

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 719**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07K 5/083 (2006.01)
A61K 47/54 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2013 PCT/EP2013/056743**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149948**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013 E 13715931 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2836494**

54 Título: **Nuevos agentes alquilantes**

30 Prioridad:

05.04.2012 EP 12163459
12.07.2012 EP 12176162

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

23.04.2020

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:

BERIA, ITALO;
CARUSO, MICHELE;
LUPI, VITTORIA;
ORSINI, PAOLO;
SALSA, MATTEO y
PANZERI, ACHILLE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 755 719 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos agentes alquilantes

5 La presente invención se refiere a una clase novedosa de agentes alquilantes que comprenden una fracción tieno-indol unida a una fracción de unión con ADN, los métodos para su preparación, la composición farmacéutica que los contiene y el uso de estos en el tratamiento de ciertos tumores de mamíferos.

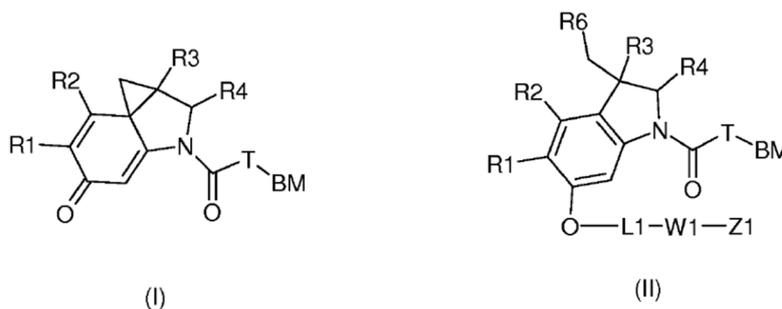
Ahora hay disponible una amplia gama de productos químicos para tratar los cánceres. A pesar de los esfuerzos en la investigación anticancerígena, el cáncer sigue siendo un objetivo inminente y esquivo, por consiguiente, sigue habiendo la necesidad de nuevos agentes contra el cáncer.

10 Los agentes alquilantes son agentes citotóxicos que se han usado para el tratamiento del cáncer a lo largo de seis décadas, aunque su repertorio sigue creciendo. Estos agentes actúan durante todas las fases del ciclo celular directamente en el ADN, provocando roturas de la cadena de ADN, lo que conduce a un emparejamiento de bases anormal, la inhibición de la división celular y, finalmente, provocando la muerte celular.

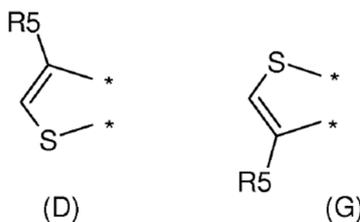
La presente invención proporciona una clase novedosa de agentes alquilantes que comprenden una fracción tieno-indol unida a una fracción de unión con ADN, según la reivindicación 1.

15 Los derivados de tieno-indoles se describen en los documentos GB2344818 y WO2005/112919; algunos compuestos específicos de las solicitudes de patente mencionadas anteriormente están excluidos de la presente fórmula general.

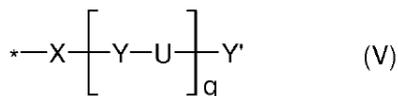
Por consiguiente, una primera descripción es un compuesto de fórmula (I) o (II)



en el que R1 y R2 juntos forman un grupo (D) o (G):



20 en el que R5 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 R3 y R4 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido e hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 25 R6 es un grupo saliente;
 T es nulo o N;
 BM es una fracción de unión a ADN de fórmula (V):



en la que:

30 X es nulo, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₄ lineal o ramificado o alquinilo C₂-C₄ lineal o ramificado;
 Y e Y' son independientemente un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

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



en la que R3 es como se define arriba:

q es un número entero de 0 a 4;

5 L1 es hidrógeno o L, en el que L es nulo o una fracción condicionalmente escindible;

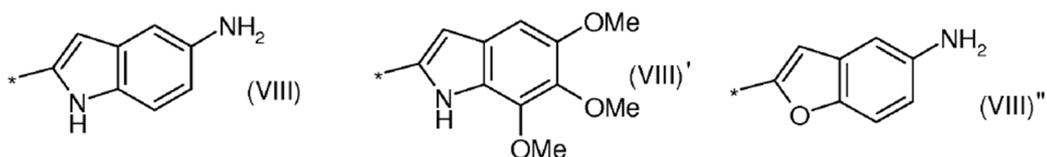
W1 es nulo o un sistema auto-inmolativo que comprende uno o varios grupos auto-inmolativos;

Z1 es nulo o un enlazador peptídico, no peptídico o híbrido peptídico y no peptídico;

siempre que se excluya un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II) en el que L1 es hidrógeno cuando

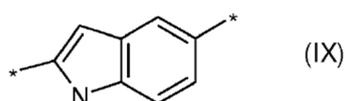
10

1) tanto T and X son nulos, q es 0 y Y' es una fracción heterociclilo de fórmula (VIII), (VIII)' o (VIII)'':



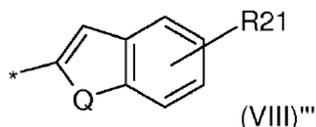
o

15 2) tanto T como X son nulos, q es 1, U es un grupo de fórmula (VII), Y es una fracción heterociclilo de fórmula (IX)



e

Y' es una fracción heterociclilo de fórmula (VIII)'''



20 en el que Q es N u O, y R21 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre $-N(C_2H_5)_2$ y $-C(NH)NH_2$; y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 Los fármacos citotóxicos actúan sobre las células de rápida proliferación con diferentes mecanismos, normalmente interfiriendo directa o indirectamente con la replicación del ADN. Aunque esta terapia resultó efectiva en diferentes tipos de tumores, puede sufrir 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 tracto gastrointestinal y los folículos capilares. Las concentraciones de fármaco que erradicarían completamente el tumor no pueden alcanzarse por los efectos secundarios limitantes de la dosis en estos tejidos, conduciendo a la inmunosupresión, la toxicidad en el tracto gastrointestinal y la pérdida del cabello.

30 Además, los fármacos citotóxicos muestran en algunos casos propiedades fisicoquímicas no óptimas y pueden carecer de propiedades farmacocinéticas apropiadas, limitando su uso en pacientes.

La conjugación de los fármacos citotóxicos a moléculas capaces de transportar el fármaco y mejorar así la focalización

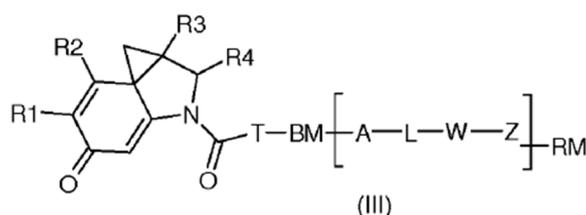
5 del tumor o capaces de modificar sus propiedades farmacocinéticas es una de las estrategias que se ha llevado a cabo para solucionar los problemas arriba mencionados. Se ha informado de diferentes ejemplos de conjugación de fármacos citotóxicos con proteínas, péptidos o aptámeros, polímeros o nanopartículas que permiten una mejor liberación del objetivo, mejorando la solubilidad y en algunos casos otras propiedades farmacocinéticas tales como el incremento de la vida media o la concentración local del fármaco y mejorando los rendimientos del fármaco.

De hecho, los conjugados resultantes han mejorado las características en términos de solubilidad, permeabilidad en la célula, ventana terapéutica in vivo, liberación controlada, capacidad de alcanzar el objeto de acuerdo con la naturaleza de la molécula específica conjugada con el agente citotóxico.

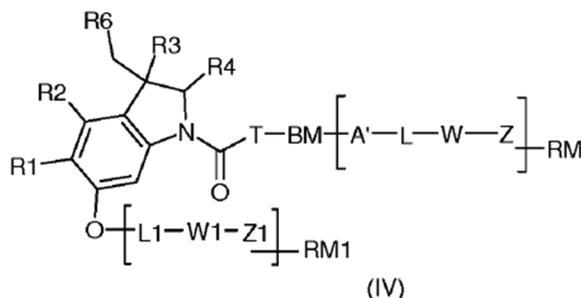
10 Por esta razón, hay una demanda creciente para el desarrollo de agentes citotóxicos funcionalizados apropiados para ser conjugados con diferentes tipos de moléculas.

La presente descripción también da a conocer agentes alquilantes funcionalizados los cuales, además de tener actividad citotóxica, también son adecuados para conjugarse con diferentes tipos de nucleófilos.

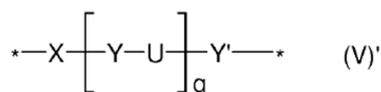
Por consiguiente, una segunda revelación es un compuesto de fórmula (III) o (IV):



15 O



donde BM es una fracción de unión a DNA de fórmula (V)':



20 en el que:

X, Y, U, Y' y q son como se define arriba;
 A es un átomo seleccionado entre -O-, -NH-, -CO-;
 A' es nulo o A, donde A es como se define arriba;

25 L es nulo o una fracción condicionalmente escindible;

W es nulo o un sistema auto-inmolativo que comprende uno o varios grupos auto-inmolativos;

Z es nulo o un enlazador peptídico, no peptídico o híbrido peptídico y no peptídico;

RM es nulo o una fracción reactiva unida a uno o varios de los grupos A, L, W o Z;

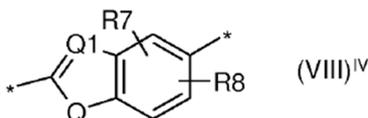
RM1 es nulo o una fracción reactiva unida a uno o varios de los grupos L1, W1 o Z1;

y R1, R2, R3, R4, R6, T, BM, L1, W1 y Z1 son como se define arriba;

siempre que

- 1) un compuesto de fórmula (IV) se excluye cuando A' es nulo y RM1 es nulo;
- 2) un compuesto de fórmula (III) o (IV) se excluye cuando

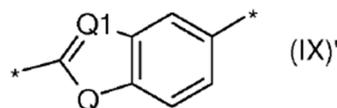
- 5 a) tanto T como X son nulos, q es 0 e
Y' es una fracción heterociclilo de fórmula (VIII)^{IV}



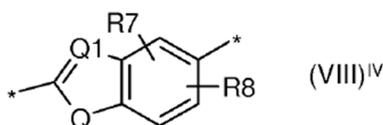
en el que

- 10 Q es -O-, -S-, -NR₁₄, en el que R₁₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄;
Q1 es -CH= o -N=;
R7 y R8 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, ciano, -NCOOR₃, -C(NH)-NH₂ o -NR₃R₄, en el que R₃ y R₄ son como se define arriba; o

- b) tanto T como X son nulos, q es 1 o 2, U es un grupo de fórmula (VII),
Y es una fracción heterociclilo de fórmula (IX)':



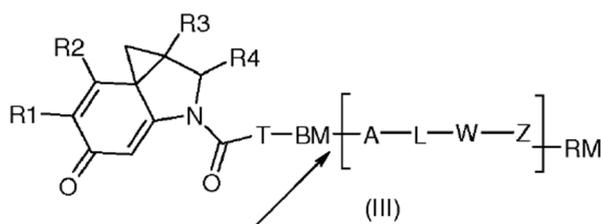
- 15 e Y' es una fracción heterociclilo de fórmula (VIII)^{IV}



en la que Q, Q1, R7 y R8 son como se define arriba;
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

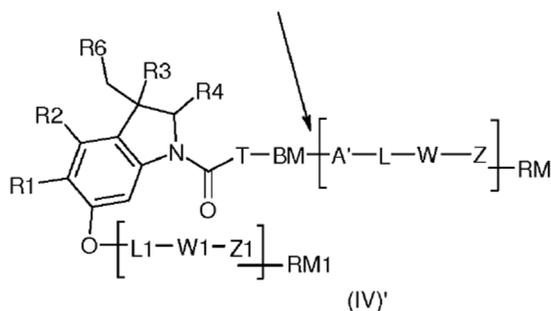
- 20 Se observa que cuando L1 es hidrógeno o una fracción condicionalmente escindible, y el enlace O-L1 se rompe generando así una función OH, entonces los compuestos de fórmula (II) o (IV) pueden transformarse en un compuesto de fórmula (I) o (III) respectivamente, a través del mecanismo de reacción bien revisado indicado en la bibliografía (véase p. ej. Baiard, R; et al., J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 567-578; Zhao, R.Y. et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 766-782).

- 25 Además, se debe tener en cuenta que un compuesto de fórmula (III) tiene una funcionalización



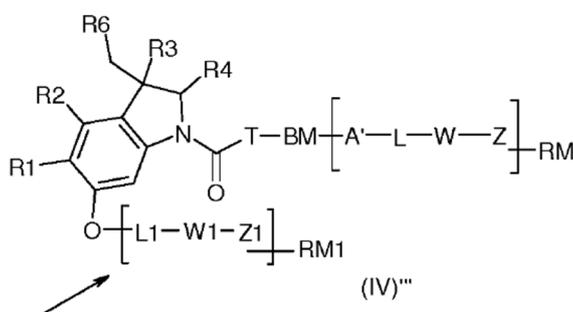
mientras que un compuesto de fórmula (IV) puede tener una o dos funcionalización(es).

Específicamente, un compuesto de fórmula (IV) tiene una funcionalización cuando: A' es A y L1 es hidrógeno, como en el compuesto de fórmula (IV)'



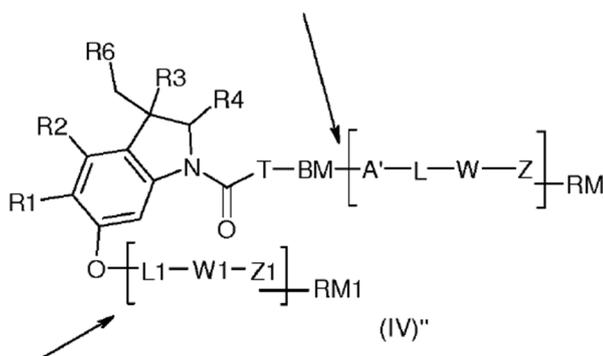
o

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



5 mientras L, W, Z y/o RM no pueden unirse directamente a BM.

Un compuesto de fórmula (IV) tiene dos funcionalizaciones cuando A' es A y L1 es L, como en un compuesto de fórmula (IV)''



10 La presente revelación también incluye métodos de síntesis de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV), preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar e isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores, N-óxidos.

La presente revelación también incluye un método para el tratamiento contra el cáncer, el cual comprende la administración a un mamífero necesitado del mismo, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como se define arriba. El mamífero necesitado del mismo puede ser, por ejemplo, un humano.

15 La presente revelación también se refiere a un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer, los trastornos de proliferación celular y las infecciones víricas.

Preferentemente, un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se define arriba, es para el uso en un método de tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a ellos: carcinoma, como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y carcinoma de piel, comprendiendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma folicular y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielode, incluyendo leucemia mielogénica aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma

20

25

y schwannoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.

5 Además, un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se define arriba, es para el uso en un método de tratamiento de trastornos de proliferación celular específicos tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar (PAF), neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociado con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

Además, un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se define arriba, es para el uso en un método de inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como en un método de tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la enfermedad de injerto contra huésped.

10 La presente revelación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define arriba, y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente revelación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) y uno o varios agentes quimioterapéuticos.

15 La presente revelación proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citoestáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores COX-2), inhibidores de matriz metaloproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER2, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de otros cdks, agentes ligantes de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

20

25 Adicionalmente, la revelación incluye un producto que comprende un derivado de fórmula (I), (II), (III), o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para su empleo simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

Además, en otro aspecto la revelación se refiere a un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso como un medicamento.

30 La presente revelación también proporciona un derivado de fórmula (I) tal y como se define anteriormente, para el uso en un método para el tratamiento del cáncer, trastornos de proliferación celular e infecciones víricas.

Además, la revelación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, en la fabricación de un medicamento con actividad anticancerígena.

Finalmente, la revelación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, en la preparación de conjugados.

35 A menos que se indique lo contrario, los términos y frases siguientes tal y como se usan aquí están destinados a tener los significados siguientes. Con el término “alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

Con el término “hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo.

40 Con el término “alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

Con el término “halógeno” se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

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

45 El término “cicloalquilo C₃-C₈” como se usa aquí se refiere a un anillo monocíclico no aromático, totalmente de carbono, saturado o no saturado, el cual puede consistir en un anillo o dos o más anillos unidos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, decalinilo y 1,4-ciclohexadienilo.

50 El término “heterociclilo” como se usa aquí se refiere a un anillo carbocíclico C₄-C₈ no aromático, saturado o insaturado, el cual puede consistir en un anillo o dos o más anillos unidos, en el que de 1 a 4 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno, azufre, en el que dichos heteroátomos pueden estar conectados directamente entre sí; nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidadas y el nitrógeno puede estar

opcionalmente cuaternizado. Son ejemplos no limitantes de grupos heterocíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano, piperidino, piperidino, 1,4-dioxano, decahidroquinolino, piperazino, oxazolidino y morfolino.

5 El término "arilo" tal y como se usa aquí se refiere a hidrocarburos mono-, bi- o poli-carbocíclicos de sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es aromático, en el que el término "aromático" se refiere al sistema de enlace de electrones π completamente conjugado. Ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son los grupos fenilo, α - o β -naftilo o antraceno.

10 El término "heteroarilo" como se usa aquí 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 el que nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; dicho anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a uno o dos o más anillos unidos entre sí, anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Los heteroátomos pueden estar conectados directamente entre sí. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitar, piridinilo, pirimidilo, furanilo, pirrolilo, triazolilo, pirazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tienilo, indolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolilo, y quinolilo.

15 El término "grupo saliente" se refiere a un grupo que puede ser sustituido por otro grupo en una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son bien conocidos en la técnica y los ejemplos incluyen, si limitarse a ellos, un haluro (flúor, cloro, bromo y yodo), una azida, un sulfonato (p. ej. un alcanosulfonato C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, o un alquilbencenosulfonato C_7 - C_{12} opcionalmente sustituido, tal como *p*-toluenosulfonato), succinimida-N-óxido, *p*-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato, un aminocarboxilato (carbamatos) y alcoxicarboxilatos (carbonatos). Para las sustituciones en un carbono saturado, se prefieren haluros y sulfonatos como grupos salientes. Para las sustituciones en un carbono carbonilo, se pueden usar como grupo saliente, por ejemplo, un haluro, succinimida-N-óxido, *p*-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato, o un alcoxicarboxilato (carbonato). El término "grupo saliente" se refiere también a un grupo que se elimina como consecuencia de una reacción de eliminación, p. ej. una reacción de cascada electrónica o una reacción de espirociclación. En este ejemplo, un haluro, un sulfonato, una azida, un aminocarboxilato (carbamato) o un alcoxicarboxilato (carbonato) se pueden usar por ejemplo como grupo saliente.

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 grupos alcoxi incluyen, sin limitarse a, succinimida-N-óxido, *p*-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, y grupos con capacidad saliente comparable. Los grupos alcoxi no sustituidos basados en alquilo, tales como metoxi, etoxi, isopropoxi y *t*-butoxi no se clasifican como 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 poseen un grupo nucleófilo. El término "grupo nucleófilo" se refiere a especies que donan un par de electrones a un grupo electrófilo para formar un enlace químico en una reacción química. Los ejemplos de dichos grupos nucleófilos incluyen, pero sin limitarse a ellos, halógenos, aminas, nitritos, azidas, hidroxilos, aniones alcóxido, aniones carboxilato, tioles, tiolatos, etc.

30 El término "grupo electrófilo" se refiere a especies que aceptan un par de electrones de un grupo nucleófilo para formar un enlace químico en una reacción química. Los ejemplos de dichos grupos electrófilos incluyen, pero sin limitarse a ellos, ésteres, aldehídos, amidas, cetonas, etc.

El término "fracción alquilante" se refiere a la estructura que queda después de la ruptura de uno o varios enlaces escindibles y que puede unirse o no de forma covalente a la cadena de ácido nucleico.

El término "aminoácido no natural" se refiere al D-estereoisómero del aminoácido natural.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) incluyen las sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos, 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.

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

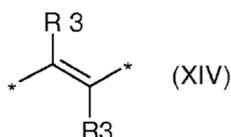
45 Si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros *cis* (Z) como los *trans* (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera dentro de esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

La fracción BM de unión a ADN

5 La fracción BM es una fracción de unión a ADN que enlaza o asocia el compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) con la doble cadena de ADN. La fracción de unión puede mejorar las propiedades de afinidad de los derivados con el ADN o mejorar la reactividad alquilante del agente alquilante o dirigirse a diferentes secuencias de ADN de manera que module la especificidad objetivo de los compuestos.

Preferentemente, en un compuesto de fórmula (I) o (II) la fracción BM es un grupo de fórmula (V) como se define arriba, en el que X es nulo o un alqueno C₂-C₄ de fórmula (XIV):

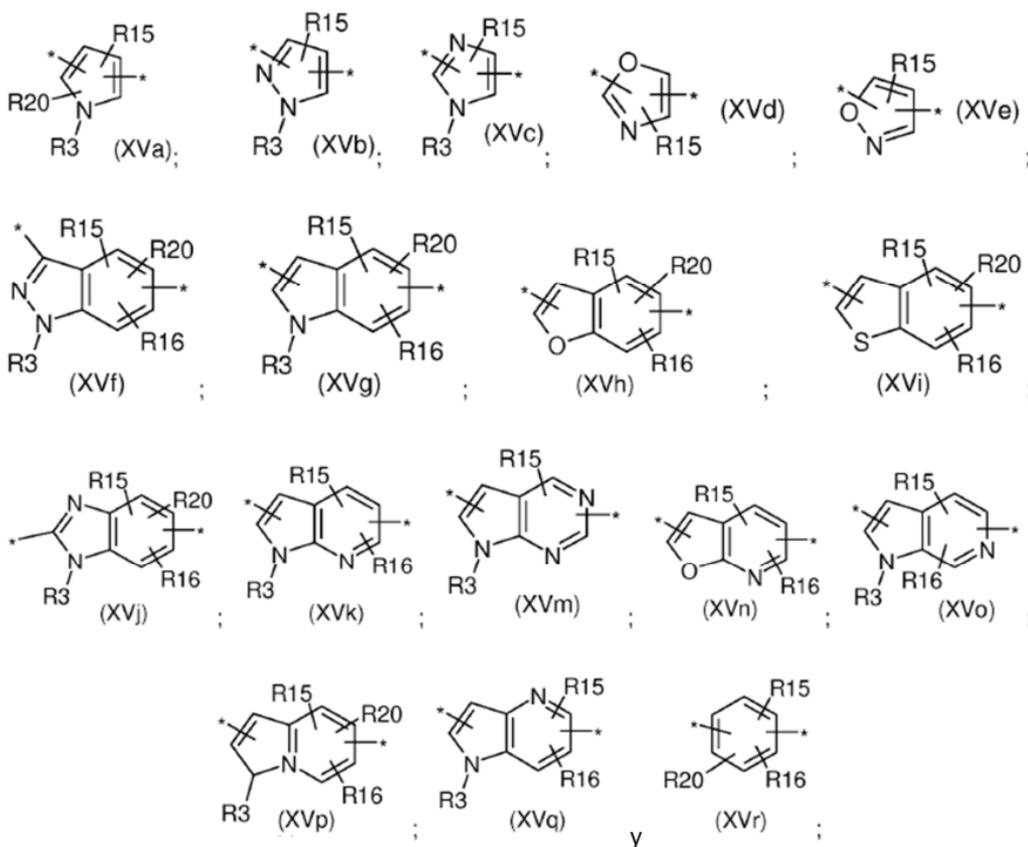


10

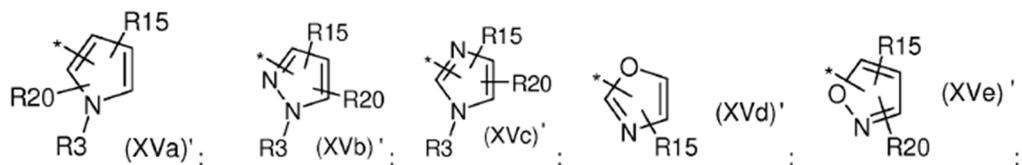
en el que R3, independientemente, el mismo o diferente, es como se define arriba;

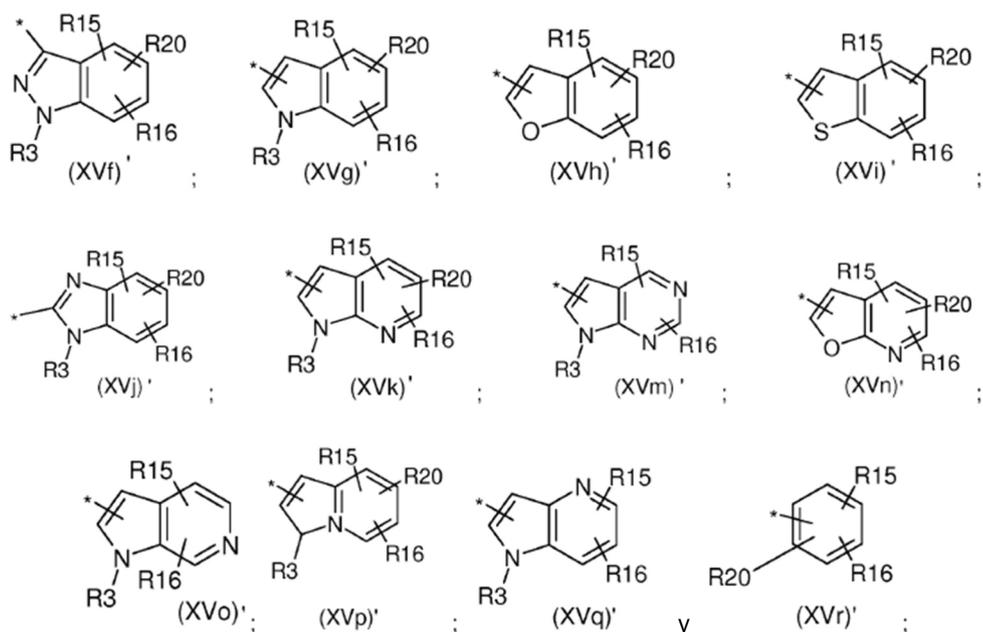
U y q son como se define arriba;

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



15 e Y' es un grupo seleccionado entre:

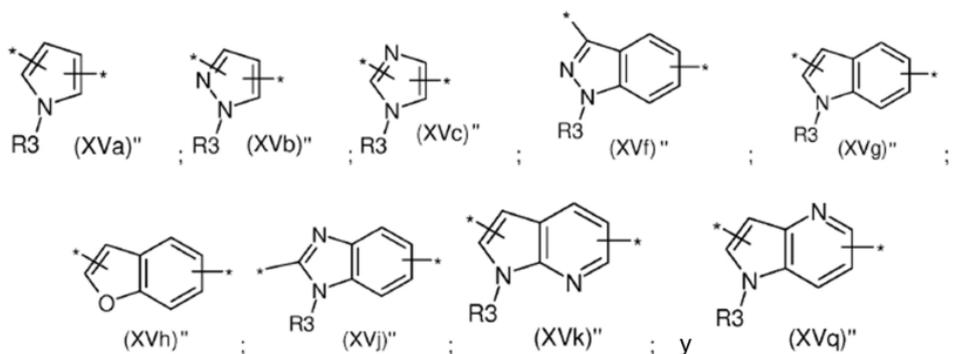




en el que R3 es como se define arriba, y R15, R16 y R20 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NO₂, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆, ciano, -COOH, -CONH-R3, -N-C(O)O-R3, -C(NH)-NH₂ o -NR₃R₄ en el cual R3 y R4 son como se define arriba.

- 5 De acuerdo con la presente descripción y a menos que se indique de otro modo, los grupos anteriores R3, R15, R16 y R20 pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o más grupos, por ejemplo 1 a 3 grupos, seleccionados independientemente entre: alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄ lineal o ramificado, dialquilamino, aminocarbonilo, heterociclilo y heterocicilalquilo. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede sustituirse también por uno o más de los grupos mencionados anteriormente.
- 10 Más preferentemente, en un compuesto de fórmula (I) o (II) la fracción BM es un grupo de fórmula (V) como se define arriba, en el que X y U son como se define arriba, q es un entero de 0 a 2;

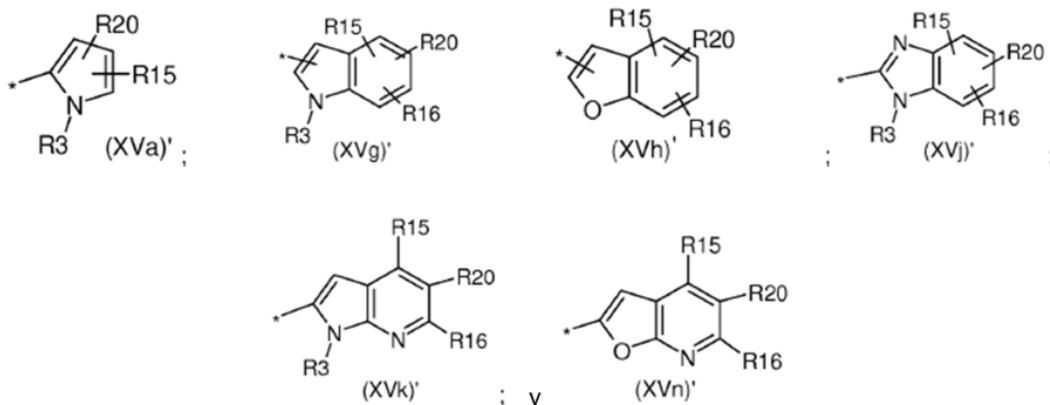
Y, si está presente, es un grupo seleccionado entre



en el que R3 es como se define arriba;

- 15 e

Y' es un grupo seleccionado entre:



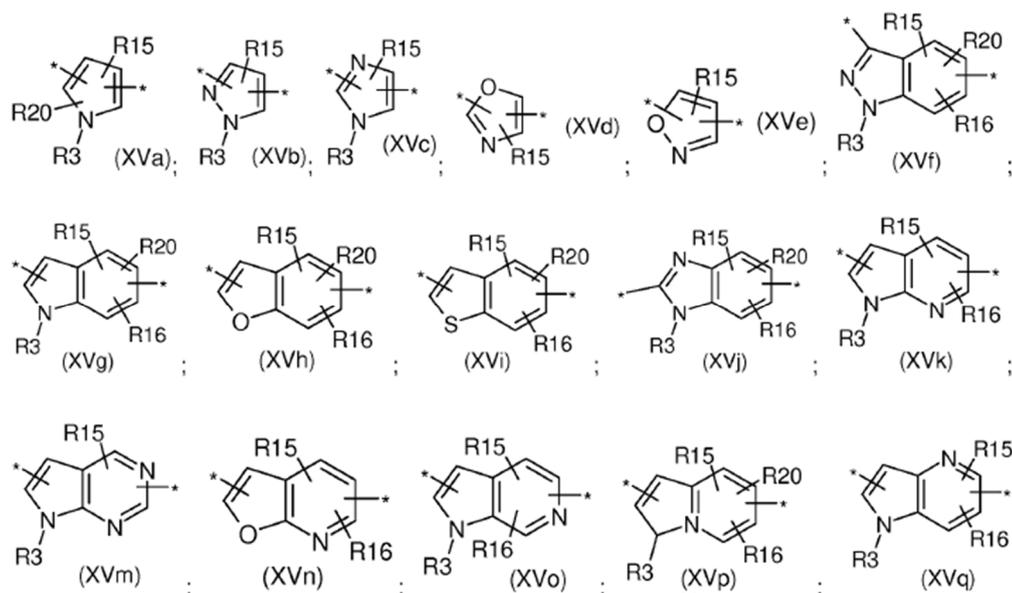
en el que R3 es como se define arriba, y R15, R16 y R20 son independientemente hidrógeno o metoxi.

