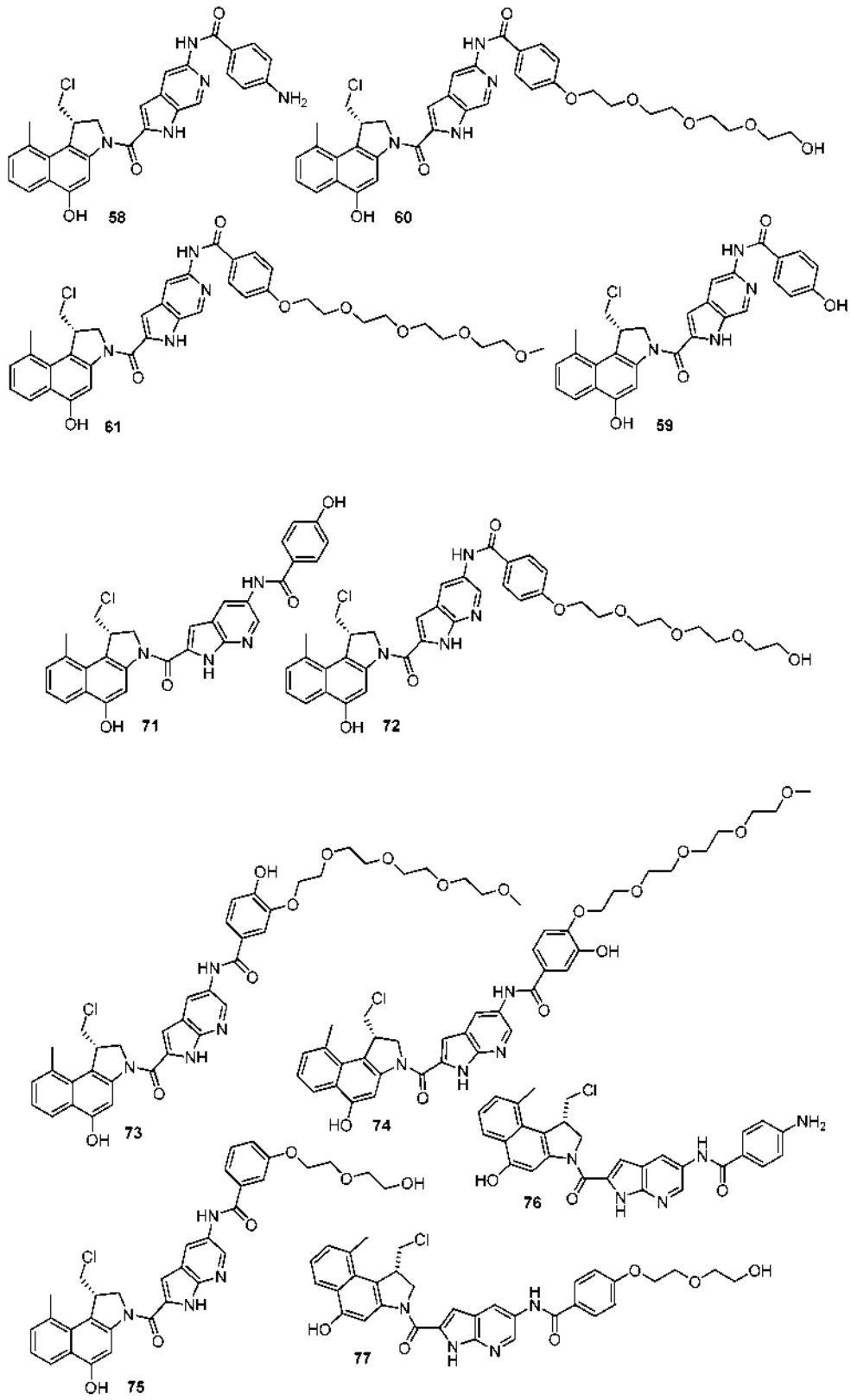


Fig 1

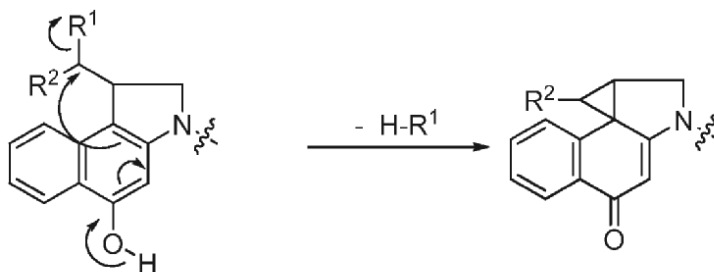
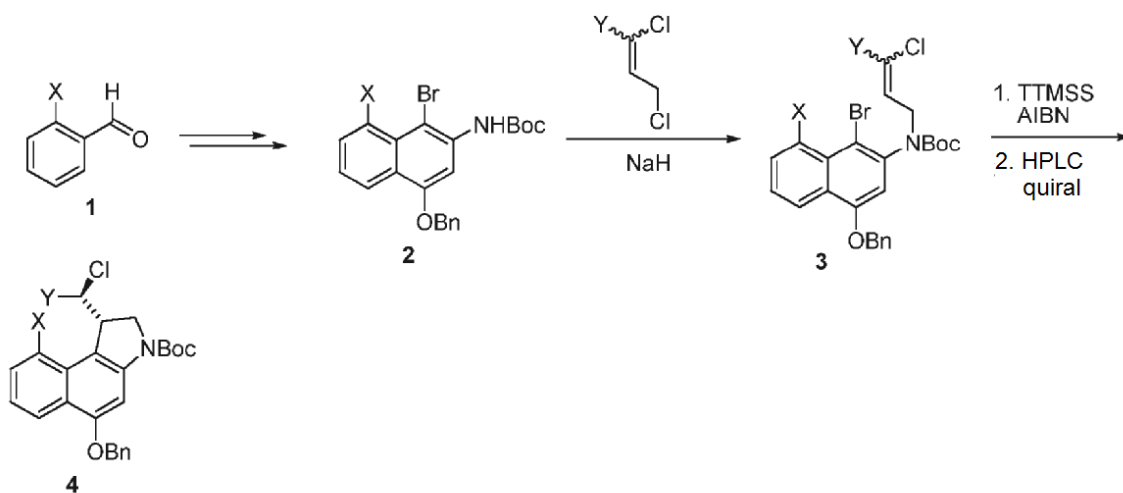
