Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2018/0008761 **Folios :** 18
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2018-08-22 14:30:49
Tipo aplicación: Solicitud PCT

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE MAITANSINOIDE, CONJUGADOS DE LOS MISMOS Y METODOS DE USO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61P 35/00

71. **SOLICITANTE** REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO 777 Old Saw Mill River Road Tarytown, Estado de New York. E.U.A

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 22 AGO 2018 2018

NC2018/0008761

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2018/0008761 Folios : 8
Dependencia: 2020 Fecha: 2018-08-22 14:30:49
Tipo aplicación: Solicitud PCT

1

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

JO

1	**TIPO SE SOLICITUD**	[X] Patente de invención	[ ] Patente de Modelo de Utilidad
		[X] Capítulo I	[ ] Capítulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/ US2017/014782	Fecha	24/01/2017
Publicación Internacional No.	WO 2017/132173 A1	Fecha	03/08/2017

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

DERIVADOS DE MAITANSINOIDE, CONJUGADOS DE LOS MISMOS Y MÉTODOS DE USO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61P 35/00

5 SOLICITANTE (S) [ ] Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	IDENTIFICACIÓN	TIPO
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.		

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	777 Old Saw Mill River Road	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Tarrytown, Estado de New York, E.U.A.	CORREO ELECTRÓNICO	
PAIS		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	Thomas NITTOLI - Thomas P. MARKOTAN		US
2			US
3			
4			
5			

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1	US	New York	Tarrytown	777 Old Sew Mill River Road
2	US	Pennsylvania	Newton	518 Washington Crossing Road
3				
4				

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

[ ] Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación

9 [ ] REPRESENTANTE LEGAL [X] APODERADO

	IDENTIFICACION
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	C.C. 79.397.879 de Bogotá TP 68.995 del C.S.J.

DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO	285 7460
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	info@castillograu.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD [X] SI [ ] NO

	(33)PAIS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1	E.U.A.			
2			62/286,858	25.01.2016
3				

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen,

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente,

12 DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicional de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de la patente.

[ ] SI [X] NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas [ ]
Universidades públicas o privadas [ ]
Entidades sin ánimo de lucro [ ]

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACION DE NOTIFICACIÓN EN LINEA [ ] SI [X] NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO No. 62490 Fecha.

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en Castellano

1 [X] Descripción — No. De folios:
2 [X] Reivindicaciones — No. Reivindicaciones:
3 [X] Dibujos y/o figuras — No. Folios:
4 [X] Resumen
5 [ ] Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso
6 [ ] Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso
7 [X] Arte final 12 x 12
8 [X] Anexo formato digital

Documentación Jurídica

9 [ ] Poderes, si fuera el caso.
10 [ ] Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
11 [ ] Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado número de registro, si fuera al caso
12 [ ] Copia de la licencia o autorización de conocimientos Tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso
13 [ ] **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas
[ ] Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea
[ ] Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004

Universidades públicas o privadas
[ ] Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin animo de lucro
[ ] Copia de regido vigente en Cámara de comercio
[ ] Hoja de información complementaria
[ ] Otros, especificar

16 [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
17 [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
18 [ ] Comprobante de pago de la tasa de concepto de excedente de palabras en la publicación
19 [ ] Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**TESTIGO DOCUMENTAL**	Folio: 7

Dependencia Jerárquica: Delegatura para la Propiedad Industrial		Código:	2000
Dependencia Productora: Dir, Nuevas Creaciones		Código:	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X**	Salida: □	Traslado: □	Convenio: □
Radicador:			

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 16-2018-0008761	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: CD	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El CD contiene 2 archivos PDF procesados y cargados al sistema

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- ✓ CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro JO

YE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 18 - 0062490

Agosto 22 de 2018 - 14:11:21

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	759043316	22/08/2018	$91.000,00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3825 SOL. PATENTE INV. (10 PRIMERAS REIVINDICACIONES) PCT F. NACIONAL	$91.000,00	$91.000,00
				$91.000,00

SON: * NOVENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE *****

Responsable: _____

-*-

-Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2018/0008761 **Folios :** 8

Dependencia: 2020 **Fecha:** 2018-08-22 14:30:49

Tipo aplicación: Solicitud PCT

DERIVADOS DE MAITANSINOIDE, CONJUGADOS DE LOS MISMOS Y MÉTODOS DE USO

[1] Esta solicitud reclama prioridad a, y el beneficio de, la Solicitud de Patente Provisional de E.U.A. No. 62/286,858, titulada DERIVADOS DE MAITANSINOIDE, CONJUGADOS DE LOS MISMOS Y MÉTODOS DE USO, que se presentó el 25 de enero de 2016. El contenido de esta solicitud de patente provisional se incorpora aquí por referencia en su totalidad para todos los fines.

Campo de la invención

[2] La presente descripción se refiere a compuestos de maitansinoide, derivados de los mismos, conjugados de los mismos, y a métodos para tratar o prevenir enfermedades proliferativas con los mismos.

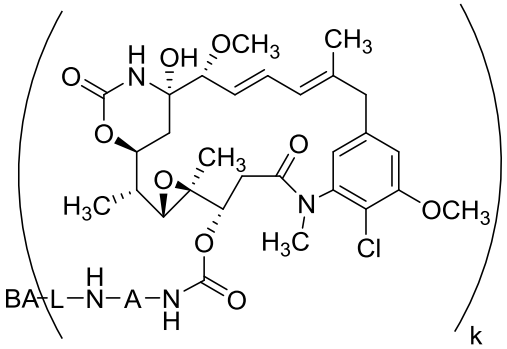
Antecedentes de la invención

[3] Las enfermedades proliferativas, por ejemplo el cáncer, se caracterizan por el crecimiento no controlado de células anormales. Los tratamientos actuales de enfermedades proliferativas incluyen cirugía, radiación, quimioterapia, terapia basada en hormonas y/o inmunoterapia. Varios de estos tratamientos, particularmente la quimioterapia, utilizan medicamentos antiproliferativos que limitan la propagación de

las células anormales. Sin embargo, estos fármacos suelen ser indiscriminados en su capacidad para matar células, afectando tanto a las células normales como a las anormales. Para abordar este problema, se han explorado diversos enfoques para la administración dirigida de fármacos, incluido el uso de conjugados de sondas dirigidas a tumores (tales como anticuerpos o factores de crecimiento) con toxinas, para dirigirse selectivamente a células anormales. Los conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC) son compuestos que comprenden un anticuerpo que está enlazado, a través de un enlazador químico, a un agente citotóxico. Esos compuestos aprovechan la especificidad de unión del anticuerpo por su objetivo para administrar un agente citotóxico a una célula anormal. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos antiproliferativos y sus conjugados.

Sumario de la invención

[4] En este documento se proveen compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde:

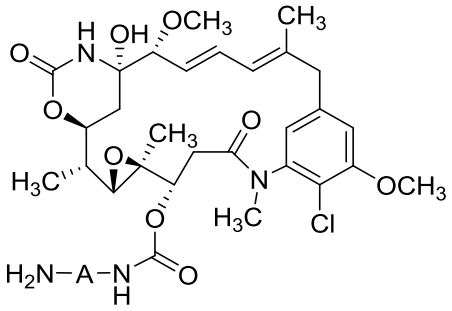
A es un arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento;

L es un enlazador, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento;

BA es un agente de unión; y

k es un número entero de 1 a 30. También en este documento se proveen estereoisómeros de compuestos de la Fórmula (I).

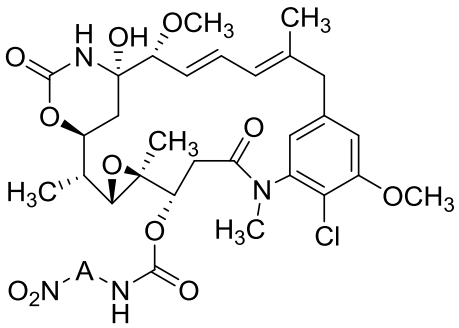
[5] En este documento también se proveen compuestos de la Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido como se describe en este documento. También en este documento se proveen estereoisómeros de compuestos de la Fórmula (II).

[6] En este documento también se proveen compuestos de la Fórmula PP5:



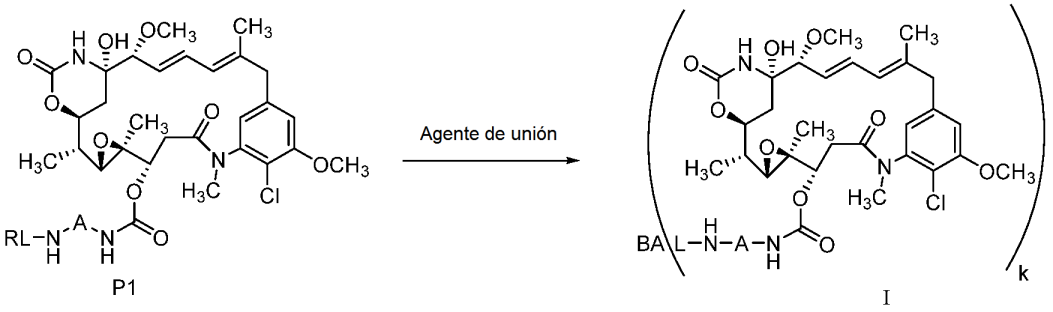
PP5

o una sal de los mismos, en donde A es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido como se describe en este documento. También en este documento se proveen estereoisómeros de compuestos de la Fórmula PP5.

[7] Además, en el presente documento se proveen métodos para tratar enfermedades proliferativas que comprenden administrar los compuestos descritos en este documento.

[8] Además, en el presente documento se proveen métodos para tratar enfermedades proliferativas que comprenden administrar los conjugados descritos en este documento.

[9] Además, en el presente documento se proveen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula (I) que comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula P1 con un agente de unión,



P1 I

[10] Además, en el presente documento se proveen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula P1, que comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (II) con un enlazador reactivo (RL) descrito en este documento.

[11] Además, en el presente documento se proveen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula (II), que comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula PP5 con un agente reductor adecuado.

[12] Además, en este documento se proveen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula PP5 que comprenden poner en contacto un maitansinol con un nitro-fenil-isocianato.

Breve descripción de los dibujos

[13] La Figura 1 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular OVCAR3 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[14] La Figura 2 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular SKBr3 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[15] La Figura 3 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular SKBr3 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[16] La Figura 4 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular SKBr3 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[17] La Figura 5 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular SKBr3 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[18] La Figura 6 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular C4-2 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[19] La Figura 7 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular C4-2 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[20] La Figura 8 representa la gráfica de % de Viabilidad Celular C4-2 vs. Log_{10} [M] de ciertos compuestos probados en el Ejemplo 28.

[21] La Figura 9 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 1.

[22] La Figura 10 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 2.

[23] La Figura 11 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 3.

[24] La Figura 12 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 4.

[25] La Figura 13 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 5.

[26] La Figura 14 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 6.

[27] La Figura 15 representa un esquema de reacción al

que se hace referencia en el Ejemplo 7.

[28] La Figura 16 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 8.

[29] La Figura 17 representa un esquema de reacción al que se hace referencia en el Ejemplo 9.

[30] La Figura 18 muestra el Espectro de Masa Desconvolucionada del mAb conjugado con MCC-DM1 del Ejemplo 26.

Descripción detallada de la invención

A. Definiciones

[31] Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a una porción de radical hidrocarburo monovalente y saturado. El alquilo está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico, es decir, cicloalquilo. El alquilo incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-20}; 1-12 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-12}; 1-8 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-8}; 1-6 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-6}; y 1-3 átomos de carbono, es decir, alquilo de C_{1-3}. Ejemplos de porciones alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, una porción pentilo, una porción hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[32] Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a alquilo, como se definió anteriormente, en el que el alquilo incluye al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I.

[33] Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a una porción de radical hidrocarburo monovalente que contiene al menos dos átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. El alquenilo está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico. El alquenilo incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 2-20 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-20}; 2-12 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-12}; 2-8 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-8}; 2-6 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-6}; y 2-4 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C_{2-4}. Ejemplos de porciones alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

[34] Como se usa en este documento, "alquinilo" se refiere a una porción de radical hidrocarburo monovalente que contiene al menos dos átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico. El alquinilo incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 2-20 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-20}; 2-12 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-12}; 2-8 átomos de

carbono, es decir, alquinilo de C_{2-8}; 2-6 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-6}; y 2-4 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{2-4}. Ejemplos de porciones alquinilo incluyen, pero no se limitan a etinilo, propinilo y butinilo.

[35] Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a una porción de radical hidrocarburo monovalente y saturado en el que el hidrocarburo incluye un enlace sencillo a un átomo de oxígeno y en el que el radical está ubicado en el átomo de oxígeno, por ejemplo, CH_3CH_2-O para etoxi. Los sustituyentes alcoxi se unen al compuesto que sustituyen a través de este átomo de oxígeno del sustituyente alcoxi. El alcoxi está opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico, es decir, cicloalcoxi. El alcoxi incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-20}; 1-12 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-12}; 1-8 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-8}; 1-6 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-6}; y 1-3 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-3}. Ejemplos de porciones alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *i*-butoxi, una porción pentoxi, una porción hexoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi.

[36] Como se usa en este documento, "haloalcoxi" se refiere a alcoxi, como se definió anteriormente, en el que el alcoxi incluye al menos un sustituyente seleccionado de un

halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I.

[37] Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a una porción monovalente que es un radical de un compuesto aromático en el que los átomos del anillo son átomos de carbono. El arilo está opcionalmente sustituido y puede ser monocíclico o policíclico, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Ejemplos de porciones arilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C_{6-20}; 6 a 15 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C_{6-15}, y 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C_{6-10}. Ejemplos de porciones arilo incluyen, pero están limitados a fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo y pirenilo.

[38] Como se usa en el presente documento, "arileno" se refiere a una porción divalente de un compuesto aromático en el que los átomos del anillo son solo átomos de carbono. El arileno está opcionalmente sustituido y puede ser monocíclico o policíclico, por ejemplo, bicíclico o tricíclico. Ejemplos de porciones arileno incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo, es decir, arileno de C_{6-20}; 6 a 15 átomos de carbono en el anillo, es decir, arileno de C_{6-15}, y 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, es decir, arileno de C_{6-10}.

[39] Como se usa en este documento, "alcarilo" se

refiere a un arilo que está sustituido con al menos un alquilo. El alcarilo está opcionalmente sustituido.

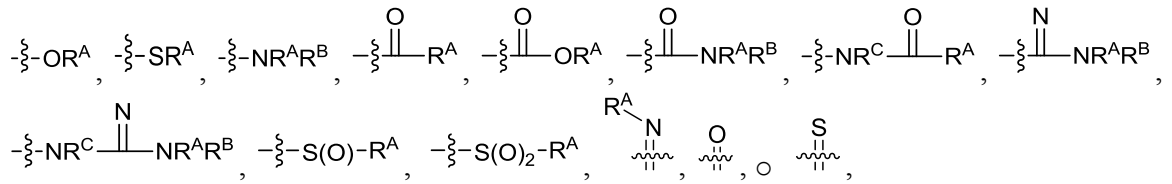
[40] Como se usa en este documento, "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Como se usa en el presente documento, "heteroalquenilo" se refiere a un alquenilo en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Como se usa en el presente documento, "heteroalquinilo" se refiere a un alquenilo en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero sin limitación, átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroalquilo está opcionalmente sustituido.

[41] Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a una porción monovalente que es un radical de un compuesto aromático en el que los átomos del anillo contienen átomos de carbono y al menos un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo. Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, aquellas que tienen de 5 a 20 átomos en el anillo; de 5 a 15 átomos en el anillo; y de 5 a 10 átomos en el anillo. El heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[42] Como se usa en el presente documento, "heteroarileno" se refiere a un arileno en el que uno o más átomos de carbono del anillo aromático son reemplazados por

un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo. El heteroarileno está opcionalmente sustituido y puede ser monocíclico o policíclico, por ejemplo, bicíclico o tricíclico.

[43] Como se usa en el presente documento, "opcionalmente sustituido", cuando se usa para describir una porción de radical, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, significa que dicha porción está opcionalmente unida a uno o más sustituyentes. Ejemplos de dichos sustituyentes incluyen, pero sin limitación, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo, azido, epoxi, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido



en donde R^A, R^B, y R^C son, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o R^A y R^B, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado, en el que el anillo está opcionalmente sustituido y en el que uno o más átomos en el anillo es reemplazado opcionalmente por un heteroátomo. En algunas modalidades, R^A, R^B y R^C no son átomos de hidrógeno.

[44] Como se usa en el presente documento, "agente de

unión” se refiere a cualquier molécula capaz de unirse con especificidad a un compañero de unión dado.

[45] Como se usa en el presente documento, “enlazador” se refiere a una porción divalente que une covalentemente el agente de unión a los compuestos y derivados de maitansinoide descritos en este documento.

[46] Como se usa en el presente documento, “condiciones de síntesis de amida” se refiere a condiciones de reacción adecuadas para efectuar la formación de una amida, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido carboxílico, ácido carboxílico activado o haluro de acilo con una amina. En algunos ejemplos, las condiciones de síntesis de amida se refieren a condiciones de reacción adecuadas para efectuar la formación de un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina. En algunos de estos ejemplos, el ácido carboxílico se convierte primero a un ácido carboxílico activado antes de que el ácido carboxílico activado reaccione con una amina para formar una amida. Las condiciones adecuadas para efectuar la formación de una amida incluyen, pero no se limitan a, las que utilizan reactivos para efectuar la reacción entre un ácido carboxílico y una amina, que incluyen, entre otros, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de (benzotriazol)-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)

tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 3-oxido de 1-[Bis (dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIP), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y carbonildiimidazol (CDI). En algunos ejemplos, un ácido carboxílico se convierte primero a un éster carboxílico activado antes de reaccionar con una amina para formar un enlace de amida. En ciertas modalidades, el ácido carboxílico se hace reaccionar con un reactivo. El reactivo activa el ácido carboxílico desprotonizando el ácido carboxílico y formando luego un complejo producto con el ácido carboxílico desprotonado como resultado del ataque nucleofílico por el ácido carboxílico desprotonado sobre el reactivo protonado. Para ciertos ácidos carboxílicos, este éster activado es más susceptible posteriormente al ataque nucleofílico por una amina que el ácido carboxílico antes de que se convierta a un éster activado. Esto da como resultado la formación de

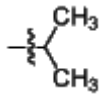
enlaces de amida. Como tal, el ácido carboxílico se describe como activado. Los reactivos ilustrativos incluyen DCC y DIC.

[47] Como se usa en este documento, "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad (de un compuesto) que es suficiente para proveer un beneficio terapéutico a un paciente en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno.

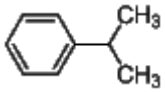
[48] Como se usa en este documento, "ácido de Lewis" se refiere a una molécula o ion que acepta un par de electrones. Los ácidos de Lewis usados en los métodos descritos en este documento son aquellos distintos de los protones. Los ácidos de Lewis incluyen, pero no se limitan a, ácidos no metálicos, ácidos metálicos, ácidos de Lewis duros y ácidos de Lewis blandos. Los ácidos de Lewis incluyen, pero no se limitan a, ácidos de Lewis de aluminio, boro, hierro, estaño, titanio, magnesio, cobre, antimonio, fósforo, plata, iterbio, escandio, níquel y zinc. Los ácidos de Lewis ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3, tricloruro de boro-sulfuro de metilo, BF_3, trifluoruro de boro-eterato de metilo, trifluoruro de boro-sulfuro de metilo, trifluoruro de boro-tetrahidrofurano, trifluorometanosulfonato de diciclohexilboro, bromuro de hierro (III), cloruro de hierro (III), cloruro de estaño (IV), cloruro de titanio (IV), isopropóxido de titanio (IV), $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, cloruro

de zinc, haluros de alquilaluminio (R_nAlX_{3-n}, en donde R es hidrocarbilo), $Zn(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$ y $Mg(OTf)_2$.

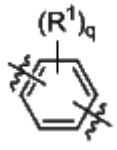
[49] Ciertos grupos, porciones, sustituyentes y átomos se representan con una línea ondulada que cruza un enlace o enlaces para indicar el átomo a través del cual se unen los grupos, porciones, sustituyentes y átomos. Por ejemplo, un grupo fenilo que está sustituido con un grupo propilo representado como:

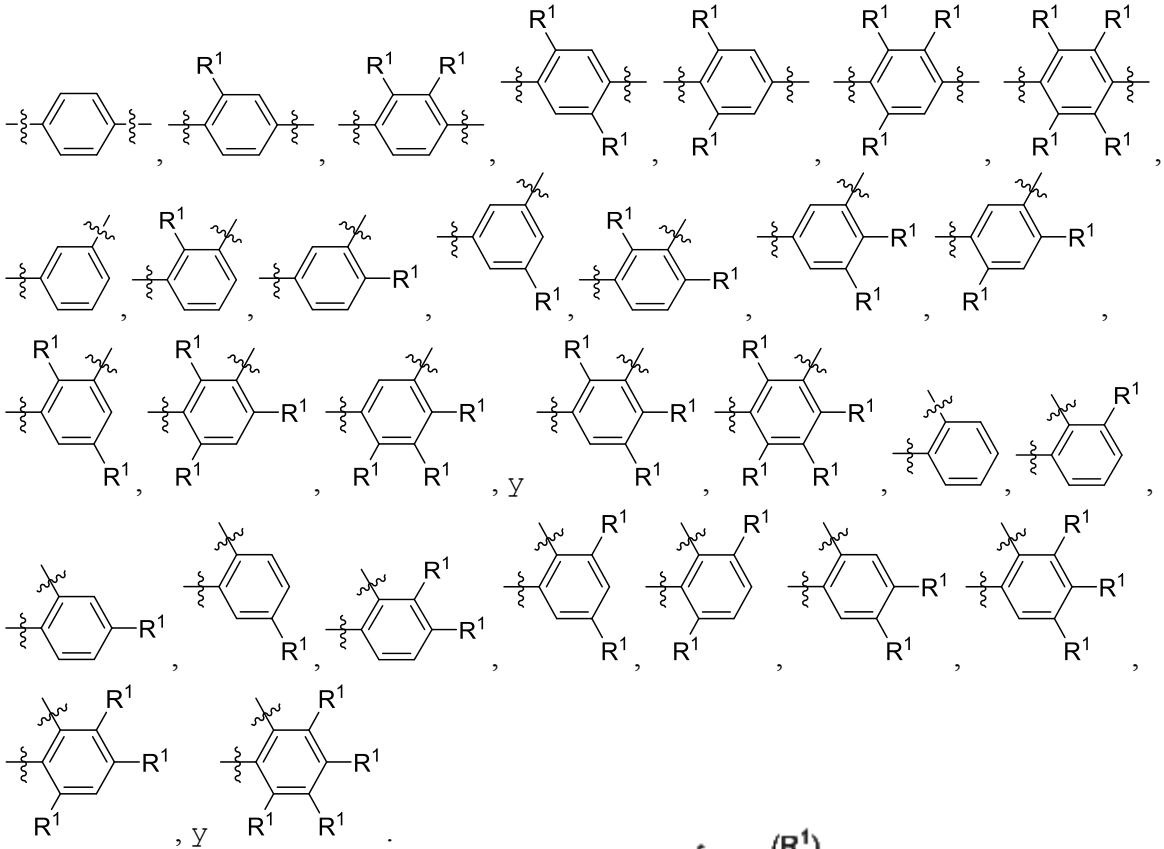


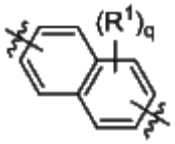
tiene la siguiente estructura:



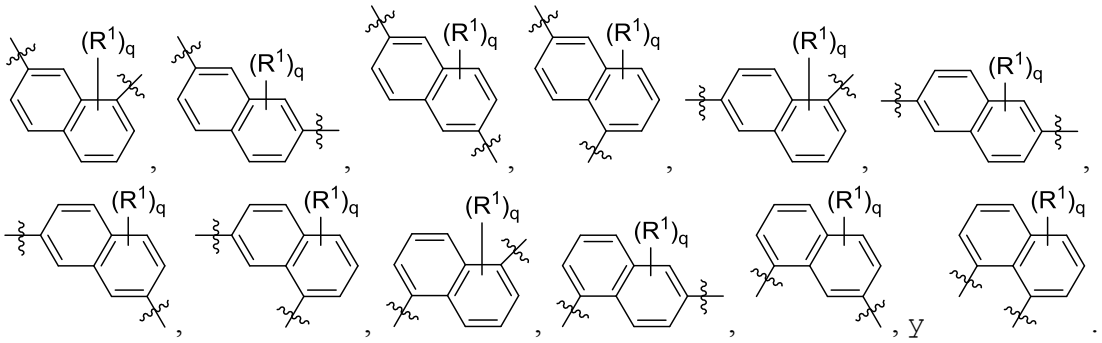
. Como se usa en este documento, las ilustraciones que muestran sustituyentes unidos a un grupo cíclico (por ejemplo, aromático, heteroaromático, anillo condensado y cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o insaturado) a través de un enlace entre átomos del anillo pretenden indicar, a menos que se especifique lo contrario, que el grupo cíclico estar sustituido con ese sustituyente en cualquier posición del anillo en el grupo cíclico o en cualquier anillo en el grupo del anillo condensado, de acuerdo con técnicas expuestas aquí o que se conocen en el campo al que pertenece la presente descripción. Por ejemplo, el grupo,

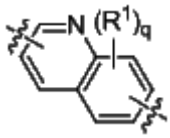
 en donde el subíndice q es un número entero de 0 a 4 y en el que las posiciones del sustituyente R^1 se describen genéricamente, incluye los siguientes grupos en los que las posiciones del sustituyente R^1 se describen específicamente:

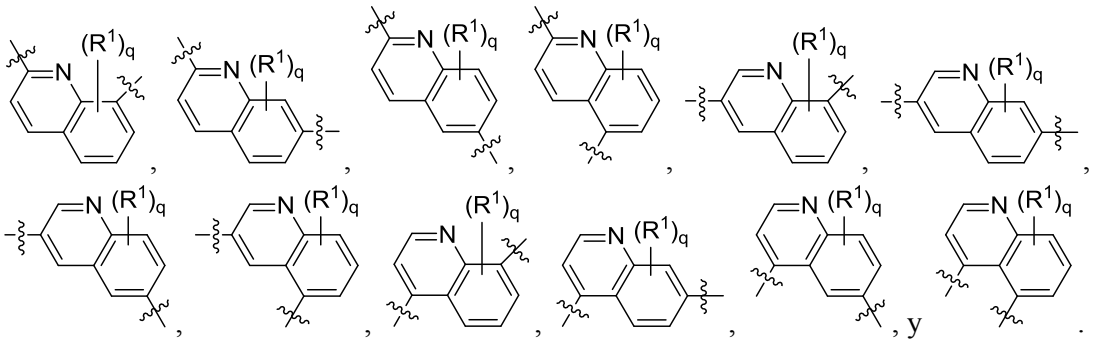


Además y por ejemplo, el grupo,  , en el que las posiciones de los sustituyentes distintos de R^1 que están unidos al grupo cíclico a través de un enlace entre átomos del anillo se describen genéricamente, incluye los siguientes grupos en los que las posiciones de estos sustituyentes

distintos de R^1 se describen específicamente:

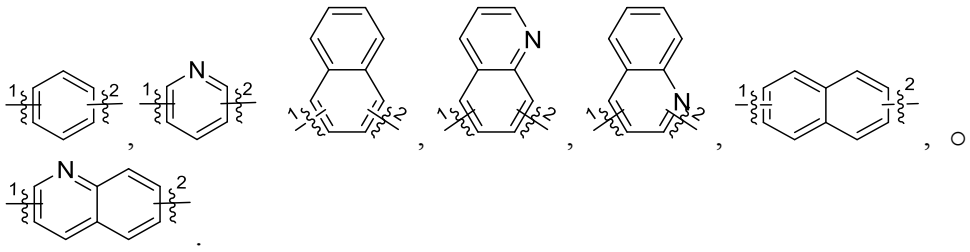


También, por ejemplo, el grupo,  , en el que las posiciones de los sustituyentes distintos de R^1 que están unidos al grupo cíclico a través de un enlace entre átomos del anillo se describen genéricamente, incluye los siguientes grupos en los que las posiciones de estos sustituyentes distintos de R^1 son descrito específicamente:

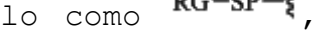


En cada una de estas estructuras en las que las posiciones de los sustituyentes distintos de R^1 se describen específicamente, el sustituyente R^1 puede estar unido a cualquier posición del anillo en el grupo cíclico o en

cualquier anillo en el grupo de anillo condensado que no esté ocupado por uno de estos sustituyentes distintos de R^1. Las siguientes ilustraciones representativas no limitantes indican que el grupo cíclico puede ser sustituido por el sustituyente indicado en cualquier posición del anillo o en cualquier anillo en el grupo del anillo condensado:

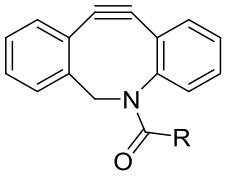


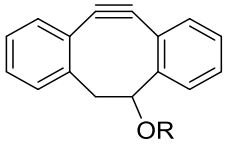
[50] Cuando un grupo descrito en el presente documento está opcionalmente sustituido, el sustituyente unido al grupo no está sustituido a menos que se especifique lo contrario.

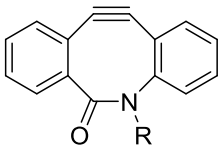
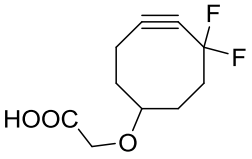
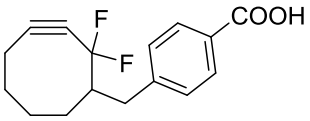
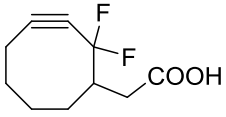
[51] Como se usa en este documento, la frase "enlazador reactivo" o abreviatura "RL" se refiere a un grupo monovalente que incluye un grupo reactivo y un grupo espaciador, representado por ejemplo como  , en donde RG es el grupo reactivo y SP es el grupo espaciador. Como se describe en este documento, un enlazador reactivo puede incluir más de un grupo reactivo y más de un grupo espaciador. El grupo espaciador es cualquier porción divalente que une el grupo reactivo con otro grupo, como una carga útil. Los enlazadores reactivos (RL), junto con las cargas útiles a las que están unidos, proveen compuestos

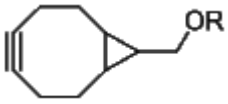
intermedios (“carga útil del enlazador”) útiles como precursores sintéticos para la preparación de los conjugados de anticuerpo descritos en este documento. El enlazador reactivo contiene un grupo reactivo (“RG”), que es un grupo o porción funcional que es capaz de reaccionar con una porción reactiva de otro grupo, por ejemplo, un anticuerpo, anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo, o un grupo de mejora. La porción resultante de la reacción del grupo reactivo con el anticuerpo, anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo, junto con el grupo enlazador, incluye la porción del conjugado “enlazador de agente de unión” (“BL”) del conjugado, descrito en este documento. En ciertas modalidades, el “grupo reactivo” es un grupo o porción funcional (por ejemplo, maleimida o éster de N-hidroxisuccinimida (NHS)) que reacciona con un residuo de cisteína o lisina de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas modalidades, el “grupo reactivo” es un grupo o porción funcional que es capaz de experimentar una reacción de química clic (véase, por ejemplo, Click Chemistry, Huisgen Proc. Chem. Soc. 1961, Wang et al., J. Am. Chem. Soc. 2003, y Agard et al., J. Am. Chem. Soc. 2004). En algunas modalidades de dicha reacción de química clic, el grupo reactivo es un alquino que es capaz de experimentar una reacción de 1,3-cicloadición con una azida. Dichos grupos reactivos adecuados

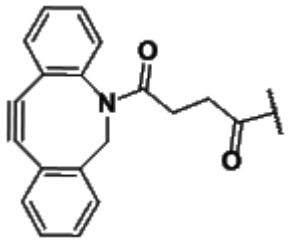
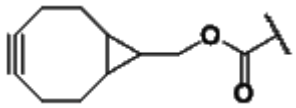
incluyen, pero no se limitan a, alquinos tensados, por ejemplo, aquellos adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepas (SPAAC), cicloalquenos, por ejemplo, ciclooctinos, alquinos benzanulados y alquinos capaces de someterse a reacciones de 1,3-cicloadición con alquinos en ausencia de catalizadores de cobre. Los alquinos adecuados también incluyen, pero no se limitan a,

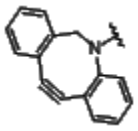
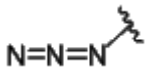
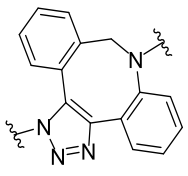
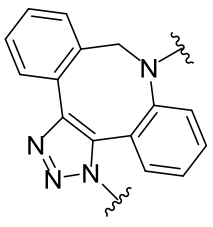
dibenzoazaciclooctileno o  (DIBAC),

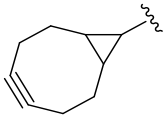
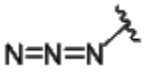
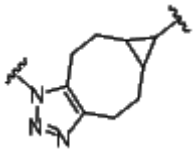
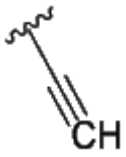
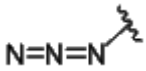
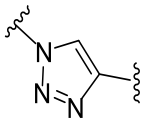
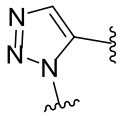
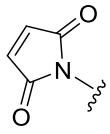
dibenzociclooctileno o  (DIBO),

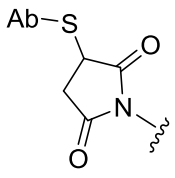
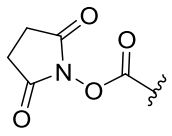
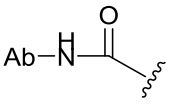
biarilazaciclooctinona o  (BARAC), ciclooctileno difluorado o,  , o  , o  (DIFO),

sustituido, por ejemplo, alquinos fluorados, aza-cicloalquinos, biciclo[6.1.0]nonina o  (BCN, en donde R es alquilo, alcoxi o acilo) y derivados de los mismos. Los alquinos particularmente útiles incluyen

 y  . Las cargas útiles de enlazador que incluyen tales grupos reactivos son útiles para conjugar anticuerpos que se han funcionalizado con grupos azido. Dichos anticuerpos funcionalizados incluyen anticuerpos funcionalizados con grupos azido-polietilenglicol. En ciertas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se obtiene tratando un anticuerpo que tiene al menos un residuo de glutamina, por ejemplo, una cadena pesada de Gln195, con un compuesto que lleva un grupo azida, en presencia de la enzima transglutaminasa.

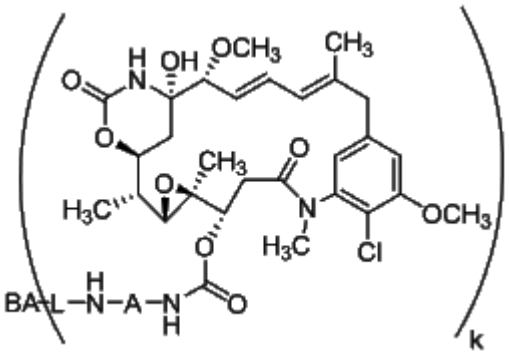
"[52] En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo,  , que puede reaccionar a través de la química de clic con una azida, por ejemplo,  , para formar un producto de química de clic, por ejemplo,  o  . En algunos ejemplos, el grupo

reacciona con una azida en un anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo  , que puede reaccionar mediante química de clic con una azida, por ejemplo,  para formar un producto de química de clic, por ejemplo,  . En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo,  , que puede reaccionar mediante química de clic con una azida, por ejemplo,  , para formar un producto de química de clic, por ejemplo,  o  . En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo,  que reacciona con un residuo de cisteína en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar un

enlace al mismo, por ejemplo,  , en donde Ab se refiere a un anticuerpo o unión a antígeno fragmento del mismo y S se refiere al átomo de S sobre un residuo de cisteína a través del cual el grupo funcional se une al Ab. En algunos ejemplos, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo,  que reacciona con un residuo de lisina en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar un enlace al mismo, por ejemplo,  , en donde Ab se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y NH se refiere al átomo de NH en una porción de cadena lateral de lisina a través de la cual el grupo funcional se une al Ab.

B. Conjugados

[53] En este documento se proveen compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde:

A es arileno o heteroarileno;

L es un enlazador;

BA es un agente de unión; y

k es un número entero de 1 a 30.

1. Porciones “A”

[54] En algunas modalidades, A es arileno. En algunas modalidades, A es heteroarileno. En algunas modalidades, el arileno o heteroarileno está sustituido con uno o más grupos de aceptores de electrones y/o uno o más grupos donadores de electrones.

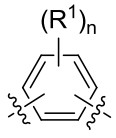
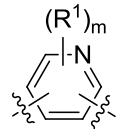
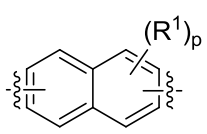
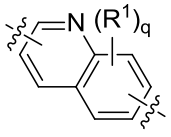
[55] En algunas modalidades, A es un radical divalente de benceno, de piridina, de naftaleno o de quinolona, que están opcionalmente sustituidos.

[56] En algunas modalidades, A es un radical divalente de benceno que está opcionalmente sustituido con un miembro

seleccionado del grupo que consiste en amino, amido, alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

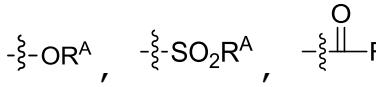
[57] En algunas modalidades, A es un radical divalente de benceno que está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo y halógeno. En algunas modalidades, A es un radical divalente de benceno que está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo, metoxi, trifluorometilo, fluoro, cloro y bromo. En algunas modalidades, A es un radical divalente de benceno que está opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino, , , , o azido, en donde R^A es alquilo.

[58] En algunas modalidades, A es:

 ,  ,  , o  ,

en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo,

heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino,  o azido,

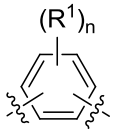
en donde R^A es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4;

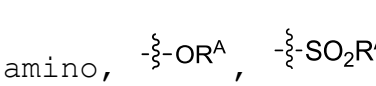
m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5.

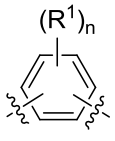
[59] En algunas modalidades, A es:  ,

en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino,  o azido,

en donde R^A es alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, n es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1.

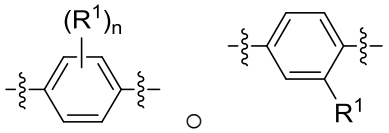
[60] En algunas modalidades, A es:  ,

en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo; y

n es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, n es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1.

[61] En algunas modalidades, A es:



en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino, ,  , , o azido,

en donde R^A es alquilo;

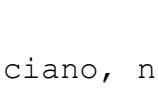
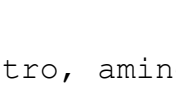
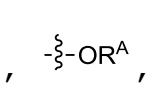
n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5.

En algunas modalidades, R^1, independientemente en

cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino,  ,  ,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

[62] En algunas modalidades, R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona entre alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo.

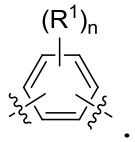
[63] En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_1. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi de C_1. En algunas modalidades, R^1 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo. En algunas modalidades, R^1 es heterocicloalquilo. En algunas de estas modalidades, R^1 es metilo, etilo, metoxi o etoxi. En algunas de estas modalidades, R^1 es metilo. En algunas de estas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas de estas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas de estas modalidades, R^1 es pirrolidinilo. En algunas de estas modalidades, R^1 es morfolinilo.

[64] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es,

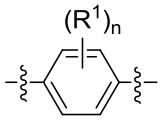
independientemente, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, fluoro, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

[65] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo, alcoxi o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, fluoro, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi de C_1. En algunas modalidades, R^1 es halógeno. En algunas de estas modalidades, R^1 es metilo. En algunas de estas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas de estas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

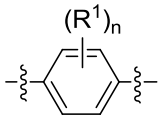
[66] En algunas modalidades, A es:



[67] En algunas modalidades, A es:

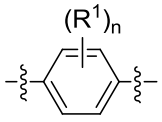


[68] En algunas modalidades, A es:



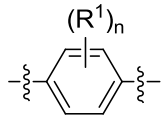
en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4.

[69] En algunas modalidades, A es:



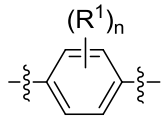
en donde n es 0, 1 o 2. En algunos ejemplos, n es 0 o 1; y R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi. En algunos ejemplos, R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino,  ,  ,  , o azido, en donde R^A es alquilo.

[70] En algunas modalidades, A es:

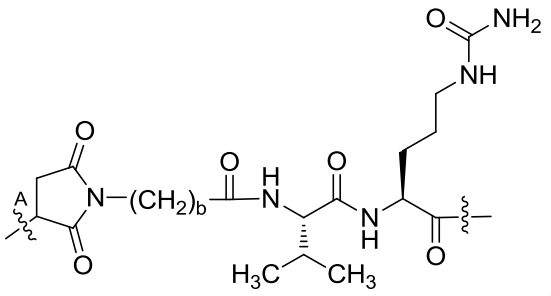


en donde n es 0, 1 o 2. En algunos ejemplos, n es 0 o 1; y R^1 es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}. En algunos ejemplos, R^1 es heterocicloalquilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo, metoxi, trifluorometilo, fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunos ejemplos, R^1 es pirrolidinilo. En algunos ejemplos, R^1 es morfolinilo.

[71] En algunas modalidades, A es:

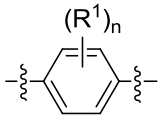


en donde n es 0, 1 o 2. En algunos ejemplos, n es 0 o 1; R^1 es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} o heterocicloalquilo; y L es



, en donde b es un número entero de 2 a 8 y  es un enlace al agente de unión.

