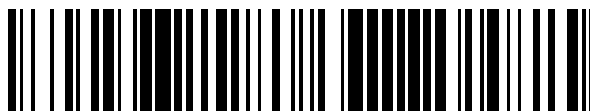


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 657**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2014 PCT/EP2014/069681**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044003**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2014 E 14771251 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3049420**

54 Título: **Derivados de tieno[2,3-e]indol como nuevos antitumorales**

30 Prioridad:

25.09.2013 EP 13185935

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

24.01.2020

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CALDARELLI, MARINA;
CARUSO, MICHELE y
ORSINI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 738 657 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

Derivados de tieno[2,3-e]indol como nuevos antitumorales

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de alquilantes que comprenden una fracción de tieno[2,3-e]indol enlazada a una fracción de unión a ADN, métodos para su preparación, una composición farmacéutica que los contiene y su uso en el tratamiento de ciertos tumores en mamíferos.

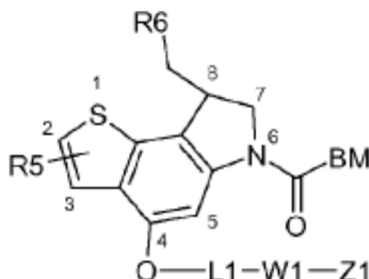
10 Actualmente se dispone de una amplia gama de sustancias químicas para el tratamiento del cáncer. A pesar de los esfuerzos de la investigación contra el cáncer, este sigue constituyendo un objetivo inminente y elusivo; por lo tanto, todavía hay necesidad de nuevos antineoplásicos.

15 Los alquilantes son agentes citotóxicos que se han estado usando para el tratamiento del cáncer durante más de seis décadas, pero su repertorio sigue aumentando. Estos agentes actúan durante todas las fases del ciclo celular directamente sobre el ADN para causar roturas de las hebras de dicho ADN que conducen a un apareamiento de bases anormal, a la inhibición de la división celular y eventualmente a la muerte celular.

20 La presente invención proporciona una nueva clase de alquilantes que comprenden una fracción de tieno[2,3-e]indol enlazada a una fracción de unión a ADN.

Los derivados de tieno[2,3-e]indol se describen en el documento GB2344818 y en Tichenor, M. S. y col., *Journal of the American Chemical Society* 2007, 129 14092-99; algunos compuestos específicos de los documentos mencionados anteriormente se excluyen de las fórmulas generales presentes.

25 Por consiguiente, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en donde R5, R6, BM, L1, W1 y Z1 tienen el significado según la reivindicación 1.

30 Los fármacos citotóxicos actúan sobre las células en rápida proliferación con mecanismos diferentes, normalmente por interferencia directa o indirecta con la replicación del ADN. Aunque este tratamiento ha resultado eficaz en distintos tipos de tumores, puede adolecer de algunas limitaciones: la interferencia con la proliferación celular afecta de hecho también a las células normales que proliferan frecuentemente, tales como la médula ósea, las células del tubo digestivo y los folículos pilosos. Las concentraciones de los fármacos que erradicarían el tumor por completo puede que no se alcancen, debido a los efectos secundarios en estos tejidos que dan lugar a inmunodepresión, toxicidad para el tubo digestivo y pérdida del cabello y limitan la dosis.

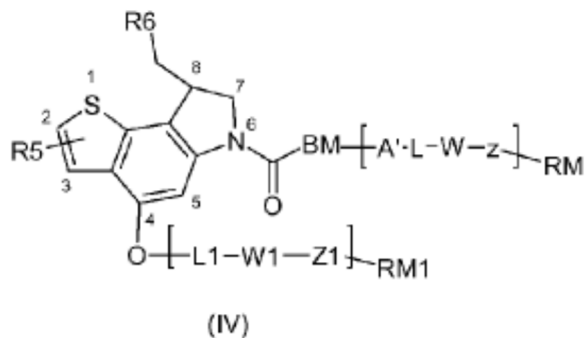
40 Además, en algunos casos, los fármacos citotóxicos no muestran propiedades fisicoquímicas ideales y pueden carecer de propiedades farmacocinéticas adecuadas, lo que limita su uso en los pacientes.

45 La conjugación de los fármacos citotóxicos a moléculas capaces de hacer de vehículo para el fármaco, y de este modo mejorar su especificidad tumoral, o capaces de modificar sus propiedades farmacocinéticas es una de las estrategias que se ha estado emprendiendo para resolver las cuestiones mencionadas anteriormente. Se han descrito diferentes ejemplos de conjugación de fármacos citotóxicos con proteínas, péptidos o aptámeros, polímeros o nanopartículas que permiten una mejor administración a la diana, mejoran la solubilidad y en algunos casos otras propiedades farmacocinéticas tales como el aumento de la semivida o de la concentración local del fármaco y mejoran la actuación del fármaco. De hecho, los conjugados resultantes tienen características mejoradas en cuanto a solubilidad, permeabilidad al interior de la célula, margen terapéutico *in vivo*, liberación controlada y capacidad de alcanzar la diana, según la naturaleza de la molécula específica conjugada con el agente citotóxico.

50 Por esta razón, existe una demanda creciente para el desarrollo de agentes citotóxicos funcionalizados adecuados para su conjugación con diferentes tipos de moléculas.

La presente invención también proporciona alquilantes funcionalizados que, además de tener actividad citotóxica, también son adecuados para su conjugación con diferentes tipos de nucleófilos.

5 En otro aspecto, esta invención se refiere a un tieno[2,3-e]indol funcionalizado de la fórmula (IV)



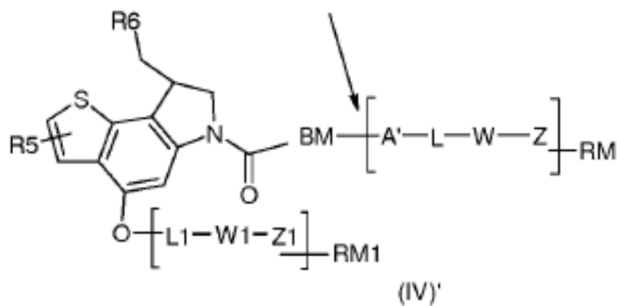
10 en donde R5, R6, BM, L1, W1, Z1, RM1, A', L, W, Z y RM tienen el significado según la reivindicación 3, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se señala que cuando L1 es hidrógeno o una fracción potencialmente escindible y el enlace O-L1, el enlace O-W1, el enlace O-Z1 o el enlace O-RM1 se rompe, para generar así una función OH, los compuestos de la fórmula (II) o (IV) pueden transformarse en compuestos de la fórmula (I) o (III), respectivamente, a través de los mecanismos de reacción
15 ampliamente revisados descritos en la bibliografía (véase p. ej., Baiard, R. y col., *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 567-578; Zhao, R. Y. y col. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 766-782).

Ha de señalarse que un compuesto de la fórmula (IV) puede tener uno o dos sitios de funcionalización.

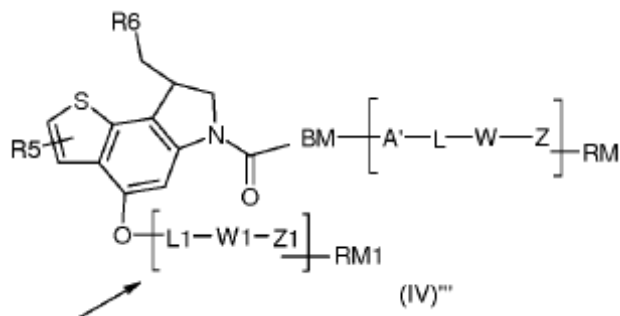
20 Específicamente, un compuesto de la fórmula (IV) tiene un sitio de funcionalización cuando:

A' es A y L1 es hidrógeno, como en un compuesto de la fórmula (IV)'



25

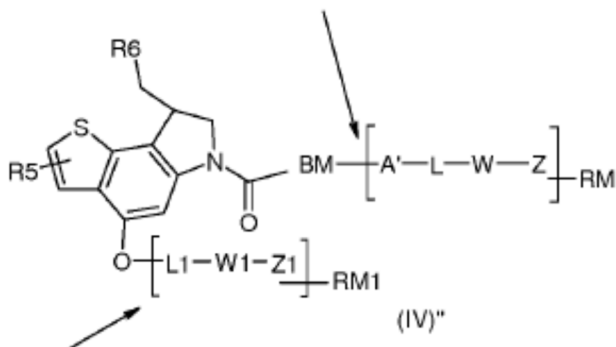
o A' es inexistente y L1 no es hidrógeno, como en un compuesto de la fórmula (IV)''



30 dado que L, W, Z y/o RM no pueden unirse directamente a BM.

Un compuesto de la formula (IV) tiene dos sitios de funcionalización cuando:

A' es A y L1 es L, como en un compuesto de la fórmula (IV)"



5 La presente invención también describe métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas (II) y (IV), preparados a través de un proceso que consta de transformaciones sintéticas estándar, así como de isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, vehículos y N-óxidos.

10 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas (II) y (IV) como se define anteriormente. El mamífero que lo necesita puede ser, por ejemplo, un humano.

15 La presente invención también proporciona un compuesto de las fórmulas (II) y (IV), como se define anteriormente, para usar en un método de tratamiento del cáncer, trastornos proliferativos celulares e infecciones virales.

20 Preferiblemente, un compuesto de las fórmulas (II) y (IV), como se define anteriormente, es para usar en un método de tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluidos, pero si limitarse a: carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluido el cáncer pulmonar microcítico, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluido el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluidos leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluidas las leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluidos fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, neuroblastoma, glioma y

25 schwannomas; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.

30 Además, un compuesto de las fórmulas (II) y (IV), como se define anteriormente, es para usar en un método de tratamiento de trastornos proliferativos celulares específicos tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar (PAF), neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis postoperatoria y restenosis.

35 Adicionalmente, un compuesto de las fórmulas (II) y (IV), como se define anteriormente, es para usar en un método de inhibición de la angiogénesis y metástasis tumorales, así como en un método de tratamiento del rechazo de órganos trasplantados y de la enfermedad del huésped contra el injerto.

40 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de las fórmulas (II) y (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se definen anteriormente, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (II) y (IV) y uno o más quimioterápicos.

45 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (II) y (IV) en combinación con tratamientos antineoplásicos conocidos tales como regímenes de radioterapia y quimioterapia en combinación con citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, alquilantes, antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina-
 50 cinasa, agentes contra receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER2, agentes anti-EGFR, antiangiogénicos (p. ej., inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil-transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de las fórmulas (II) y (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definen anteriormente, y uno o más quimioterápicos, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento antineoplásico.

- 5 En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas (II) y (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definen anteriormente, para usar como medicamento.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (II) y (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definen anteriormente, en la fabricación de un medicamento con actividad
10 antineoplásica.

Finalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (II) y (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definen anteriormente, en la preparación de conjugados.

- 15 A menos que se afirme lo contrario, se prevé que los términos y frases siguientes como se usan en este documento tengan los significados siguientes.

Con el término “alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.
20

Con el término “hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado” se indica un grupo hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono que contiene un grupo hidroxilo tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo y similares.

- 25 Con el término “haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado” se indica un grupo hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono que contiene un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o flúor. Algunos ejemplos no limitantes de tales grupos son clorometilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 3-clorobutilo, fluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-fluorobutilo, bromometilo, 2-bromoetilo, 3-bromopropilo, 3-bromobutilo y similares.

- 30 Con el término “aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 3-aminobutilo, etc.

Con el término “sulfhidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado” se indica un grupo hidrocarburo con 1 a 4 átomos de carbono que contiene un grupo sulfhidrilo tal como, por ejemplo, mercaptometilo, 2-mercaptoetilo, 3-mercaptopropilo, 3-mercaptobutilo, 2-mercaptobutilo y similares.
35

Con el término “alqueno C₂-C₄” se indica un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición, tal como, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etc.
40

Con el término “halógeno” se indican flúor, cloro, bromo o yodo.

- El término “arilo” como se usa en este documento se refiere a un hidrocarburo mono, bi o policarbocíclico formado por 1 a 2 sistemas anulares, opcionalmente fusionados o enlazados además entre sí por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es aromático, en donde el término “aromático” se refiere a un sistema de enlace de electrones π totalmente conjugado. Algunos ejemplos no limitantes de tales grupos arilo son grupos fenilo y α o β -naftilo.
45

El término “heteroarilo” como se usa en este documento se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 4 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el nitrógeno y el azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; dicho anillo heteroarílico puede estar opcionalmente fusionado o enlazado además a uno, dos o más anillos fusionados entre sí, aromáticos y no aromáticos, carbocíclicos y heterocíclicos. Los heteroátomos pueden estar conectados directamente entre sí. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a piridinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, triazolilo, pirazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tienilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, indazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolilo y quinolilo. En una realización, un grupo heteroarilo comprende de 1 a 4 heteroátomos. Debe señalarse que “grupo heteroarilo C₁” denota que solo hay un carbono presente en el sistema anular del grupo heteroaromático (por tanto, los átomos de carbono en los sustituyentes opcionales no se cuentan). Un ejemplo de un tal grupo heteroaromático es el grupo tetrazolilo.
50
55
60

El término “heterociclilo” como se usa en este documento se refiere a un anillo carbocíclico C₄-C₈ no aromático, saturado o insaturado, que puede constar de un anillo o de dos o más anillos fusionados entre sí, en donde de 1 a 4 carbonos están sustituidos por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y en donde dichos heteroátomos pueden estar conectados directamente entre sí; el nitrógeno y el azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por
65

ejemplo, tetrahidrofurano, pirrolidino, piperidino, 1,4-dioxano, decahidroquinolino, piperazino, oxazolidino y morfolino.

El término "grupo saliente" se refiere a un grupo que puede sustituirse por otro grupo en una reacción de sustitución.

- 5 Tales grupos salientes son bien conocidos en la técnica y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a un haluro (fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro), una azida, un sulfonato (p. ej., un alcano(C₁-C₆)sulfonato opcionalmente sustituido tal como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato o un bencenosulfonato de alquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido tal como *p*-toluenosulfonato), *N*-óxido de succinimida, *p*-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato, un aminocarboxilato (carbamato) y un alcóxicarboxilato (carbonato). Para las sustituciones en un carbono saturado, los grupos salientes preferidos son haluros y sulfonatos. Para las sustituciones en un carbono carbonilo, como grupo saliente puede usarse, por ejemplo, un haluro, *N*-óxido de succinimida, *p*-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, carboxilato o alcóxicarboxilato (carbonato). El término "grupo saliente" también se refiere a un grupo que se elimina como consecuencia de una reacción de eliminación, p. ej., una reacción de cascada de electrones o una reacción de espirociclación. En este caso, como grupo saliente puede usarse, por ejemplo, un haluro, un sulfonato, una azida, un aminocarboxilato (carbamato) o un alcóxicarboxilato (carbonato).

- 20 El término "éster activo" se refiere a un grupo funcional en el cual el grupo alcoxi de la fracción éster es un buen grupo saliente. Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a *N*-óxido de succinimida, *p*-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, así como grupos con capacidad saliente comparable. Los grupos alcoxi a base de alquilo sin sustituir tales como metoxi, etoxi, isopropoxi y *t*-butoxi no cumplen los requisitos de buenos grupos salientes y por consiguiente, los ésteres de metilo, etilo, isopropilo y *t*-butilo no se consideran ésteres activos.

- 25 El término "nucleófilos" se refiere a moléculas que contienen un grupo nucleofílico. El término "grupo nucleofílico" se refiere a una especie que dona un par de electrones a un grupo electrofílico para formar un enlace químico en una reacción química. Los ejemplos de tales grupos nucleofílicos incluyen, pero no se limitan a halógenos, aminas, nitritos, azidas, alcoholes, aniones alcóxido, aniones carboxilato, tioles, tiolatos, etc.

- 30 El término "grupo electrofílico" se refiere a una especie que acepta un par de electrones de un grupo nucleofílico para formar un enlace químico en una reacción química. Los ejemplos de tales grupos electrofílicos incluyen, pero no se limitan a ésteres, aldehídos, amidas, cetonas, etc.

- 35 El término "fracción alquilante" se refiere a la estructura que queda después de la rotura de uno o más enlaces escindibles y que puede estar unida covalentemente o no a la hebra de ácido nucleico.

El término "aminoácido no natural" se refiere al estereoisómero D del aminoácido que existe de manera natural.

- 40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej., ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico.

- 45 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej., hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio y aminas acíclicas o cíclicas.

- 50 Si en un compuesto de la presente invención hay presente un centro estereogénico u otra forma de centro isomérico, se prevé que todas las formas de tal isómero o isómeros, incluidos enantiómeros y diastereoisómeros, estén cubiertas en este documento.

- 55 Los compuestos que contienen un centro estereogénico pueden usarse como mezcla racémica o como mezcla enriquecida en un enantiómero, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y puede usarse un enantiómero individual solo. En los casos en que los compuestos tienen enlaces dobles insaturados carbono-carbono, los dos isómeros *cis* (*Z*) y *trans* (*E*) están dentro del alcance de esta invención.

En los casos en que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, se contempla que cada forma esté incluida en esta invención, ya estén en equilibrio o predomine una forma.

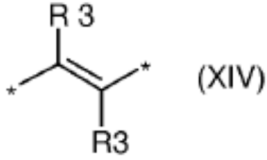
La fracción de unión al ADN BM

- 60 La fracción BM es una fracción de unión que une o asocia el compuesto de las fórmulas (II) y (IV) con la doble hebra del ADN. La fracción de unión puede mejorar las propiedades de afinidad por el ADN de los derivados, mejorar la reactividad alquilante del alquilante o seleccionar diferentes secuencias del ADN como diana para así modular la especificidad de diana de los compuestos.