Preferentemente, en un compuesto de fórmula (III) o (IV), la fracción BM es un grupo de fórmula (V)' como se define arriba, en el que X es nulo o un alqueno C₂-C₄ de fórmula (XIV) como se define arriba;

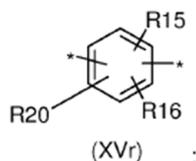
5 U y q son como se define arriba;

e

Y, si está presente, e Y' se seleccionan independientemente entre:



y

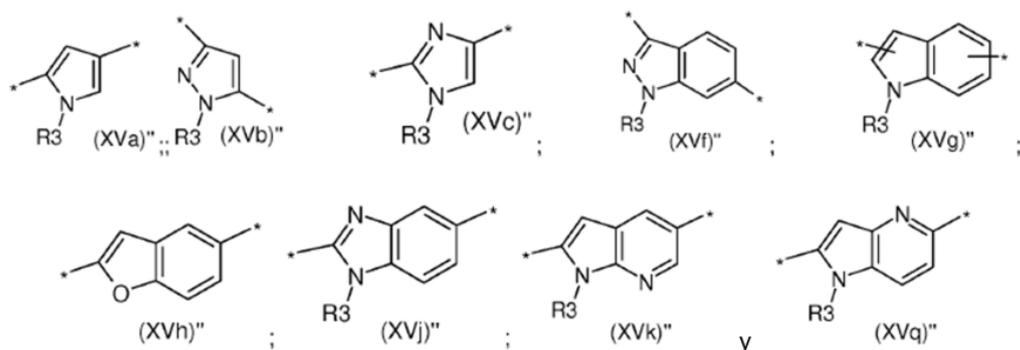


10

en el que R3, R15, R16 y R20 son como se define arriba.

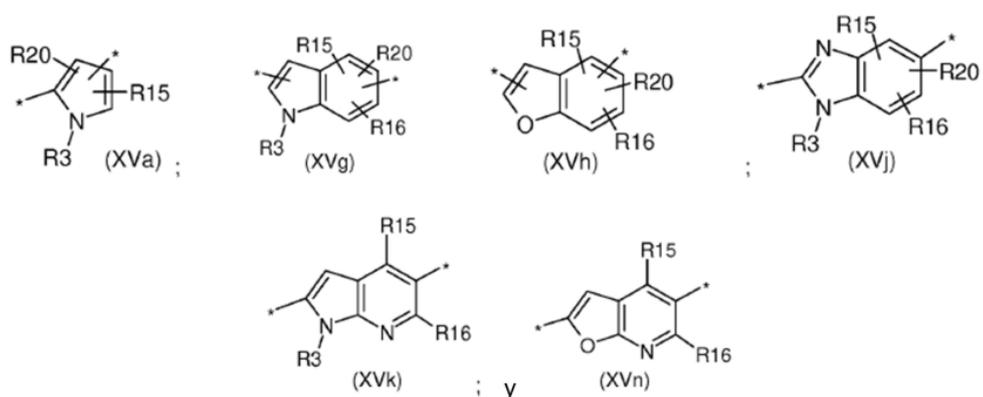
Más preferentemente, en un compuesto de fórmula (III) o (IV), la fracción BM es un grupo de fórmula (V)' como se define arriba, en el que X y U son como se define arriba, q es un entero de 0 a 2;

Y, si está presente, se selecciona entre:



en el que R3 es como se define arriba, e

Y' es un grupo seleccionado entre:



5

en el que R3 es como se define arriba, y R15, R16 y R20 son independientemente hidrógeno o metoxi.

La fracción L condicionalmente escindible L o L1

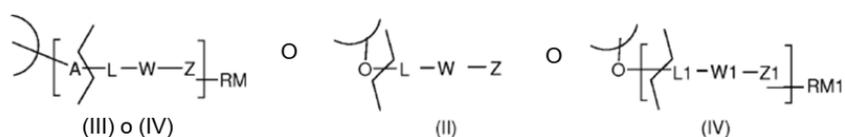
La fracción L o L1, si está presente, es un grupo condicionalmente escindible que puede escindirse mediante un proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático al ser llevado a cabo o bajo ciertas condiciones. Una de estas condiciones puede ser, por ejemplo, sometiendo un compuesto de la invención a un ambiente acuoso, el cual conduce a la hidrólisis de L y/o L1, o sometiendo un compuesto de la invención a un ambiente que contiene un enzima que reconoce y escinde L y/o L1, o sometiendo un compuesto de la invención a condiciones reductoras, las cuales conducen a la reducción y/o eliminación de L y/o L1, o sometiendo un compuesto de la invención a condiciones oxidantes, las cuales conducen a la oxidación y/o eliminación de L y/o L1, o poniendo un compuesto de la invención en contacto con radiación, p. ej. Luz UV, la cual conduce a la escisión, o poniendo un compuesto de la invención en contacto con calor, p. ej. Luz UV, el cual conduce a la escisión de L y/o L1. Esta condición puede cumplirse directamente tras la administración de un compuesto de esta invención a un animal, p. ej. Un mamífero, por ejemplo, un humano, debido a la presencia de enzimas ubicuos en la circulación. Alternativamente, dicha condición se puede cumplir cuando el compuesto localiza un órgano específico, tejido, célula, objetivo subcelular, u objetivo bacteriano, vírico o microbiano, por ejemplo, mediante la presencia de factores internos (p. ej. Enzimas específicos del objetivo o hipoxia) o la aplicación de factores externos (p. ej. radiación, campos magnéticos).

10

15

20

Escisión de L o L1 mediante la cual se rompe el enlace entre A y L en un compuesto de fórmula (III) o (IV), o entre el oxígeno y L1 en un compuesto de fórmula (II) o (IV):



25

Se tiene en cuenta que en un compuesto de fórmula (IV), pueden estar presentes dos grupos condicionalmente escindibles. En este caso las dos fracciones pueden ser iguales o no y pueden necesitar o no las mismas condiciones

para la escisión.

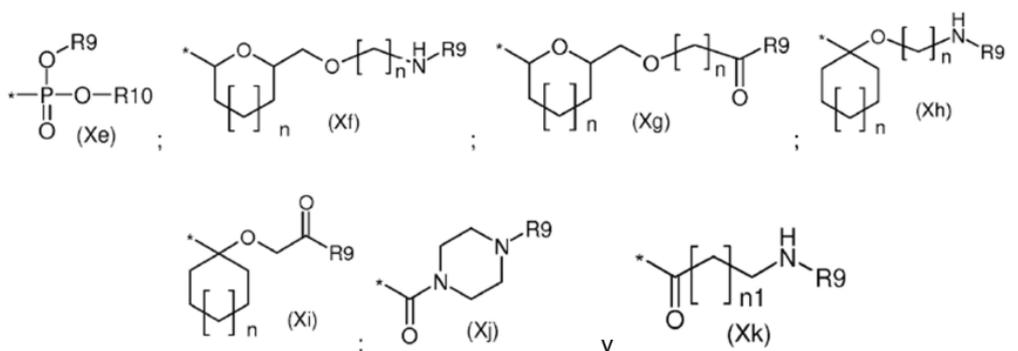
5 En una realización, L y/o L1 pueden ser fracciones que se escinden mediante un enzima o condiciones hidrolíticas presentes en la cercanía o el interior de las células objetivo, comparado con otras partes del cuerpo, o mediante un enzima o condiciones hidrolíticas, presentes sólo en la cercanía o el interior de las células objetivo. Es importante reconocer que, si la especificidad del sitio objetivo se alcanza solamente basándose en la transformación selectiva y/o la escisión de dicho L en el sitio objetivo, la condición causante de la escisión, al menos en cierto grado, debería ser preferentemente específica del sitio objetivo. En una realización, la escisión de L tiene lugar intracelularmente.

En otra realización, la escisión de L tiene lugar extracelularmente.

En otra realización, la escisión de L y/o L1 puede producirse mediante un enzima intracelular ubicuo.

10 En otra realización preferida, L y/o L1 puede ser una fracción que se puede escindir mediante enzimas ubicuos, p. ej. esterasas que están presentes en la circulación o enzimas intracelulares, tales como por ejemplo proteasas y fosfatasas, o mediante hidrólisis controlada por pH. Por consiguiente, L y/o L1 pueden formar, opcionalmente junto con el/los átomo(s) A u oxígeno, un grupo carbonato, carbamato, urea, éster, amida, imina, disulfuro, éter, acetal, cetal o fosfato que se puede escindir in vivo.

15 En una realización más preferida A es -O-, y L y L1 son independientemente nulos o un grupo seleccionado entre: -NHCO-R9 (Xa); -NHCONH-R9 (Xb); -NHCOO-R9 (Xc); -NH-R9 (Xd);

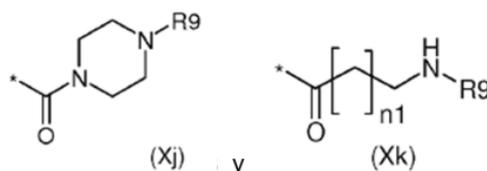


en el que:

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

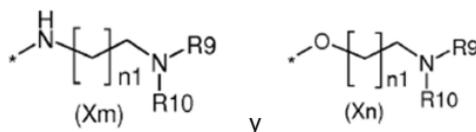
25 De acuerdo con la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, los grupos anteriores R9 y R10 pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 3 grupos, seleccionados independientemente entre: halógeno, alquilo, alquilo polifluorado, alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, alcoxi polifluorado, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, amino C₁-C₄ lineal o ramificado, dialquilamino, alquilcarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.

30 En otra realización más preferida A es -N-, y L y L1 son independientemente nulos o un grupo seleccionado entre:



en el que: R9 y n1 son como se define arriba.

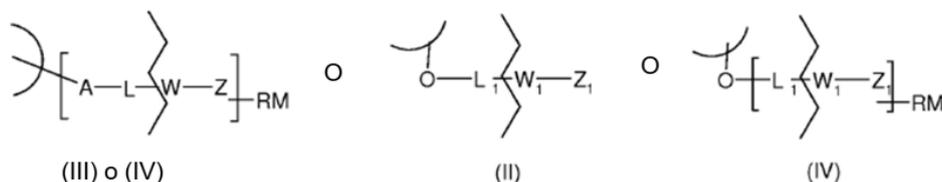
En otra realización más preferida A es -CO-, y L y L1 son independientemente nulos o un grupo seleccionado entre:



en el que: R9, R10, y n1 son como se define arriba.

El sistema auto-inmolativo W o W1

5 El grupo W o W1, si está presente, es un sistema auto-inmolativo que en un compuesto de fórmula (III) y (IV) une en una forma estable desde un lado una fracción L o A (si L es nulo), hasta una fracción Z o RM (si Z es nulo); en un compuesto de fórmula (II) une en una forma estable desde un lado una fracción L1 u oxígeno (si L1 es nulo), hasta Z1 o adicionalmente hasta RM1 (si Z1 es nulo) en compuesto de fórmula (IV). La unión L-W, A-W, L1-W1 o O-W1 puede volverse lábil por activación mediante un proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático, al ser llevado a cabo o bajo cierta condición, como se describe arriba, conduciendo opcionalmente a la liberación de las fracciones correspondientes:



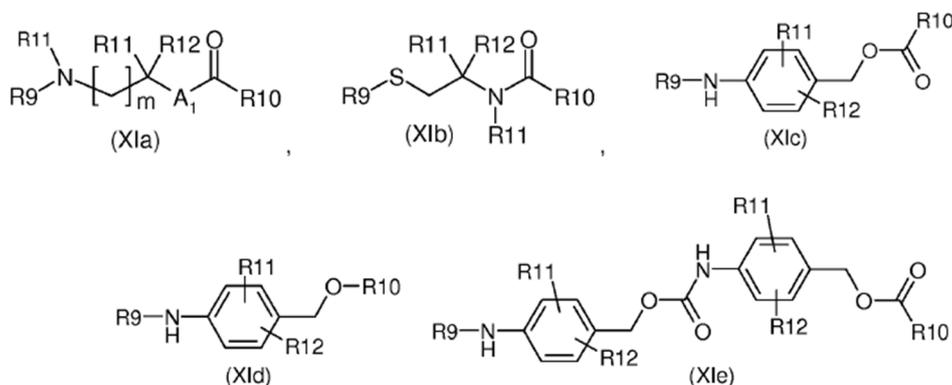
Se tiene en cuenta que en un compuesto de fórmula (IV), pueden estar presentes dos sistemas auto-inmolativos. En este caso los dos sistemas pueden ser iguales o no y pueden necesitar o no las mismas condiciones para la escisión.

15 Un sistema auto-inmolativo puede estar incorporado en un compuesto de fórmula (II), (III) o (IV) por ejemplo, para mejorar la solubilidad o para mejorar el espacio entre la fracción alquilante y la fracción reactiva; además, dicho sistema auto-inmolativo puede modular la reactividad de RM o RM1 frente a nucleófilos.

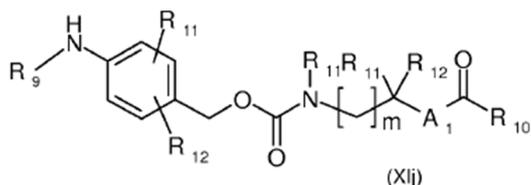
20 Los sistemas auto-inmolativos son conocidos por el experto en la materia, véanse por ejemplo los descritos en los documentos WO2002/083180 y WO2004/043493; o aquellos descritos en Tranoy-Opalinski, A. et al. Anticancer Agents in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 618-637. Otros ejemplos de sistemas auto-inmolativos incluyen, pero sin limitar, amidas del ácido 4-aminobutírico opcionalmente sustituidas, sistemas de anillos biciclo[2.2.1] y biciclo[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., et al. Adv. Drug Delivery Rev. 2003, 55, 217-250; Kingsbury, W.D.; et al. J. Med. Chem. 1984, 27, 1447-1451].

25 En una realización preferida W o W1 puede formar junto con el/los átomo(s) de conexión L, L1, A, Z, Z1, RM, RM1 u oxígeno, un grupo de unión carbonato, carbamato, urea, éster, amida, éter o tioamida que puede escindirse adicionalmente por activación.

En la realización preferida, W y W1 son independientemente nulos o un sistema auto-inmolativo, que comprende uno o varios grupos auto-inmolativos seleccionados independientemente entre:



30 y



en el que

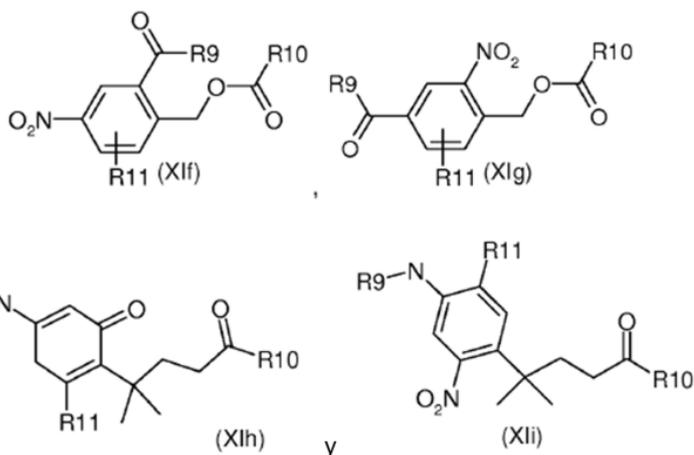
uno de R9 y R10 es nulo y los otros son como se define arriba;

5 R11 y R12 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, metilo, etilo o hidroximetilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

m es un entero de 0 a 3; y

A₁ es CH₂, CH₂N-R12 o N-R12, en el que R12 es como se define arriba.

En otra realización más preferida, W y W1 son independientemente nulos o un grupo seleccionado entre:

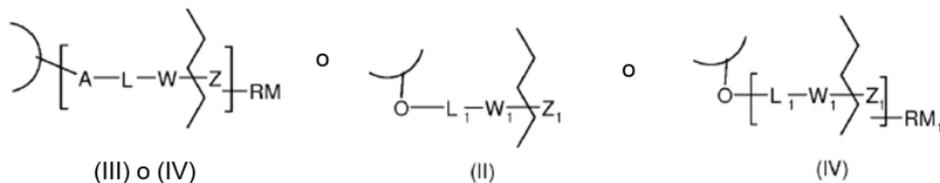


10 en el que uno de R9 y R10 es nulo y el otro es como se define arriba; y R11 es como se define arriba.

El enlazador Z o Z1

El enlazador Z o Z1, si está presente, puede ser peptídico (Za), no peptídico (Zb) o híbrido, en el que dicho enlazador híbrido es peptídico y no peptídico (Zc); en un compuesto de fórmula (II), (III) o (IV) dicho enlazador Z o Z1 puede escindirse de W o W1, respectivamente, mediante un proceso químico, fotoquímico, físico, biológico o enzimático, al ser llevado a cabo o bajo ciertas condiciones, como se describe arriba:

15



El enlazador Z o Z1 puede ser lineal o ramificado.

20 La unión entre Z o Z1 y su fracción a la derecha o entre Z o Z1 y, opcionalmente, RM RM1, puede ser una amida, un carbonato, un disulfuro o una unión carbamato.

En una realización tanto Z como Z1 son nulos; en otra realización uno de Z o Z1 es nulo.

En otra realización, Z, Z1 es un enlazador peptídico Za que puede escindirse mediante un enzima proteolítico, plasmína, una catepsina, β-glucuronidasa, una galactosidasa, antígeno específico de próstata (PSA), activador plasminógeno tipo urocinasa (uPA) o un miembro de la familia de las metaloproteinasas de matriz.

25 En otra realización, Z, Z1 es un enlazador no peptídico Zb que puede contener una o varias fracciones no peptídicas solubles en agua. En este caso el enlazador contribuye a la solubilidad en agua de un compuesto de fórmula (II), (III) o (IV).

En otra realización, Zb es un enlazador no peptídico que puede contener una o varias fracciones no peptídicas que reduce(n) la agregación de un compuesto de fórmula (II), (III) o (IV), el cual puede ser o no una fracción/fracciones que también aumenta(n) la solubilidad en agua de un compuesto de fórmula (II), (III) o (IV).

5 Por ejemplo, los enlazadores no peptídicos solubles en agua Zb pueden contener una fracción oligoetilenglicol o polietilenglicol o un derivado de esta.

10 En otra realización, Z, Z1 es un enlazador híbrido Zc que puede contener tanto residuos peptídicos como no peptídicos de fórmula Za-Zb en el que Za y Zb son independientemente un enlazador peptídico o un enlazador no peptídico. Los enlazadores híbridos pueden contribuir a la solubilidad de un compuesto de fórmula (II), (III) o (IV) y/o ser un sustrato que se puede escindir mediante un enzima proteolítico, por ejemplo, mediante un miembro de la familia de las metaloproteinasas de matriz.

15 En una realización preferida, Za es un solo aminoácido, un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o una fracción oligopéptido que comprende L-aminoácidos naturales, D-aminoácidos no naturales, aminoácidos sintéticos, o cualquier combinación de los mismos, en el que uno de los residuos aminoácido C-terminal o N-terminal está unido a W, L o A o a W1, L1, u oxígeno y, el otro aminoácido terminal acaba con un grupo COOH o NH₂ o está unido opcionalmente a RM o RM1.

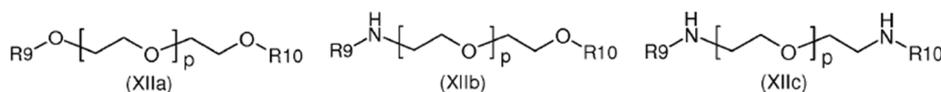
En una realización más preferida, Za es un dipéptido o un tripéptido, unido vía su extremo C a W o W1, o a L cuando W es nulo, o a L1 cuando W1 es nulo, o a cuando W y L son ambos nulos, o a 0 cuando W1 y L1 son ambos nulos.

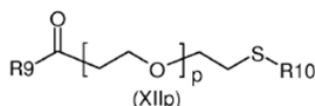
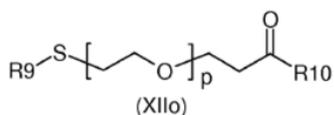
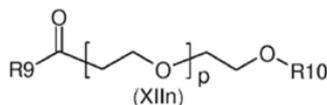
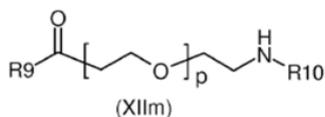
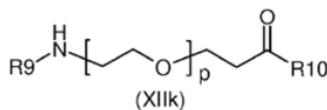
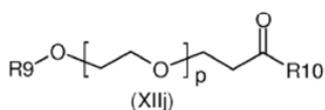
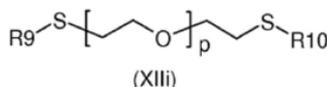
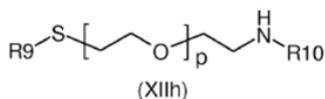
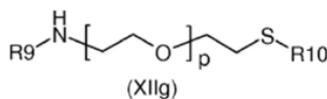
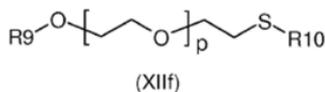
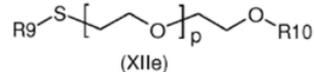
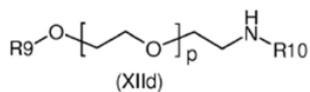
20 En otra realización más preferida, el residuo aminoácido C-terminal del dipéptido o el tripéptido se selecciona entre glicina, alanina, arginina y citrulina; y el residuo aminoácido N-terminal se selecciona entre cualquier aminoácido natural o no natural; preferentemente, en caso del tripéptido, el residuo aminoácido central se selecciona entre alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina y prolina.

En otra realización más preferida, Za comprende un pentapéptido, en el que el aminoácido C-terminal se selecciona entre cualquier aminoácido natural o no natural y el residuo aminoácido N-terminal es ácido 6-aminohexanoico.

25 En otra realización más preferida, Zb puede contener una fracción oligoetilenglicol o polietilenglicol o un derivado de estas.

En otra realización más preferida, Zb es un grupo seleccionado entre:





y

en el que

- 5 uno de R9 y R10 es nulo y el otro es como se define arriba; y
p es un entero de 1 a 20;

En una realización preferida, Zc es una fracción híbrida que comprende

una fracción peptídica Za, en la que Za es un solo aminoácido, un tripéptido o un tetrapéptido, comprendiendo L-aminoácidos naturales y D-aminoácidos no naturales; y

una fracción no peptídica Zb que comprende una fracción oligoetilenglicol o polietilenglicol o un derivado de estas.

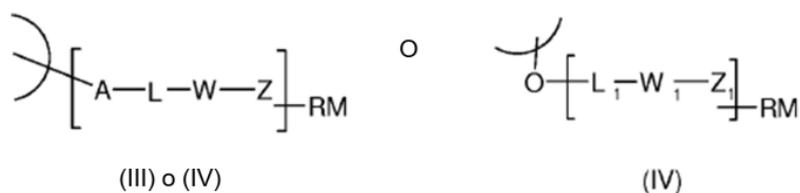
10 *La fracción reactiva RM o RM1*

La fracción RM o RM1, si está presente, es un grupo electrófilo que puede reaccionar con nucleófilos, es decir, moléculas que poseen un grupo nucleófilo, bajo condiciones relativamente suaves y sin la necesidad de la funcionalización previa de la fracción reactiva, requiriendo dicha reacción entre la fracción reactiva y dicho nucleófilo solamente de la aplicación de cierto calor, presión, un catalizador, ácido, y/o base.

- 15 Por consiguiente, cuando una de las fracciones RM o RM1 está presente, un compuesto de fórmula (III) o (IV) se conjuga con diferentes tipos de nucleófilos.

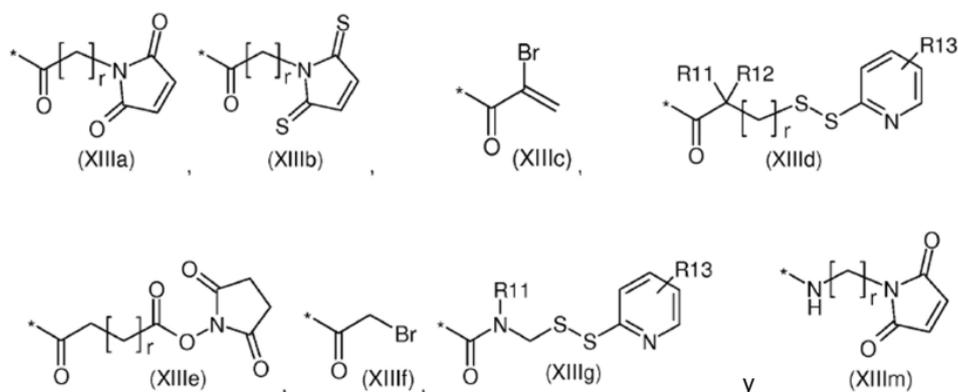
Cuando ambas fracciones RM y RM1 son nulas un compuesto de fórmula (III) o (IV) se conjuga con diferentes tipos de electrófilos, es decir, moléculas que poseen un grupo electrófilo, a través de uno o varios de los grupos nucleófilos que están presentes en la(s) fracción(es) A, L, L1, W, W1, Z y Z1.

- 20 En un compuesto de fórmula (III) la fracción RM se puede conectar con uno o varios de los grupos A, L, W o Z; en un compuesto de fórmula (IV), RM se puede conectar con uno o varios de los grupos A, L, W o Z y/o con uno o varios de los grupos L1, W1, Z1 o al átomo de oxígeno:



Los ejemplos de fracciones reactivas incluyen, pero sin limitar, haluro de carbamoilo, haluro de acilo, éster activo, anhídrido, α -haloacetilo, α -haloacetamida, maleimida, isocianato, isotiocianato, disulfuro, tiol, hidrazina, hidrazida, cloruro de sulfonilo, aldehído, metil cetona, vinil sulfona, halometilo y sulfonato de metilo.

- 5 Cuando en la presente descripción el grupo nucleófilo del nucleófilo es NH, NH₂ u OH, RM y RM1 son independientemente nulos o un grupo seleccionado entre

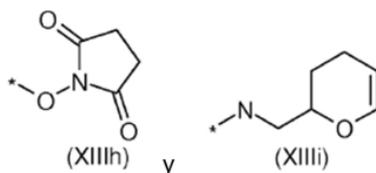


en el que R13 es alquilo C₁-C₃ o un grupo de extracción de electrones que comprende el grupo NO₂ y CN;

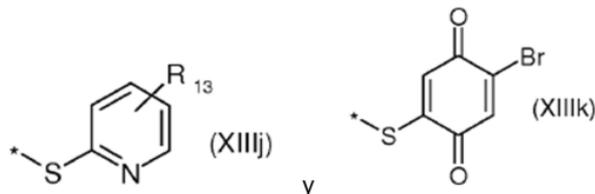
r es un entero de 0 a 7; y

- 10 R11 y R12 son como se define arriba.

Cuando en la presente descripción el grupo nucleófilo del nucleófilo es COOH, RM y RM1 son independientemente nulos o un grupo seleccionado entre



- 15 Cuando en la presente descripción el grupo nucleófilo del nucleófilo es SH, RM y RM1 son independientemente nulos o un grupo seleccionado entre



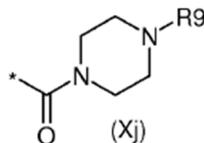
en el que R13 es como se define arriba.

En una realización más preferida, al menos uno de RM y RM1 no es nulo.

- 20 Preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (I) o (II) como se define arriba, caracterizados por que R1 y R2 tomados juntos forman un grupo (D), en el que R5 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

Más preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (II) como se define arriba, caracterizados por que R6 es haluro y

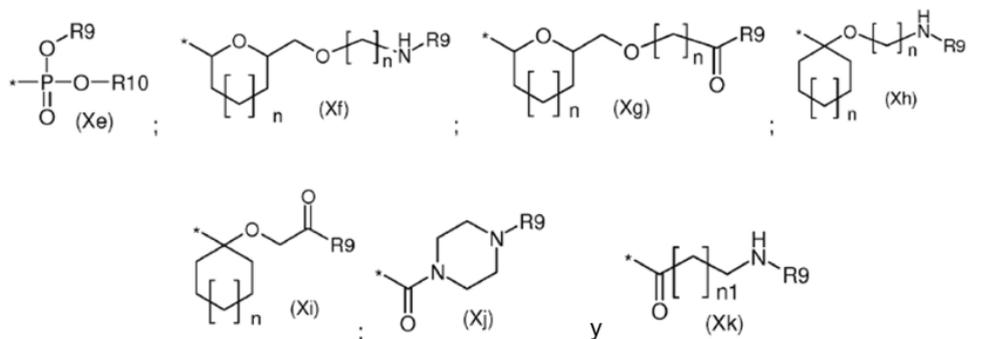
L1 es hidrógeno o una fracción condicionalmente escindible de fórmula (Xj)



5 en la que R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado. Preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (III) o (IV) como se define arriba, caracterizados por que R1 y R2 tomados juntos forman un grupo (D), en el que R5 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

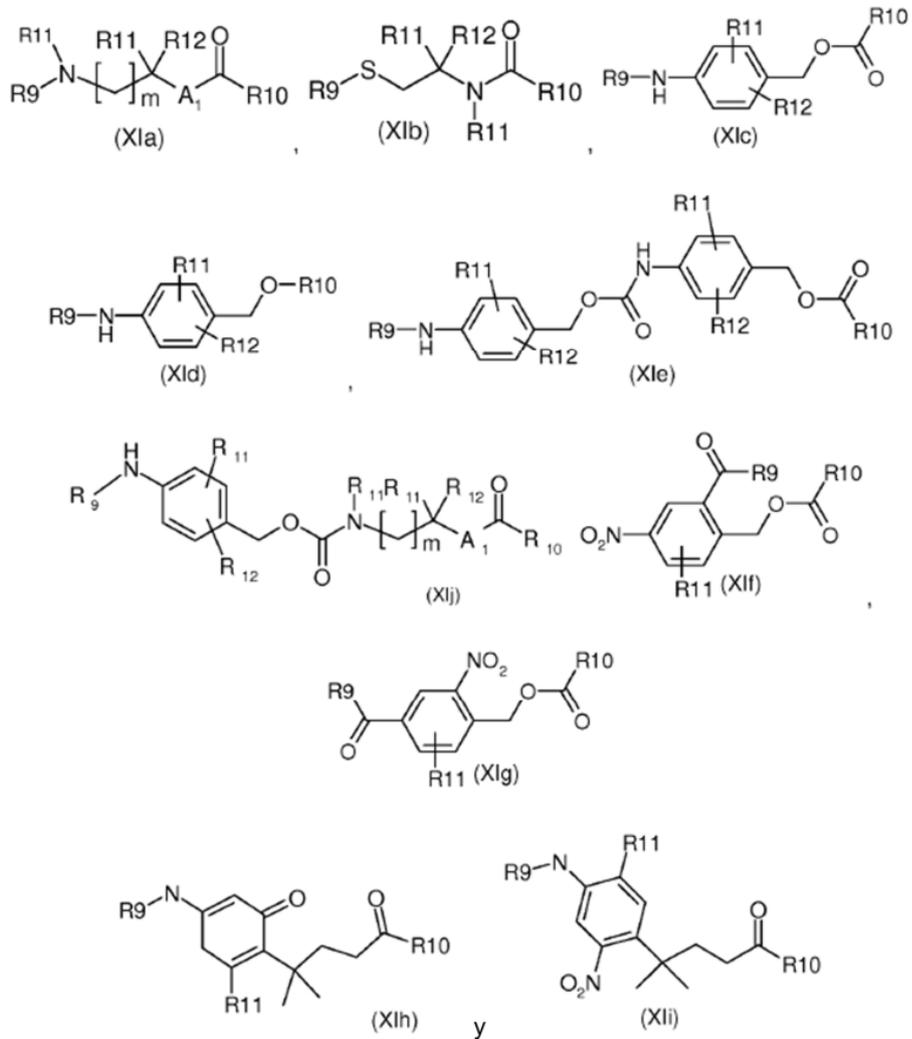
10 Más preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (IV) como se define arriba, caracterizados por que R6 es haluro; y A' es nulo y L1 es L, en el que L es como se define arriba.