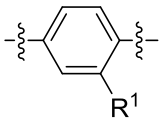
[72] En algunas modalidades, A es:



,

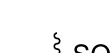
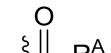
en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4.

[73] En algunas modalidades, A es:

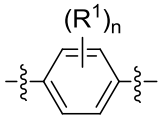


,

en donde R^1 es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} o heterocicloalquilo. En algunas de estas modalidades, R^1 es metoxi o metilo. En algunas modalidades específicas, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo, metoxi, trifluorometilo, fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1

es cloro. En algunos ejemplos, R^1 es pirrolidinilo. En algunos ejemplos, R^1 es morfolinilo. En algunos ejemplos, R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino, ,  ,  , o azido, en donde R^A es alquilo.

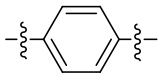
[74] En algunas modalidades, A es:

 ,

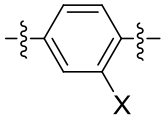
en donde:

R^1 es halógeno, metilo, metoxi o trifluorometilo; y n es 0, 1 o 2.

[75] En algunas modalidades, A es:

 .

[76] En algunas modalidades, A es:

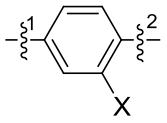


en donde:

X es un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo,

metoxi o trifluorometilo.

[77] En algunas modalidades, A es:

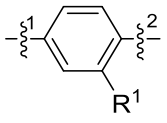


en donde:

X es un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi o trifluorometilo;

 es el enlace al átomo de nitrógeno del amino-éster que está directamente unido a la molécula del fármaco; y  es el enlace al átomo de nitrógeno que está unido al enlazador.

[78] En algunas modalidades, A es:



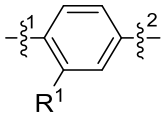
en donde:

R^1 es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

 y son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo o 1-pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas

modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

[79] En algunas modalidades, A es:

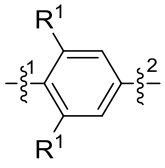


en donde:

R^1 es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi;

 y son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo o 1-pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

[80] En algunas modalidades, A es:



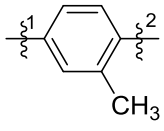
en donde:

R^1 es, independientemente en cada aparición, un

átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

 y son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi. En algunas modalidades, R^1 es alquilo o alcoxi. En algunas modalidades específicas, R^1 es propilamino, difluoro-metoxi, fenilo, 2-fluorofenilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunos ejemplos, R^1 es pirrolidinilo. En algunos ejemplos, R^1 es morfolinilo.

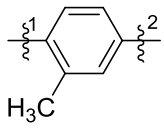
[81] En algunas modalidades, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

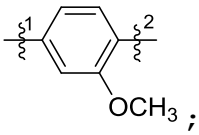
[82] En algunas modalidades, A es:



;

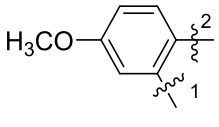
 y son como se definió anteriormente.

[83] En algunas modalidades, A es:



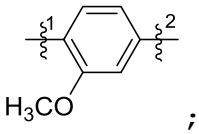
;  y son como se definió anteriormente.

[84] En algunas modalidades, A es:



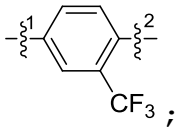
;  y son como se definió anteriormente.

[85] En algunas modalidades, A es:



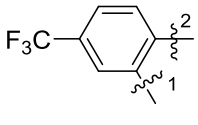
;  y son como se definió anteriormente.

[86] En algunas modalidades, A es:



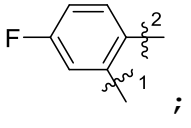
;  y son como se definió anteriormente.

[87] En algunas modalidades, A es:



;  y son como se definió anteriormente.

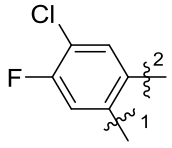
[88] En algunas modalidades, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

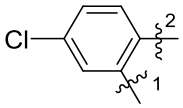
[89] En algunas modalidades, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

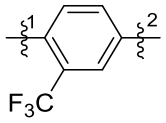
[90] En algunas modalidades, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

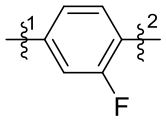
[91] En algunas modalidades, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

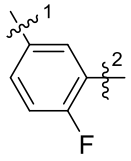
[92] En algunas modalidades, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

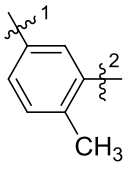
[93] En algunas modalidades, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

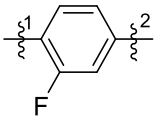
[94] En algunas modalidades, A es:



; y

 y son como se definió anteriormente.

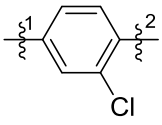
[95] En algunas modalidades, A es:



; y

 y son como se definió anteriormente.

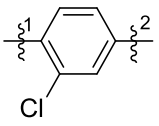
[96] En algunas modalidades, A es:



; y

 y son como se definió anteriormente.

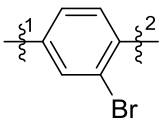
[97] En algunas modalidades, A es:



; y

 y son como se definió anteriormente.

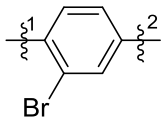
[98] En algunas modalidades, A es:



; y

 y son como se definió anteriormente.

[99] En algunas modalidades, A es:



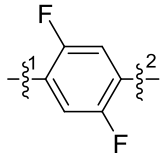
;



y


son como se definió anteriormente.

[100] En algunas modalidades, A es:



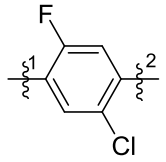
;



y


son como se definió anteriormente.

[101] En algunas modalidades, A es:



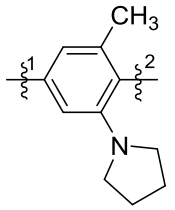
;



y


son como se definió anteriormente.

[102] En algunas modalidades, A es:



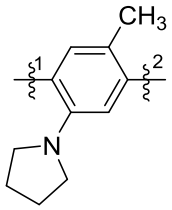
;



y


son como se definió anteriormente.

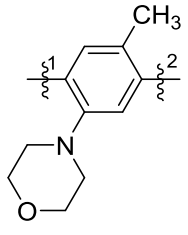
[103] En algunas modalidades, A es:



;

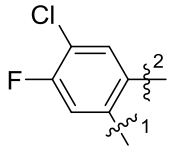
 y son como se definió anteriormente.

[104] En algunas modalidades, A es:


;

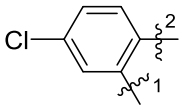
 y son como se definió anteriormente.

[105] En algunas modalidades, A es:


;

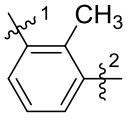
 y son como se definió anteriormente.

[106] En algunas modalidades, A es:


;

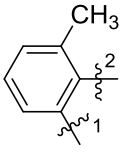
 y , son como se definió anteriormente.

[107] En algunas modalidades, A es:


;

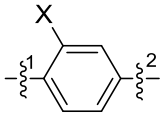
 y son como se definió anteriormente.

[108] En algunas modalidades, A es:

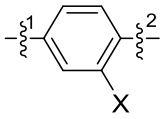

;

 y  son como se definió anteriormente.

[109] En algunas modalidades, A es:

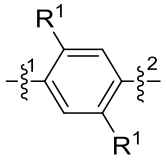
 , en donde X es F, Cl, Br, CN, metoxi, metilo, trifluorometilo, dimetilamino o ciclopropilo;

 y  son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, A es:

 , en donde X es F, Cl, Br, CN, metoxi, metilo, trifluorometilo, dimetilamino, 1-metil-etil-tio o ciclopropilo;

 y son como se definió anteriormente.

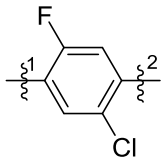
[110] En algunas modalidades, A es:

 ,

en donde cada R^1 es independientemente, en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

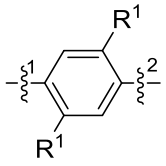
 y  son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno, fluoro, metilo, trifluorometilo o metoxi. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, bromo o yodo.

[111] En algunas modalidades, A es:



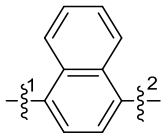
en donde y  son como se definió anteriormente.

[112] En algunas modalidades, A es:



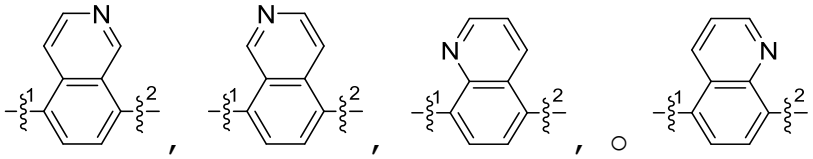
en donde cada R^1 es independientemente, en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi; en donde  y  son como se definió anteriormente.

[113] En algunas modalidades, A es:

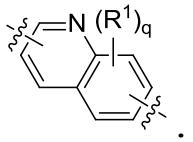


en donde y  son como se definió anteriormente.

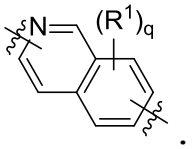
[114] En algunas modalidades, A es:



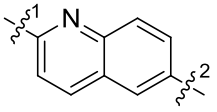
[115] En algunas modalidades, A es:



[116] En algunas modalidades, A es:

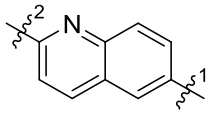


[117] En algunas modalidades, A es:



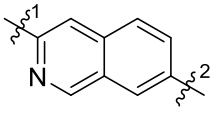
en donde  y son como se definió anteriormente.

[118] En algunas modalidades, A es:



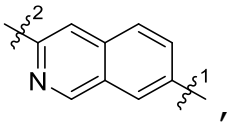
en donde  y son como se definió anteriormente.

[119] En algunas modalidades, A es:



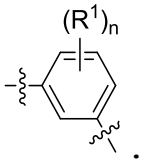
en donde  y son como se definió anteriormente.

[120] En algunas modalidades, A es:



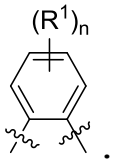
en donde  y  son como se definió anteriormente.

[121] En algunas modalidades, A es:



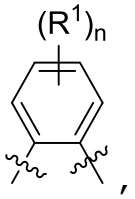
.

[122] En algunas modalidades, A es:



.

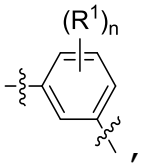
[123] En algunas modalidades, A es:



,

en donde n es 0, 1 2 o 3.

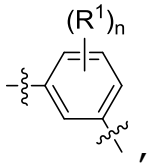
[124] En algunas modalidades, A es:



,

en donde n es 0, 1 2 o 3.

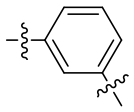
[125] En algunas modalidades, A es:



en donde:

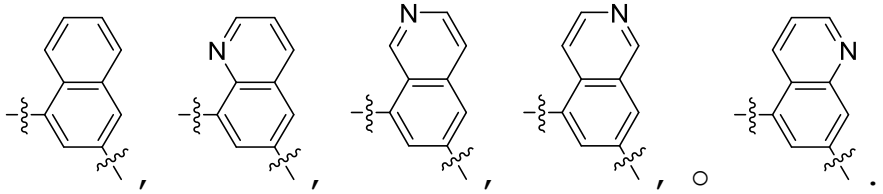
R^1 es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo; y n es 0, 1 2, 3 o 4. En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, heteroalquilo de C_{1-6} o heterocicloalquilo.

[126] En algunas modalidades, A es:



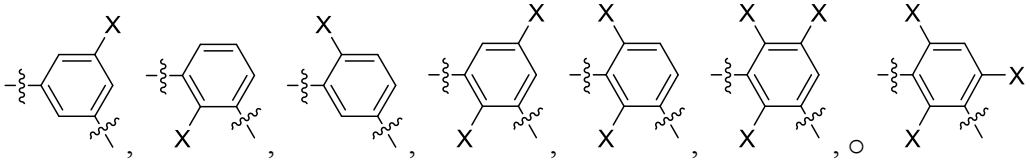
.

[127] En algunas modalidades, A es:



.

[128] En algunas modalidades, A es:



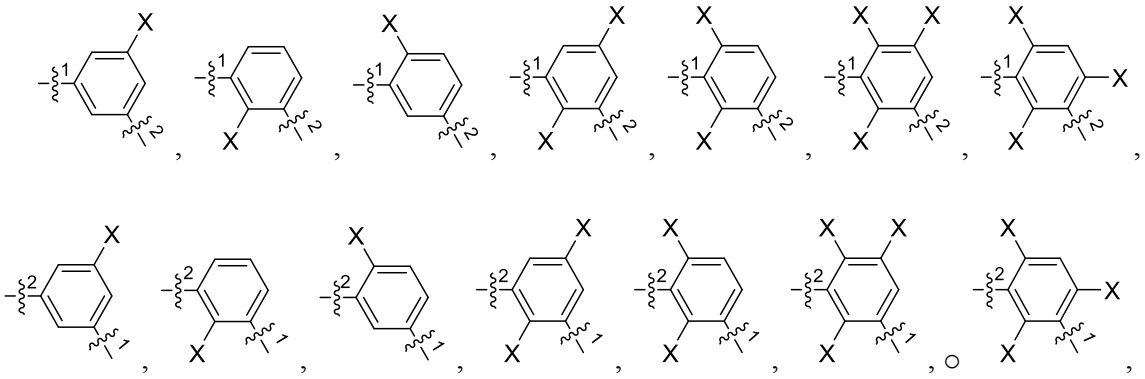
,

en donde:

X es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi,

haloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, X es independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, X es fluoro, cloro, bromo, yodo, dimetilamino, metilamino, metilo, metoxi, etoxi o trifluorometilo. En algunas modalidades, X es metilo. En algunas modalidades, X es metoxi. En algunas modalidades, X es trifluorometilo. En algunas modalidades, X es fluoro. En algunas modalidades, X es cloro. En algunas modalidades, X es bromo. En algunas modalidades, X es morfolinilo. En algunas modalidades, X es pirrolidinilo.

[129] En algunas modalidades, A es:



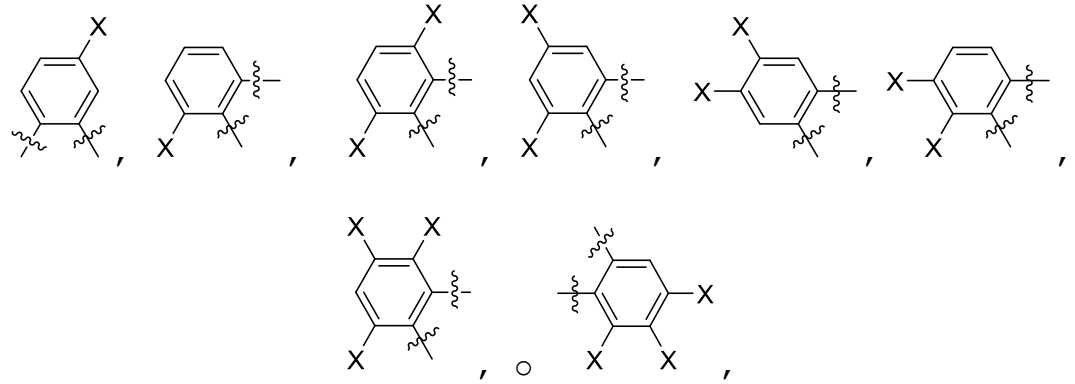
en donde:

X es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, X es independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi,

haloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, X, independientemente en cada aparición, fluoro, cloro, bromo, yodo, dimetilamino, metilo, metilamino, metoxi, etoxi, trifluorometil metoxi, pirrolidinilo o morfolinilo;

en donde  y son como se definió anteriormente. En algunas modalidades, X es metilo. En algunas modalidades, X es metoxi. En algunas modalidades, X es trifluorometilo. En algunas modalidades, X es fluoro. En algunas modalidades, X es cloro. En algunas modalidades, X es bromo. En algunas modalidades, X es morfolinilo. En algunas modalidades, X es pirrolidinilo.

[130] En algunas modalidades, A es:

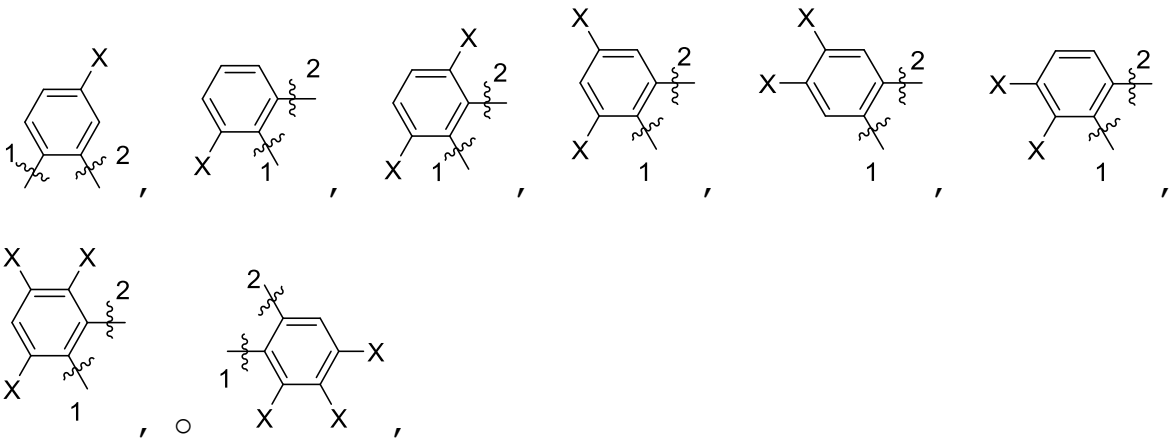


en donde:

X es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, X es independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi,

haloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, X es fluoro, cloro, bromo, yodo, dimetilamino, metilamino, metilo, metoxi, etoxi o trifluorometilo. En algunas modalidades, X es metilo. En algunas modalidades, X es metoxi. En algunas modalidades, X es trifluorometilo. En algunas modalidades, X es fluoro. En algunas modalidades, X es cloro. En algunas modalidades, X es bromo. En algunas modalidades, X es morfolinilo. En algunas modalidades, X es pirrolidinilo.

[131] En algunas modalidades, A es:



en donde:

X es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo. En algunas modalidades, X, independientemente en cada aparición, fluoro, cloro, bromo, yodo, dimetilamino, metilo, metilamino, metoxi, etoxi, trifluorometil metoxi, pirrolidinilo o morfolinilo;

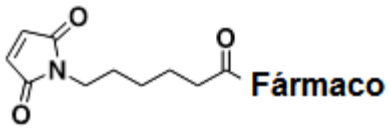
en donde  y son como se definió anteriormente. En

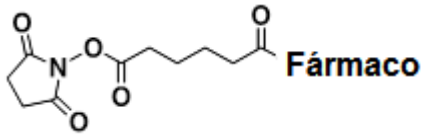
algunas modalidades, X es metilo. En algunas modalidades, X es metoxi. En algunas modalidades, X es trifluorometilo. En algunas modalidades, X es fluoro. En algunas modalidades, X es cloro. En algunas modalidades, X es bromo. En algunas modalidades, X es morfolinilo. En algunas modalidades, X es pirrolidinilo.

2. Enlazadores

[132] La porción enlazadora de los conjugados descritos en este documento es una porción divalente que une covalentemente el agente de unión a los compuestos y derivados de maitansinoide descritos en este documento. Los enlazadores adecuados incluyen aquellos que liberan al menos la porción de maitansinoide en presencia de una enzima o a un intervalo o valor de pH particular.

[133] En algunas modalidades, el enlazador comprende una porción escindible por enzima. Los porciones escindibles por enzimas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, enlaces peptídicos, enlaces éster, hidrazonas y enlaces disulfuro. En algunas modalidades, el enlazador comprende un enlazador escindible por catepsina.

[134] En algunas modalidades, el enlazador reactivo comprende una porción no escindible. En algunas modalidades, el enlazador reactivo no escindible es 

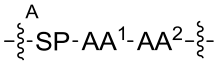
o un residuo del mismo. En algunas modalidades, el enlazador reactivo no escindible es  o un residuo del mismo.

[135] Enlazadores adecuados también incluyen, pero no se limitan a, aquellos que están unidos químicamente a dos residuos de cisteína de un agente de unión individual, por ejemplo, anticuerpo. Dichos enlazadores pueden servir para simular los enlaces disulfuro del anticuerpo que se rompen como resultado del proceso de conjugación.

[136] En algunas modalidades, el enlazador comprende uno o más aminoácidos. Los aminoácidos adecuados incluyen aminoácidos naturales, no naturales, estándar, no estándar, proteínicos, no proteínicos y L-, o D- α-. En algunas modalidades, el enlazador comprende alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, o derivado de los mismos.

[137] En algunas modalidades, el enlazador comprende valina y citrulina.

[138] En algunas modalidades, el enlazador es:



en donde:

SP es un espaciador;

 es uno o más enlaces al agente de unión;

AA^1 es un aminoácido; y

AA^2 es un aminoácido.

[139] En algunas modalidades, el enlazador es:



en donde:

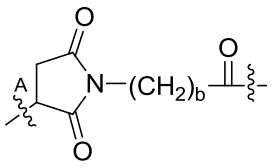
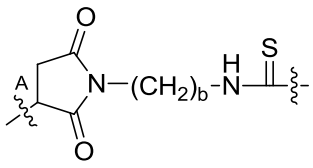
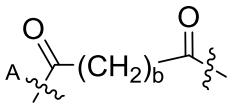
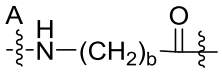
SP es un espaciador; y

 es uno o más enlaces al agente de unión;

[140] En algunos ejemplos, el espaciador es una porción divalente que conecta la porción AA^1-AA^2 al agente de unión (BA). Los espaciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden alquileno o polietilenglicol. Los extremos de los espaciadores, es decir, la parte del espaciador unida directamente al agente de unión o AA^1, pueden ser porciones derivadas de porciones reactivas que se usan con el fin de acoplar el anticuerpo desnudo o AA^1 al espaciador durante la síntesis química del conjugado. En algunos ejemplos, los extremos de los espaciadores, es decir, la porción del espaciador unida directamente al agente de unión o AA^1, pueden ser residuos derivadas de porciones reactivas que se usan para fines de acoplamiento del anticuerpo desnudo o AA^1 al espaciador durante la síntesis

química del conjugado.

[141] En algunas modalidades, el espaciador comprende un alquileno. En algunas modalidades, el espaciador comprende un alquileno de C_{5-7}. En algunas modalidades, el espaciador es:

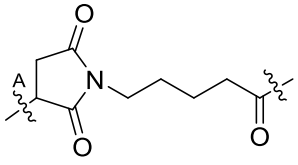
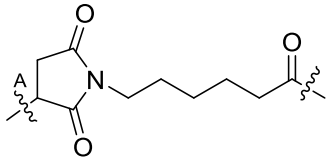
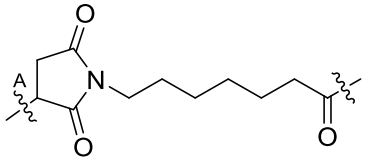

, 
, 
, o 

en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8. En algunos ejemplos, b se selecciona de 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En algunos ejemplos, b es 2. En algunos ejemplos, b es 3. En algunos ejemplos, b es 4. En algunos ejemplos, b es 5. En algunos ejemplos, b es 6. En algunos ejemplos, b es 7. En algunos ejemplos, b es 8.

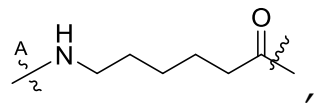
[142] En algunas modalidades, el espaciador es:


, 
, o 
.

en donde:

 es un enlace al agente de unión.

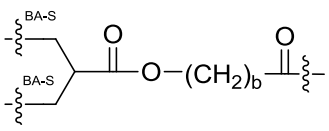
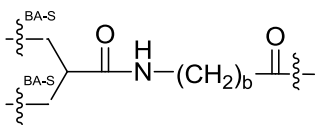
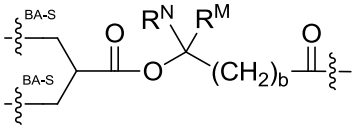
[143] En algunas modalidades, el espaciador es:



en donde:

 es un enlace al agente de unión.

[144] En algunas modalidades, el espaciador es:

 ,  , o 

en donde:

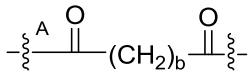
R^N es un átomo de hidrógeno o alquilo;

R^M es alquilo;

los dos enlaces representados por  son enlaces a cisteínas de un agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

[145] En algunas modalidades, el espaciador es:

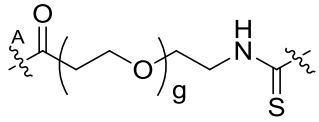


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

[146] En algunas modalidades, el espaciador es:

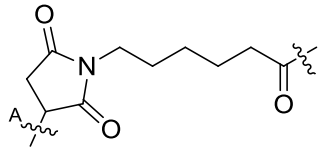


en donde:

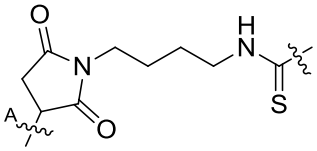
 es un enlace al agente de unión; y

g es un número entero de 2 a 20. En algunas modalidades, g es 2-8. En algunas modalidades, g es 2, 4, 6 u 8.

[147] En algunas modalidades, el espaciador es:

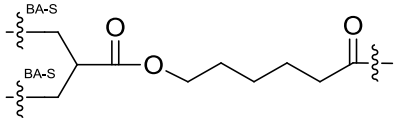


[148] En algunas modalidades, el espaciador es:



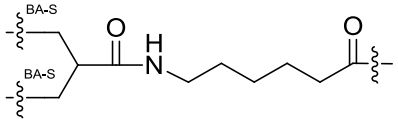
.

[149] En algunas modalidades, el espaciador es:



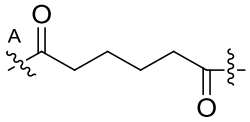
.

[150] En algunas modalidades, el espaciador es:



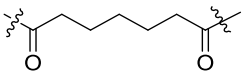
.

[151] En algunas modalidades, el espaciador es:



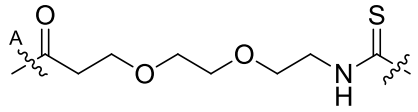
.

[152] En algunas modalidades, el espaciador es:

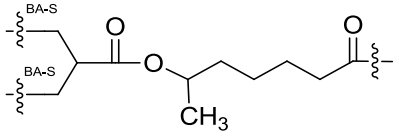


.

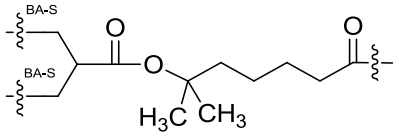
[153] En algunas modalidades, el espaciador es:



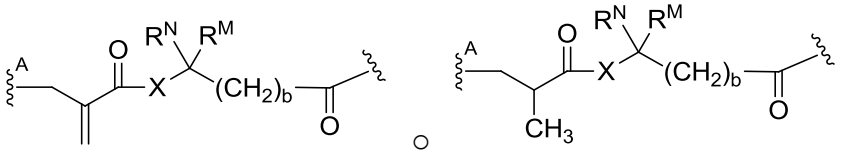
[154] En algunas modalidades, el espaciador es:



[155] En algunas modalidades, el espaciador es:



[156] En algunas modalidades, el espaciador es:



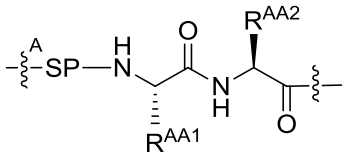
[157] en donde  es un enlace al agente de unión; X es N u O; RN y RM son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo; y b es un número entero de 1 a 8.

[158] En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina, citrulina-valina, lisina-fenilalanina, fenilalanina-lisina, valina-asparagina, asparagina-valina, asparagina-treonina, treonina-asparagina, serina-asparagina, asparagina-serina, fenilalanina-asparagina, asparagina-fenilalanina, leucina-asparagina, asparagina-leucina, isoleucina-asparagina, asparagina-isoleucina, glicina-

asparagina, asparagina-glicina, ácido glutámico-asparagina, asparagina-ácido glutámico, citrulina-asparagina, asparagina-citrulina, alanina-asparagina, asparagina-alanina, valina-alanina, alanina-valina, valina-glicina o glicina-valina.

[159] En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina o citrulina-valina. En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina.

[160] En algunas modalidades, el enlazador es:



en donde:

SP es un espaciador;

$-\overset{A}{\}-$ es uno o más enlaces al agente de unión;

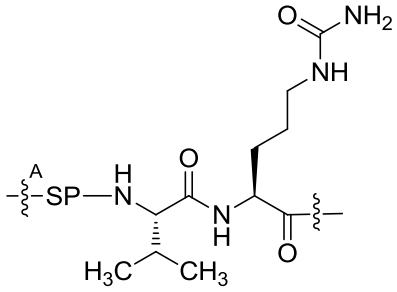
R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido.

[161] Como se usa en este documento, "cadena lateral de aminoácido" se refiere la sustituyente monovalente que no es hidrógeno unido al α-carbono de un α-aminoácido, incluyendo aminoácidos naturales y no naturales. Ejemplos de cadenas laterales de aminoácido incluyen, pero no se limitan a, el sustituyente α-carbono de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina

y citrulina.

[162] En algunas modalidades, el enlazador es:

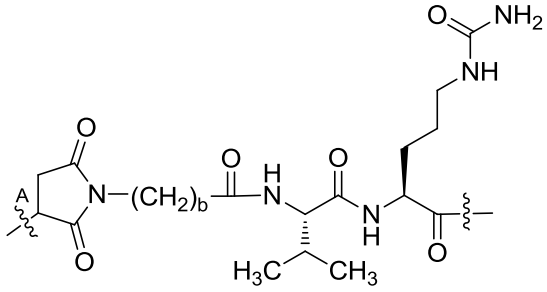


en donde:

SP es un espaciador; y

 es uno o más enlaces al agente de unión.

[163] En algunas modalidades, el enlazador es:

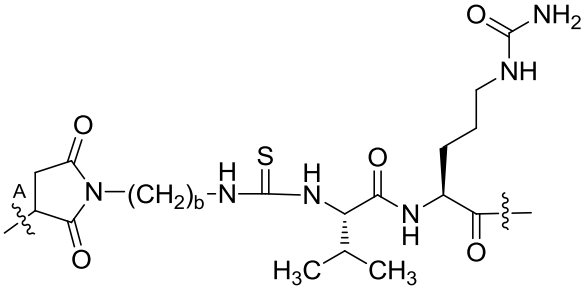


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

[164] En algunas modalidades, el enlazador es:

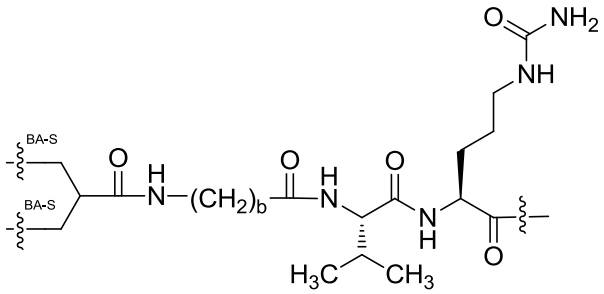


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

[165] En algunas modalidades, BA es un anticuerpo y el enlazador es:

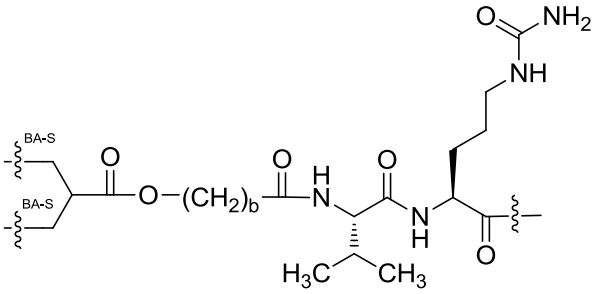


en donde:

los dos enlaces representados por  son enlaces a cisteínas del anticuerpo; y

b es un número entero de 2 a 8.

[166] En algunas modalidades, BA es un anticuerpo y el enlazador es:

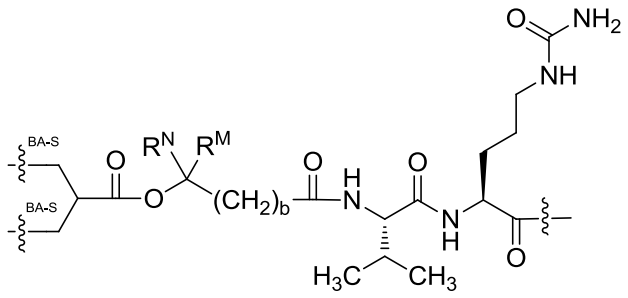


en donde:

los dos enlaces representados por  son enlaces a cisteínas del anticuerpo; y

b es un número entero de 2 a 8.

[167] En algunas modalidades, BA es un anticuerpo y el enlazador es:



en donde:

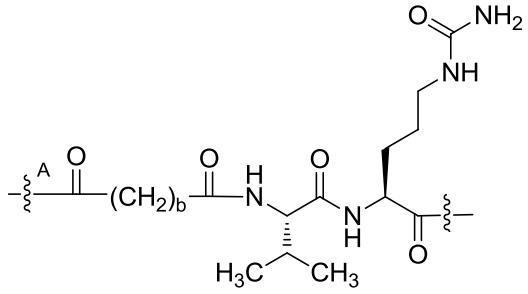
R^N es un átomo de hidrógeno o alquilo;

R^M es alquilo;

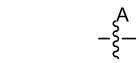
los dos enlaces representados por  son enlaces a cisteínas del anticuerpo; y

b es un número entero de 2 a 8.

[168] En algunas modalidades, el enlazador es:

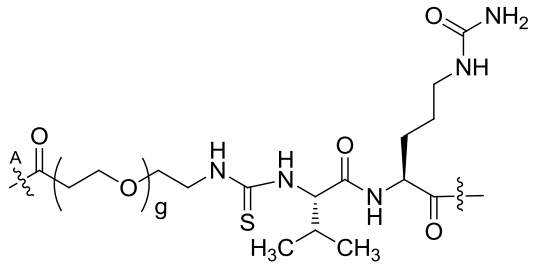


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

[169] En algunas modalidades, el enlazador es:

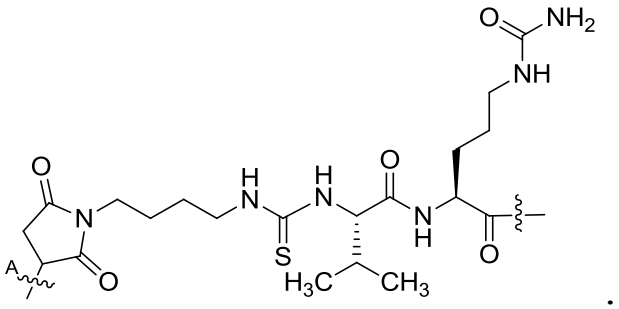


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

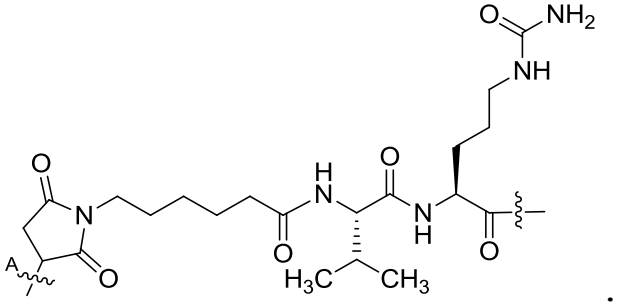
g es un número entero de 2 a 20. En algunas modalidades, g es de 2 a 8. En algunas modalidades, g es 2, 4, 6 u 8.

[170] En algunas modalidades, el enlazador es:



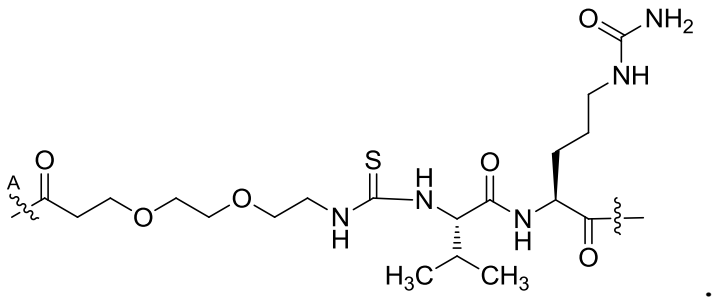
.

[171] En algunas modalidades, el enlazador es:



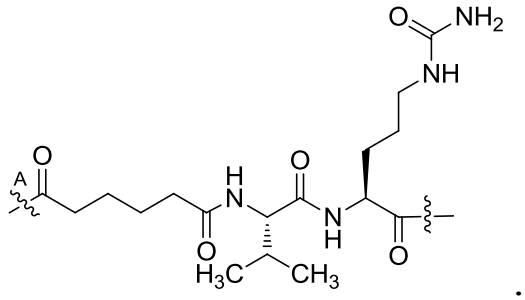
.

[172] En algunas modalidades, el enlazador es:



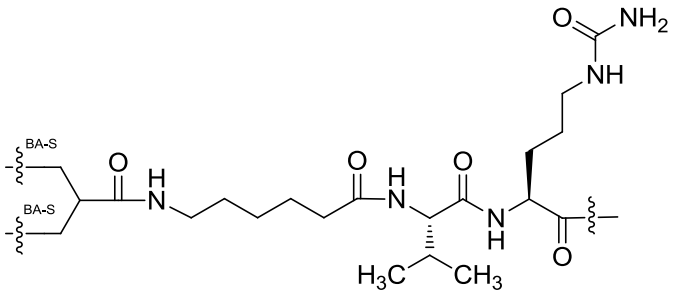
.

[173] En algunas modalidades, el enlazador es:



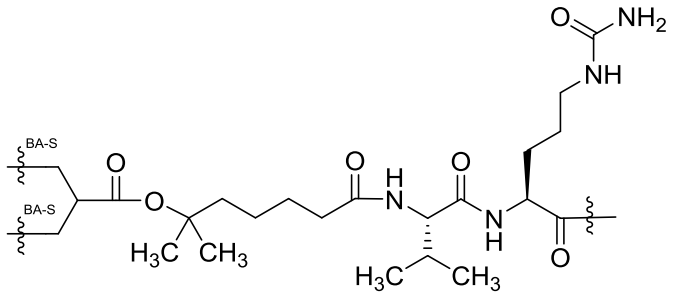
.

[174] En algunas modalidades, el enlazador es:



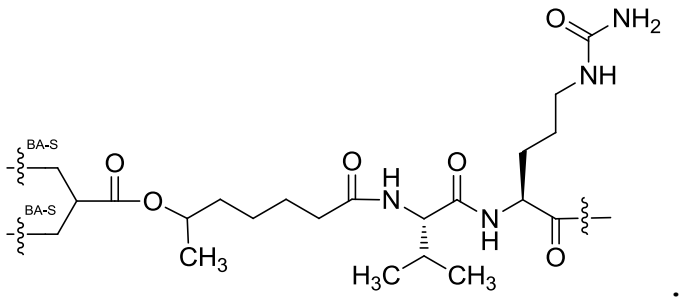
.

[175] En algunas modalidades, el enlazador es:



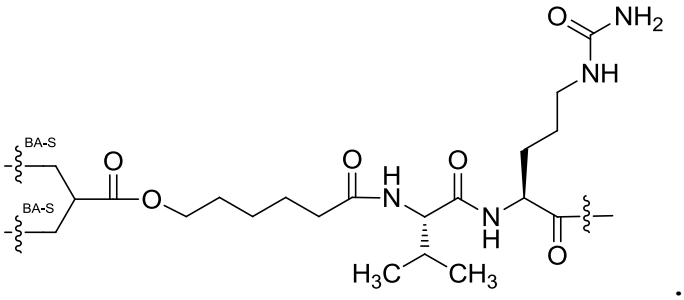
.

[176] En algunas modalidades, el enlazador es:



.

[177] En algunas modalidades, el enlazador es:



.

3. Agentes de enlace

[178] Los agentes de unión adecuados incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, linfocinas, hormonas, factores de crecimiento, receptores virales, interleucinas, o cualesquiera otras moléculas o sustancias de unión a células o de unión a péptidos.

[179] En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo (Fab, Fab' y F(ab)2, minicuerpo, diacuerpo, tricuerpo y similares), o anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos de la presente invención se pueden humanizar usando los métodos descritos en la Patente de E.U.A. No.

6,596,541 y la Publicación de E.U.A. No. 2012/0096572, cada uno incorporado como referencia en su totalidad.