- 65 Preferiblemente, en un compuesto de la fórmula (II), la fracción BM es un grupo de la fórmula (V), como se define

anteriormente, en donde

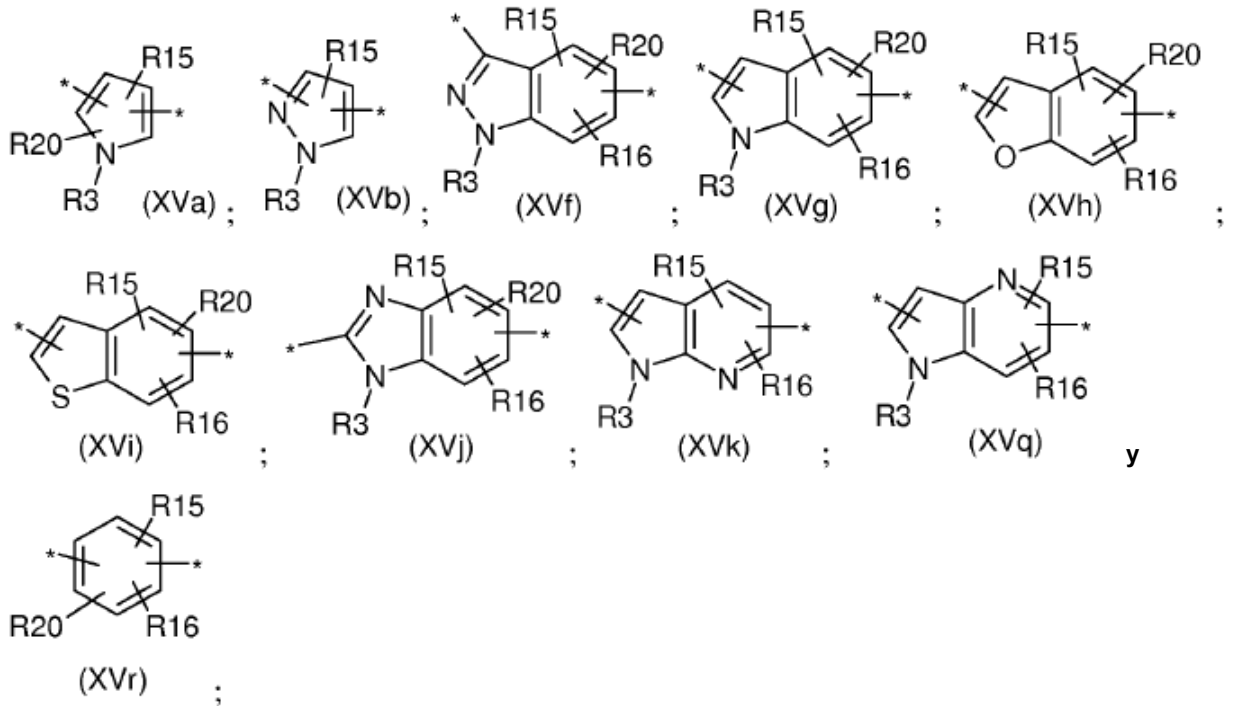
X es inexistente o un grupo alqueno de la fórmula (XIV):



en donde R3, independientemente el mismo o diferente, es como se define anteriormente;

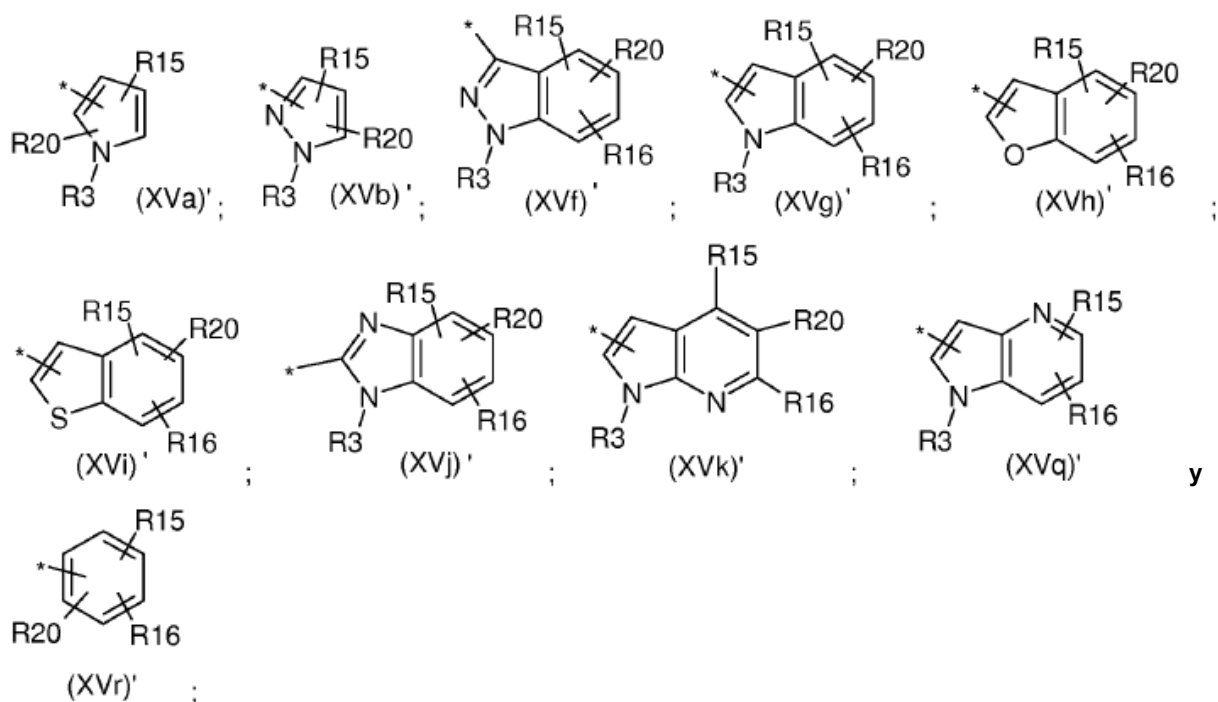
U y q son como se definen anteriormente;

10 Y, si está presente, es un grupo seleccionado de entre:



e Y' es un grupo seleccionado de entre:

15



en donde R3 es como se define anteriormente y R15, R16 y R20 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, -NO₂, un alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, -COOH, -CONHR₂₂, -NR₂₂R₂₃ o -O-(alquilo C₁-C₆)-NR₂₂R₂₃, en donde R₂₂ y R₂₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R₂₂ y R₂₃ tomados conjuntamente forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros.

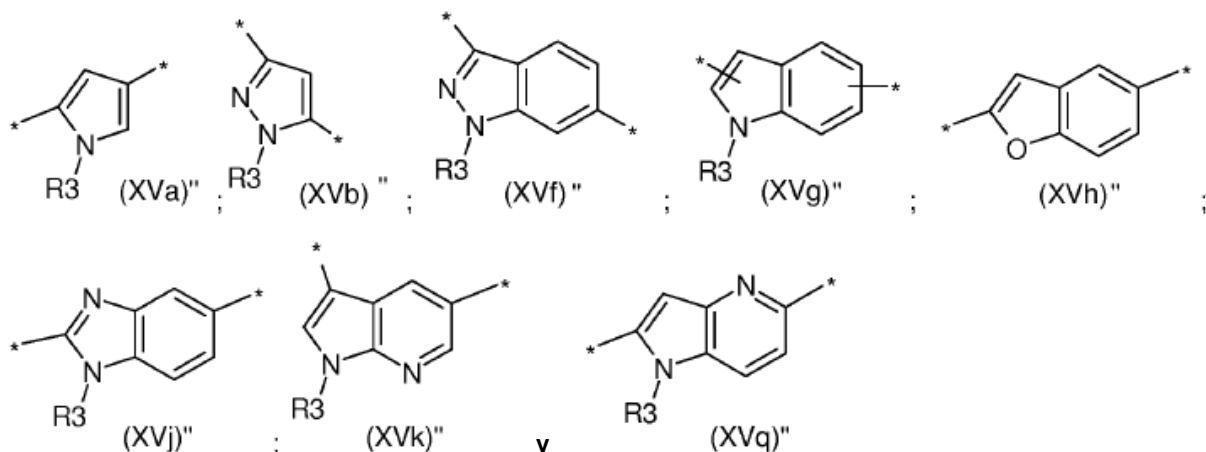
Más preferiblemente, en un compuesto de la fórmula (II), la fracción BM es un grupo de la fórmula (V), como se define anteriormente, en donde

10

X y U son como se definen anteriormente;

q es un número entero de 0 a 2;

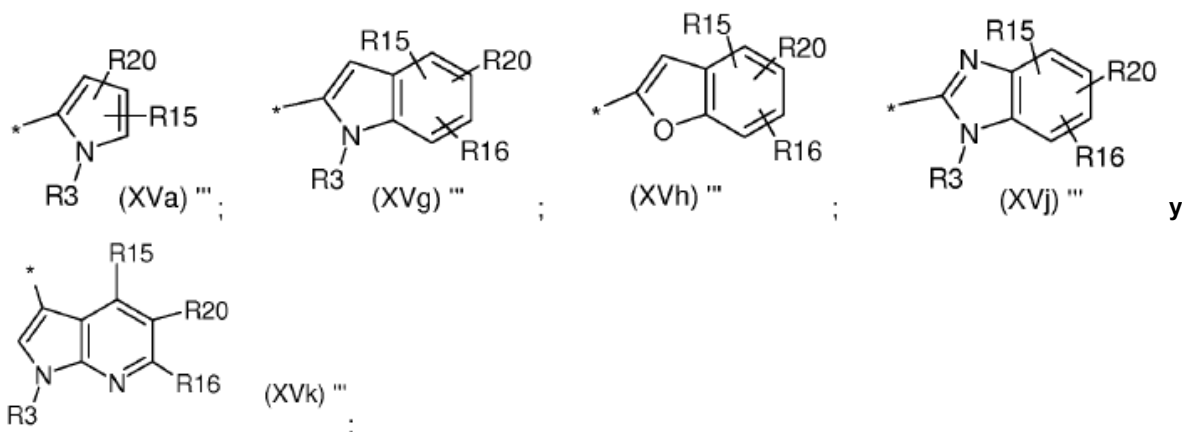
Y, si está presente, es un grupo seleccionado de entre:



15

en donde R3 es como se define anteriormente;

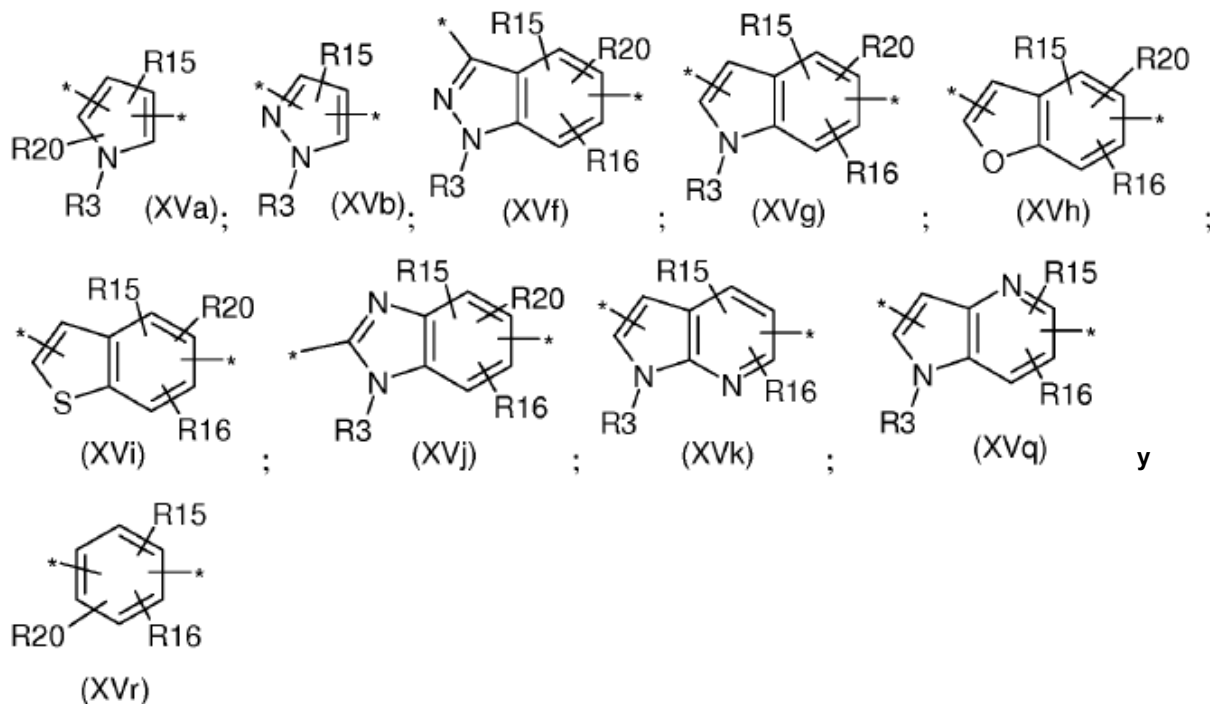
e Y' es un grupo seleccionado de entre:



en donde R3 es como se define anteriormente y R15, R16 y R20 son independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -CONHR22 o -O-(alquilo C₁-C₆)-NR22R23, en donde R22 y R23 son como se definen anteriormente.

Preferiblemente, en un compuesto de la fórmula (IV), la fracción BM es un grupo de la fórmula (V)', como se define anteriormente, en donde

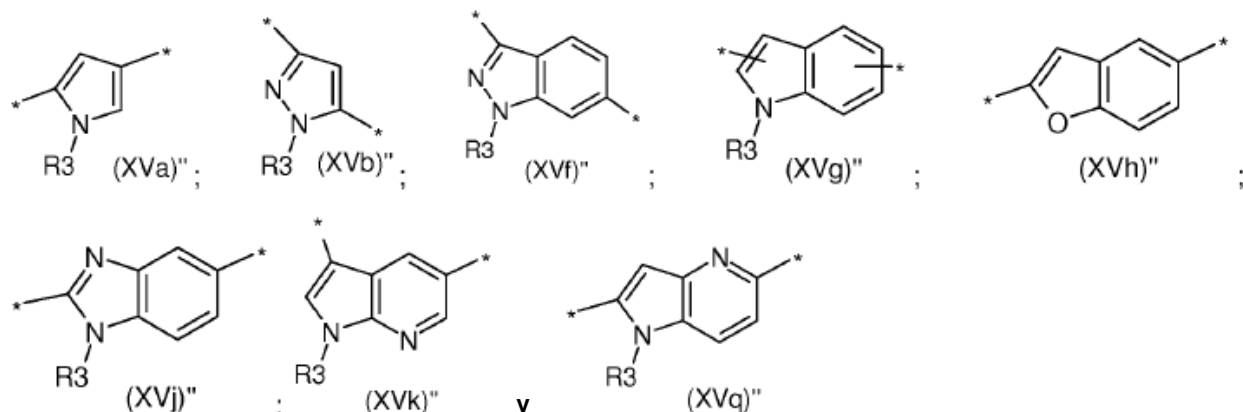
- 10 X es inexistente o un alqueno C₂-C₄ de la fórmula (XIV), como se define anteriormente;
 U y q son como se definen anteriormente;
 e Y, si está presente, e Y' se seleccionan independientemente de un grupo de la fórmula:



- 15 en donde R3 es como se define anteriormente y R15, R16 y R20 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, -NO₂, un alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, -COOH, -CONHR22, -NR22R23 o -O-(alquilo C₁-C₆)-NR22R23, en donde R22 y R23 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R22 y R23 tomados conjuntamente forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros.

- 20 Más preferiblemente, en un compuesto de la fórmula (IV), la fracción BM es un grupo de la fórmula (V)', como se define anteriormente, en donde

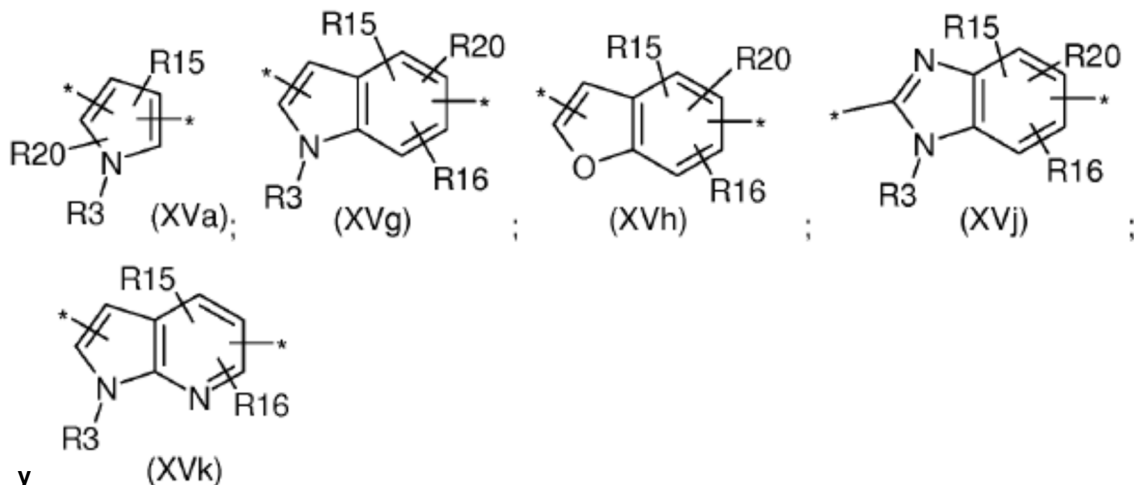
- X y U son como se definen anteriormente;
 25 q es un número entero de 0 a 2;
 Y, si está presente, se selecciona de entre



en donde R3 es como se define anteriormente;

5

e Y' es un grupo seleccionado de entre:



10

en donde R3 es como se define anteriormente y R15, R16 y R20 son independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -CONHR₂₂ o -O-(alquilo C₁-C₆)-NR₂₂R₂₃, en donde R₂₂ y R₂₃ son como se definen anteriormente.

15 La fracción L o L1

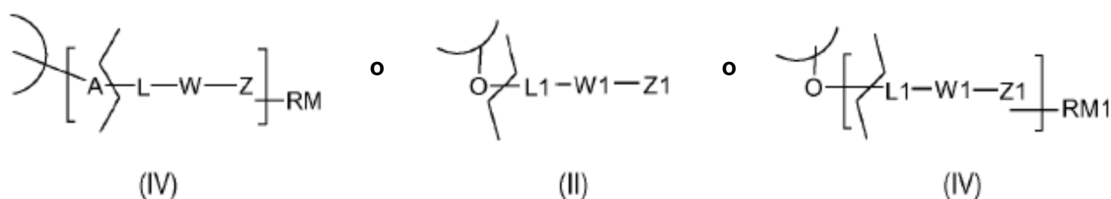
La fracción L o L1, si está presente, es un grupo que puede escindirse por un proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático al someterlo a determinadas condiciones. Una de estas condiciones puede ser, por ejemplo, poner un compuesto de la invención en un entorno acuoso, lo que conduce a la hidrólisis de L y/o L1, poner un compuesto de la invención en un entorno que contiene una enzima que reconoce y escinde L y/o L1, poner un compuesto de la invención en condiciones reductoras, lo que conduce a la reducción y/o eliminación de L y/o L1, poner un compuesto de la invención en condiciones oxidantes, lo que conduce a la oxidación y/o eliminación de L y/o L1, poner un compuesto de la invención en contacto con radiación, p. ej., luz UV, lo que conduce a la escisión, o poner un compuesto de la invención en contacto con calor, lo que conduce a la escisión de L y/o L1.

25

Estas condiciones pueden darse directamente tras administrarse un compuesto de esta invención a un animal, p. ej., un mamífero, por ejemplo, un humano, debido a la presencia de enzimas ubicuas en la circulación. Alternativamente, dichas condiciones pueden darse cuando el compuesto se localiza en un órgano, tejido, célula, diana subcelular o diana bacteriana, viral o microbiana específicos, por ejemplo, por la presencia de factores internos (p. ej., enzimas específicas de la diana o hipoxia) o la aplicación de factores externos (p. ej., radiación, campos magnéticos).

30

La escisión de L o L1 significa que el enlace entre A y L en un compuesto de la fórmula (IV), en donde A' es A, o entre el oxígeno y L1 en un compuesto de la fórmula (II) o (IV) se rompe:



Se señala que en un compuesto de la fórmula (IV), puede haber presentes dos grupos L o L1. En este caso, las dos fracciones pueden ser las mismas o no y pueden requerir las mismas condiciones para su escisión o no.

5

En una realización, L y/ L1 pueden ser fracciones que son escindidas por una enzima o las condiciones hidrolíticas presentes en la vecindad o dentro de las células diana, en comparación con otras partes del cuerpo, o por una enzima o las condiciones hidrolíticas presentes solo en la vecindad o en el interior de las células diana. Es importante reconocer que si la especificidad del sitio diana se consigue solamente sobre la base de la transformación selectiva y/o la escisión de dichos L y/o L1 en el sitio diana, preferiblemente las condiciones que causan la escisión deberán ser, al menos en cierta medida, específicas del sitio diana.

10

En una realización, la escisión de L y/o L1 tiene lugar intracelularmente.