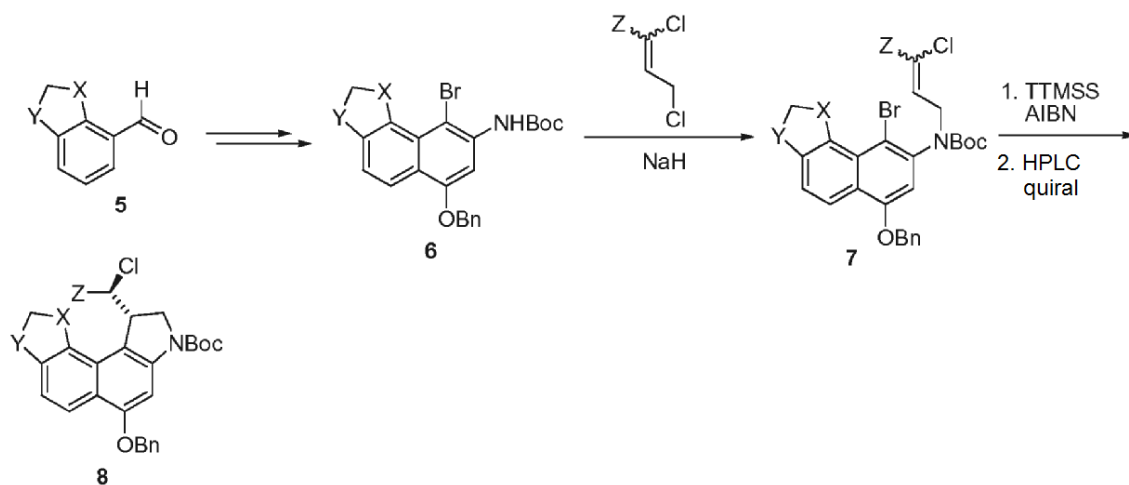


Fig 2



Comp.	X	Y	Comp.	X	Y
a	CF ₃	H	g	OPr	H
b	F	H	h	O ⁱ Pr	H
c	CN	H	i	Cl	H
d	Et	H	j	OMe	H
e	OMe	Me	k	Me	Me
f	OEt	H			