Más preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (III) o (IV) como se define arriba, caracterizados por que L y L1 son independientemente nulos o una fracción condicionalmente escindible seleccionada entre NHCO-R9 (Xa); -NHCONH-R9 (Xb); -NHCOO-R9 (Xc); -NH-R9 (Xd);



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

20 Más preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (III) o (IV) como se define arriba, caracterizados por que W y W1 son independientemente un sistema auto-inmolativo que comprende uno o varios grupos auto-inmolativos seleccionados independientemente entre:



en el que

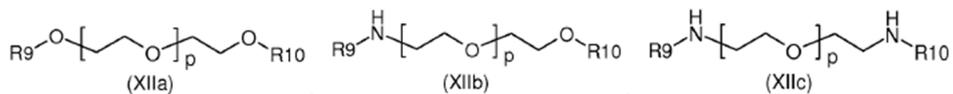
uno de R9 y R10 es nulo y el otro es como se define arriba;

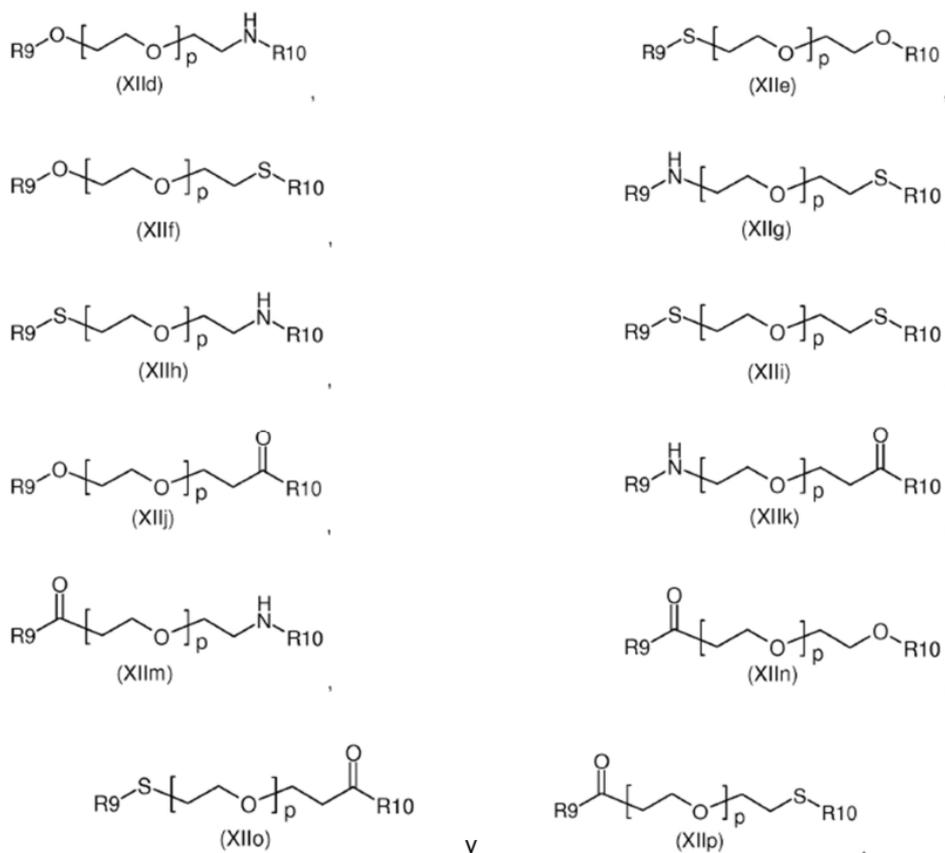
- 5 R11 y R12 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, metilo, etilo o hidroximetilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

mes un entero de 0 a 3; y

A₁ es CH₂, CH₂N-R12 o N-R12, en el que R12 es como se define arriba.

- 10 Más preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (III) o (IV) como se define arriba, caracterizados por que Z y Z1 son independientemente un enlazados peptídico, preferentemente un enlazador dipéptido o tripéptido, o es un enlazados no peptídico que contiene una fracción oligoetilenglicol o polietilenglicol o un derivado de este seleccionado entre:

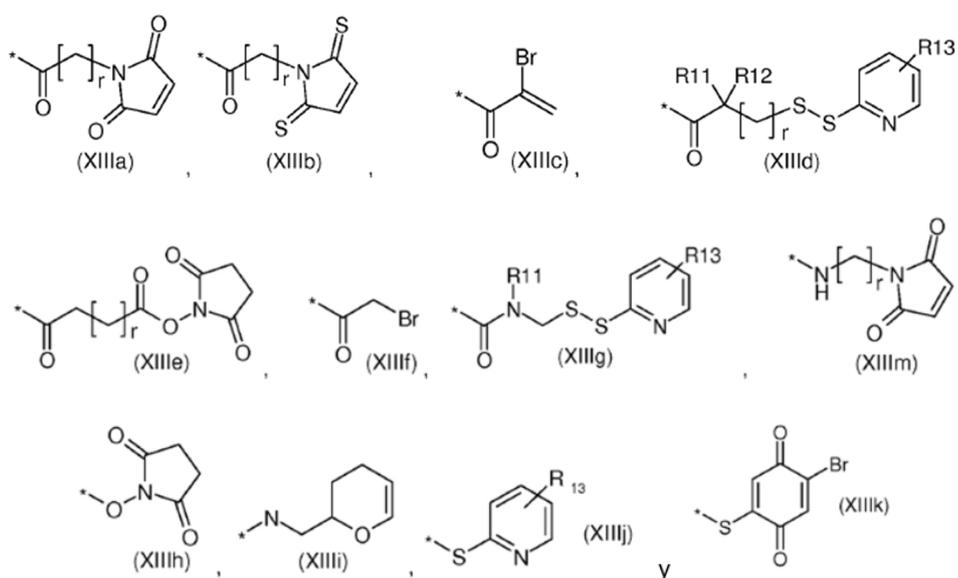




en el que

uno de R9 y R10 es nulo y el otro es como se define arriba; y p es un entero de 1 a 20.

- 5 Más preferentemente, la presente descripción da a conocer compuestos de fórmula (III) o (IV) como se define arriba, caracterizados por que RM y RM1 son independientemente una fracción reactiva seleccionada entre



10

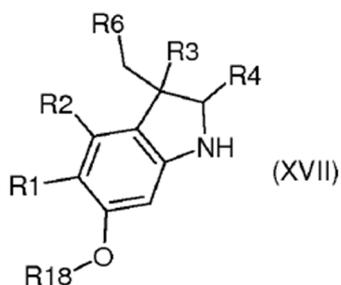
en el que R13 es alquilo C₁-C₃ o un grupo de extracción de electrones que comprende el grupo NO₂ y CN; r es un entero de 0 a 7; y R11 y R12 son como se define arriba.

La presente descripción da a conocer los siguientes compuestos, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable:

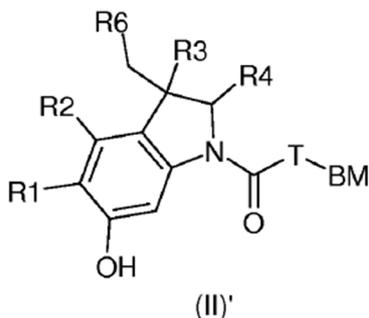
- 1) N-(6-((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil)-1H-indol-3-il)-1H-indol-6-carboxamida,
- 5 2) N-(5-((8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-1-metil-4-(((1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-1H-pirrol-2-carboxamida,
- 3) (2E)-1-((8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)prop-2-en-1-ona,
- 10 4) (2E)-1-((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)prop-2-en-1-ona,
- 5) N-(6-((3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil)-1H-indol-3-il)-1H-indol-6-carboxamida,
- 6) 1-metil-N-(1-metil-5-((3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil)-1H-pirrol-3-il)-4-(((1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-1H-pirrol-2-carboxamida,
- 15 7) (3bS,4aR)-3-metil-6-((2E)-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)prop-2-en-1-ona)-4,4a,5,6-tetrahidro-8H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-8-ona,
- 8) (3bR,4aS)-3-metil-6-((2E)-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)prop-2-en-1-ona)-4,4a,5,6-tetrahidro-8H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-8-ona,
- 9) (3bS,4aR)-N-(5-((5-((3-amino-3-oxopropil)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-carboxamida,
- 20 10) (8R)-N-(5-((5-((3-amino-3-oxopropil)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-carboxamida,
- 11) (8S)-N-(5-((5-((3-amino-3-oxopropil)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-carboxamida,
- 25 12) (3bR,4aS)-N-(5-((5-((3-amino-3-oxopropil)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-carboxamida,
- 13) N-(3-((1E)-3-((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 30 14) N-(3-((1E)-3-((8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 15) N-(3-((1E)-3-((3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 35 16) N-(3-((1E)-3-((3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 17) N-(2-((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil)-1H-indol-5-il)-5-[[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxamida,
- 40 18) {2-[[2-((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil]1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)carbamoilato de terc-butilo,
- 19) 5-amino-N-(2-((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il)carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 20) {2-[[2-((3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)carbamoilato de terc-butilo,
- 45 21) 5-amino-N-(2-((3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 22) (8S)-6-((5-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 23) (8S)-6-((5-((5-((5-amino-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato clorhidrato,
- 50 24) (8S)-8-(clorometil)-6-((5-((1H-indol-2-il)carbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il piperazina-1-carboxilato,
- 25) {2-[[2-((3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil]-1H-indol-5-il)carbamoil]-1H-indol-5-il)carbamoilato de terc-butilo,
- 55 26) 5-amino-N-(2-((3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 27) (8R)-6-((5-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 28) (8R)-6-((5-((5-((5-amino-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato clorhidrato,
- 60 29) N-(2-((3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil)-1H-indol-5-il)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida,
- 30) N-(2-((3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)carbonil)-1H-indol-5-il)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida,
- 65 31) (8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-((5-((5-nitro-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-1H-indol-2-il)carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,

- 32) (8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-[(5-[(5-nitro-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 33) (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[(5-hidroxi-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 5 34) (8R)-8-(clorometil)-6-[(5-[(5-hidroxi-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato,
- 35) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[3-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 10 36) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[3-[(8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 37) [(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]1H-indol-2-il]metanona,
- 15 38) [(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]1H-indol-2-il]metanona,
- 39) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[3-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 20 40) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[3-[(8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 41) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[3-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-[(2E)-3-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]prop-2-enil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 25 42) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[3-[(8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-[(2E)-3-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]prop-2-enil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 30 43) (2E)-1-[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]-3-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona,
- 44) N-(2-[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil)-1-metil-1H-indol-5-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- 45) 1-metil-N-(1-metil-2-[(3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropan[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida,
- 35 46) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({[3-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil] glicinamida,
- 47) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({[3-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino)-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]glicinamida,
- 40 48) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({[2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino]etil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]glicinamida,
- 45 49) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({[2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino]etil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]glicinamida,
- 50) L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino]etil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 50 51) L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino]etil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 52) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino]etil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida,
- 55 53) N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azonadecan-1-ol]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino]etil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida y
- 54) N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({[2-[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(2-pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil](metil)amino]etil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida.
- 60

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

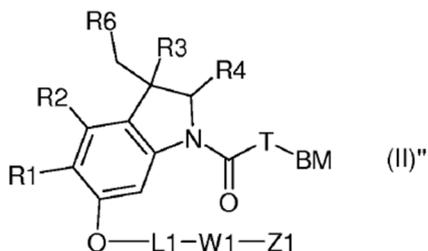


en el que R18 es hidrógeno o un grupo protector y R1, R2, R3, R4 y R6 son como se define arriba; opcionalmente
 c) eliminación de la protección si está presente y reacción del compuesto resultante de fórmula (II)'



5 en el que R1, R2, R3, R4, R6, T y BM son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (XVIII) R19-L1-W1Z1 (XVIII)
 en el que R19 es nulo, hidrógeno, una fracción activante del grupo NH, preferentemente tosilo, o R17, en el que R17 es como se define arriba, y
 L1, W1 y Z1 son como se define arriba y al menos uno de ellos no es nulo,

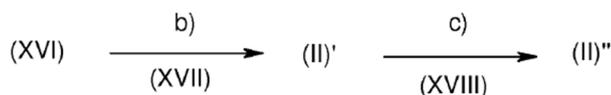
10 para rendir un compuesto de fórmula (II)''



en el que L1 es como se define arriba excepto hidrógeno, al menos uno de L1, W1 y Z1 no es nulo, y R1, R2, R3, R4, R6, T y BM son como se define arriba, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

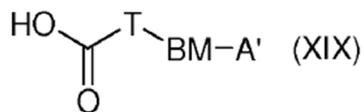
15 Correspondientemente, la preparación de un compuesto de fórmula (II) se representa en el Esquema 2 inferior:

Esquema 2



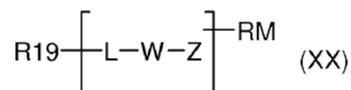
20 La presente descripción también da a conocer un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) como se define arriba, es decir, un compuesto de fórmula (IV)' en el que A' es A y L1 es hidrógeno y un compuesto de fórmula (IV)'' en el que A' es A y L1 no es hidrógeno, caracterizado por que el proceso comprende las etapas siguientes:

d) reacción de un compuesto de fórmula (XIX)



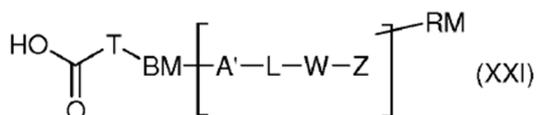
en el que A' es A, en el que A es como se define arriba,
T es como se define arriba, y
BM es una fracción enlazante de fórmula (V)' como se define arriba, con un compuesto de fórmula (XX)

5



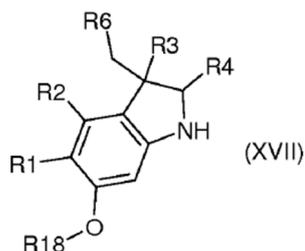
en el que R19 es como se define arriba, y
L, W, Z y RM son como se define arriba y al menos uno de ellos no es nulo;

e) reacción del compuesto resultante de fórmula (XXI)



10

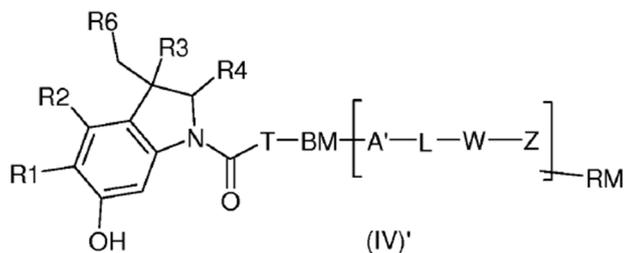
en el que A' es A, en el que A es como se define arriba, y
T, BM, L, W, Z y RM son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (XVII)



como se define arriba;

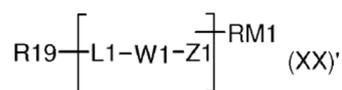
15

opcionalmente
f) reacción del compuesto resultante de fórmula (IV)'

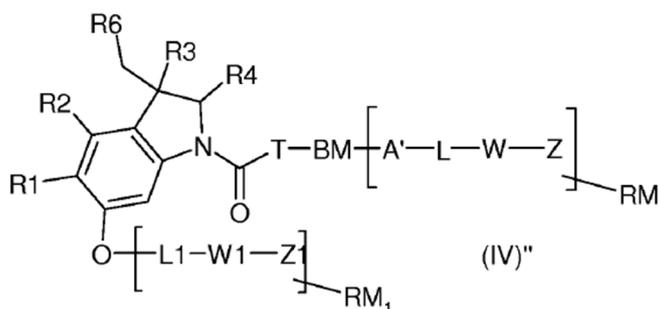


20

en el que A' es A, en el que A es como se define arriba,
L, W, Z y RM son como se define arriba, y al menos uno de ellos no es nulo,
y R1, R2, R3, R4, R6, T y BM son como se define arriba,
con un compuesto de fórmula (XX)'



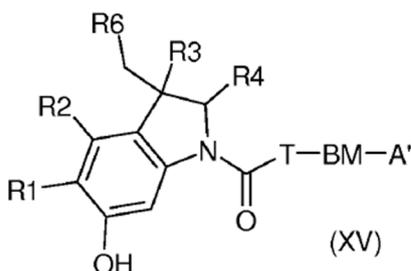
en el que R19 es como se define arriba, L1 es como se define arriba excepto hidrógeno, y W1, Z1 y RM1 son como se define arriba, y al menos uno de ellos no es nulo, para rendir un compuesto de fórmula (IV)''



- 5 en el que L1 es como se define arriba excepto hidrógeno,
W1, Z1 y RM1 son como se define arriba, y al menos uno de ellos es nulo
A' es A, en el que A es como se define arriba,
L, W, Z y RM son como se define arriba, y
R1, R2, R3, R4, R6, T y BM son como se define arriba,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La presente descripción también da a conocer un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) como se define arriba, es decir, un compuesto de fórmula (IV)' como se define arriba, y un compuesto de fórmula (IVa)'' en el que A' es A, en el que A es un grupo saturado seleccionado entre OH, NH₂ y COOH, y L1 no es hidrógeno, caracterizado en que el proceso comprende las etapas siguientes:

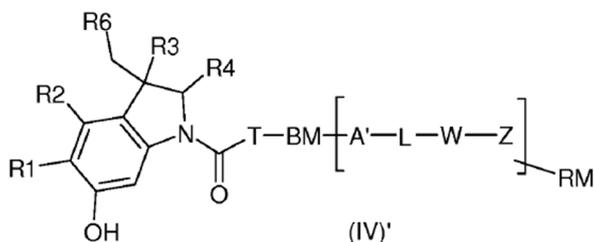
- d') reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XVII) como se define arriba;
e') reacción del compuesto resultante de fórmula (XV)



- 15 en el que A' es A, en el que A es un grupo saturado seleccionado entre OH, NH₂ y COOH y
R1, R2, R3, R4, R6, T y BM son como se define arriba,
con el compuesto de fórmula (XX) como se define arriba;

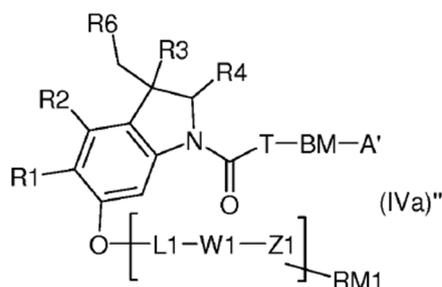
opcionalmente

- f') reacción del compuesto resultante de fórmula (IV)'



- 20 en el que A' es A, en el que A es como se define arriba, y
R1, R2, R3, R4, R6, T, BM, L, W, Z y RM son como se define arriba
con un compuesto de fórmula (XX)' definido arriba de manera que rinda un compuesto de fórmula (IV)'' como se define arriba, y las sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 o
e'') reacción del compuesto de fórmula (XV) como se define arriba, con el compuesto de fórmula (XX)' como se define arriba;
opcionalmente
f'') reacción del compuesto resultante de fórmula (IVa)''

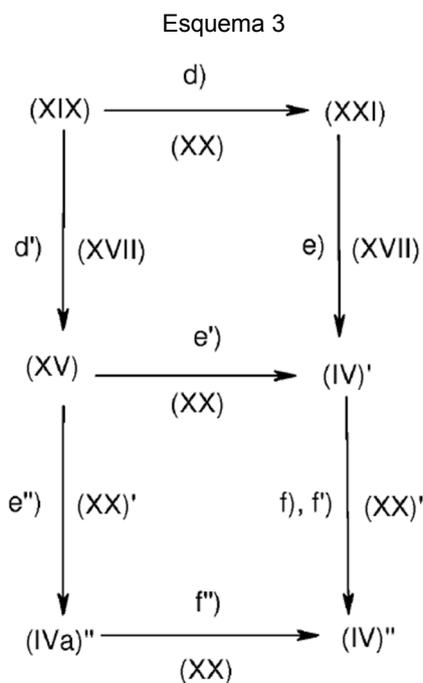


en el que L1 es como se define arriba excepto hidrógeno, L1, W1, Z1 y RM1 son como se define arriba y al menos uno de ellos no es nulo,

5 A' es A, en el que A es un grupo saturado seleccionado entre OH, NH₂ y COOH y R1, R2, R3, R4, R6, T y BM son como se define arriba, con el compuesto de fórmula (XX) como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (IV)'' como se define arriba, y las sales farmacéuticamente aceptables.

Correspondientemente, la preparación de un compuesto de fórmula (IV), es decir, un compuesto de fórmula (IV)', (IV)'' o (IVa)'' como se define arriba, se representa en el Esquema 3 inferior:

10



15

De acuerdo con la etapa c), d), f) e'), f), e'') y f'') el acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DMF, en presencia de un agente condensante como por ejemplo DCC, EDC (para los reactivos de acoplamiento generales, véase p. ej. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Volumen 3; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio). Véanse también las condiciones químicas específicas indicadas en la parte experimental inferior.

De acuerdo con b), e), d') el acoplamiento se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 °C a reflujo, en presencia opcionalmente de una base, y durante un tiempo en el intervalo de 30 minutos hasta unas 24 horas.

20

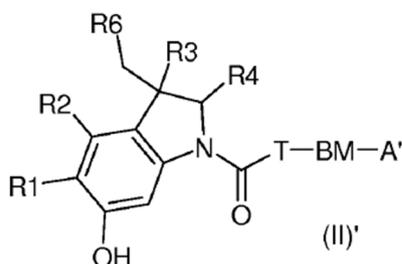
Los compuestos de fórmula (XVII) y (XIX) son conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos por el experto en la materia o como se indica en el documento GB2344818 citado arriba o J. Med.Chem. 2003, (46) página 634-637.

25

Los compuestos de fórmula (XVI), (XVIII), (XX) y (XX)' son conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos por el experto en la materia o como se indica en Anticancer Agents in Med Chem 2008, (8) página 618-637 o en el documento WO2010/009124.

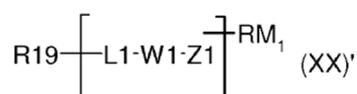
La presente descripción también da a conocer un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) como se define arriba, es decir, un compuesto de fórmula (IV)'' en el que A' es nulo y L1 no es hidrógeno, caracterizado por

que el proceso comprende la etapa siguiente:
e''') reacción de un compuesto de fórmula (II)'

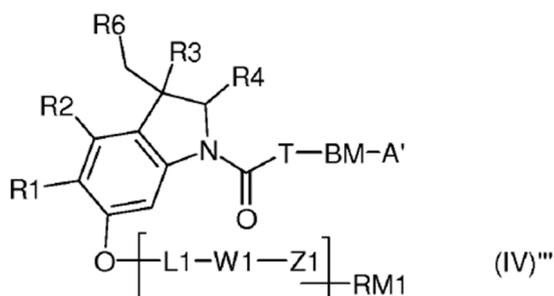


- 5 en el que A' es nulo,
R1, R2, R3, R4, R6 y T son como se define arriba y
BM es una fracción enlazante de fórmula (V) como se define arriba,

con un compuesto de fórmula (XX)'



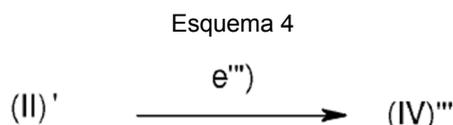
- 10 en el que L1 es como se define arriba pero no hidrógeno y
R19, W1, Z1 y RM1 son como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (IV)'''



- 15 en el que A' es nulo,
L1 es como se define arriba excepto hidrógeno,
R1, R2, R3, R4, R6, T y BM son como se define arriba, y
W1, Z1 y RM1 son como se define arriba y al menos uno de ellos no es nulo,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Correspondientemente, la preparación de un compuesto de fórmula (IV), en el que A' es nulo, se representa en el Esquema 4 inferior:



- 20 De acuerdo con la etapa e''') el acoplamiento se lleva a cabo como se describe arriba en e'').

25 A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto en la materia que al preparar los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) de acuerdo con cualquiera de las variantes del proceso mencionadas anteriormente, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los intermedios de estos que podrían dar lugar a reacciones secundarias no deseadas necesitan ser protegidos de forma apropiada de acuerdo con las técnicas convencionales. Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegidos puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

30 Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) preparados de acuerdo con el proceso descrito arriba se obtienen como mezcla de isómeros, su separación en los isómeros individuales de fórmula (I), (II), (III) y (IV) usando técnicas convencionales está dentro del alcance de la presente invención.

Preferentemente un compuesto de fórmula (II) en el que L1 es como se define arriba excepto hidrógeno o un compuesto de fórmula (IV) en el que RM y/o RM1 no son nulos, y

R1, R2, R3, R4, R6, T, BM, A', L, W, Z, L1, W1 y Z1 son como se define arriba, reacciona

g) con un compuesto de fórmula (XXII)

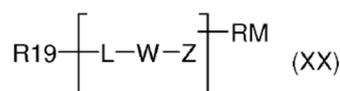
5 R17-RM (XXII)
 en el que R17 es como se define arriba y RM es como se define arriba pero no nulo, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (IV) en el que RM es como se define arriba pero no nulo, después opcionalmente

h) con un compuesto de fórmula (XXII)'

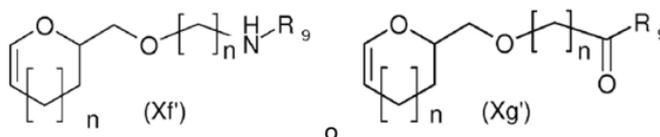
10 R17-RM1 (XXII)'
 en el que R17 es como se define arriba, y RM1 es como se define arriba pero no nulo, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (IV) en el que RM1 es como se define arriba pero no nulo.
 Es importante subrayar que las etapas descritas en g) y h) pueden ocurrir opcionalmente en orden inverso, es decir, primero la etapa h) y después la etapa g).

15 De acuerdo con la etapa g) y h) el acoplamiento se lleva a cabo como se describe arriba en b).
 Los compuestos de fórmula (XXII) y (XXII)' están disponibles comercialmente o son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos por el experto en la materia o como se indica en Anticancer Agents in Med Chem 2008, (8) página 618-637 o en el documento WO2010/009124.

