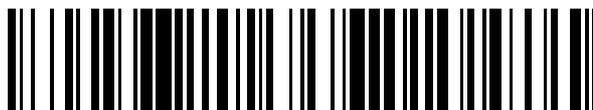


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 709**

51 Int. Cl.:

C07H 15/203 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007** E 14171872 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** EP 2799441

54 Título: **Procedimientos para la síntesis convergente de derivados de calicheamicina**

30 Prioridad:

21.02.2006 US 775370 P

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

31.05.2018

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**MORAN, JUSTIN KEITH y
GU, JIANXIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 670 709 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

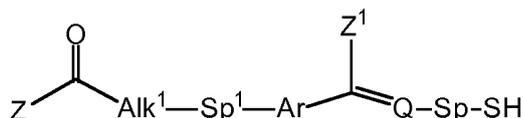
Procedimientos para la síntesis convergente de derivados de calicheamicina

Esta invención describe intermedios para su uso en procedimientos para la síntesis convergente de derivados de calicheamicina y análogos similares usando intermedios conectores bifuncionales y trifuncionales.

5 La potente familia de agentes antibacterianos y antitumorales conocidos de manera colectiva como las calicheamicinas o el complejo LL-E33288, es desvelada en la Patente Estadounidense N° 4.970.198 (1990). Los compuestos contienen un trisulfuro de metilo, que puede reaccionar con tioles apropiados para formar disulfuros, introduciendo al mismo tiempo un grupo funcional, tal como una hidrazida o un nucleófilo similar. Se dan ejemplos de esta reacción con las calicheamicinas en la Patente Estadounidense N° 5.053.394. La Patente Estadounidense
10 N° 5.770.701 se dirige a un procedimiento para preparar formas deseadas de compuestos disulfuro del complejo LL-E33288. Se condensa un conector, el ácido 4-(4-acetilfenoxi)butanoico, con calicheamicina N-acetil-gamma-dimetilhidrazida, para obtener la ácido carboxílico-hidrazona, que es luego tratada con N-hidroxisuccinimida para obtener el éster OSu (N-succinimidiloxi), que está listo para su conjugación con una biomacromolécula seleccionada.

15 Los procedimientos sintéticos previamente desvelados para construir derivados de calicheamicina están complicados por múltiples etapas sintéticas que contienen calicheamicina que tienen bajos rendimientos globales. El resto de calicheamicina es inherentemente tóxico y, cuando ya es parte de una diana sintética, necesita que se observen mayores precauciones de seguridad durante la manipulación y la purificación de los productos de cada una de las etapas sintéticas. El procedimiento reivindicado proporciona un procedimiento con un menor número de etapas que implican al resto de calicheamicina que tiene mayores rendimientos.

20 La invención proporciona un compuesto de fórmula



en la que

Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;

Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;

25 Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

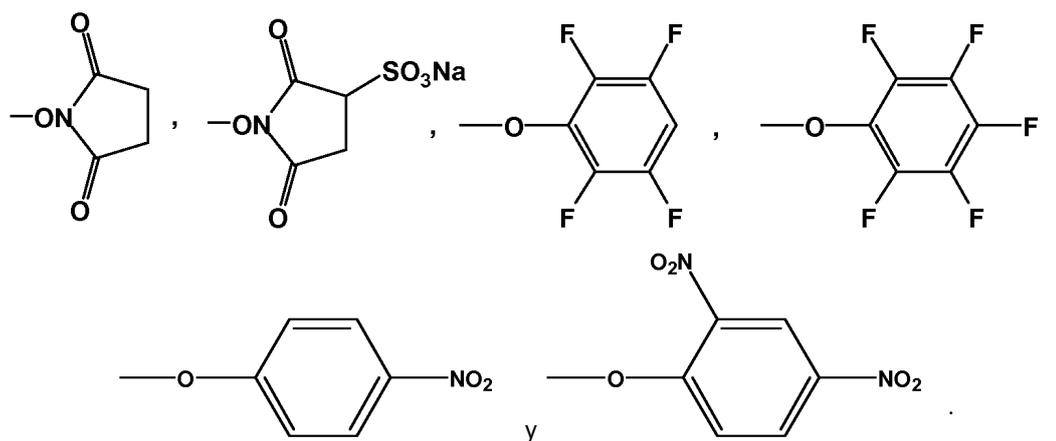
Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituido
30 con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

n es un número entero de 0 a 5;

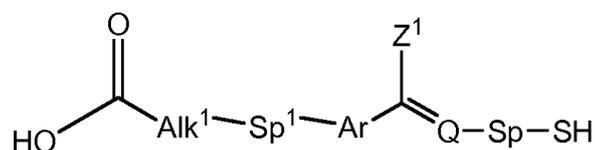
35 R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo divalente o trivalente de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en
40 los que el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazoilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y en los que, si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido por grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono;

Q es seleccionado entre el grupo que consiste en -NNHCO-, -NNHCS- y -NNHCONH-;

45 Z es seleccionado entre el grupo que consiste en



La invención proporciona además un compuesto de fórmula



5 en la que

Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;

Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;

Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

10 Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

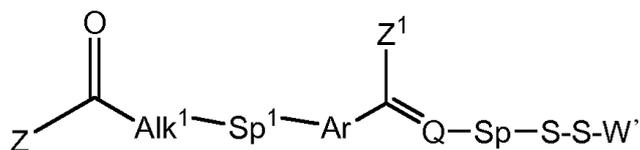
15 n es un número entero de 0 a 5;

R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

20 Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo divalente o trivalente de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en los que el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazolilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y en los que, si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido por grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquilitio de 1 a 5 átomos de carbono; y

25 Q es seleccionado entre el grupo que consiste en -NNHCO-, -NNHCS- y -NNHCONH-.

Se discute en el presente documento un procedimiento para preparar derivados de calicheamicina de Fórmula (I):

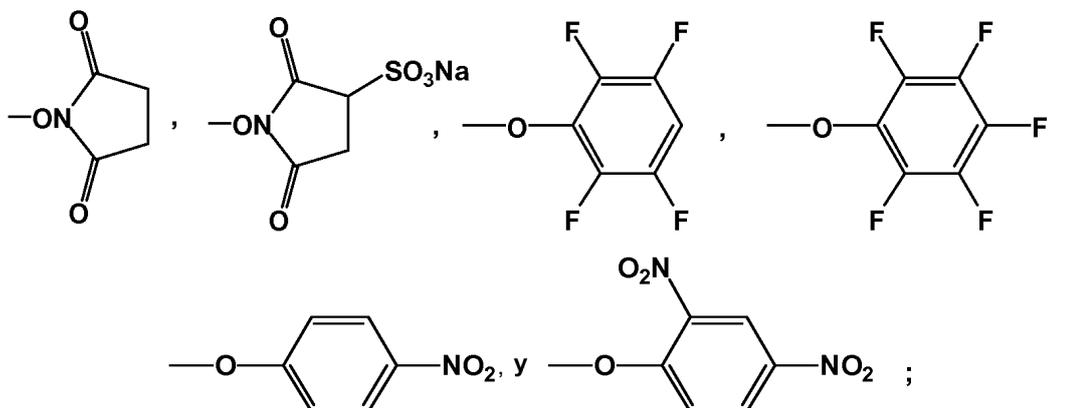


30

Fórmula (I)

en la que:

Z es seleccionado entre el grupo consistente en



Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;

5 Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;

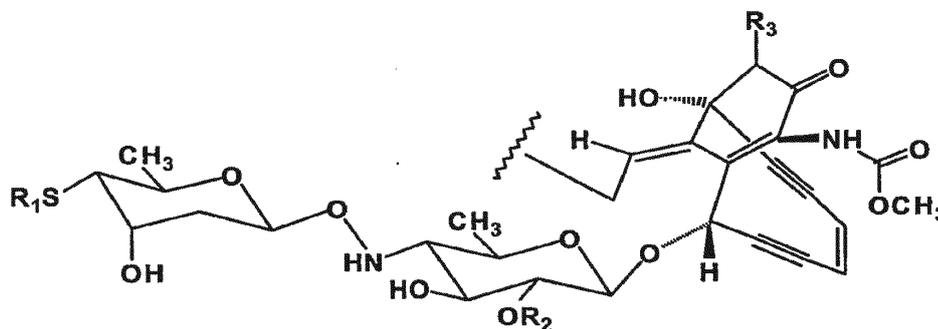
Z' es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

10 Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

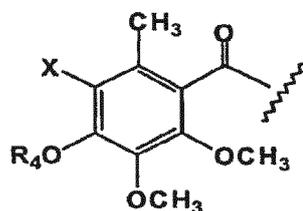
n es un número entero de 0 a 5;

15 R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

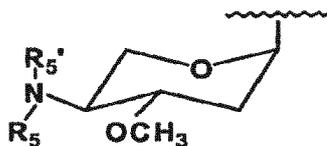
20 Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo divalente o trivalente de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en los que el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazolilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y en los que, si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido por grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquilitio de 1 a 5 átomos de carbono; W' es



25 R₁ es

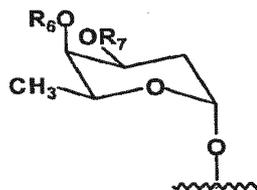


o CH₃; R₂ es



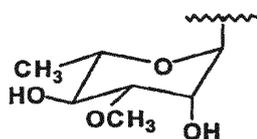
o H;

R₃ es



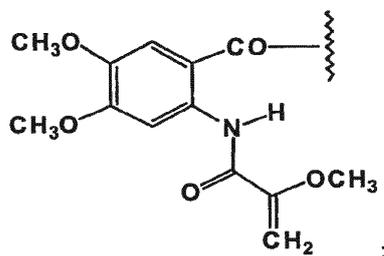
5

o H; R₄ es



o H;