Fig 3



Comp.	X	Y	Z	Comp.	X	Y	Z
a	O	CH ₂	H	c	O	O	H
b	O	CH ₂	Me	d	O	O	Me

Fig 4

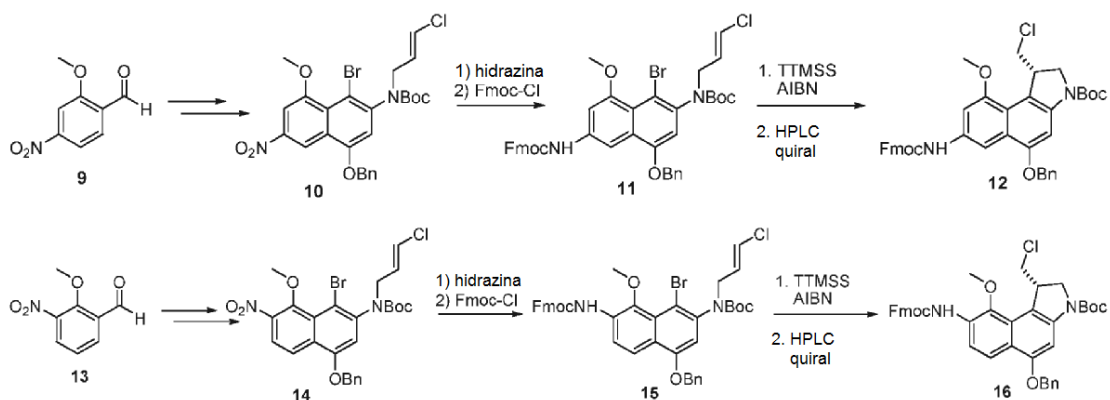


Fig 5