[180] Cuando el agente de unión es un anticuerpo, se une a un compañero de unión al antígeno que es un polipéptido y puede ser una molécula transmembrana (por ejemplo, un receptor) o un factor de crecimiento que puede estar glicosilado o fosforilado. Los antígenos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, moléculas tales como renina; una hormona del crecimiento, que incluye la hormona de crecimiento humana y la hormona de crecimiento de bovino; factor de liberación de la hormona del crecimiento; hormona paratiroidea; hormona estimulante de la tiroides; lipoproteínas; alfa1-antitripsina; cadena A de insulina; cadena B de insulina; proinsulina; hormona folículo-estimulante; calcitonina; hormona luteinizante; glucagón; factores de coagulación tales como factor vmc, factor IX, factor tisular (TF) y factor de von Willebrands; factores anticoagulantes tales como Proteína C; factor natriurético atrial; agente tensioactivo pulmonar; un activador de plasminógeno, tal como uroquinasa u orina humana o activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA); bombesina; trombina; factor de crecimiento hematopoyético; factor de necrosis tumoral alfa y beta; encefalinasa; RANTES (regulado en la activación normalmente expresado y secretado de células T); proteína inflamatoria de macrófagos humanos (MlP-I-alfa); una

albúmina de suero, tal como albúmina de suero humano; Sustancia inhibidora muelleriana; cadena A de relaxina; cadena B de relaxina; pro-relaxina; péptido asociado a gonadotropina de ratón; una proteína microbiana, tal como betalactamasa; ADNasa; 19E; un antígeno asociado a linfocitos T citotóxico (CTLA), tal como CTLA-4; inhibina; activina; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); receptores para hormonas o factores de crecimiento; proteína A o D; factores reumatoides; un factor neurotrófico tal como el factor neurotrófico derivado de hueso (BDNF), neurotrofina-3, -4, -5 o -6 (NT-3, NT4, NT-5 o NT-6), o un factor de crecimiento nervioso tal como NGF-β; factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos tal como aFGF y bFGF; receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2), factor de crecimiento epidérmico (EGF); factor de crecimiento transformante (TGF) como TGF-alfa y TGF-beta, incluyendo TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4 o TGF-β5; factor de crecimiento similar a la insulina-I y -II (IGF-1 e IGF-II); des(I-3)-IGF-I (IGF-I del cerebro), proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina, EpCAM, GD3 , FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, STEAP2, CEA, TENB2, receptores EphA, receptores EphB, receptor de folato, FOLRI, mesotelina, cripto, alfavbeta6, integrinas, VEGF, VEGFR, EGFR, receptor de transferrina, IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4, IRTA5; Proteínas CD tales como

CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152, o un anticuerpo que se une a uno o más antígenos asociados a tumores o receptores de superficie celular descritos en la Publicación de E.U.A. No. 2008/0171040 o en la Publicación de E.U.A. No. 2008/0305044 e incorporados en su totalidad por referencia; eritropoyetina; factores osteoinductivos; inmunotoxinas; una proteína morfogenética ósea (BMP); un interferón, como interferón-alfa, -beta y -gamma; factores estimulantes de colonias (CSF), por ejemplo, M-CSF, GM-CSF y G-CSF; interleucinas (IL), por ejemplo, IL-1 a IL-10; superóxido dismutasa; receptores de células T; proteínas de membrana superficial; factor de aceleración de descomposición; antígeno viral tal como, por ejemplo, una porción de la envoltura de VIH; proteínas de transporte; receptores de orientación; direccionamiento; proteínas reguladoras; integrinas, tales como CD11a, CD11b, CD11c, CD18, un ICAM, VLA-4 y VCAM; un antígeno asociado a tumores tal como AFP, ALK, B7H4, proteínas BAGE, β-catenina, brc-abl, BRCA1, BORIS, CA9 (anhidrasa carbónica IX), caspasa-8, CD20, CD40, CD123, CDK4, CEA, CLEC12A, c-kit, cMET, CTLA4, ciclina-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, endoglina, Epcam, EphA2, ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, ErbB4/Her4, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, proteínas GAGE, GD2, GD3,

GloboH, glipicano-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/EBNA1, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, IGF1R, LGR5, LMP2, proteínas MAGE, MART-1, mesotelina, ML-IAP, Muc1, Muc16, CA-125, MUM1, NA17, NGEP, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PDGFR-α, PDGFR-β, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D, PLAC1, PRLR, PRAME, PSCA, PSGR, PSMA (FOLH1), proteínas RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, STn, survivina, TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TNFRSF17, TRP-1, TRP-2, tirosinasa y uroplakin-3, y fragmentos de cualquiera de los polipéptidos enumerados anteriormente. En algunos ejemplos, las proteínas GAGE se seleccionan de GAGE-1 y GAGE-2. En algunos ejemplos, las proteínas MAGE se seleccionan de MAGE-1, -2, -3, -4, -6 y -12.

[181] Antígenos ilustrativos también incluyen, pero no se limitan a, BCMA, SLAMF7, B7H4, GPNMB, UPK3A y LGR5. Antígenos ilustrativos también incluyen, pero no se limitan a, MUC16, PSMA, STEAP2 y HER2.

[182] En algunas modalidades, los antígenos incluyen el receptor de prolactina (PRLR) o antígeno de membrana específico de próstata (PSMA). En algunas modalidades, los antígenos incluyen MUC16. En algunas modalidades, los antígenos incluyen STEAP2. En algunas modalidades, los antígenos incluyen PSMA. En algunas modalidades, los antígenos incluyen HER2. En algunas modalidades, el antígeno

es el receptor de prolactina (PRLR) o antígeno de membrana específico de próstata (PSMA). En algunas modalidades, el antígeno es MUC16. En algunas modalidades, los antígenos incluyen PSMA. En algunas modalidades, el antígeno es HER2. En algunas modalidades, el antígeno es STEAP2.

[183] Los agentes de unión también incluyen, pero sin limitación, proteínas repetidas de anquirina, interferones, linfocinas tales como IL-2 o IL-3, hormonas como insulina y glucocorticoides, factores de crecimiento tales como EGF, transferrina y fibronectina tipo III.

[184] En algunas modalidades, los agentes de unión interactúan con, o se unen a, antígenos tumorales, incluyendo antígenos específicos para un tipo de tumor o antígenos que se comparten, sobreexpresan o modifican en un tipo particular de tumor. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: alfa-actinin-4 con cáncer de pulmón, ARTC1 con melanoma, proteína de fusión BCR-ABL con leucemia mieloide crónica, B-RAF, CLPP o Cdc27 con melanoma, CASP-8 con carcinoma de células escamosas, y hsp70-2 con carcinoma de células renales así como los siguientes antígenos específicos de tumor compartidos, por ejemplo: BAGE-1, GAGE, GnTV, KK-LC-1, MAGE-A2, NA88-A, TRP2-INT2.

[185] En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo. En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, el agente de

unión es un anticuerpo policlonal. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo anti-PSMA, anti-MUC16, anti-HER2 o anti-EGFRvIII o anti-STEAP-2.

[186] Los enlazadores se pueden unir al agente de unión, por ejemplo, anticuerpo o molécula de unión a antígeno, a través de una unión en un aminoácido particular dentro del anticuerpo o molécula de unión a antígeno. Ejemplos de uniones de aminoácidos que se pueden usar en el contexto de este aspecto de la descripción incluyen, por ejemplo, lisina (véanse, por ejemplo, los documentos US 5,208,020, US 2010/0129314, Hollander et al., *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19: 358-361; WO 2005/089808, US 5,714,586, US 2013/0101546 y US 2012/0585592), cisteína (véanse, por ejemplo, los documentos US 2007/0258987, WO 2013/055993, WO 2013/055990, WO 2013/053873 y WO 2013/053872; WO 2011/130598; US 2013/0101546; y US 7,750,116), selenocisteína (véase, por ejemplo, WO 2008/122039 y Hofer et al., Proc. Natl. Acad. Sci., *E.U.A.*, 2008, 105: 12451-12456), formil glicina (véase, por ejemplo, Carrico et al., *Nat. Chem. Biol.*, 2007, 3: 321 - 322; Agarwal et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, *E.U.A.*, 2013, 110: 46-51, y Rabuka et al., *Nat. Protocols*, 2012, 10: 1052-1067), aminoácidos no naturales (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2013/068874 y WO 2012/166559), y aminoácidos ácidos (véase, por ejemplo, el documento WO 2012/05982). Los enlazadores se pueden conjugar mediante glutamina a través de

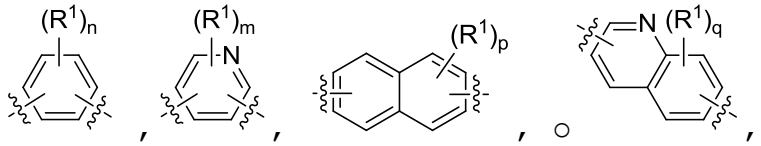
conjugación quimio-enzimática basada en transglutaminasa (véase, por ejemplo, Dennler et al., *Bioconjugate Chem.* 2014, 25, 569-578). Los enlazadores también pueden conjugarse con una proteína de unión a antígeno mediante unión a carbohidratos (véanse, por ejemplo, los documentos US 2008/0305497, WO 2014/065661 y Ryan et al., *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, 13: 127-130) y enlazadores de disulfuro (véanse, por ejemplo, WO 2013/085925, WO 2010/010324, WO 2011/018611, WO 2014/197854, y Shaunak et al., *Nat. Chem. Biol.*, 2006, 2: 312-313).

[187] En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo, y el anticuerpo se une al enlazador a través de un residuo de lisina. En algunas modalidades, el anticuerpo se une al enlazador a través de un residuo de cisteína.

4. Modalidades ilustrativas

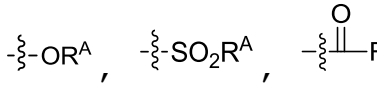
[188] En algunas modalidades,

A es:



en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo,

heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

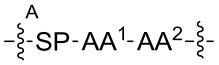
n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5; y

L es:



en donde:

SP es un espaciador;

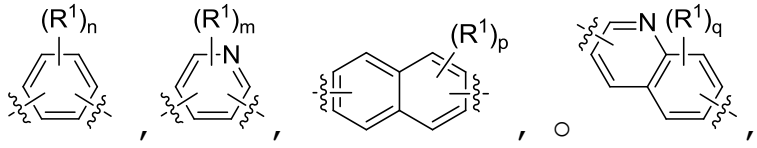
 es uno o más enlaces al agente de unión;

AA^1 es un aminoácido; y

AA^2 es un aminoácido.

[189] En algunas modalidades,

A es:



en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, o halógeno;

n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5; y

L es:



en donde:

SP es un espaciador;

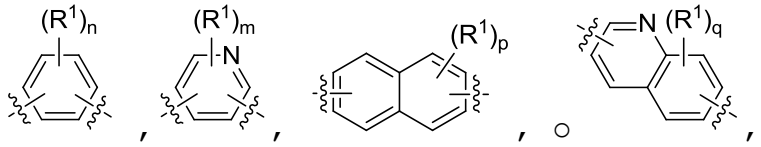
 es uno o más enlaces al agente de unión;

AA^1 es un aminoácido; y

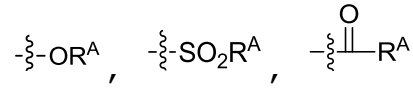
AA^2 es un aminoácido.

[190] En algunas modalidades,

A es:



en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , o azido,

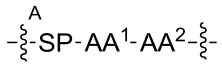
en donde R^A es alquilo;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

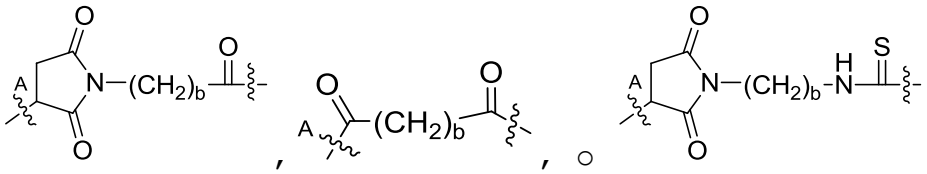
q es un número entero de 0 a 5; y

L es:



en donde:

SP es:



en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8; y

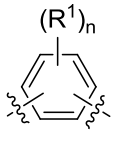
AA^1 es un aminoácido; y

AA^2 es un aminoácido.

[191] En algunas modalidades,

en donde:

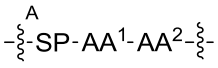
A es:

 ;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo;

n es un número entero de 0 a 4; y

L es:



en donde:

SP es un espaciador;

 es uno o más enlaces al agente de unión;

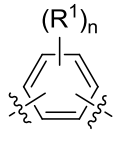
AA^1 es un aminoácido; y

AA^2 es un aminoácido.

[192] En algunas modalidades,

en donde:

A es:

 ;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo;

n es un número entero de 0 a 4; y

L es:



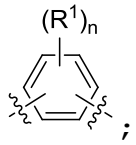
en donde:

SP es un espaciador; y

 es uno o más enlaces al agente de unión.

[193] En algunas modalidades,

A es:

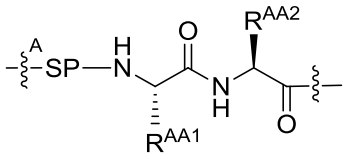


en donde

R^1 es, independientemente en cada aparición, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, halógeno o heterocicloalquilo; y

n es 0, 1 o 2; y

L es:



en donde:

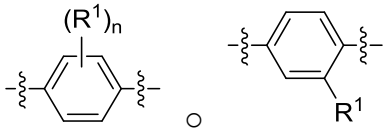
SP es un espaciador;

$-\overset{A}{\wedge}-$ es el uno o más enlaces al agente de unión;

R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

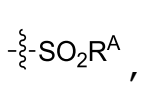
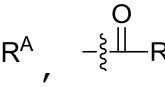
R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido.

[194] En algunas modalidades, A es:



en donde:

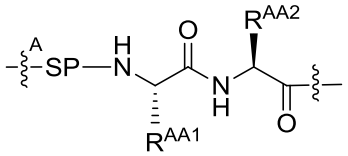
R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo,

heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  ,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

en donde n es un número entero de 0 a 4;

L es:



en donde:

SP es un espaciador;

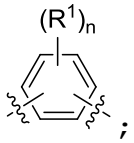
 es el uno o más enlaces al agente de unión;

R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido.

[195] En algunas modalidades,

A es:

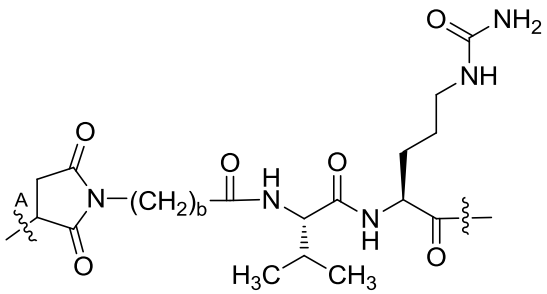
 ;

en donde

R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno; y

n es 0, 1 o 2; y

L es:

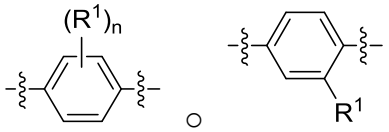


en donde:

$-\overset{A}{\}-$ es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

[196] En algunas modalidades, A es:

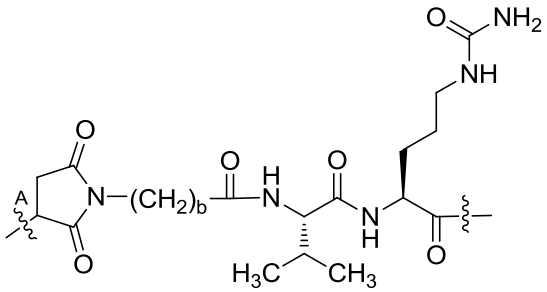


en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\}-OR^A$, $-\}-SO_2R^A$, $-\}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^A$, o azido,

en donde R^A es alquilo;

L es:



en donde:

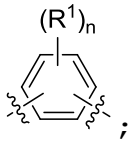
 es un enlace al agente de unión;

en donde n es un número entero de 0 a 4; y

b es un número entero de 2 a 8.

[197] En algunas modalidades,

A es:

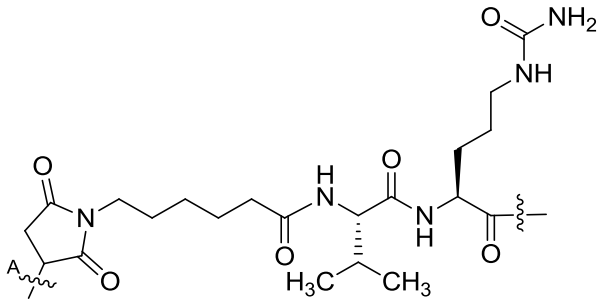
 ;

en donde

R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno; y

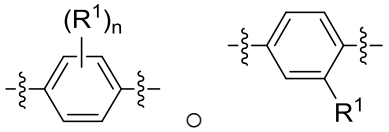
n es 0, 1 o 2; y

L es:

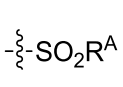
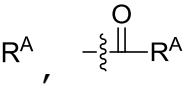


en donde es un enlace al agente de unión.

[198] En algunas modalidades, A es:



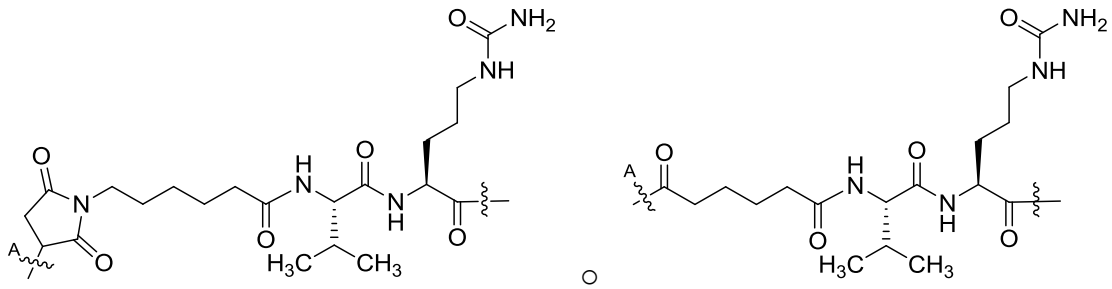
en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  ,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

en donde n es un número entero de 0 a 4;

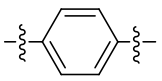
L es:



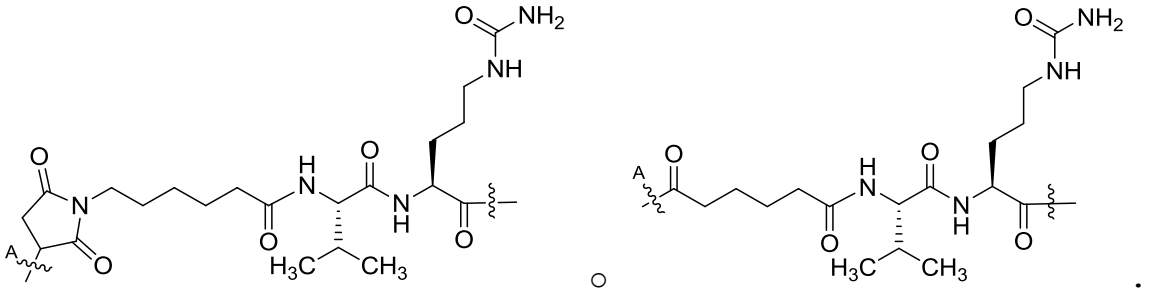
en donde  es un enlace al agente de unión.

[199] En algunas modalidades,

A es:

 ; y

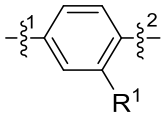
L es



o

.

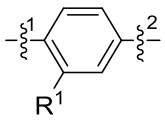
[200] En algunas modalidades, A es:



en donde:

R^1 es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroalquilo, halógeno, haloalcoxi o haloalquilo; $-\!\!\sim\!\!\overset{1}{}\!\!-$ es el enlace al átomo de nitrógeno del aminoéster que está directamente unido a la molécula del fármaco; y $-\!\!\sim\!\!\overset{2}{}\!\!-$ es el enlace al átomo de nitrógeno que está unido al enlazador. En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo o 1-pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

[201] En algunas modalidades, A es:



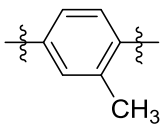
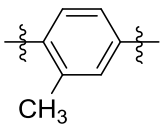
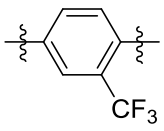
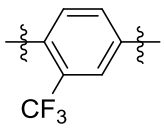
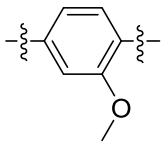
en donde:

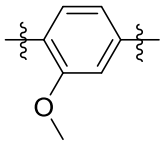
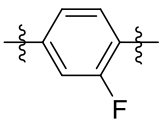
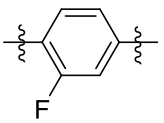
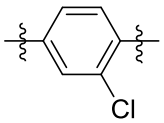
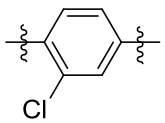
R^1 es, independientemente en cada aparición, un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi;

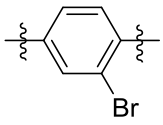
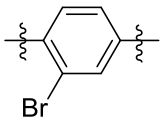
 es el enlace al átomo de nitrógeno del aminoéster que está directamente unido a la molécula del fármaco; y  es el enlace al átomo de nitrógeno que está unido al enlazador. En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo o 1-pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

[202] En algunas modalidades,

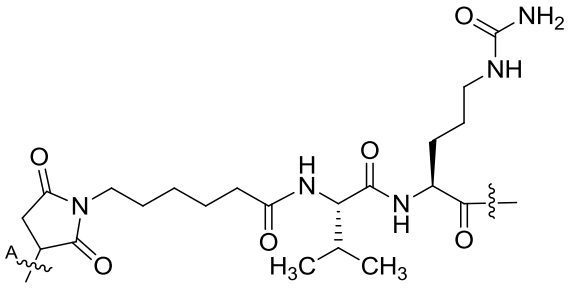
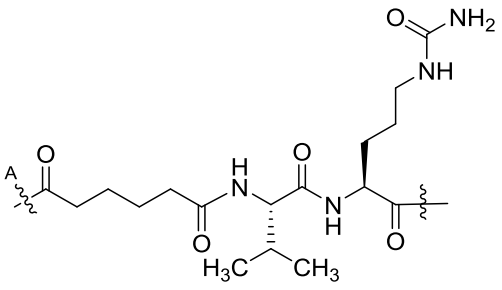
A es:

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

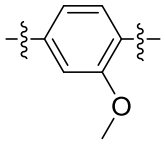

, o 
; y

L es

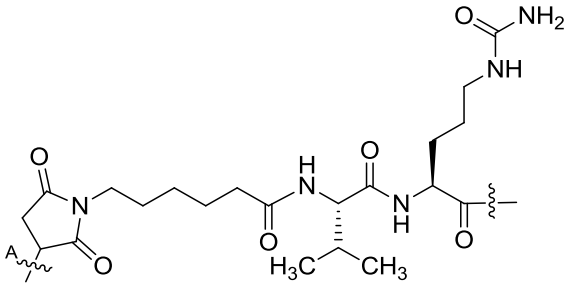
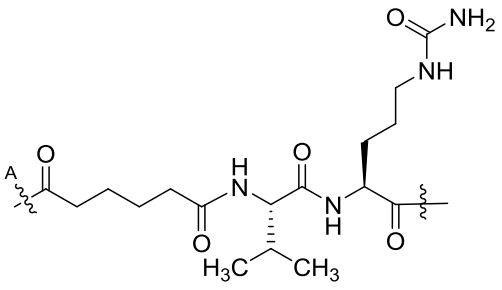

o 
.

[203] En algunas modalidades,

A es:


; y

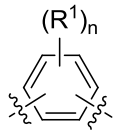
L es


o 
.

[204] En algunas modalidades,

BA es un anticuerpo,

A es:

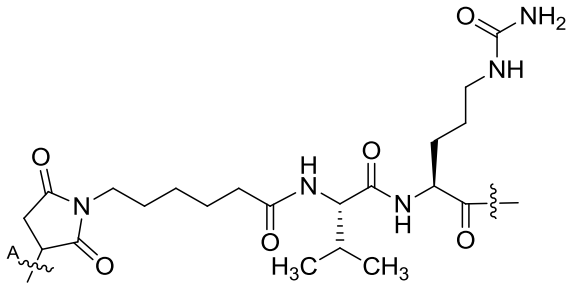

;

en donde

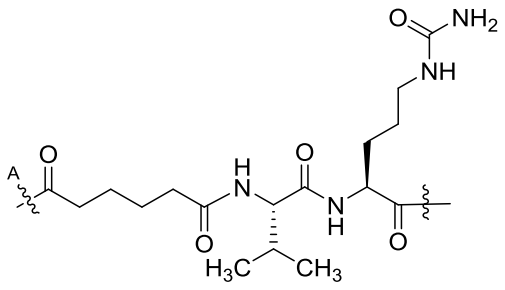
R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno; y

n es 0, 1 o 2; y

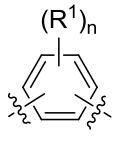
L es:



o



en donde  es un enlace al agente de unión.

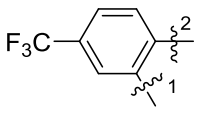
[205] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:  ,

en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

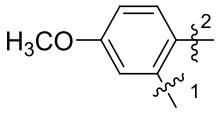
[206] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:



;

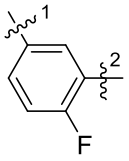
 y son como se definió anteriormente.

[207] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:



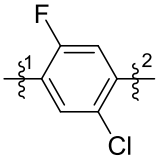
 y son como se definió anteriormente.

[208] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:



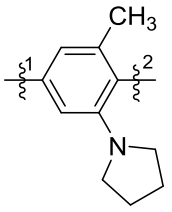
 y son como se definió anteriormente.

[209] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:



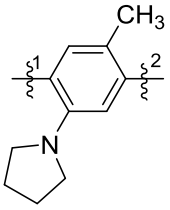
 y son como se definió anteriormente.

[210] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:



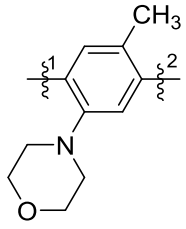
 y son como se definió anteriormente.

[211] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:


;

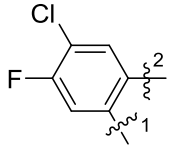
 y son como se definió anteriormente.

[212] En algunas modalidades, A es:


;

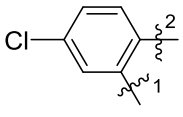
 y son como se definió anteriormente.

[213] En algunas modalidades, A es:


;

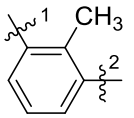
 y son como se definió anteriormente.

[214] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:


;

 y son como se definió anteriormente.

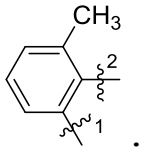
[215] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

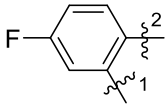
[216] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de las anteriores, A es:



;

 y son como se definió anteriormente.

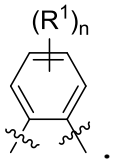
[217] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de las anteriores, A es:



;

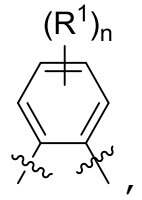
 y son como se definió anteriormente.

[218] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de las anteriores, A es:



.

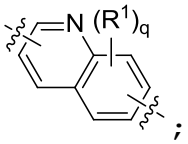
[219] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, A es:



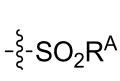
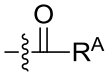
donde n es 0, 1 2 o 3.

[220] En algunas modalidades,

A es:

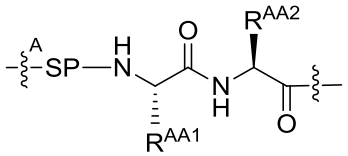


en donde

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  ,  , o azido; y

q es un número entero de 0 a 5; y

L es:



en donde:

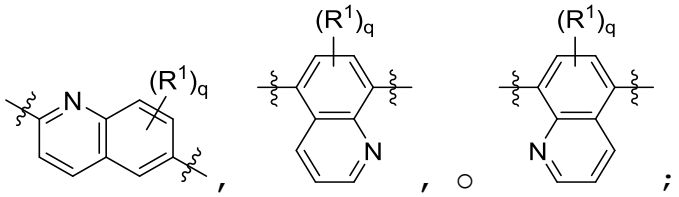
SP es un espaciador;

 es el uno o más enlaces al agente de unión;

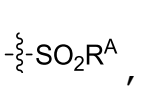
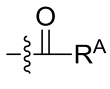
R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido.

[221] En algunas modalidades, A es:

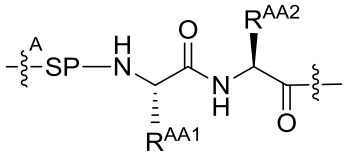


en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  ,  , o azido;

en donde q es un número entero de 0 a 5;

L es:



en donde:

SP es un espaciador;

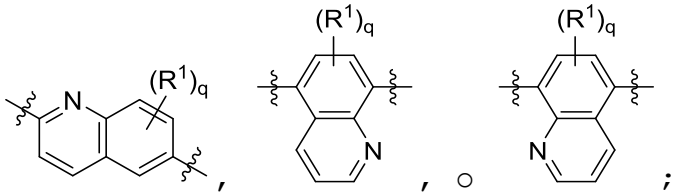
 es el uno o más enlaces al agente de unión;

R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

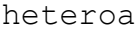
R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido.

[222] En algunas modalidades,

A es:

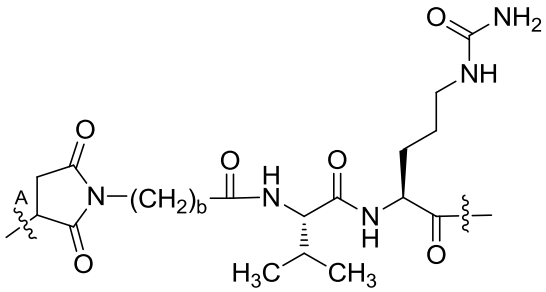


en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , ,  , o azido;

en donde q es un número entero de 0 a 5; y

L es:



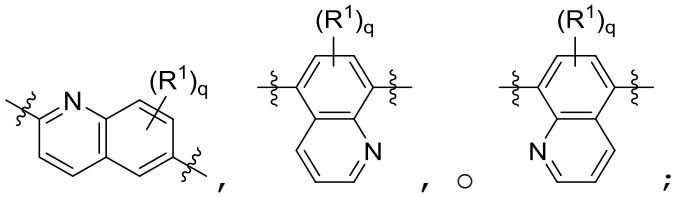
en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

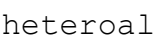
b es un número entero de 2 a 8.

[223] En algunas modalidades,

A es:

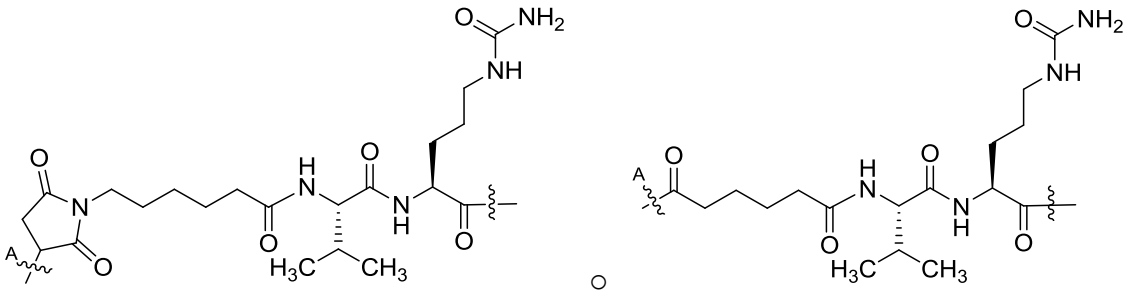


en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  ,  , o azido; y

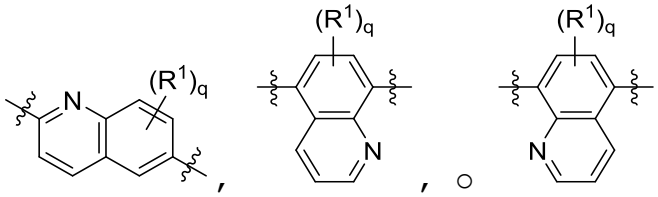
q es un número entero de 0 a 5; y

L es:

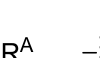


en donde  es un enlace al agente de unión.

[224] En algunas modalidades, A es:

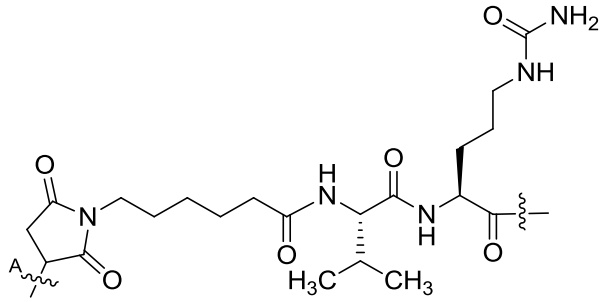
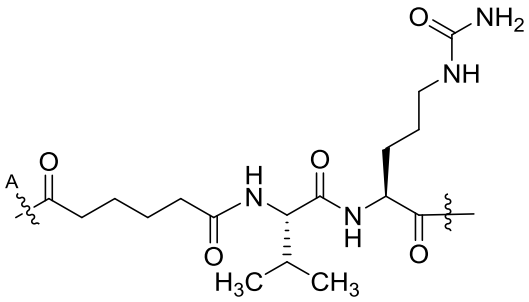


en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  , , o azido;

en donde q es un número entero de 0 a 5;

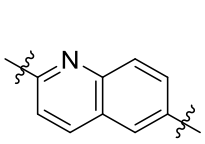
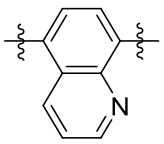
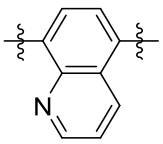
L es:

 o 

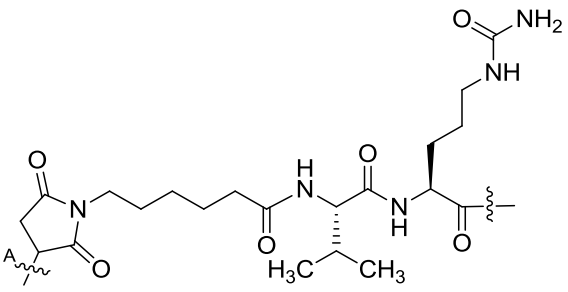
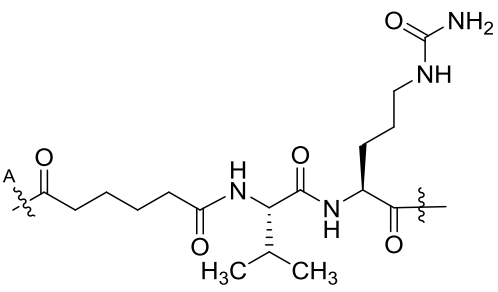
en donde es un enlace al agente de unión.

[225] En algunas modalidades,

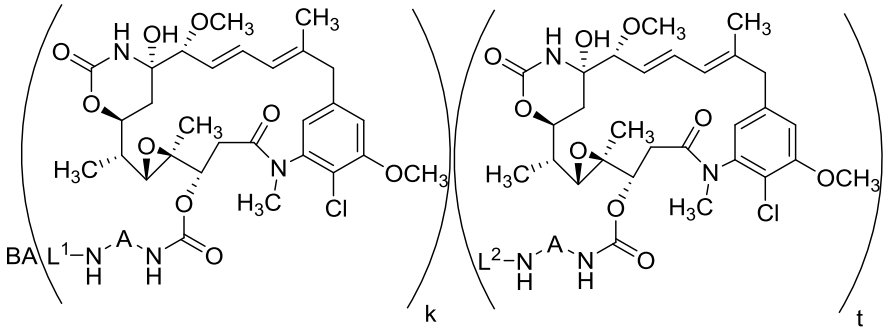
A es:

 ,  , o  ; y

L es

 o  .

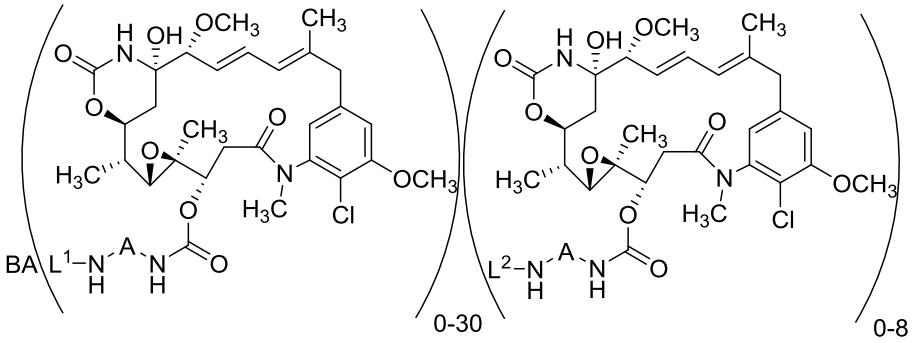
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



en donde A es arileno o heteroarileno, L^1 y L^2 son enlazadores, BA es un agente de unión, k es un número entero de 0 a 30, y t es un número entero de 0 a 8. En algunas de estas modalidades, L^1 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de lisina. En algunas de estas modalidades, el subíndice, k, representa el número de enlazadores, L^1, unido a BA a través de residuos de lisina en el BA. En algunas de estas modalidades, L^2 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de cisteína. En algunas de estas modalidades, el subíndice, t, representa el número de enlazadores, L^2, unido a BA a través de residuos de cisteína en el BA. En algunas modalidades, cuando el enlazador, L^2, es un enlazador monodentado, t es un número entero de 0 a 8. En algunas modalidades, cuando el enlazador, L^2, es un enlazador bidentado, t es un número entero de 0 a 4. En algunos de estos ejemplos, la suma de k + t es igual a 1-8.

[226] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula

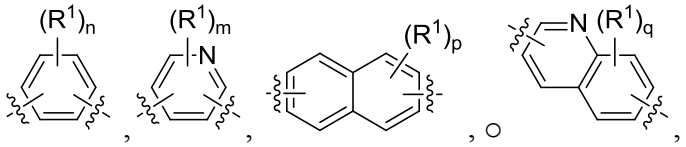
I es:



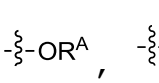
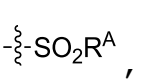
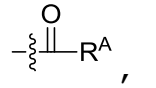
en donde A es arileno o heteroarileno, L^1 y L^2 son enlazadores, y BA es un agente de unión. En algunas de estas modalidades, L^1 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de lisina. En algunas de estas modalidades, L^2 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de cisteína.

[227] En algunas modalidades,

A es:



en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  ,  , o azido,

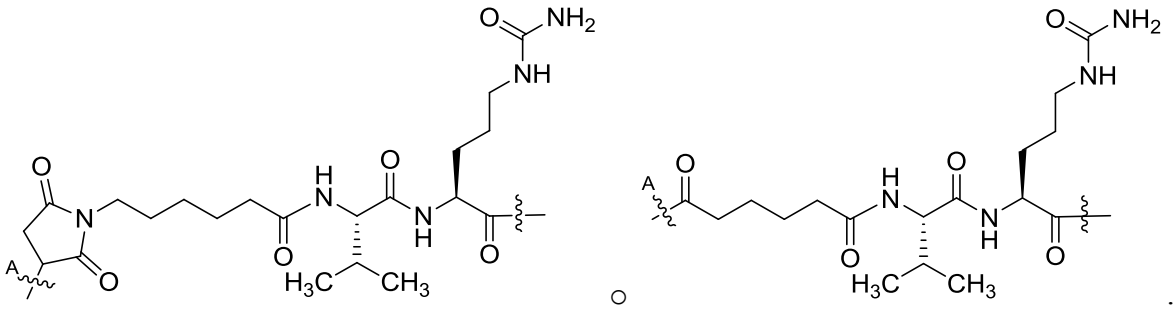
en donde RA es alquilo;

m es un número entero de 0 a 3;

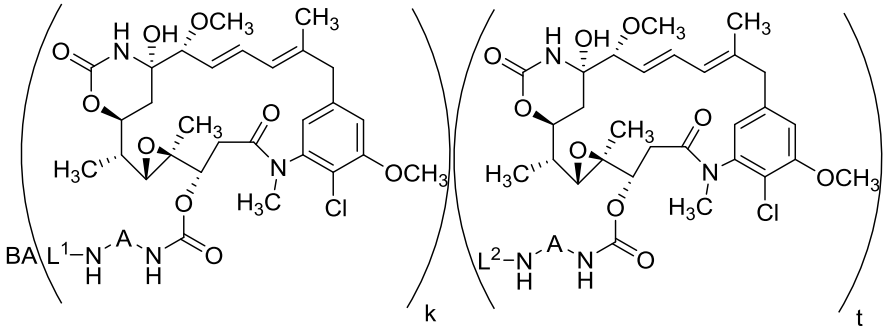
p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5;

L es



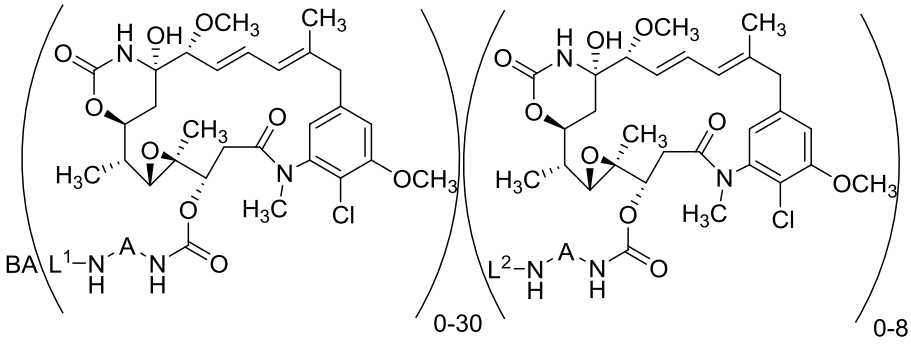
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



en donde A es arileno o heteroarileno, L^1 y L^2 son enlazadores, BA es un agente de unión, k es un número entero de 0 a 30, y t es un número entero de 0 a 8. En algunas de estas modalidades, L^1 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de lisina. En algunas de estas modalidades, el subíndice, k, representa el número de enlazadores, L^1, unido a BA a través de residuos de lisina en el BA. En algunas de estas modalidades, L^2 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de cisteína. En

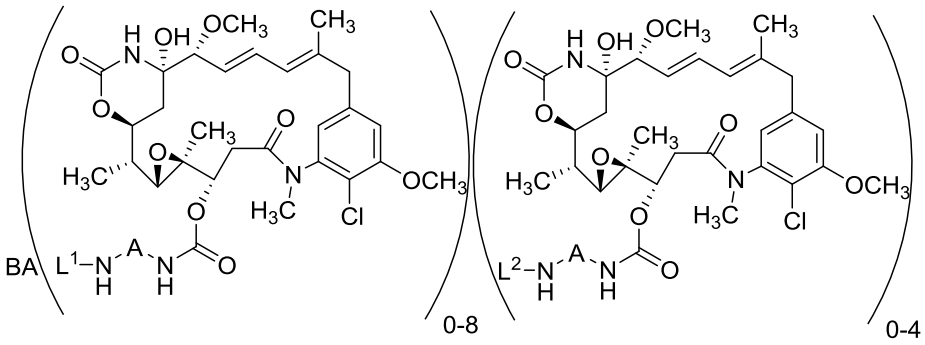
algunas de estas modalidades, el subíndice, t, representa el número de enlazadores, L^2, unido a BA a través de residuos de cisteína en el BA. En algunas modalidades, cuando el enlazador, L^2, es un enlazador monodentado, t es un número entero de 0 a 8. En algunas modalidades, cuando el enlazador, L^2, es un enlazador bidentado, t es un número entero de 0 a 4. En algunos de estos ejemplos, la suma de k + t es igual a 1-8.