15 En otra realización, la escisión de L y/o L1 tiene lugar extracelularmente.

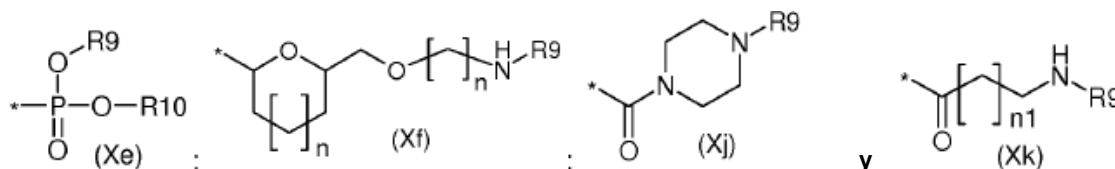
En otra realización, la escisión de L y/o L1 puede tener lugar por una enzima intracelular ubicua.

En una realización preferida, L y/o L1 pueden ser fracciones que pueden ser escindidas por enzimas ubicuas, p. ej., esterazas que están presentes en la circulación, o enzimas intracelulares tales como, por ejemplo, proteasas y fosfatasa, o por hidrólisis controlada por el pH. Por tanto, L y/o L1 pueden formar, opcionalmente junto con el o los átomos de conexión A u oxígeno, un grupo carbamato, urea, éster, amida, imino, hidroxilamino, éter o fosfato que puede escindirse *in vivo*.

20

25 En una realización más preferida, A es -O- y L y L1 son independientemente inexistentes o un grupo seleccionado de entre:

-NHCO-R9 (Xa); -NHCOO-R9 (Xc); -NH-R9 (Xd);



30

en donde:

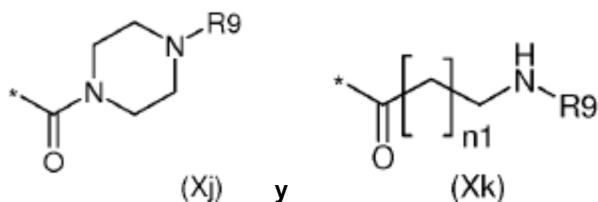
R9 y R10 son, cada uno independientemente, inexistentes, hidrógeno, hidroxilo o un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidrialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

35

cada n es independientemente un número entero de 0 a 2 y

n1 es un número entero de 0 a 4.

40 En otra realización más preferida, A es -N-, L es inexistente o un grupo seleccionado de entre:



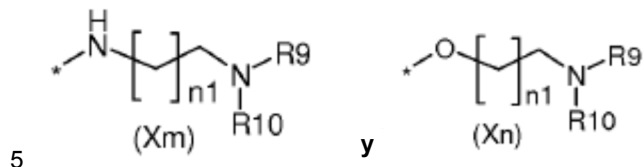
en donde: R9 y n1 son como se definen anteriormente y

45 L1 es inexistente o un grupo seleccionado de entre (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xj) y (Xk), como se define anteriormente.

En otra realización más preferida, A es inexistente y L1 es un grupo (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xj) o (Xk), como se

define anteriormente.

En otra realización más preferida, A es -CO-, L es inexistente o un grupo seleccionado de entre:



en donde: R9, R10 y n1 son como se definen anteriormente y

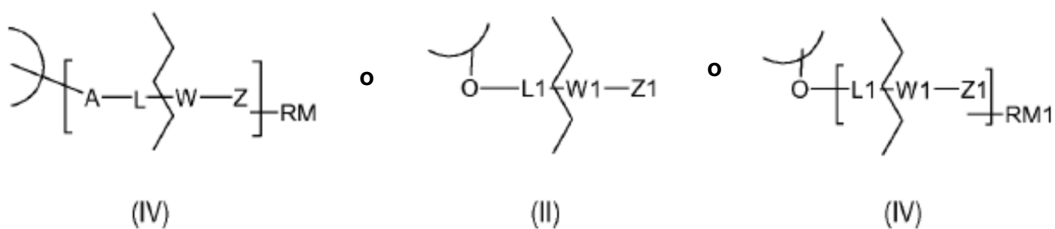
10 L1 es inexistente o un grupo seleccionado de entre (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xj) y (Xk), como se define anteriormente.

En otra realización más preferida, A' es inexistente y L1 es un grupo seleccionado de entre (Xa), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xj) y (Xk), como se define anteriormente.

El sistema W o W1

15 El grupo W o W1, si está presente, es un sistema que, en un compuesto de la fórmula (IV), enlaza de manera estable por un lado una fracción L o A (si L es inexistente) a una fracción Z o RM (si Z es inexistente); en un compuesto de la fórmula (II), enlaza de manera estable por un lado una fracción L1 a Z1 o adicionalmente a RM1 (si Z1 es inexistente) en un compuesto de la fórmula (IV). El enlace L-W, A-W, L1-W1 o O-W1 puede volverse lábil tras su activación por un

20 proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático al someterlo a ciertas condiciones, como se describe anteriormente, lo que conduce opcionalmente a la liberación de las fracciones correspondientes:



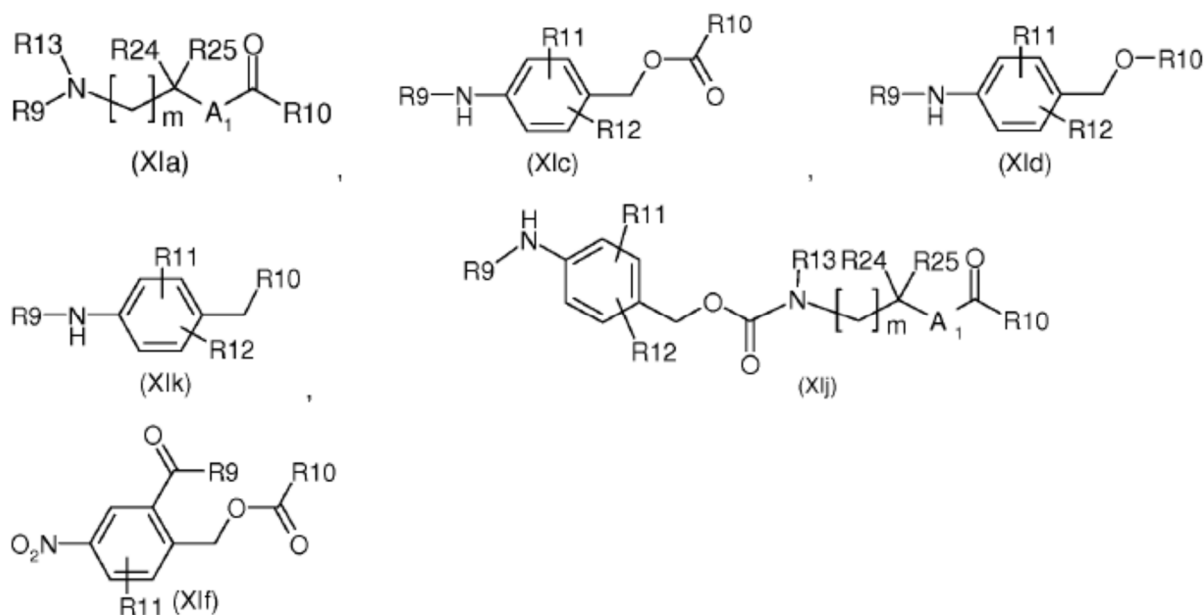
25 Se señala que en un compuesto de la fórmula (IV) puede haber presentes dos sistemas W o W1. En este caso, los dos sistemas pueden ser el mismo o no y pueden requerir las mismas condiciones para su escisión o no.

30 Un sistema W o W1 puede incorporarse en un compuesto de la fórmula (II) o (IV), por ejemplo, para mejorar la solubilidad o para mejorar el espaciado entre la fracción alquilante y la fracción reactiva; adicionalmente, dicho sistema puede modular la reactividad de RM o RM1 frente a nucleófilos.

35 Los sistemas W o W1 son conocidos por los expertos en la técnica; véanse, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 2002/083180 y WO 2004/043493; o los descritos en Tranoy-Opalinsi, A. y col., *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2008, 8, 618-637. Otros ejemplos de sistemas W y W1 incluyen, pero no se limitan a amidas del ácido 4-aminobutírico opcionalmente sustituidas, sistemas anulares biciclo[2.2.2] y bibiclo[2.2.2] apropiadamente sustituidos o amidas del ácido 2-aminofenilpropiónico (véanse los documentos WO 2005/079398, WO 2005/105154 y WO 2006/012527; Greenwald, R. B., y col., *Adv. Drug Delivery Rev.* 2003, 55, 217-250; Kingsbury, W. D.; y col., *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1447-1451).

40 En una realización preferida, W y W1 pueden formar, junto con el o los átomos de conexión L, L1, A, Z, Z1, RM, RM1 u oxígeno, un carbonato, un carbamato, una urea, un éster, una amida o un grupo con enlace éter que puede escindir-se opcionalmente tras su activación.

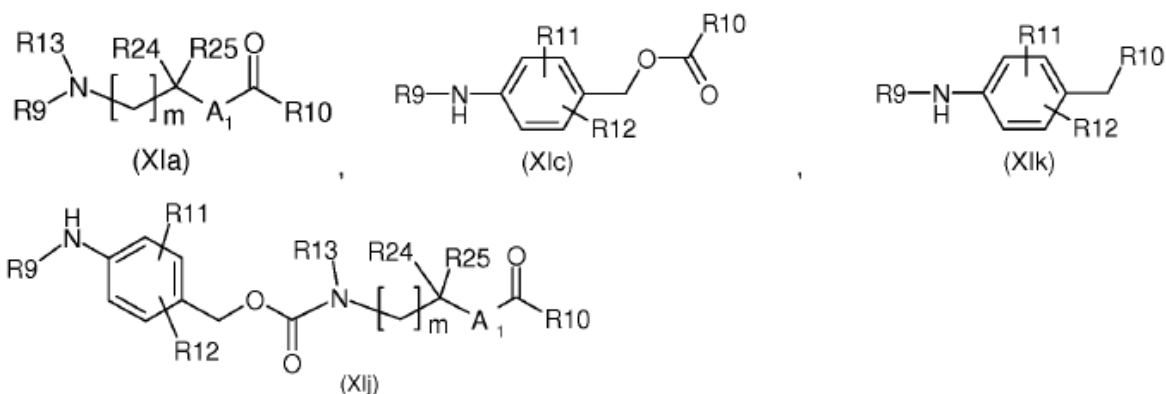
45 En una realización preferida, W y W1 son independientemente inexistentes o un sistema que comprende uno o más grupos seleccionados independientemente de entre:



y

- en donde uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es como se define anteriormente;
 R11 y R12 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 R24 y R25 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o R24 y R25 tomados conjuntamente forman un carbociclo de 3 a 6 miembros;
 m es un número entero de 0 a 3; y
 10 A₁ es CH₂, CH₂N-R13 o N-R13, en donde R13 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

En una realización más preferida, W y W1 son independientemente inexistentes o un grupo seleccionado de entre:



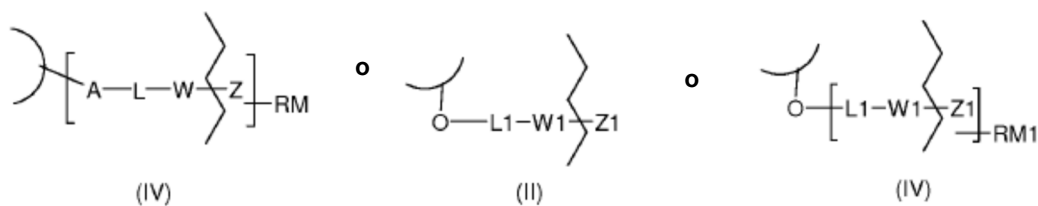
15

- en donde uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es como se define anteriormente; y
 A₁, m, R11, R12, R13, R24 y R25 son como se definen anteriormente.

20 El conector Z o Z1

El conector Z o Z1, si está presente, puede ser peptídico (Z_a), no peptídico (Z_b) o híbrido, en donde dicho conector híbrido es peptídico y no peptídico (Z_c); en un compuesto de la fórmula (II) o (IV), dicho conector Z o Z1 puede escindirse de W o W1, respectivamente, por un proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático al someterlo a ciertas condiciones, como se describe anteriormente:

25



El conector Z o Z1 puede ser lineal o ramificado.

- 5 El enlace entre Z o Z1 y la fracción a su lado izquierdo o entre Z o Z1 y opcionalmente RM o RM1 puede ser un enlace éster, amida, carbonato, carbamato, disulfuro o carbamato.

En una realización, los dos Z y Z1 son inexistentes.

- 10 En otra realización, uno de Z o Z1 es inexistente.

En otra realización, Z y/o Z1 es un conector peptídico Z_a que puede ser escindido por una enzima proteolítica, plasmina, catepsina, β -glucuronidasa, galactosidasa, el antígeno prostático específico (PSA), el activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA) o un miembro de la familia de las metaloproteinasas de la matriz.

- 15 En otra realización, Z y/o Z1 es un conector no peptídico Z_b que puede contener una o más fracciones solubles en agua no peptídicas. En este caso, el conector contribuye a la solubilidad en agua del compuesto de la fórmula (II) o (IV).

- 20 En otra realización, Z_b es un conector no peptídico que puede contener una o más fracciones no peptídicas que reducen la agregación del compuesto de la fórmula (II) o (IV) y que puede ser o no una fracción o fracciones que también aumentan la solubilidad en agua del compuesto de la fórmula (II) o (IV).

- 25 Por ejemplo, los conectores solubles en agua no peptídicos Z_b pueden contener una fracción de oligoetilenglicol o polietilenglicol o de un derivado de los mismos

En otra realización, Z y/o Z1 es un conector híbrido Z_c que puede contener a la vez restos peptídicos y no peptídicos de la fórmula general:

- 30 Z_a-Z_b

en donde Z_a es un conector peptídico y Z_b es un conector no peptídico. Los conectores híbridos pueden contribuir a la solubilidad del compuesto de la fórmula (II) o (IV) y/o ser un sustrato que puede ser escindido por una enzima proteolítica, por ejemplo, por un miembro de la familia de las metaloproteinasas de la matriz.

- 35 En una realización preferida, Z_a se selecciona de entre una fracción con único aminoácido, un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido y un oligopéptido que comprenden aminoácidos L naturales, aminoácidos D no naturales, aminoácidos sintéticos o cualquier combinación de los mismos, en donde uno de los restos aminoacídicos de los extremos C o N está enlazado a W, L o A o a W1, L1 u oxígeno, y el aminoácido del otro extremo termina en un grupo -COOH o NH₂
- 40 o está opcionalmente enlazado a RM o RM1.

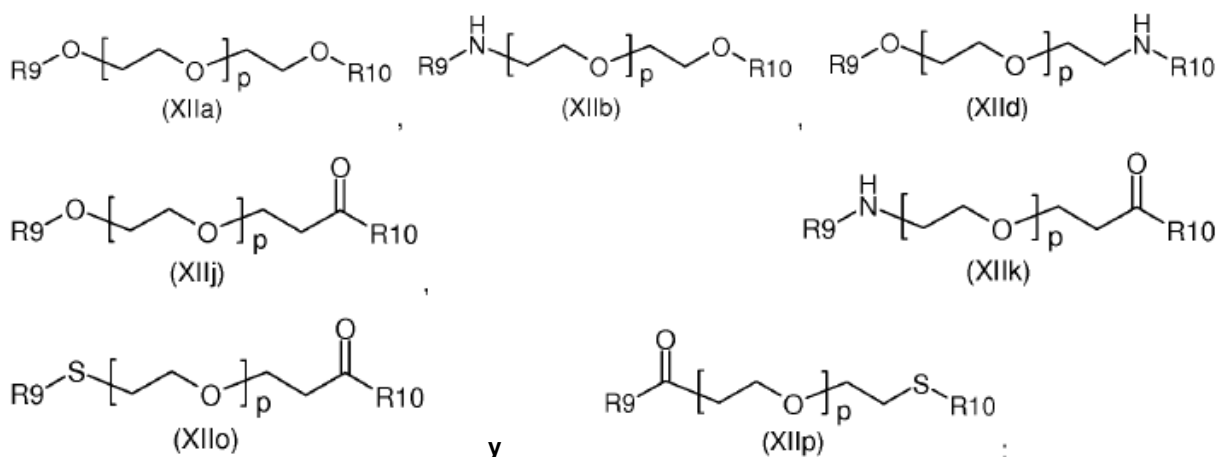
En una realización más preferida, Z_a es un dipéptido o un tripéptido enlazado a través de su extremo C a W o W1, o a L cuando W es inexistente, a L1 cuando W1 es inexistente, a A cuando los dos W y L son inexistentes o a oxígeno cuando los dos W1 y L1 son inexistentes.

- 45 En otra realización más preferida, el resto aminoacídico del extremo C del dipéptido o el tripéptido se selecciona de entre glicina, lisina, alanina, arginina y citrulina; y el resto aminoacídico del extremo N se selecciona de entre cualquier aminoácido natural o no natural; preferiblemente, en el caso del tripéptido, el resto aminoacídico del medio se selecciona de entre leucina, isoleucina, metionina y fenilalanina.

- 50 En otra realización más preferida, Z_a comprende un pentapéptido, en donde el aminoácido del extremo C se selecciona de entre cualquier aminoácido natural o no natural y el resto aminoacídico de extremo N es ácido 6-aminohexanoico.

- 55 En una realización preferida, Z_b puede contener una fracción de oligoetilenglicol o polietilenglicol o de un derivado de los mismos.

En una realización más preferida, Z_b es un grupo seleccionado de entre:



en donde uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es como se define anteriormente; y p es un número entero de 1 a 20;

5

En una realización preferida, Z_c es una fracción híbrida que comprende:

una fracción peptídica Z_a, en donde Z_a es un único aminoácido, un tripéptido o un tetrapéptido que comprenden aminoácidos L naturales y

10 una fracción no peptídica Z_b que comprende una fracción de oligoetilenglicol o polietilenglicol o de un derivado de los mismos.

La fracción reactiva RM o RM1

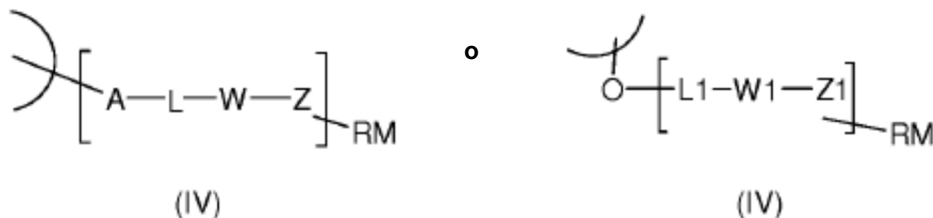
15 La fracción RM o RM1, si está presente, es un grupo reactivo que puede reaccionar con nucleófilos, es decir, moléculas que contienen un grupo nucleofílico, o electrófilos, es decir, moléculas que contienen un grupo electrofílico, en condiciones relativamente suaves y sin necesidad de una funcionalización previa de la fracción reactiva; dicha reacción entre la fracción reactiva y dicho nucleófilo o electrófilo solo requerirá la aplicación de cierto calor o presión, un catalizador, un ácido y/o una base.

20

Por consiguiente, cuando una de las fracciones RM o RM1 está presente, un compuesto de la fórmula (IV) se conjuga con distintos tipos de nucleófilos o electrófilos.

25 Cuando las dos fracciones RM y RM1 son inexistentes, un compuesto de la fórmula (IV) puede conjugarse con distintos tipos de nucleófilos o electrófilos, a través de uno o más de los grupos nucleofílicos (p. ej., amino, tiol, hidroxilo) o del grupo electrofílico (p. ej., carboxilo) que están presentes en las fracciones A, L, L1, W, W1, Z y Z1.