20 Preferentemente un compuesto de fórmula (XIX), en el que A' es -OH y T y BM son como se define arriba, reacciona i) con un compuesto de fórmula (XX)

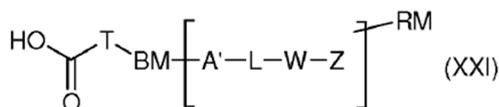


en el que R19 es nulo,
 L es un grupo de fórmula (Xf) o (Xg')



25 en el que R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y W, Z y RM son nulos o R9 es nulo y al menos uno de W, Z o RM no es nulo,

para rendir un compuesto de fórmula (XI)

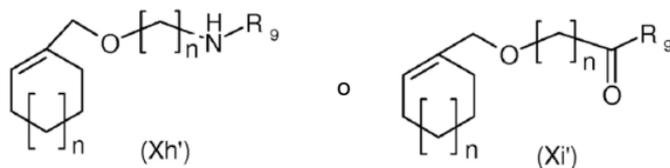


30 en el que A' es -O-, L es un grupo de fórmula (Xf) o (Xg), T, W, Z y RM son como se define arriba y BM es un grupo de fórmula (V)';

o
 j) con un compuesto de fórmula (XX)



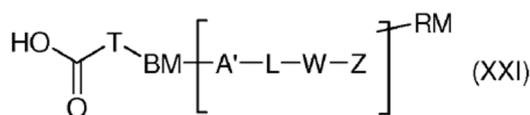
en el que R19 es nulo,
 L es un grupo de fórmula (Xh') o (Xi')



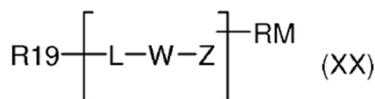
en el que R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y W, Z y RM son nulos

- 5 o
R9 es nulo y
al menos uno de W, Z o RM no es nulo,

para rendir un compuesto de fórmula (XXI)



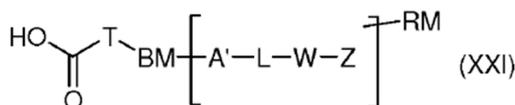
- 10 en el que A' es -O-, L es un grupo de fórmula (Xh) o (Xi) y T, BM, L, W, Z y RM son como se define arriba; o k) con un compuesto de fórmula (XX)



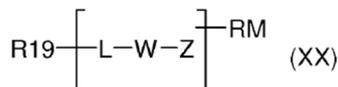
en el que R19 es un grupo NH activante NH preferentemente tosiló,

- 15 L es un grupo de fórmula -NHCOR9 (Xa), -NHCONH-R9 (Xb), -NHCOO-R9 (Xc), o -NH-R9 (Xd);
en el que R9 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y W, Z y RM son nulos o
R9 es nulo y
al menos uno de W, Z o RM no es nulo,

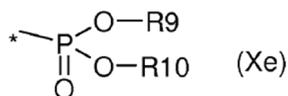
- 20 Para rendir un compuesto de fórmula (XXI)



en el que A' es -O-, L es un grupo de fórmula (Xa) a (Xd) y T, BM, W, Z y RM son como se define arriba; o l) con un compuesto de fórmula (XX)



- 25 en el que R19 es R17 en el que R17 es -OH,
L es un grupo de fórmula (Xe)

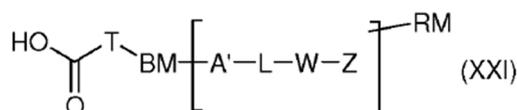


en el que

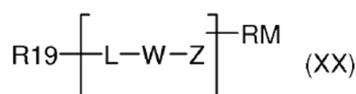
- 30 R9 y R10 son cada uno independientemente, hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y
W, Z y RM son nulos

o
 uno de R9 y R10 son nulos y
 al menos uno de W, Z o RM no es nulo,

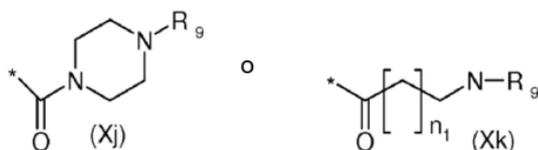
para rendir un compuesto de fórmula (XXI)



5
 en el que A' es -O-, L es un grupo de fórmula (Xe) y T, BM, W, Z y RM son como se define arriba.
 De acuerdo con la etapa i) y j) la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DCM o DMF, en presencia de PTSA a una temperatura en el intervalo de 20 °C a reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas. La eliminación del grupo protector se lleva a cabo usando el procedimiento conocido indicado en la bibliografía (véase, p. ej. Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts).
 10 De acuerdo con la etapa k) la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente éter, dioxano o una mezcla de ellos con LiHMDS a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 50°C y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas. La eliminación del grupo protector se lleva a cabo usando el procedimiento conocido indicado en la bibliografía (véase, p. ej. Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts).
 15 De acuerdo con la etapa l) la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DCM, THF, CH₃CN o CCl₄, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente DIPEA, a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 50°C y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.
 20 Preferentemente un compuesto de fórmula (XIX) en el que A' es -OH o -NH₂, y T y BM son como se define arriba, reacciona
 m) con un compuesto de fórmula (XX)

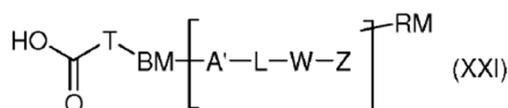


25 en el que R19 es R17 en el que R17 es una fracción activante del grupo carboxílico, preferentemente pirrolidin-2,5-diona-1-ilo, L es un grupo de fórmula (Xj) o (Xk)

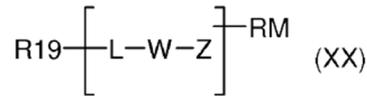


30 en el que R9 es hidrógeno, hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y W, Z y RM son nulos
 o
 R9 es nulo y
 al menos uno de W, Z o RM no es nulo,

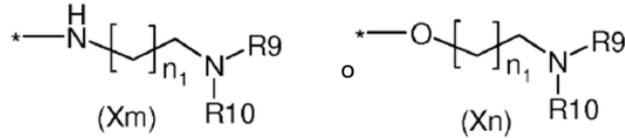
para rendir un compuesto de fórmula (XXI)



35 en el que A' es -O- o -NH, L es un grupo de fórmula (Xj) o (Xk) y T, BM, W, Z y RM son como se define arriba. De acuerdo con la etapa m) la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DCM, en condiciones básicas, p. ej. TEA, DMAP. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.
 Preferentemente un compuesto de fórmula (XIX) en el que A' es -COOH, y T y BM son como se define arriba, reacciona
 40 n) con un compuesto de fórmula (XX)



en el que R19 es hidrógeno,
L es un grupo de fórmula (Xm) o (Xn)



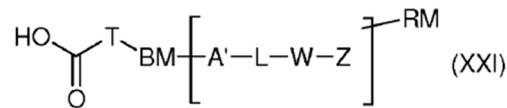
5 en el que

R9 y R10 son cada uno independientemente, hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y
W, Z y RM son nulos

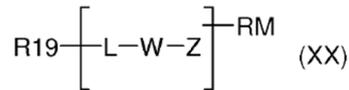
10

o
uno de R9 y R10 son nulos y
al menos uno de W, Z o RM no es nulo,

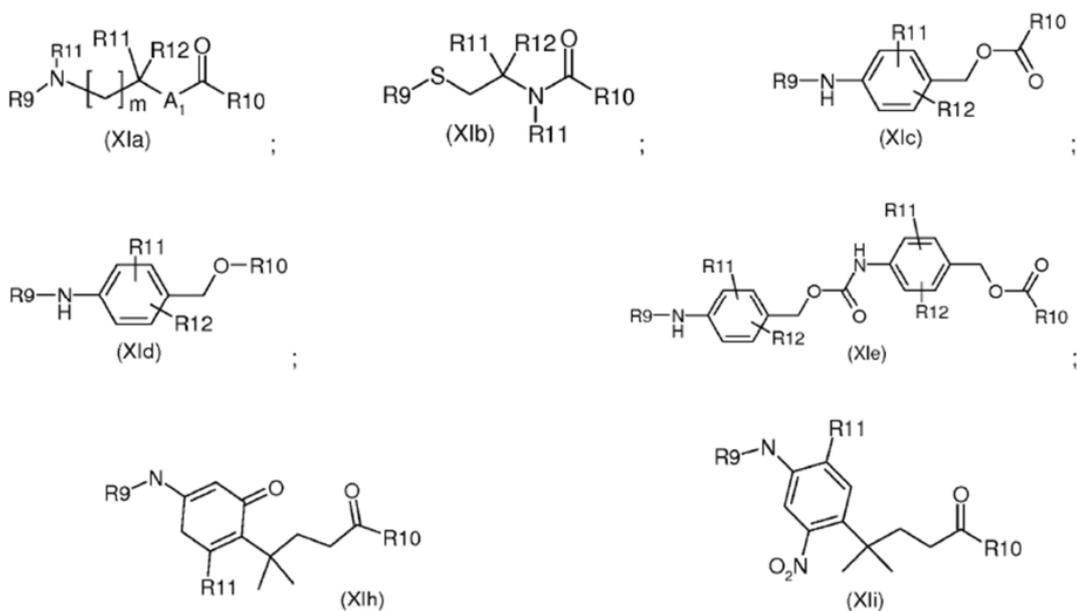
para rendir un compuesto de fórmula (XXI)



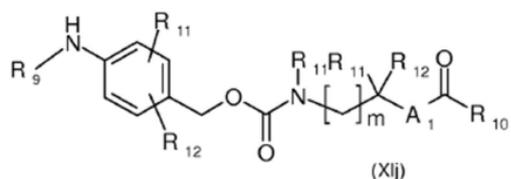
15 en el que A' es -CO-, L es un grupo de fórmula (Xm) o (Xn) y T, BM, W, Z y RM son como se define arriba; u o) con un compuesto de fórmula (XX)



en el que L es nulo,
W es un grupo de fórmula (XIa) a (XIe), (XIh) a (XIj)



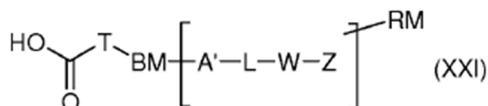
o



en el que R9 es hidrógeno,
 R10 es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o
 ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄
 lineal o ramificado y W, Z y RM son nulos o
 R10 es nulo y
 al menos uno de W, Z o RM no es nulo,
 R11 y R12 are como se define arriba,
 A1 es -CH₂-, -CH₂N(R12)- o -NR12-, en el que R12 es como se define arriba,

5

10 para rendir un compuesto de fórmula (XXI)



en el que A' es -CO-, L es nulo, W es un grupo de fórmula (Xla) a (Xle), (Xlh) y (Xlj), T, BM, W, Z y RM son como
 se define arriba.

15

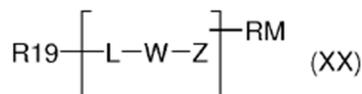
De acuerdo con la etapa n) la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DCM, en
 condiciones básicas p. ej. TEA y opcionalmente en presencia de un agente condensante como, por ejemplo, DCC,
 EDC, a una temperatura en el intervalo de 0 °C a reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta
 unas 24 horas.

20

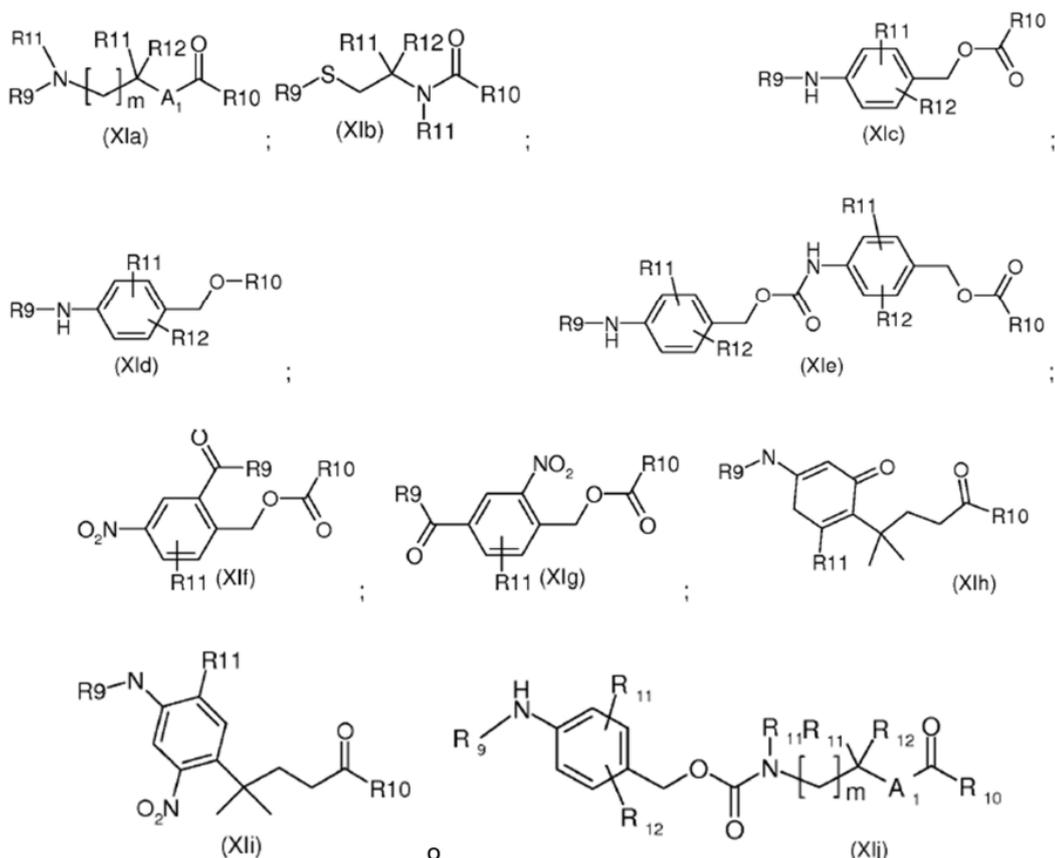
De acuerdo con la etapa o) la reacción de acoplamiento se lleva a cabo usando condiciones bien conocidas en
 bibliografía (véase p. ej. Scott, C.J. et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1344-1358; Amino Acids, Peptides and Proteins
 in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Volume 3; Andrew B. Hughes, Ayman
 El-Faham, Fernando Albericio).

Preferentemente, un compuesto de fórmula (XIX) en el que A' es -OH o -NH₂, y T y BM como se define arriba,
 reacciona

p) con un compuesto de fórmula (XX)



en el que R₁₉ es nulo,
L es nulo,
W es un grupo de fórmula (Xla) a (Xli)



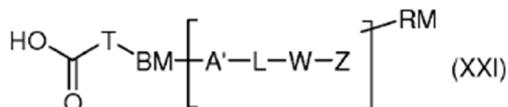
5

en el que R₁₀ es -OH,
R₉ es hidrógeno, hidroxilo o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, hidroxialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sulfidrilalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y aminoalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y W, Z y RM son nulos o

10

R₉ es nulo y
al menos uno de W, Z o RM no es nulo,
R₁₁, R₁₂, m y A₁ son como se define arriba,

para rendir un compuesto de fórmula (XXI)



15

en el que A' es -O- o -NH-, L es nulo, W es un grupo de fórmula (Xla) a (Xli), T, BM, W, Z y RM son como se define arriba.

De acuerdo con la etapa p) la reacción de acoplamiento se lleva a cabo como se describe arriba en o).

20

Las etapas i) a m) y p) también se pueden usar para convertir compuestos de fórmula (IV)' en compuestos de fórmula (IV)'' mediante reacción con compuestos de fórmula (XX)' (etapa f) o para convertir compuestos de fórmula (XV) en compuestos de fórmula (IV)''' mediante reacción con compuestos de fórmula (XX)' (etapa e'') o para convertir compuestos de fórmula (II)' en compuestos de fórmula (II)'' mediante reacción con compuestos de fórmula (XVIII) (etapa c) o convertir compuestos de fórmula (XV) en compuestos de fórmula (IV)' mediante reacción con compuestos

de fórmula (XX) (etapa e') o para convertir compuestos de fórmula (IV)'' en compuestos de fórmula (IV)'' mediante reacción con compuestos de fórmula (XX) (etapa f'').

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antitumorales.

- 5 Un mamífero, p. ej. un humano o animal, por tanto, puede ser tratado mediante un método que comprende la administración al mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV).

La condición del animal o humano puede ser mejorada o aliviada de esta forma.

La evaluación de la citotoxicidad de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) se evalúa tal y como se describe a continuación.

10 **Ensayo de proliferación celular *in vitro***

- 15 Células A2780 de cáncer de ovario humano y MCF7 de cáncer de pecho humano (1250 células/pocillo) se sembraron en placas de 384 pocillos en medio completo (RPMI 1640 o EMEM más suero fetal bovino 10 %) y se trató con los compuestos disueltos en DMSO 0,1 % 24 h después de la siembra. Las células se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % y tras 72 h se procesaron las placas utilizando el ensayo Cell Titer-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

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

- 20 Se añadieron brevemente 25 µL/pocillo de una solución reactiva a cada pocillo y después de 5 min de agitación las microplacas estaban listas para ser leídas por un luminómetro. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

Los compuestos representativos de la invención de fórmula (I) o (II) fueron evaluados con el ensayo específico de proliferación celular *in vitro* descrito previamente.

Todos los compuestos evaluados tienen un valor de IC₅₀ < 0,5 µM (< 500 nM) en células de cáncer de ovario humano.

- 25 Particularmente, los compuestos 7, 9, 23, 6, 1 y 5 tienen un IC₅₀ < 0,5 nM; los compuestos 22, 17 y 20 tienen un IC₅₀ < 0,1 nM; los compuestos 18, 8 y 37 tienen un IC₅₀ < 0,01 nM.

Tal y como puede apreciar una persona experimentada, todos los compuestos representativos son así particularmente favorables en la terapia antitumoral.

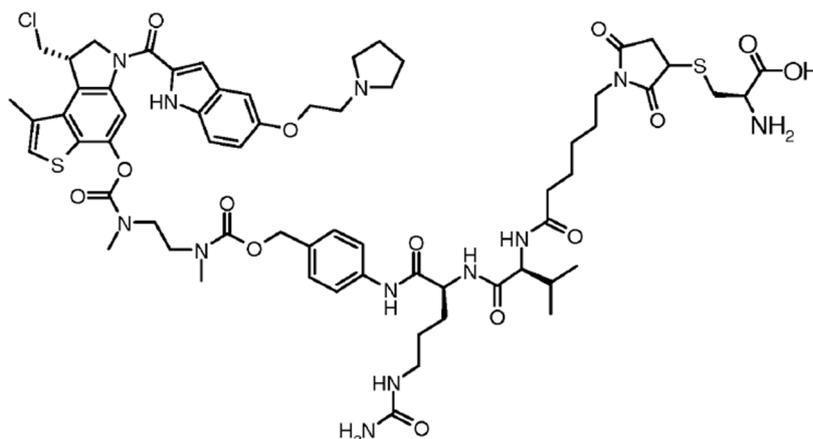
- 30 Adicionalmente, los compuestos funcionalizados de fórmula (III) o (IV) de la presente descripción, particularmente aquellos de la invención de acuerdo con las reivindicaciones, son adecuados para su conjugación.

La habilidad de los derivados funcionalizados de fórmula (III) o (IV) para ser conjugados se evaluó mediante la conjugación con un grupo nucleofílico tal y como el grupo SH del aminoácido cisteína.

Preparación de un conjugado

- 35 Se dejaron reaccionar 2 nmol de cisteína (PM 121 Da) con 2 nmol de un compuesto funcionalizado de fórmula (IV), p. ej. comp. 54 (PM 1221 Da).

- 40 Se incubó la reacción durante 1 h a 21 °C en presencia de tampón borato 50 mM pH 8, DTPA 2 mM, NaCl 50 mM, obteniendo el conjugado A1 (m/z = 1343 (MH⁺)) que fue analizado entonces mediante HPLC ESI-MS utilizando un método de HPLC en fase reversa (columna PLRP-S 1000A 8 µM 150 X 2,1 mm) en un instrumento HPLC Agilent 1100 acoplado con un detector de espectrometría de masas de cuadrupolo simple Agilent 1946 con un fuente ortogonal ESI.



Conjugado A1

ESI/MS: $m/z = 1343$ (MH^+)

5 La Figura 1 muestra el espectro de masas del conjugado A1 e informa del peso molecular (m/z) en el eje x mientras que expresa el conteo por segundo (cps) en el eje y.

La Figura 2 muestra el perfil de HPLC del conjugado A1 e informa del tiempo (min) en el eje x mientras que la absorbancia (mAU) se representa en el eje y.

Liberación de la fracción del fármaco activo de un conjugado

10 Como un ejemplo, que no pretende limitar el alcance de la invención, la liberación de un compuesto de fórmula (II) de un conjugado se llevó a cabo en presencia de catepsina tal y como se describe a continuación.

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

La desaparición del conjugado A1 y la liberación del correspondiente compuesto de fórmula (II), p. ej. comp. 37, así como su precursor A3, confirma la lisis del conector peptídico Z del conjugado.

15 La liberación completa del compuesto de fórmula (II) del conjugado fue observada mediante análisis HPLC ESI-MS.

La Figura 3 muestra el perfil de HPLC después de 2 h de tratamiento del conjugado A1 con catepsina e informa del tiempo (min) en el eje x mientras la absorbancia de UV (mAU) se representa en el eje y.

La Figura 4a muestra el espectro de masas del compuesto liberado 37 e informa del peso molecular (m/z) en el eje x mientras que la intensidad expresada como conteo por segundo (cps) se representa en el eje y.

20 La Figura 4b muestra el espectro de masas del Compuesto A3 liberado, un precursor de 37, informando del peso molecular (m/z) en el eje x mientras que la intensidad se expresa como conteo por segundo (cps) en el eje y.

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados o bien, como agentes individuales, o bien, alternativamente, en combinación con tratamientos anti-cáncer tal y como terapia de radiación o régimen de quimioterapia, en combinación con un citoestático o agentes citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores COX-2), inhibidores de la matriz metaloproteasa, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (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 cdk, agentes ligantes de la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

30 Si se formula como una dosis fija, tales combinaciones de productos emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito a continuación y los otros agentes farmacéuticamente activos dentro del rango de dosificación aprobado.

35 Compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) pueden ser utilizados secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) de la presente descripción, particularmente aquellos de la invención de acuerdo con las reivindicaciones, adecuados para la administración a mamíferos, p. ej. humanos, pueden ser

administrados mediante las vías habituales y los niveles de dosificación dependerán de la edad, peso, condiciones del paciente y vía de administración.

5 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar entre 1 y alrededor de 300 mg por dosis, desde 1 a 5 veces diaria. Los compuestos de la invención pueden ser administrados con una variedad de formas de dosificación, p. ej. oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con película o grageas, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej. subcutáneamente, intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenoso y/o intratecal y/o intraespinal.

10 La presente descripción también incluye composiciones farmacéuticas comprendiendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

15 Las composiciones farmacéuticas contienen los compuestos de la invención son usualmente preparadas siguiendo métodos convencionales y son administradas en una forma farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de patata o maíz; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes ligantes, p. ej. almidones, goma arábiga, gelatina de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej. almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato sódico; mezclas efervescentes; tintes; edulcorantes; agentes humectantes como la lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivos utilizados en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser manufacturadas de manera conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulado, compresión, grajeado o recubrimiento de película.

20 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej. siropes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los siropes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

25 Las suspensiones y emulsiones pueden contener, como ejemplo de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol, y, si se desea, una cantidad apropiada de lidocaína clorhidrato. Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener, como portador, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de soluciones salinas, isotónicas, acuosas estériles o pueden contener propilenglicol como portador. Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. manteca de coco, polietilenglicol, un surfactante de éster de ácido graso de sorbitan polioxietileno o lecitina.

30 Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin imponer ninguna limitación a la misma, se presentan los siguientes ejemplos.

35 **EJEMPLOS (sólo compuestos incluidos bajo las reivindicaciones para ser considerados ejemplos de la invención. El resto son ejemplos de referencia)**

40 La preparación sintética de algunos compuestos de fórmula (I) se describe en los siguientes ejemplos. Los compuestos de la presente descripción, particularmente aquellos de la invención de acuerdo con las reivindicaciones, preparados de acuerdo con los siguientes ejemplos, se caracterizaron mediante $^1\text{H-RMN}$ y/o mediante datos de masa exacta ESI(+).

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se realizaron a temperatura constante de 25 °C en un espectrómetro Varian INOVA 500 (operando a 499,8 MHz para ^1H , 125,8 para ^{13}C y 50,6 MHz para ^{15}N) y equipado con sonda PFG indirecta de detección fría de 5 mm $^1\text{H}\{^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}\}$ en el eje z o alternativamente con una sonda PFG de triple resonancia de 5 mm $^1\text{H}\{^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}\}$ en el eje z.

45 Los desplazamientos químicos se referenciaron respecto a las señales residuales de los disolventes. Los datos se declaran como sigue: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, br.s. = 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.

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

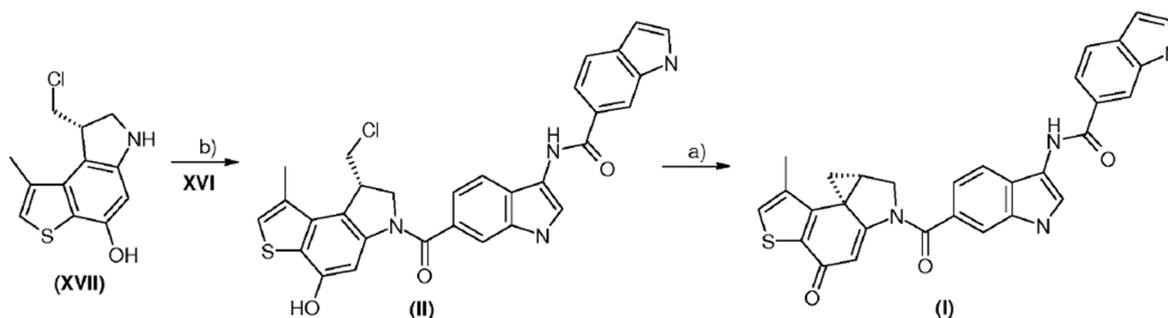
En los ejemplos a continuación, así como a lo largo de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se especifica, los términos tienen los significados generalmente aceptados.

ABREVIATURAS	
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DBU	diazabicycloundeceno
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC o EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	Éter dietílico
AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1H-benzotriazol-1-ol
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

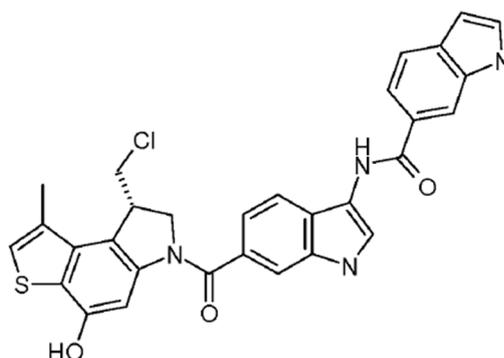
etapa b, etapa a

- 5 N-(6-[[[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-3-il]-1H-indol-6-carboxamida [(II)] (comp. 1)



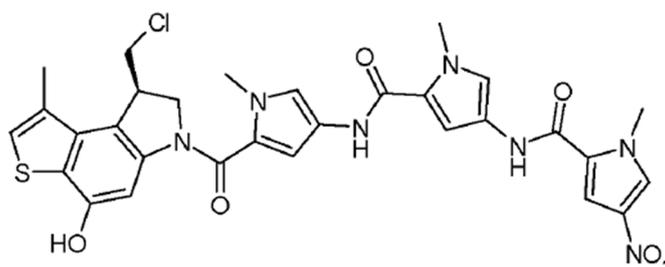
Etapa b

Una solución de (8S)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol (XVII) preparada tal y como se divulga en GB2344818 (14,2 mg, 0,0563 mmol) se disolvió en DMF seco (1,5 ml), y se trató con EDCI (43 mg, 4 eq) y ácido 3-[(1H-indol-6-ylcarboxil)amino]-1H-indol-6-carboxílico (XVI) (27 mg, 1,5 eq). Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente y entonces se extinguió mediante la adición de NaCl acuoso saturado. El aislamiento del producto se llevó a cabo mediante la extracción con AcOEt (x4) y subsiguientemente se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl acuoso 2M (x3), Na₂CO₃ acuoso saturado (x3) y NaCl acuoso saturado (x3). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano-acetona 6:4) para proporcionar el compuesto del título (18,7 mg, 60 %).
ESI MS: m/z 555 (MH⁺)



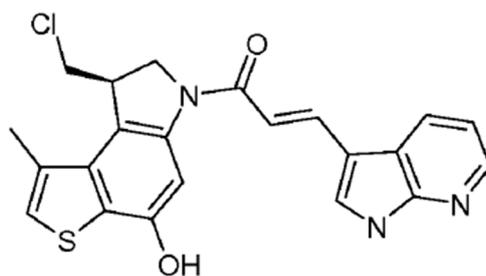
Análogamente, pero utilizando los correspondientes ácidos carboxílicos, se prepararon los siguientes compuestos:

15 N-(5-[[[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-[[[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1H-pirrol-2-carboxamida [(II)] (comp. 2)



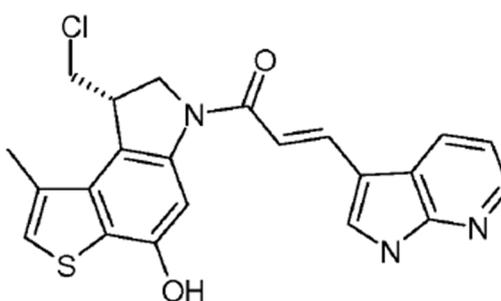
ESI MS: m/z 650 (MH⁺)

(2E)-1-[[[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]prop-2-en-1-ona [(II)] (comp. 3)



ESI MS: m/z 424 (MH⁺)

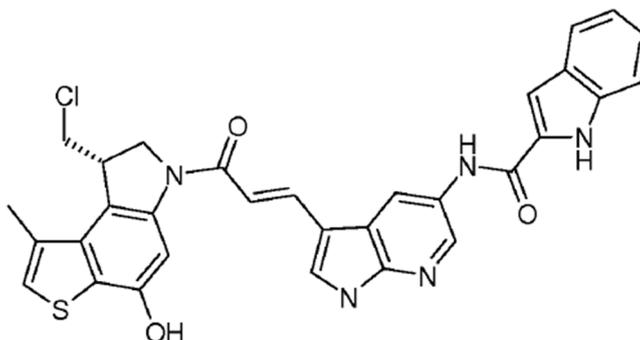
(2E)-1-[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)prop-2-en-1-ona [(II)] (comp. 4)



5

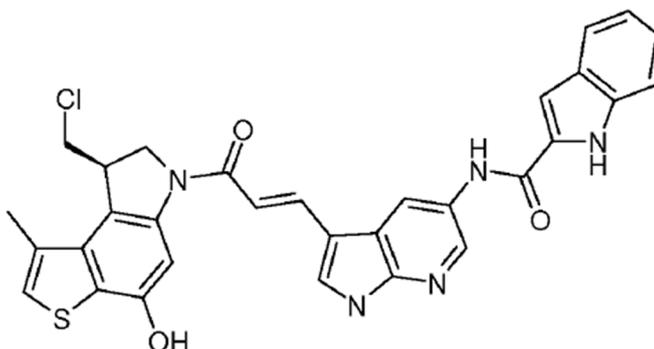
ESI MS: m/z 424 (MH⁺)

N-(3-((1E)-3-[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida [(II)] (comp. 13)



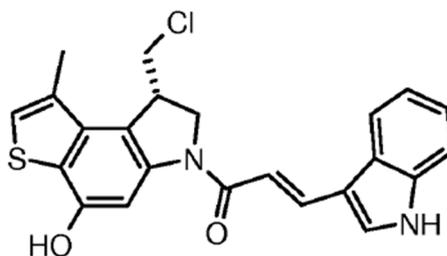
10 ESI MS: m/z 582 (MH⁺)

N-(3-((1E)-3-[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida [(II)] (comp. 14)



ESI MS: m/z 582 (MH⁺)

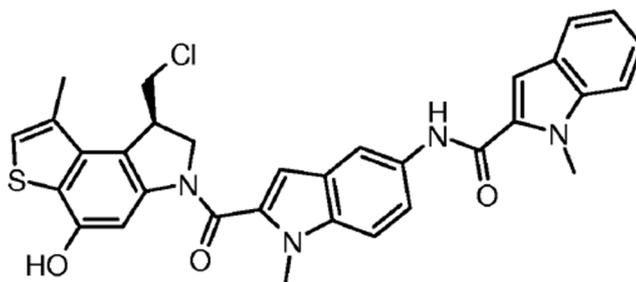
(2E)-1-[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]-3-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona [(II)] (comp. 43)



ESI MS: m/z 423 (MH⁺)

- 5 ¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 2,60 (d, J = 1,0 Hz, 3H) 3,58 (m, 1 H) 3,88 (m, J = 11,2, 1,9 Hz, 1 H) 4,2 (m, 1 H) 4,46 (t, J = 9,5 Hz, 1 H) 4,63 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 15,4 Hz, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,32 (m, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 7,91 (m, 1 H) 8,02 (m, 2 H) 8,13 (br. s., 1 H) 9,26 (br. s., 1 H) 10,81 (br. s., 1 H)

N-(2-[[[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1-metil-1H-indol-5-il]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida [(II)] (comp. 44)



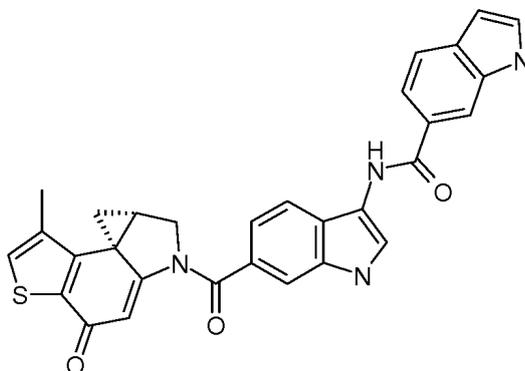
10

ESI MS: m/z 583 (MH⁺)

Etapa a

N-(6-[[[(3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil]-1H-indol-3-il]-1H-indole-6-carboxamida [(I)] (comp. 5)

- 15 El compuesto 1 (25 mg, 0,045 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con una solución de NaHCO₃ en agua (1 ml, 15 mg NaHCO₃/ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2h, se añadió AcOEt y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera (x4), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano-acetona 6:4) para proporcionar el compuesto 5 (19 mg, 82 %).