[228] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



en donde A es arileno o heteroarileno, L^1 y L^2 son enlazadores, y BA es un agente de unión. En algunas de estas modalidades, L^1 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de lisina. En algunas de estas modalidades, L^2 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de cisteína.

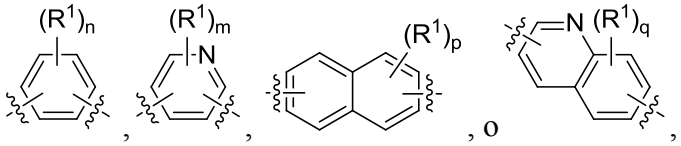
[229] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



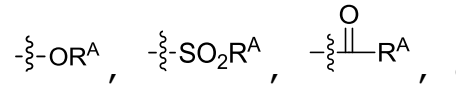
en donde A es arileno o heteroarileno, L^1 y L^2 son enlazadores, y BA es un agente de unión. En algunas de estas modalidades, L^1 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de lisina. En algunas de estas modalidades, L^2 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de cisteína.

[230] En algunas modalidades,

A es:



en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

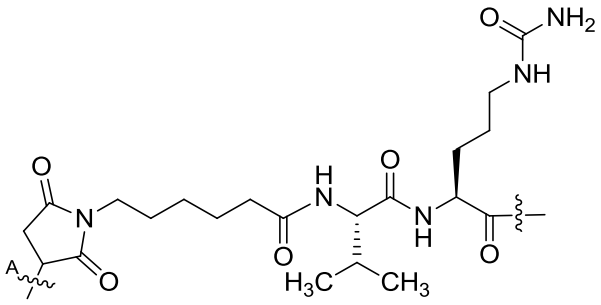
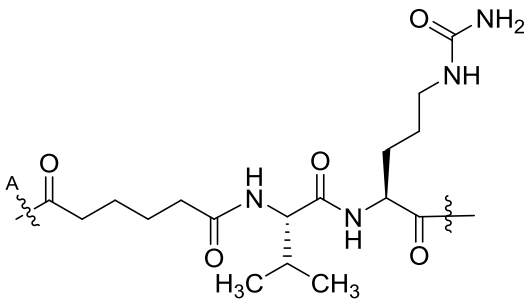
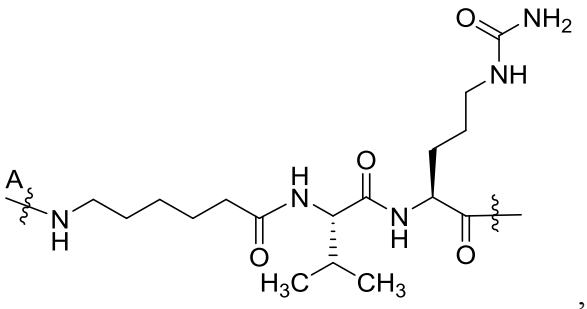
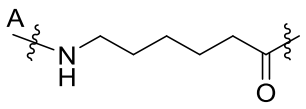
n es un número entero de 0 a 4;

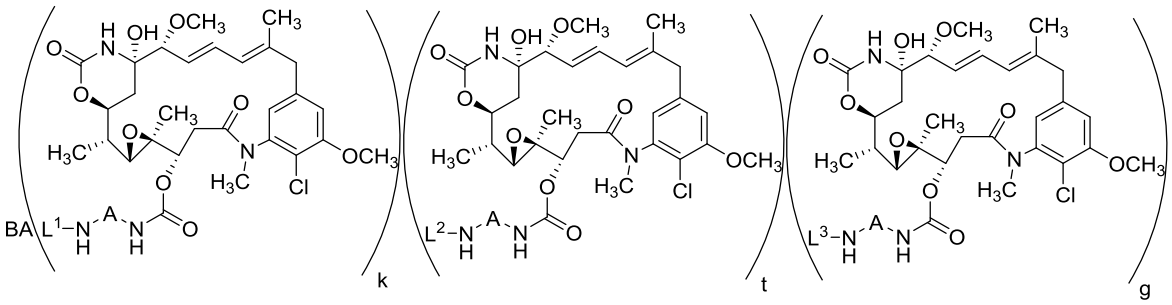
m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5;

L es

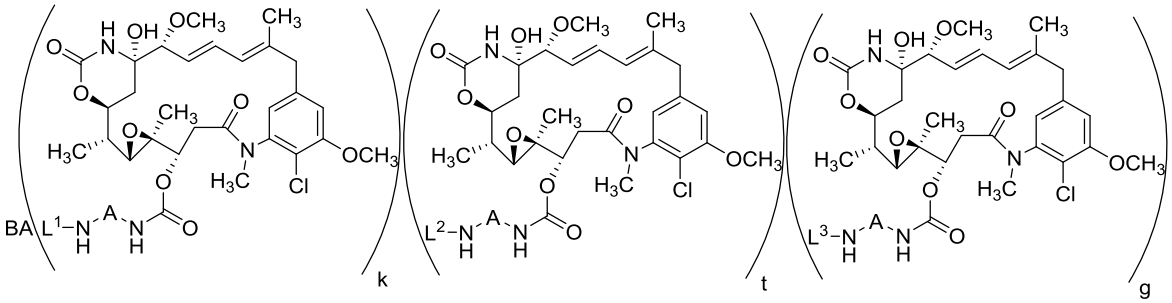

,

,

,o

. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



en donde A es arileno o heteroarileno, L^1, L^2 y L^3 son enlazadores, BA es un agente de unión, k es un número entero de 0 a 30, t es un número entero de 0 a 8, y g es un número entero de 0 a 4. En algunas de estas modalidades, L^1 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de

lisina. En algunas de estas modalidades, el subíndice, k, representa el número de enlazadores, L^1, unido a BA a través de residuos de lisina en el BA. En algunas de estas modalidades, L^2 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de cisteína. En algunas de estas modalidades, el subíndice, t, representa el número de enlazadores, L^2, unido a BA a través de residuos de cisteína en el BA. En algunas modalidades, cuando el enlazador, L^2, es un enlazador monodentado, t es un número entero de 0 a 8. En algunas modalidades, cuando el enlazador, L^2, es un enlazador bidentado, t es un número entero de 0 a 4. En algunos de estos ejemplos, la suma de k + t es igual a 1-8. En algunas de estas modalidades, L^3 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de glutamina. En algunas de estas modalidades, el subíndice, g, representa el número de enlazadores, L^3, unido a BA a través de residuos de glutamina en el BA.

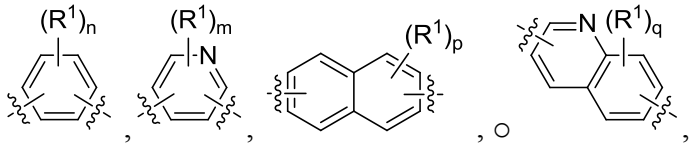
[231] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



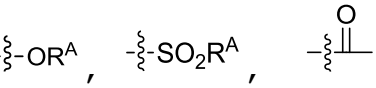
en donde A es arileno o heteroarileno, L^1, L^2 y L^3

son enlazadores, y BA es un agente de unión. En algunas de estas modalidades, L^1 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de lisina. En algunas de estas modalidades, L^2 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de cisteína. En algunas de estas modalidades, L^3 es un enlazador que se une al BA a través de un residuo de glutamina.

[232] En algunas modalidades, A es:



en donde:

R^1 es, independientemente de cada aparición, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

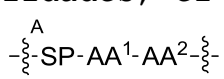
n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5.

[233] En algunas modalidades, el enlazador es:



en donde:

SP es un espaciador;

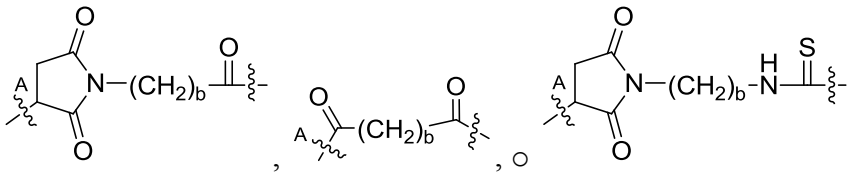
 es uno o más enlaces al agente de unión;

AA^1 es un aminoácido; y

AA^2 es un aminoácido.

[234] El espaciador es una porción divalente que conecta la porción AA^1-AA^2 con el agente de unión (BA). Los espaciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden alquileno o polietilenglicol. Los extremos de los espaciadores, es decir, la parte del espaciador unida directamente al agente de unión o AA^1, pueden ser porciones derivadas de porciones reactivas que se usan con el fin de acoplar el anticuerpo o AA^1 al espaciador durante la síntesis química del conjugado.

[235] En algunas modalidades, el espaciador comprende un alquileno. En algunas modalidades, el espaciador comprende un alquileno de C_{5-7}. En algunas modalidades, el espaciador es:

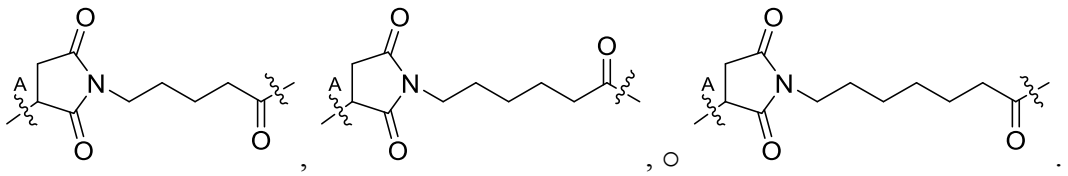


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

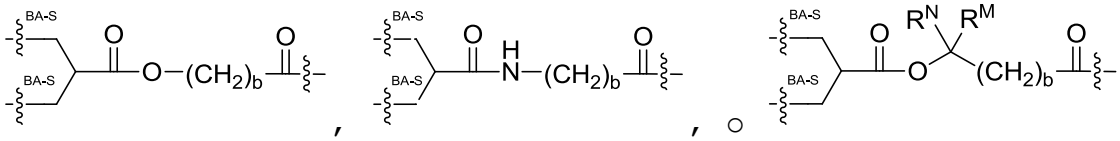
[236] En algunas modalidades, el espaciador es:



en donde:

 es un enlace al agente de unión.

[237] En algunas modalidades, el espaciador es:



en donde:

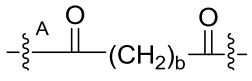
R^N es un átomo de hidrógeno o alquilo;

R^M es alquilo;

los dos enlaces representados por son enlaces a cisteínas de un agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

[238] En algunas modalidades, el espaciador es:

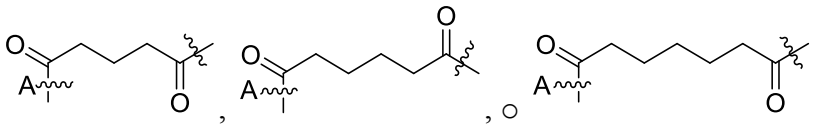


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

b es un número entero de 2 a 8.

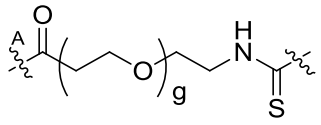
[239] En algunas modalidades, el espaciador es:



en donde:

 es un enlace al agente de unión.

[240] En algunas modalidades, el espaciador es:

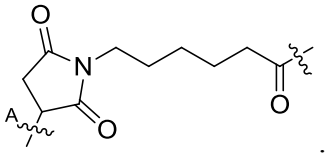


en donde:

 es un enlace al agente de unión; y

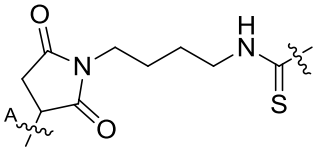
g es un número entero de 2 a 20. En algunas modalidades, g es 2-8. En algunas modalidades, g es 2, 4, 6 u 8.

[241] En algunas modalidades, el espaciador es:



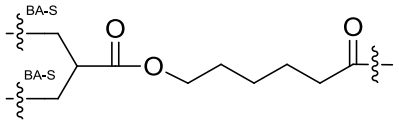
.

[242] En algunas modalidades, el espaciador es:



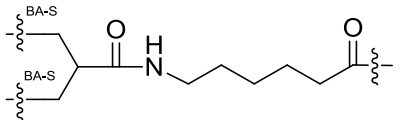
.

[243] En algunas modalidades, el espaciador es:

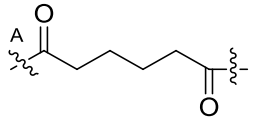


.

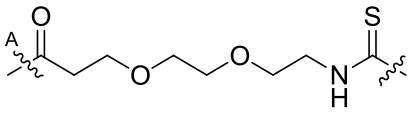
[244] En algunas modalidades, el espaciador es:



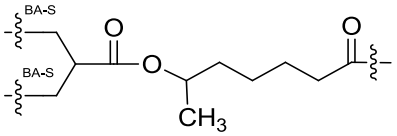
[245] En algunas modalidades, el espaciador es:



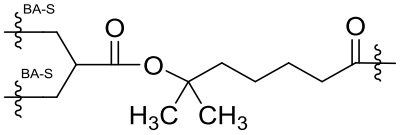
[246] En algunas modalidades, el espaciador es:



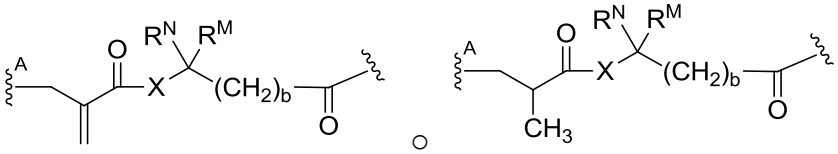
[247] En algunas modalidades, el espaciador es:



[248] En algunas modalidades, el espaciador es:



[249] En algunas modalidades, el espaciador es:



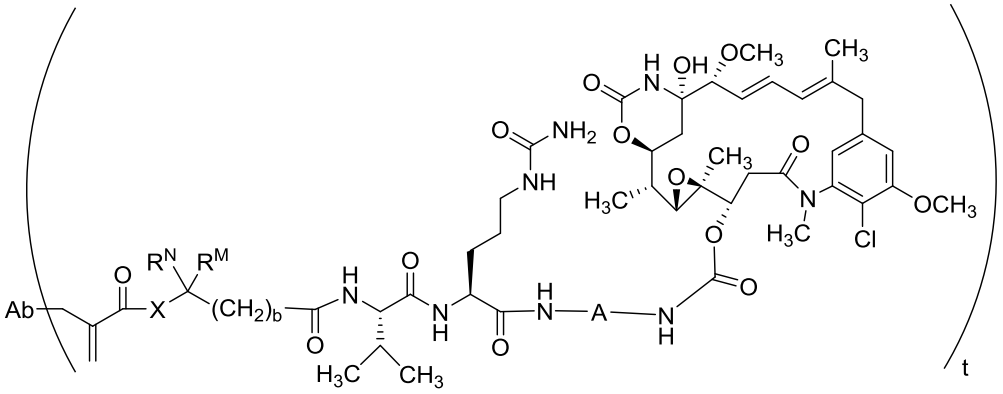
[250] en donde $\overset{A}{\sim}$ es un enlace al agente de unión; X es N u O; R^N y R^M son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo; y b es un número entero de 1 a 8.

[251] En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-

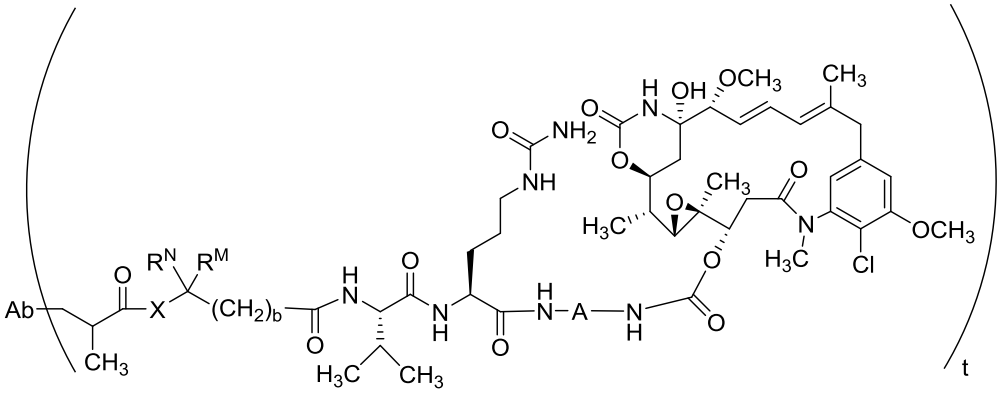
citrulina, citrulina-valina, lisina-fenilalanina, fenilalanina-lisina, valina-asparagina, asparagina-valina, asparagina-treonina, treonina-asparagina, serina-asparagina, asparagina-serina, fenilalanina-asparagina, asparagina-fenilalanina, leucina-asparagina, asparagina-leucina, isoleucina-asparagina, asparagina-isoleucina, glicina-asparagina, asparagina-glicina, ácido glutámico-asparagina, asparagina-ácido glutámico, citrulina-asparagina, asparagina-citrulina, alanina-asparagina, asparagina-alanina, valina-alanina, alanina-valina, valina-glicina o glicina-valina.

[252] En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina o citrulina-valina. En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina.

[253] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



o



en donde X es N u O,

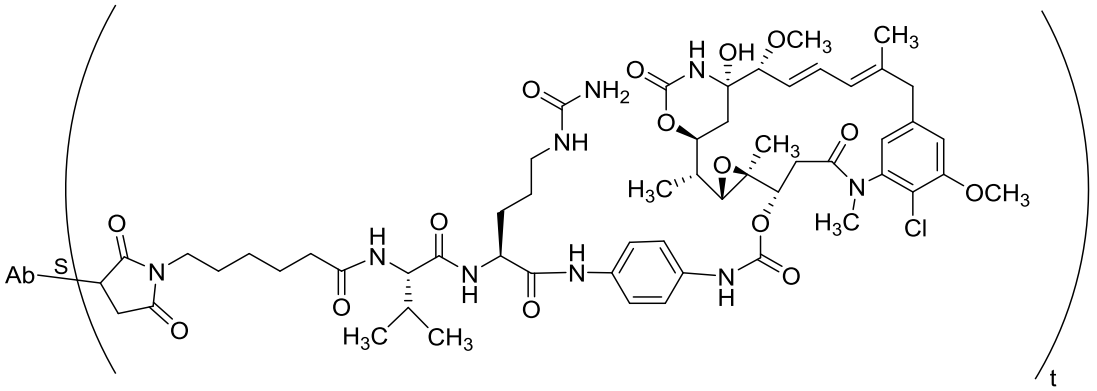
R^N y R^M son cada uno, independientemente, hidrógeno o arilo,

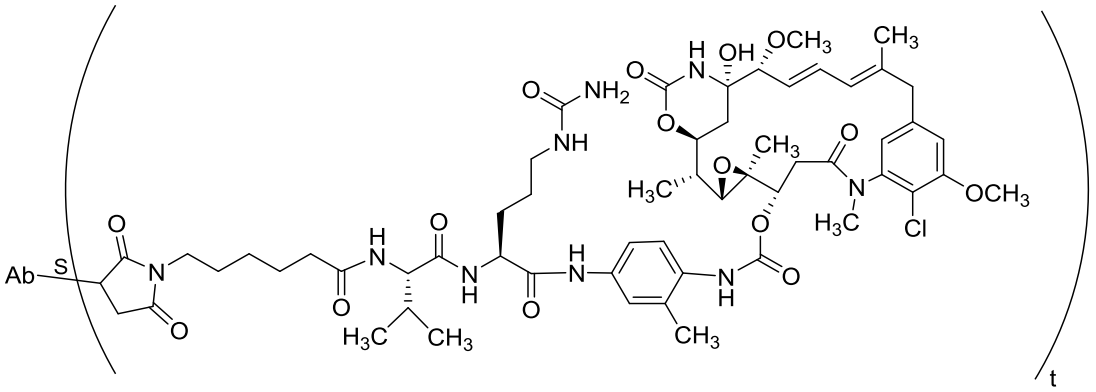
b es un número entero de 1 a 8,

A es arilo o heteroarilo, y

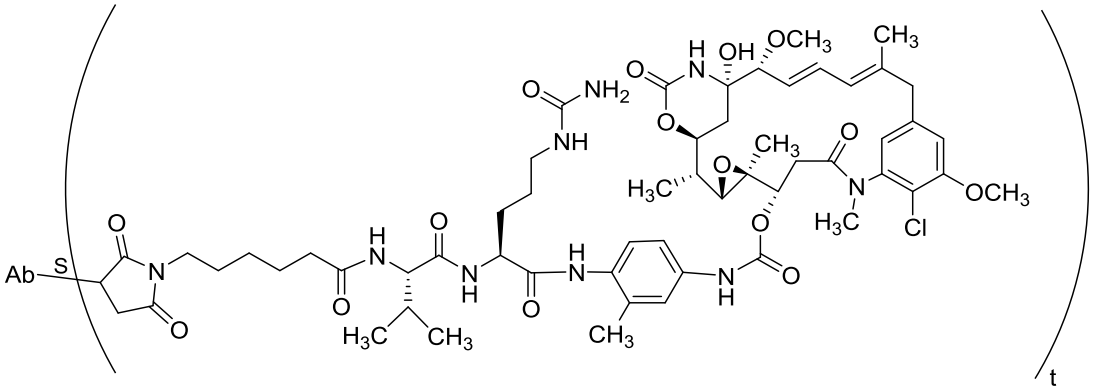
t es un número entero de 1-8.

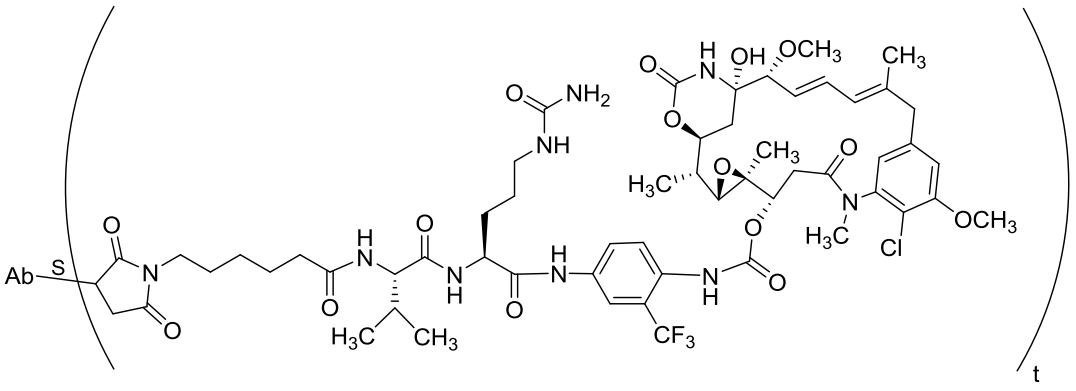
[254] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I es:



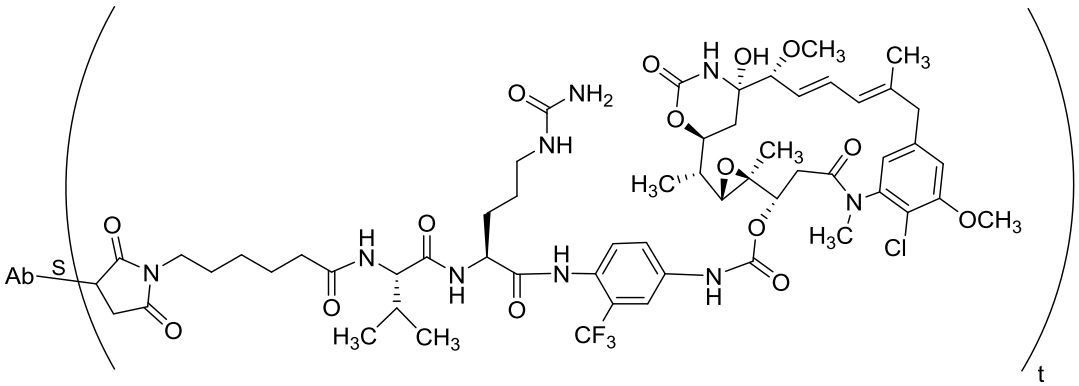

Ab
S
t

,

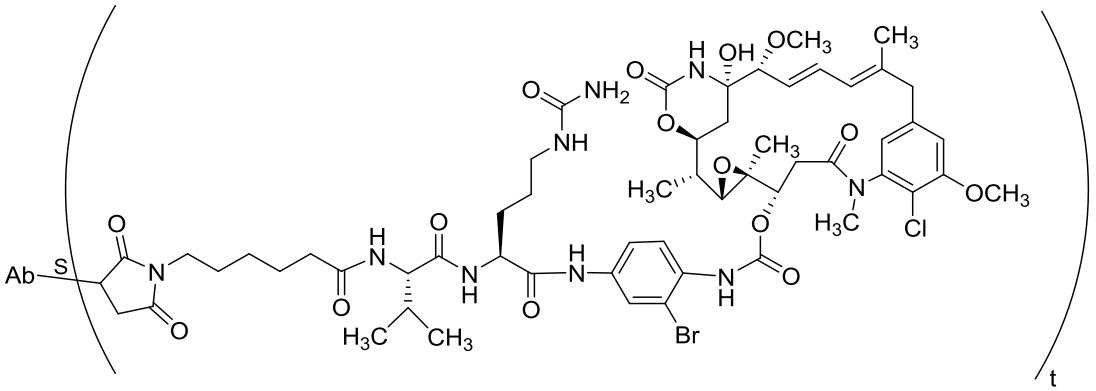

Ab
S
t


Ab
S
t

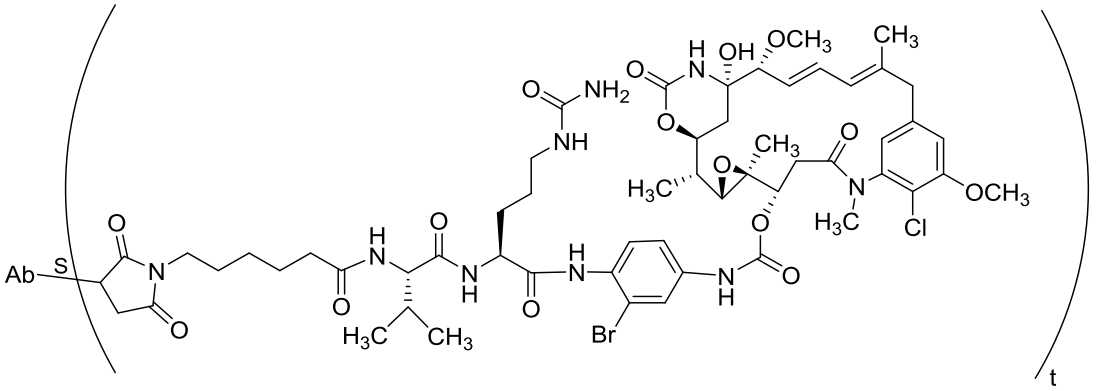
,

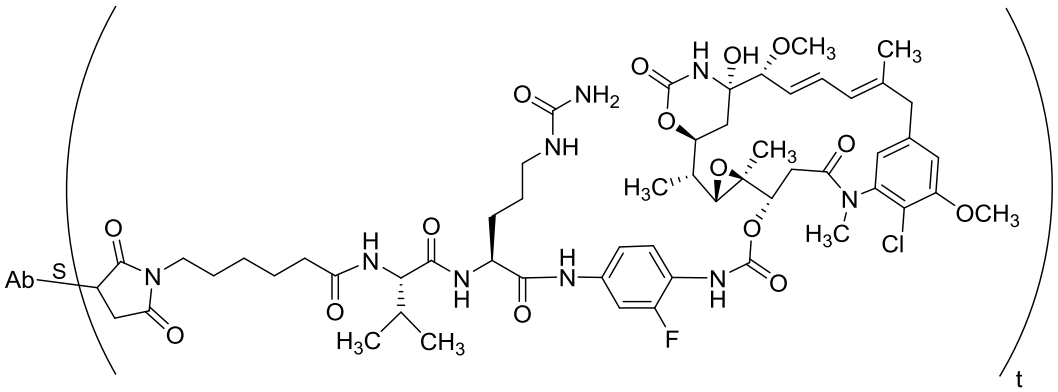

Ab
S
t

,

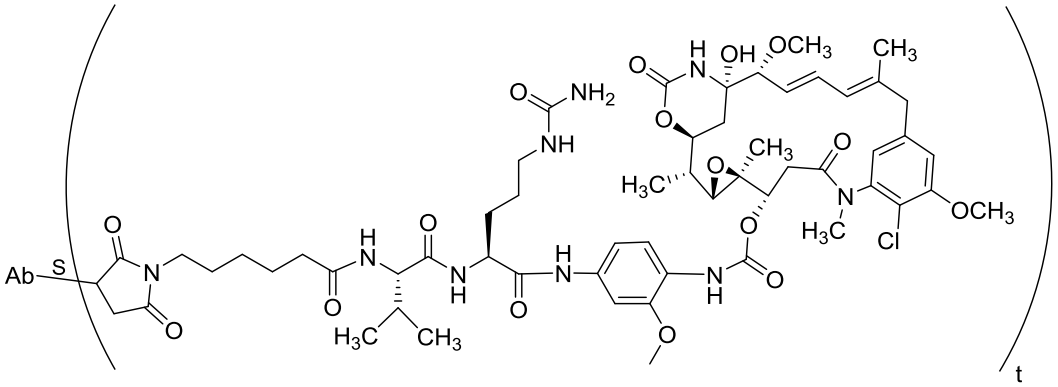

Ab
S
t

,

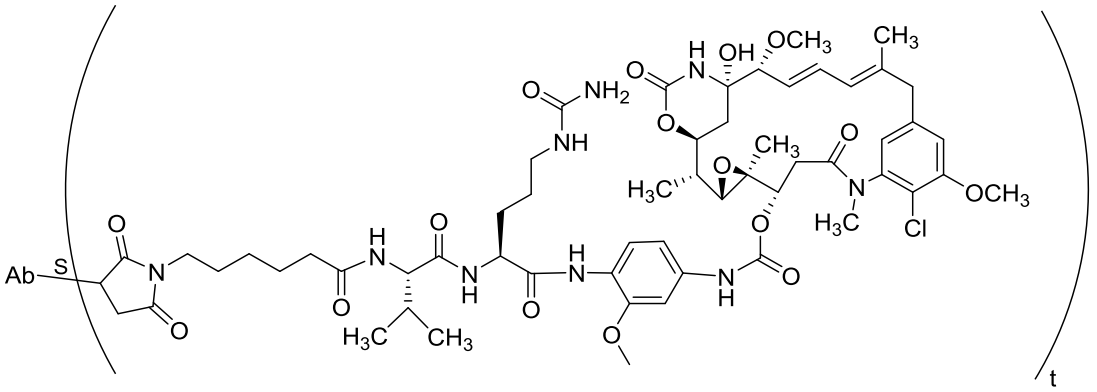

Ab
S
t


Ab
S
t

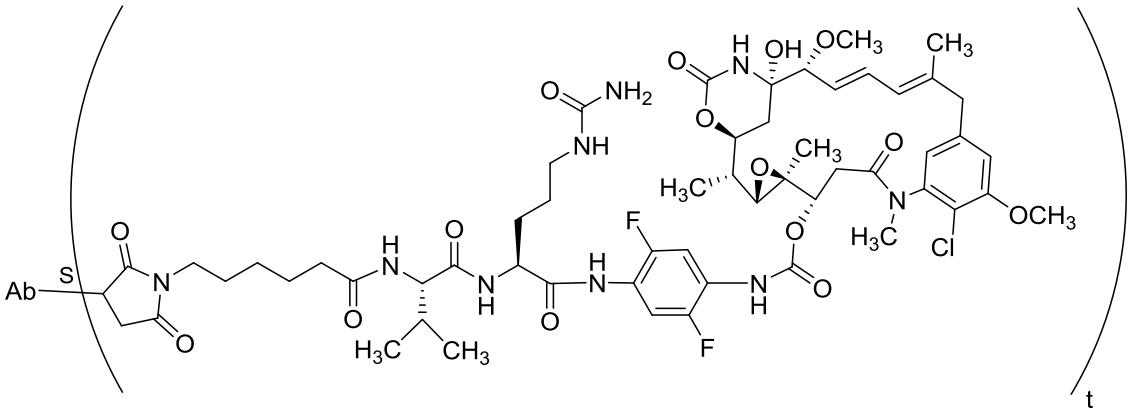
,


Ab
S
t

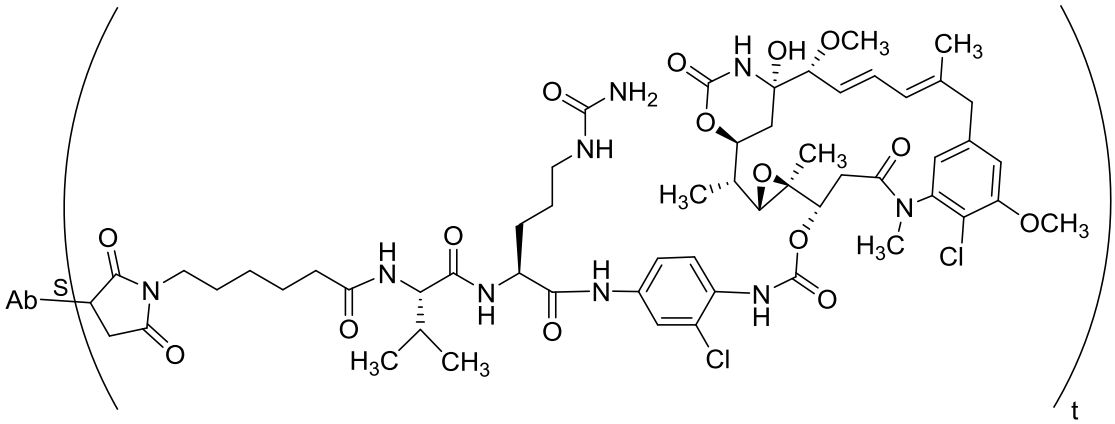
,



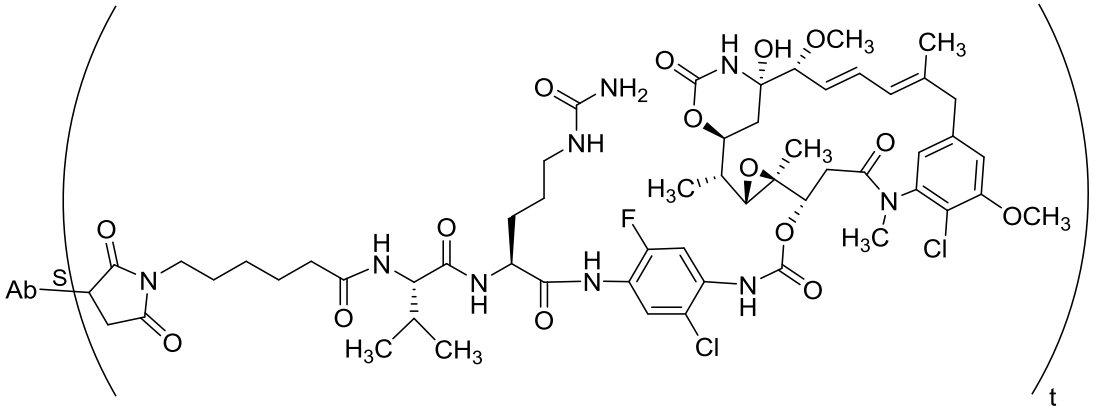
,



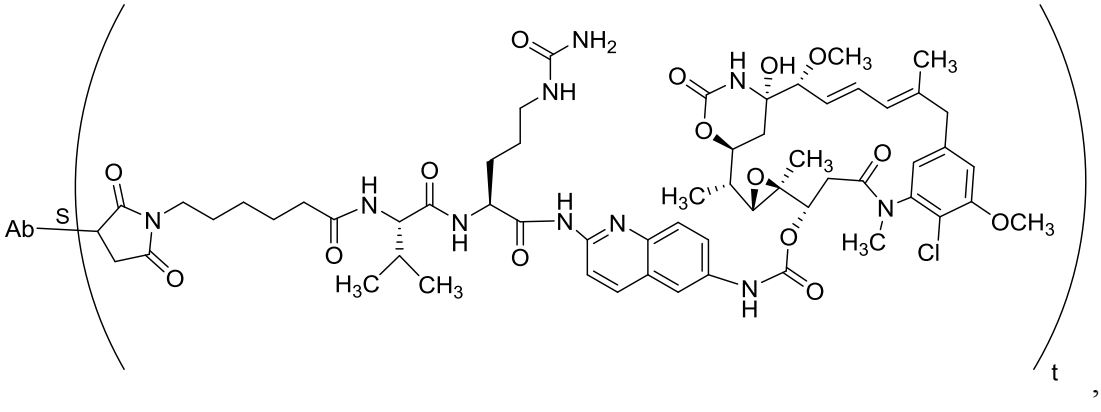
,



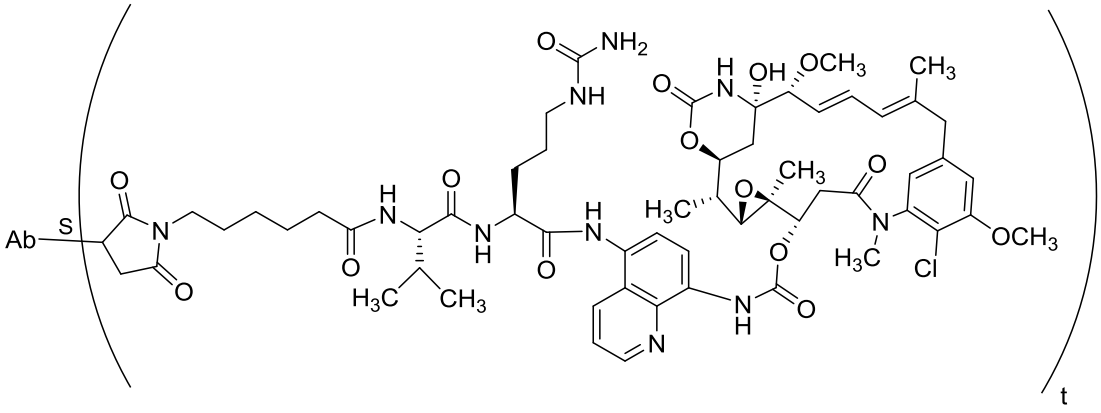
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
F
Cl
H3C
CH3
N
H
O
t

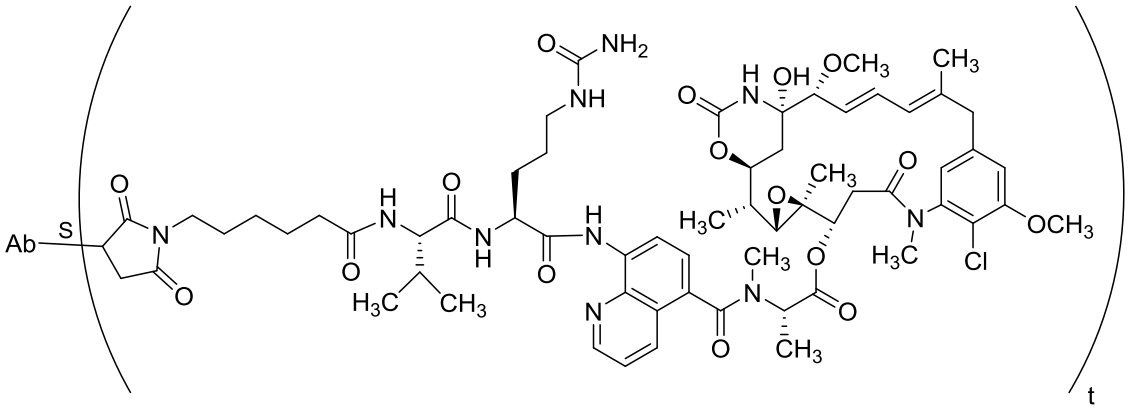
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
N
N
H
O
H3C
CH3
t