En un compuesto de la fórmula (IV), RM puede conectarse a uno o más de los grupos A', L, W o Z y/o a uno o más de los grupos L1, W1, Z1 o al átomo de oxígeno:

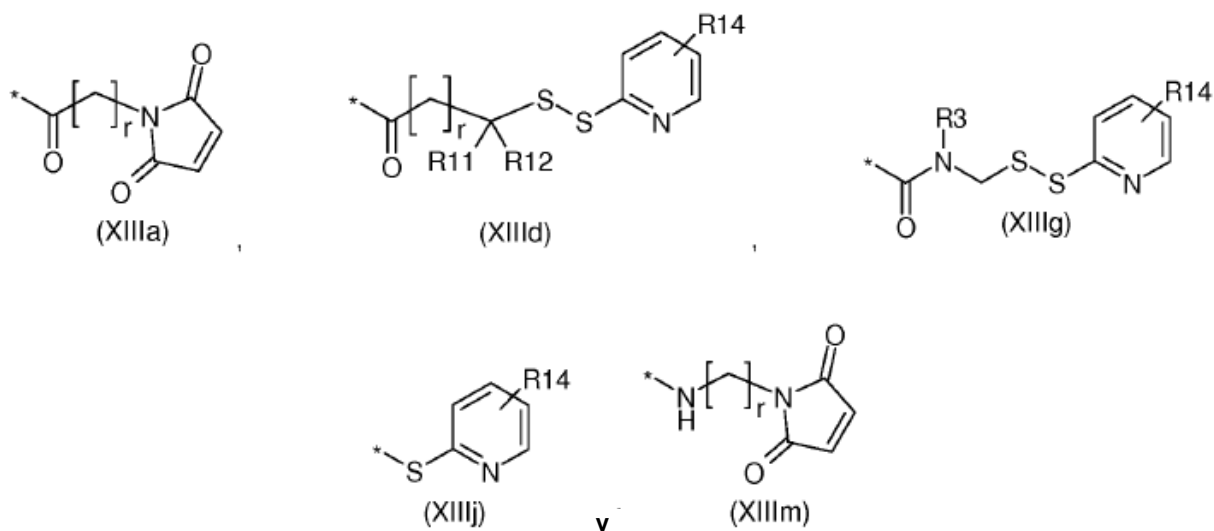


30

Los ejemplos de fracciones reactivas incluyen, pero no se limitan a haluro de carbamoilo, haluro de acilo, éster activo, anhídrido, α-haloacetilo, α-haloacetamida, maleimida, isocianato, isotiocianato, disulfuro, tiol, hidrazina, hidrazida, cloruro de sulfonilo, aldehído, metilcetona, vinilsulfona, halometilo y sulfonato de metilo.

35

En una realización preferida de la invención, cuando el grupo nucleofílico del nucleófilo es NH, NH₂, SH u OH, RM y RM1 son independientemente inexistentes o un grupo seleccionado de entre:

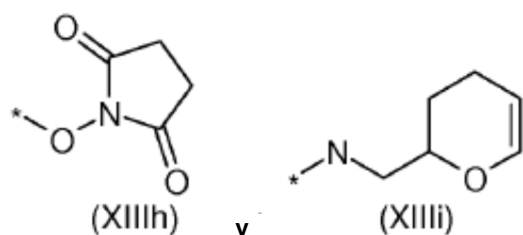


en donde R14 es alquilo C₁-C₃ o un grupo atrayente de electrones, preferiblemente NO₂ y CN;

r es un número entero de 0 a 7; y

5 R11 y R12 son como se definen anteriormente, preferiblemente alquilo C₁-C₃.

En otra realización preferida de la invención, cuando el grupo electrofílico del electrófilo es COOH, RM y RM1 son independientemente inexistentes o un grupo seleccionado de entre:



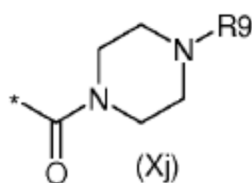
10

En una de las realizaciones más preferidas, al menos uno de RM y RM1 no es inexistente.

15 Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II), como se definen anteriormente, en donde R5 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II), como se definen anteriormente, caracterizados por que L1 es hidrógeno o una fracción de la fórmula (Xj)

20



en donde R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidralquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

25

Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IV), como se definen anteriormente, caracterizados porque R5 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

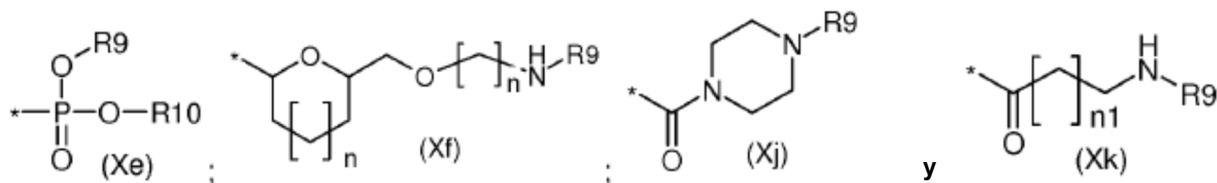
30 Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IV), como se definen anteriormente, caracterizados porque A' es inexistente y L1 es como se define anteriormente.

Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IV), como se definen anteriormente,

caracterizados porque L y L1 son independientemente inexistentes o una fracción seleccionada de entre:

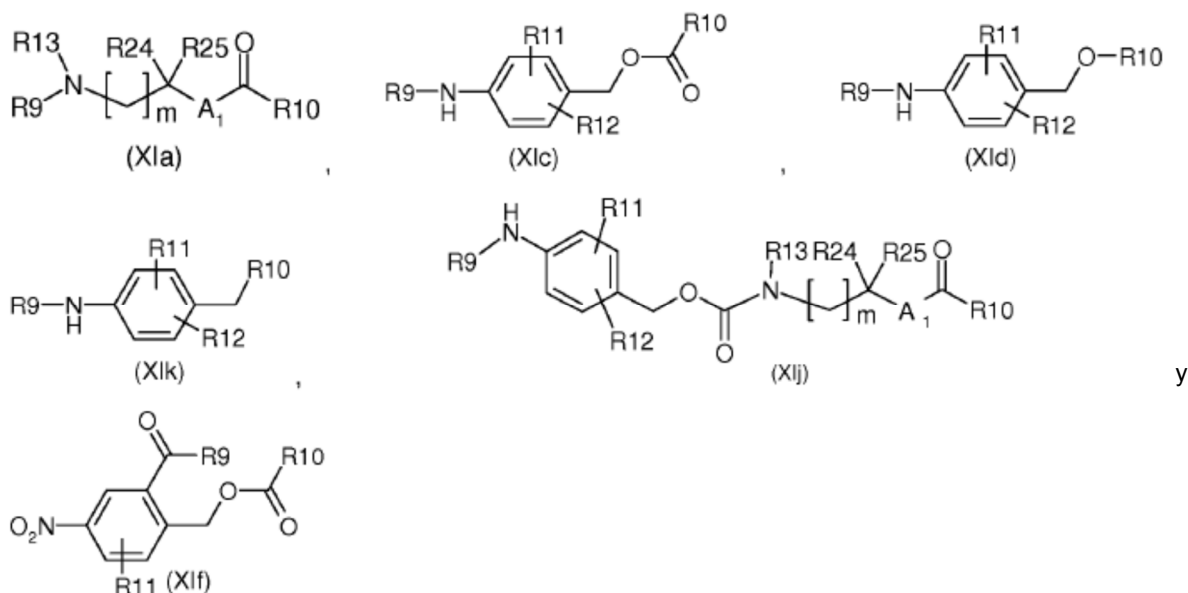
-NHCO-R9 (Xa); -NHCOO-R9 (Xc); -NH-R9 (Xd);

5



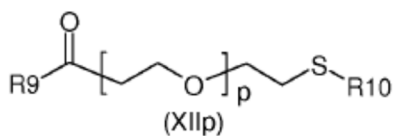
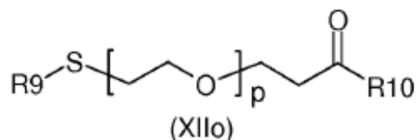
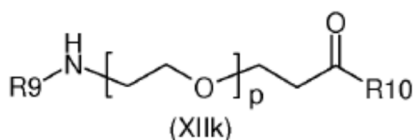
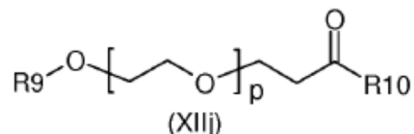
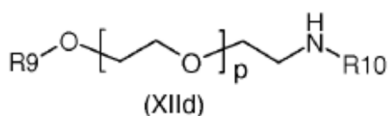
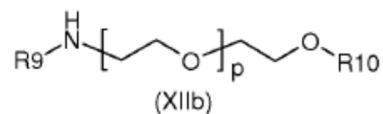
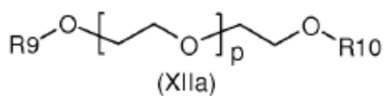
10 en donde R9 y R10 son, cada uno independientemente, inexistentes, hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidralquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; cada n es independientemente un número entero de 0 a 2 y n1 es un número entero de 0 a 4.

15 Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IV), como se definen anteriormente, caracterizados porque W y W1 son independientemente un sistema que comprende uno o más grupos seleccionados independientemente de entre:



20 en donde uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es como se define anteriormente; R11 y R12 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; R24 y R25 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o R24 y R25 tomados conjuntamente forman un carbociclo de 3 a 6 miembros; m es un número entero de 0 a 3; y A₁ es CH₂, CH₂N-R13 o N-R13, en donde R13 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

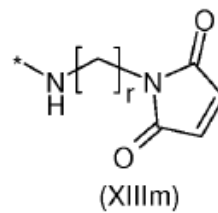
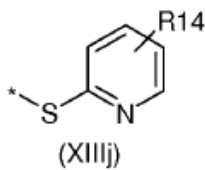
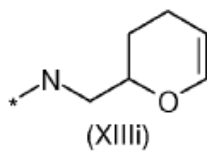
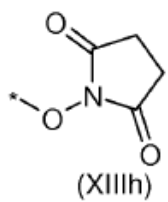
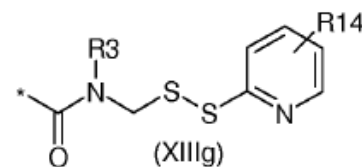
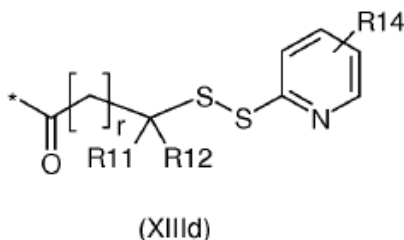
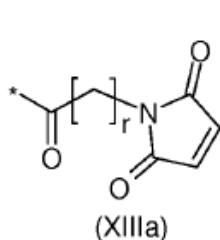
30 Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IV), como se definen anteriormente, caracterizados porque Z y Z1 son independientemente un conector peptídico, preferiblemente un conector dipeptídico o tripeptídico, o un conector no peptídico que contiene una fracción de oligoetilenglicol o polietilenglicol o un derivado de los mismos seleccionado de entre:



en donde uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es como se define anteriormente; y p es un número entero de 1 a 20.

5

Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IV), como se definen anteriormente, caracterizados por que RM y RM1 son independientemente una fracción reactiva seleccionada de entre:



10

en donde R14 es alquilo C₁-C₃ o un grupo atrayente de electrones, preferiblemente NO₂ y CN; r es un número entero de 0 a 7; y R11 y E12 son como se definen anteriormente.

15 Específicamente, los compuestos (comp.) preferidos no limitantes de la presente invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, son los siguientes:

[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}metanona (comp. 1)

20 [(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}metanona (comp. 2)

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[2-({[(8S)-8-(clorometil)-2-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi)metil]fenil]-L-ornitinamida (comp. 5) y

25 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[2-({[(8R)-8-(clorometil)-2-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi)metil]fenil]-L-ornitinamida (comp. 6).

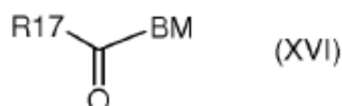
Para referencia a cualquier compuesto específico de la fórmula (II) o (IV) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones.

La presente invención también describe un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II) o (IV), como se define anteriormente, usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis descritos a continuación y empleando los procedimientos disponibles en la técnica y materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos en la técnica reconocerán que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados según la invención puede realizarse mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones mencionadas en este documento o conocidas en la técnica tienen adaptabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

La presente invención describe un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), como se define anteriormente, es decir, un compuesto de la fórmula (II)' en donde L1 es hidrógeno y un compuesto de la fórmula (II)" en donde L1 no es hidrógeno, caracterizado porque el proceso comprende las etapas siguientes:

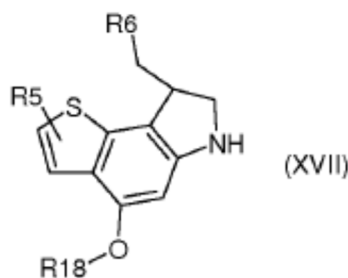
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI)

20



en donde R17 es halógeno, OH o una fracción activadora del grupo carboxílico, p. ej., ésteres activados, y BM es una fracción de unión de la fórmula (V) como se define anteriormente,

25 con un compuesto de la fórmula (XVII)

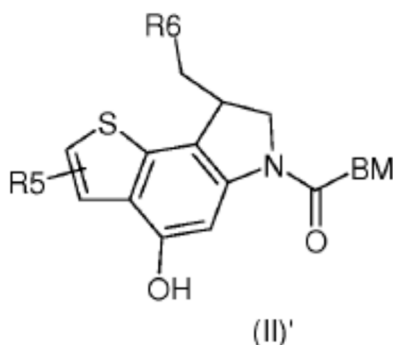


en donde R18 es hidrógeno o un grupo protector, p. ej., bencilo, o un grupo activador de la función OH, p. ej., un triflato (O-Tf) o un éster activo, y R5 y R6 son como se definen anteriormente;

30

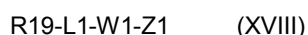
opcionalmente, eliminar la protección que esté presente y después

c) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (II)'



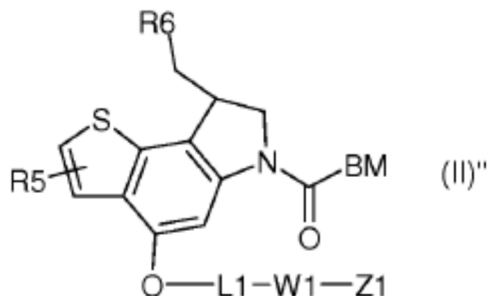
35

en donde R5, R6 y BM son como se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XVIII)



40 en donde R19 es inexistente, hidrógeno, O-Tf, una fracción activadora del grupo NH, preferiblemente tosilo, o R17, en donde R17 es como se define anteriormente, y

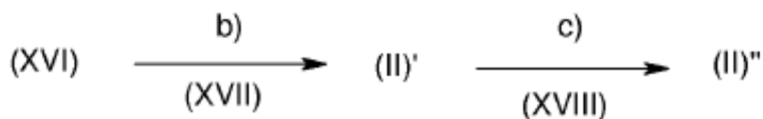
L1, W1 y Z1 son como se definen anteriormente y al menos uno de ellos no es inexistente, para dar un compuesto de la fórmula (II)''



5 en donde L1 es como se define anteriormente, excepto hidrógeno, al menos uno de L1, W1 y Z1 no es inexistente y R5 y R6 son como se definen anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Por consiguiente, la preparación de un compuesto de la fórmula (II) se representa en el esquema 2 a continuación:

Esquema 2

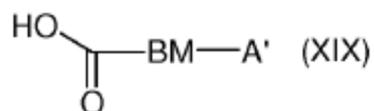


15

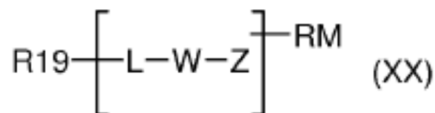
La presente invención describe también un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV), como se define anteriormente, es decir, un compuesto de la fórmula (IV)' en donde A' es A y L1 es hidrógeno y un compuesto de la fórmula (IV)'' en donde A' es A y L1 no es hidrógeno, caracterizado porque el proceso comprende las etapas

20 siguientes:

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIX)



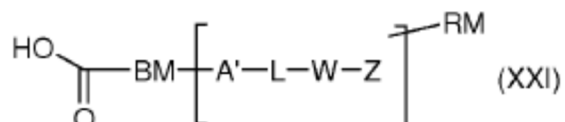
25 en donde A' es A y A es como se define como anteriormente, y BM es una fracción de unión de la fórmula (V)' como se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XX)



30

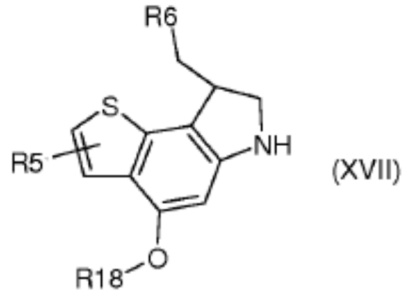
en donde R19 es como se define anteriormente y L, W, Z y RM son como se definen anteriormente y al menos uno de ellos no es inexistente;

35 e) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (XXI)



en donde A' es A y A es como se define anteriormente y

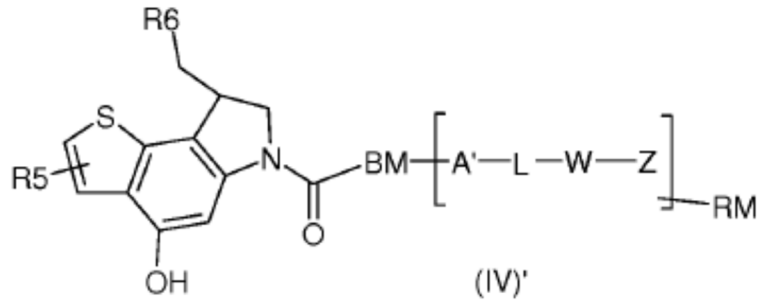
BM, L, W, Z y RM son como se definen anteriormente,
con un compuesto de la fórmula (XVII)



5 como se define anteriormente;

opcionalmente eliminar la protección que esté presente y después

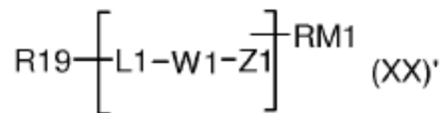
10 f) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IV)'



en donde A' es A y A es como se define anteriormente,

15 L, W, Z y RM son como se definen anteriormente y al menos uno de ellos no es inexistente y R5, R6 y BM son como se definen anteriormente,

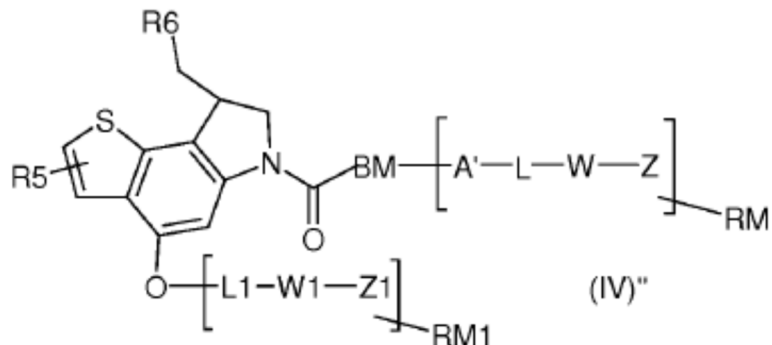
con un compuesto de la fórmula (XX)'