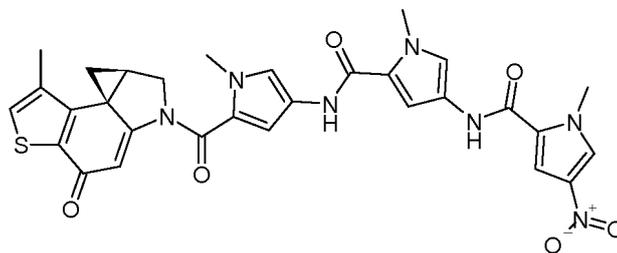


20 ESI MS: m/z 519 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,75 (t, J = 4,8 Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,32 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1 H) 3,40 (dt, J = 7,5, 4,9 Hz, 1 H) 4,13 (d, J = 11,3 Hz, 1 H) 4,30 (dd, J = 11,1, 4,7 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 6,57 (br. s., 1 H) 7,32 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,52 (t, J = 2,7 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,79 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 2,7 Hz, 2 H) 9,51 (s, 1 H) 10,45 (br. s., 1 H) 10,61 (br. s., 1 H)

- 25 Análogamente, pero utilizando los ácidos carboxílicos correspondientes, se prepararon los siguientes compuestos:

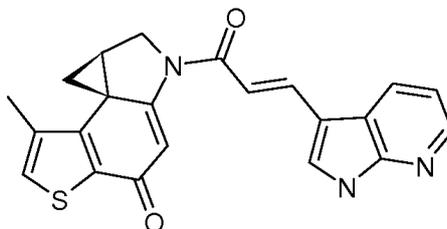
1-Metil-N-(1-metil-5-[(3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-pirrol-3-il)-4-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida [(I)] (comp. 6)



ESI MS: m/z 614 (MH⁺)

- 5 ¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ ppm 1,52 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,28 (dd, *J* = 7,6, 4,3 Hz, 1 H) 3,43 (dt, *J* = 7,8, 5,2 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,16 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H) 4,29 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 6,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H) 7,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H) 7,58 (t, *J* = 1,9 Hz, 2 H) 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H)

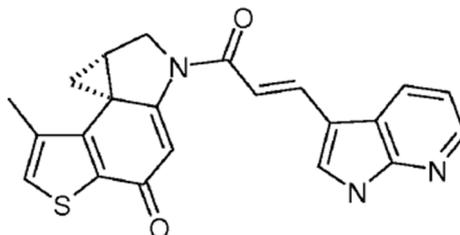
- 10 (3bS,4aR)-3-metil-6-[(2E)-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-enil]-4,4a,5,6-tetrahidro-8H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-8-ona [(I)] (comp. 7)



ESI MS: m/z 388 (MH⁺)

- 15 ¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ ppm 1,45 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H) 2,19 (dd, *J* = 7,6, 4,5 Hz, 1 H) 2,26 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H) 3,44 (dt, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1 H) 4,40 (dd, *J* = 10,4, 4,8 Hz, 1 H) 4,51 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H) 6,98 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H) 7,08 (br. s., 1 H) 7,24 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,98 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,34 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,41 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1 H) 11,30 (s, 1H)

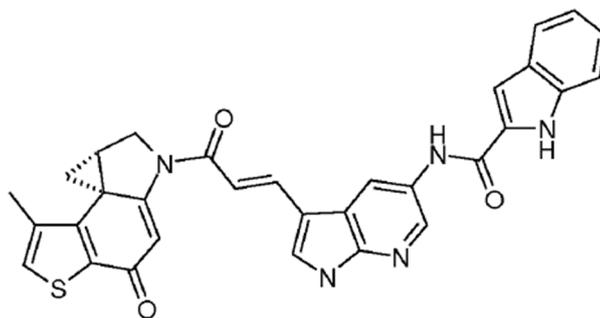
(3bR,4aS)-3-metil-6-[(2E)-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-enil]-4,4a,5,6-tetrahidro-8H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-8-ona [(I)] (comp. 8)



20 ESI MS: m/z 388 (MH⁺)

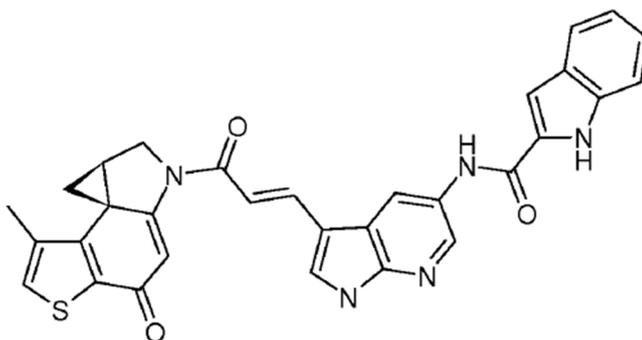
- ¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ ppm 1,45 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H) 2,16 - 2,21 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 3,44 (dt, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1 H) 4,40 (dd, *J* = 10,4, 5,1 Hz, 1 H) 4,51 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H) 6,98 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H) 7,08 (br. s., 1 H) 7,24 (dd, *J* = 7,8, 4,5 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,98 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,34 (dd, *J* = 4,7, 1,1 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 11,29 (br. s., 1 H)

- 25 N-(3-[(1E)-3-[(3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida [(I)] (comp. 15)



ESI MS: m/z 546 (MH⁺)

N-(3-((1E)-3-((3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indol-2-carboxamida [(I)] (comp. 16)



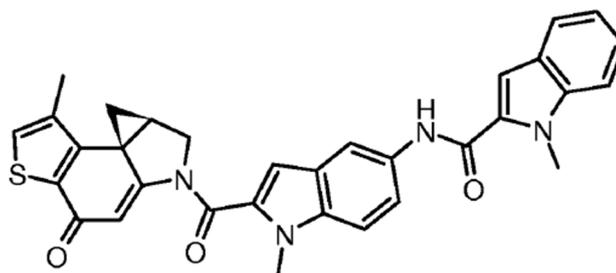
5

ESI MS: m/z 546 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ ppm 1,58 (m, 1H) 2,24 (m, 1H) 2,27 (s, 3 H) 3,47 (dt, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1 H) 4,39 (dd, *J* = 10,2, 4,9 Hz, 1 H) 4,48 (m, 1 H) 6,96 (d, *J* = 15,1 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,12 (m, 2 H) 7,28 (m, 1 H) 7,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,98 (m, 1 H) 8,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 9,76 (br. s., 1 H) 10,97 (br. s., 1 H) 11,32 (br. s., 1 H)

10

1-Metil-N-(1-metil-2-(((3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida [(I)] (comp. 45)



ESI MS: m/z 547 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ ppm 1,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H) 2,27 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H) 2,27 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H) 3,43 (dt, *J* = 7,6, 4,89 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 4,38 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H) 4,51 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,32 (td, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,0 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 9,54 (s, 1 H)

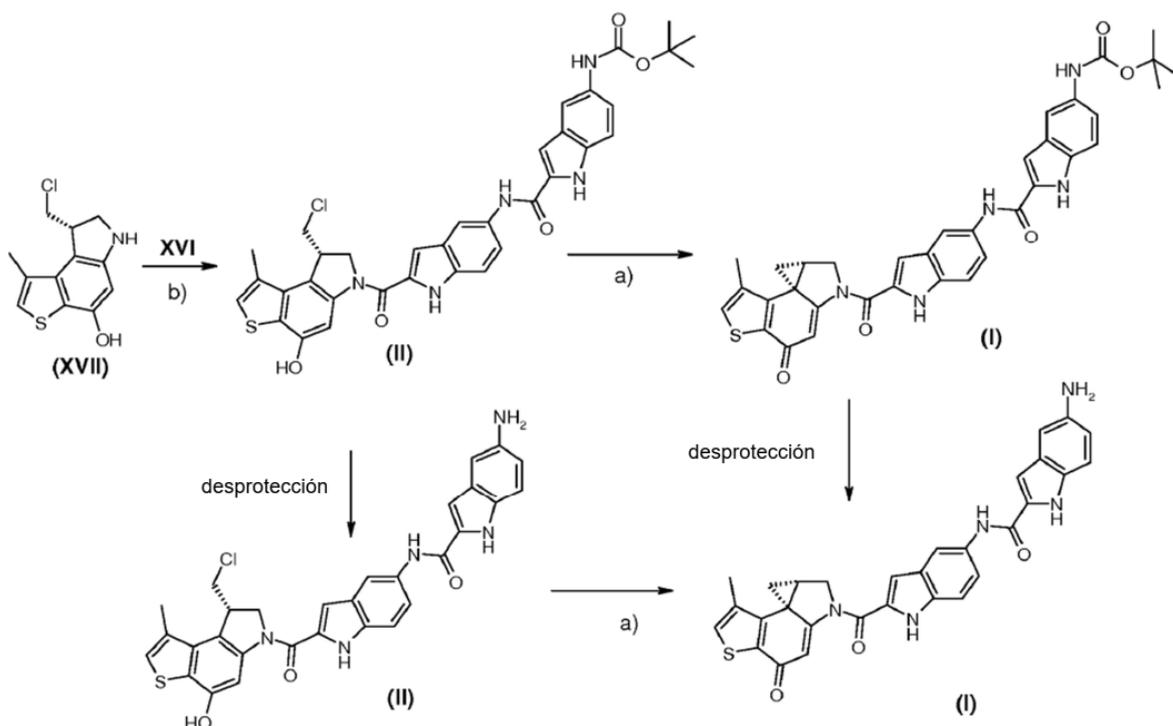
15

Ejemplo 2

{2-[(2-(((8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil)-1H-indol-5-il)carbamoi]-1H-indol-5-il}carbamato de terc-butilo [(II)] (comp. 18)

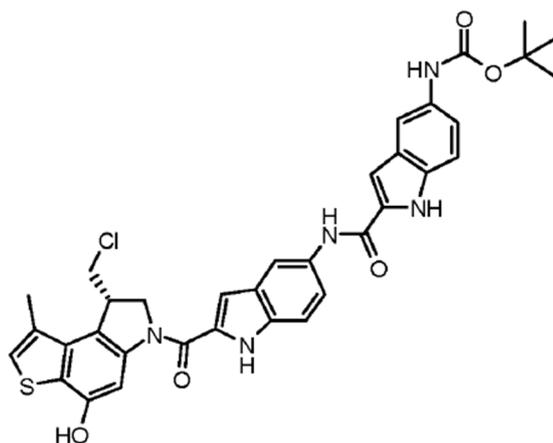
20

Etapa b, desprotección, etapa a



Etapa b

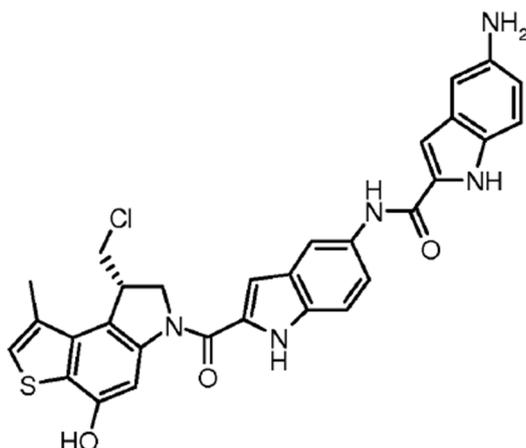
Una solución de (8S)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ol ((XVII), 11,4 mg, 0,045 mmol), preparado como se indica en GB2344818, se disolvió en DMF seco (1 ml), y tratado con EDCI (35 mg, 4 eq.) y ácido 5-[[5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-carboxílico (XVI) (29 mg, 1.5 eq.) La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y entonces se extinguió mediante la adición de NaCl acuoso saturado. El aislamiento del producto se llevó a cabo mediante extracción con AcOEt (x4) y el subsiguiente lavado de las fases orgánicas combinadas con HCl 2M (x3), Na₂CO₃ acuoso saturado (x3) y NaCl acuoso saturado (x3). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío para dar el comp. 18 del título, que se purificó entonces mediante cromatografía flash (hexano-acetona 1:1).

ESI MS: m/z 670(MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 1,79 (dt, J = 6,4, 3,3 Hz, 1 H) 2,61 (s, 2 H) 3,53 - 3,66 (m, 1 H) 3,89 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1 H) 4,25 (m, 1 H) 4,73 (m, 1 H) 4,84 (d, J = 10,6 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,61 (m, 1 H) 7,96 (br. s., 2 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,73 (br. s., 1 H) 10,80 (br. s., 1 H).

Mediante desprotección, se obtuvo el siguiente compuesto:

5-amino-N-(2-[[[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-5a,7,8,8a-tetrahidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-5-il]-1H-indol-2-carboxamida [(II)] (comp. 19)

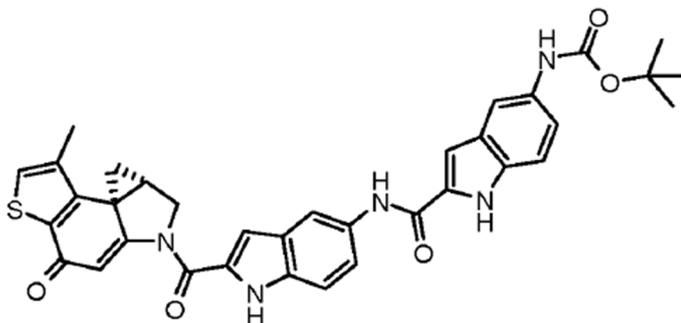


Una solución del comp. 18 (18 mg, 0,0268 mmol) en HCl-AcOEt 3,5 M (5 ml) se agitó durante 30 minutos antes de eliminar el disolvente bajo corriente continua de nitrógeno y proporcionando el derivado clorhidrato del comp. 2 (15 mg, 89 %).

5 ESI MS: m/z 570(MH⁺)

Etapas a

{2-[(2-[(3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-indol-5-il]carbamoil]-1H-indol-5-il}carbamato de terc-butilo [(I)] (comp. 20)



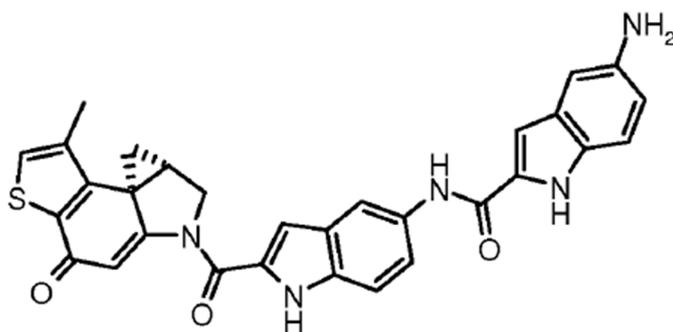
10 El comp. 18 (30 mg, 0,045 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), y se trató con NaHCO₃ (0,5 ml, 15 mg NaHCO₃/ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió AcOEt y la fase orgánica resultante se lavó con salmuera (x4), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano-acetona 6:4) para proporcionar el comp. 20 final (9 mg, 31 %).

ESI MS: m/z 634 (MH⁺)

15 ¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,56 (t, J = 4,8 Hz, 1 H) 2,22 (m, 1 H) 2,29 (d, J = 0,9 Hz, 3 H) 3,52 (m, 1 H) 4,69 (m, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,48 (m, 1 H) 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 7,96 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 10,77 (br. s., 1 H) 10,95 (br. s., 1 H)

Mediante desprotección se preparó el siguiente compuesto:

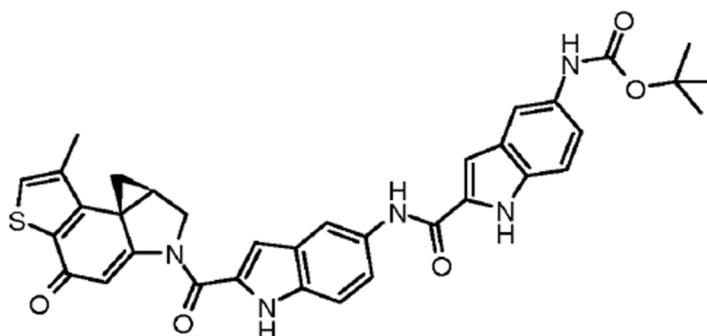
20 5-amino-N-(2-[(3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida [(I)] (comp. 21)



ESI MS: m/z 534 (MH⁺)

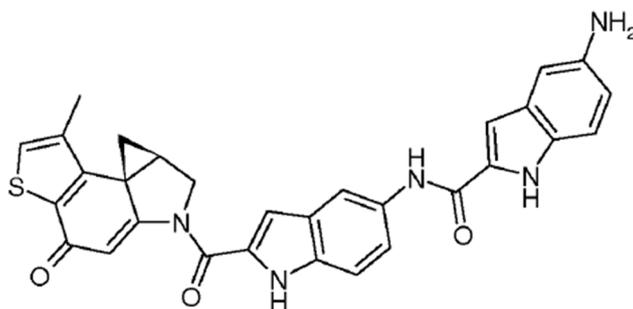
Mediante un procedimiento análogo y utilizando el producto de partida adecuado se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 {2-[(2-[(3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-indol-5-il]carbamoil]-1H-indol-5-il}carbamato de terc-butilo [(I)] (comp. 25)



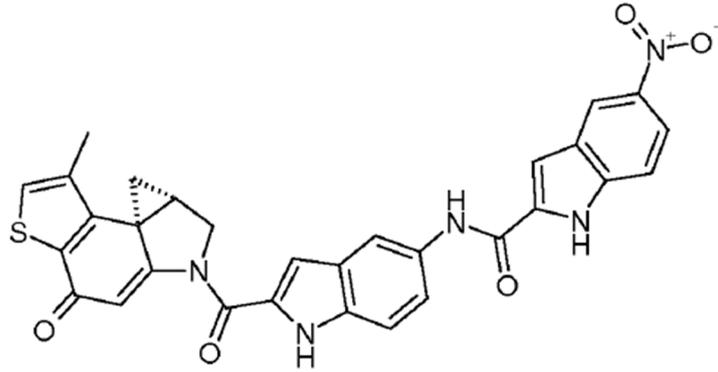
ESI MS: m/z 634 (MH⁺)

- 10 5-amino-N-(2-[(3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-indol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida [(I)] (comp. 26)



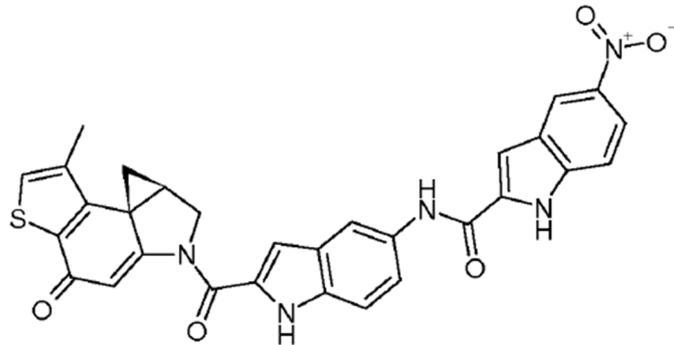
ESI MS: m/z 534 (MH⁺)

- N-(2-[(3bR,4aS)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil)-1H-indol-5-il)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida [(I)] (comp. 29)



ESI MS: m/z 564 (MH⁺)

N-(2-[[[(3bS,4aR)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-il]carbonil]-1H-indol-5-il)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida [(I)] (comp. 30)

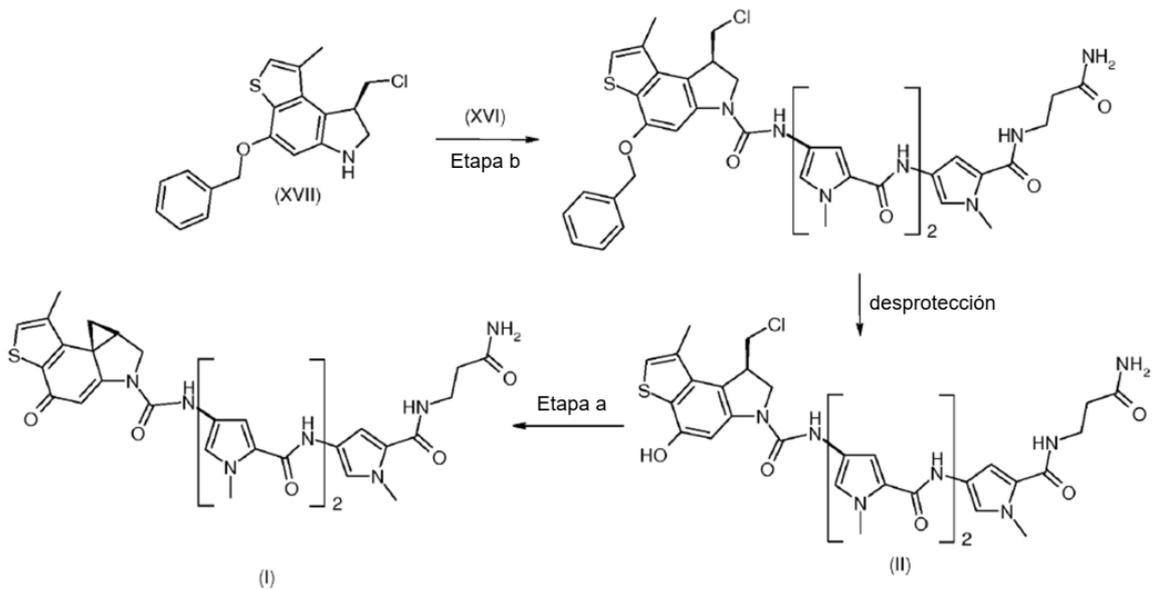


5

ESI MS: m/z 564 (MH⁺)

Ejemplo 3

Etapa b, desprotección, etapa a



10 Etapa b

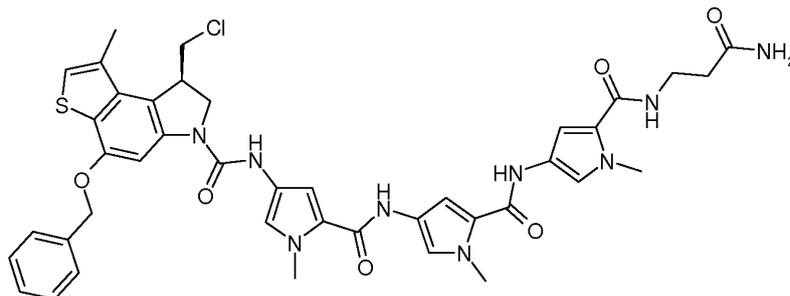
El intermedio

(8R)-N-(5-[[5-[[5-[(3-amino-3-oxopropil)carbamoil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbamoil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbamoil]-1-

metil-1H-pirrol-3-il]-4-(benciloxi)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-carboxamida

Una solución de 4-amino-N-[(5-[(3-amino-3-oxopropil)carbamoil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbamoil)-1-metil-

1H-pirrol-3-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida, preparada como se describe en J.Med.Chem. 2004, 47, 2611-2623, (155 mg, 0,341 mmol), trietilamina (0,048 ml, 0,341 mmol) y CDI (300 mg, 1,71 mmol) en DMF seco (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente, se trató el residuo con THF y se agitó durante una noche. Se filtró el precipitado (comp. XVI), se secó bajo vacío a 50 °C y se trató con (8R)-4-(benciloxi)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol (comp. XVII) (15,5 mg, 0,045 mmol), preparado como se describe en GB2344818, en DMF seco (2 ml), en presencia de NaHCO₃ (4 mg, 0,047 mmol) y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la evaporación del disolvente se purificó el residuo mediante cromatografía flash (DCM-MeOH 95:5) para proporcionar el intermedio (30 mg, 80 %).

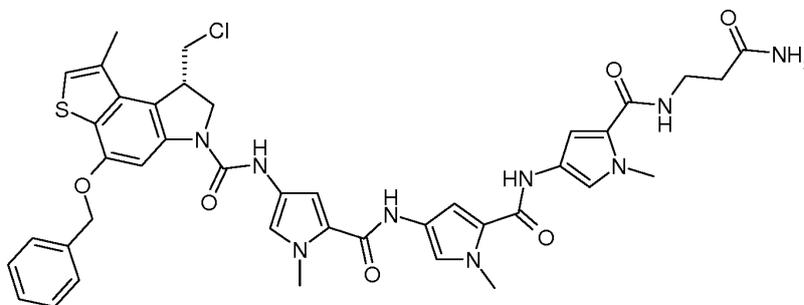


ESI MS: m/z 824 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 2,31 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,53 (t, J = 10,4 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,12 (m, 1 H) 4,18 (m, 1 H) 4,32 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 6,83 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 6,84 (m, 1 H) 7,05 (m, 2 H) 7,13 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 2 H) 7,99 (m, 2 H) 8,77 (s, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H)

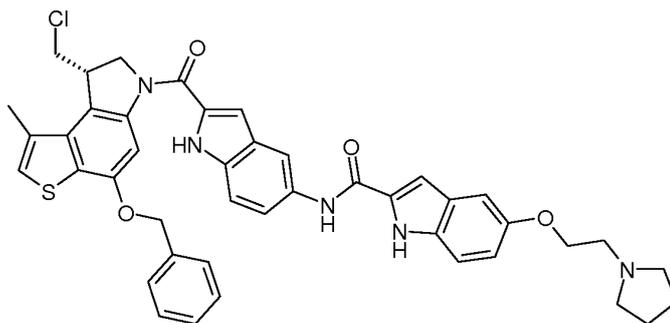
Análogamente, mediante el empleo del correspondiente derivado acilo, se prepararon los siguientes compuestos:

(8S)-N-(5-[(5-[(3-amino-3-oxopropil)carbamoil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-(benciloxi)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-carboxamida



ESI MS: m/z 824 (MH⁺)

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

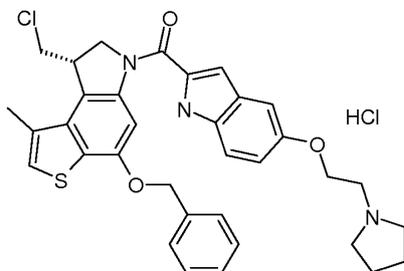


ESI MS: m/z 758 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,74 (m, 4 H) 2,59 (m, 4 H) 2,63 (d, J = 1,0 Hz, 3 H) 2,86 (m, 2H) 3,65 (dd, J = 11,4, 9,6 Hz, 1 H) 3,93 (dd, J = 11,4, 2,4 Hz, 1 H) 4,12 (t, J = 6,1 Hz, 2 H) 4,29 (m, 1 H) 4,77 (m, 1 H) 4,87 (m, 1 H)

5,36 (m, 2 H) 6,94 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 7,35 (m, 1 H) 7,38 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,49 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H) 7,58 (m, 3 H) 7,63 (m, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,37 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,77 (br. s., 1 H) 10,87 (br. s., 1 H)

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



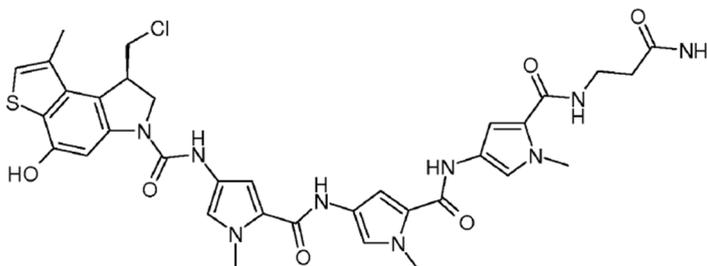
ESI MS: m/z 600 (MH^+)

10 1H RMN (500 MHz, acetona- d_6) δ ppm 2,06 (m, 4H) 2,62 (d, $J = 1,0$ Hz, 3 H) 3,02 - 3,32 (m, 2 H) 3,56 (br. s., 2 H) 3,63 (dd, $J = 11,4, 9,6$ Hz, 1 H) 3,91 (dd, $J = 11,4, 2,4$ Hz, 1 H) 4,27 (m, 1 H) 4,57 (br. s., 2 H) 4,73 (dd, $J = 10,2, 8,2$ Hz, 1 H) 4,84 (m, 1 H) 5,35 (m, 2 H) 7,05 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H) 7,35 (m, 1 H) 7,38 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H) 8,16 (br. s., 1 H) 10,80 (br. s., 1 H) 13,38 (br. s., 1 H)

Desprotección

15 (8*R*)-*N*-(5-[[5-[(3-amino-3-oxopropil)carbamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]carbamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]carbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-6-carboxamida [(II)] (comp. 10)

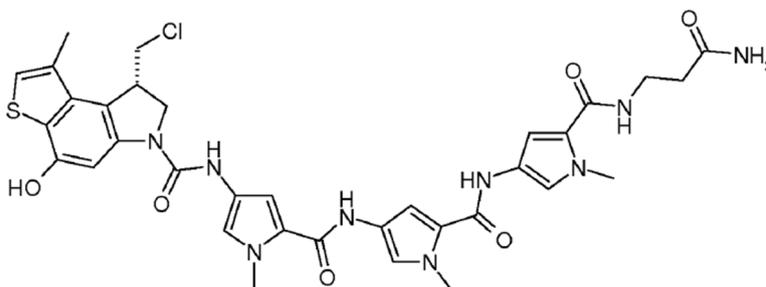
Una solución del intermedio (15 mg, 0,0182 mmol), HCO_2NH_4 acuoso (25 %) (0,15 ml) y Pd-C 10 % (15 mg) en THF (3 ml) se agitó durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró para rendir después de purificación cromatográfica (DCM-MeOH 10:1) el compuesto 10 (6,7 mg, 50 %).