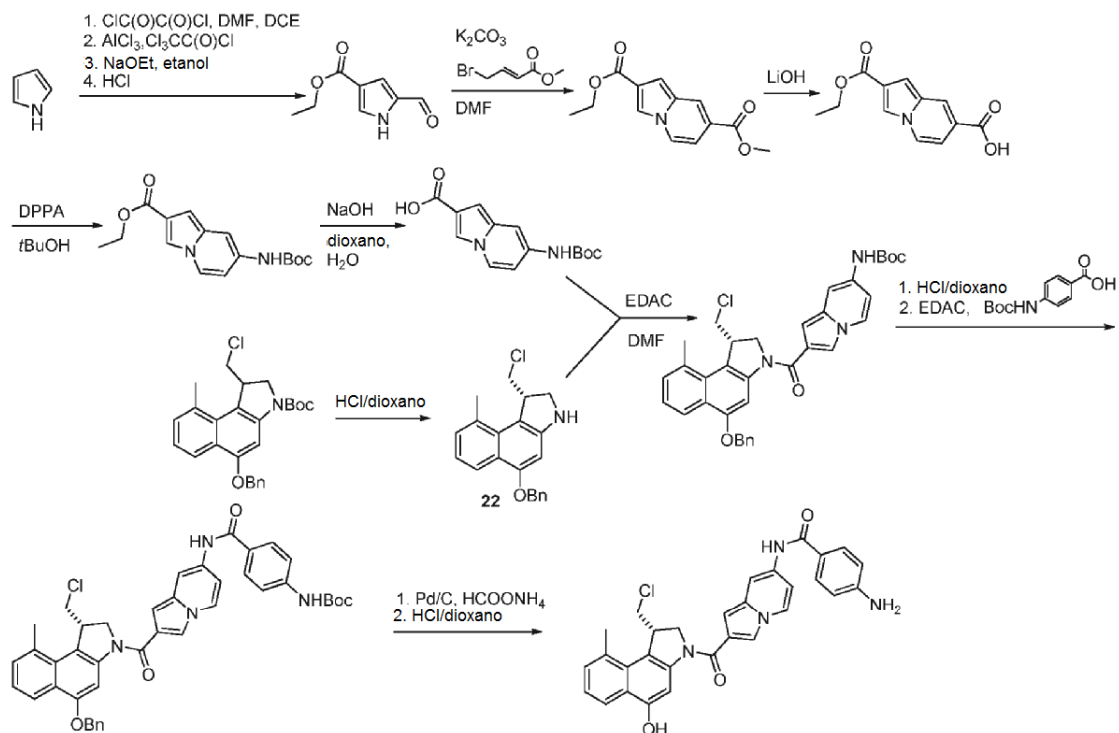


Fig 6

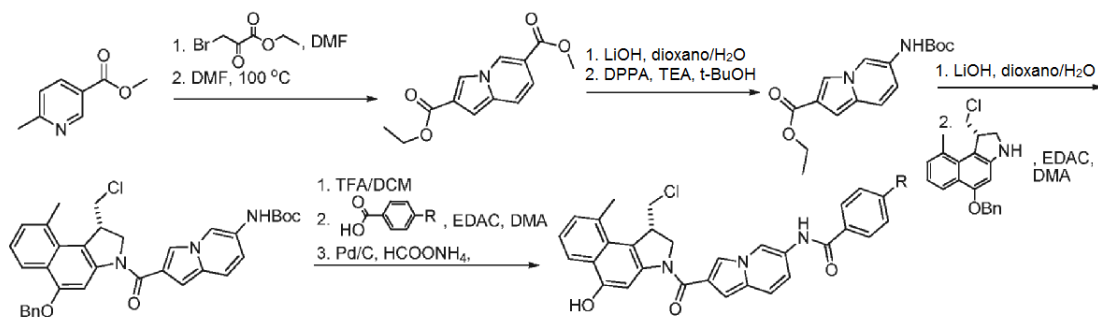


Fig 7

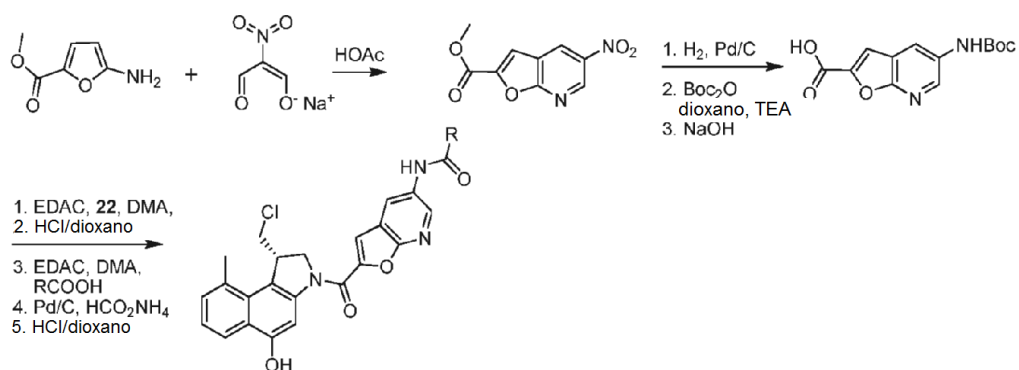


Fig 8