20

en donde R19 es como se define anteriormente, L1 es como se define anteriormente excepto hidrógeno y W1, Z1 y RM1 son como se definen anteriormente y al menos uno de ellos no es inexistente,

25 para dar un compuesto de la fórmula (IV)''



en donde L1 es como se define anteriormente excepto hidrógeno,

W1, Z1 y RM1 son como se definen anteriormente y al menos uno de ellos no es inexistente,
 A' es A y A es como se define anteriormente,
 L, W, Z y RM son como se definen anteriormente y
 R5, R6 y BM son como se definen anteriormente,

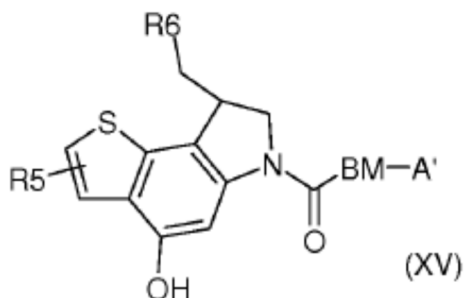
5 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención describe también un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV) como se define anteriormente, es decir, un compuesto de la fórmula (IV)' como se define anteriormente y un compuesto de la
 10 fórmula (IVa)", en donde A' es A y A es un grupo saturado seleccionado de entre OH, NH₂ y COOH, y L1 no es hidrógeno, caracterizado porque el proceso comprende las etapas siguientes:

d') hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIX) con un compuesto de la fórmula (XVII), como se definen
 15 anteriormente;

opcionalmente, eliminar la protección que esté presente y después

e') hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (XV)



20

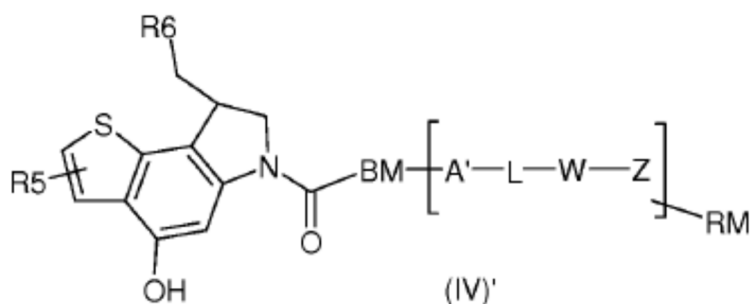
en donde A' es A y A es un grupo saturado seleccionado de entre OH, NH₂ y COOH y
 R5, R6 y BM son como se definen anteriormente,

25 con el compuesto de la fórmula (XX) como se define anteriormente;

opcionalmente

f') hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IV)'

30



en donde A' es A y A es como se define anteriormente y
 R5, R6, BM, L, W, Z y RM son como se definen anteriormente,

35

con un compuesto de la fórmula (XX)' definida anteriormente, para obtener así un compuesto de la fórmula (IV)", como se define anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

o

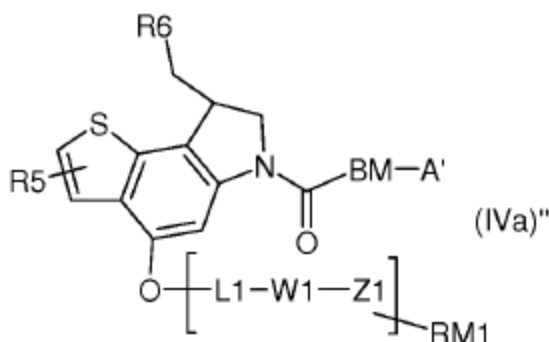
40

e") hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XV), como se define anteriormente, con el compuesto de la fórmula (XX)', como se define anteriormente;

opcionalmente

45

f") hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IVa)''

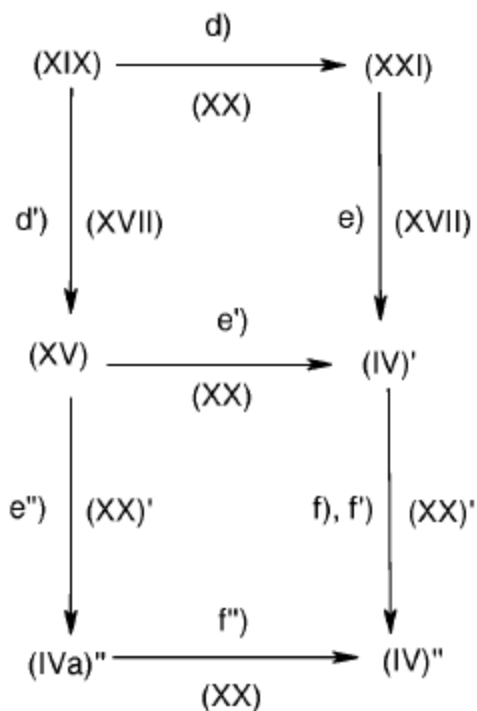


5 en donde L1 es como se define anteriormente, excepto hidrógeno, W1, Z1 y RM1 son como se definen anteriormente y al menos uno de ellos no es inexistente, A' es A y A es un grupo saturado seleccionado de entre OH, NH₂ y COOH y R5, R6 y BM son como se definen anteriormente,

10 con el compuesto de la fórmula (XX), como se define anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (IV)'', como se define anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente, la preparación de un compuesto de la fórmula (IV), es decir, un compuesto de la fórmula (IV)', (IV)'' o (IVa)'' como se define anteriormente, se representa en el esquema 3 a continuación:

15



Según las etapas c), d), f), e'), f'), e'') y f''), el acoplamiento se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente DMF, en presencia de un condensante tal como, por ejemplo, DCC, EDC (para reactivos de acoplamiento en general, véase, p. ej., *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry*, Volume 3; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio) o, en caso de enlaces con uniones éter, siguiendo un procedimiento similar a los descritos en *J.O.C.* 2002, 67, 1866-1872; *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 4, 1379-1391. Véanse también las condiciones químicas específicas descritas en la parte experimental a continuación.

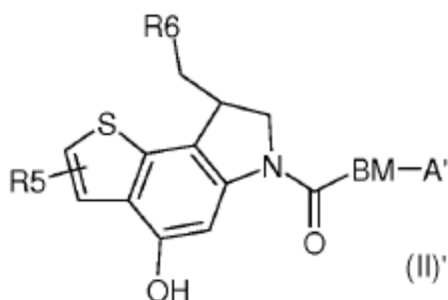
25 Según las etapas b), e) y d'), la reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo desde 20 °C hasta la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base y durante un tiempo de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

Los compuestos de las fórmulas (XVII) y (XIX) son conocidos o pueden prepararse por métodos conocidos por el experto en la técnica o como se describe en el documento GB2344818 citado anteriormente o en *J. Med. Chem.* 2003, (46) págs. 634-637.

5 Los compuestos de las fórmulas (XVI), (XVIII), (XX) y (XX)' son conocidos o pueden prepararse por métodos conocidos por el experto en la técnica o como se describe en *Anticancer Agents in Med. Chem.* 2008, (8) págs. 618-637 o en el documento WO 2010/009124.

La presente invención describe también un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV), como se define anteriormente, es decir, un compuesto de la fórmula (IV)''' en donde A' es inexistente y L1 no es hidrógeno, caracterizado por que el proceso comprende la etapa siguiente:

e''') hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)'

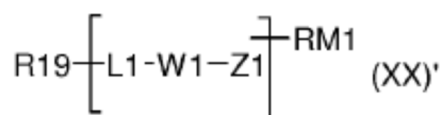


15

en donde A' es inexistente,
R4 y R6 son como se definen anteriormente y
BM es una fracción de unión de la fórmula (V), como se define anteriormente,

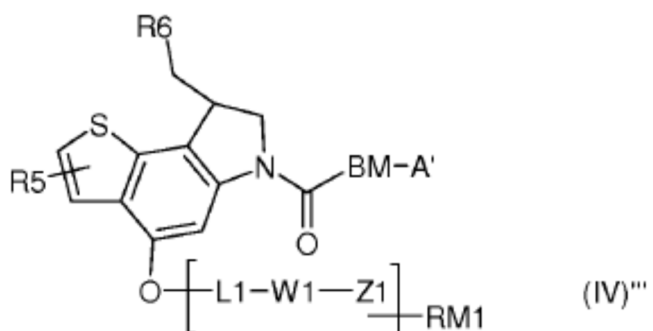
20

con un compuesto de la fórmula (XX)'



25 en donde L1 es como se define anteriormente, pero no hidrógeno y
R19, W1, Z1 y RM1 son como se definen anteriormente,

para dar un compuesto de la fórmula (IV)'''



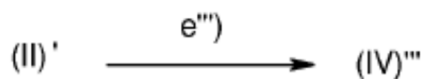
30

en donde A' es inexistente,
L1 es como se define anteriormente excepto hidrógeno,
R5, R6 y BM son como se definen anteriormente y
35 W1, Z1 y RM1 son como se definen anteriormente y al menos uno de ellos no es inexistente,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Por consiguiente, la preparación de un compuesto de la fórmula (IV), en donde A' es inexistente se representa en el

esquema 4 a continuación



5 Según la etapa e'''), el acoplamiento se realiza como se describe en e'') anteriormente.

A partir de todo lo anterior, queda claro para el experto en la técnica que, al preparar los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) según una cualquiera de las variantes de proceso mencionadas anteriormente, es necesario proteger adecuadamente mediante técnicas convencionales grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los intermedios de los mismos que podrían dar lugar a reacciones secundarias indeseadas. Igualmente, la conversión de estos posteriormente en los compuestos desprotegidos libres puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos.

10 Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) preparados según el proceso descrito anteriormente se obtienen como mezcla de isómeros, su separación usando técnicas convencionales en los isómeros individuales de las fórmulas (II) y (IV) está dentro del alcance de la presente invención.

15 Preferiblemente, un compuesto de la fórmula (II), en donde L1 es como se define anteriormente excepto hidrógeno o un compuesto de la fórmula (IV) en donde RM y/o RM1 no son inexistentes y R5, R6, BM, A', L, W, Z, L1, W1 y Z1 son como se definen anteriormente, se hace reaccionar:

g) con un compuesto de la fórmula (XXII)



25

en donde R17 es como se define anteriormente y RM es como se define anteriormente pero no inexistente, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (IV) en donde RM es como se define anteriormente pero no inexistente,

y después opcionalmente

30

h) con un compuesto de la fórmula (XXII)'



35 en donde R17 es como se define anteriormente y RM1 es como se define anteriormente pero no inexistente, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (IV) en donde RM1 es como se define anteriormente pero no inexistente.

Es importante resaltar que las etapas descritas como g) y h) pueden tener lugar opcionalmente en orden inverso, es decir, primero la etapa h) y después la etapa g).

40

Según las etapas g) y h), el acoplamiento se realiza como se describe en b) a continuación.

Los compuestos de las fórmulas (XXII) y (XXII)' están disponibles comercialmente, son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos conocidos por el experto en la técnica o como se describen en *Anticancer Agents in Med. Chem.* 2008, (8) págs. 618-637 o en el documento WO 2010/009124.

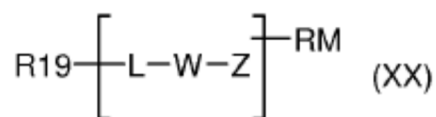
45

El compuesto de la fórmula (XXI) puede prepararse según una de las etapas i), k), l), m), o) o p).

Preferiblemente, un compuesto de la fórmula (XIX), en donde A' es -OH y BM es como se define anteriormente, se hace reaccionar:

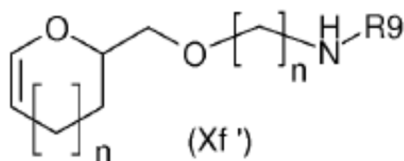
50

i) con un compuesto de la fórmula (XX)

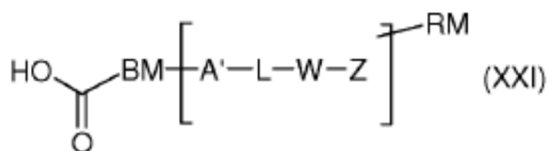


55

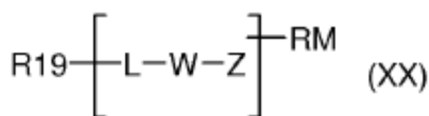
en donde R19 es inexistente, L es un grupo de la fórmula (Xf)



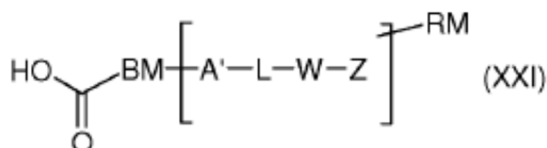
5 en donde R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidralquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 n es como se define anteriormente
 y W, Z y RM son inexistentes
 o
 R9 es inexistente
 10 y al menos uno de W, Z o RM no es inexistente,
 para dar un compuesto de la fórmula (XXI)



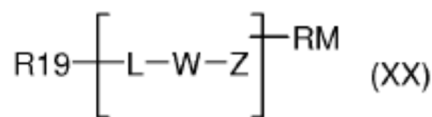
15 en donde A' es -O-, L es un grupo de la fórmula (Xf), W, Z y RM son como se definen anteriormente y BM es un grupo de la fórmula (V);
 o
 20 k) con un compuesto de la fórmula (XX)



25 en donde R19 es un grupo activador de -NH-, preferiblemente tosililo,
 L es un grupo de la fórmula -NHCOR9 (Xa), -NHCOO-R9 (Xc) o -NH-R9 (Xd);
 en donde R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidralquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y
 30 W, Z y RM son inexistentes
 o
 R9 es inexistente y
 al menos uno de W, Z o RM no es inexistente,
 35 para dar un compuesto de la fórmula (XXI)

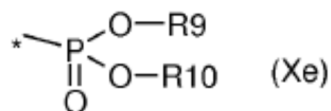


40 en donde A' es -O-, L es un grupo de la fórmula (Xa), (Xc) o (Xd) y BM, W, Z y RM son como se definen anteriormente;
 o
 l) con un compuesto de la fórmula (XX)



en donde R19 es R17 y R17 es -OH,
L es un grupo de la fórmula (Xe)

5



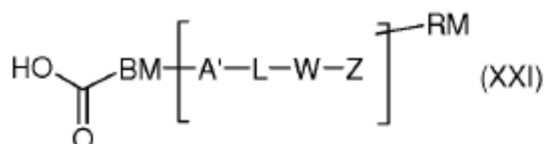
en donde R9 y R10 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y W, Z y RM son inexistentes

10

o uno de R9 o R10 es inexistente y al menos uno de W, Z o RM no es inexistente,

para dar un compuesto de la fórmula (XXI)

15



en donde A' es -O-, L es un grupo de la fórmula (Xe) y BM, W, Z y RM son como se definen anteriormente.

20 Según la etapa i), la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente DCM o DMF, en presencia de PTSA a una temperatura en el intervalo desde 20 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. La eliminación del grupo protector se realiza usando un procedimiento conocido descrito en la bibliografía (véase, p. ej., Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts).

25

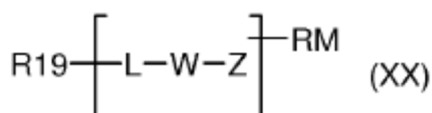
Según la etapa k), la reacción se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente éter, dioxano o una mezcla de estos con LiHMDS a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 50 °C y durante un tiempo de 30 minutos a aproximadamente 24 horas. La eliminación del grupo protector se realiza usando un procedimiento conocido descrito en la bibliografía (véase, p. ej., Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts).

30

Según la etapa l), la reacción se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente DCM, THF, CH₃CN o CCl₄, opcionalmente en presencia de una base, preferiblemente DIPEA, a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 50 °C y durante un tiempo de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

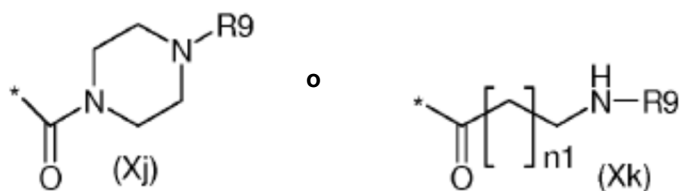
35 Preferiblemente, un compuesto de la fórmula (XIX), en donde A' es -OH o -NH₂ y BM es como se define anteriormente, se hace reaccionar:

m) con un compuesto de la fórmula (XX)



40

en donde R19 es R17 y R17 es una fracción activadora del grupo carboxílico, preferiblemente pirrolidin-2,5-dion-1-ilo, L es un grupo de la fórmula (Xj) o (Xk)



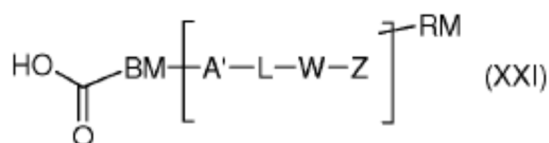
en donde R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y

W, Z y RM son inexistentes

o

R9 es inexistente y al menos uno de W, Z o RM no es inexistente,

10 para dar un compuesto de la fórmula (XXI)



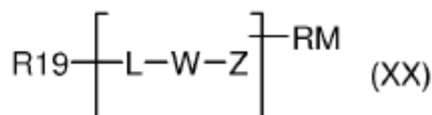
en donde A' es -O- o -NH, L es un grupo de la fórmula (Xj) o (Xk) y BM, W, Z y RM son como se definen anteriormente.

15

Según la etapa m), la reacción de acoplamiento se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente DCM, en condiciones básicas, p. ej., TEA, DMAP. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo desde 0 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo de 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

20 Preferiblemente, un compuesto de la fórmula (XIX) en donde A' es -COOH y BM es como se define anteriormente se hace reaccionar:

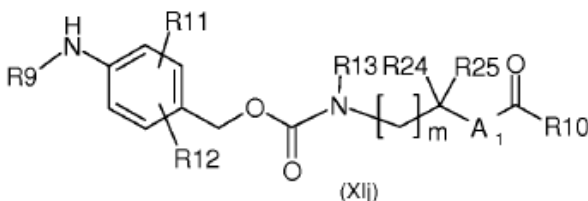
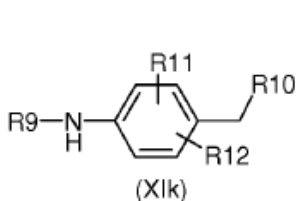
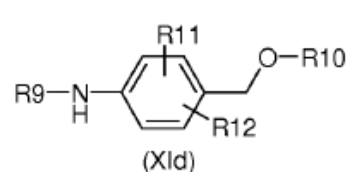
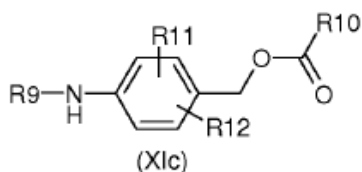
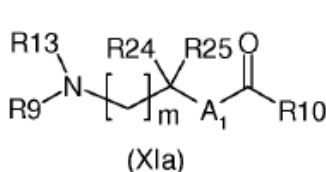
o) con un compuesto de la fórmula (XX)



25

en donde L es inexistente,

W es un grupo de las fórmulas (Xla), (Xlc), (Xld), (Xlk) y (Xlj)



30

en donde R9 es hidrógeno,

R10 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado,

35

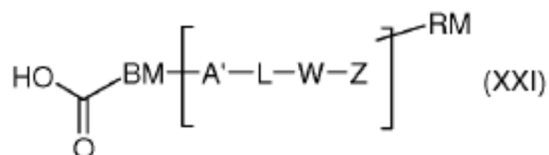
R24, R25, R13, m y A₁ son como se definen anteriormente y W, Z y RM son inexistentes

o

R10 es inexistente, al menos uno de W, Z o RM no es inexistente y R24, R25, R13, m y A₁ son como se definen

anteriormente,

para dar un compuesto de la fórmula (XXI)



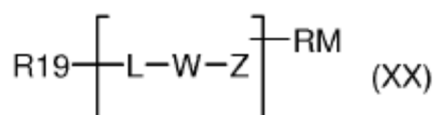
5

en donde A' es -CO-, L es inexistente, W es un grupo de las fórmulas (XIa), (XIc), (XI d), (XI k) y (XI j) y BM, W, Z y RM son como se definen anteriormente.