20 ESI MS: m/z 734 (MH^+)

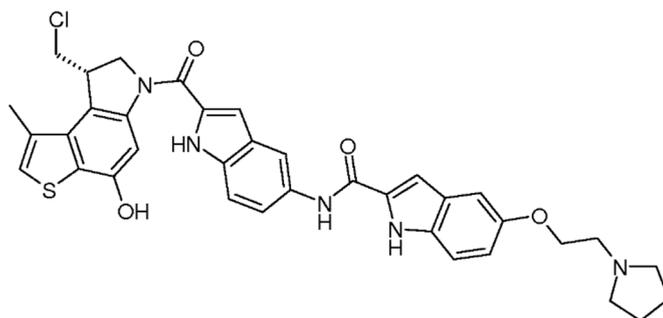
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

(8*S*)-*N*-(5-[[5-[(3-amino-3-oxopropil)carbamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]carbamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]carbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-6-carboxamida [(II)] (comp. 11)



25 ESI MS: m/z 734 (MH^+)

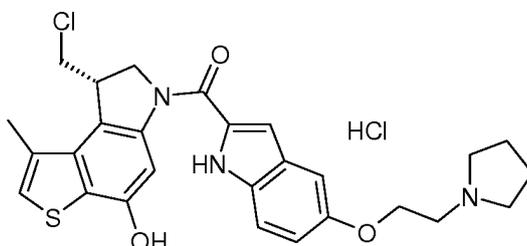
N-(2-[[8*S*)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-6-il]carbonil)-1*H*-indol-5-il)-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-carboxamida [(II)] (comp. 17)



ESI MS: m/z 668 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 2,19 - 2,25 (m, 4 H) 2,60 (s, 3 H) 3,39 (br. s., 2 H) 3,81 (m, 2 H) 3,88 (dd, J = 11,1, 2,5 Hz, 1 H) 3,91 - 3,96 (br.s, 2 H) 4,24 (m, 1 H) 4,51 (m, 1 H) 4,72 (dd, J = 10,8, 7,8 Hz, 1 H) 4,80 - 4,82 (d, J = 10,8, 1 H) 7,01 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1 H) 7,55 (m, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 7,90 (br. s., 1 H) 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1 H)

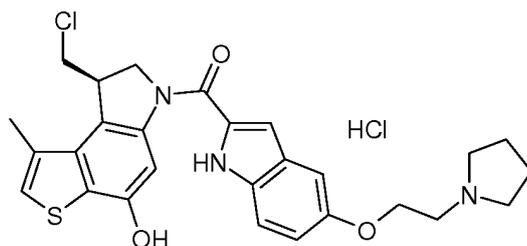
[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il} metanona clorhidrato [(II)] (comp. 37)



ESI MS: m/z 510 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 2,10 - 2,29 (m, 4 H) 2,58 (d, J = 1,3 Hz, 3 H) 3,33 (m, 2 H) 3,54 (dd, J = 11,4, 10,1 Hz, 1 H) 3,80 (m, 2 H) 3,89 (m, 3 H) 4,20 (m, 1 H) 4,51 (m, 2 H) 4,68 (dd, J = 10,2, 8,2 Hz, 1 H) 4,77 (m, 1 H) 7,04 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 0,5 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H)

[(8R)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il} metanona clorhidrato [(II)] (comp. 38)

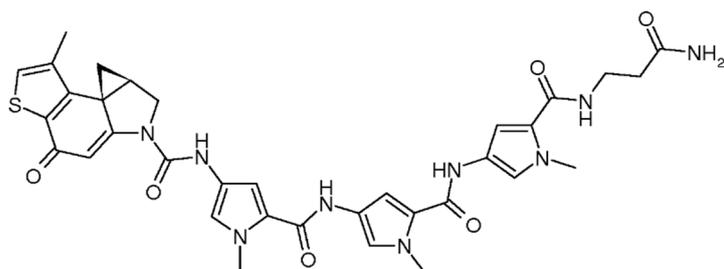


ESI MS: m/z 510 (MH⁺)

Etapa a

20 Una solución del compuesto 10 (5 mg, 0,0068 mmol) en DMF (5 ml) se trató con una solución de NaHCO₃ en agua (3 ml, 15 mg NaHCO₃/ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h, se añadió AcOEt y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera (x4), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM-MeOH 10:1) para proporcionar el compuesto 9 (3,9 mg, 82 %).

25 (3bS,4aR)-N-(5-[(5-[(3-amino-3-oxopropil)carbamoiil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoiil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)carbamoiil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-carboxamida [(I)] (comp. 9)



ESI MS: m/z 698 (MH⁺)

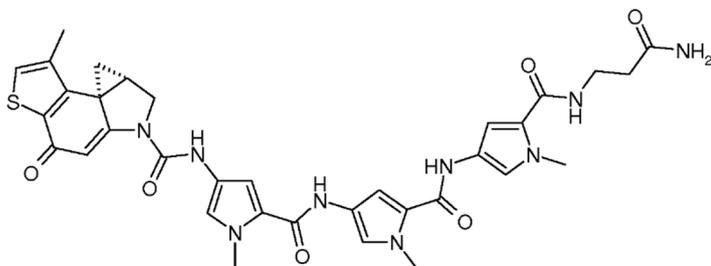
¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 1,37 (m, 1H) 2,12 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1 H) 2,18 (d, J = 0,9 Hz, 3 H) 2,47 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 3,26 (dt, J = 7,6, 5,0 Hz, 1 H) 3,53 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,88 (s, 6 H) 4,05 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 4,14 (m, 1H) 6,64(d, J = 2,1Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 6,82 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 1,8Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 0,9 Hz, 1 H)

5

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

(3bR,4aS)-N-(5-[[5-[(3-amino-3-oxopropil)carbamoil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbamoil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]carbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-metil-8-oxo-4a,5-dihidro-4H-ciclopropa[c]tieno[3,2-e]indol-6(8H)-carboxamida [(I)] (comp. 12)

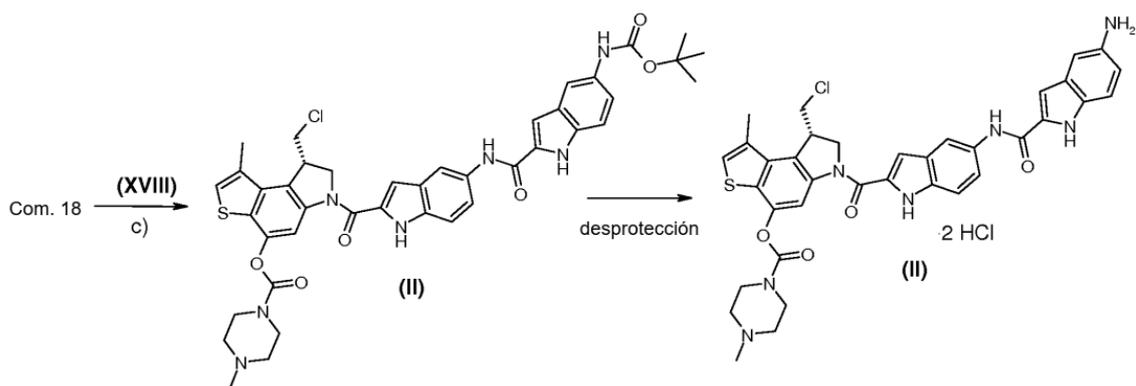
10



ESI MS: m/z 698 (MH⁺)

Ejemplo 4

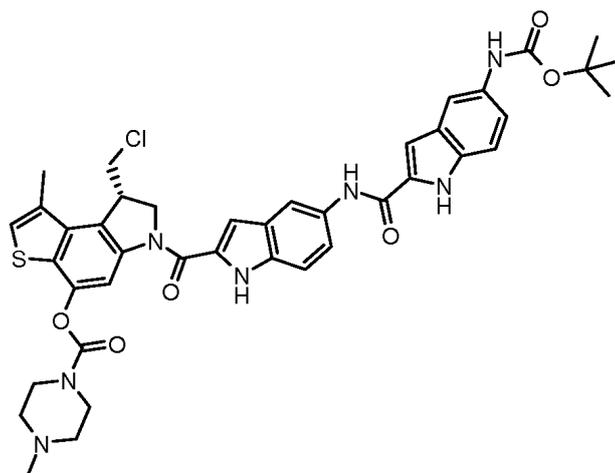
Etapa c, desprotección



15

Etapa c

4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8S)-6-({5-[(5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo [(II)] (comp. 22)



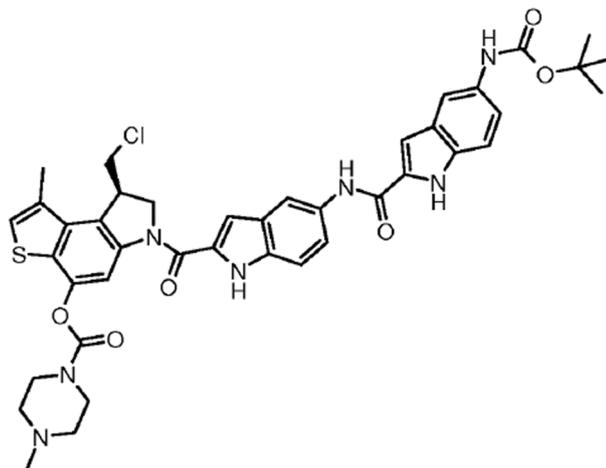
A una solución de {2-[(2-[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il] carbonil)-1H-indol-5-il]carbamoyl]-1H-indol-5-il}carbamato de terc-butilo (comp. 18) (42 mg, 0,064 mmol) en DCM seco (6 ml) se añadieron 4-metilpiperazina-1-carbonil cloruro clorhidrato (XIII) (39 mg, 0,193 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,212 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en AcOEt, la fase orgánica resultante se lavó con salmuera (x3), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM-MeOH 95:5) para proporcionar el compuesto 22 (30 mg, 59 %).

ESI MS: m/z 796 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,65 (d, J = 0,9 Hz, 3 H) 2,39 - 2,91 (m, 4H) 3,72 (dd, J = 11,6, 9,5 Hz, 1 H) 3,96 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1 H) 3,49 - 4,14 (m, 4H) 4,37 (m, 1 H) 4,79 - 4,85 (m, 1 H) 4,87 - 4,93 (m, 1 H) 7,27 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,96 (br. s., 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 10,86 (br. s., 1 H) 10,90 (br. s., 1 H)

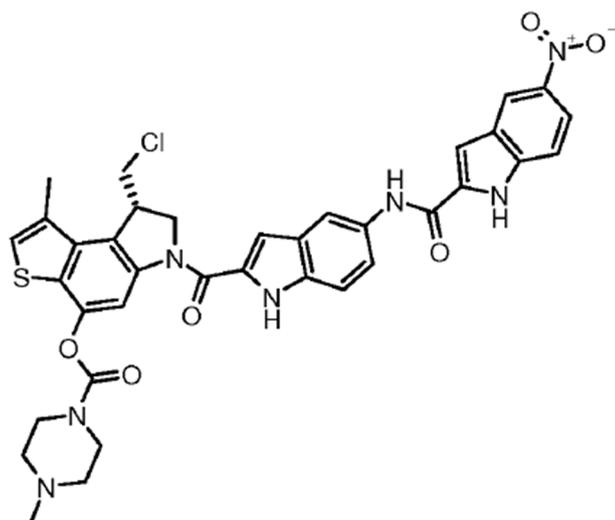
Mediante un procedimiento análogo se prepararon los siguientes productos:

15 4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8R)-6-({5-[(5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo [(II)] (comp. 27)



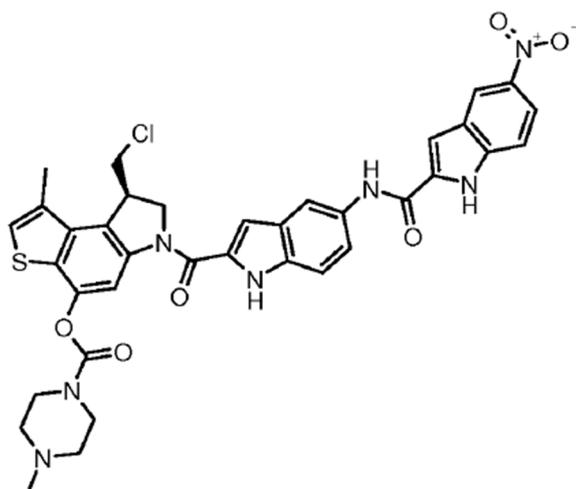
ESI MS: m/z 796 (MH⁺)

20 4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-[(5-[(5-nitro-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo [(II)] (comp. 31)



ESI MS: m/z 726 (MH⁺)

4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-[(5-[[[5-nitro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo [(II)] (comp. 32)

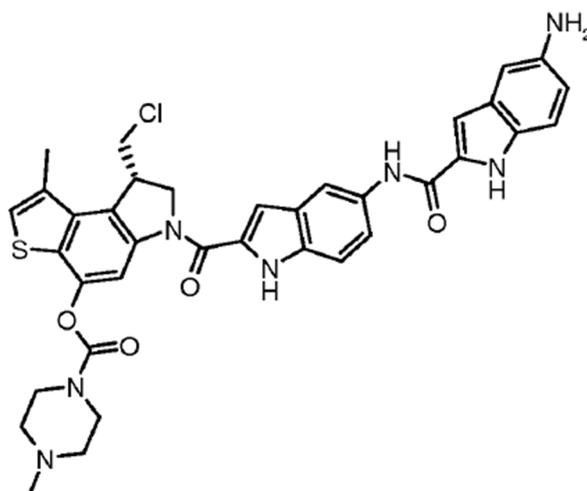


5

ESI MS: m/z 726 (MH⁺)

Desprotección

4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8S)-6-[(5-[[[5-amino-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo clorhidrato [(II)] (comp. 23)



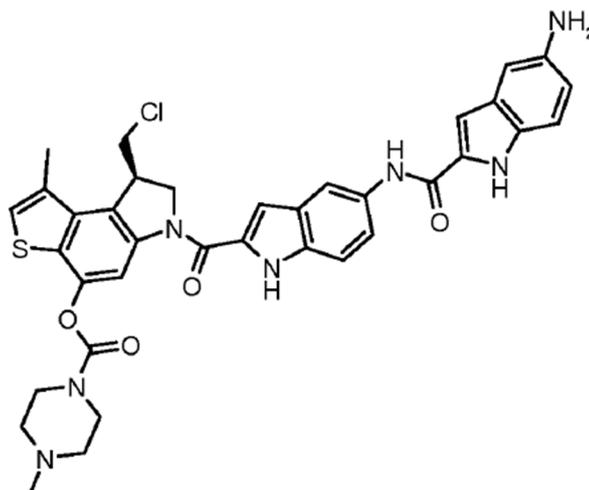
Una solución del comp. 22 (22 mg, 0,0276 mmol) en HCl-AcOEt 3,5 M (5 ml) se agitó durante 30 minutos antes de eliminar el disolvente bajo flujo continuo de nitrógeno y proporcionar el producto deseado como una sal de clorhidrato (18 mg, 89 %).

5 ESI MS: m/z 696 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 2,76 (br. s, 3H) 3,05 - 3,42 (m, 4H) 3,75 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1 H) 3,95 - 4,01 (m, 1 H) 3,58 - 4,08 (m, 4H) 4,32 - 4,40 (m, 1 H) 4,67 (d, J = 11,1 Hz, 1 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 6,92 (br. s., 1 H) 7,21 (br. s., 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 7,49 - 7,52 (m, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,57 - 7,60 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 10,15 (br. s., 1 H) 11,67 (br. s., 1H) 11,70 (s, 1 H)

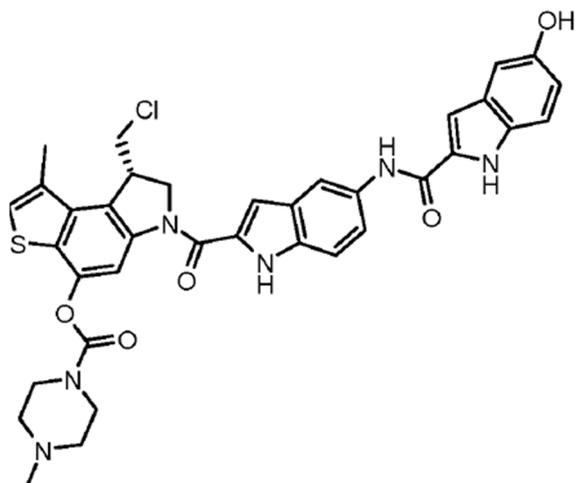
10 Mediante un procedimiento análogo se prepararon los siguientes compuestos:

4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8R)-6-[(5-[(5-amino-1H-indol-2-yl)carbonil]amino)-1H-indol-2-yl]carbonil]-8-(clorometil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo clorhidrato [(II)] (comp. 28)



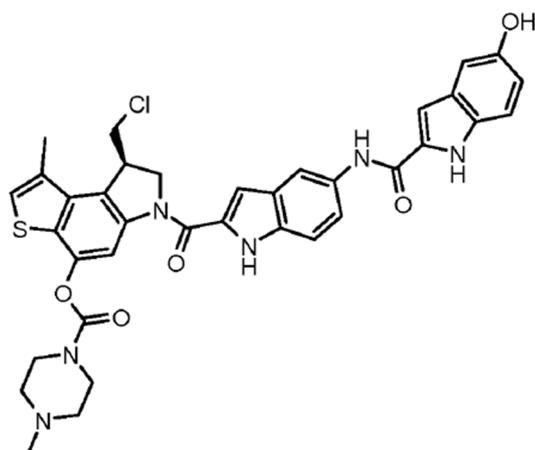
ESI MS: m/z 696 (MH⁺)

15 4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8S)-8-(clorometil)-6-[(5-[(5-hidroxi-1H-indol-2-yl)carbonil]amino)-1H-indol-2-yl]carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo [(II)] (comp. 33)



ESI MS: m/z 697 (MH⁺)

4-metilpiperazina-1-carboxilato de (8R)-8-(clorometil)-6-[[5-[[[(5-hidroxi-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1H-indol-2-il)carbonil]-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo [(II)] (comp. 34)

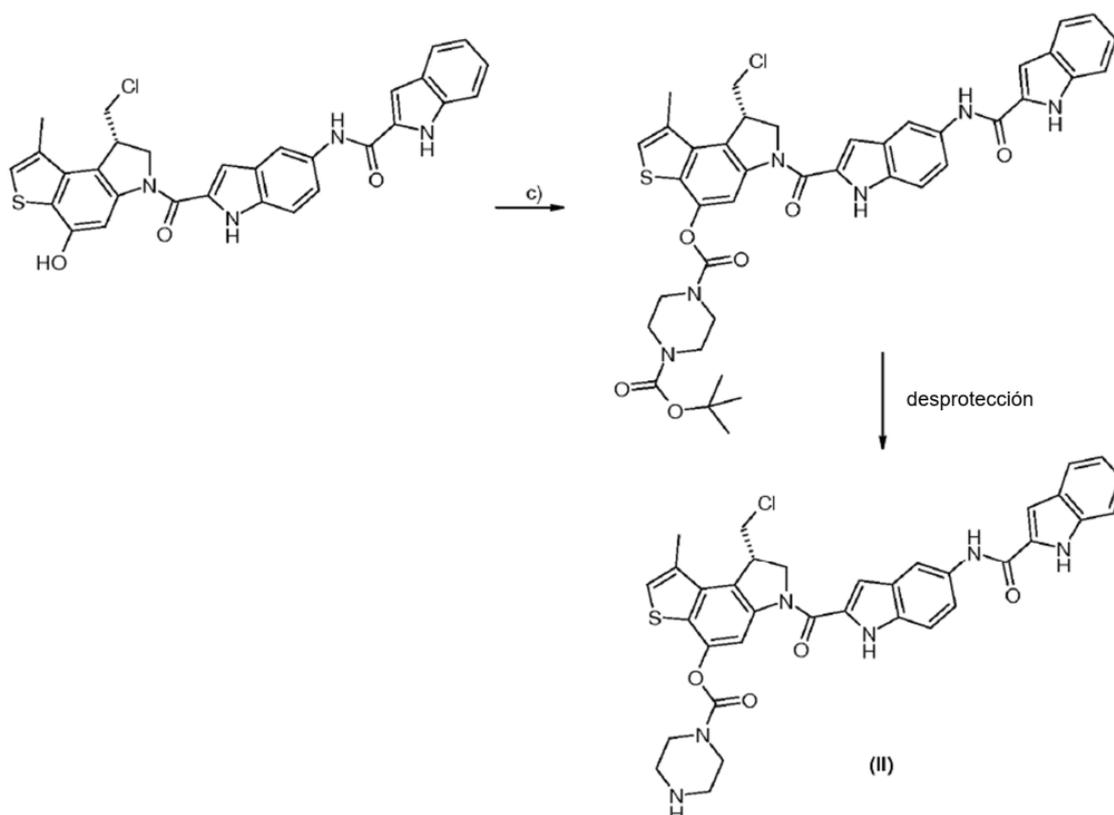


5

ESI MS: m/z 697 (MH⁺)

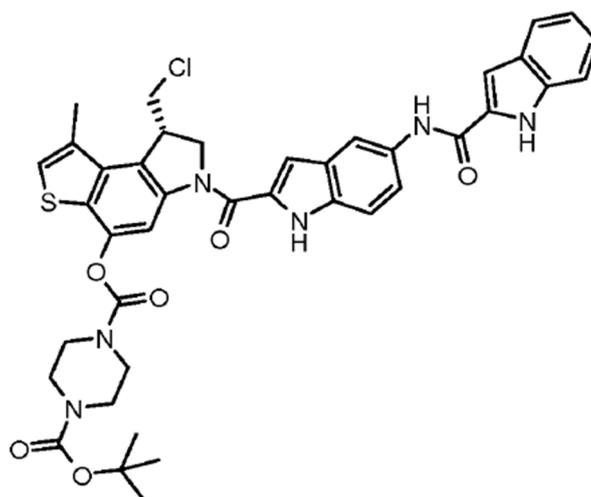
Ejemplo 5

Etapa c, desprotección



Etapa c

Preparación de (8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il piperazina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo [(II)]



5

N-(2-[[[(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il]carbonil]-1H-indol-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (111 mg, 0,2 mmol), preparada como se describe en GB2344818, se disolvió en DCM seco (15 ml) y se añadió a esta solución 4-(clorocarbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,4 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en AcOEt, la fase orgánica resultante se lavó con salmuera (x4), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano-acetona 7:3) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 19 %).

10

ESI MS: *m/z* 767 (MH⁺)

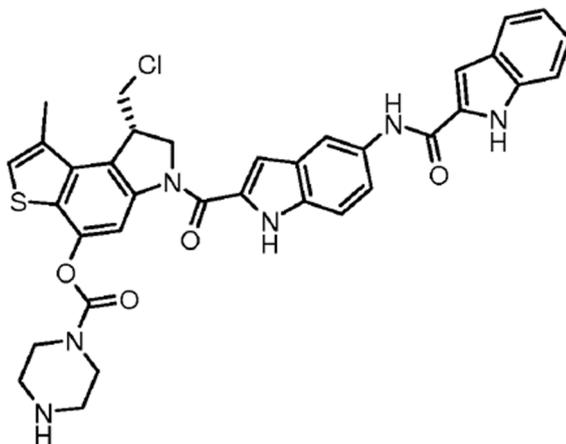
¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,65 (d, *J* = 1,01 Hz, 3 H) 3,55 (br. s., 4 H) 3,60 (br. s., 2 H) 3,73 (dd, *J* = 11,36, 9,59 Hz, 1 H) 3,79 (br. s., 2 H) 3,97 (dd, *J* = 11,36, 2,78 Hz, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 4,80 - 4,86 (m, 1

15

H) 4,89 - 4,94 (m, 1 H) 7,10 (t, J = 7,19 Hz, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 7,60 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 7,67 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,38 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 9,56 (s, 1 H) 10,89 (br. s., 2 H).

Desprotección

- 5 Piperazina-1-carboxilato de (8S)-8-(clorometil)-6-({5-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-ilo [(II)] (comp. 24)



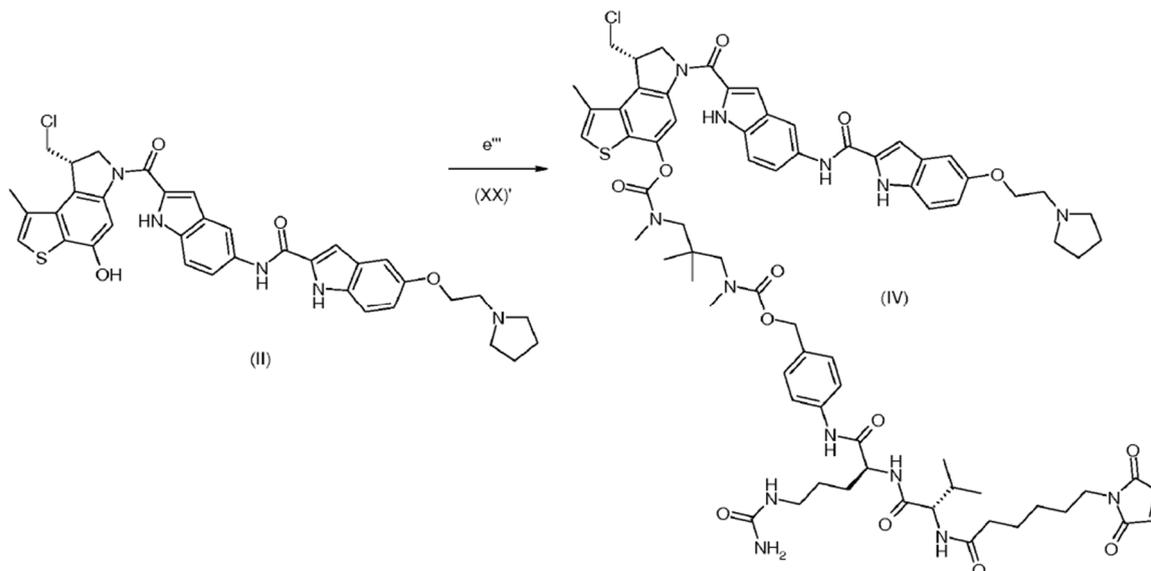
- 10 Una solución del intermedio (25 mg, 0,0326 mmol) en HCl-AcOEt 3,5 M (5 ml) se agitó durante 2 h. Después de evaporar el disolvente bajo una corriente continua de nitrógeno, se secó el residuo *in vacuo* para proporcionar el comp. 9 (11 mg, 48 %).

ESI MS: m/z 667 (MH⁺)

Ejemplo 6

Etapa e^m

- 15 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N-~5~-carbamoi-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[{5-[2-(prrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoi]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida [(IV)] (comp. 35)



Etapa e^m

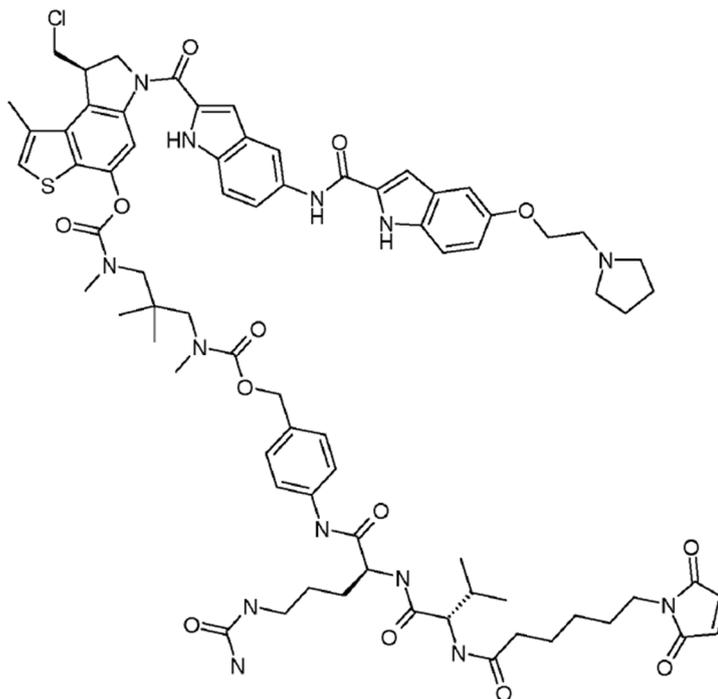
- 20 A una solución de N-(2-[[{(8S)-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-6-il}carbonil]-1H-indol-5-il)-5-[2-(prrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxamida (comp. 17) (5 mg, 0,0071 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se añadieron 4-nitrofenil-cloroformiato (3,1 mg, 0,0156 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 0,0156 mmol). La mezcla resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-4-[[[2,2-dimetil-3-(metilamino)propil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida (XX) ' (16 mg, 0,018 mmol) y trietilamina (3 ml, 0,021 mmol). La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ acuoso. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM-MeOH 100:15) para proporcionar el compuesto del título (2 mg, 20 %).

- 5 ESI MS: m/z 1422 (MH⁺)
¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₃) δ ppm 0,82 - 1,45 (m, 29H) 2,68 (s, 3H) 2,90 - 3,61 (m, 20 H) 3,84 - 4,34 (m, 8H) 4,49 (m, 1H) 5,04 - 5,14 (m, 2H) 6,70 - 6,77 (m, 2H) 7,01 (dd, J = 9,0, 2,4, 1H) 7,18 - 7,71 (m, 11H) 8,11 (br. s., 2H)

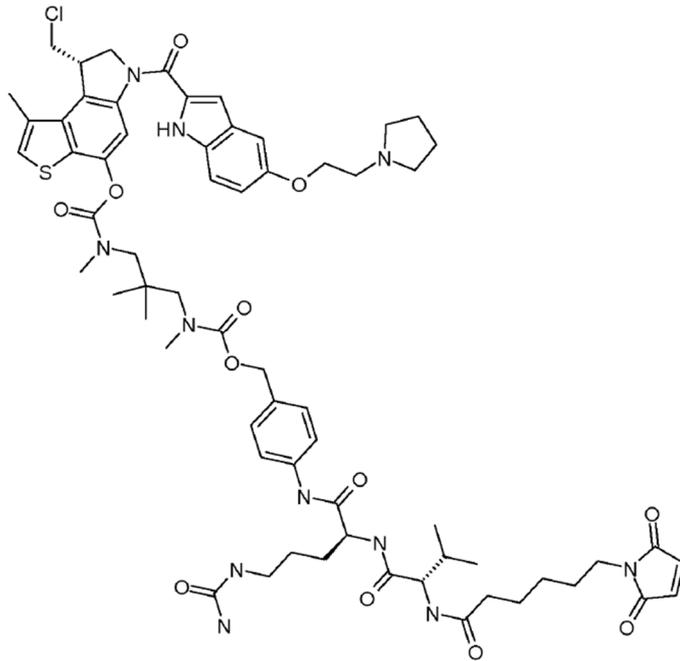
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

- 10 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-4-[[[3-[[[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-[[5-[[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil](metil)amino]-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida [(IV)] (comp. 36).



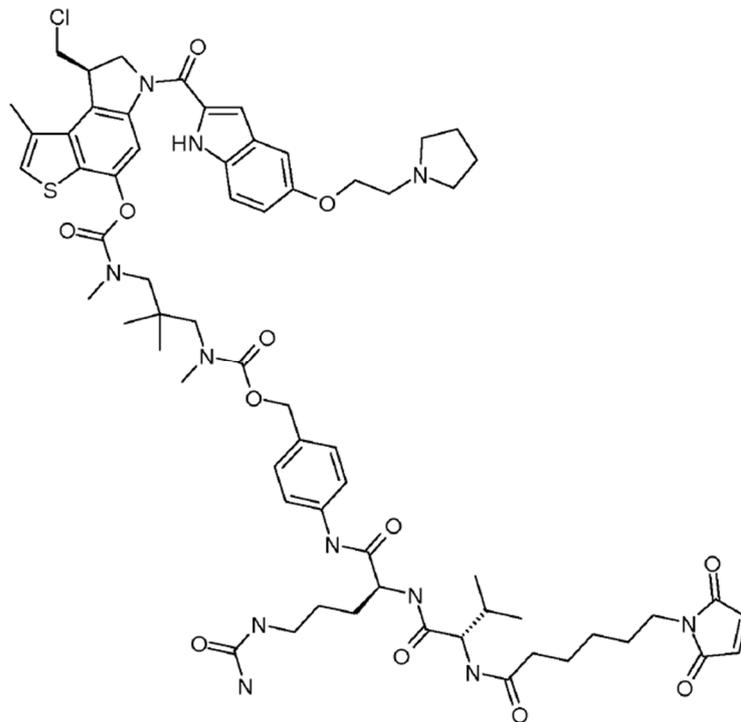
ESI MS: m/z 1422 (MH⁺)

- 15 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-4-[[[3-[[[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-[[5-[[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi]carbonil](metil)amino]-2,2-dimetilpropil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-L-ornitinamida [(IV)] (comp. 39).