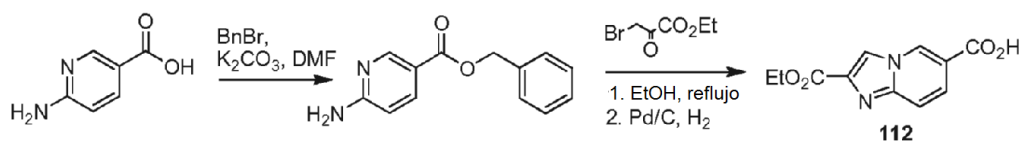


Fig 9

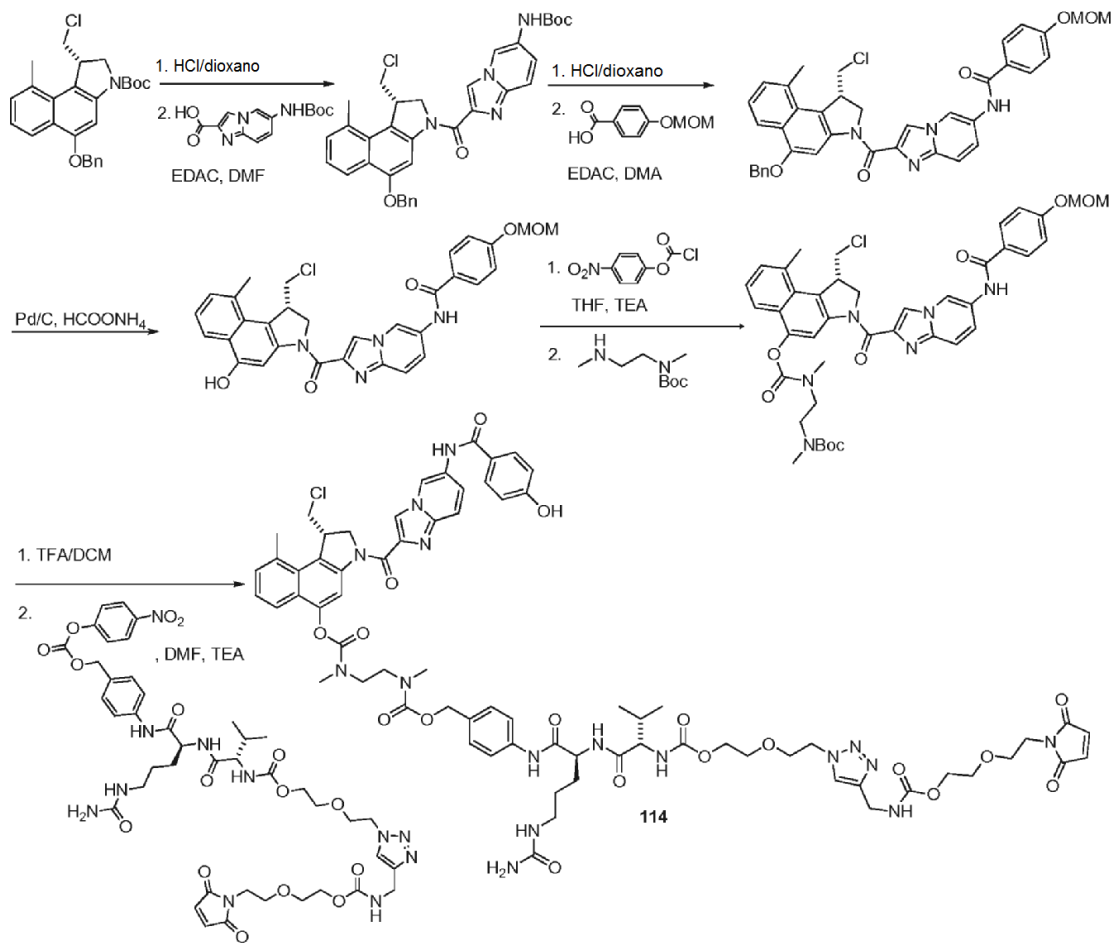


Fig 10

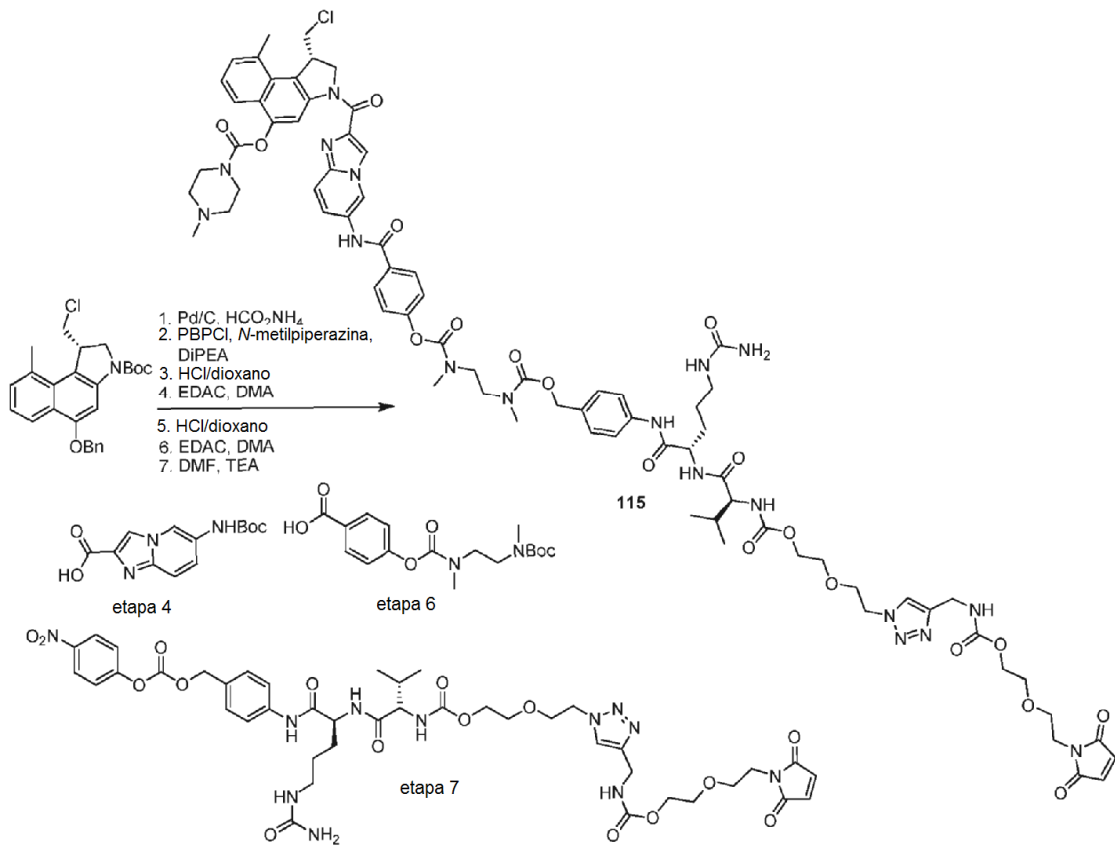


Fig 11