10 Según la etapa o), la reacción de acoplamiento se realiza usando condiciones bien conocidas en la bibliografía (véase, p. ej., Scott, C. J. y col. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1344-1358; Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, volumen 3; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio).

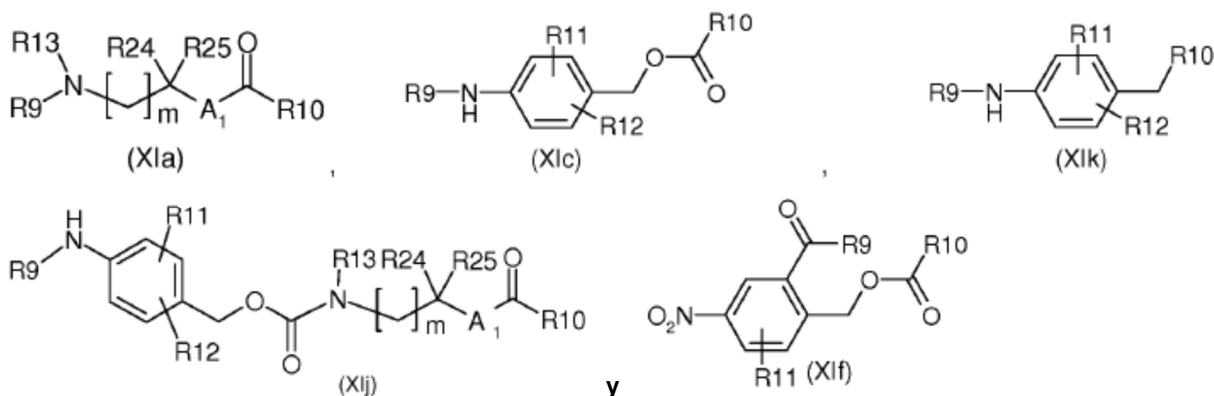
15 Preferiblemente, un compuesto de la fórmula (XIX) en donde A' es -OH o -NH₂, y BM es como se define anteriormente se hace reaccionar:

p) con un compuesto de la fórmula (XX)



20

en donde R19 es inexistente, L es inexistente y W es un grupo de las fórmulas (XIa), (XIc), (XI k), (XI j) y (XI f)



25

en donde R10 es -OH,

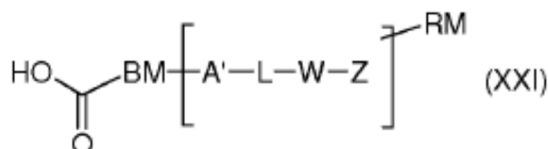
R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfhidralquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado,

30 R24, R25, R13, m y A₁ son como se definen anteriormente y W, Z y RM son inexistentes

o

R9 es inexistente, al menos uno de W, Z o RM no es inexistente y R24, R25, R13, m y A₁ son como se definen anteriormente,

35 para dar un compuesto de la fórmula (XXI)



en donde A' es -O- o -NH-, L es inexistente, W es un grupo de las fórmulas (XIa), (XIc), (XIk), (Xlj) y (Xlf) y BM, W, Z y RM son como se definen anteriormente.

Según la etapa p), la reacción de acoplamiento se realiza como se describe en o) anteriormente o siguiendo un procedimiento similar a los descritos en *J.O.C.* 2002, 67, 1866-11872; *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 4, 1379-1391.

Las etapas i) a m) y p) pueden usarse también para convertir compuestos de la fórmula (IV)' en compuestos de la fórmula (IV)" por reacción con compuestos de la fórmula (XX)' (etapa f), para convertir compuestos de la fórmula (XV) en compuestos de la fórmula (IV)'" por reacción con compuestos de la fórmula (XX)' (etapa e"), para convertir compuestos de la fórmula (II)' en compuestos de la fórmula (II)" por reacción con compuestos de la fórmula (XVIII) (etapa c), para convertir compuestos de la fórmula (XV) en compuestos de la fórmula (IV)' por reacción con compuestos de la fórmula (XX) (etapa e') o para convertir compuestos de la fórmula (IV)'" en compuestos de la fórmula (IV)" por reacción con compuestos de la fórmula (XX) (etapa f").

15 FARMACOLOGÍA

Los compuestos de la presente invención son útiles como antitumorales.

Un mamífero, p. ej., un humano o un animal, puede tratarse por un método que comprende la administración a los mismos de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas (II) y (IV).

De este modo, puede alcanzarse una mejoría en la afección del humano o el animal.

La evaluación de la citotoxicidad de estos compuestos de las fórmulas (II) y (IV) se lleva a cabo como se describe a continuación.

Ensayo de proliferación celular *in vitro*

Se sembraron células humanas de cáncer de ovario A2780 y de mama MCF7 (1250 células/pocillo) en placas blancas de 384 pocillos en un medio completo (RPMI1640 o EMEM más el 10 % de suero fetal bovino) y se trataron con los compuestos disueltos en DMSO al 0,1 %, 24 horas después de la siembra. Las células se incubaron a 37 °C con el 5 % de CO₂ y a las 72 horas, las placas se procesaron mediante el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas. El ATP se cuantifica usando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina que da como resultado la generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

Brevemente, se añadieron 25 µl/pocillo de la disolución del reactivo a cada pocillo y después de 5 minutos de agitación, las placas se leyeron mediante un luminómetro. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

Algunos compuestos representativos de la invención de la fórmula (II) se probaron en el ensayo específico de proliferación celular *in vitro* descrito anteriormente.

Todos los compuestos probados tuvieron un valor de CI₅₀ < 0,5 µM (< 500 nM) en las células de cáncer de ovario humano A2780.

Como pueden apreciar los expertos en la técnica, todos estos compuestos representativos son, por tanto, particularmente ventajosos para el tratamiento antitumoral.

Además, los compuestos funcionalizados de la fórmula (IV) de la presente invención son adecuados para ser conjugados.

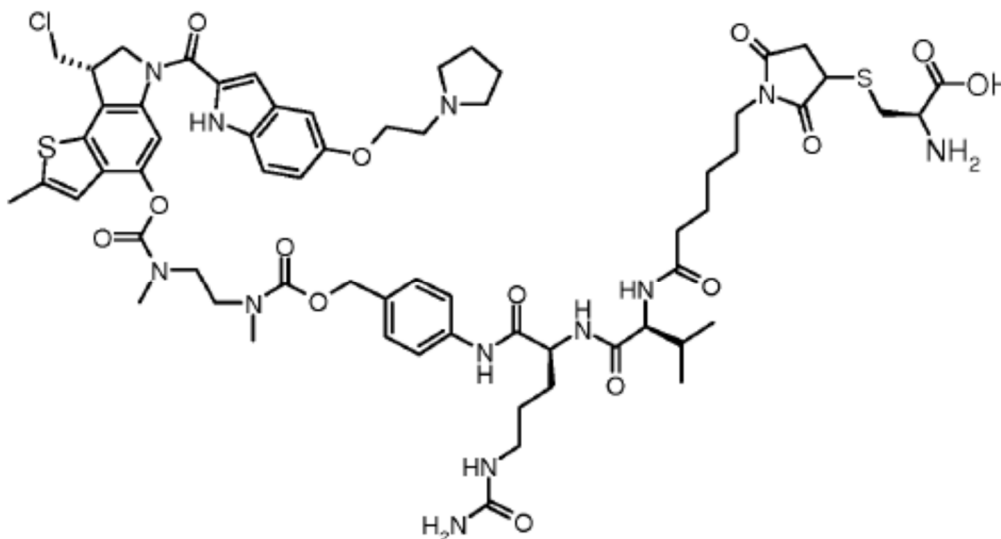
La capacidad de los derivados funcionalizados de la fórmula (IV) para ser conjugados se ha evaluado conjugándolos con un grupo nucleofílico tal como el grupo SH del aminoácido cisteína.

Preparación de un conjugado

Se hicieron reaccionar 2 nmol de cisteína (PM: 121 Da) con 2 nmol de un compuesto funcionalizado de la fórmula (IV), es decir, comp. 5 (PM: 1221 Da).

La reacción se incubó durante 1 hora a 21 °C en presencia de un tampón de borato 50 mM pH 8, DTPA 2 mM, NaCl 50 mM, para obtener el conjugado A1 (m/z = 1343 (MH⁺), que después se analizó por HPLC EM-ESI usando un método de HPLC de fase inversa (columna PLRP-S 1000 Å, 8 µm, 150 x 2,1 mm) en un aparato de HPLC Agilent 1100 acoplado a un detector de espectrometría de masas de cuadrupolo simple Agilent 1946 con una fuente de ESI

ortogonal.



Conjugado A1
EM ESI: $m/z = 1343$ (MH⁺)

5

La figura 1 muestra el espectro de masas del conjugado A1 y representa el peso molecular (m/z) en el eje x, mientras la intensidad expresada como cuentas por segundo (cps) se representa en el eje y.

10 La figura 2 muestra el perfil de HPLC del conjugado A1 y representa el tiempo (min) en el eje x, mientras la absorbancia de UV (mUA) se representa en el eje y.

Liberación de una fracción de fármaco de un conjugado

15 Como ejemplo que no pretende limitar el alcance de la invención, la liberación de un compuesto de la fórmula (II) del conjugado se realizó en presencia de cathepsina, como se describe a continuación.

El conjugado A1 se incubó con 0,2 unidades de cathepsina B en un tampón de acetato de sodio pH 5,5 y Cys 1 mM durante 2 horas a 40 °C.

20

La desaparición del conjugado A1 y la liberación del correspondiente compuesto de la fórmula (II), es decir, comp. 1, así como su precursor A3, confirma la rotura del conector peptídico Z del conjugado.

La completa liberación del compuesto de la fórmula (II) del conjugado se ha observado por análisis de HPLC EM-ESI.

25

La figura 3 muestra el perfil de HPLC después de 2 horas de tratamiento del conjugado A1 con cathepsina y representa el tiempo (min) en el eje x, mientras la absorbancia de UV (mUA) se representa en el eje y.

La figura 4a muestra el espectro de masas del comp. 1 liberado y representa el peso molecular (m/z) en el eje x, mientras la intensidad expresada en cuentas por segundo (cps) se representa en el eje y.

30

La figura 4b muestra el espectro de masas del compuesto A3 liberado, un precursor de comp. 1, y representa el peso molecular (m/z) en el eje x, mientras la intensidad expresada en cuentas por segundo (cps) se representa en el eje y.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien como agentes únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos antineoplásicos conocidos tales como regímenes de radioterapia y quimioterapia, en combinación con citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, alquilantes, antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina-cinasa, agentes

40 contra receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER2, agentes anti-EGFR, antiangiogénicos (p. ej., inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil-transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

45 Si se formulan como una dosis fija, tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de

dosificación aprobado.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) pueden usarse secuencialmente con antineoplásicos conocidos cuando una formulación combinada resulta inapropiada.

5

Los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) de la presente invención, adecuados para su administración a un mamífero, p. ej., a humanos, pueden administrarse por las vías de administración habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, las condiciones del paciente y la vía de administración.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de dosificación diversas, p. ej., por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, p. ej., subcutánea, intramuscular o por medio de inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intrarraquídea.

15 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (II) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente mediante métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; disgregantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, compresión, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

30 Las dispersiones líquidas para administración por vía oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener como vehículo sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

35 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las disoluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de disoluciones salinas isotónicas acuosas estériles o pueden contener propilenglicol como vehículo. Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de sorbitano y polioxietileno o lecitina.

40 Con el fin de ilustrar mejor la presente invención, sin que suponga ninguna limitación de la misma, se presentan ahora los ejemplos siguientes.

45

EJEMPLOS

En los ejemplos siguientes se describe la preparación sintética de algunos compuestos de la fórmula (II) o (IV) de la invención. Los compuestos de la presente invención, como se preparan según los ejemplos siguientes, se caracterizaron también por RMN ¹H y/o por datos de masa exacta ESI(+).

50

Los espectros de RMN ¹H se registraron a una temperatura constante de 25 °C en un espectrómetro Varian INOVA 500 (operando a 499,8 MHz para ¹H) y equipado con una sonda fría de detección indirecta y gradiente PFG en el eje z para ¹H de 5 mm o, alternativamente, con una sonda de resonancia triple y gradiente PFG en el eje z para ¹H de 5 mm.

55

Los desplazamientos químicos se refirieron a las señales de los disolventes residuales. Los datos se presentan de la manera siguiente: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuarteto, s a. = singulete ancho, td = triplete de dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, m = multiplete), constantes de acoplamiento (Hz) y número de protones.

60

Los datos de masa exacta ESI(+) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Waters Q-ToF Ultima conectado directamente con un sistema de micro-HPLC Agilent 1100 como se describe previamente ((M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004, 18, 511-517).

65

En los ejemplos a continuación, así como en toda la solicitud, las abreviaciones siguientes tienen los significados

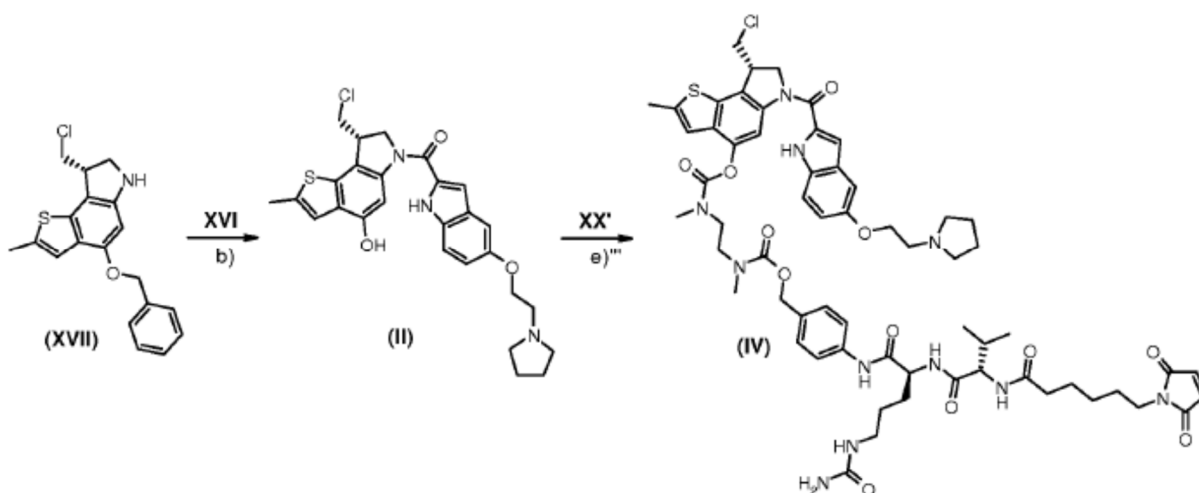
siguientes. Si no se definen, los términos tendrán los significados generalmente aceptados.

ABREVIACIONES	
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DBU	diazabicycloundeceno
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1 <i>H</i> -benzotriazol-1-ol
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

5

Etapa b, etapa e'''



10 *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁶-carbamoil-*N*-[4-({[2-({[(8*S*)-8-(clorometil)-2-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6*H*-tieno[2,3-*e*]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida (comp. 5)

Etapa b

15

Al compuesto (8*S*)-4-(benciloxi)-8-(clorometil)-2-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[2,3-*e*]indol (19,2 mg, 0,056 mmol) (preparado como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 14092) disuelto en 2,5 ml de DMF seca, se le añadieron ácido 5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-carboxílico (26 mg, 0,095 mmol) y EDC·HCl (43 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃ en agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto

20

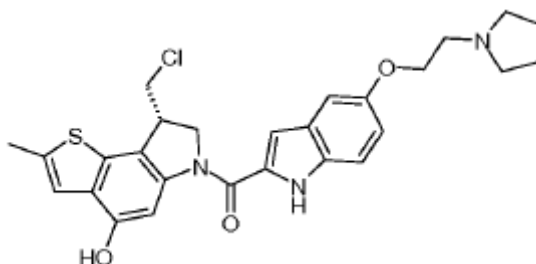
crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₃ en MeOH = 100/1/1) para dar [(8*S*)-4-(benciloxi)-8-(clorometil)-2-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[2,3-*e*]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}metanona (30 mg, rendimiento del 89 %).

25 EM ESI: *m/z* 600 (MH⁺)

RMN ¹H (500 MHz, acetona) δ 1,73 (m, 4 H), 2,52 (m, 7 H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 3 H), 4,00 (m, 1 H), 4,13 (m, 5 H), 4,67 (dd, J = 10,8, 4,2 Hz, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 6,97 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 2,33 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 10,71 (s a., 1 H)

Desprotección

10 [(8*S*)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[2,3-*e*]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]metanona (comp. 1)



15 El compuesto [(8*S*)-4-(benciloxi)-8-(clorometil)-2-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[2,3-*e*]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]metanona (28 mg, 0,0466 mmol) se agitó en 2 ml de HCl 3,5 M en EtOAc durante 1 hora y se evaporó a sequedad. El producto se disolvió en THF (8 ml) y se le añadió HCO₂NH₄ acuoso al 25 % (0,175 ml) y Pd-C al 10 % (25 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró a través de Celite y se concentró para dar, tras purificación cromatográfica (DCM/MeOH/HCl conc. = 100/5/0,1), clorhidrato de [(8*S*)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[2,3-*e*]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]metanona (13 mg, rendimiento del 51 %).