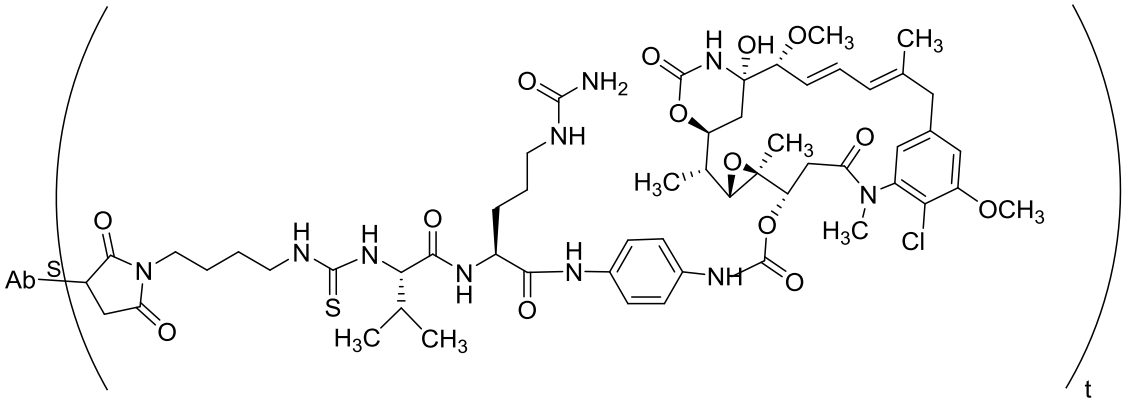
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
N
H
O
H3C
CH3
N
t

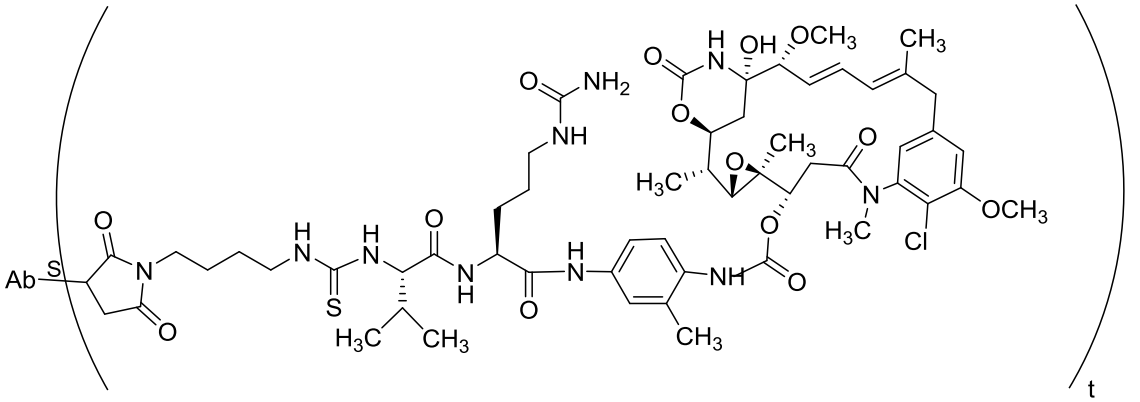
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH
NH2
H3C
CH3
N
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
CH3
O
N
O
CH3
O
CH3
t

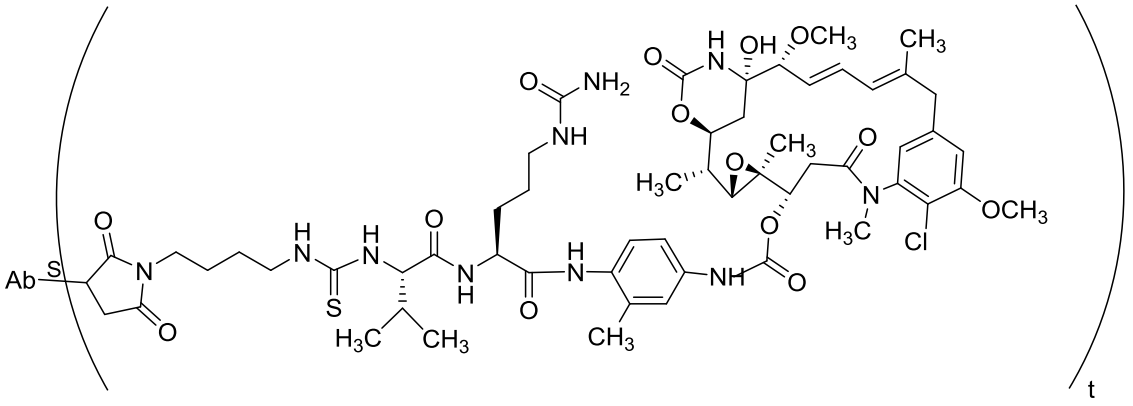
,

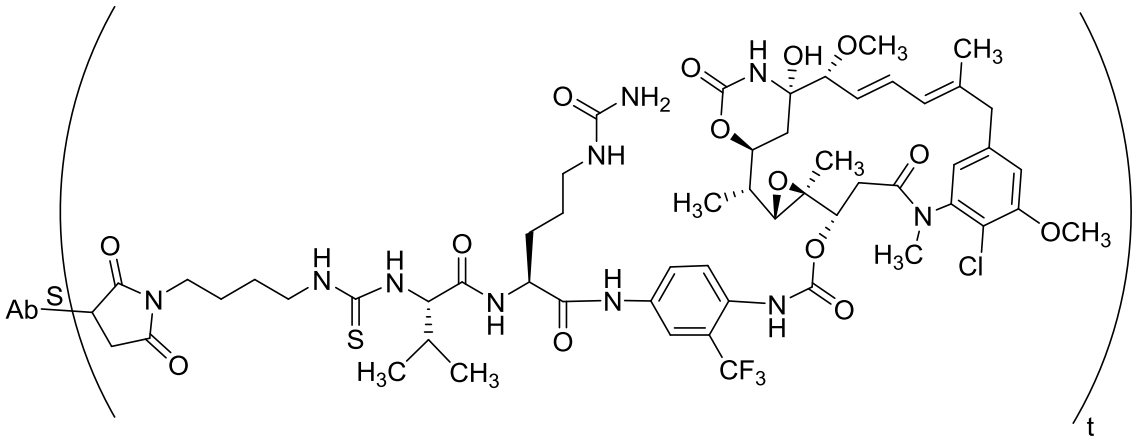

Ab
S
O
N
O
O
H
N
S
H
N
O
N
H
O
H
N
NH
O
NH2
H3C
CH3
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

,

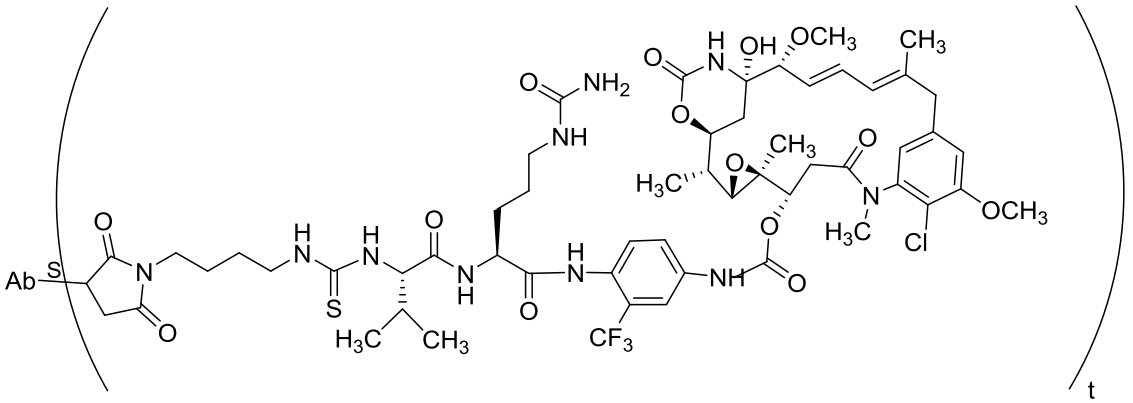

Ab
S
O
N
O
O
H
N
S
H
N
O
N
H
O
H
N
NH
O
NH2
H3C
CH3
CH3
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