R₆ o R₇ es H o



10

R₅ es -CH₃, -C₂H₅ o -CH(CH₃)₂;

X es un átomo de yodo o de bromo;

15

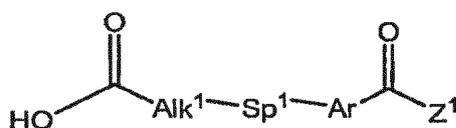
R₅' es un hidrógeno o el grupo RCO, en el que R es hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, alquileo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 11 átomos de carbono, un grupo aril (C₆-C₁₁)alquilo (C₁-C₅) o un grupo heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁-C₅) en el que el heteroarilo se define como 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-(N-metilpirrolilo), 2-, 3- o 4-piridinilo, 2-, 4- o 5-(N-metilimidazolilo), 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 3-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, estando todos los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxí, amino, carboxi, halo, nitro, alcoxi (C₁-C₃) de 1 a 3 átomos de carbono o tioalcoxi de 1 a 5 átomos de carbono; y

20

Q es seleccionado entre el grupo consistente en -NNHCO-, -NNHCS-, -NNHCONH-, -NNHCSNH- y -NO-;

que comprende las siguientes etapas:

a. reacción de un ácido carboxílico de fórmula

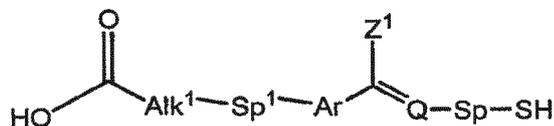


con un compuesto mercapto de fórmula

25

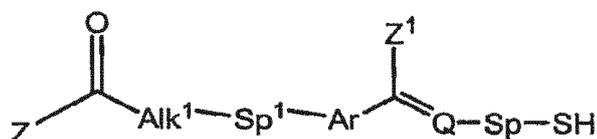


5 en un disolvente alcohólico en presencia de un ácido alquilcarboxílico, $\text{alk}^2\text{CO}_2\text{H}$, donde alk^2 es de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 70 °C durante aproximadamente de 1 a 24 horas, en las cuales Alk^1 , Sp^1 , Ar , Z^1 , Q y Sp son como se ha definido anteriormente, para producir un ácido carboxílico biconector de fórmula, en la que el compuesto mercapto y un ácido carboxílico están presentes en una relación de aproximadamente 1,2:1



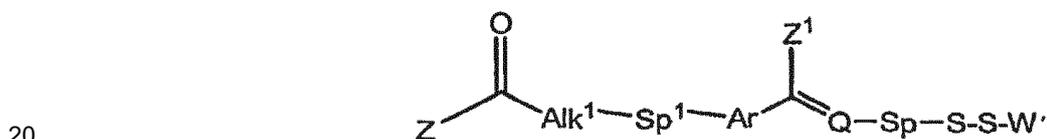
b. aislamiento del ácido carboxílico biconector de la etapa (a);

10 c. reacción del ácido carboxílico biconector aislado de la etapa (b) con al menos un exceso molar de 3 veces de N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o carbonato de N,N'-disuccinimidilo en un disolvente inerte que contiene un 0-50 % de N,N-dimetilformamida (DMF), para generar un éster activado con triconector de fórmula

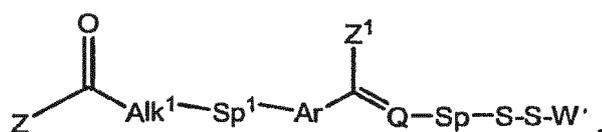


donde Z ha sido definido anteriormente en el presente documento;

15 d. reacción del éster activado con triconector formado en la etapa con un antibiótico antitumoral metiltritio $\text{CH}_3\text{-S-S-S-W}'$ en presencia de una base o una base orgánica con un antibiótico antitumoral metiltritio $\text{CH}_3\text{-S-S-S-W}'$ en un disolvente orgánico inerte, para generar un éster activado de fórmula a continuación, en el que el éster triconector activado en la etapa c y el $\text{CH}_3\text{-S-S-S-W}'$ están en una relación de 3,3:1 y la temperatura de la reacción es ≤ 5 °C.

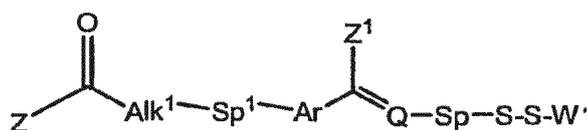


e. aislamiento del éster activado de la etapa (d) y purificación, para obtener antibióticos antitumorales de Fórmula (I)



Fórmula (I)

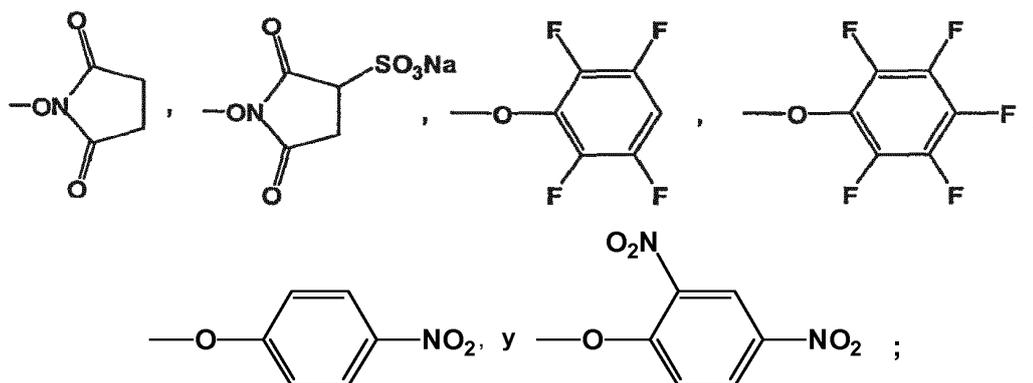
25 Un procedimiento adicional discutido incluye un procedimiento de preparación de antibióticos antitumorales de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

30 Z es seleccionado entre el grupo consistente en



Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;

Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;

5 Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

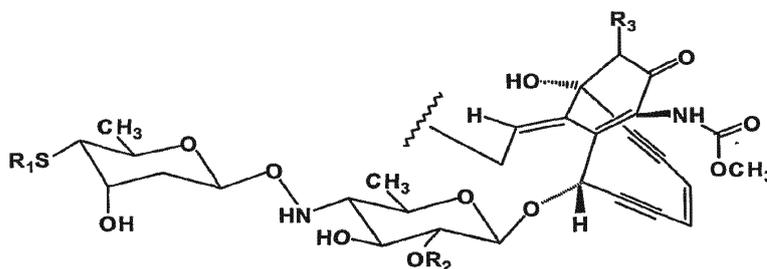
Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

n es un número entero de 0 a 5;

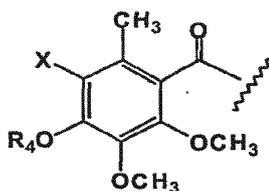
15 R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

20 Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo divalente o trivalente, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en los que el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazolilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y donde, si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido por grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono;

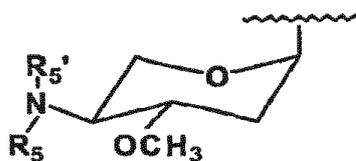
25 W' es



R₁ es

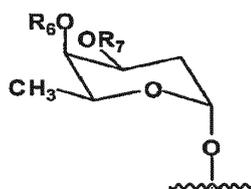


o CH₃; R₂ es

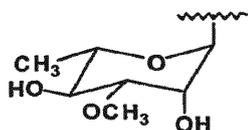


o H;

R₃ es

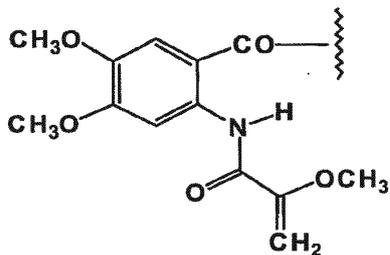


5 o H; R₄ es



o H;

R₆ o R₇ es H o



10 R₅ es -CH₃, -C₂H₅ o -CH(CH₃)₂;

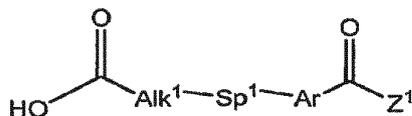
X es un átomo de yodo o de bromo;

R₅' es un hidrógeno o el grupo RCO, en el que R es hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, alquileo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 11 átomos de carbono, un grupo aril (C₆-C₁₁)-alquilo (C₁-C₅) o un grupo heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁-C₅), en el que el heteroarilo se define como 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-(N-metilpirrolilo), 2-, 3- o 4-piridinilo, 2-, 4- o 5-(N-metilimidazolilo), 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 3-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, estando todos los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilo, amino, carboxilo, halo, nitro, alcoxi (C₁-C₃) de 1 a 3 átomos de carbono o tioalcoxi de 1 a 5 átomos de carbono; y

Q es seleccionado entre el grupo consistente en -NNHCO-, -NNHCS-, -NNHCONH-, -NNHCSNH- y -NO-;

20 que comprende las siguientes etapas:

a. reacción de un ácido carboxílico de fórmula

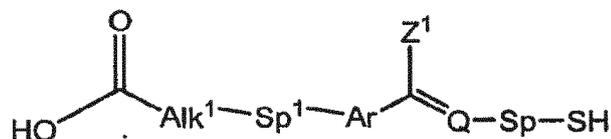


con un compuesto mercapto de fórmula

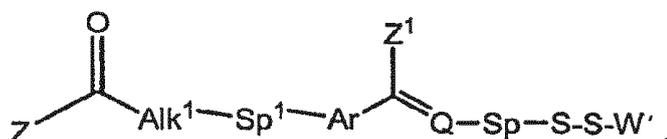


25 en un disolvente alcohólico en presencia de un ácido alquilcarboxílico, alk²CO₂H, donde alk² es de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 70 °C durante aproximadamente de 1 a 24 horas,