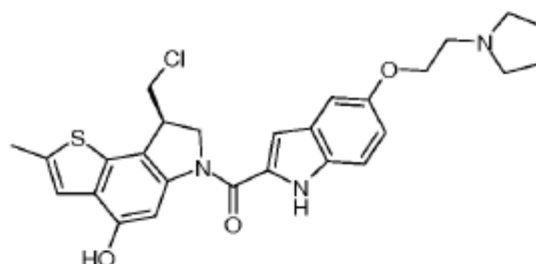
EM ESI: m/z 510 (MH⁺)

25 RMN ¹H (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 2,10 (s a., 4 H), 2,62 (s, 3 H), 3,32 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 11,1, 7,8 Hz, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 4,09 (dd, J = 11,1, 3,4 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,64 (dd, J = 11,1, 3,4 Hz, 1 H), 4,80 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,76 (s a., 1 H)

De manera análoga se preparó el compuesto siguiente:

30

[(8*R*)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[2,3-*e*]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]metanona (comp. 2)

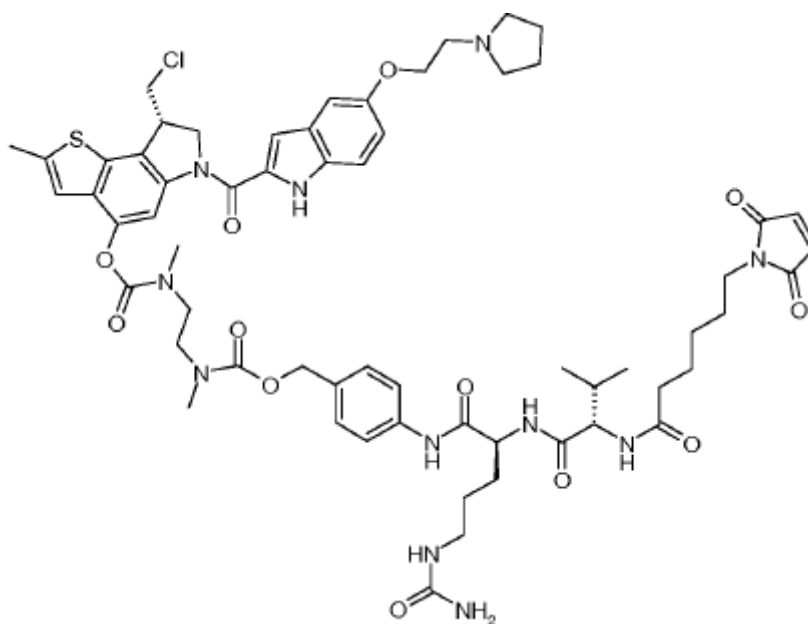


35

EM ESI: m/z 510 (MH⁺)

Etapa eⁱⁱⁱ, el compuesto del título

40



Una disolución de clorhidrato de [(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}metanona (10 mg, 0,0183 mmol), carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (22 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (0,021 ml, 0,146 mmol) en 1 ml de DCM seco y 1 ml de THF seco se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trató con éter dietílico. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío. Este compuesto se disolvió en DCM seco (2 ml, con el 10 % de DMF seca) y se le añadieron clorhidrato de *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-*N*⁶-carbamoyl-*N*-[4-[[{metil[2-(metilamino)etil]carbamoyl]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida (XX)' (preparado como se describe a continuación) (30 mg, 0,04 mmol) y trietilamina (0,016 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno, los disolventes se evaporaron y, tras purificación cromatográfica en columna (DCM/MeOH = 85/15), se obtuvo el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 36 %).

EM ESI: m/z 1222 (MH⁺)

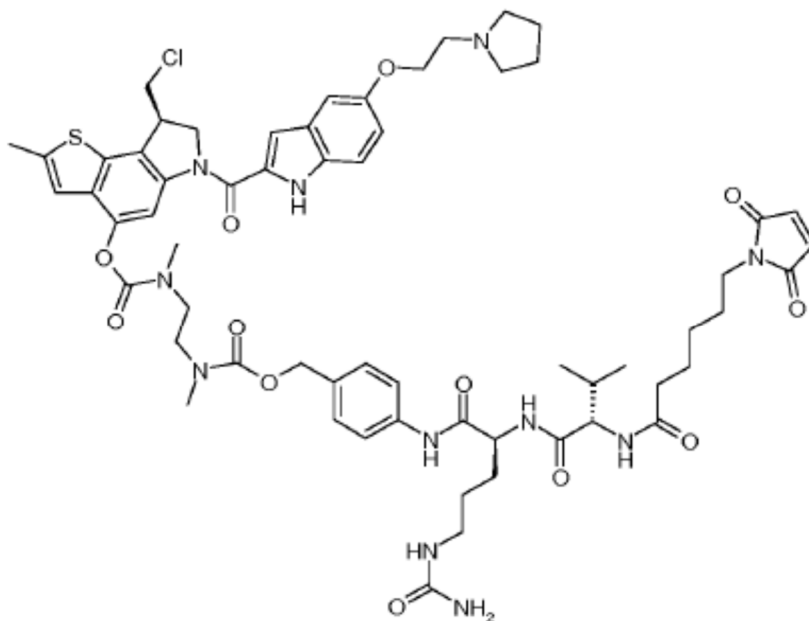
15

RMN ¹H (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 0,99 (m, 6 H), 1,24-1,90 (m, 10 H), 2,03 (m, 4 H), 2,07 (m, 1 H), 2,27 (m, 2 H), 2,54 (m, 3 H), 2,93-3,05 (m, 6 H), 3,13-3,42 (m, 2 H), 3,45 (m, 4 H), 3,64 (m, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 4,30 (m, 2 H), 4,47 (m, 1 H), 5,00-5,17 (m, 2 H), 6,77 (m, 2 H), 6,99-7,65 (m, 9 H), 7,99 (s a., 1 H)

20 De manera análoga se preparó el compuesto siguiente:

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-*N*⁶-carbamoyl-*N*-[4-[[{2-[[{[(8*R*)-8-(clorometil)-2-metil-6-{{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-4-il]oxi}carbonil](metil)amino]etil}(metil)carbamoyl]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida (comp. 6)

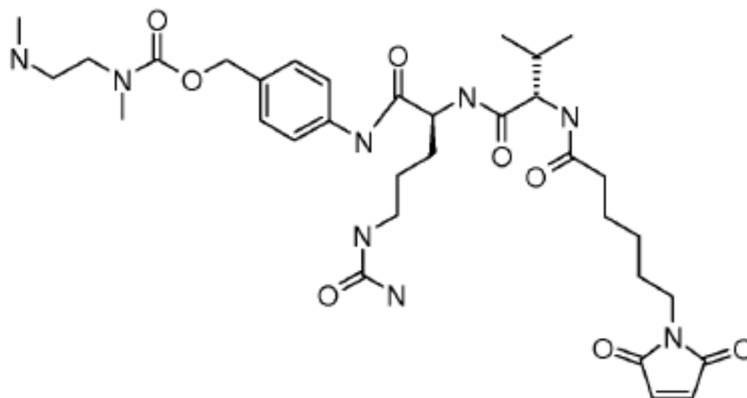
25



EM ESI: m/z 1222 (MH⁺)

5 Preparación del intermedio

Clorhidrato de *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-[(metil[2-(metilamino)etil] carbamoil]oxi)metil]fenil]-*L*-ornitinamida (compuesto XX)

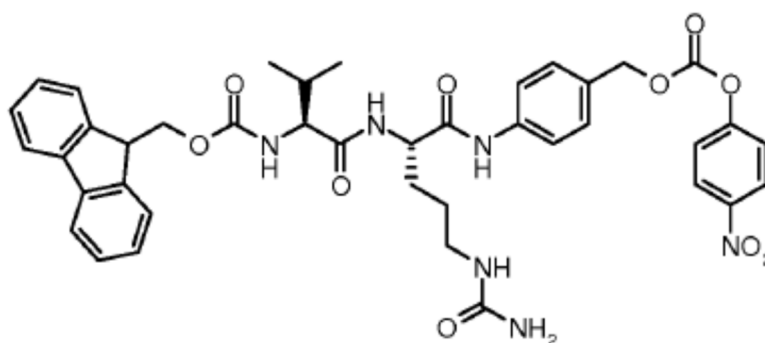


10

Etapas

Se disolvieron *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-(hidroximetil)fenil]-*L*-ornitinamida (1,3 g, 2,16 mmol) (preparada como se describe en el documento EP 0624377A2) y carbonato de bis(4-nitrofenilo) (1,32 g, 4,34 mmol) en 6 ml de DMF seca en atmósfera de nitrógeno, se añadió DIPEA (0,75 ml, 4,35 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (120 ml) y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi]metil]fenil]-*L*-ornitinamida (1,47 g, rendimiento del 89 %).

20



EM ESI: m/z 767 (MH⁺)

5

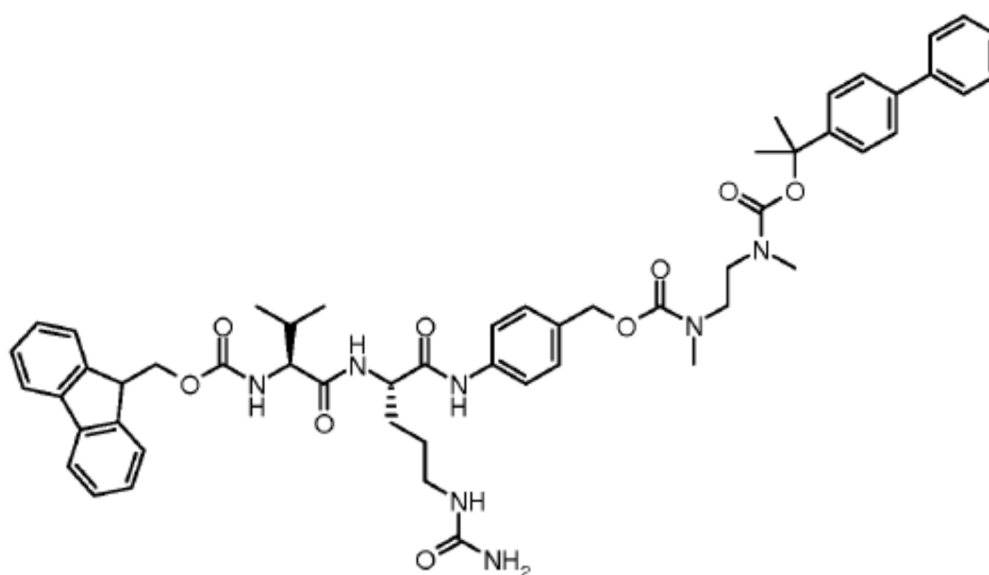
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,30-1,52 (m, 2 H), 1,60 (m, 1 H), 1,69 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,93 (dd, J = 8,9, 7,0 Hz, 1 H), 4,14-4,34 (m, 3 H), 4,42 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,97 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,42 (m, 5 H), 7,55 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,31 (m, 2 H), 10,12 (s, 1 H)

10

Etapa b

Se disolvieron *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-valil-*N*⁶-carbamoil-*N*-[4-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi}metil)fenil]-L-ornitina (310 mg, 0,404 mmol) y metil-[2-(metilamino)etil]carbomato de 2-(bifenil-4-il)propan-2-ilo (132 mg, 0,404 mmol) en DMF seca (6 ml) y se agitaron en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/EtOH = 9/1) para dar *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-valil-*N*-[4-[10-(bifenil-4-il)-4,7,10-trimetil-3,8-dioxo-2,9-dioxa-4,7-diazaundec-1-il]fenil]-*N*⁶-carbamoil-L-ornitina (200 mg, rendimiento del 52 %).

15



20

EM ESI: m/z 954 (MH⁺)

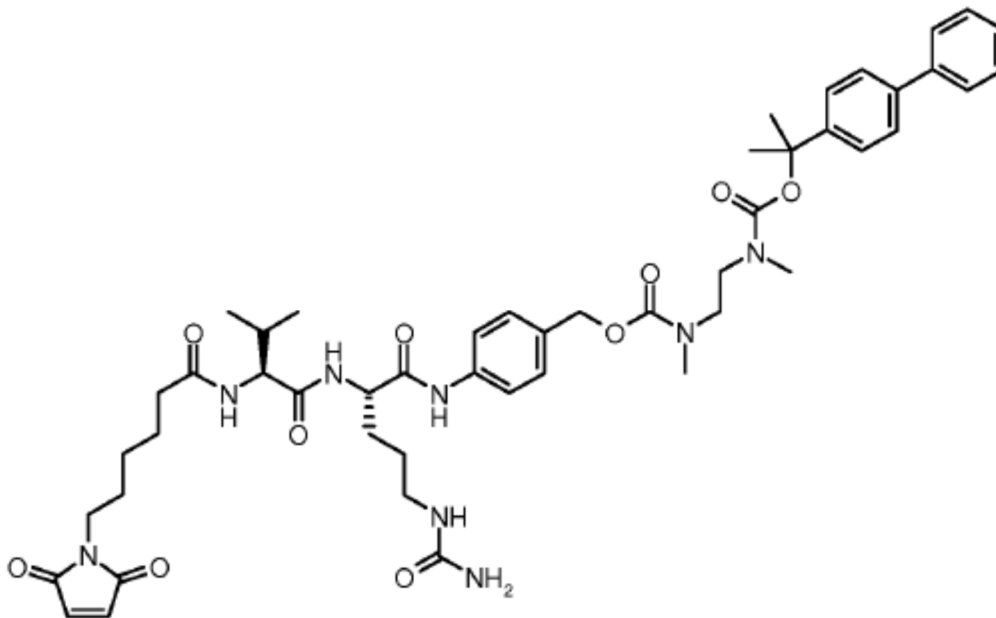
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (m, 6 H), 1,21-1,64 (m, 4H), 1,69 (s, 6 H), 2,00 (m, 1 H), 2,62-3,08 (m, 10 H), 3,44 (m, 2 H), 3,93 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 4,94-5,03 (m, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,96 (m, 1 H), 7,25-7,46 (m, 11 H), 7,45-7,66 (m, 6 H), 7,74 (m, 2 H), 7,89 (m, 2 H), 8,11 (s a., 1 H), 10,06 (s a. 1 H)

25

Etapa c

30 A una disolución de *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-valil-*N*-[4-[10-(bifenil-4-il)-4,7,10-trimetil-3,8-dioxo-2,9-dioxa-4,7-diazaundec-1-il]fenil]-*N*⁶-carbamoil-L-ornitina (200 mg, 0,21 mmol) en DMF seca (6 ml) se le añadió piperidina (0,105 ml, 1mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a sequedad para dar L-valil-*N*-[4-[10-(bifenil-4-il)-4,7,10-trimetil-3,8-dioxo-2,9-dioxa-4,7-diazaundec-1-il]fenil]-*N*⁶-carbamoil-L-ornitina que se usó sin purificación adicional. El intermedio crudo se disolvió en DCM seco (6 ml) y

se le añadieron 1-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}-1*H*-pirrol-2,5-diona (130 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (0,088 ml, 0,63 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se evaporaron los disolventes y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/EtOH = 10/1) para dar *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*-{4-[10-(bifenil-4-il)-4,7,10-trimetil-3,8-dioxo-2,9-dioxa-4,7-diazaundec-1-il]fenil}-*N*⁶-carbamoil-*L*-ornitina (150 mg, rendimiento del 77 %).



10 EM ESI: m/z 925 (MH⁺)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,84 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 1,18 (m, 2 H), 1,36 (m, 1 H), 1,40-1,52 (m, 6 H), 1,60 (m, 1 H), 1,69 (s, 6 H), 1,97 (m, 1 H), 2,08-2,23 (m, 2 H), 2,63-2,96 (m, 8 H), 2,90 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 3,23-3,34 (m, 2H), 3,36 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 4,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,95-5,05 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 5,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 7,25-7,41 (m, 5 H), 7,45 (m, 2 H), 7,53-7,66 (m, 6 H), 7,80 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 9,99 (m, 1 H), 10,76 (s a., 1 H)

Etapa e, el intermedio del título

20 El compuesto *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*-{4-[10-(bifenil-4-il)-4,7,10-trimetil-3,8-dioxo-2,9-dioxa-4,7-diazaundec-1-il]fenil}-*N*⁶-carbamoil-*L*-ornitina (50 mg, 0,054 mmol) se disolvió en 5 ml de THF seco y se le añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0,3 ml). La disolución se agitó durante 3 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con THF y se secó al vacío para dar así el compuesto (XX) (36 mg, rendimiento del 92 %).

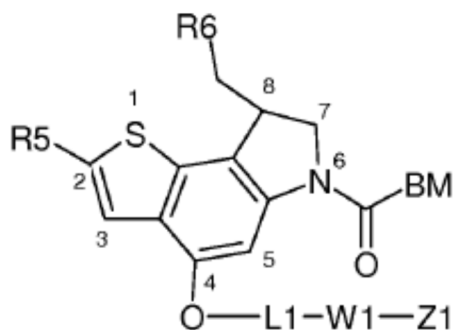
25 EM ESI: m/z 687 (MH⁺)

RMN ¹H (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,31 (m, 2 H), 1,54-1,67 (m, 6 H), 1,76 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 2,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,64-2,75 (m, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,11 (m, 1 H), 3,20 (m, 3 H), 3,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,61 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 4,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,50 (dd, *J* = 9,1, 4,9 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 6,79 (s, 2 H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H)

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II)

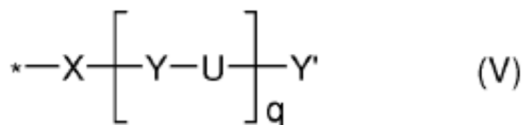


(II)

5

caracterizado porque

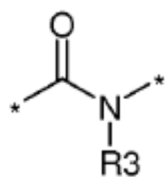
R5 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 10 R6 es halógeno;
 BM es una fracción de unión a ADN de la fórmula (V):



en donde

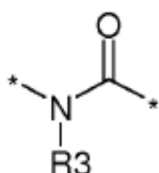
15

X es inexistente o alqueno C₂-C₄ lineal o ramificado;
 Y e Y' son independientemente un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
 U es una fracción de la fórmula (VI) o (VII):



(VI)

o



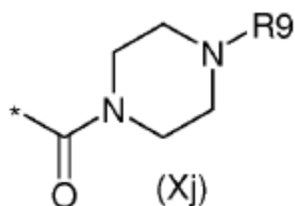
(VII)

20

en donde R3 es hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ e hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado
 opcionalmente sustituido; y
 q es un número entero de 0 a 3;

25

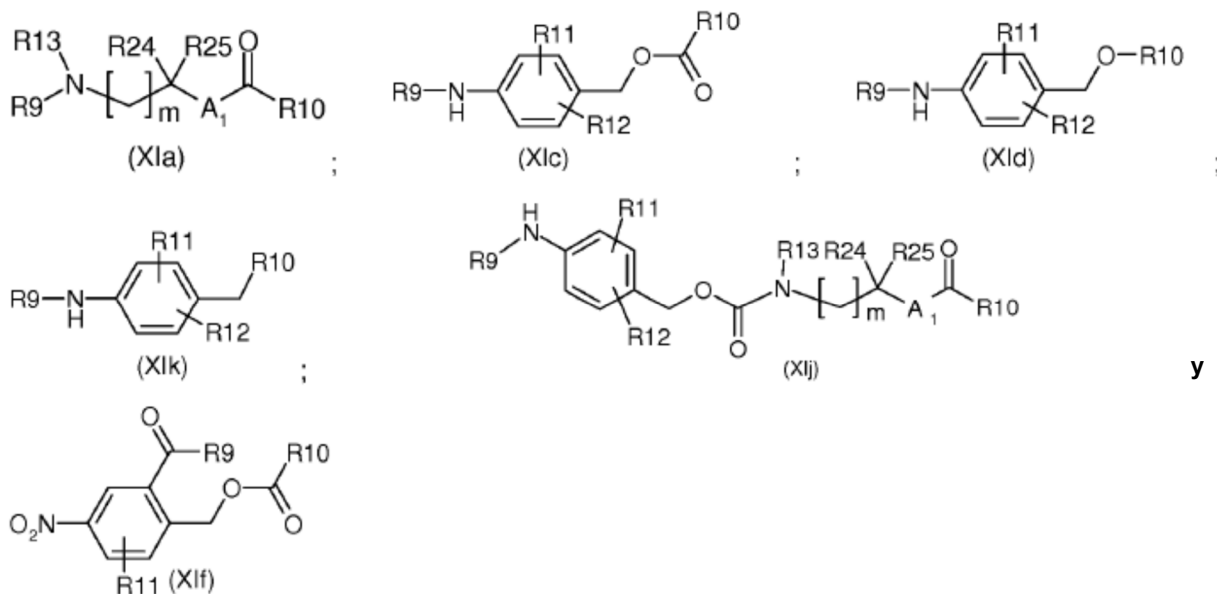
L1 es hidrógeno o una fracción de la fórmula (Xj)



(Xj)

30 en donde R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o
 ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulhidralquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal
 o ramificado;

W1 es inexistente o un sistema que comprende uno o más grupos seleccionados del grupo que consta de