,

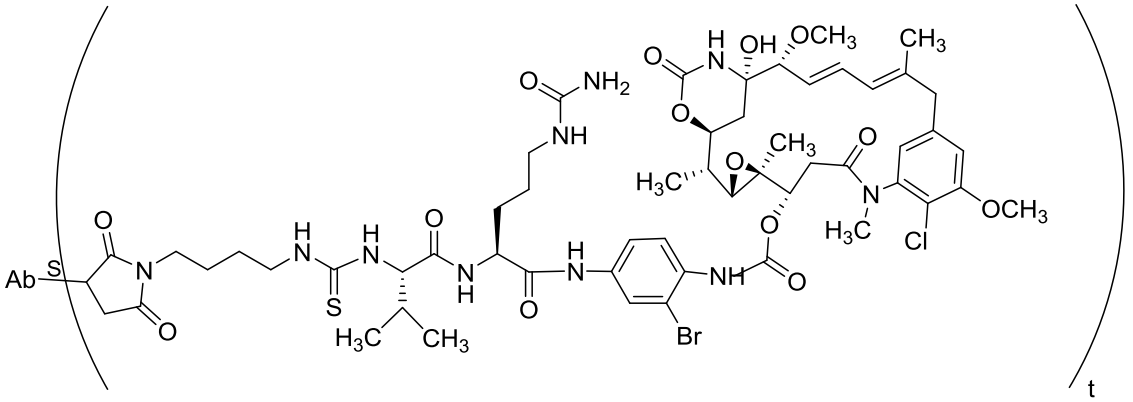

Ab
S
t


Ab
S
t

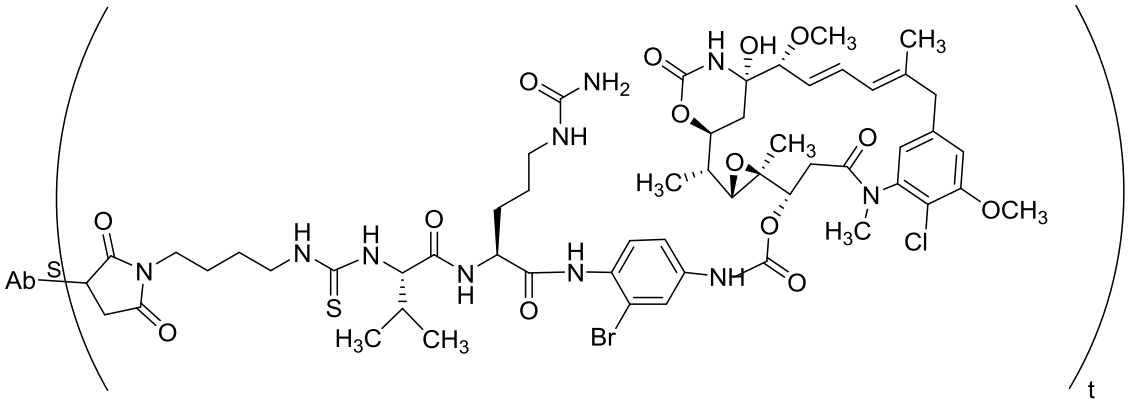
,


Ab
S
t

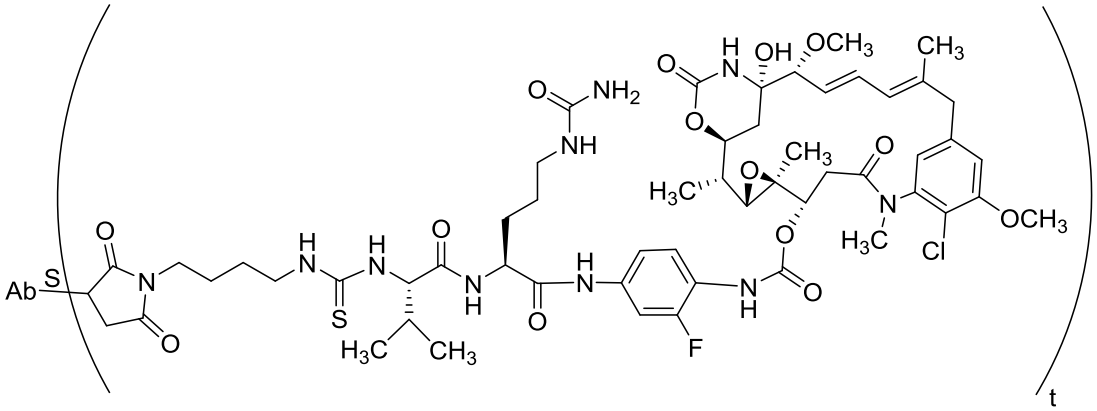
,


Ab
S
t

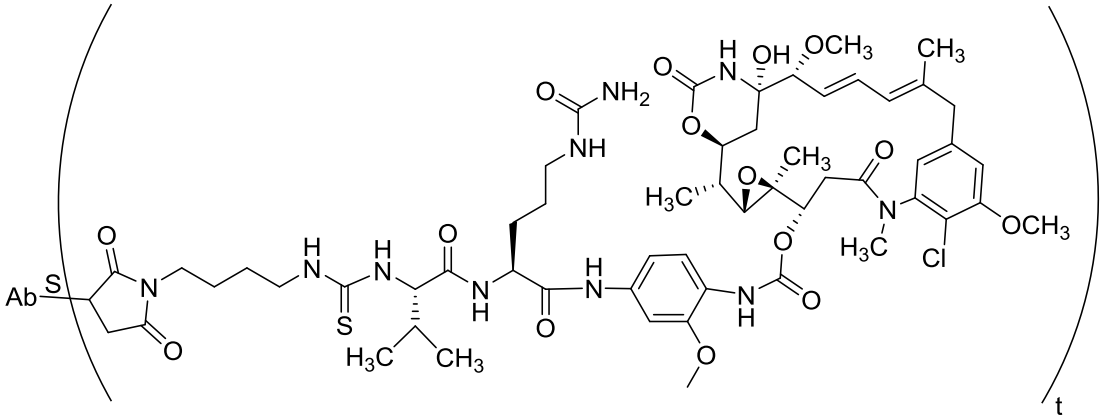
,


Ab
S
t

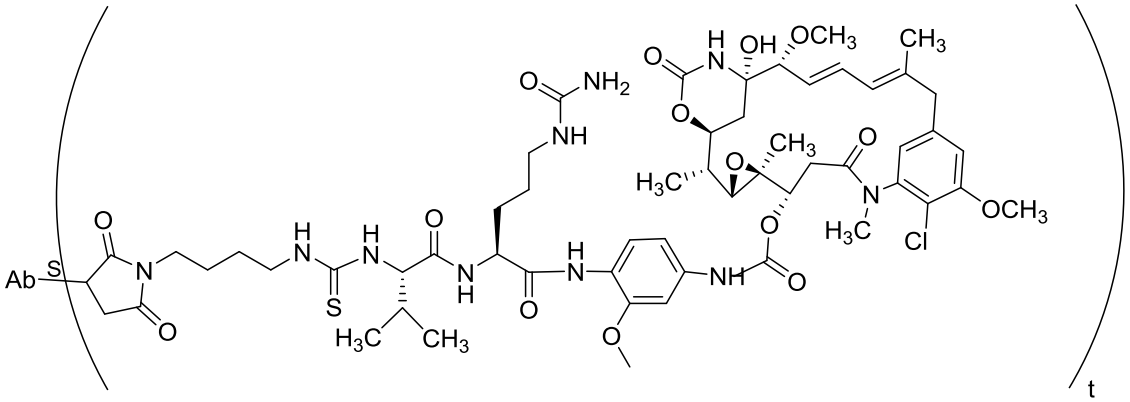
,


Ab
S
t

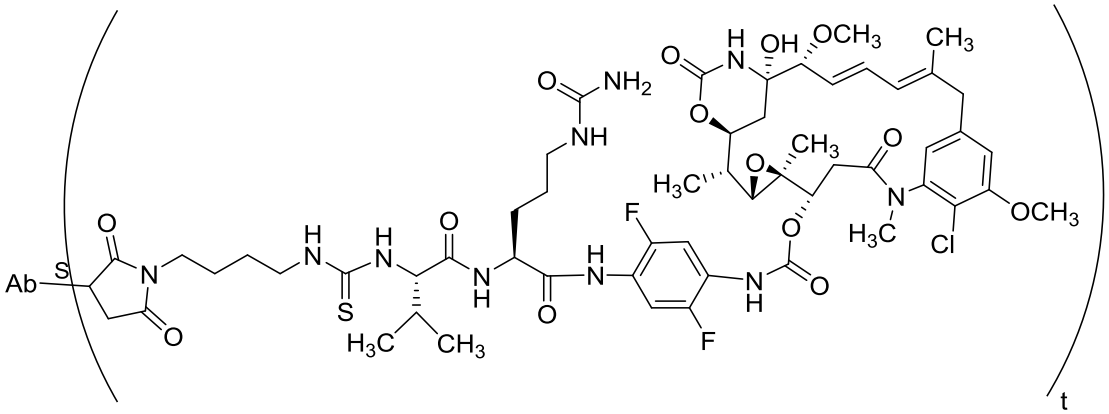
,



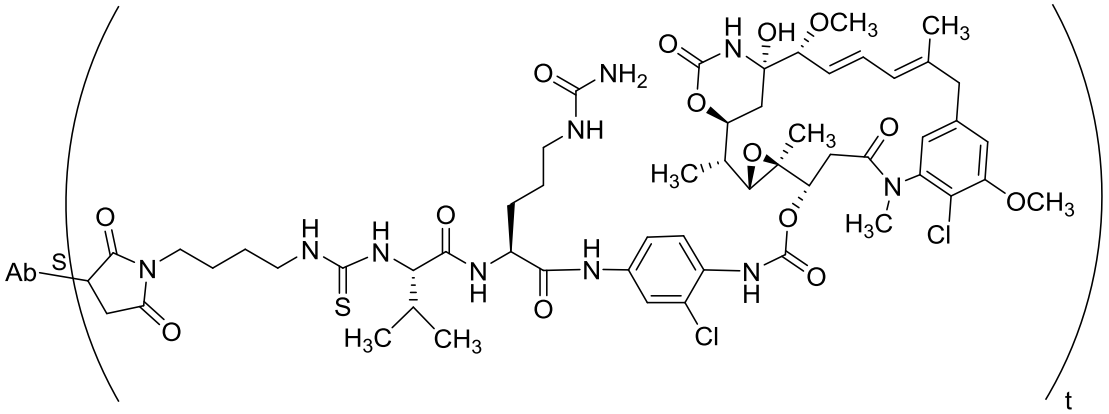
,



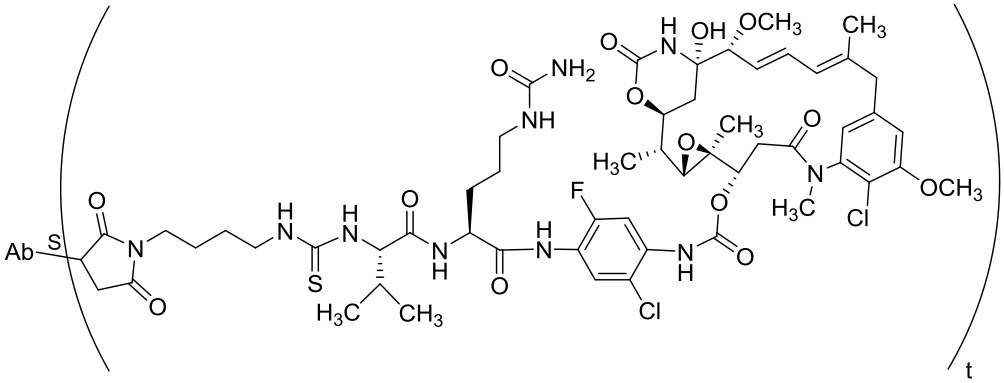
,



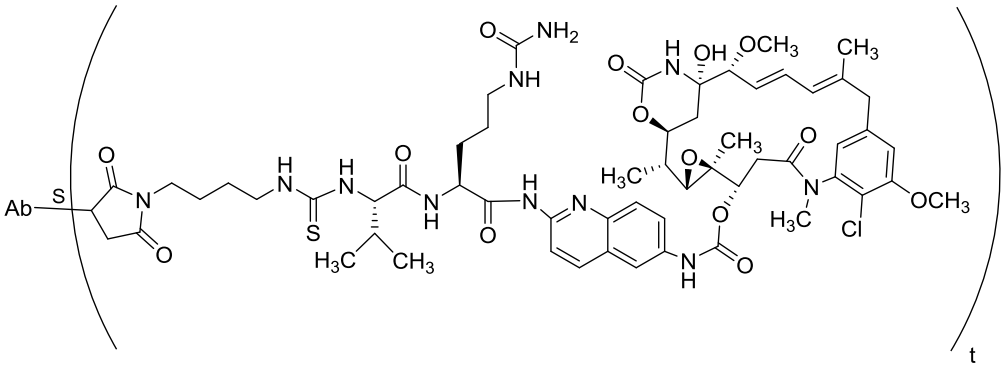
,


Ab
S
t

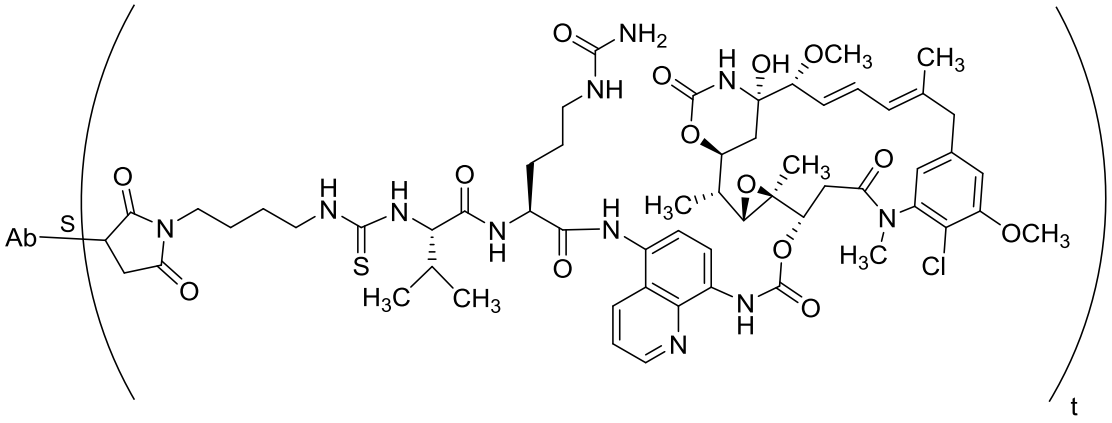
,


Ab
S
t

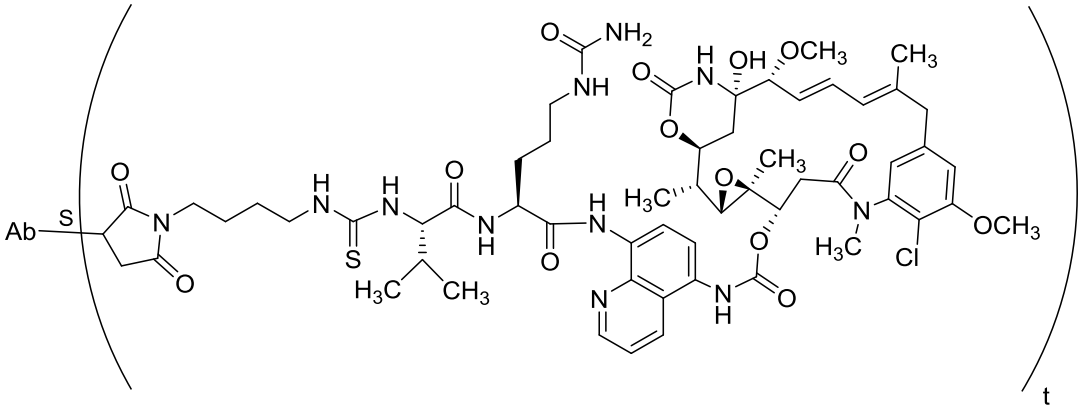
,


Ab
S
t

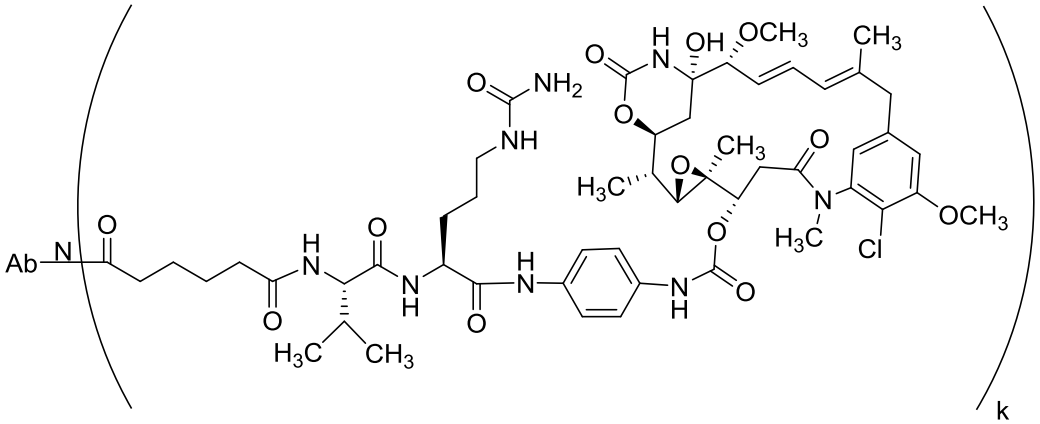
,


Ab
S
t

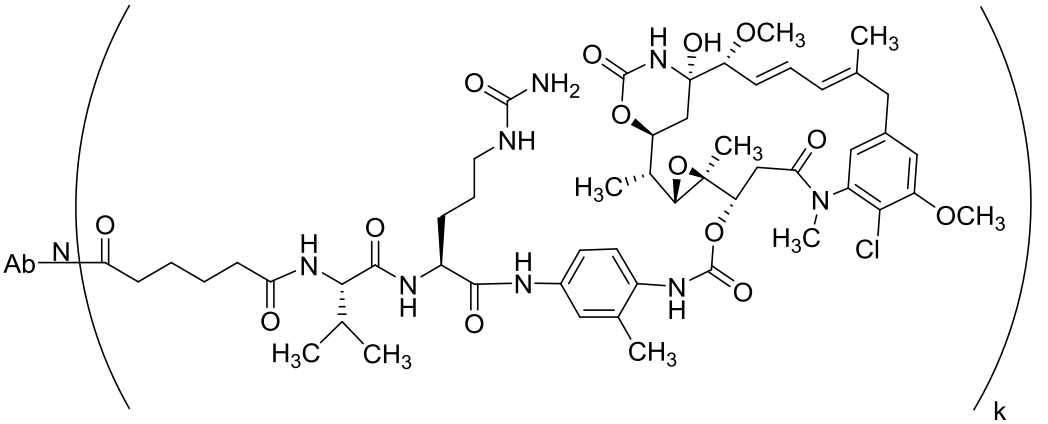
,


Ab
S
t

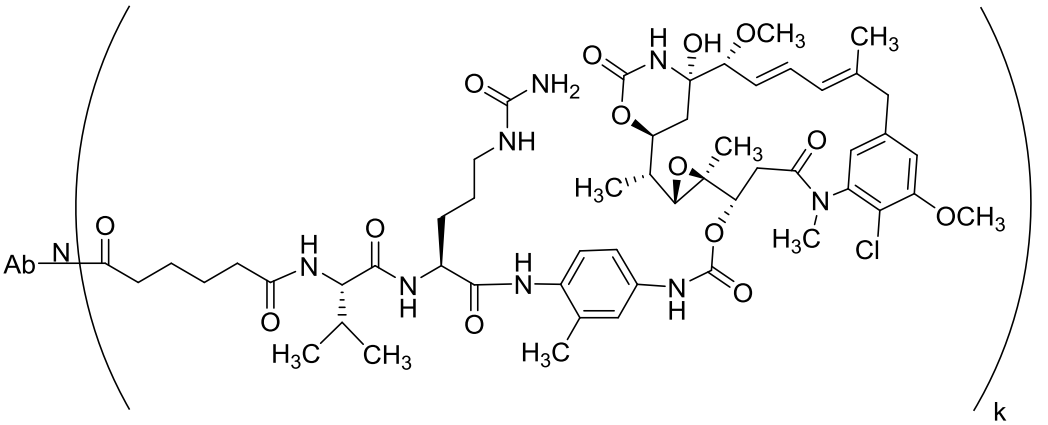
,

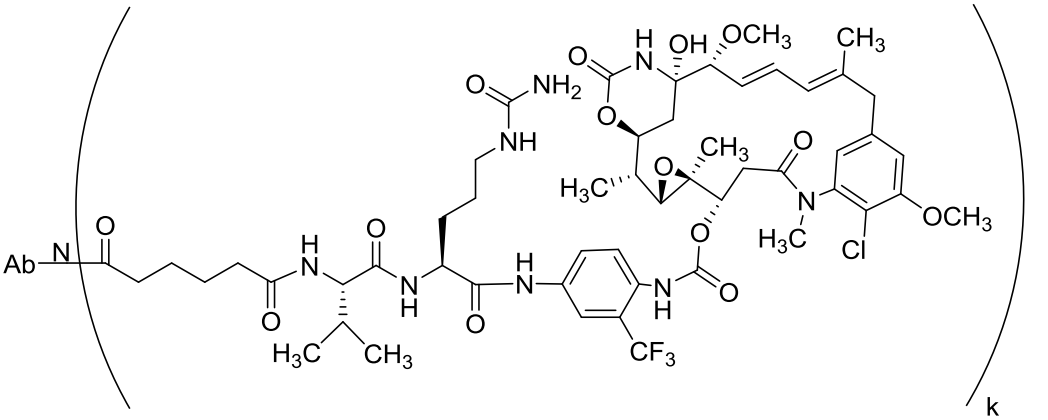

Ab
N
k

,

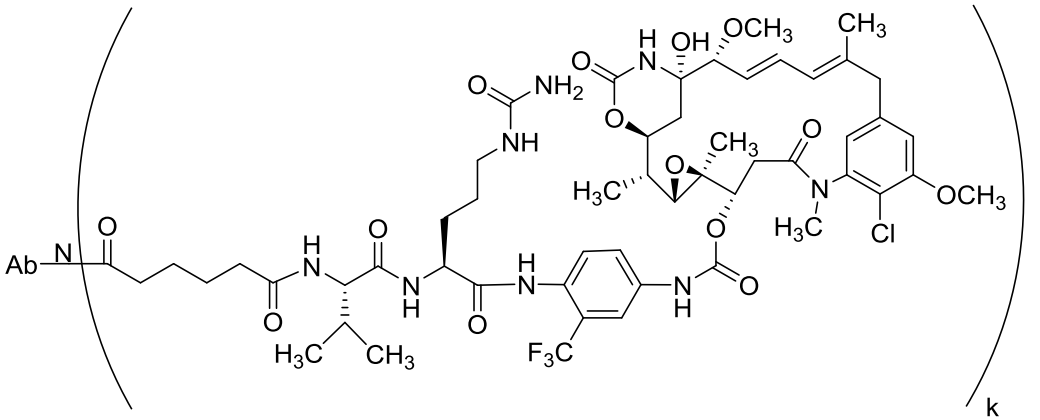


,

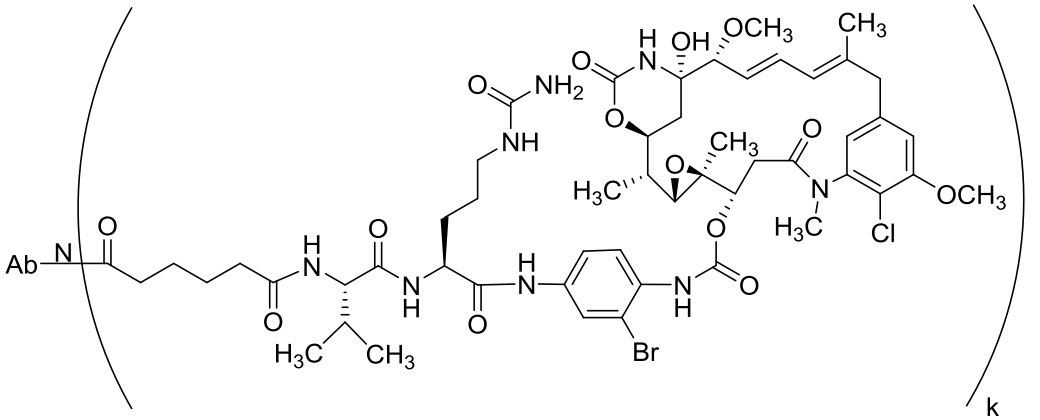




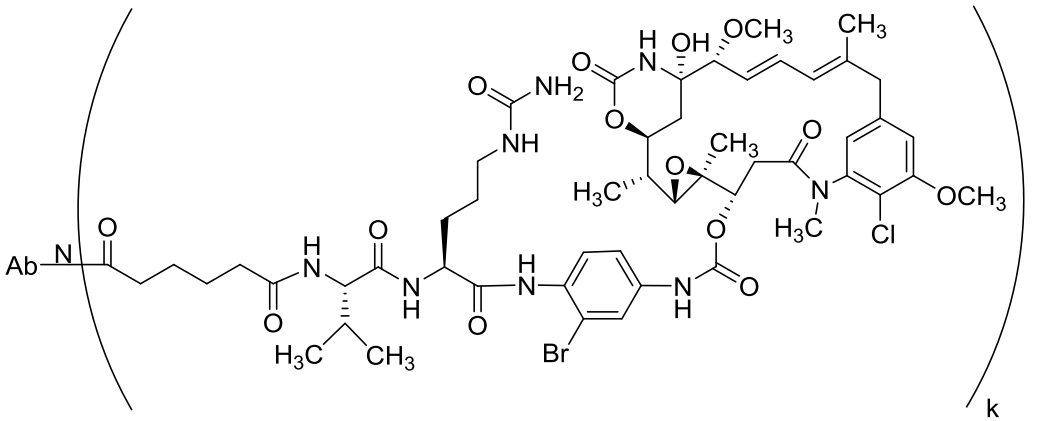
,


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
F3C
k

,

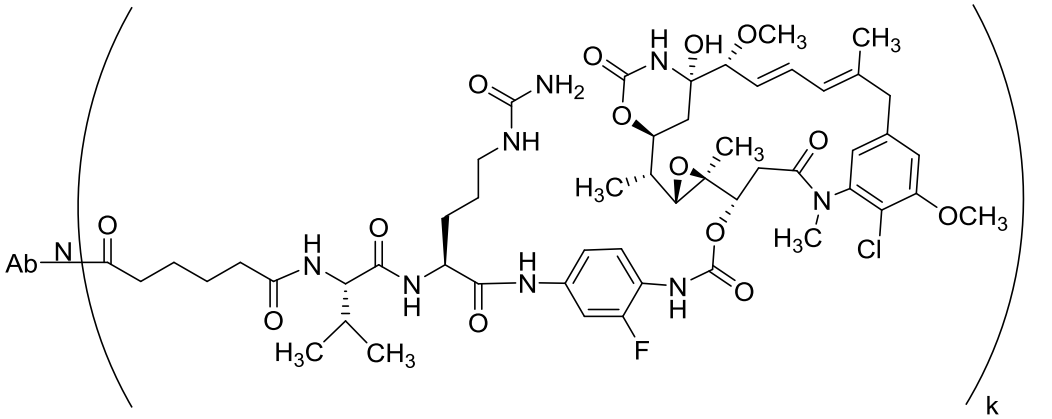

Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
Br
k

,

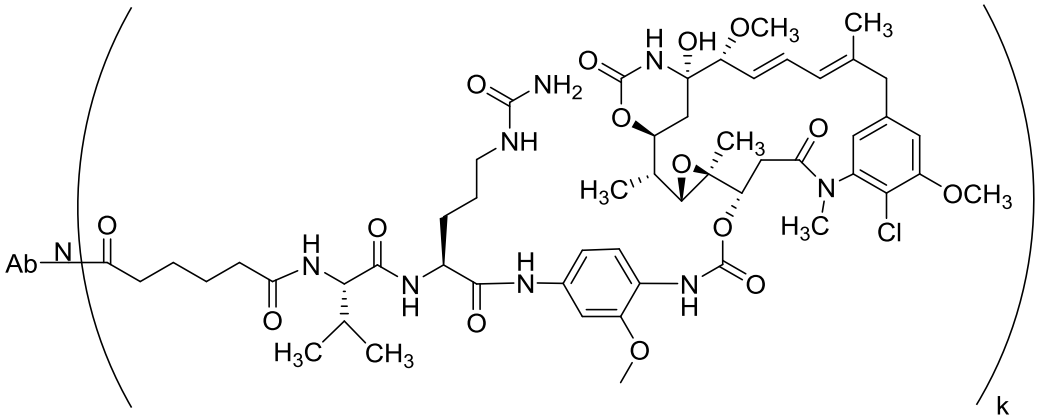

Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
Br
k

,

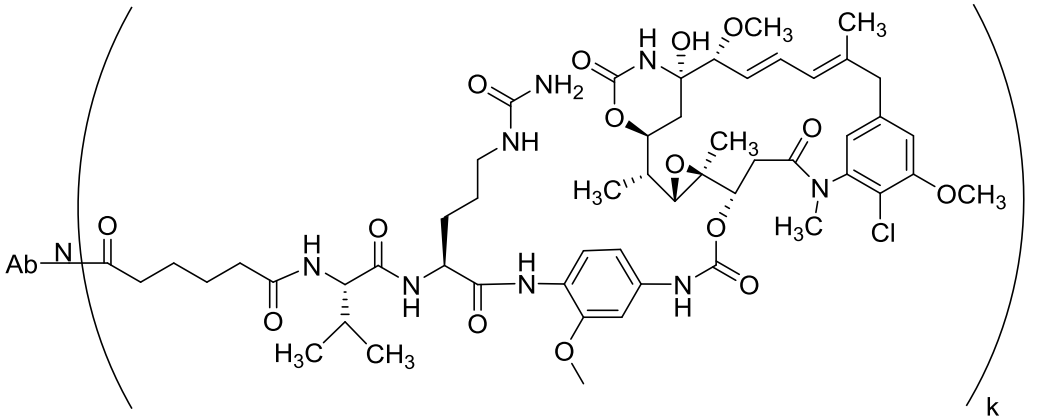
5



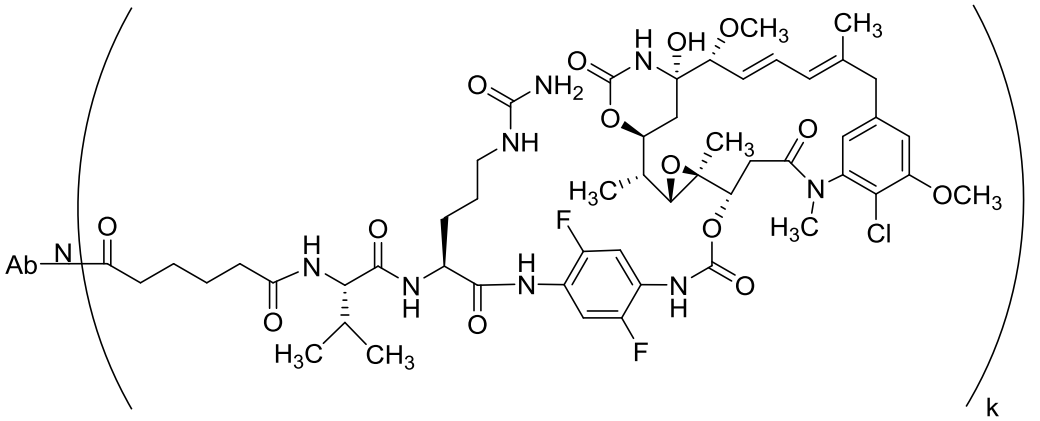
,



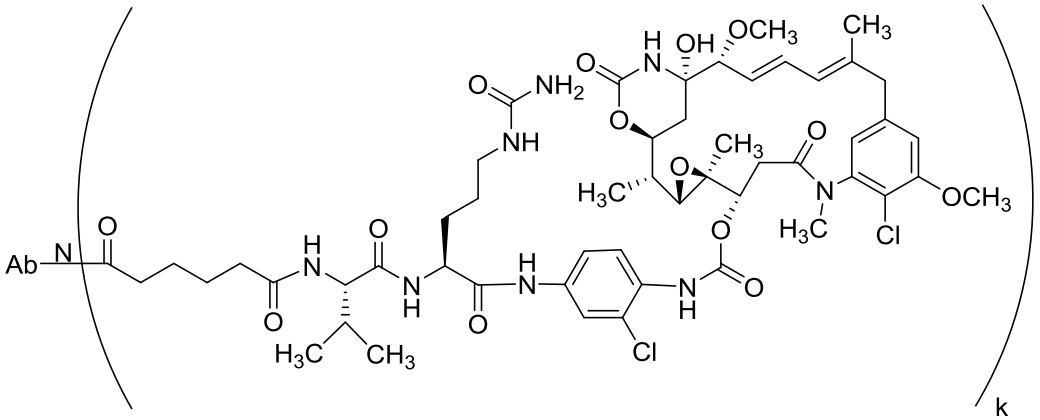
,



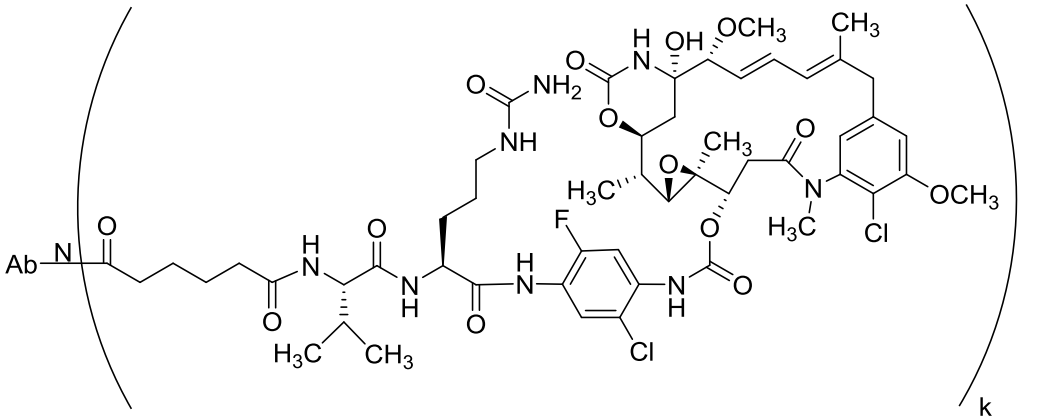
,



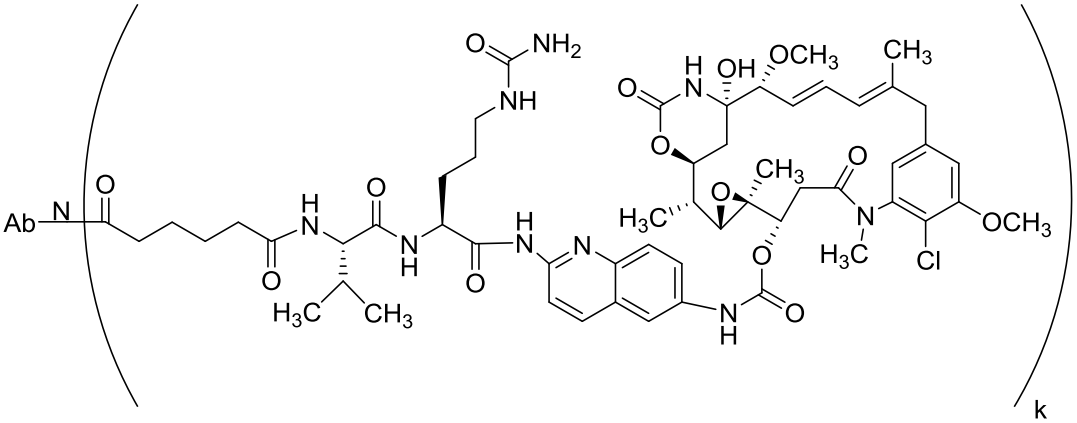
,



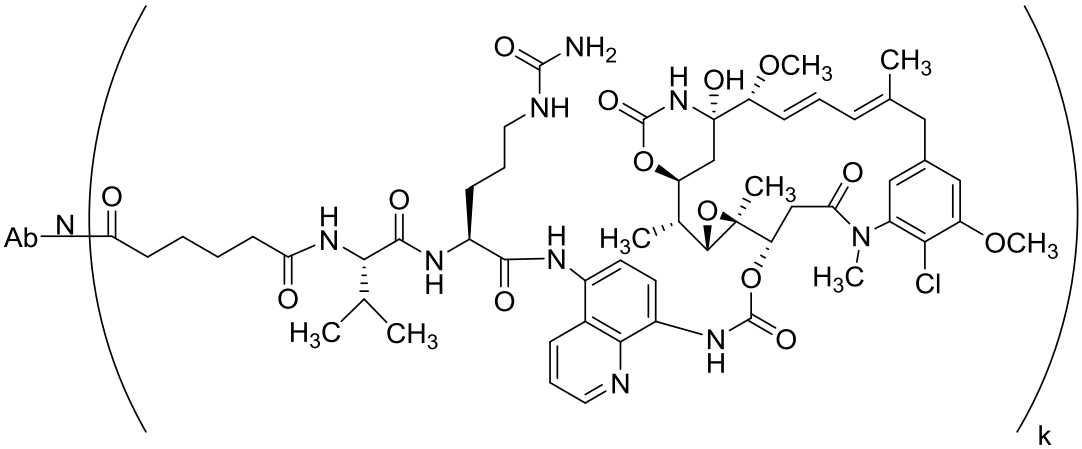
,



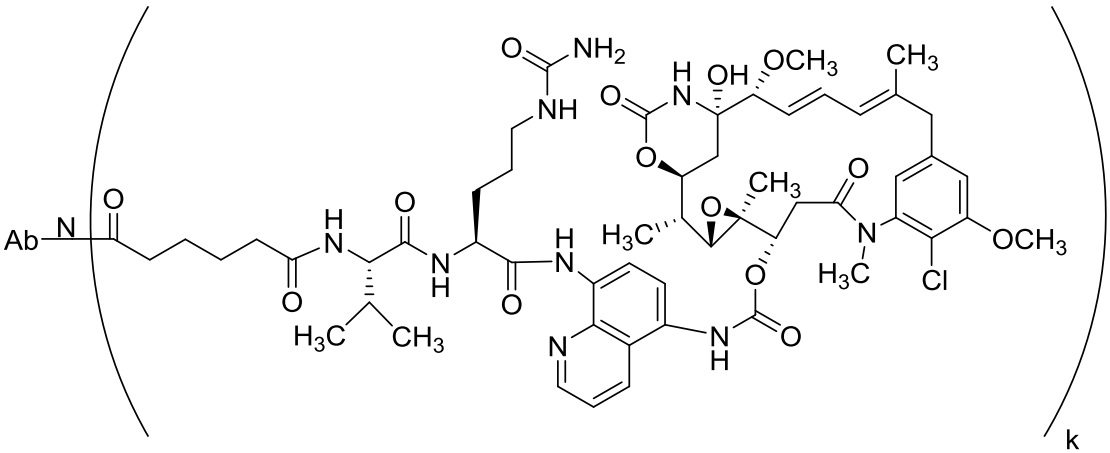
,


Ab
N
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
O
H3C
CH3
N
H
O
k

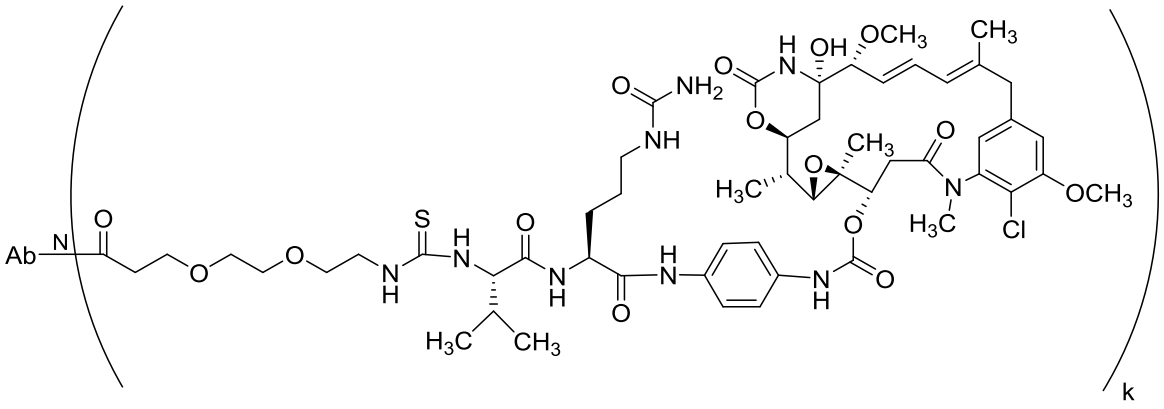
,


Ab
N
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
O
H3C
CH3
N
H
O
N
k

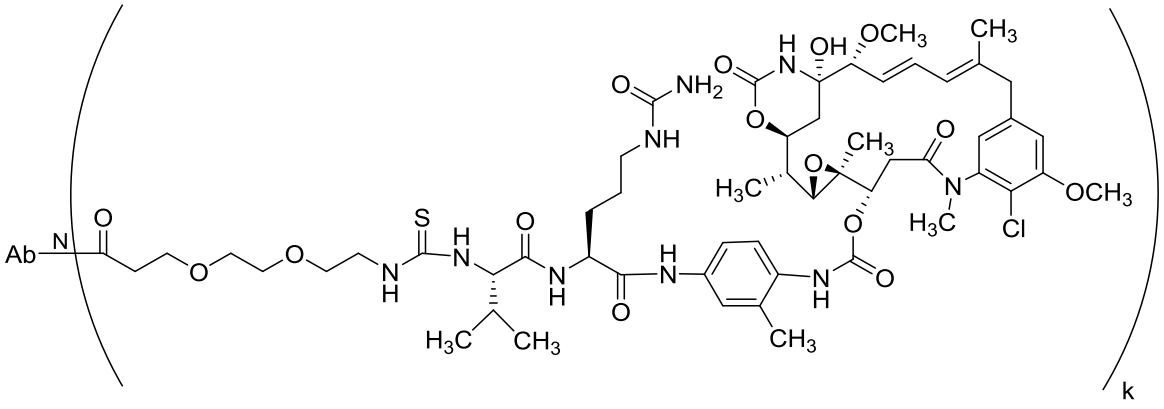
,


Ab
N
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
O
H3C
CH3
N
H
O
N
k

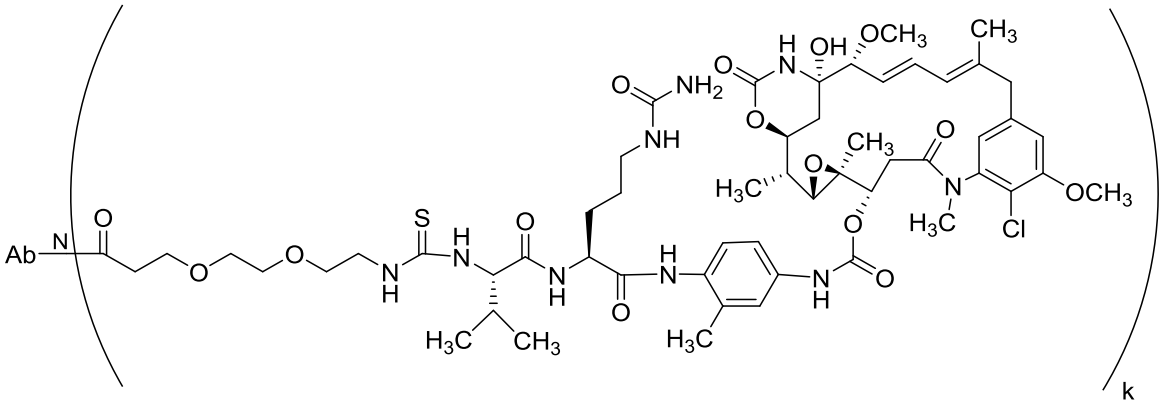
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
N
H
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
H3C
CH3
k

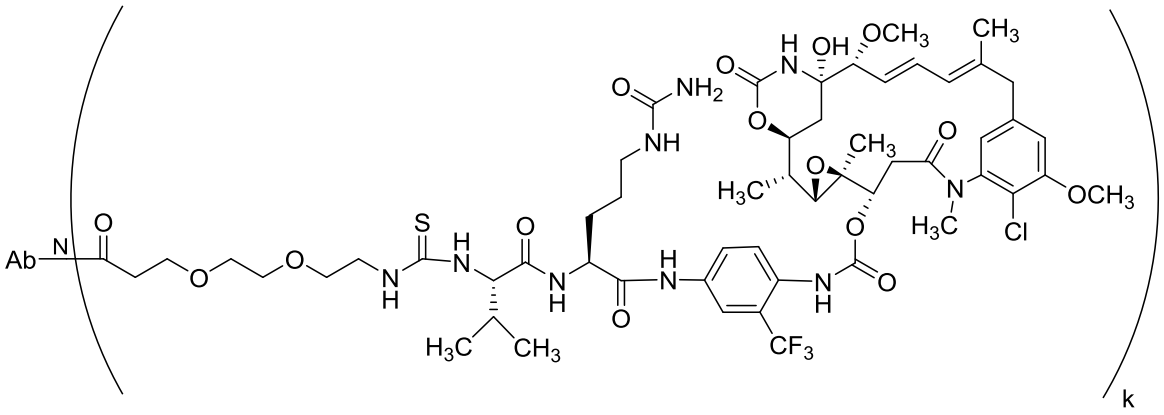
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
N
H
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
H3C
CH3
CH3
k

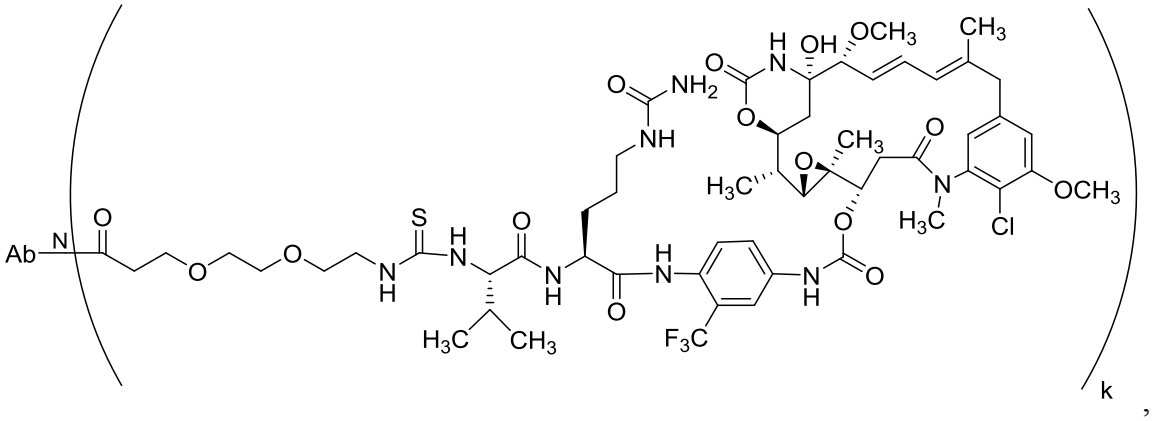
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
N
H
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
H3C
CH3
H3C
k

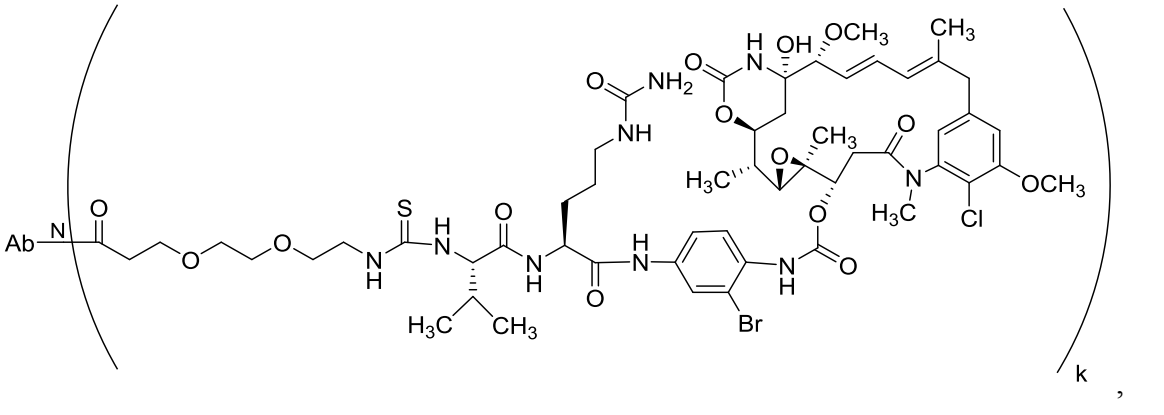
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
NH2
O
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
O
CF3
H3C
CH3
k

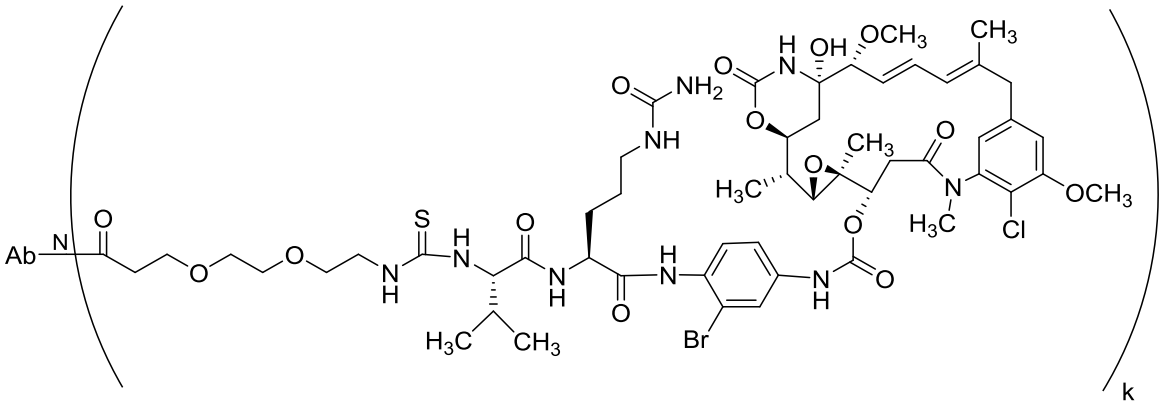
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
NH2
O
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
O
F3C
H3C
CH3
k

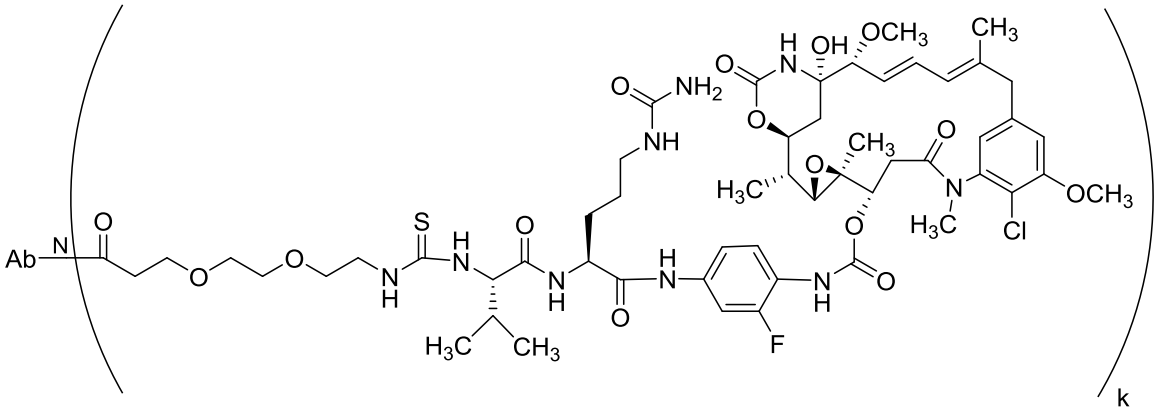
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
NH2
O
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
O
Br
H3C
CH3
k

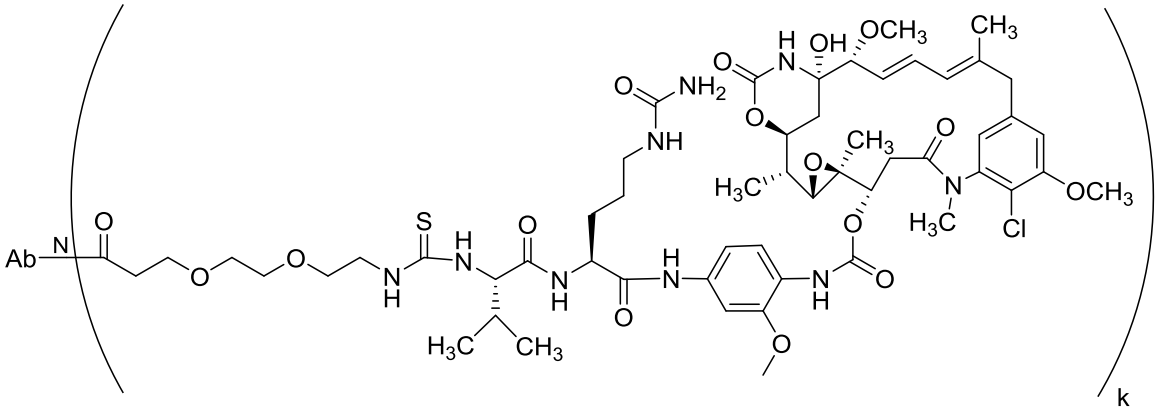
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
O
H3C
CH3
Br
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
k

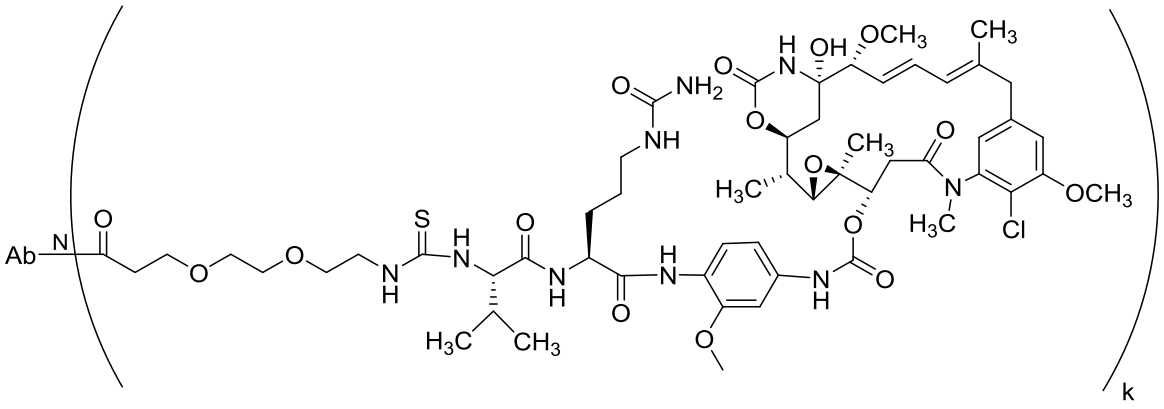
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
O
H3C
CH3
F
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
k

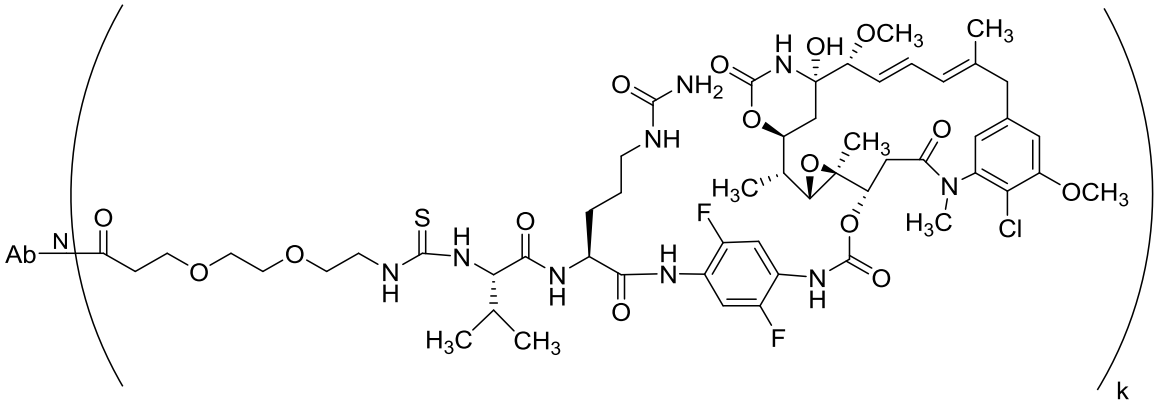
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
O
H3C
CH3
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
k

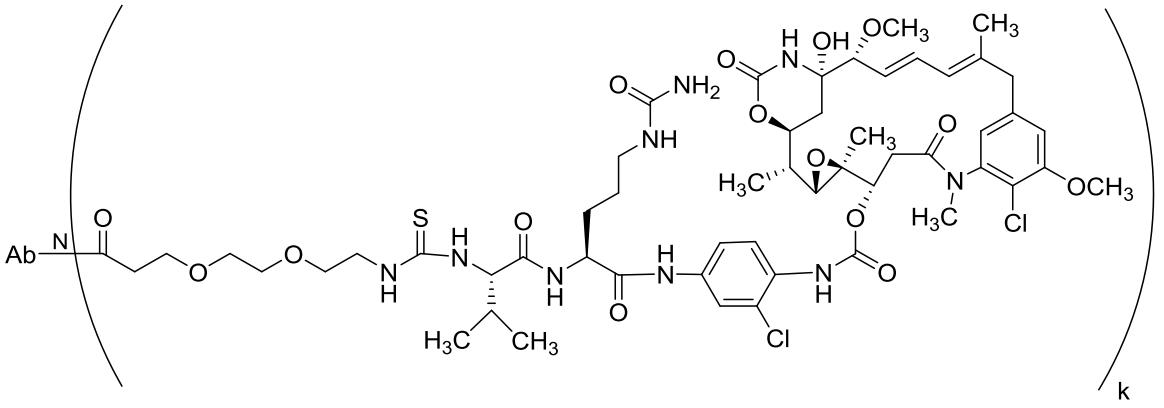
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
O
H3C
CH3
O
k

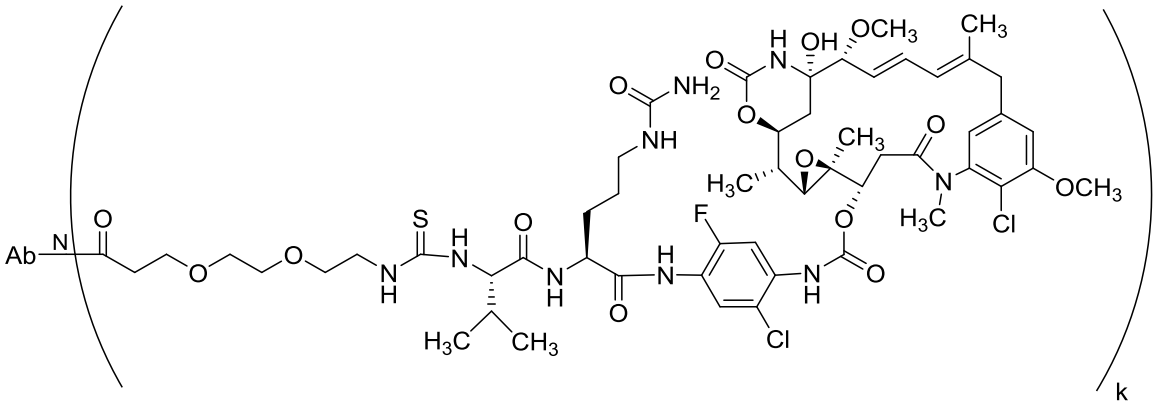
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
F
O
N
H
O
F
H3C
CH3
O
k

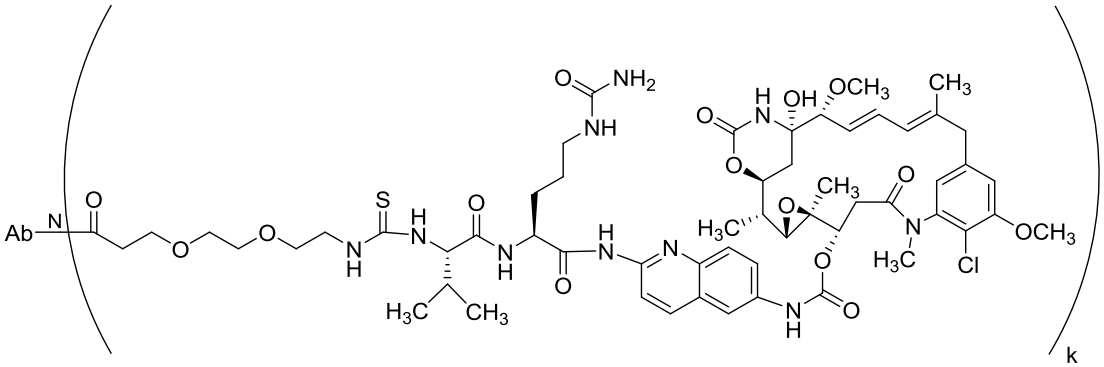
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
O
Cl
H3C
CH3
O
k