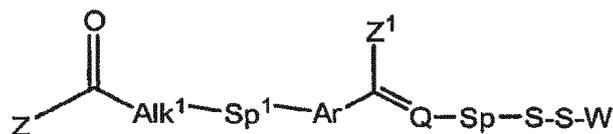
donde Alk¹, Sp¹, Ar, Z¹, Q y Sp son como se ha definido anteriormente, para producir un ácido carboxílico biconector de la fórmula, donde el compuesto mercapto y el ácido carboxílico están presentes en una proporción de aproximadamente 1,2:1



- 5 b. aislamiento del ácido carboxílico biconector de la etapa (a);
 c. reacción del ácido carboxílico biconector aislado de la etapa (b) con CH₃-S-S-S-W' en presencia de una base o una base orgánica con un antibiótico antitumoral metiltritio CH₃-S-S-S-W' en un disolvente orgánico inerte;
 10 d. reacción del compuesto de la etapa (c) con un exceso molar al menos 3 veces mayor de N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o carbonato de N,N'-disuccinimidilo, en un disolvente inerte que contiene un 0-50 % de N,N-dimetilformamida (DMF), y purificación, para obtener compuestos de Fórmula (I)



Un procedimiento adicional incluye la preparación de compuestos de Fórmula (I):

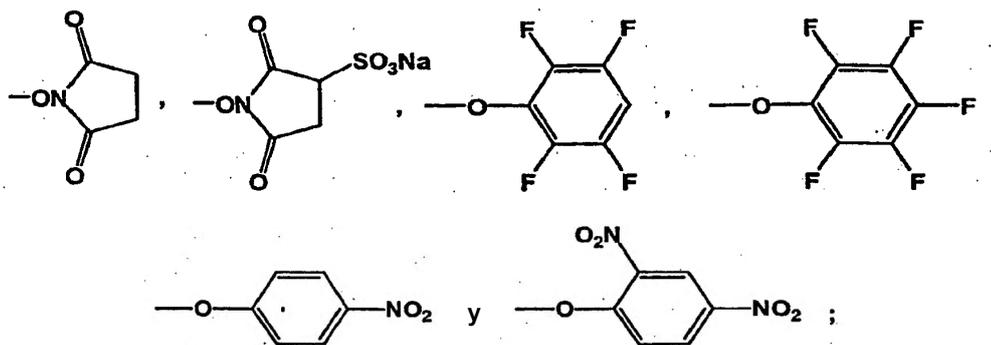


15

Fórmula (I)

en la que:

Z es seleccionado entre el grupo consistente en



20

Alk¹ es una cadena de alqueno ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;

Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;

Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

25

Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

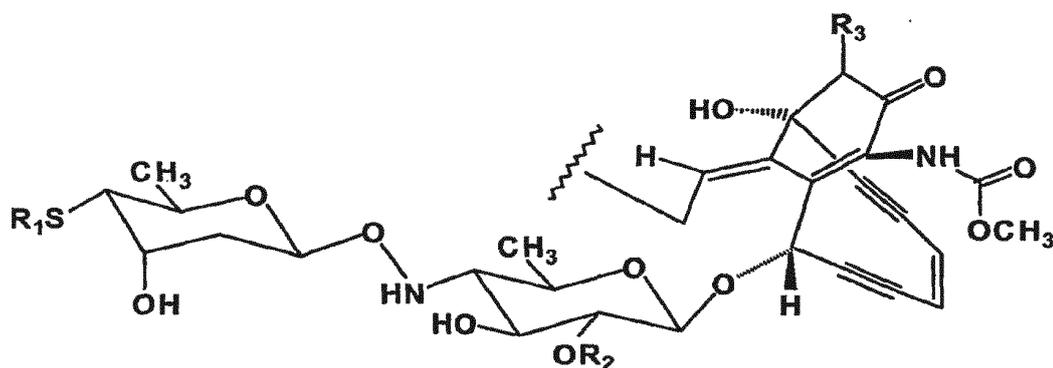
30

n es un número entero de 0 a 5;

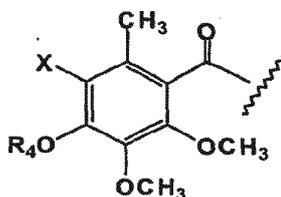
R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo divalente o trivalente, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en los que el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazolilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y donde, si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido por grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono;

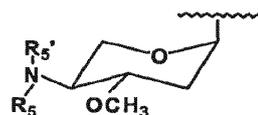
W' es



R₁ es

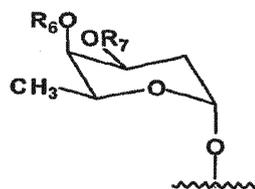


o CH₃; R₂ es

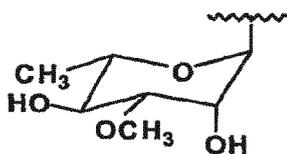


o H;

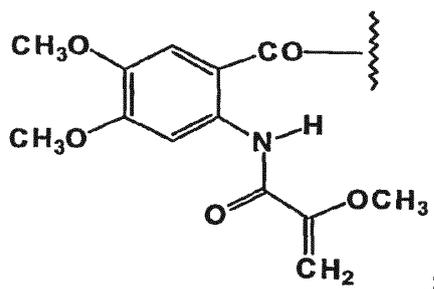
R₃ es



o H; R₄ es



o H; R₆ o R₇ es H o



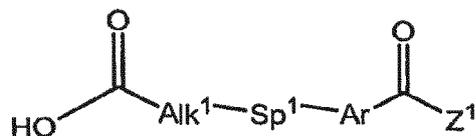
R₅ es -CH₃, -C₂H₅ o -CH(CH₃)₂;

X es un átomo de yodo o de bromo;

5 R₅' es un hidrógeno o el grupo RCO, en el que R es hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, alquileo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 11 átomos de carbono, un grupo aril (C₆-C₁₁)-alquilo (C₁-C₅) o un grupo heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁-C₅), en el que el heteroarilo se define como 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-(N-metilpirrolilo), 2-, 3- o 4-piridinilo, 2-, 4- o 5-(N-metilimidazolilo), 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 3-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, estando todos los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilo, amino, carboxi, halo, nitro, alcoxilo (C₁-C₃) de 1 a 3 átomos de carbono o tioalcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; y Q es seleccionado entre el grupo consistente en -NNHCO-, -NNHCS-, -NNHCONH-, -NNHCSNH- y -NO-;

que comprende las siguientes etapas:

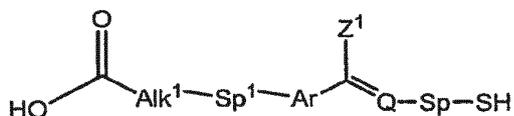
a. reacción de un ácido carboxílico de fórmula



15 con un compuesto mercapto de fórmula

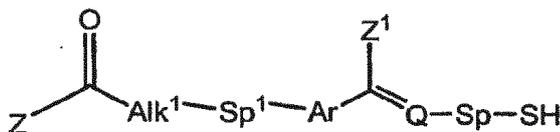


20 en un disolvente alcohólico en presencia de un ácido alquilcarboxílico, alk²CO₂H, donde alk² es de 1 a 4 átomos de carbono, a aproximadamente de 20 °C a 70 °C durante aproximadamente de 1 a 24 horas, donde Alk¹, Sp¹, Ar, Z¹, Q y Sp son como se ha definido anteriormente, para producir un ácido carboxílico biconector de la fórmula, donde el compuesto mercapto y el ácido carboxílico están presentes en una proporción de aproximadamente 1,2:1



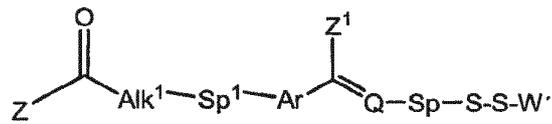
b. aislamiento del ácido carboxílico biconector de la etapa (a);

25 c. reacción del ácido carboxílico biconector aislado de la etapa (b) con un exceso molar al menos tres veces mayor de N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o carbonato de N,N'-disuccinimidilo, en un disolvente inerte que contiene un 0-50 % de N,N-dimetilformamida (DMF), para generar un éster activado con triconector de fórmula

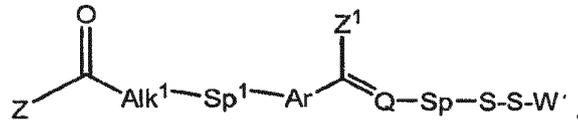


30 donde Z ha sido definido anteriormente en el presente documento;

d. reacción del éster activado con triconector de la etapa c en presencia de una base o una base orgánica con CH₃-S-S-S-W' en un disolvente orgánico inerte, para generar un éster activado de fórmula



e. aislamiento del éster activado de la etapa (d) y purificación, para obtener compuestos de Fórmula (I)

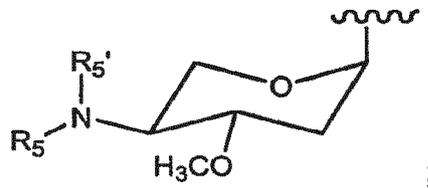


Fórmula (I)

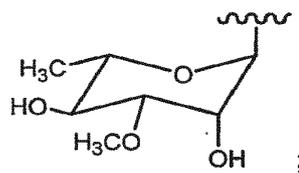
- 5 Los procedimientos incluyen una etapa de purificación que comprende el uso de una cromatografía líquida de alto rendimiento de fase invertida que tiene una fase móvil de aproximadamente pH 7,0 a 9,0, seguida de una cromatografía de fase normal.