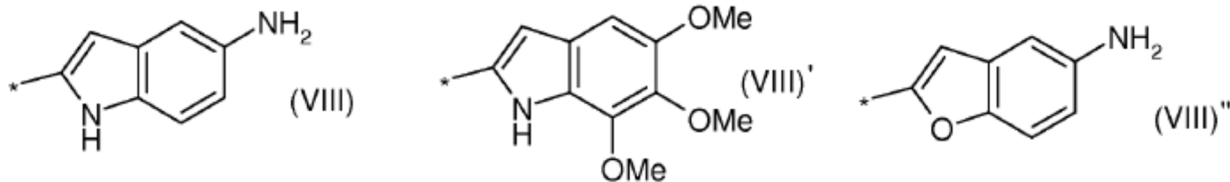
5

en donde

- uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulhidralquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
- 10 R11 y R12 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
- R24 y R25 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o R24 y R25 tomados conjuntamente forman un carbociclo de 3 a 6
- 15 miembros;
- m es un número entero de 0 a 3; y
- A₁ es CH₂, CH₂N-R13 o N-R13, en donde R13 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; y

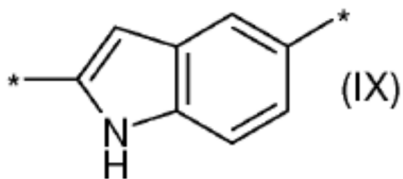
20 Z1 es inexistente o un conector peptídico, no peptídico o híbrido entre peptídico y no peptídico;

siempre que se excluya un compuesto de la fórmula (II) en el que L1 es hidrógeno, R5 es metilo y X es inexistente cuando q sea 0 e Y' sea una fracción heterocíclica de la fórmula (VIII), (VIII)' o (VIII)''



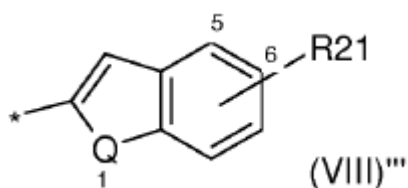
25

o q sea 1, U sea un grupo de la fórmula (VII) como se define anteriormente, Y sea una fracción heterocíclica de la fórmula (IX)



30

e Y' sea una fracción heterocíclica de la fórmula (VIII)'''



en donde Q es NH u O, y R21 es hidrógeno o un grupo seleccionado de entre $-N(C_2H_5)_2$ y $-C(NH)NH_2$ en la posición 5 o 6 del anillo bencénico;

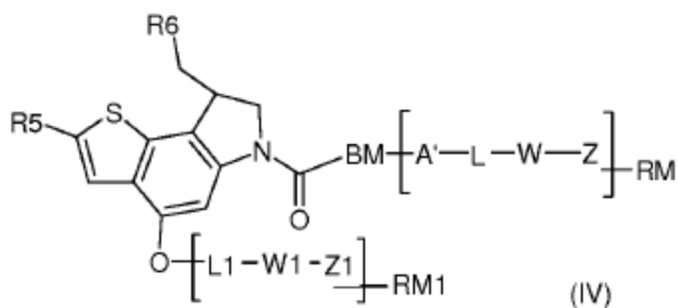
5

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (II) según la reivindicación 1, caracterizado porque R5 es alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado.

10

3. Un compuesto de la fórmula (IV)

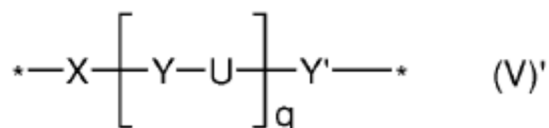


15 caracterizado porque

R5 es alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, hidroxialquilo C_1-C_4 lineal o ramificado o aminoalquilo C_1-C_4 lineal o ramificado; R6 es halógeno;

BM es una fracción de unión a ADN de la fórmula (V)';

20

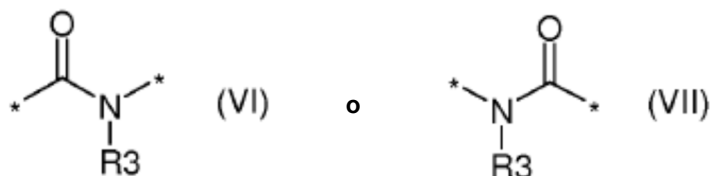


en donde

X es inexistente o alqueno C_2-C_4 lineal o ramificado;

25 Y e Y' son independientemente un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

U es una fracción de la fórmula (VI) o (VII):



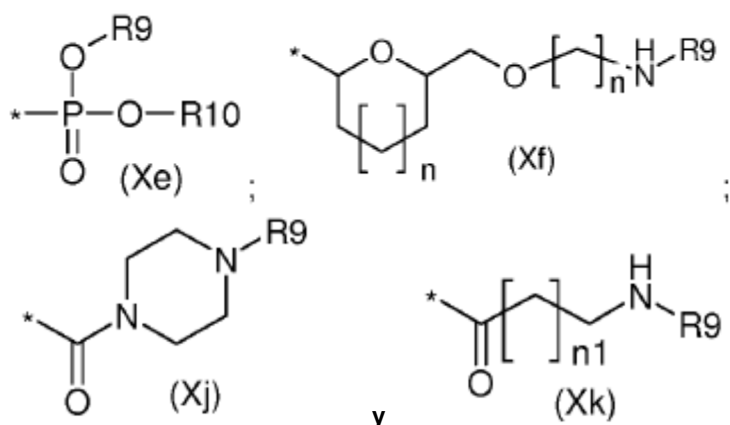
30 en donde R3 es hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C_1-C_4 e hidroxialquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido; y

q es un número entero de 0 a 3;

A' es inexistente o un átomo seleccionado de entre -O-, -NH- y -CO-;

35 L es inexistente o una fracción seleccionada del grupo que consta de

$-NHCO-R_9$ (Xa); $-NHCOO-R_9$ (Xc); $-NH-R_9$ (Xd);



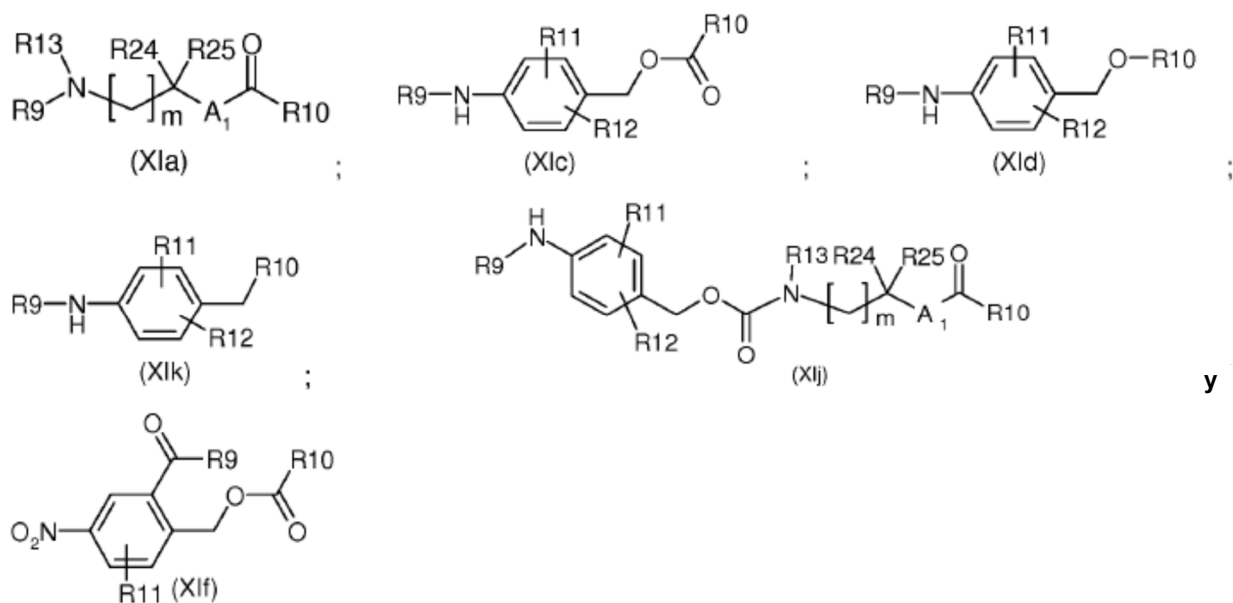
en donde:

5

R9 y R10 son, cada uno independientemente, inexistentes, hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulhidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

10 n1 es un número entero de 0 a 2 y

W es inexistente o un sistema que comprende uno o más grupos seleccionados del grupo que consta de



15 en donde

uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es como se define anteriormente;

R11 y R12 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

20 R24 y R25 son, cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o R24 y R25 tomados conjuntamente forman un carbociclo de 3 a 6 miembros;

m es un número entero de 0 a 3; y

A₁ es CH₂, CH₂N-R13 o N-R13, en donde R13 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄

25 lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

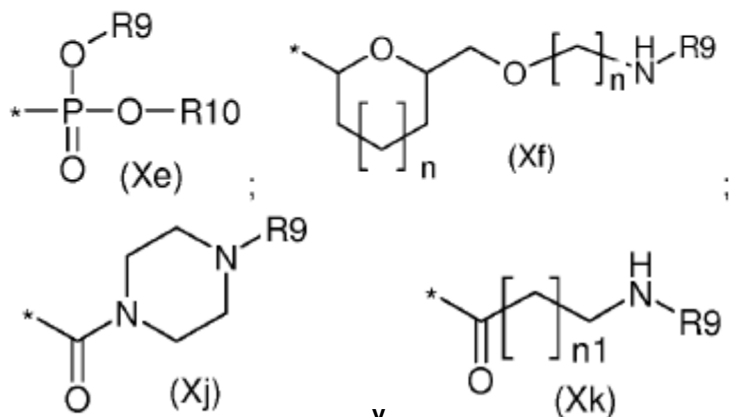
Z es inexistente o un conector peptídico, no peptídico o híbrido entre peptídico y no peptídico;

RM es inexistente o una fracción reactiva unida a al menos uno de los grupos seleccionados de entre A', L, W o Z;

RM1 es inexistente o una fracción reactiva unida a al menos uno de los grupos seleccionados de entre L1, W1 o Z1;

30 L1 es inexistente, hidrógeno o una fracción seleccionada del grupo que consta de

-NHCO-R9 (Xa); -NHCOO-R9 (Xc); -NH-R9 (Xd);

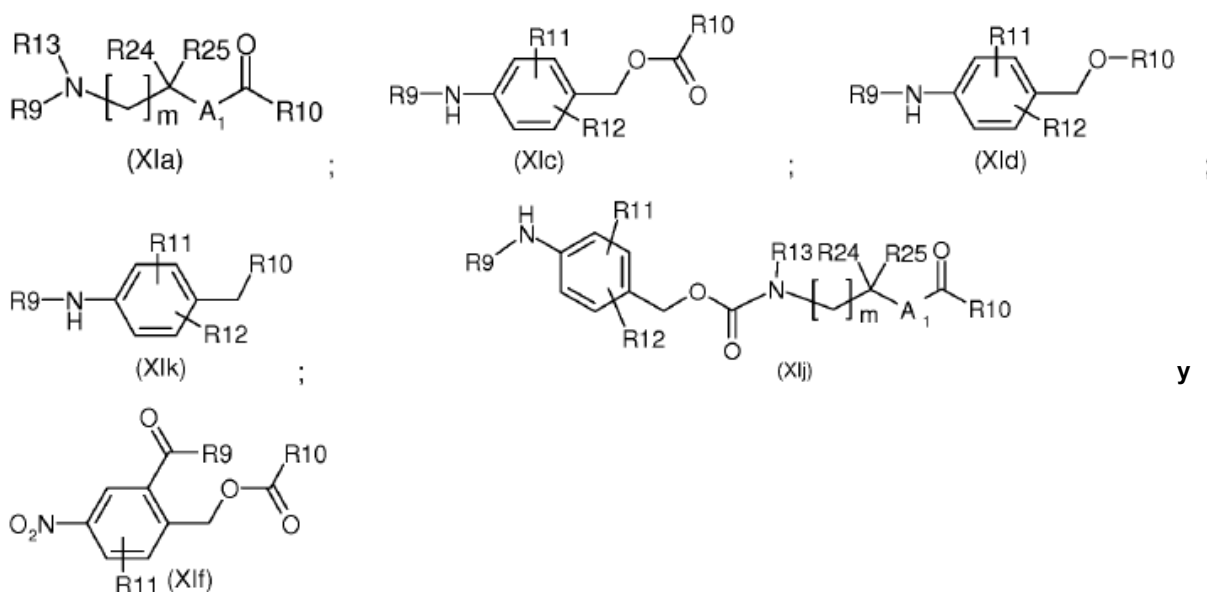


5

en donde:

R9 y R10 son, cada uno independientemente, inexistentes, hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido
 10 seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulhidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 cada n es independientemente un número entero de 0 a 2 y
 n1 es un número entero de 0 a 4;

15 W1 es inexistente o un sistema que comprende uno o más grupos seleccionados del grupo que consta de



en donde

20

uno de R9 y R10 inexistente y el otro es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulhidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

R11 y R12 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o hidroxialquilo
 25 C₁-C₄ lineal o ramificado;

R24 y R25 son, cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o R24 y R25 tomados conjuntamente forman un carbociclo de 3 a 6 miembros;

m es un número entero de 0 a 3; y

30 A₁ es CH₂, CH₂N-R13 o N-R13, en donde R13 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

Z1 es inexistente o un conector peptídico, no peptídico o híbrido entre peptídico y no peptídico;

siempre que:

5

cuando L1 sea hidrógeno, A' no sea inexistente y al menos uno de L, W, Z o RM no sea inexistente;
cuando A' sea inexistente, L, W y Z sean inexistentes y RM1 no sea inexistente;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

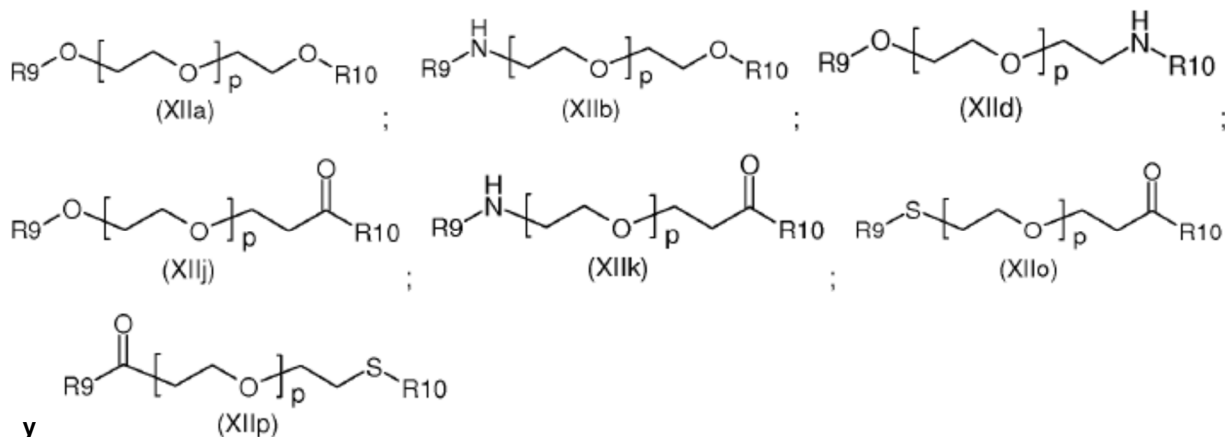
10

4. Un compuesto de la fórmula (IV) según la reivindicación 3, caracterizado porque R5 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

5. Un compuesto de la fórmula (IV) según la reivindicación 4, caracterizado porque A' es inexistente y L1 es L, en donde L es como se define en la reivindicación 3.

6. Un compuesto de la fórmula (IV) según las reivindicaciones 4 o 5, caracterizado porque Z y Z1 son independientemente un conector peptídico, preferiblemente un conector dipeptídico o tripeptídico, o un conector no peptídico que contiene una fracción de oligoetilenglicol o polietilenglicol o un derivado de los mismos seleccionado de entre:

20



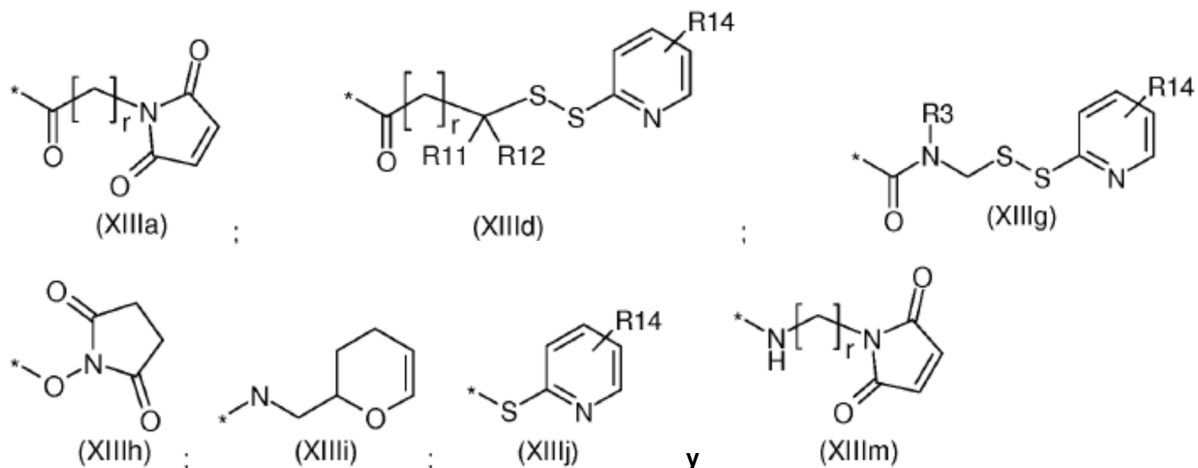
en donde

25

uno de R9 y R10 es inexistente y el otro es como se define en la reivindicación 3; y p es un número entero de 1 a 20.

7. Un compuesto de la fórmula (IV) según las reivindicaciones 4, 5 y 6, caracterizado porque RM y RM1 son independientemente una fracción reactiva seleccionada de entre:

30



en donde R14 es alquilo C₁-C₃ o un grupo atrayente de electrones, preferiblemente NO₂ y CN;

35 r es un número entero de 0 a 7; y

R11 y R12 son como se definen en la reivindicación 3.

8. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consta de:

5

[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-6-il][5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]metanona

[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-6-il][5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]metanona

10 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁶-carbamoil-N-[4-({[2-({[(8S)-8-(clorometil)-2-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil})(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-L-ornitinamida y

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁶-carbamoil-N-[4-({[2-({[(8R)-8-(clorometil)-2-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[2,3-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil})(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-L-ornitinamida.

15

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (II), como se define en la reivindicación 1, o un compuesto de la fórmula (IV), como se define en la reivindicación 3, y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 que comprende además uno o más quimioterápicos.

11. Un producto que comprende un compuesto de la fórmula (II), como se define en la reivindicación 1, un compuesto de la fórmula (IV), como se define en la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más quimioterápicos como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento antineoplásico.

25

12. Un compuesto de la fórmula (II), como se define en la reivindicación 1, o un compuesto de la fórmula (IV), como se define en la reivindicación 3, para usar como medicamento.

30

13. Un compuesto de la fórmula (II), como se define en la reivindicación 1, o un compuesto de la fórmula (IV), como se define en la reivindicación 3, para usar en un método de tratamiento del cáncer.

14. Un compuesto para usar según la reivindicación 13, caracterizado porque el cáncer es un carcinoma tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluido el cáncer pulmonar microcítico, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluido el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, incluidos leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluidas las leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluidos fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.

45

50

55