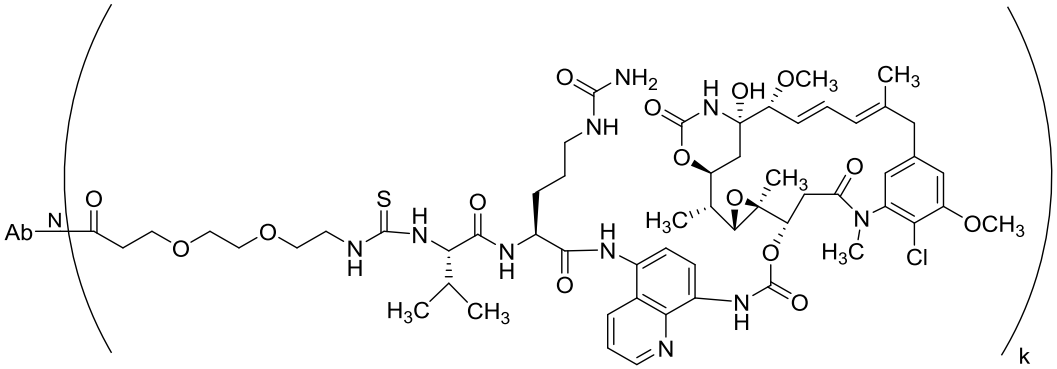
,



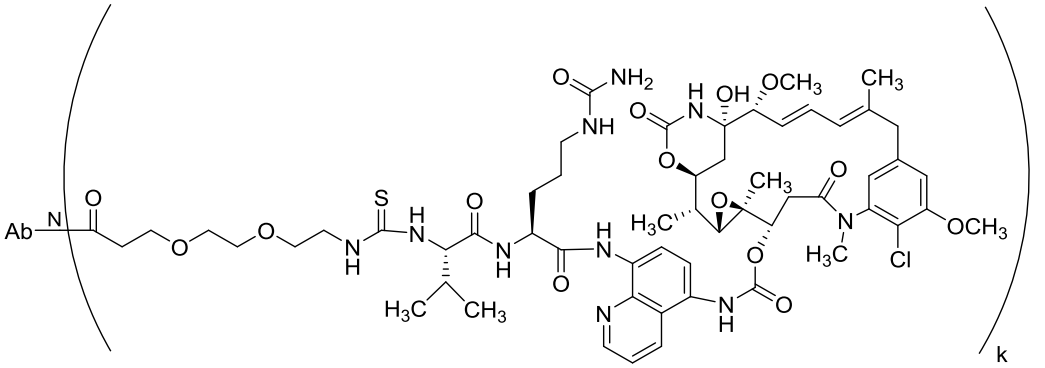
,



,

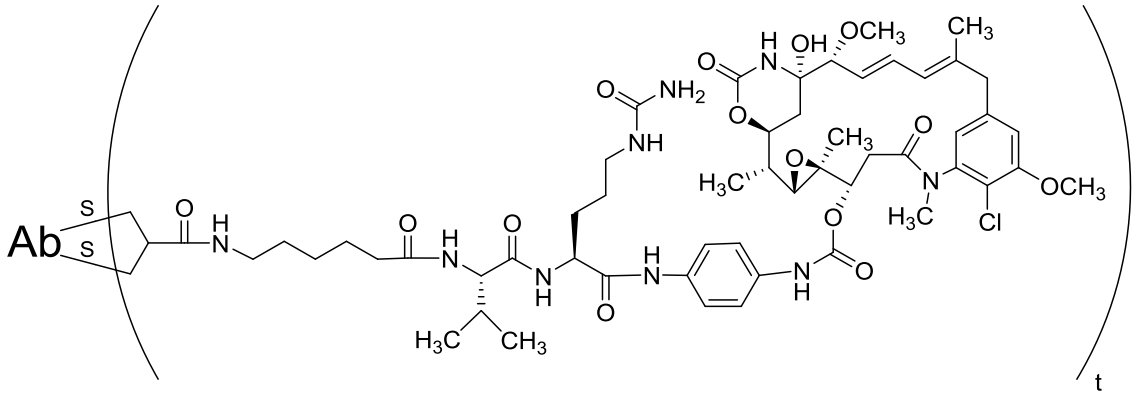


,

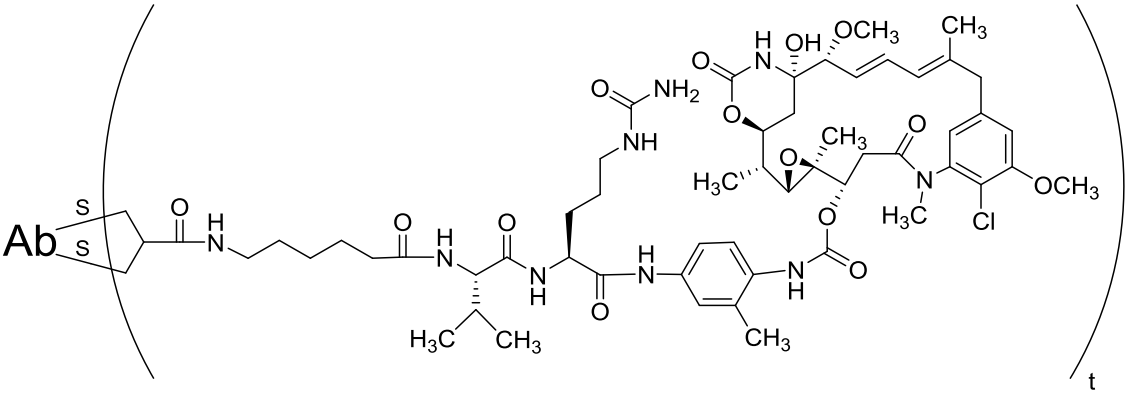


,

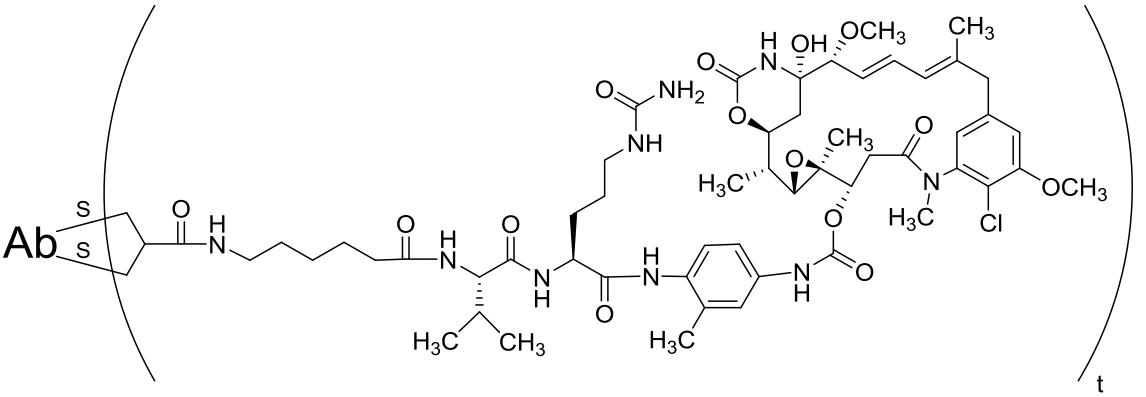
5


Ab
S
S
t

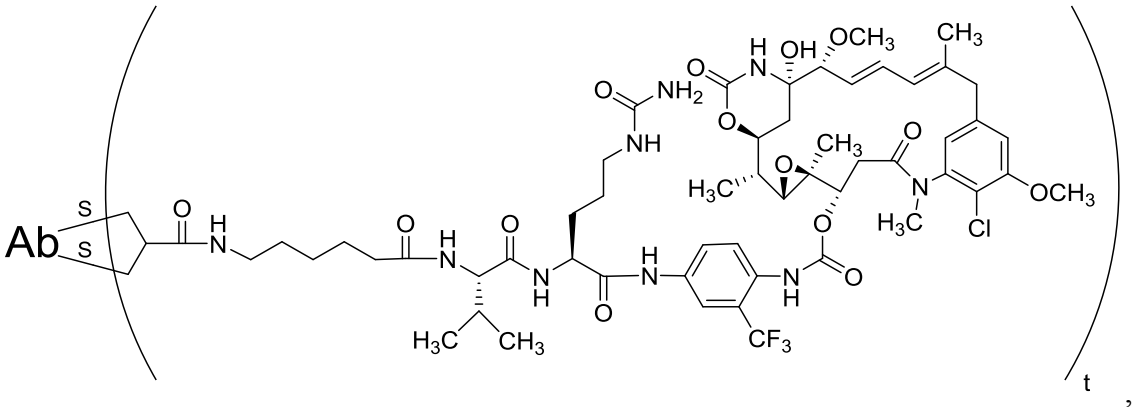
,


Ab
S
S
t

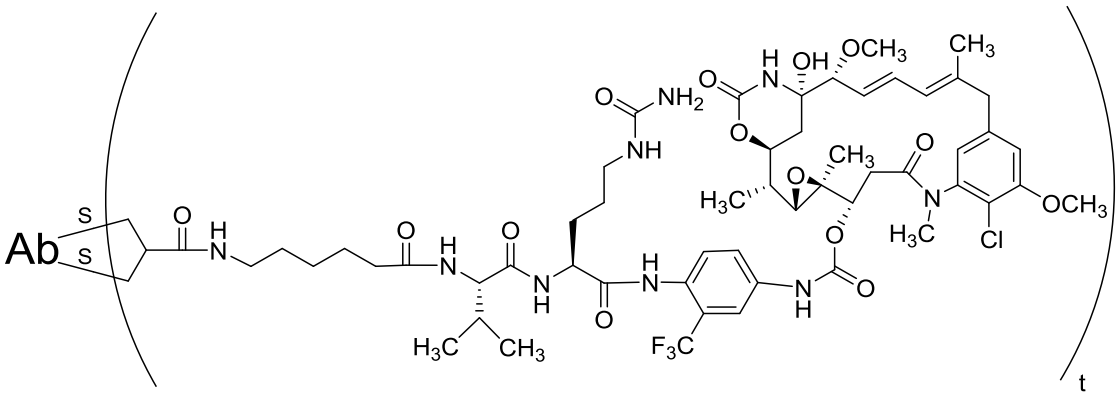
,


Ab
S
S
t

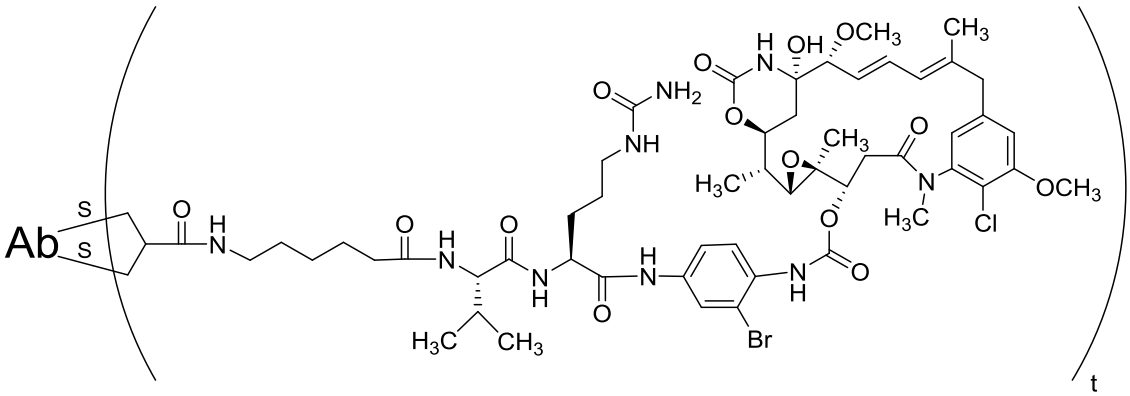
,


Ab
S
S
t

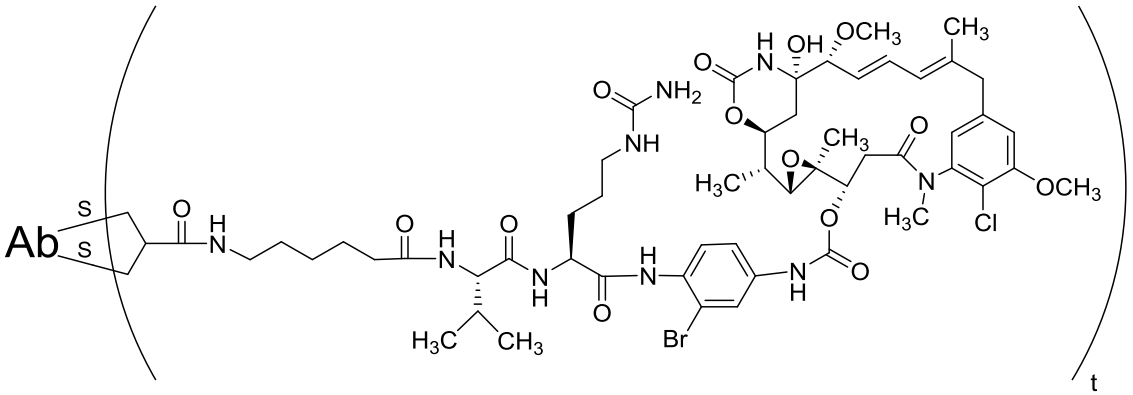
,


Ab
S
S
t

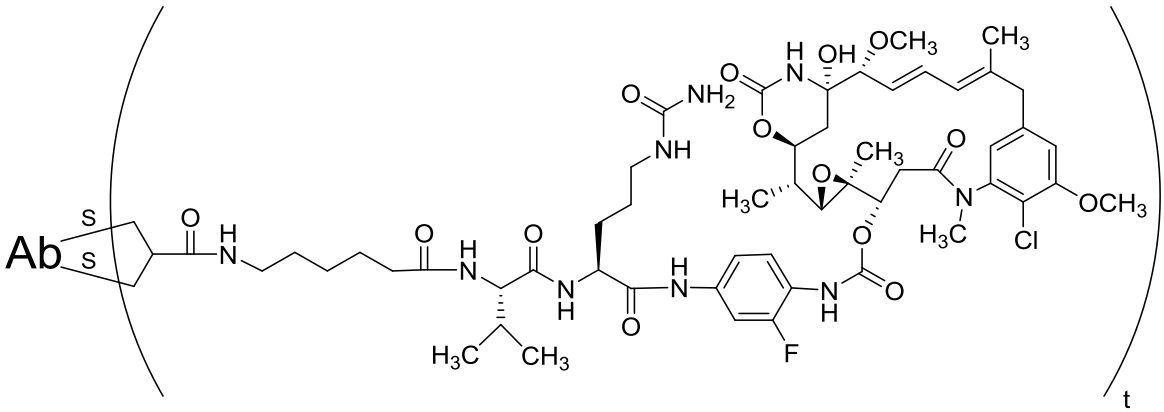
,


Ab
S
S
t

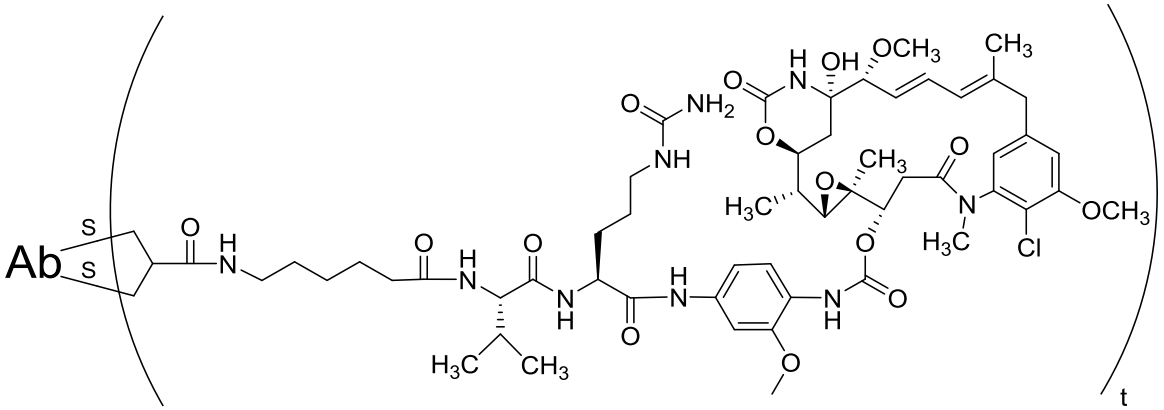
,


Ab
S
S
t

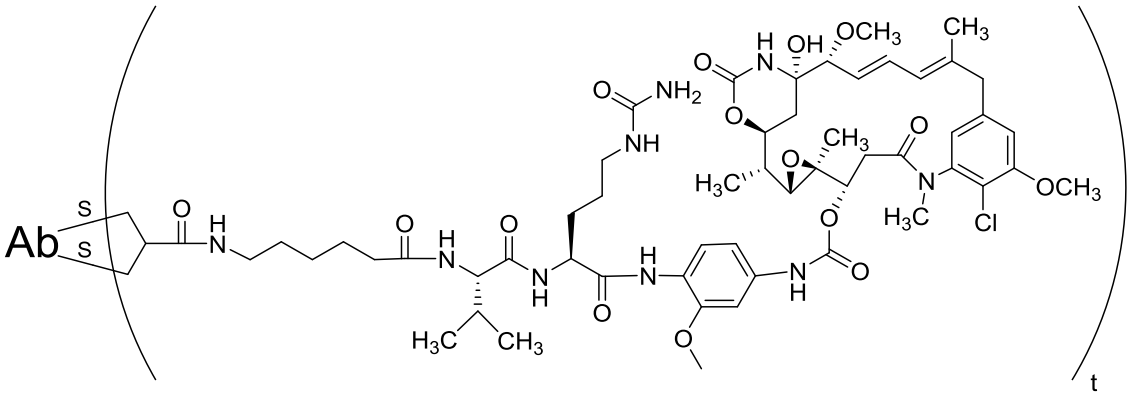
,


Ab
S
S
t

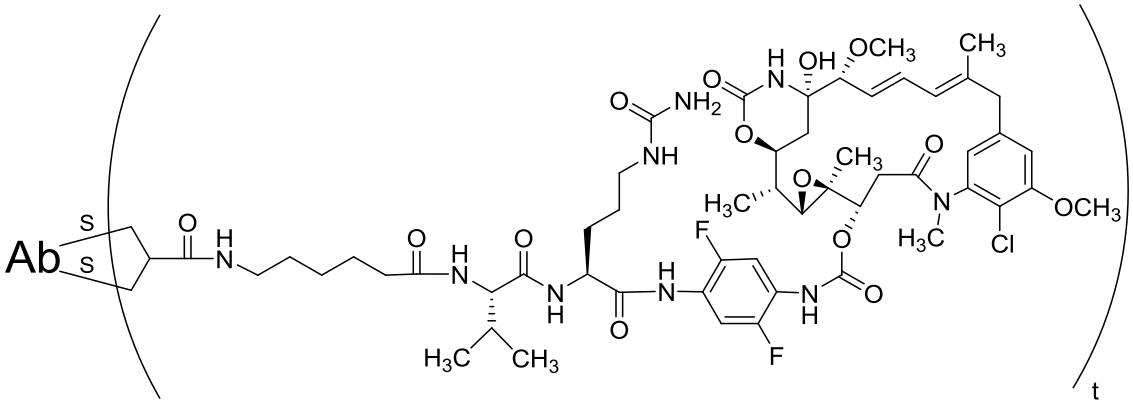
,


Ab
S
S
t

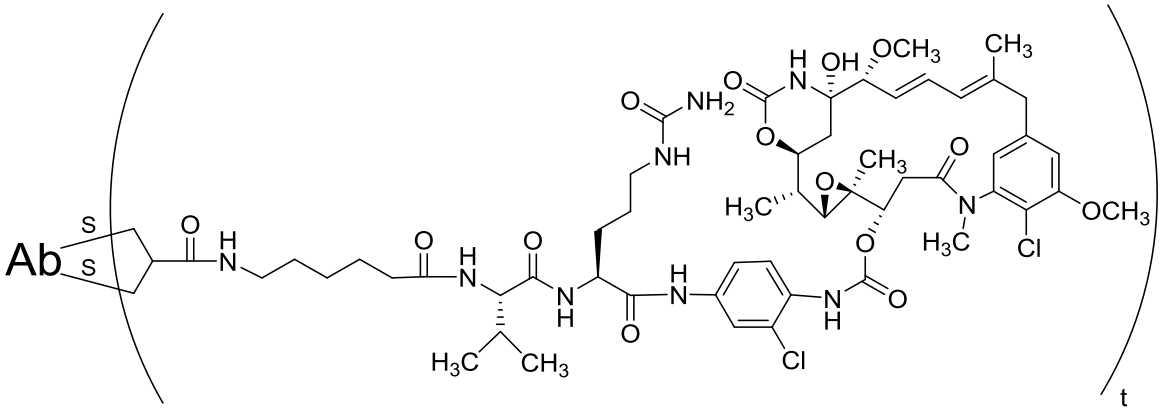
,


Ab
S
S
t

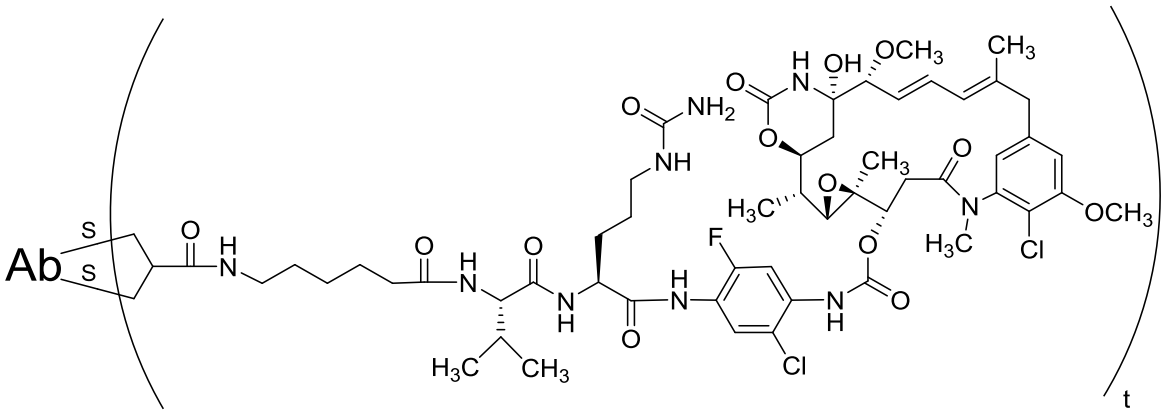
,


Ab
S
S
t

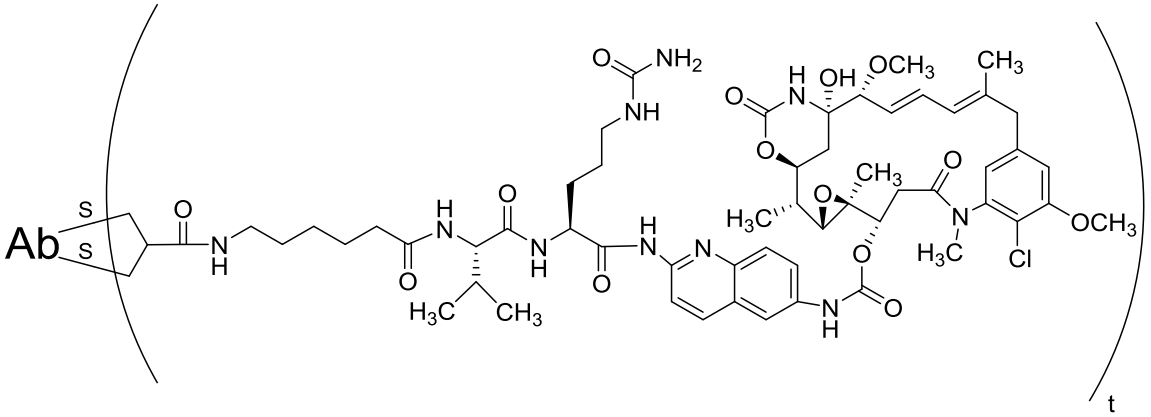
,


Ab
S
S
t

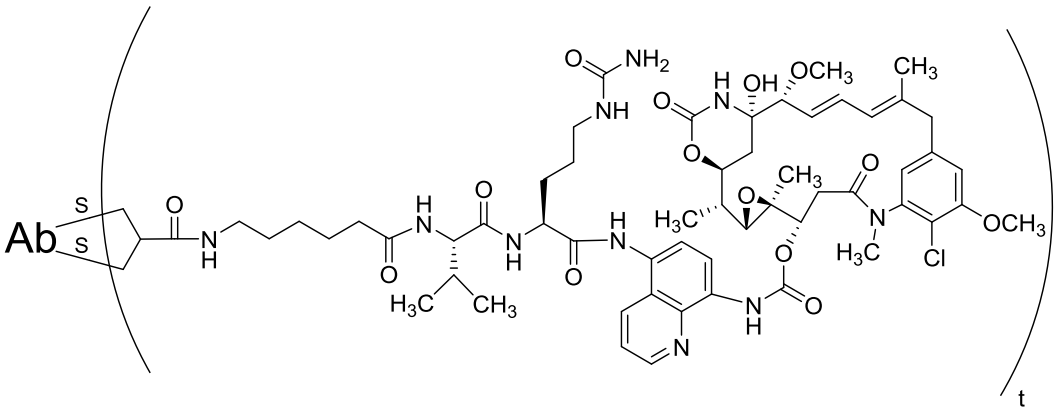
,


Ab
S
S
t

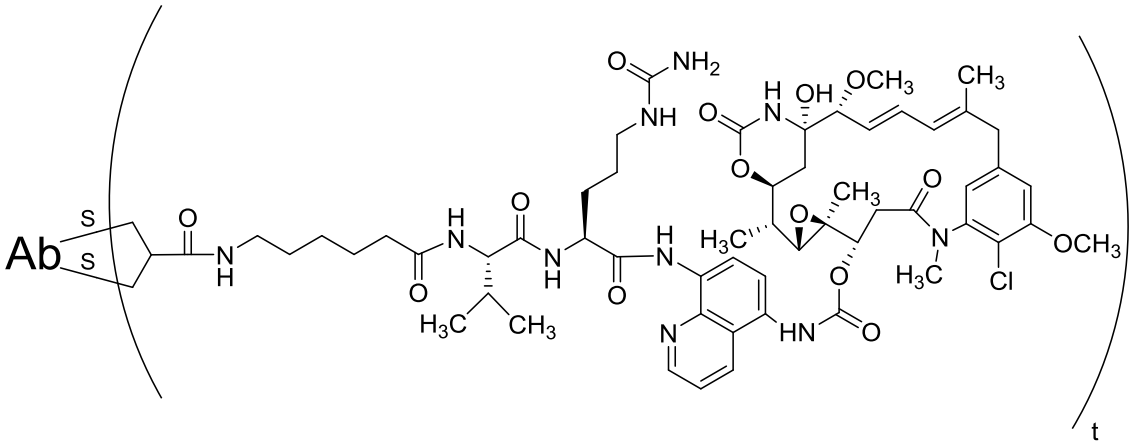
,


Ab
S
S
t

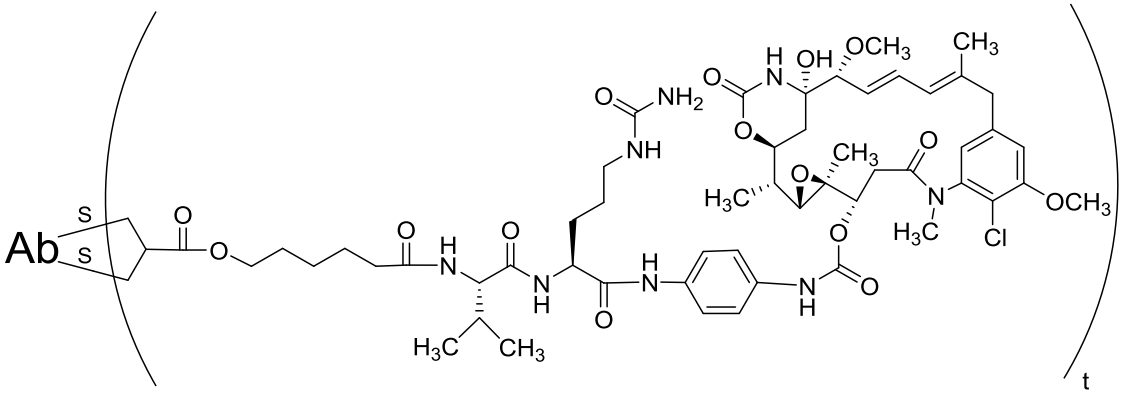
,


Ab
S
S
t

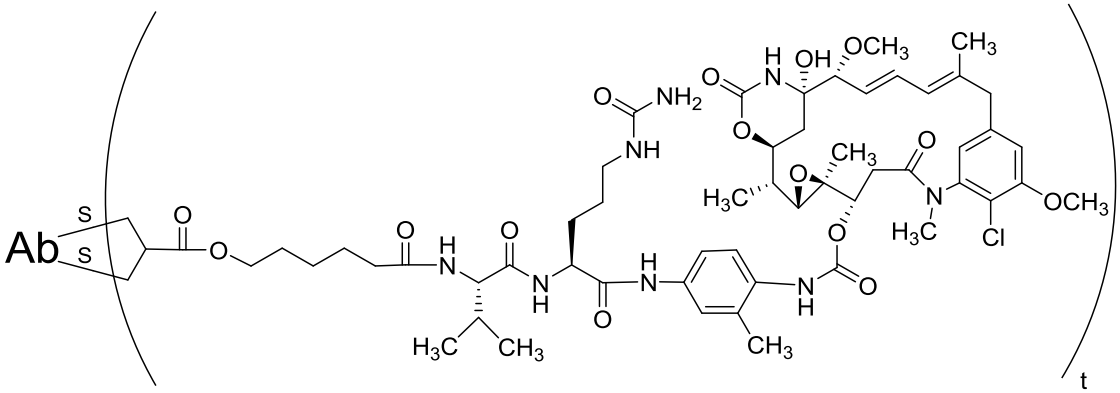
,



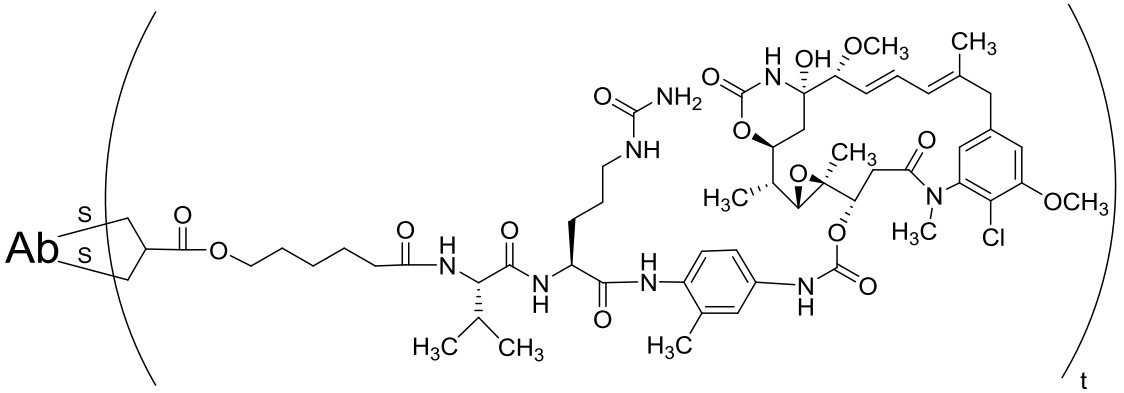
t ,



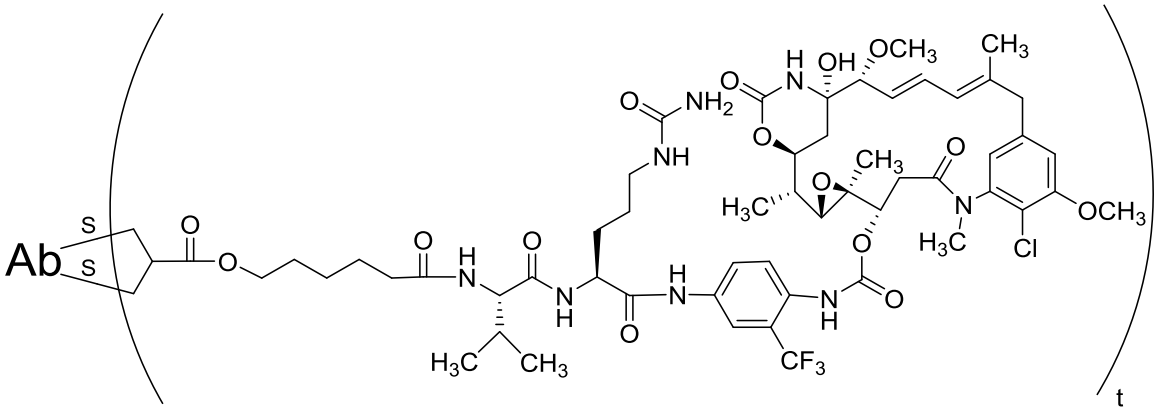
t ,



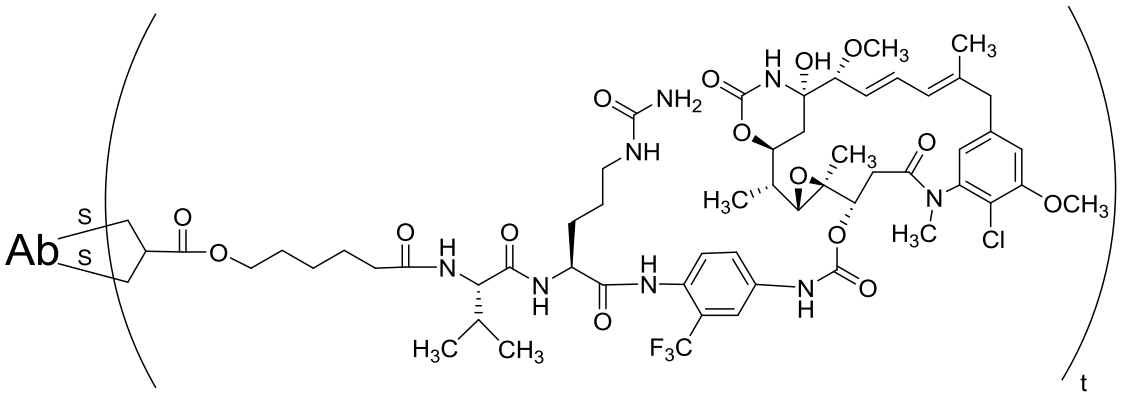
t ,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
H3C
CH3
H3C
H
N
O
N
H
t

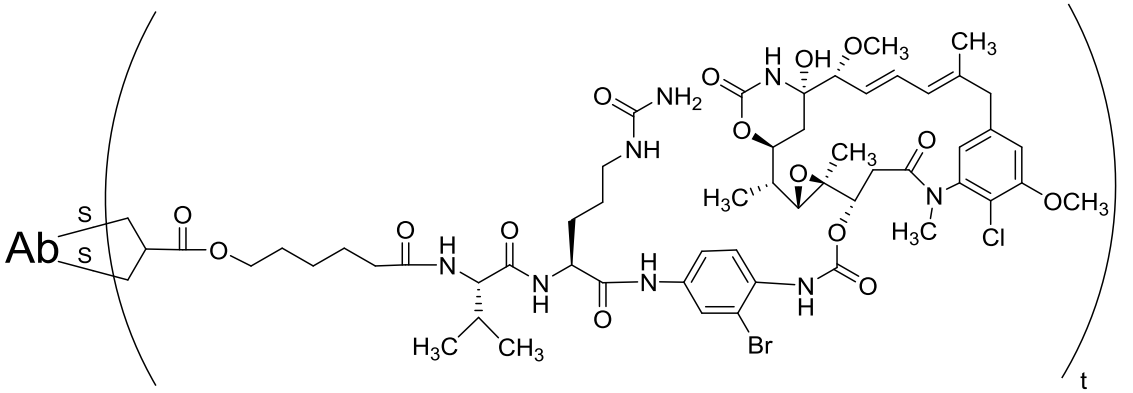
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
H3C
CH3
CF3
H
N
O
N
H
t

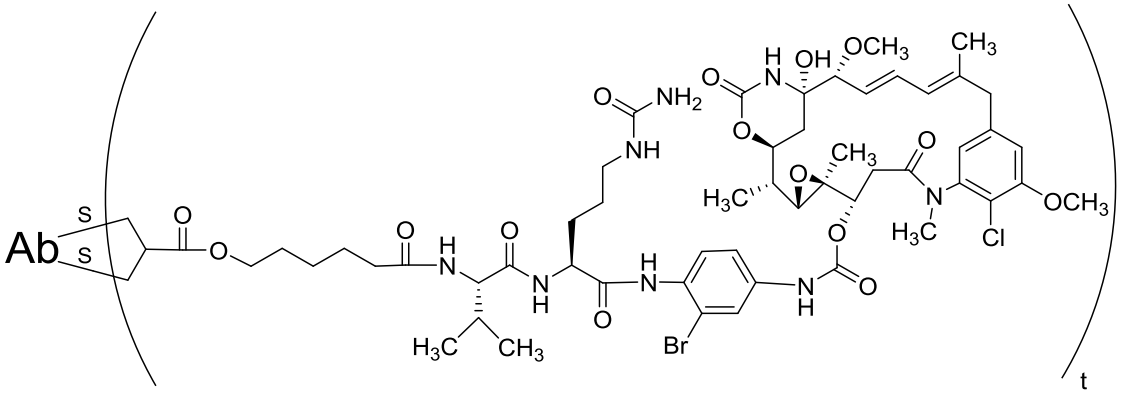
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
H3C
CH3
F3C
H
N
O
N
H
t

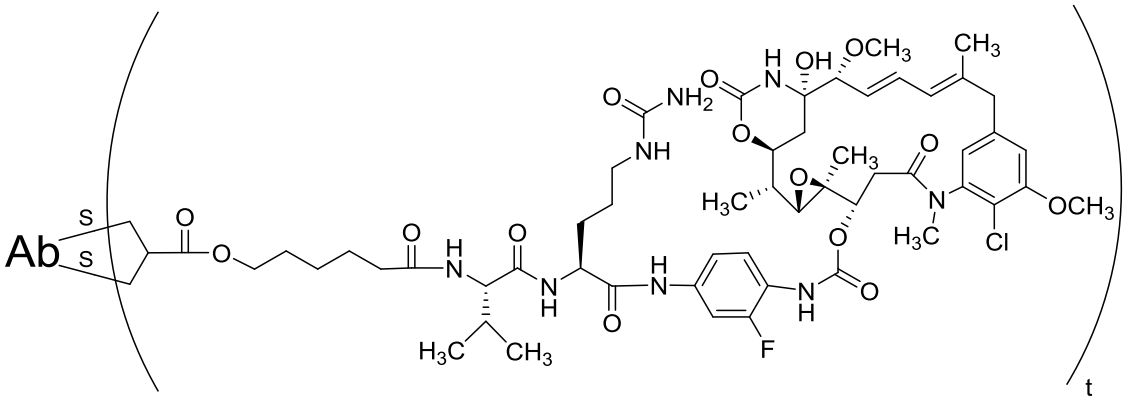
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
H3C
CH3
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
Br
OH
OCH3
CH3
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

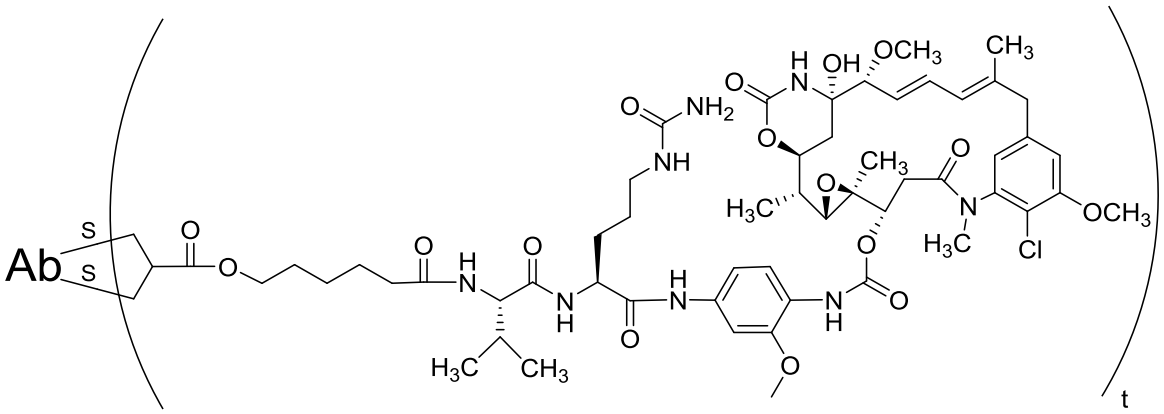
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
H3C
CH3
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
Br
OH
OCH3
CH3
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

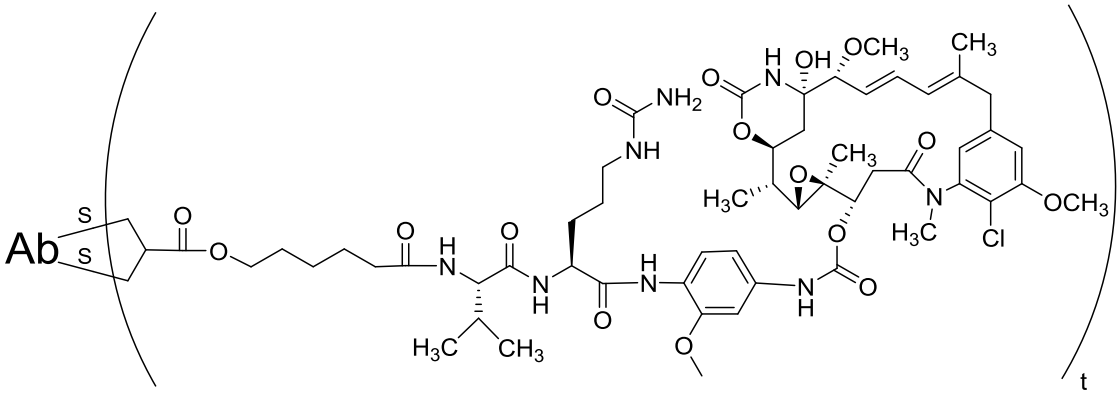
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
H3C
CH3
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
F
OH
OCH3
CH3
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

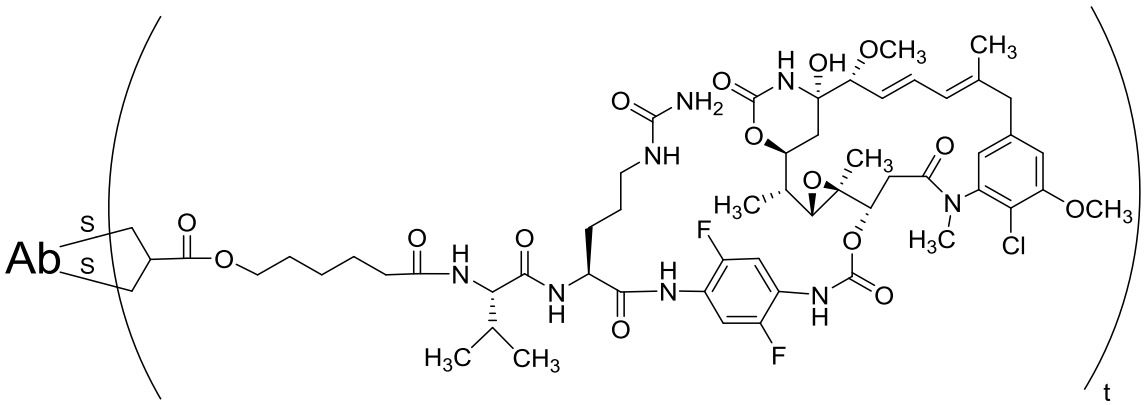
,



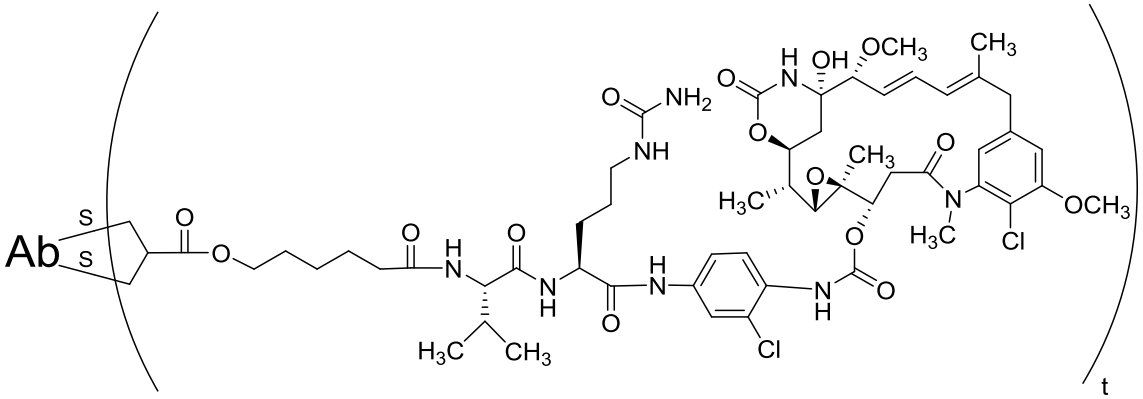
t ,



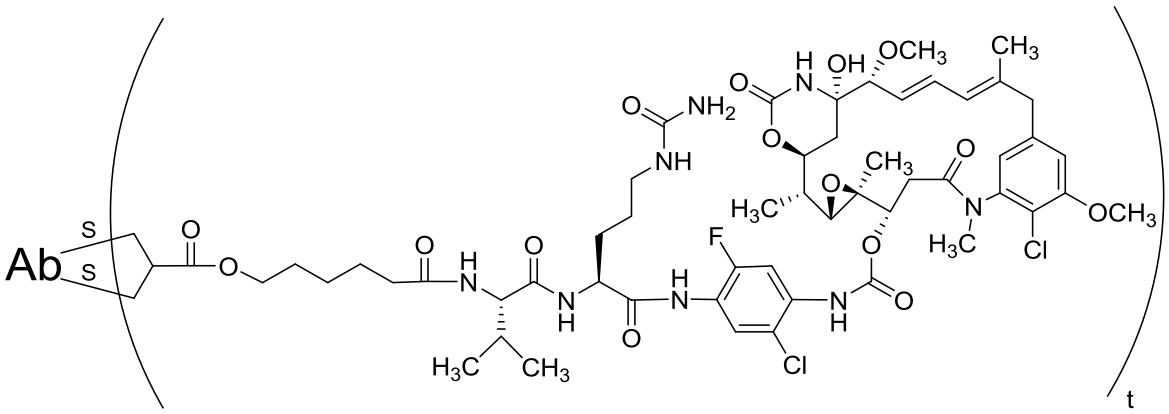
t ,



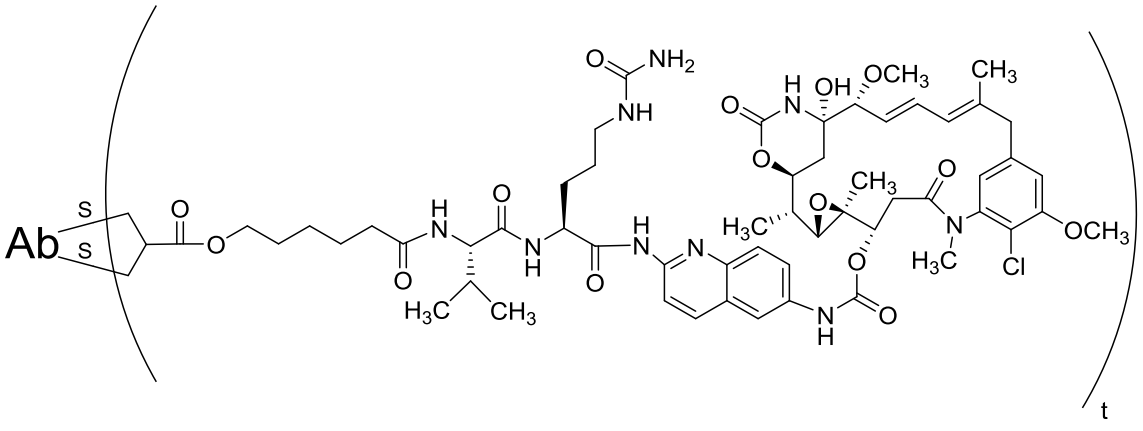
t ,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
H3C
CH3
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
Cl
t

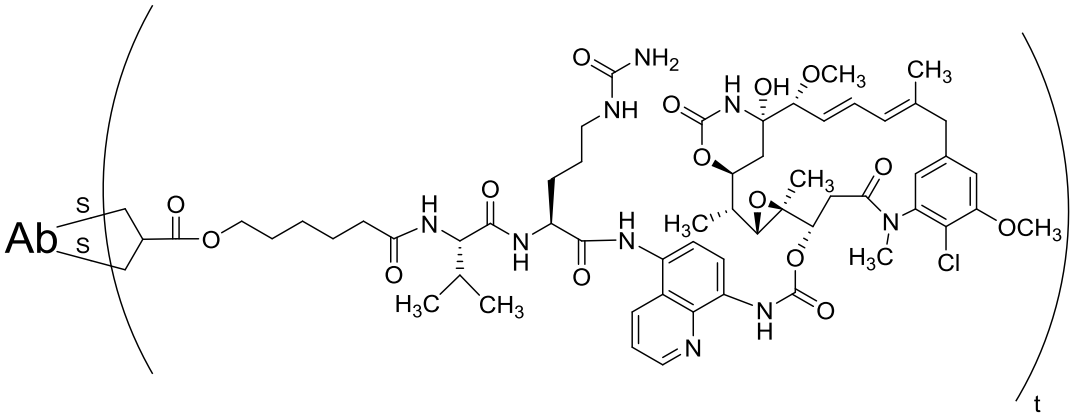
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
H3C
CH3
F
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
Cl
t

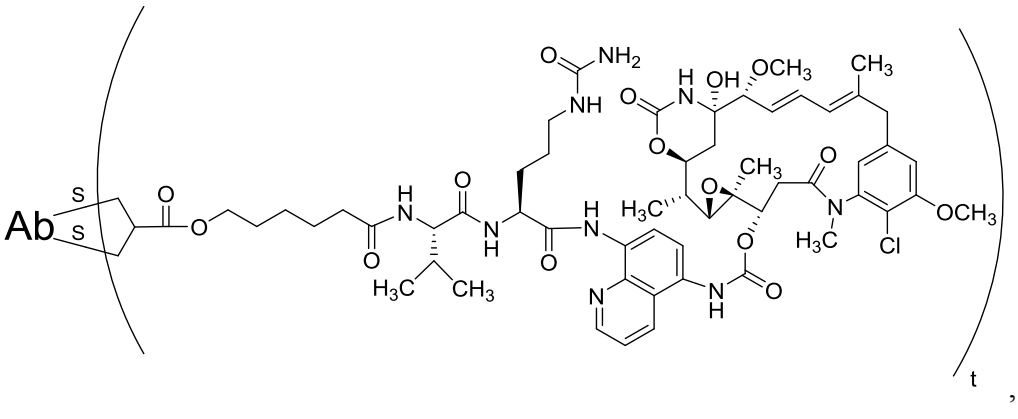
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
H3C
CH3
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
OCH3
Cl
Cl
t

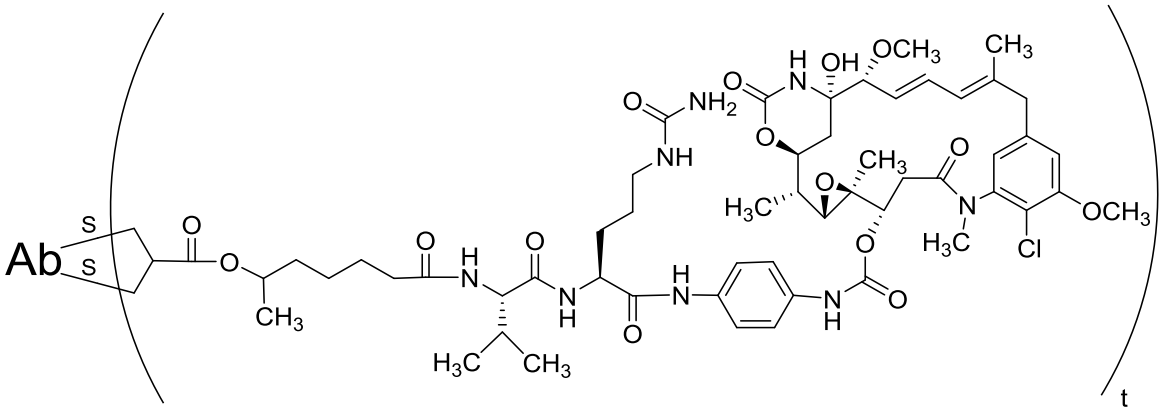
,


Ab
S
S
O
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
O
H3C
CH3
O
N
H
N
t

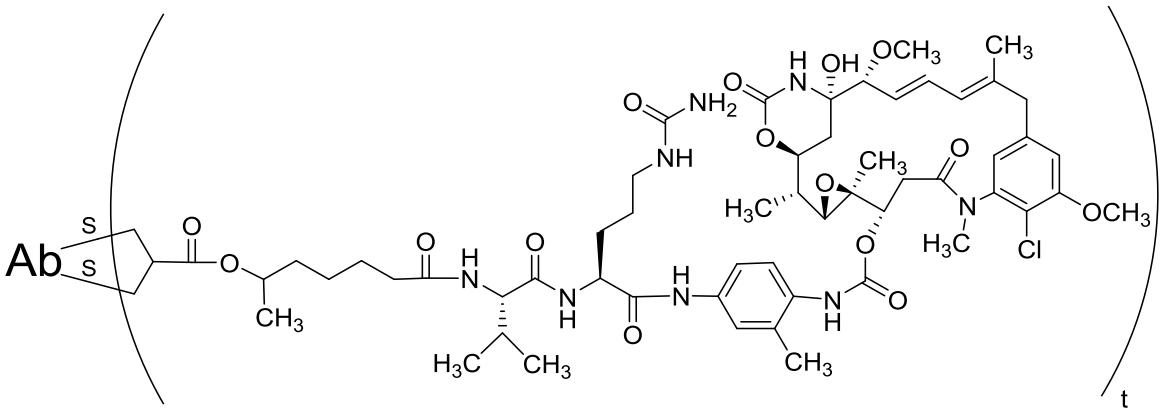
,


Ab
S
S
O
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
O
H3C
CH3
O
N
H
N
t

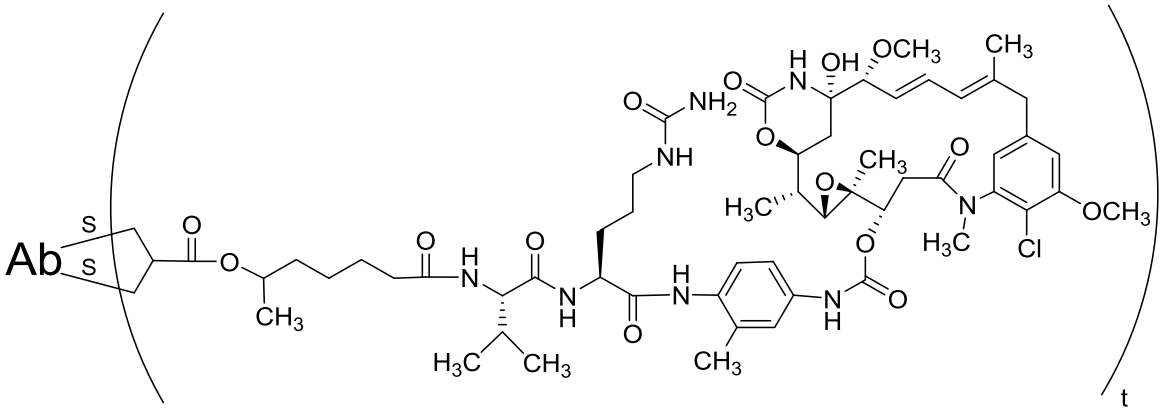
,


Ab
S
S
O
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
H
N
CH3
H3C
CH3
O
N
H
N
t