Los procedimientos incluyen:

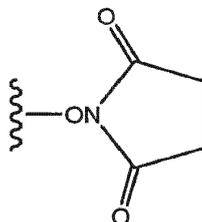
- 10 alk^1 es de 3 átomos de carbono;
 Sp^1 es -O-;
 Z^1 es metilo;
 Ar es 1,4-fenileno no sustituido;
 Sp es de 4 átomos de carbono;
 R_3 es H;
 15 Q es NNHC(O)-;
 R_2 es



R_4 es



- 20 R_5 es C_2H_5 ;
 R_5' es $-C(O)-R$;
 R es metilo; y
 Z es



Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Alk¹ sea un alquileo de 2 a 5 átomos de carbono y Sp¹ sea un átomo de oxígeno.

Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Alk¹ sea un alquileo de 3 átomos de carbono.

Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Z¹ sea alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

- 5 Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Ar sea 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno, o 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno.

Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Ar sea 1,4-fenileno.

Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Q sea -NNHCO-.

- 10 Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Sp sea un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono.

Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Sp sea un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

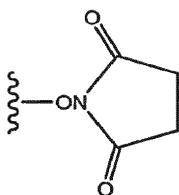
Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que el disolvente alcohólico sea metanol.

Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que el disolvente inerte sea acetonitrilo.

- 15 Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que el ácido alquilcarboxílico sea ácido acético.

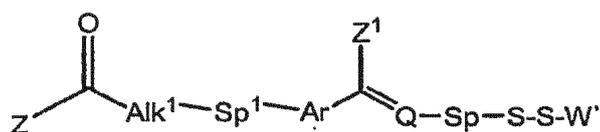
Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que el disolvente orgánico inerte sea acetonitrilo.

Los procedimientos incluyen, aunque sin limitación, el que Z sea



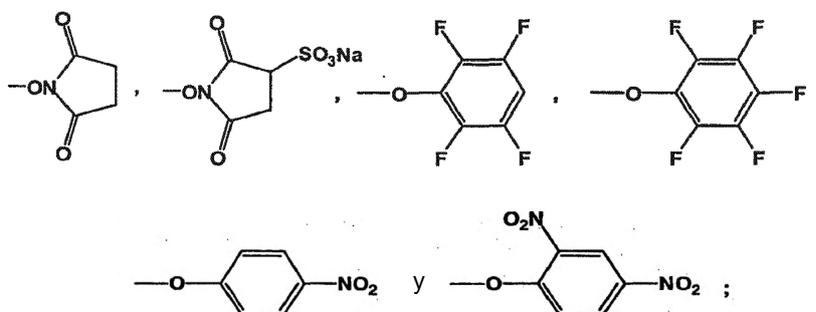
Se discute en el presente documento un procedimiento para preparar ésteres activados con triconector de fórmula:

20



en la que:

Z es seleccionado entre el grupo consistente en



- 25 Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;
 Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;
 Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente

seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

5

n es un número entero de 0 a 5;

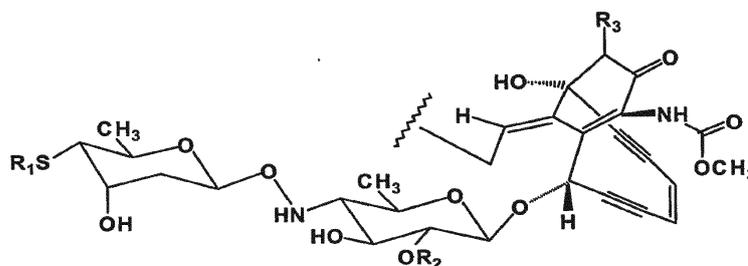
R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

10

Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo divalente o trivalente, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en los que el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazolilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y donde, si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido por grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono;

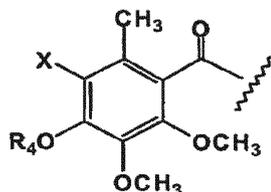
15

W' es

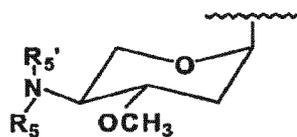


20

R₁ es



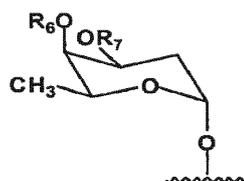
o CH₃; R₂ es



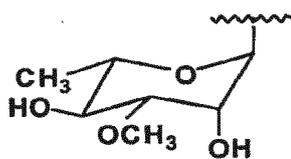
25

o H;

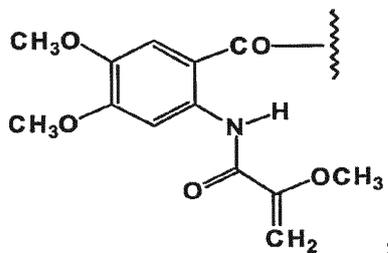
R₃ es



o H; R₄ es



o H; R₆ o R₇ es H o



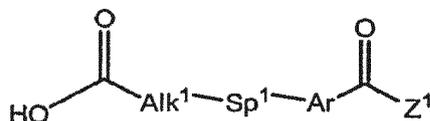
R₅ es -CH₃, -C₂H₅ o -CH(CH₃)₂;

5 X es un átomo de yodo o de bromo;

R₅' es un hidrógeno o el grupo RCO, en el que R es hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, alquileo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 11 átomos de carbono, un grupo aril (C₆-C₁₁)-alquilo (C₁-C₅) o un grupo heteroarilo o heteroaril-alquilo (C₁-C₅) en el que el heteroarilo se define como 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-(N-metilpirrolilo), 2-, 3- o 4-piridinilo, 2-, 4- o 5-(N-metilimidazolilo), 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 3-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, estando todos los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilo, amino, carboxi, halo, nitro, alcoxi (C₁-C₃) de 1 a 3 átomos de carbono o tioalcoxi de 1 a 5 átomos de carbono; y Q es seleccionado entre el grupo consistente en -NNHCO-, -NNHCS-, -NHNCONH-, -NNCSNH- y -NO-;

que comprende las siguientes etapas:

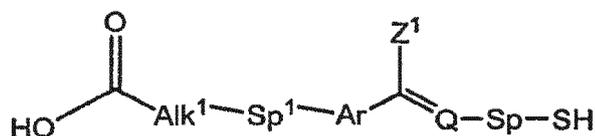
15 a. reacción de un ácido carboxílico de fórmula



con un compuesto mercapto de fórmula

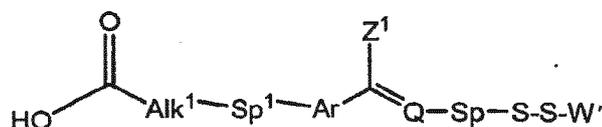


20 en un disolvente alcohólico en presencia de un ácido alquilcarboxílico, alk²CO₂H, en el que alk² es de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 70 °C durante aproximadamente de 1 a 24 horas, donde Alk¹, Sp¹, Ar, Z¹, Q y Sp son como se ha definido anteriormente, para producir un ácido carboxílico biconector de fórmula



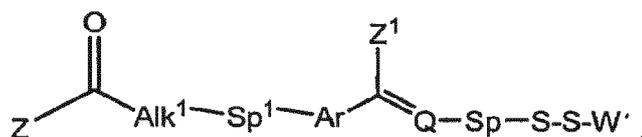
b. aislamiento del ácido carboxílico biconector de la etapa (a);

25 c. reacción del ácido carboxílico biconector de la etapa (b) en presencia de una base o una base orgánica con CH₃-S-S-W' en un disolvente orgánico inerte, para generar un compuesto metiltritio biconector de fórmula

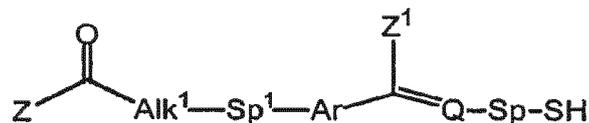


30 d. reacción del compuesto metiltritio biconector aislado de la etapa (c) con N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o carbonato de N,N'

disuccinimidilo en un disolvente inerte que contiene un 0-50 % de N,N-dimetilformamida (DMF), para generar un éster activado con triconector de fórmula



5 Se presenta en el presente documento un procedimiento para la preparación de intermedios conectores trifuncionales de fórmula



en la que:

Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;

Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;

10 Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

15 Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

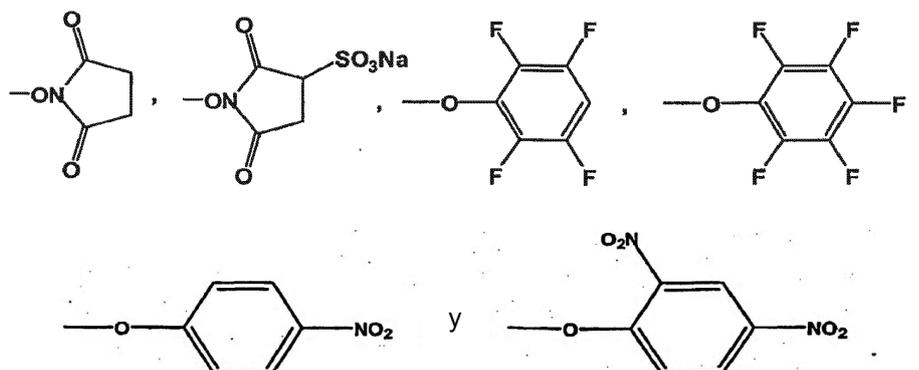
n es un número entero de 0 a 5;