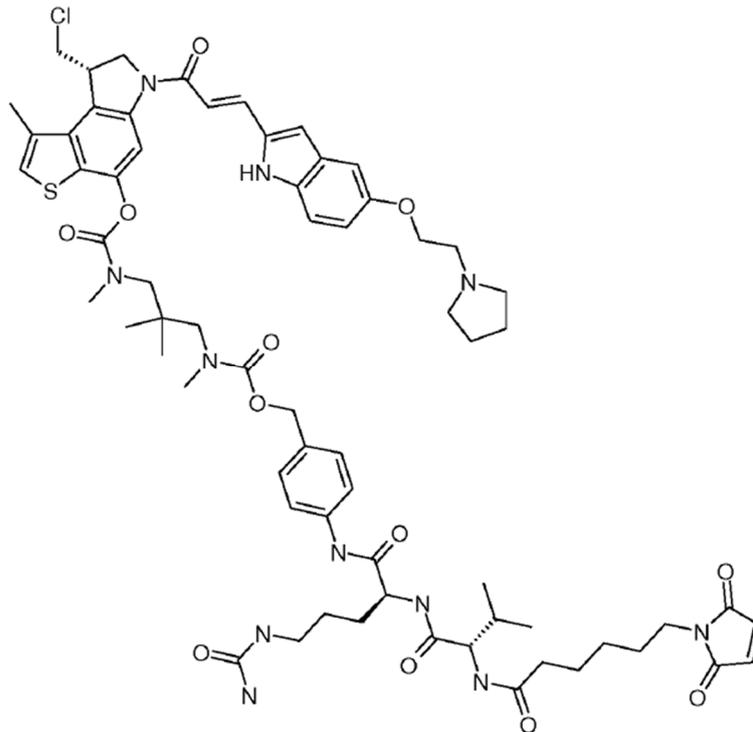
ESI MS: m/z 1264 (MH⁺)

5 *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-*N*-[4-({[3-([[(8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil})(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-L-ornitinamida [(IV)] (comp. 40).



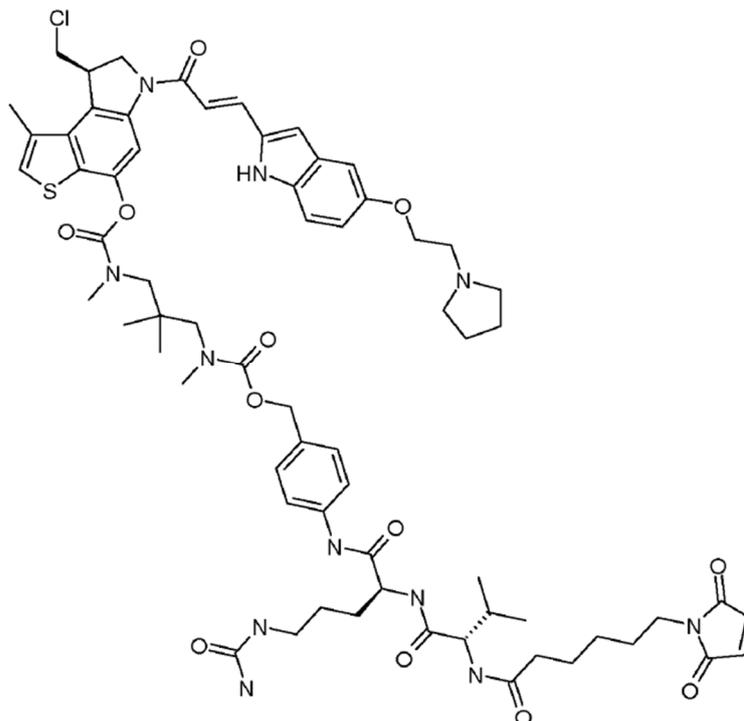
ESI MS: m/z 1264 (MH⁺)

10 *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-*N*-[4-({[3-([[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-[(2E)-3-{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}prop-2-enoi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil})(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-L-ornitinamida [(IV)] (comp. 41).



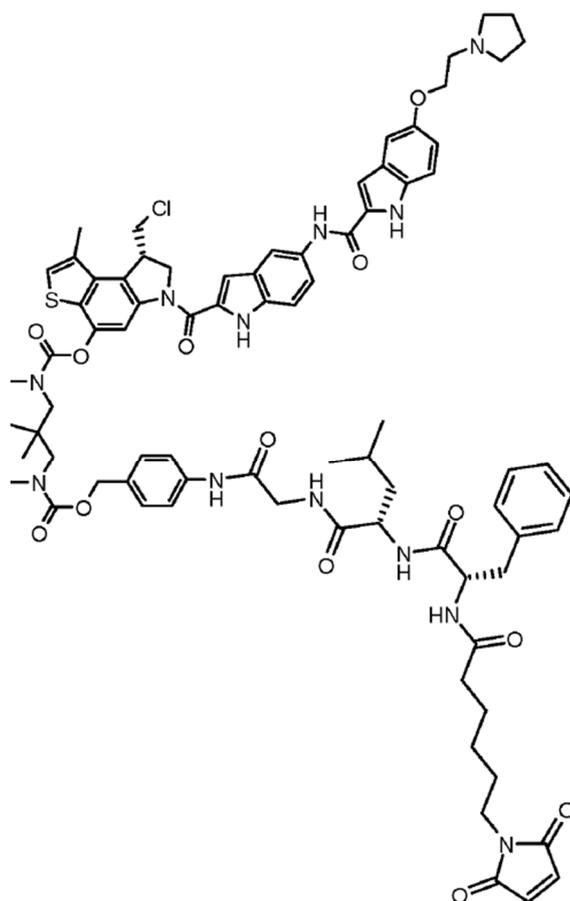
ESI MS: m/z 1290 (MH⁺)

5 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-(((3-(((8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-[(2E)-3-{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}prop-2-enoi]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino}-2,2-dimetilpropil)(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]-L-oritinamida [(IV)] (comp. 42).



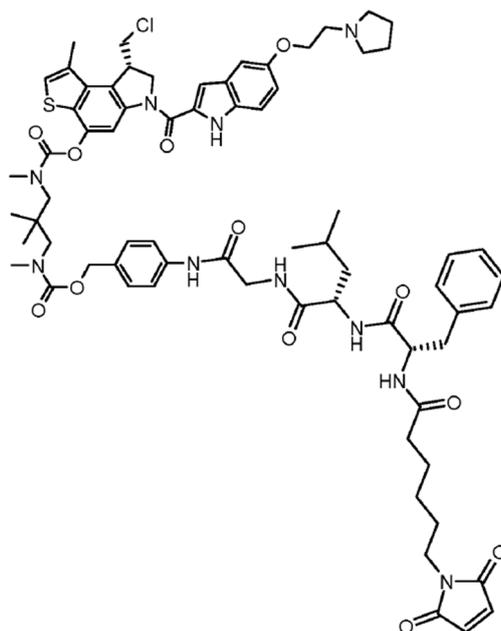
ESI MS: m/z 1290 (MH⁺)

10 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-(((3-(((8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi)carbonil)(metil)amino}-2,2-dimetilpropil)(metil)carbamoil]oxi)metil)fenil]glicinamida [(IV)] (comp. 46)



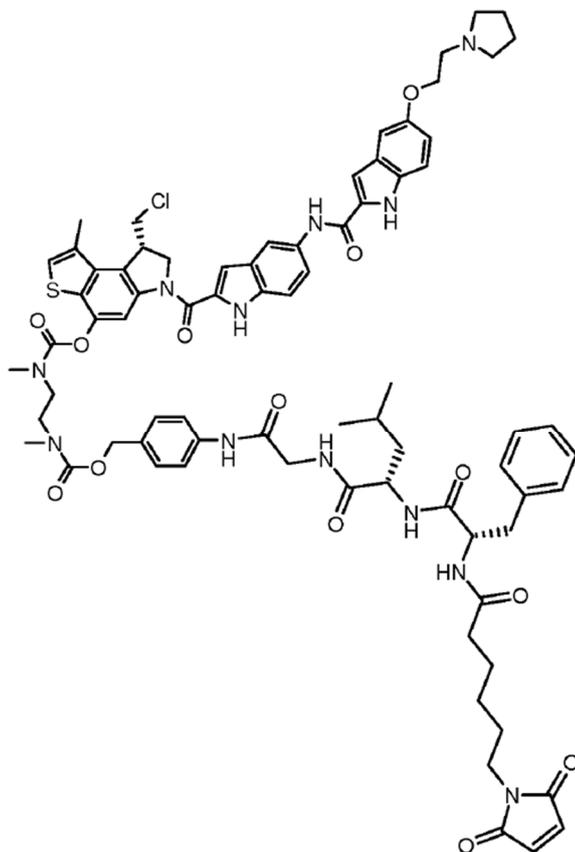
ESI MS: m/z 1483 (MH⁺)

5 *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-*N*-[4-({3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoi]oxi)metil)fenil]glicinamida [(IV)] (comp. 47)



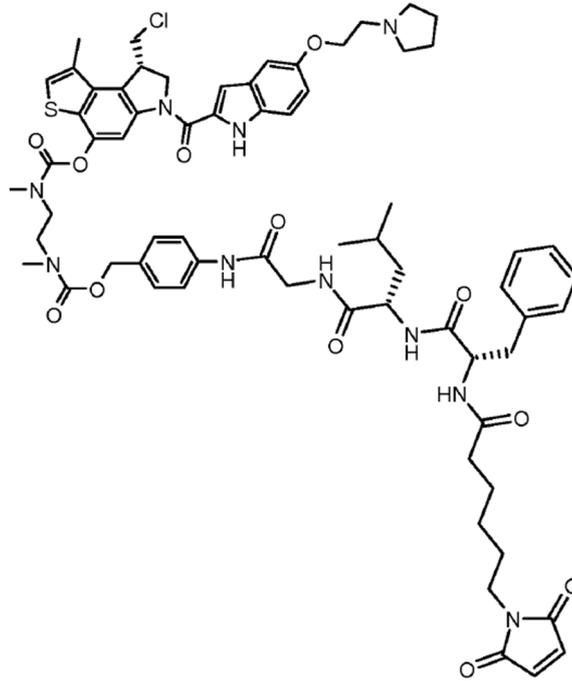
ESI MS: m/z 1325 (MH⁺)

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-*N*-[4-({[2-({[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]glicinamida [(IV)] (comp. 48)



5 ESI MS: m/z 1441 (MH^+)

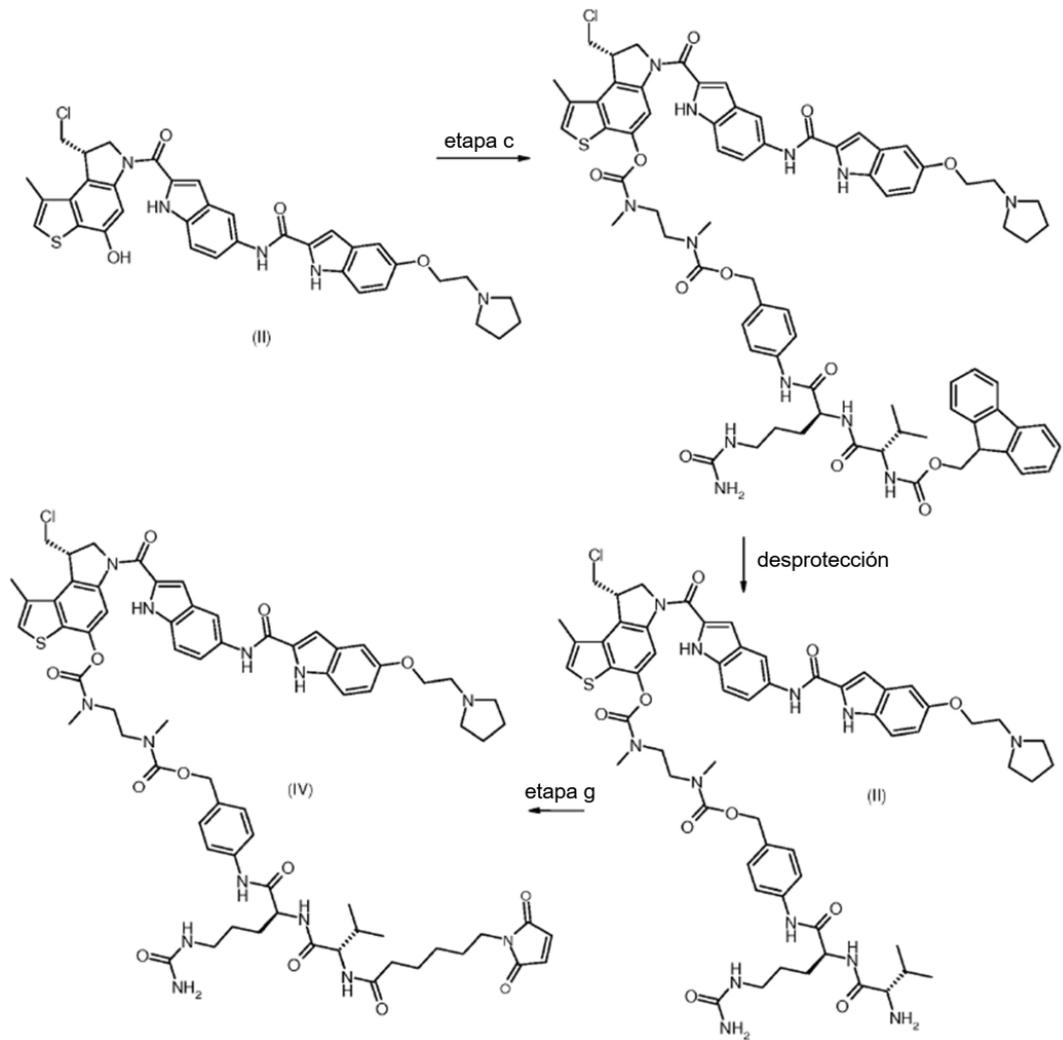
N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-*N*-[4-({[2-({[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]glicinamida [(IV)] (comp. 49)



ESI MS: m/z 1283 (MH⁺)

Ejemplo 7

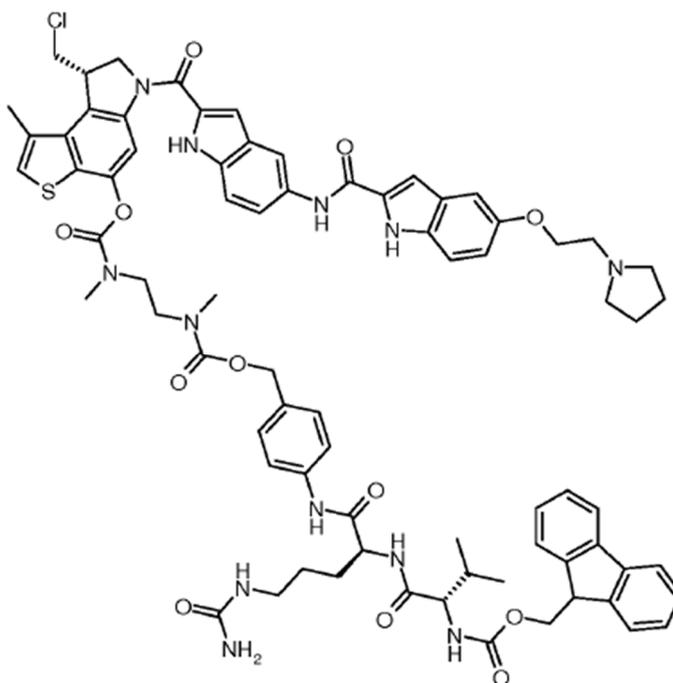
Etapa c, desprotección, etapa g



Etapa c

N-[*(9H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*5-carbamoil-*N*-[4-({[2-({[(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[(5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino]-1*H*-indol-2-il)carbonil]-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi}carbonil) (metil) amino]etil)(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida [(II)]

5



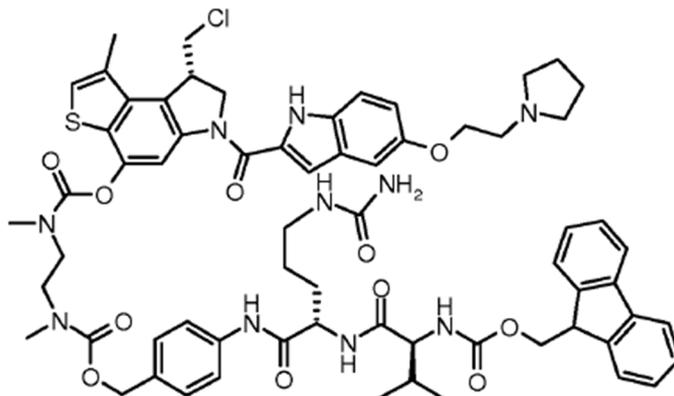
5 A una solución de *N*-(2-[[*(8S)*-8-(clorometil)-4-hidroxi-1-metil-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-6-il]carbonil]-1*H*-indol-5-il)-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indole-2-carboxamida clorhidrato (13 mg, 0,02 mmol) en THF/DCM 1:1 (2 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 4-nitrofenil-cloroformiato (20 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (20 ml, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se evaporó el disolvente y se aisló el residuo mediante filtración después de tratarlo con dietiléter. El compuesto sólido resultante se diluyó con 1 ml de DCM (10 % DMF) y se añadieron *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*5-carbamoil-*N*-[4-[[metil[2-(metilamino)etil] carbamoil]oxi]metil]fenil]-*L*-ornitinamida clorhidrato (38 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (7 ml, 0,05 mmol). Se agitó la mezcla durante una noche, se evaporaron los disolventes y se aisló el compuesto del título (12 mg, 42 % rendimiento) mediante purificación por cromatografía de columna (DCM/MeOH 8:2).

10 ESI MS: *m/z* 1409 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,07 (br. s., 4 H) 2,58 (s, 3 H) 2,93 - 3,09 (m, 6 H) 3,40 - 3,69 (m, 8 H) 4,11 - 4,40 (m, 3 H) 4,43 - 4,81 (m, 3 H) 4,99 - 5,17 (m, 2 H) 6,92 - 7,44 (m, 14 H) 7,46 - 7,64 (m, 4 H) 7,75 (br. s., 3 H) 8,01 - 8,22 (m, 2 H) 8,01 - 8,06 (m, 1 H)

15 Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

N-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*5-carbamoil-*N*-[4-[[2-[[[[*(8S)*-8-(clorometil)-1-metil-6-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]carbonil]-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi]carbonil](metil)amino]etil](metil) carbamoil]oxi]metil]fenil]-*L*-ornitinamida



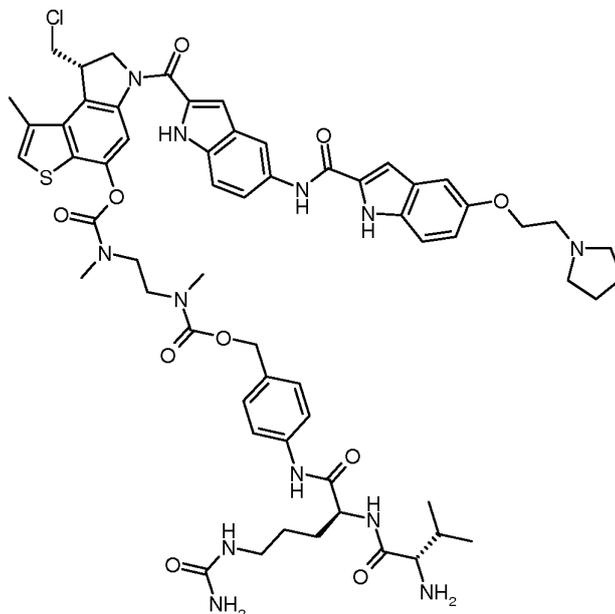
20 ESI MS: *m/z* 1251 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0,94 - 1,01 (m, 6 H) 1,51 - 1,95 (m, 4 H) 2,12 (br. s., 5 H) 2,48 - 2,62 (m, 3 H)

2,89 - 3,05 (m, 4 H) 3,40 - 3,54 (m, 4 H) 3,46 - 3,65 (m, 4 H) 3,58 - 3,74 (m, 2 H) 3,75 - 4,05 (m, 1 H) 4,08 - 4,42 (m, 3 H) 4,50 (m, 1 H) 4,55 - 4,81 (m, 4 H) 4,96 - 5,20 (m, 2 H) 6,92 - 7,81 (m, 17 H) 8,04 (br. s., 1 H)

Desprotección

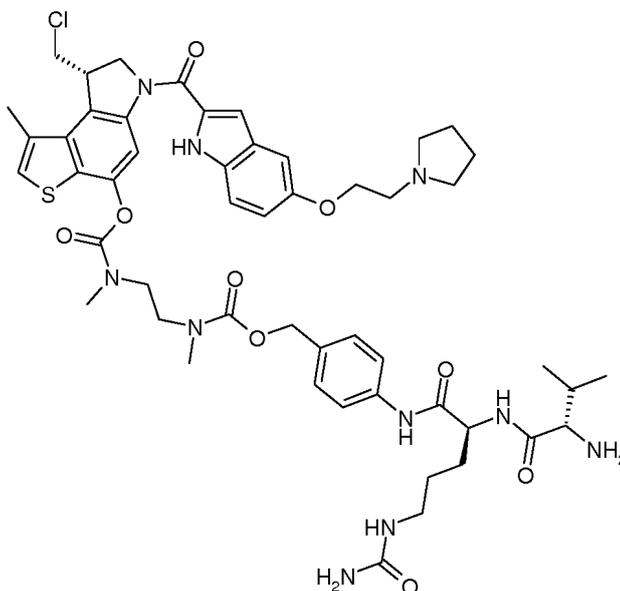
- 5 L-valil-N5-carbamoil-N-[4-({[2-({[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}metil}carbamoil]oxi}metil}fenil]-L-ornitinamida [(II)] (comp. 50)



- 10 A una solución de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-valil-N5-carbamoil-N-[4-({[2-({[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil}fenil]-L-ornitinamida (11 mg, 0,078 mmol) en DMF (1 ml) se añadió piperidina (4 ml, 0,039 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el compuesto del título resultante se utilizó sin ninguna purificación adicional.

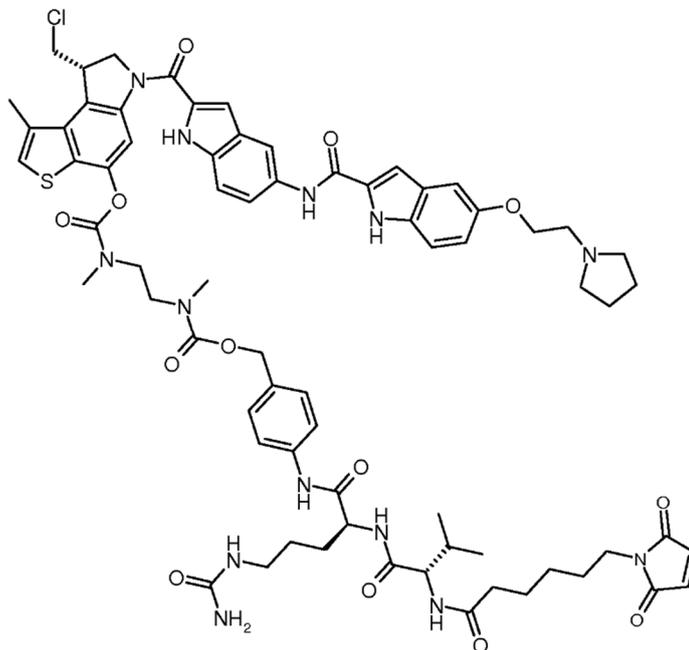
Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

- 15 L-valil-N5-carbamoil-N-[4-({[2-({[(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil}fenil]-L-ornitinamida [(II)] (comp. 51)



Etapas g

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*5-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[{(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]carbonil)amino]-1*H*-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi]carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida [(IV)] (comp. 52)



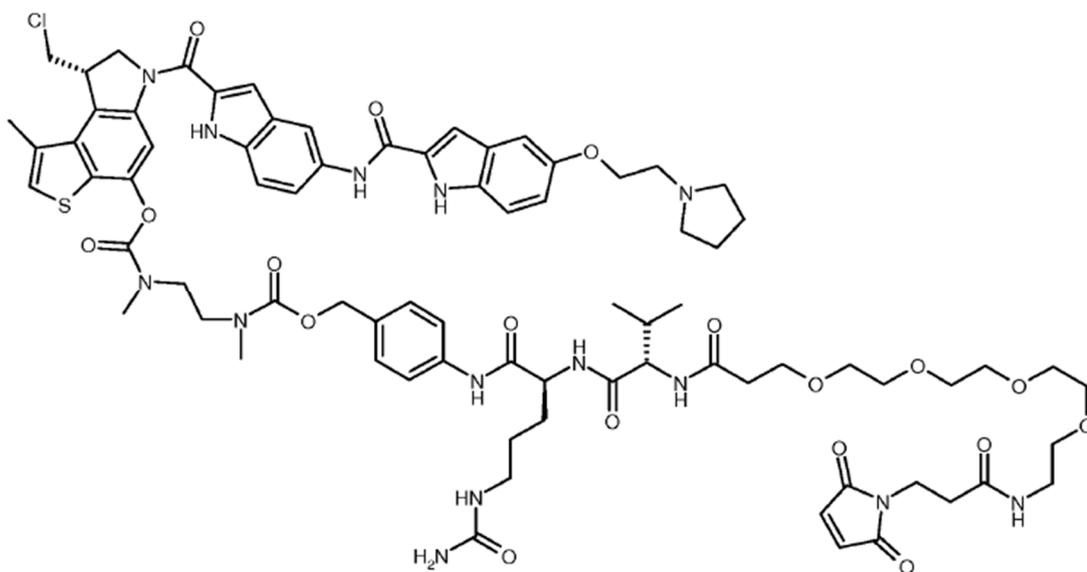
- 5 A una solución de *L*-valil-*N*5-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[{(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]carbonil)amino]-1*H*-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi]carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida (4,6 mg, 0,0039 mmol) en 1 ml de DCM (10 % DMF), se añadieron 1-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}-1*H*-pirrol-2,5-diona (3,6 mg, 0,0117 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 0,0156 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporaron los disolventes y el compuesto del título (2,2 mg, 41 % rendimiento) se aisló mediante purificación por cromatografía de columna (DCM/MeOH 8:2).

ESI MS: *m/z* 1380 (MH⁺)

- 15 ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,98 (br. s., 4 H) 2,60 - 2,63 (m, 3 H) 2,89 - 3,11 (m, 6 H) 3,39 - 3,72 (m, 10H) 4,07 - 4,75 (m, 7H) 4,98 - 5,17 (m, 2H) 6,74 (br. s., 2 H) 7,00 (m, 2 H) 7,07 - 7,45 (m, 8 H) 7,52 (br. s., 3 H) 8,07 - 8,11 (m, 1 H)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

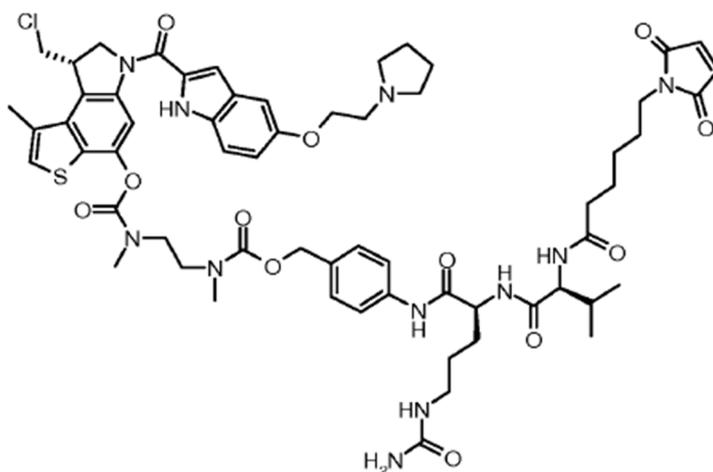
- 20 *N*-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azanonadecan-1-oi]-*L*-valil-*N*5-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[{(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il]carbonil)amino]-1*H*-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi]carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-*L*-ornitinamida [(IV)] (comp. 53)



ESI MS: m/z 1585 (MH⁺)

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-({{2-[[{(8*S*)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-il}carbonil)-7,8-dihidro-6*H*-tieno[3,2-*e*]indol-4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi)metil]fenil]-*L*-ornitinamida [(IV)] (comp. 54)

5



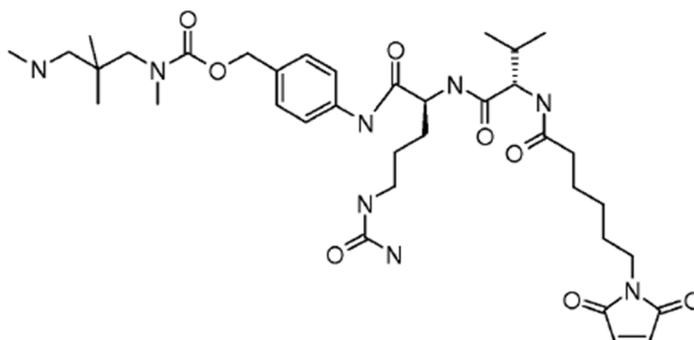
ESI MS: m/z 1222 (MH⁺)

¹H RMN (400 MHz, DMF-*d*₇) δ ppm 0,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 6 H) 2,16 (m, 1 H) 2,66 (br. s., 3 H) 2,99 - 3,09 (m, 3 H) 3,09 - 3,29 (m, 3 H) 3,59 (br. s., 2 H) 3,69 (br. s., 2 H) 3,81 (br. s., 2 H) 4,04 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H) 4,31 - 4,47 (m, 2 H) 4,61 (br. s., 1 H) 4,83 (br. s., 2 H) 5,11 (d, *J* = 15,7 Hz, 2 H) 5,60 (s, 2 H) 6,29 (br. s., 1 H) 7,00 (m, 3 H) 7,30 (m, 2 H) 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H) 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 10,1 (m, 1 H) 11,61 (br. s., 1 H)

10

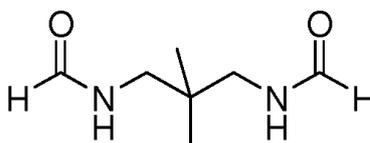
Preparación del intermedio

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*-carbamoil-*N*⁵-{4-[[[2,2-dimetil-3-(metilamino)propil](metil)carbamoil]oxi]metil]fenil]-*L*-ornitinamida (XX)



Etapa 1

N,N'-(2,2-dimetilpropano-1,3-diil)diformamida



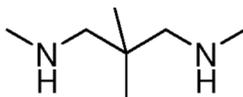
- 5 En un matraz de fondo redondo se hizo reaccionar 2,2-dimetilpropano-1,3-diamina (851 mg, 8,32 mmol), disponible comercialmente, con etilformiato (4,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas hasta que no se detectó producto de partida (análisis CCF, MeOH:CH₂Cl₂ = 2:8). Se evaporó entonces la mezcla de reacción bajo vacío, proporcionando el producto crudo (1,4 g, aceite).