20 R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

25 Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo divalente o trivalente, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en donde el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazolilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y donde, si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido por grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono;

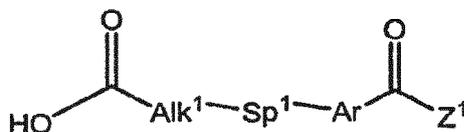
30 Q es seleccionado entre el grupo consistente en -NNHCO-, -NNHCS- y -NNHCONH-;

Z es seleccionado entre el grupo consistente en



que comprende las siguientes etapas:

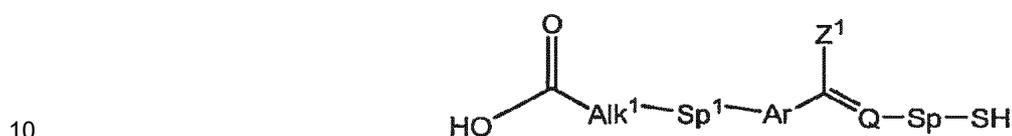
a. reacción de un ácido carboxílico de fórmula



con un compuesto mercapto de fórmula

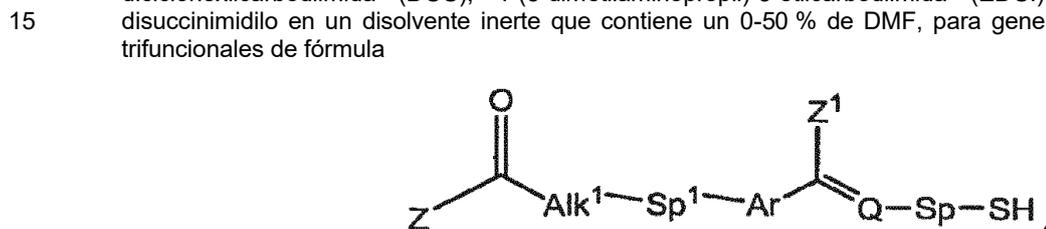


en un disolvente alcohólico en presencia de un ácido alquilcarboxílico, $\text{alk}^2\text{CO}_2\text{H}$, en el que alk^2 es de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 70 °C durante aproximadamente de 1 a 24 horas, donde Alk^1 , Sp^1 , Ar , Z^1 , Q y Sp son como se ha definido anteriormente, para producir un ácido carboxílico biconector de fórmula



b. aislamiento del ácido carboxílico biconector de la etapa (a);

c. reacción del ácido carboxílico biconector aislado de la etapa (b) con N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) o carbonato de N,N'-disuccinimidilo en un disolvente inerte que contiene un 0-50 % de DMF, para generar intermedios conectores trifuncionales de fórmula



20 Los términos utilizados en esta memoria descriptiva tienen generalmente sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la invención y en el contexto específico en el que se utiliza cada término. Ciertos términos son discutidos a continuación, o en algún otro lugar de la memoria, para aportar al profesional una guía adicional en la descripción de los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención y sobre cómo prepararlos y utilizarlos. Más aún, se apreciará que se puede decir lo mismo de más de una manera. Por consiguiente, se pueden usar un lenguaje y sinónimos alternativos para cualquiera o para más de los términos discutidos en el presente documento, y no hay que poner ninguna significación especial en si un término es o no elaborado o discutido en el presente documento. El uso de ejemplos en cualquier lugar de esta memoria descriptiva, incluyendo ejemplos de cualquier término discutido en el presente documento, es meramente ilustrativo y en modo alguno limita el alcance y el significado de la invención o de cualquier término ejemplificado. De igual modo, la invención no se limita a los ejemplos presentados.

30 Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" significarán, en general, dentro de un 20 por ciento, preferentemente dentro de un 10 por ciento y más preferentemente dentro de un 5 por ciento de un valor o rango dado.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. El término "tioalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido que tiene un radical azufre unido al mismo.

35 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En una realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto. El término "alquilo" puede ser usado solo o como parte de un nombre químico. El término "arilo" se define como un resto carbocíclico aromático y puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos arilo tienen de 6 a 14 átomos de carbono e incluyen fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos están "fusionados"), donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es aromático; por ejemplo, los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos y/o arilos.

Se define carboxi como un radical $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo de 4 a 10 miembros, que incluye de uno a cuatro heteroátomos. Un heteroarilo consiste en un sistema de anillos heterocíclicos de uno a tres anillos fusionados, en donde al menos un anillo puede tener un carácter aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo consistente en S, N y O. El resto de anillos del sistema de anillos pueden estar totalmente insaturados, parcialmente saturados o totalmente saturados. Cada anillo tiene de tres a diez miembros. El término "heteroátomo", tal como se utiliza en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento distinto del carbono o del hidrógeno, e incluye, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y selenio.

10 El término "nitro" significa $-\text{NO}_2$.

Se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descrito en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende quedar limitada en modo alguno por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

20 El término alquilo significa un alquilo lineal o ramificado de 1 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones de la invención, el término alquilo es metilo.

El término disolvente alcohólico significa metanol, etanol y similares con un punto de ebullición de menos de aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$.

25 Alquileno se refiere a un alquilo, como se ha definido anteriormente, que es un dirradical en lugar de un radical. Un alquileno puede ser ramificado o no ramificado y puede tener 2-18 carbonos.

La temperatura ambiente es de aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$.

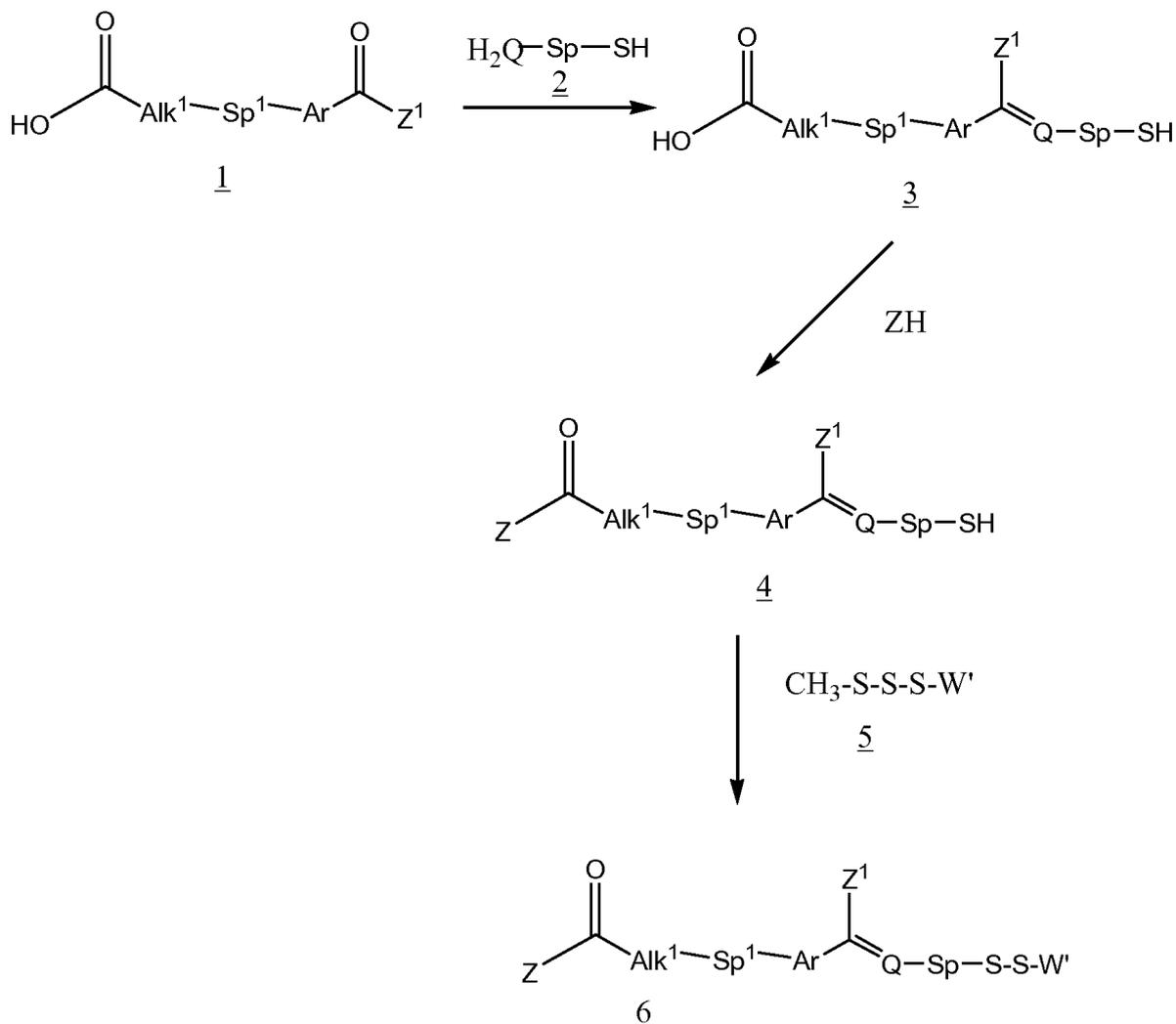
30 Solvente inerte o disolvente orgánico inerte describe un disolvente que no reaccionará o formará un enlace covalente en las etapas para la preparación de compuestos de Fórmula (I), ésteres activados con triconector o intermedios conectores trifuncionales como se describe en el presente documento. Un ejemplo de disolvente inerte o de disolvente orgánico inerte pueden ser mezclas tales como, aunque sin limitación, acetonitrilo/acetato de etilo (1:1), diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o acetonitrilo. Un disolvente inerte puede contener un 0-50 % de N,N-dimetilformamida. Un disolvente orgánico inerte es, por ejemplo, el acetonitrilo, el acetato de etilo o el diclorometano.

35 Una base orgánica es, por ejemplo, una base alquilamina, que incluye trietilamina, N,N-dietilmetilamina, N,N-dietilanilina, N,N-dietiletilendiamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina o tripropilamina, e incluye además dimetilaminopiridina (DMAP) con diisopropiletilamina (DIEA), N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina o piridina. Una base es un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino o un bicarbonato de metal alcalino.

Descripción detallada de la invención

40 En los siguientes Esquemas de reacción I y II, se describen el procedimiento para la preparación de derivados de calicheamicina de Fórmula I e intermedios conectores tri- y bifuncionales útiles en la preparación de dichos derivados.

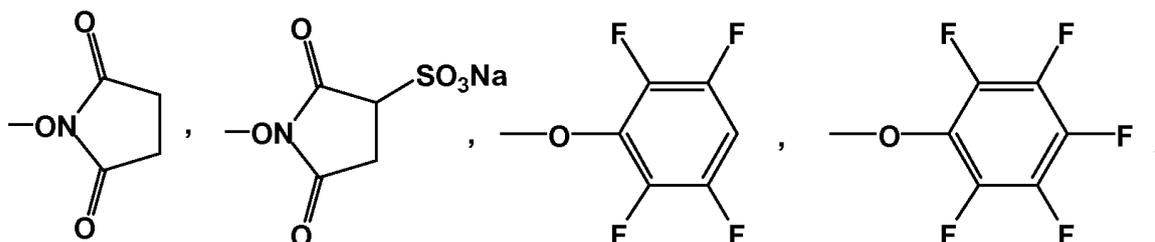
ESQUEMA I

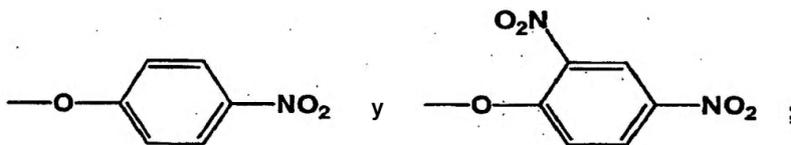


Según el Esquema I, se condensa un ácido carboxílico 1 en el que Alk¹, Sp¹, Ar y Z¹ han sido definidos anteriormente, que se encuentra en la Patente Estadounidense N° 5.773.001,

- 5 con un compuesto mercapto 2, en el que Sp y Q han sido definidos anteriormente, en un disolvente alcohólico con un punto de ebullición inferior a aproximadamente 100 °C en presencia de un ácido alquilcarboxílico en ácido acético aproximadamente al 5 % a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, para obtener el ácido carboxílico biconector 3, en el que Alk¹, Sp¹, Ar, Q, Sp y Z¹ son como se ha definido anteriormente.

- 10 El ácido carboxílico biconector 3 reacciona con N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) u otra carbodiimida o carbonato de N,N'-disuccinimidilo en un disolvente inerte, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o acetonitrilo que contiene un 0-50 % de DMF o DMF, para generar el éster activado con triconector 4, en el que Z es seleccionado entre el grupo consistente en



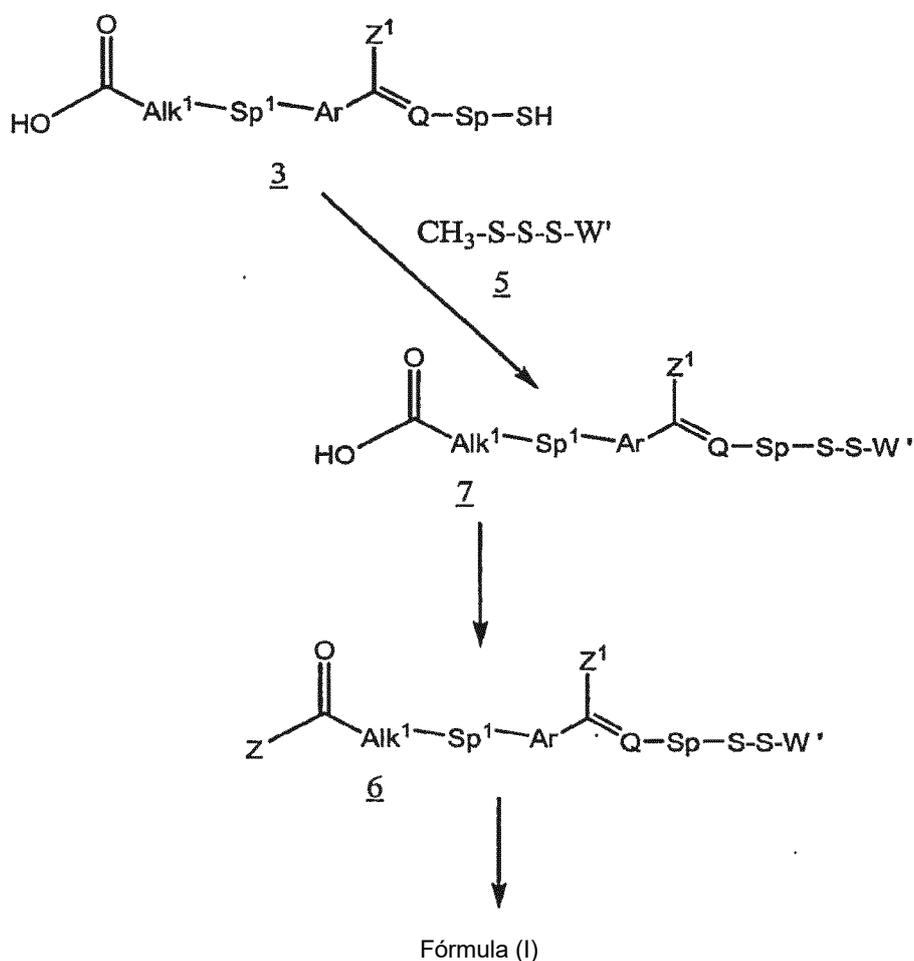


Por ejemplo, la reacción del ácido carboxílico biconector 3 con un agente de acoplamiento, tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y N-hidroxisuccinimida u otro grupo activador de carboxilo comparable en un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano, dioxano o acetonitrilo, da lugar a la formación de un éster activado con triconector 4, tal como el éster de N-hidroxisuccinimida descrito en el presente documento. Se prefiere la N-hidroxisuccinimida y la DCC a temperatura ambiente en dioxano. Una mezcla de disolventes preferida es el acetonitrilo que contiene un 0-50 % de DMF. La reacción del ácido carboxílico biconector 3 con N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) u otra carbodiimida en un disolvente inerte, tal como dioxano o acetonitrilo que contiene un 0-50 % de N,N-dimetilformamida (DMF), da lugar a la formación de un éster activado con triconector 4. El éster activado con triconector 4 puede ser aislado por eliminación de los disolventes volátiles y luego purificado por cromatografía en fase invertida o normal sobre un soporte inerte, que incluye sílice-60.

El éster activado con triconector 4 reacciona primeramente con un carbonato de metal alcalino, que incluye, aunque sin limitación, carbonato de sodio, y se forma la sal de sodio del éster activado con triconector 4 en acetonitrilo por calentamiento a reflujo suave. La posterior reacción de la sal de sodio del éster activado con triconector 4 con antibiótico antitumoral metiltritio 5 a aproximadamente -15 °C en un disolvente orgánico inerte, preferentemente acetonitrilo, da el éster activado 6, en el que Z, Alk¹, Sp¹, Ar, Z¹, Q, Sp y W' han sido definidos anteriormente. En particular, N-acetil-LL-E33288,γ₁¹ es el antibiótico antitumoral metiltritio 5 preferido. Se prefiere la reacción en acetonitrilo a aproximadamente 0 °C. Eventualmente, una base orgánica puede reemplazar al carbonato de metal alcalino, la cual incluye preferentemente trietilamina, en acetonitrilo a aproximadamente 0 °C.

Como se describe además en el Esquema II, la reacción del carboxílico biconector 3 preparado por condensación del ácido carboxílico 1, en el que Alk¹, Sp¹, Ar y Z¹ han sido definidos anteriormente, con el compuesto mercapto 2 según el Esquema I con el antibiótico antitumoral metiltritio 5 en presencia de trietilamina en N,N-dimetilformamida (DMF) a aproximadamente -5 °C da el intermedio 7, que es posteriormente convertido en el éster activado con triconector 6 por reacción con N-hidroxisuccinimida, 2,3,5,6-tetrafluorofenol, pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) u otra carbodiimida o carbonato de N,N'-disuccinimidilo en una mezcla disolvente inerte de DMF y acetonitrilo, el cual es luego purificado, preferentemente por cromatografía, para obtener antibióticos antitumorales de Fórmula (I).

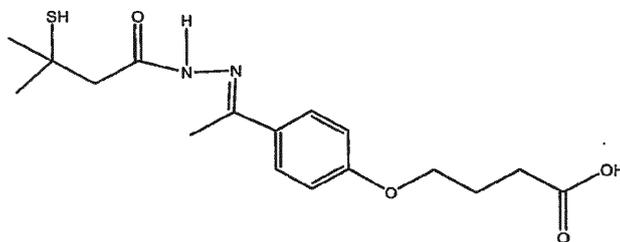
ESQUEMA II



5 Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar ciertas realizaciones de la presente invención, pero no deben ser considerados como limitantes del alcance de esta invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones de los siguientes procedimientos preparatorios para preparar estos compuestos.