ESI MS: m/z 1222 (MH⁺)

- 10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (s, 6 H) 2,92 (d, J = 6,41 Hz, 4 H) 7,94 (br. s., 2 H) 8,05 – 8,09 (m, 2 H)

Etapa 2

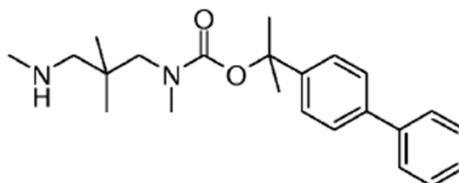
N,N',2,2-tetrametilpropan-1,3-diamina



- 15 En un matraz de fondo redondo seco conteniendo *N,N'*-(2,2-tetrametilpropan-1,3-diil)diformamida (1,4 g, 8,85 mmol) enfriado a 0 °C bajo atmósfera de argón, se añadió una solución (24 ml) de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano (1 M). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución de agua en tetrahidrofurano y la mezcla resultante se filtró a través de un relleno de celite. Se secó el filtrado con sulfato sódico anhidro, se filtró y el producto así obtenido como una solución de tetrahidrofurano se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 3

[2,2-dimetil-3-(metilamino)propil]metilcarbamato de 2-(bifenil-4-il)propan-2-ilo



- 25 Se añadió 4-[[[2-(bifenil-4-il)propan-2-il]oxi]carbonil]oxi]benzoato de metilo (5,54 mmol, 2,16 g) a la solución de tetrahidrofurano de *N,N'*,2,2-tetrametilpropan-1,3-diamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evaporó el disolvente bajo vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:9) proporcionando el producto deseado (848 mg).

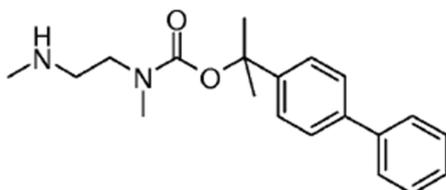
MS (ESI): 369 (MH⁺)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,73 - 0,83 (m, 5 H) 0,91 (br. s., 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 6 H) 2,78 (br. s., 1 H) 7,32

- 7,38 (m, 1 H) 7,41 (d, J = 8,43 Hz, 2 H) 7,46 (t, J = 7,69 Hz, 2 H) 7,58 - 7,69 (m, 4 H)

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

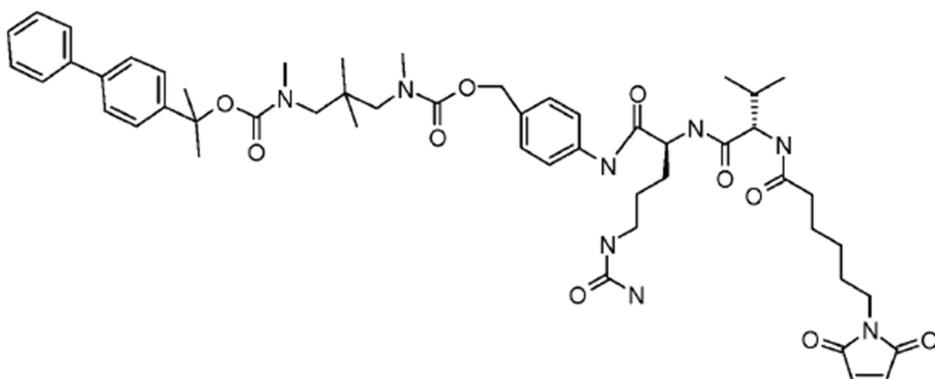
metil[2-(metilamino)etil]carbamato de 2-(bifenil-4-il)propan-2-ilo



- 5 MS (ESI): 327 (MH⁺)
¹H RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,70 - 1,75 (m, 6 H) 2,23 - 2,39 (m, 3 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 4 H) 7,58 - 7,63 (m, 2 H) 7,63 - 7,68 (m, 2 H)

Etapas 4

- 10 *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*-{4-[11-(bifenil-4-il)-4,6,6,8,11-pentametil-3,9-dioxo-2,10-dioxa-4,8-diazadodec-1-il]fenil}-*N*⁵-carbamoil-*L*-ornitinamida



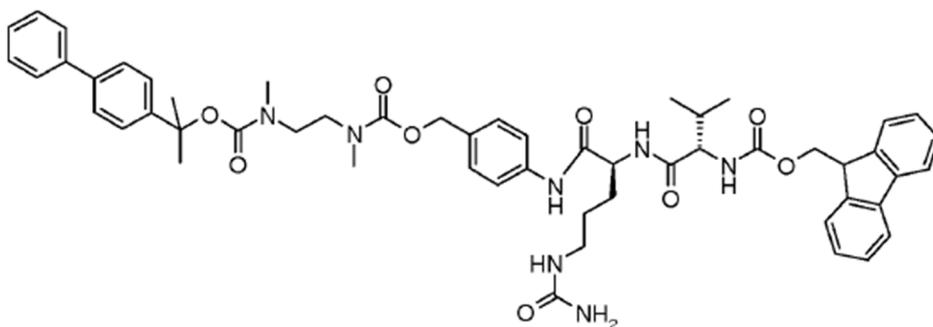
A una solución de *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*⁵-carbamoil-*N*-[4-((4-nitrofenoxi)

- 15 carbonil]oxi]metil]fenil]-*L*-ornitinamida (0,492 mmol, 363 mg) en dimetilsulfóxido anhidro (1,0 ml) se añadió una solución de [2,2-dimetil-3-(metilamino)propil]metilcarbamato de 2-(bifenil-4-il)propan-2-ilo (0,393 mmol, 145 mg) en dimetilsulfóxido anhidro (0,9 ml) y trietilamina (1,5 mmol, 150 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida, se trató entonces con *n*-hexano (3 x 6 ml) y el residuo crudo se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

MS (ESI): 967 (MH⁺)

Análogamente se preparó el siguiente compuesto

- 20 *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*⁵-carbamoil-*L*-ornitinamida



MS (ESI): 954 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (dd, *J* = 13,34, 6,79 Hz, 6 H) 1,69 (br. s., 6 H) 1,86 - 2,05 (m, 1 H) 2,76 (m, *J* = 9,30 Hz, 2 H) 2,92 (d, *J* = 14,95 Hz, 3 H) 3,01 (m, *J* = 6,10 Hz, 1 H) 3,15 - 3,15 (m, 0 H) 3,38 - 3,53 (m, 2 H) 3,93 (t, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 4,18 - 4,26 (m, 2 H) 4,26 - 4,34 (m, 1 H) 4,42 (br. s., 1 H) 4,92 - 5,06 (m, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 5,96 (t, *J* = 6,02 Hz, 1 H) 7,18 - 7,48 (m, 12 H) 7,52 - 7,66 (m, 6 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,88 (d, *J* = 7,47 Hz, 2 H) 8,11 (br. s., 1 H) 10,06 (br. s., 1 H)

5

Etapa 5

El intermedio del título

El producto crudo *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*-{4-[11-(bifenil-4-il)-4,6,6,8,11-pentametil-3,9-dioxo-2,10-dioxo-4,8-diazadodec-1-il]fenil]-*N*⁶-carbamoil-*L*-ornitinamida se trató con ácido dicloroacético (7,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida y entonces se purificó mediante cromatografía flash (EtOH:CH₂Cl₂ = 1,5:8,5) en gel de sílice, proporcionando el producto deseado (44,0 mg, sólido blanco).

10

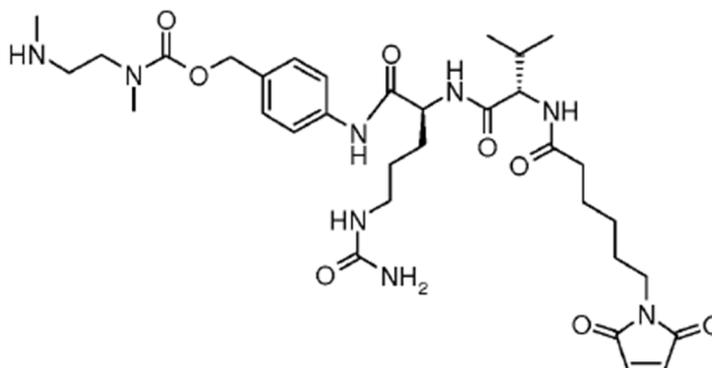
MS (ESI): 729 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0,97 (d, *J* = 4,42 Hz, 3 H) 0,98 (d, *J* = 4,27 Hz, 3 H) 1,04 (s, 6 H) 1,23 - 1,35 (m, 4 H) 1,50 - 1,68 (m, 7 H) 1,76 (dtd, *J* = 13,90, 9,26, 9,26, 5,11 Hz, 1 H) 1,86 - 1,95 (m, 1 H) 2,07 (dq, *J* = 13,90, 6,86 Hz, 1 H) 2,26 - 2,31 (m, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 2,67 (s, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,11 (dt, *J* = 13,50, 6,67 Hz, 1 H) 3,16 - 3,22 (m, 1 H) 3,23 (br. s., 2 H) 3,48 (t, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 4,14 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H) 4,49 (dd, *J* = 9,07, 5,11 Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 5,94 (s, 3 H) 6,75 - 6,82 (m, 1 H) 7,36 (d, *J* = 8,54 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J* = 8,69 Hz, 2 H).

15

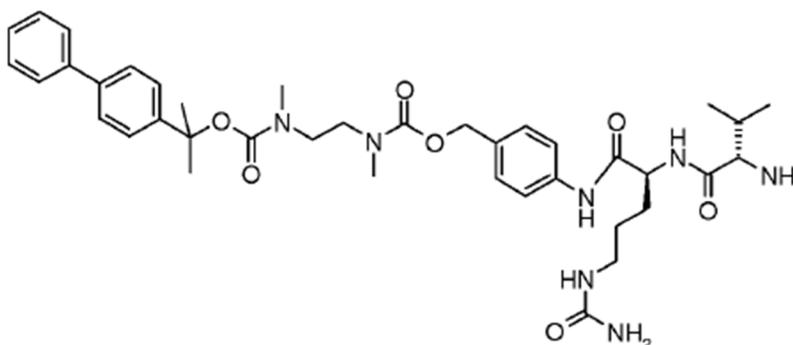
20 Preparación del intermedio

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



Etapa 6

25 *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-*L*-valil-*N*-{4-[11-(bifenil-4-il)-4,6,6,8,11-pentametil-3,9-dioxo-2,10-dioxo-4,8-diazadodec-1-il]fenil]-*N*⁶-carbamoil-*L*-ornitinamida



A una solución del producto *N*-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-*L*-valil-*N*-{4-[10-(bifenil-4-il)-4,7,10-trimetil-

3,8-dioxo-2,9-dioxo-4,7-diazaundec-1-il]fenil]-*N*⁶-carbamoil-*L*-ornitinamida [preparado tal y como se describe previamente en la etapa 4] (0,063 mmol, 60 mg) en dimetilformamida anhidro (0,8 ml), se añadió piperidina (0,32 mmol,

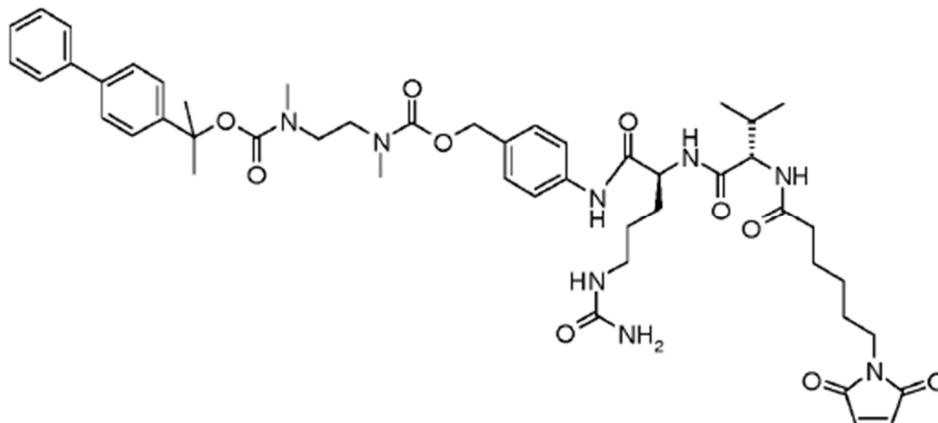
30

27,2 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida. Se evaporó el disolvente bajo vacío y el crudo así obtenido se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa.

MS (ESI): 732 (MH⁺)

5 Etapa 7

N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-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-ornitinamida



A una solución del producto crudo *N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-*N*-{4-[11-(bifenil-

- 10 4-il)-4,6,6,8,11-pentametil-3,9-dioxo-2,10-dioxa-4,8-diazadodec-1-il]fenil}-*N*⁶-carbamoil-L-ornitinamida (0,0629 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml), se añadieron 1-{6-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-6-oxohexil}-1*H*-pirrole-2,5-diona (0,189 mmol, 58,3 mg) y trietilamina (0,252 mmol, 25,5 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida. Se evaporó el disolvente bajo vacío y se purificó el crudo mediante cromatografía de columna flash (eluyente: EtOH:CH₂Cl₂ = 1:9) en gel de sílice (230 – 400 mesh), proporcionando el producto deseado (34 mg, cera blanca)
- 15

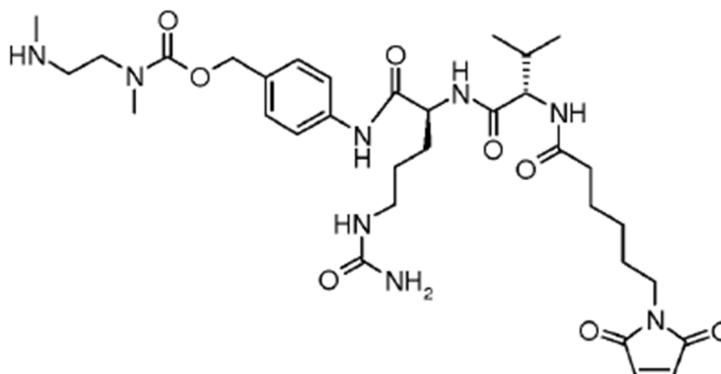
MS (ESI): 925 (MH⁺)

- 20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 (dd, *J* = 15,79, 6,79 Hz, 6 H) 1,31 - 1,40 (m, 1 H) 1,60 (br. s., 1 H) 1,69 (s, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 1 H) 2,05 - 2,23 (m, 2 H) 2,89 - 2,96 (m, 3 H) 3,01 (br. s., 1 H) 3,34 - 3,38 (m, 2 H) 3,46 (m, *J* = 8,24 Hz, 2 H) 4,19 (t, *J* = 7,40 Hz, 1 H) 4,38 (br. s., 1 H) 4,95 - 5,05 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,97 (d, *J* = 12,20 Hz, 1 H) 6,98 - 7,02 (m, 2 H) 7,30 (d, *J* = 8,85 Hz, 2 H) 7,37 (dd, *J* = 15,40, 7,93 Hz, 3 H) 7,45 (m, *J* = 7,17 Hz, 2 H) 7,52 - 7,67 (m, 6 H) 7,80 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 6,71 Hz, 1 H) 9,76 - 10,18 (m, 1 H)

Etapa 8

El intermedio del título

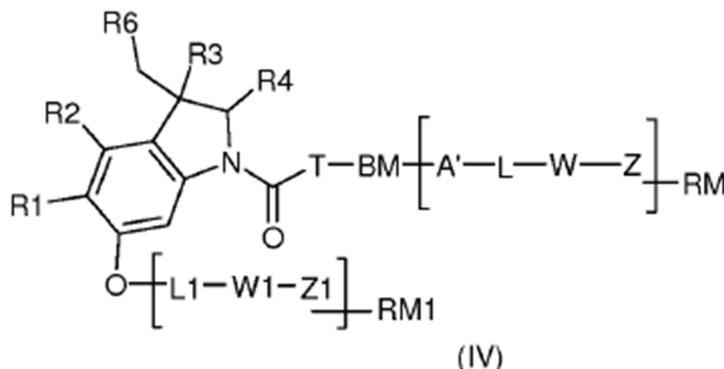
- 25 Haciendo reaccionar el intermedio preparado en la etapa 6 en las mismas condiciones de reacción descritas previamente en la etapa 5, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco



MS (ESI): 687 (MH⁺)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IV)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo consistente en:

- 5 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-
 4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-
 10 4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4il]oxi} carbonil)(metil)amino]-2,2-
 dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4il]oxi} carbonil)(metil)amino]-2,2-
 15 dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 [(2E)-3-{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]prop-2-enoil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2e]indol-4-
 il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{3-[[{(8R)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 [(2E)-3-{5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]prop-2-enoil]-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2e]indol-4-il]
 20 oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-
 4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]-2,2-dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]glicinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({{3-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4il]oxi}carbonil) (metil)amino]-2,2-
 25 dimetilpropil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]glicinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-
 4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]glicinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-fenilalanil-L-leucil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4il]oxi}carbonil)
 (metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]glicinamida,
 N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoil]-L-valil-N⁵-carbamoil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)amino]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-
 4-il]oxi}carbonil)(metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida,
 N-[19-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-17-oxo-4,7,10,13-tetraoxa-16-azonadecan-1-oi]-L-valil-N⁵-
 carbamoil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-({5-[[5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil) amino]-
 40 1H-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-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-N⁵-carbamoil-N-[4-({{2-[[{(8S)-8-(clorometil)-1-metil-6-
 (5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-il]carbonil)-7,8-dihidro-6H-tieno[3,2-e]indol-4il]oxi}carbonil)
 (metil)amino]etil}(metil)carbamoil]oxi}metil)fenil]-L-ornitinamida.

45 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IV), como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

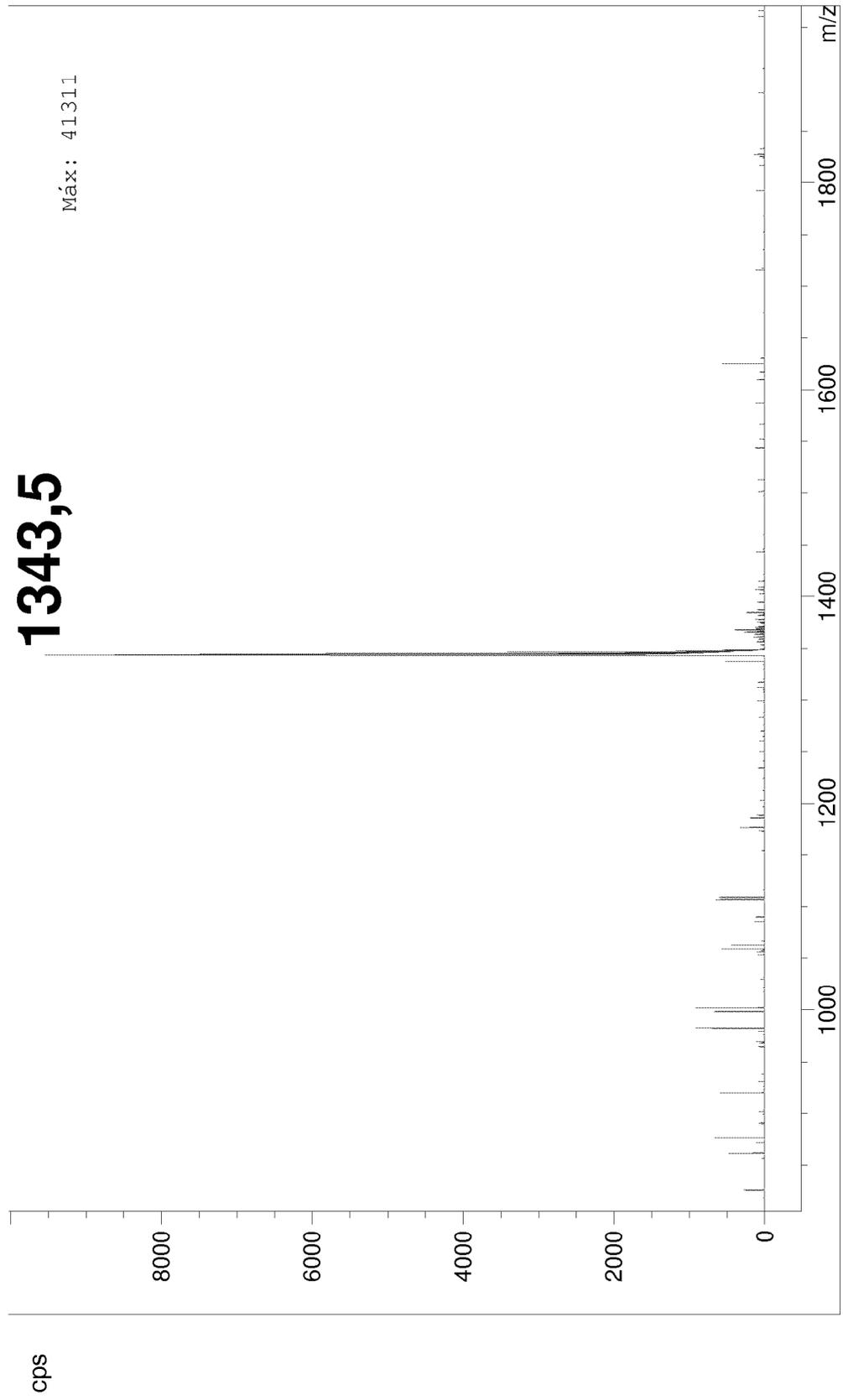
3. Un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

4. Un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

5 5. Un compuesto para el uso conforme a la reivindicación 4 **caracterizado porque** el cáncer es un carcinoma, como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cervix, tiroides, próstata y carcinoma de piel, comprendiendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma folicular y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemia mielogénica aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratixantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.

10 6. Un compuesto de fórmula (IV) como se define en la reivindicación 1, para el uso en la preparación de conjugados.

Fig. 1



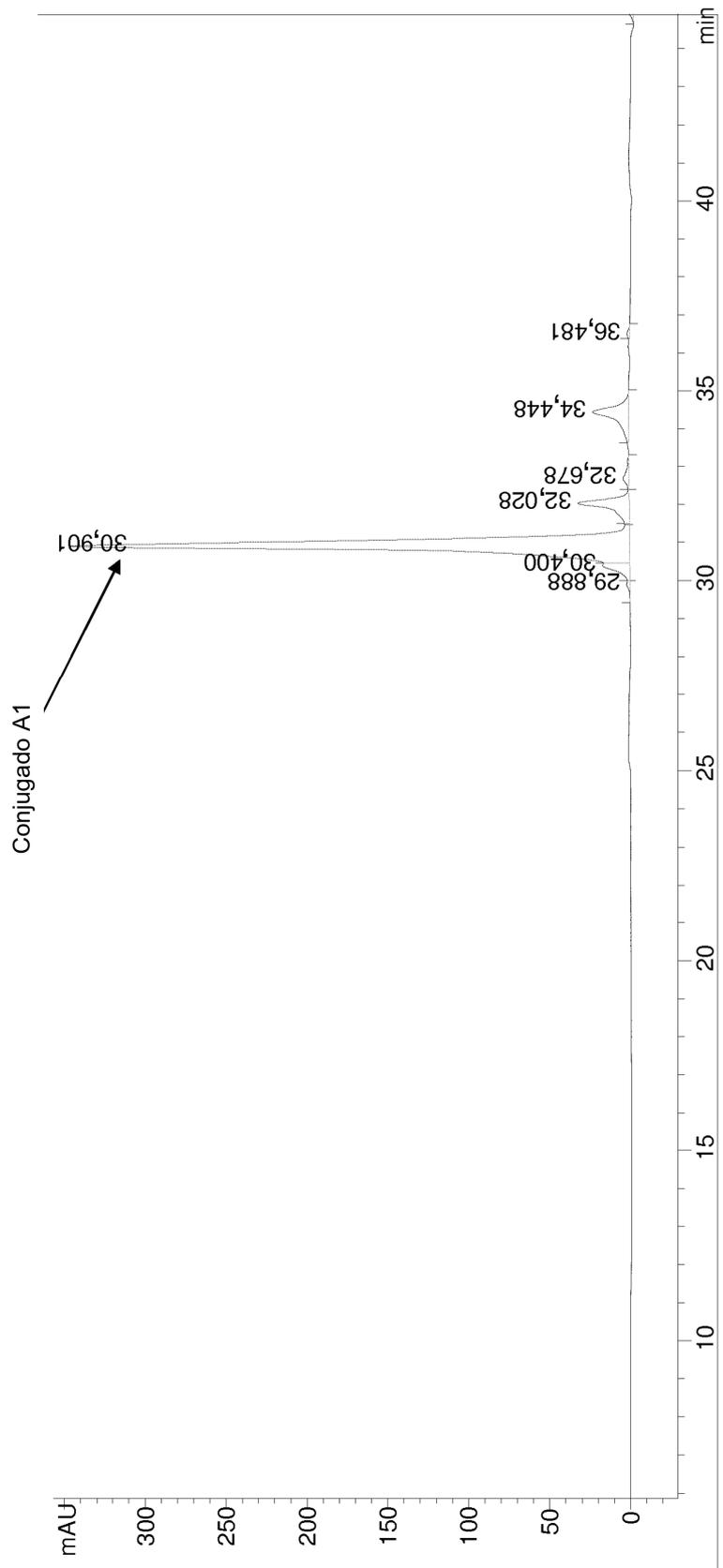


Fig. 2

Fig. 3

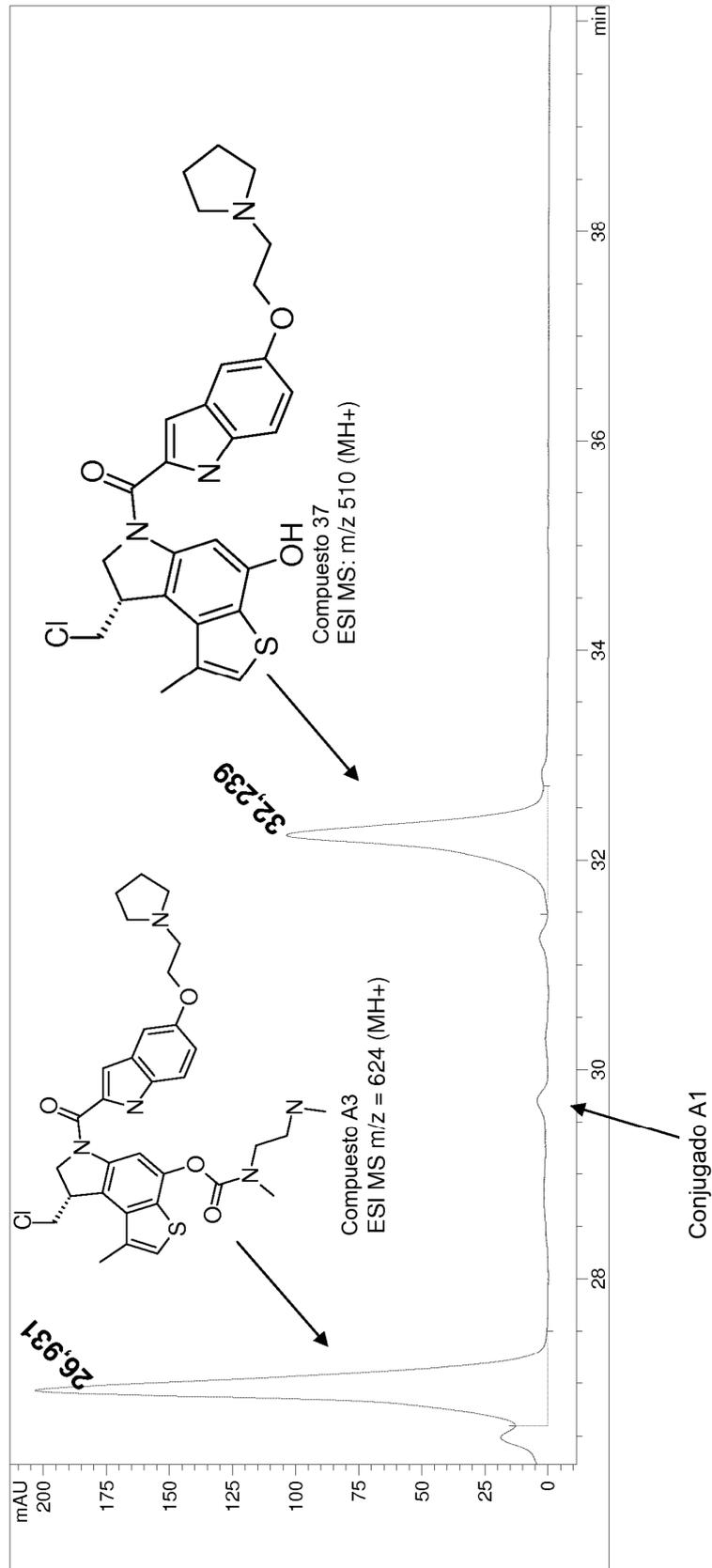


Fig. 4a

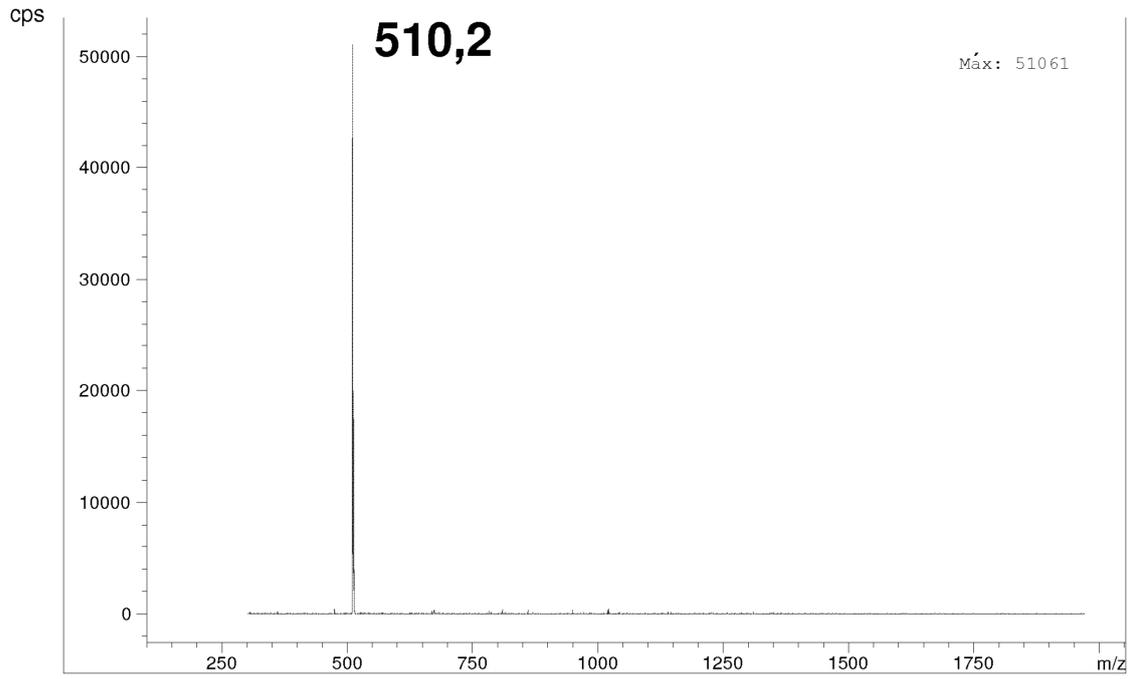


Fig.4b