Ejemplo 1

3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]feniliden]hidrazida del ácido butanoico

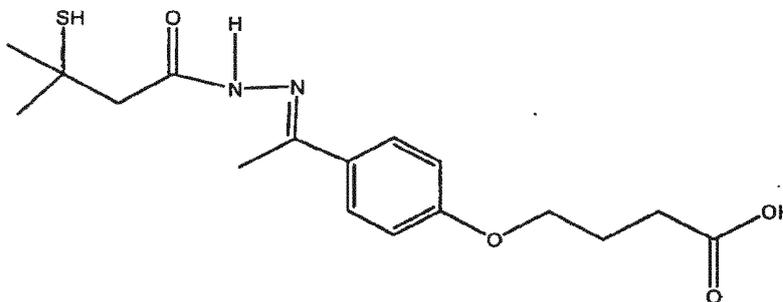


10 A una mezcla agitada de 0,5 g [3,4 mmol] de hidrazida del ácido 3-metil-3-mercaptobutanoico en 5,0 ml de metanol, se le añaden rápidamente 0,91 g [4,1 mmol] de ácido 4-(4-acetilfenoxi)butanoico, seguido de 10 ml adicionales de metanol y 1,5 ml de ácido acético, y se continúa agitando durante 24 horas. Se filtra la mezcla de reacción y se lava el sólido con 100 ml de metanol, para obtener 0,78 g del compuesto del título como un sólido.

15

Ejemplo 2

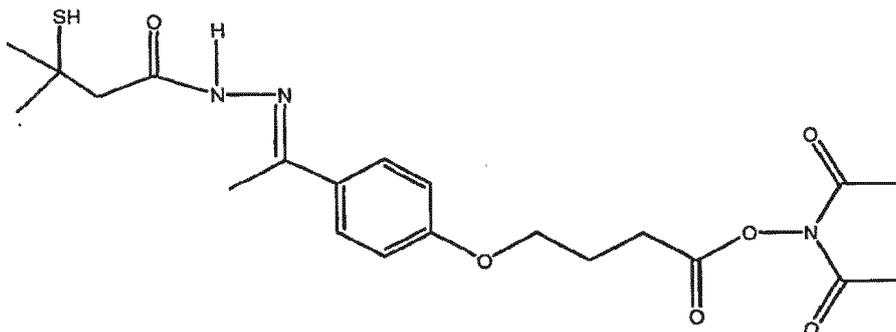
3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico



5 Se calienta una mezcla de hidrazida del ácido 3-metil-3-mercaptobutanoico (4,0 g, 27 mmol), ácido 4-(4-acetilfenoxi)butanoico (5,0 g, 22,5 mmol) y ácido acético (7,5 ml) en alcohol metílico (75 ml) a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 7 h. Se deja enfriar a la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se recoge el sólido blanco (7,12 g, 90 %) en un embudo Buchner y se lava con MeOH (2x10 ml). ¹H RMN (DMSO-d₆): □ (ppm) 12,14 (s, 1H), 10,37 y 10,21 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,09 y 3,04 (s, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,41-2,37 (t, 2H), 2,22 y 2,20 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,8 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). EM: 375 (M⁺ + Na).

10 Ejemplo 3

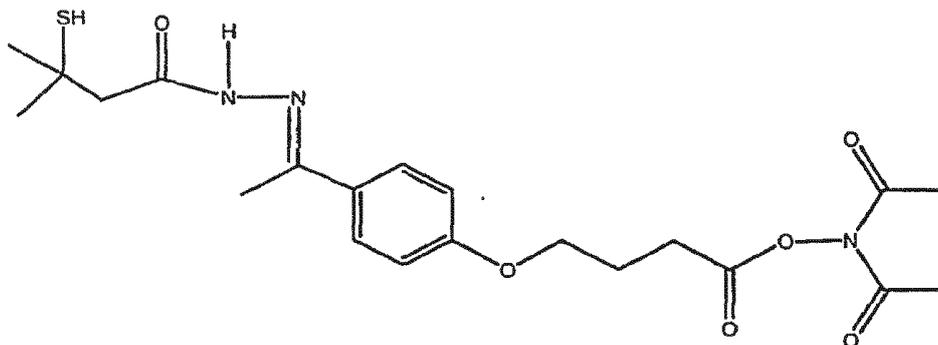
3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico



15 A una mezcla de 0,5 g [1,42 mmol] de 3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico (Ejemplo 1 o 2) y 0,22 g [1,89 mmol] de N-hidroxisuccinimida, se le añaden 10 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de rápida adición de 0,70 g [3,65 mmol] de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío hasta obtener un residuo, que se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la capa orgánica separada con agua y cloruro de sodio saturado y se seca (MgSO₄). Se evapora la capa orgánica a vacío, para obtener un residuo oleoso que cristaliza con acetato de etilo-hexano y da 0,21 g del compuesto del título como un sólido incoloro.

20 Ejemplo 4

3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico

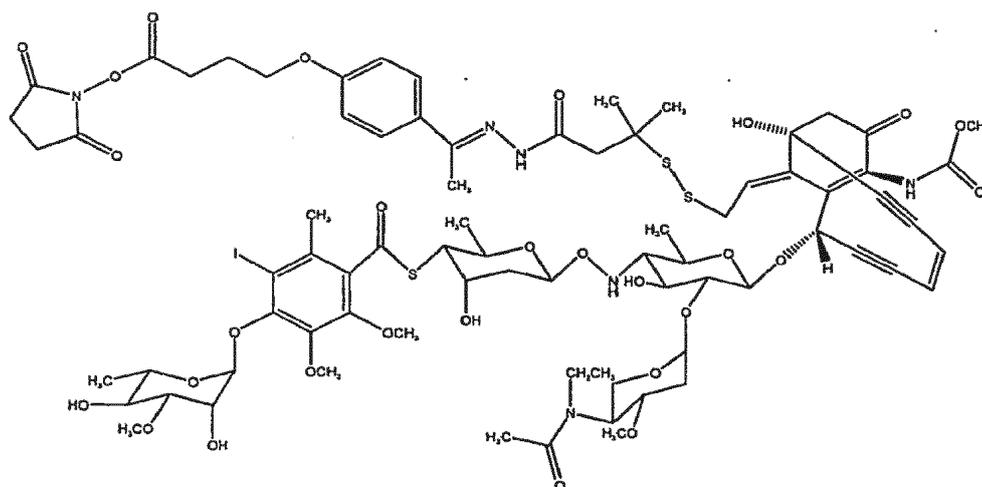


Se suspende una mezcla de 3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico (Ejemplos 1 o 2) (3,69 g, 10,48 mmol) y N-hidroxisuccinimida (1,386 g, 12,05 mmol) en dioxano (60 ml) y

se añade DCC (2,482 g, 12,05 mmol) en dioxano (30 ml) gota a gota a lo largo de 15 min. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la dicitohexilurea precipitada y se lava con dioxano (2X10 ml). Se concentra el filtrado a aproximadamente 50 ml y, mientras se agita, se añade agua (250 ml). Se recoge el sólido blanco resultante en un embudo Buchner, se lava con agua (2X50 ml) y se seca a vacío a temperatura ambiente. Se añade a este sólido blanco MeCN (60 ml) y se calienta la mezcla a 50 °C hasta que se convierte en una solución, y se añade alcohol isopropílico (IPA) (400 ml). Se enfría entonces la mezcla hasta 0-5 °C durante 2 h. Se recoge el sólido en un embudo Buchner, se lava con IPA frío (2x20 ml) y se seca a vacío, para obtener el producto del ejemplo como un sólido blanco (3,58 g, 70 %). EM: 450 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 5

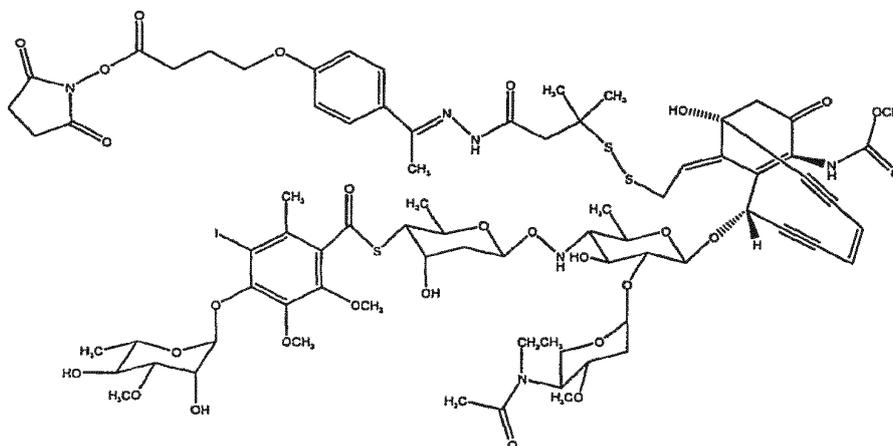
10 3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico condensada con N-acetil-LL-E33288y₁¹



A una solución agitada de 0,505 g [1,12 mmol] de 3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico (Ejemplo 4) en 50 ml de acetonitrilo, se le añaden 0,123 g [1,16 mmol] de carbonato de sodio, seguido de calentamiento a reflujo suave durante 1 hora, se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra. Se enfría el filtrado hasta -15 °C y se añade lentamente mediante adición gota a gota a lo largo de 20 minutos una solución de 1,4969 g [1,1 mmol] de N-acetil-LL-E33288y₁¹ en 5 ml de acetonitrilo, y se continúa agitando durante aproximadamente 1,5 horas. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 3 horas. Se evaporan los volátiles a vacío hasta obtener un residuo, que se guarda en un congelador. Se añaden al residuo 25 ml de acetato de etilo, seguido de almacenamiento en un congelador durante aproximadamente 1 hora. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el acetato de etilo, para obtener un residuo que se disuelve en 10 ml de acetato de etilo y se aplica a una columna de 110 g de gel de sílice. Se eluye la columna con alcohol metílico al 1-5 % en acetato de etilo, para obtener 0,322 g del producto deseado, que tiene una pureza del 65,27 %, determinada por HPLC.

25 Ejemplo 6

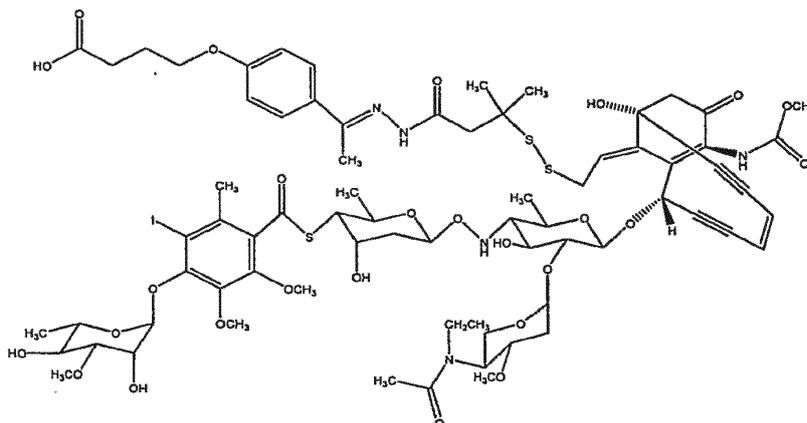
3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico condensada con N-acetil-LL-E33288y₁¹



Se trata una solución de 3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico (450 mg, 1 mmol) (Ejemplo 4) en CH₃CN (100 ml) que contiene Et₃N (0,35 ml) con una solución de N-acetil-LL-E33288y₁¹ (500 mg, 0,355 mmol) en CH₃CN (100 ml) a 0-5 °C. Se agita entonces la mezcla durante 1 h más mientras se enfría con un baño de hielo. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂-MeOH, para obtener el producto del ejemplo (340 mg, 54 %) como un sólido blanco. EM: 1.780 (M⁺ + 1).

Ejemplo 7

3-mercapto-3-metil-2[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico condensada con N-acetil-LL-E33288y₁¹



A una solución en agitación de N-acetil-LL-E33288y₁¹ (200 mg, 0,142 mmol) en 10 ml de acetonitrilo/acetato de etilo (1:1) a -5 °C, se le añade en alícuotas de 1 ml cada 10 min. una solución de 3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico (150 mg, 0,43 mmol) (Ejemplos 1 o 2) en 10 ml de acetonitrilo/acetato de etilo (1:1) y 0,06 ml de trietilamina. Se agita la solución durante dos horas a -5 °C tras la última adición de la solución de 3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂-MeOH, para obtener el producto del ejemplo como un sólido blanco. EM 1.684 (M⁺ + 1).

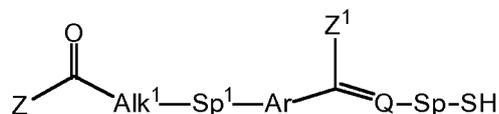
Ejemplo 8

3-mercapto-3-metil-2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico condensada con N-acetil-LL-E33288y₁¹

A una solución en agitación de 3-mercapto-3-metil-2[(E)-1-[4-(4-hidroxi-4-oxobutoxi)fenil]etiliden]hidrazida del ácido butanoico con N-acetil-LL-E33288y₁¹ (100 mg, 0,059 mmol) en 0,5 ml de DMF y 1,8 ml de acetonitrilo a 25 °C, se le añaden N-hidroxisuccinimida (236 mg, 2,05 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (160 mg 0,835 mmol). Después de la adición, se agita la solución durante una hora a 25 °C. Se elimina el acetonitrilo a presión reducida y se añade la solución de DMF resultante a 3 ml de agua en agitación, para obtener un precipitado. Se filtra el precipitado, se seca y se purifica en una columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂-alcohol isopropílico, para obtener el producto del ejemplo (53 mg, 50 %), obtenido como un sólido blanco. EM: 1.780 (M⁺ + 1).

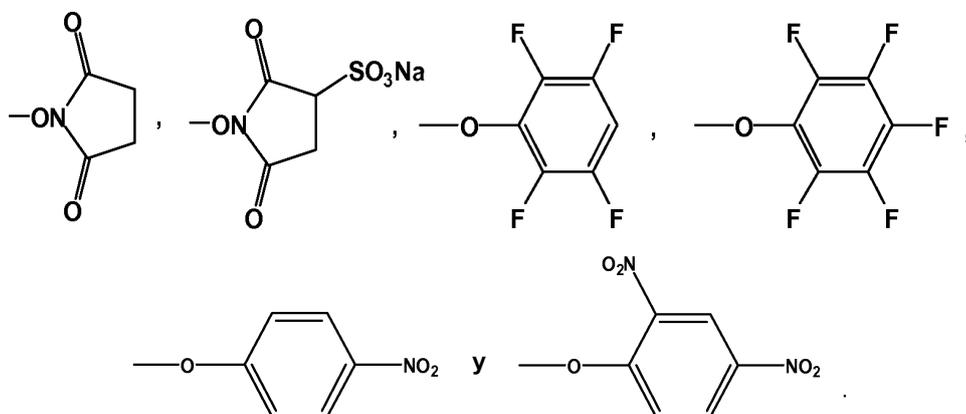
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

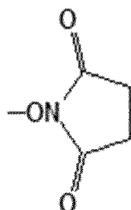


en la que:

- 5 Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;
 Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;
 Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos independientemente
 10 seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4
 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y
 -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituidos
 con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR',
 15 -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';
 n es un número entero de 0 a 5;
 R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos
 -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;
 Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un
 radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo divalente o trivalente de 3 a 18 átomos de
 20 carbono o heterocicloalquilo, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical
 cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o
 trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en donde el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-
 metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazoilo, aminocumarinilo o fenazinilo, y en
 25 donde si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido con grupos dialquilamino de 1 a 5
 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquiltio de 1 a 5 átomos de carbono;
 Q es seleccionado entre el grupo consistente en -NNHCO-, -NNHCS- y -NNHCONH-;
 Z es seleccionado entre el grupo consistente en



30 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es



3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 3 átomos de carbono.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z¹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

35 5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-fenileno,

1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftilideno, 1,3-naftilideno, 1,4-naftilideno, 1,5-naftilideno, 1,6-naftilideno, 1,7-naftilideno, 1,8-naftilideno, 2,3-naftilideno, 2,6-naftilideno y 2,7-naftilideno.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es 1,4-fenileno.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es -NNHCO-.

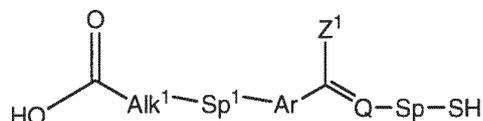
5 8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

10 10. El compuesto según la reivindicación 1, que es ácido butanoico, 3-mercapto-3-metil-, 2-[(E)-1-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida.

11. Una sal de sodio del compuesto según la reivindicación 1.

12. Un compuesto de fórmula



en la que:

15 Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 2 a 6 átomos de carbono;

Sp¹ es seleccionado entre -S-, -O-, -CONH-, -NHCO- y -NR'-;

Z¹ es H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

Ar es 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR', o un 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7-naftilideno opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, -COOR', -CONHR', -O(CH₂)_nCOOR', -S(CH₂)_nCOOR', -O(CH₂)_nCONHR' y -S(CH₂)_nCONHR';

25 n es un número entero de 0 a 5;

R' es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y tioalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

30 Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 18 átomos de carbono, un radical arilo o heteroarilo divalente o trivalente, un radical cicloalquilo divalente o trivalente de 3 a 18 átomos de carbono o heterocicloalquilo, un radical aril- o heteroaril-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente, un radical cicloalquil- o heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₁₈) divalente o trivalente o un radical alquilo insaturado divalente o trivalente de 2 a 18 átomos de carbono, en donde el heteroarilo es furilo, tienilo, N-metilpirrolilo, piridinilo, N-metilimidazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, N-metilcarbazoílo, aminocumarinilo o fenazinilo, y en donde si Sp es un radical trivalente, éste puede estar adicionalmente sustituido con grupos dialquilamino de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alquilitio de 1 a 5 átomos de carbono;

35 Q es seleccionado entre el grupo consistente en -NNHCO-, -NNHCS- y -NNHCONH-.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que Alk¹ es una cadena de alquileo ramificada o no ramificada de 3 átomos de carbono.

14. El compuesto según la reivindicación 12, en el que Z¹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

40 15. El compuesto según la reivindicación 12, en el que Ar es seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftilideno, 1,3-naftilideno, 1,4-naftilideno, 1,5-naftilideno, 1,6-naftilideno, 1,7-naftilideno, 1,8-naftilideno, 2,3-naftilideno, 2,6-naftilideno y 2,7-naftilideno.

16. El compuesto según la reivindicación 12, en el que Ar es 1,4-fenileno.

17. El compuesto según la reivindicación 12, en el que Q es -NNHCO-.

45 18. El compuesto según la reivindicación 12, en el que Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono.

19. El compuesto según la reivindicación 12, en el que Sp es un radical alquilo divalente o trivalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

20. El compuesto según la reivindicación 12, que es ácido butanoico, 3-mercapto-3-metil-, 2-[(E)-1-[4-[4-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-4-oxobutoxi]fenil]etiliden]hidrazida.