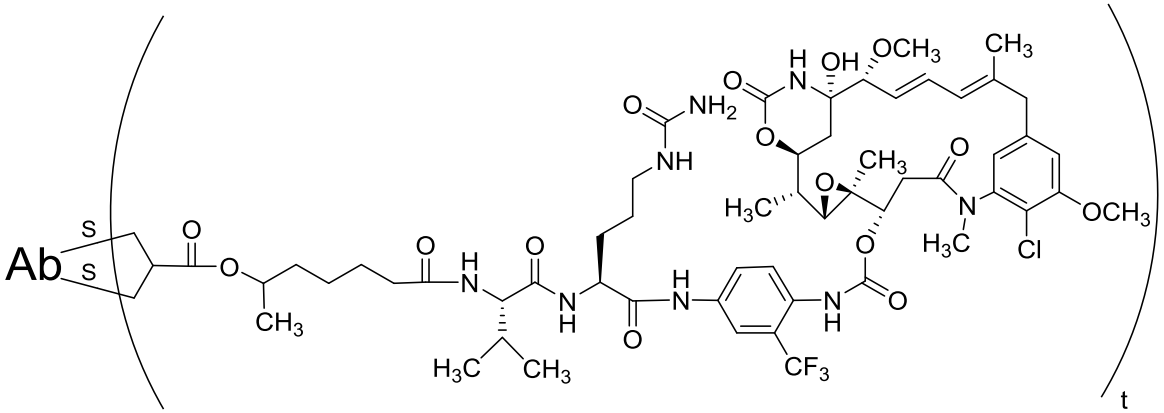
,


Ab
S
S
t

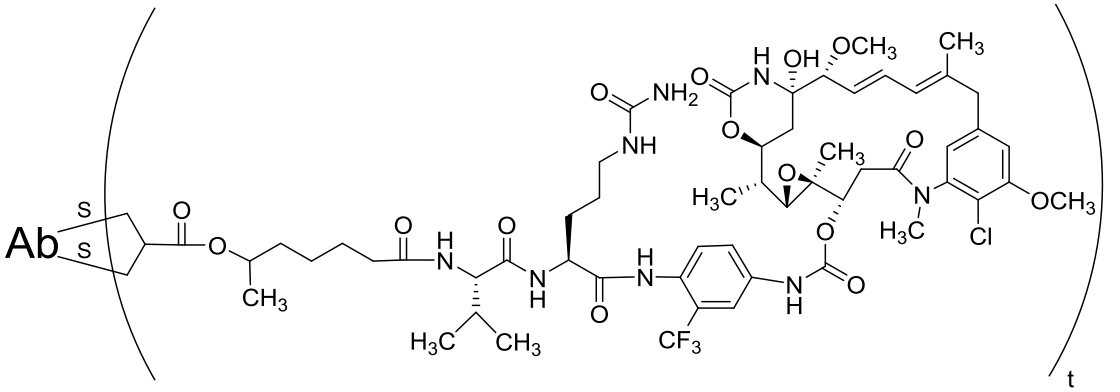
,


Ab
S
S
t

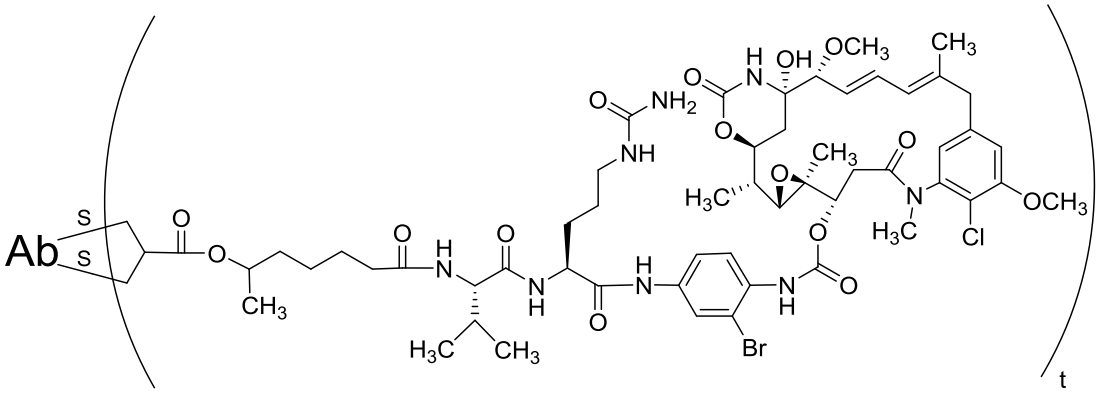
,


Ab
S
S
t

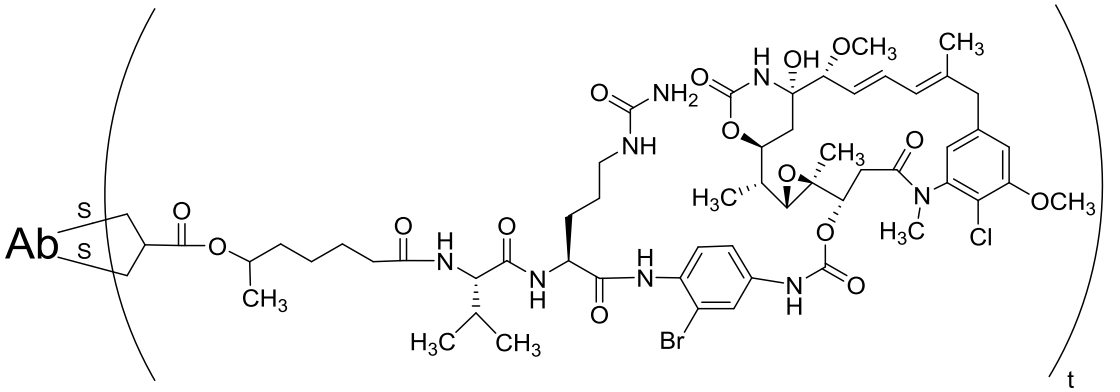
,


Ab
S
S
O
O
CH3
O
H
N
O
N
H
H3C
CH3
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
CF3
t

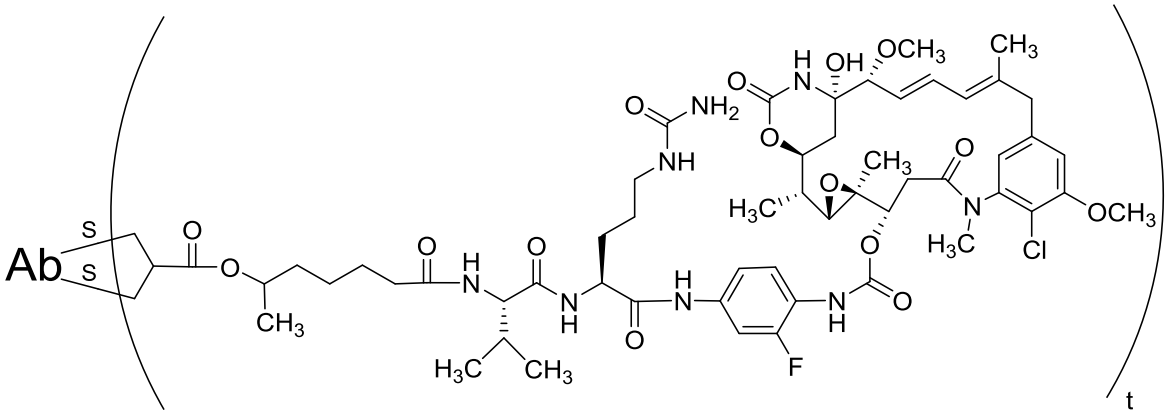
,


Ab
S
S
O
O
CH3
O
H
N
O
N
H
H3C
CH3
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
Br
t

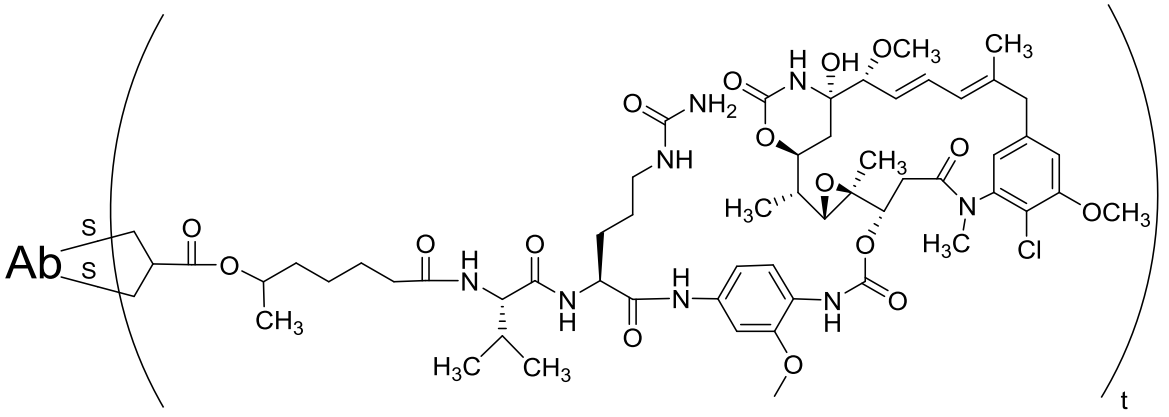
,


Ab
S
S
O
O
CH3
O
H
N
O
N
H
H3C
CH3
O
NH2
NH
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
Br
t

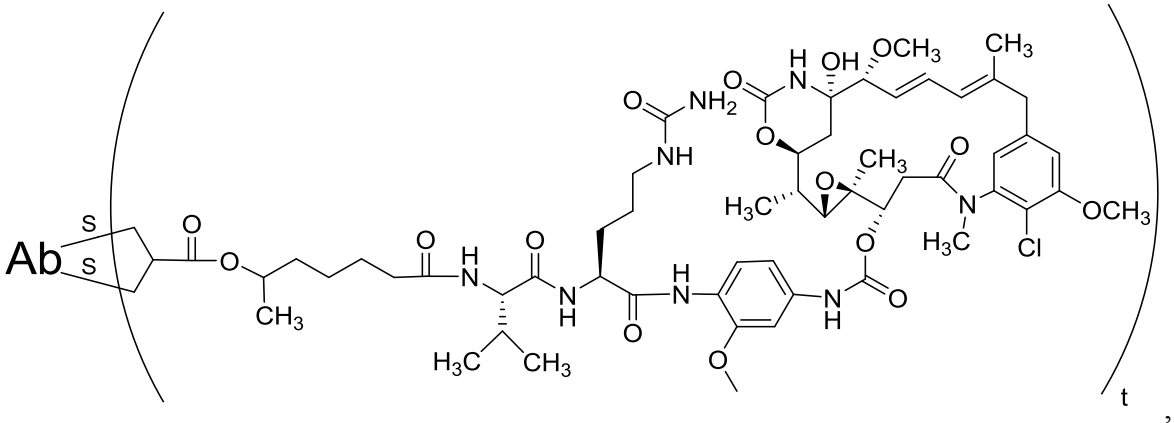
,


Ab
S
S
O
O
CH3
O
H
N
O
H
N
H3C
CH3
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
H
N
O
F
t

,

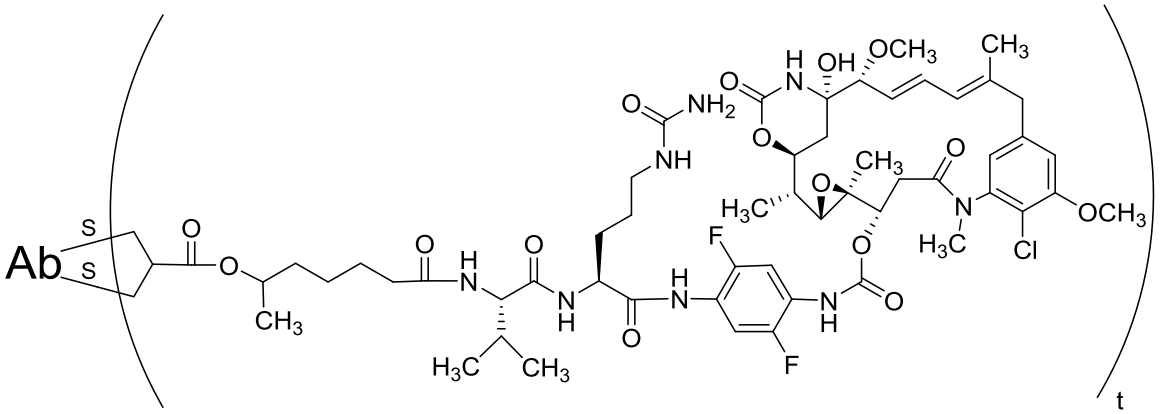

Ab
S
S
O
O
CH3
O
H
N
O
H
N
H3C
CH3
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
H
N
O
O
t

,

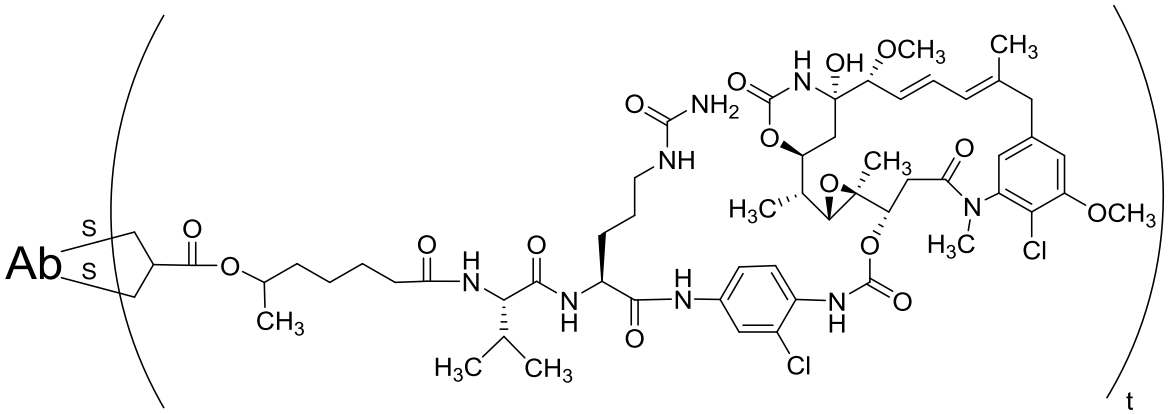

Ab
S
S
O
O
CH3
O
H
N
O
H
N
H3C
CH3
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
H
N
O
O
t

,

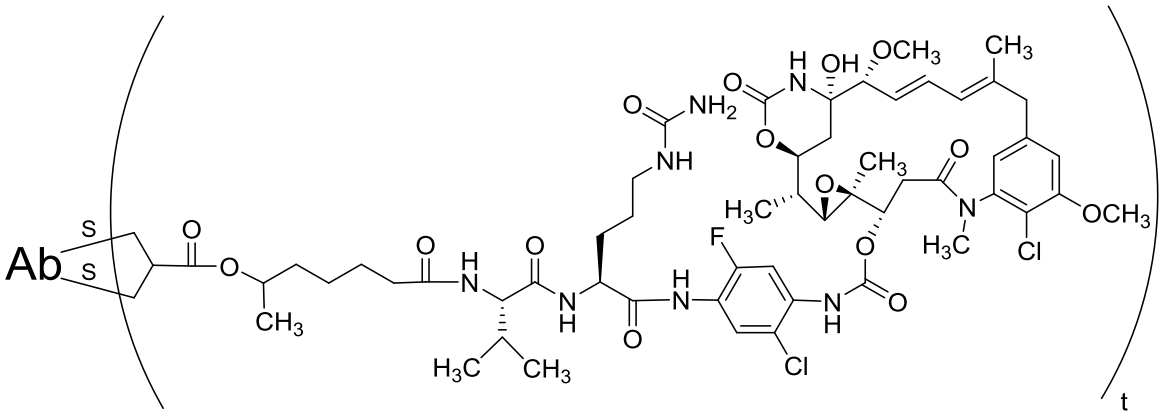
5


Ab
S
S
O
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
F
O
N
H
O
F
CH3
H3C
CH3
t

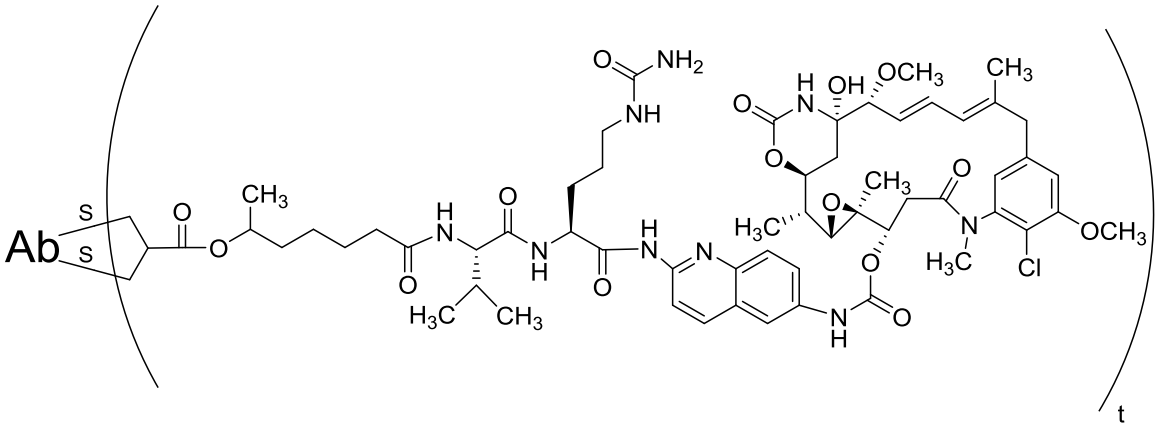
,


Ab
S
S
O
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
O
Cl
CH3
H3C
CH3
t

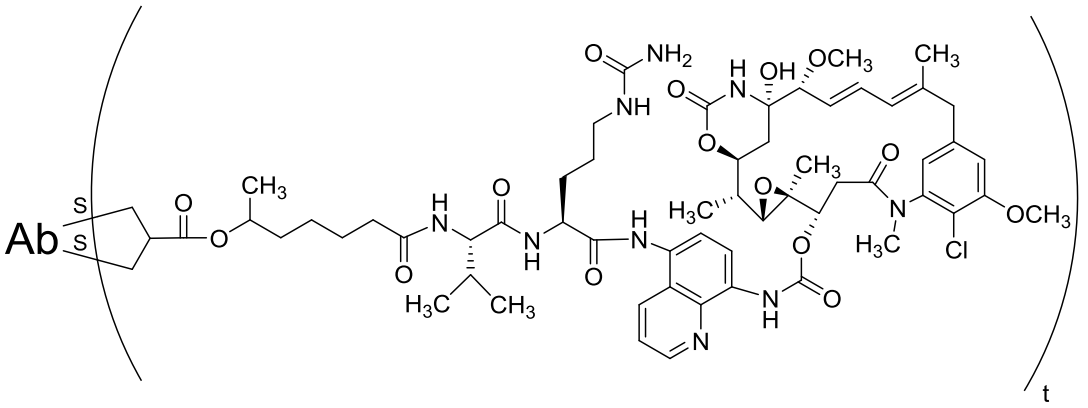
,


Ab
S
S
O
O
O
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
F
O
N
H
O
Cl
CH3
H3C
CH3
t

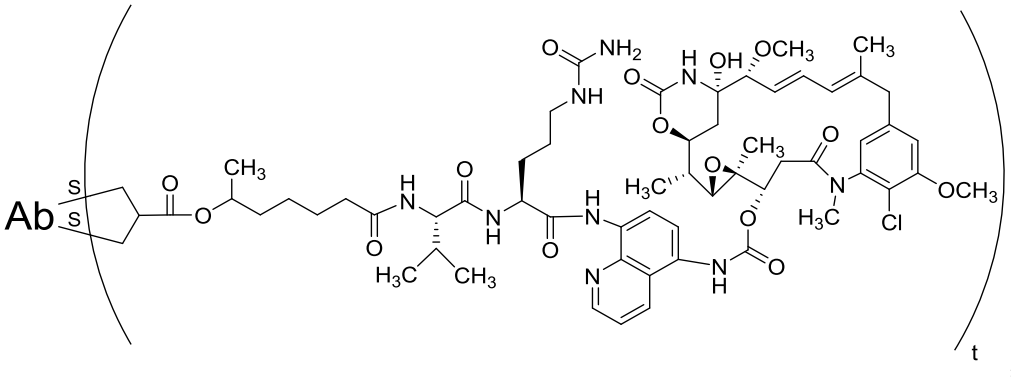
,


Ab
S
S
O
CH3
O
H
N
O
NH
O
NH2
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
H3C
CH3
O
O
CH3
O
N
H3C
Cl
OCH3
N
H
O
t

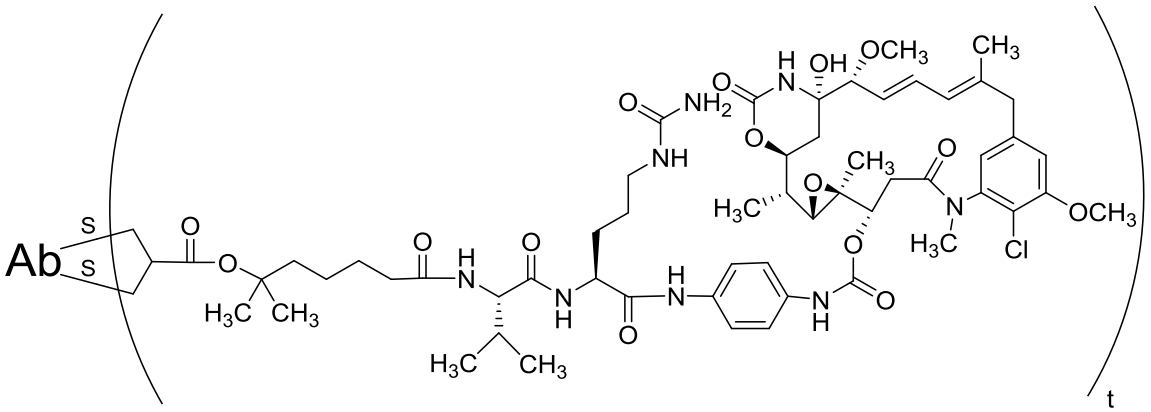
,


Ab
S
S
O
CH3
O
H
N
O
NH
O
NH2
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
H3C
CH3
O
O
CH3
O
N
H3C
Cl
OCH3
N
H
O
t

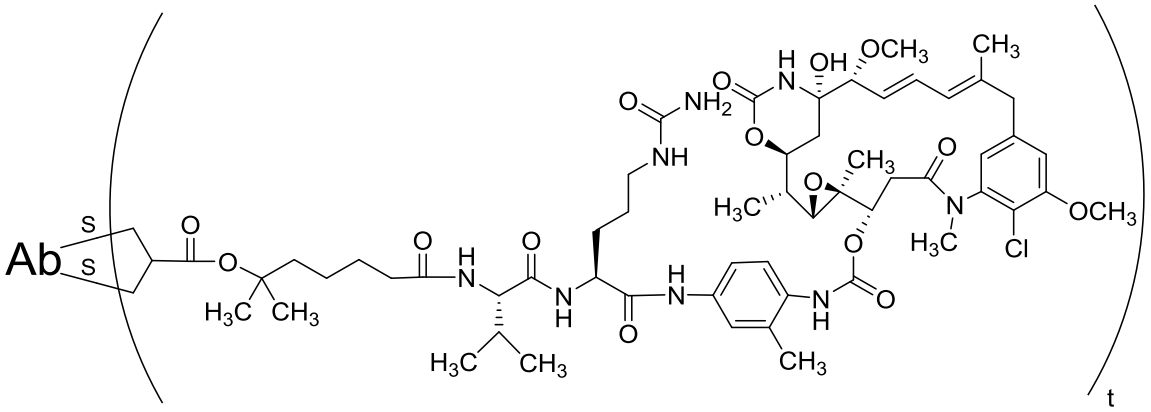
,


Ab
S
S
O
CH3
O
H
N
O
NH
O
NH2
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
H3C
CH3
O
O
CH3
O
N
H3C
Cl
OCH3
N
H
O
t

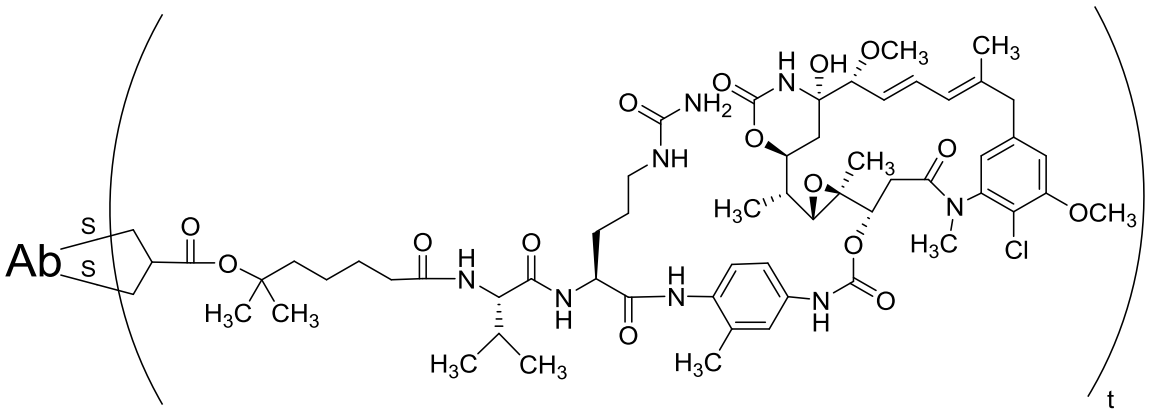
,


Ab
S
S
t

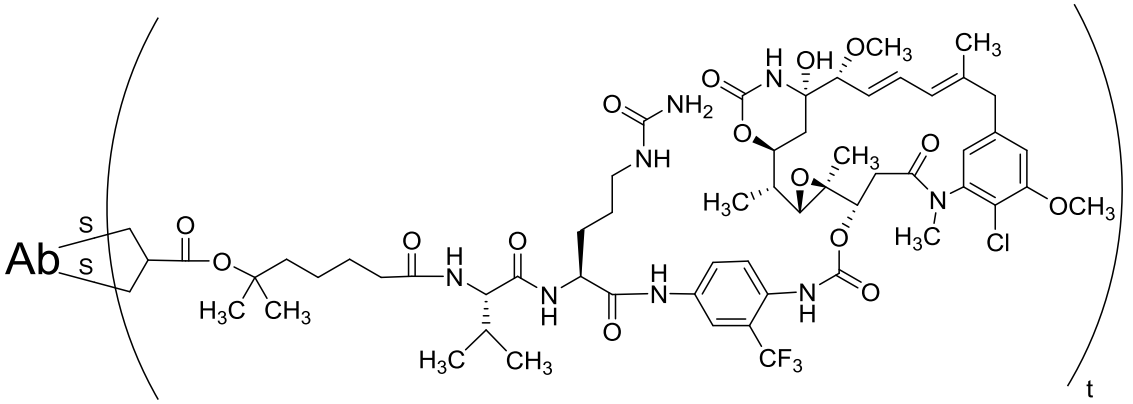
,


Ab
S
S
t

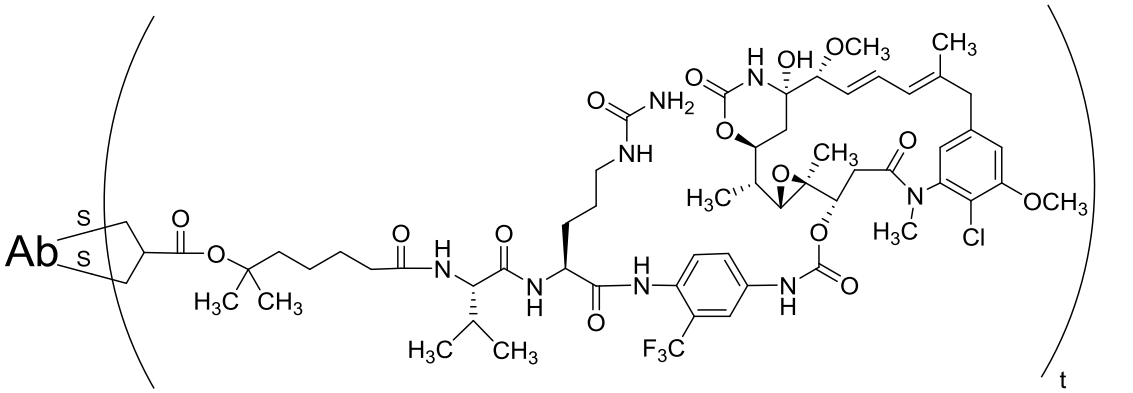
,


Ab
S
S
t

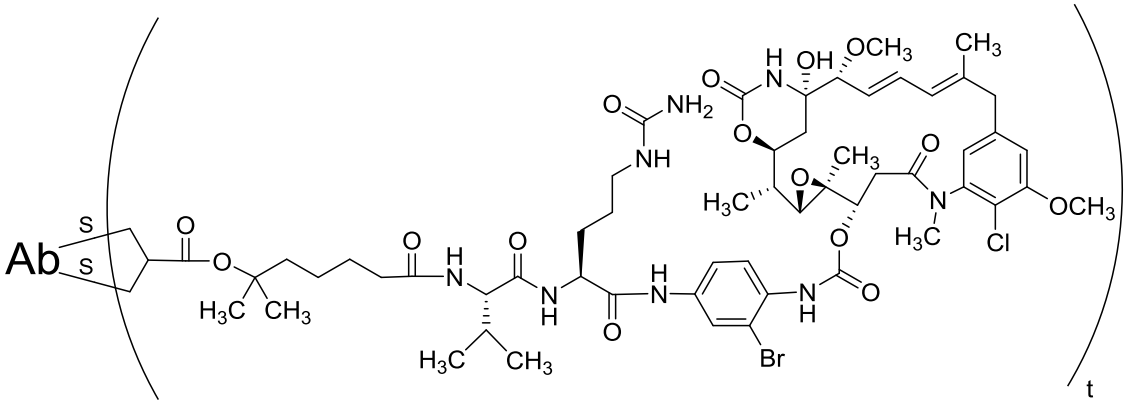
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
NH
O
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
H3C
CH3
O
H
N
N
H
O
CF3
N
H
O
t

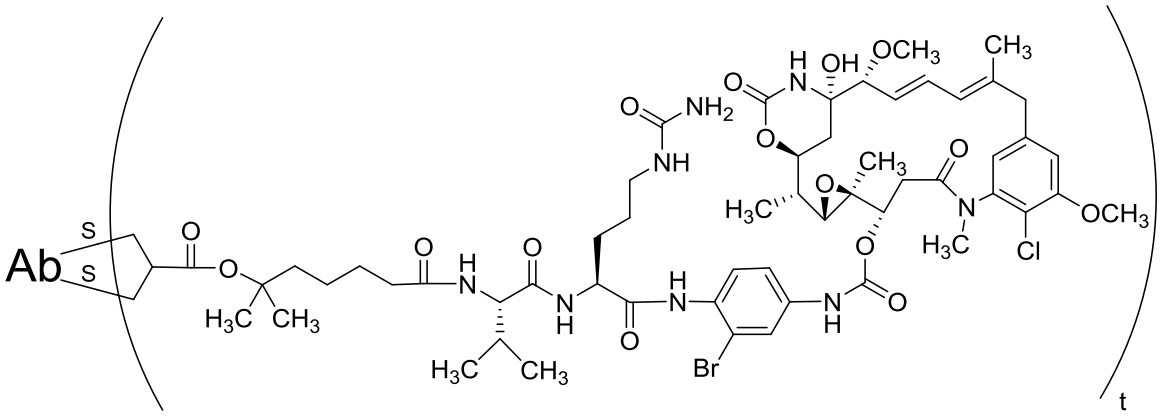
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
N
H
O
NH
O
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
H3C
CH3
O
H
N
N
H
O
F3C
N
H
O
t

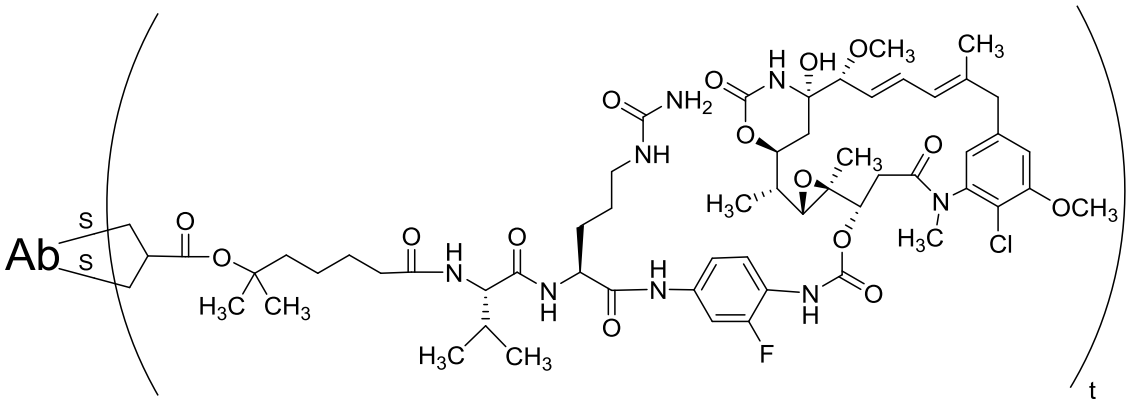
,


Ab
S
S
O
O
H3C CH3
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
NH
H3C
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
H
N
O
H3C CH3
Br
t

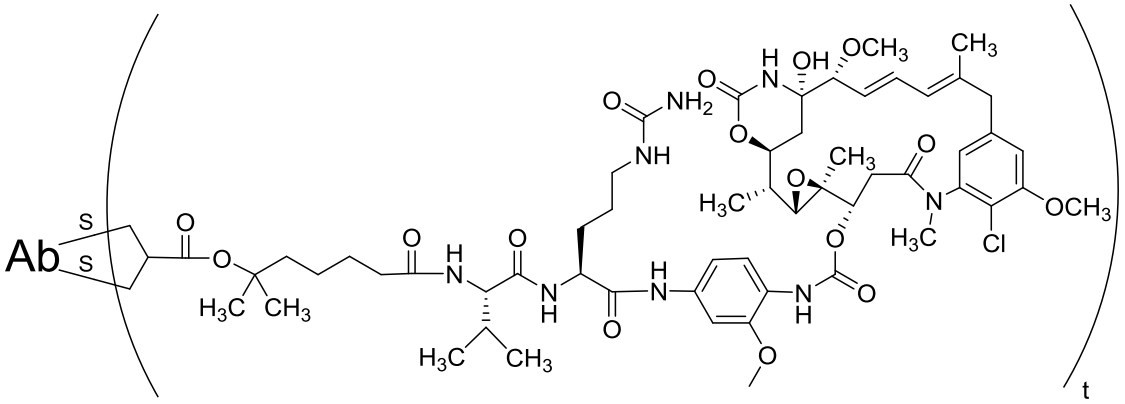
,


Ab
S
S
O
O
H3C CH3
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
NH
H3C
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
H
N
O
H3C CH3
Br
t

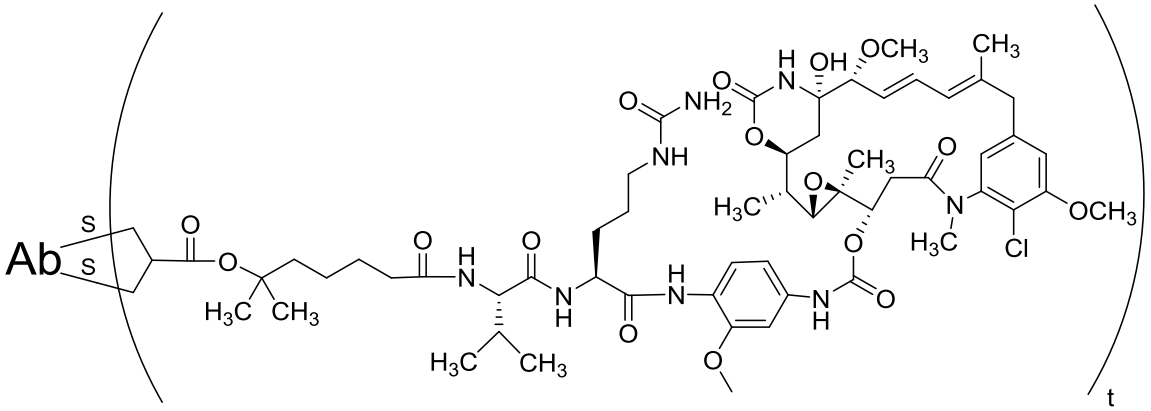
,


Ab
S
S
O
O
H3C CH3
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
NH
H3C
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
H
N
O
H3C CH3
F
t

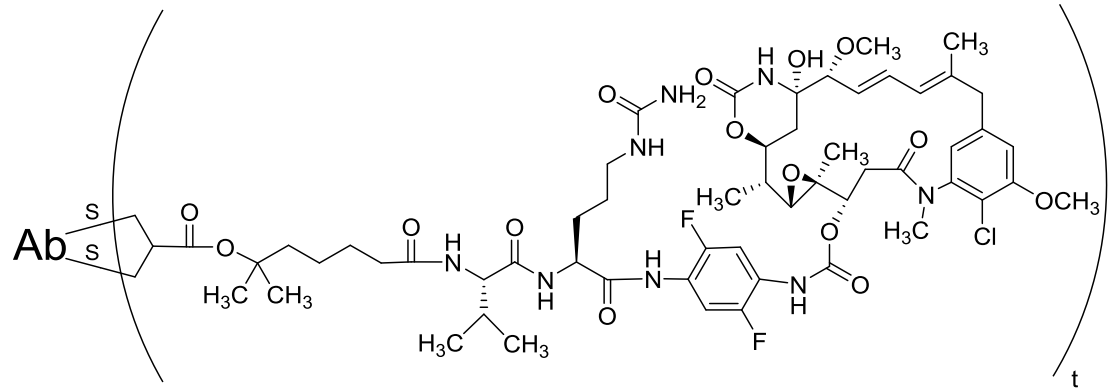
,


Ab
S
S
O
O
H
N
O
NH
O
NH2
OH
OCH3
CH3
CH3
H3C
CH3
H3C
CH3
Cl
OCH3
t

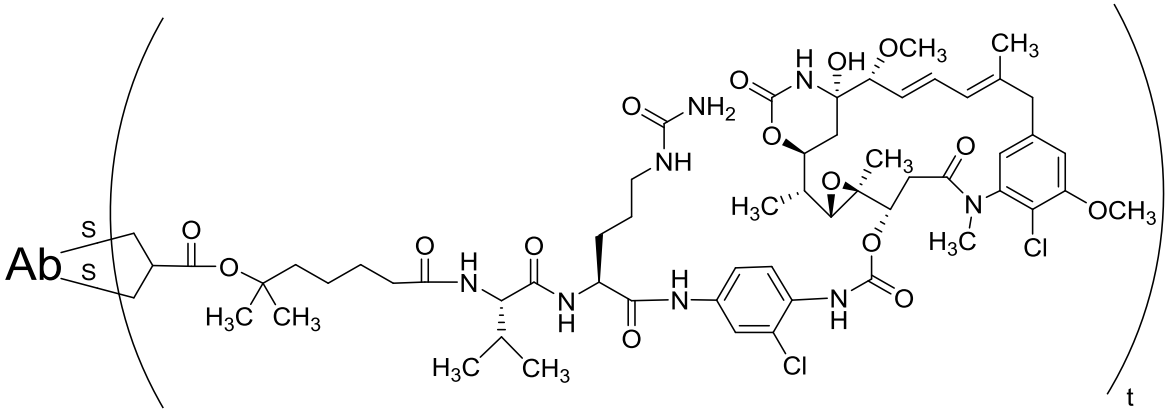
,


Ab
S
S
O
O
H
N
O
NH
O
NH2
OH
OCH3
CH3
CH3
H3C
CH3
H3C
CH3
Cl
OCH3
t

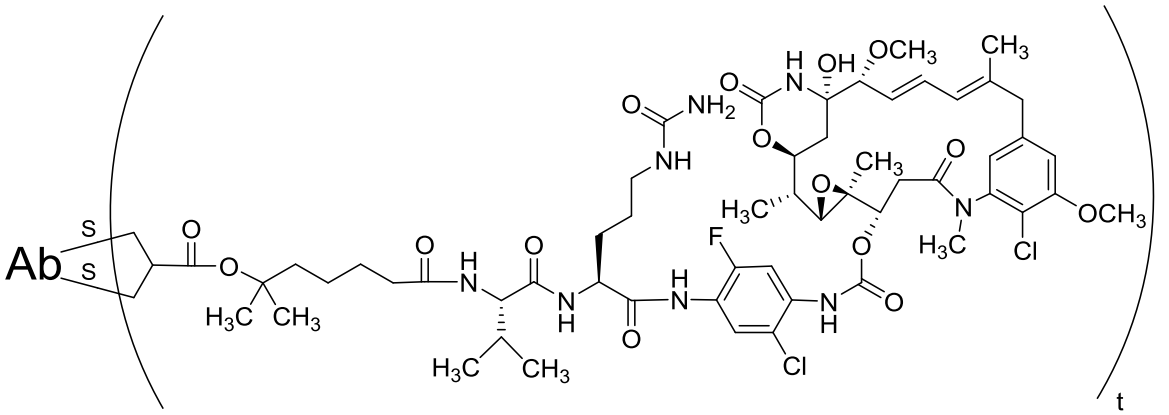
,


Ab
S
S
O
O
H
N
O
NH
O
NH2
OH
OCH3
CH3
CH3
H3C
CH3
H3C
CH3
F
F
Cl
OCH3
t

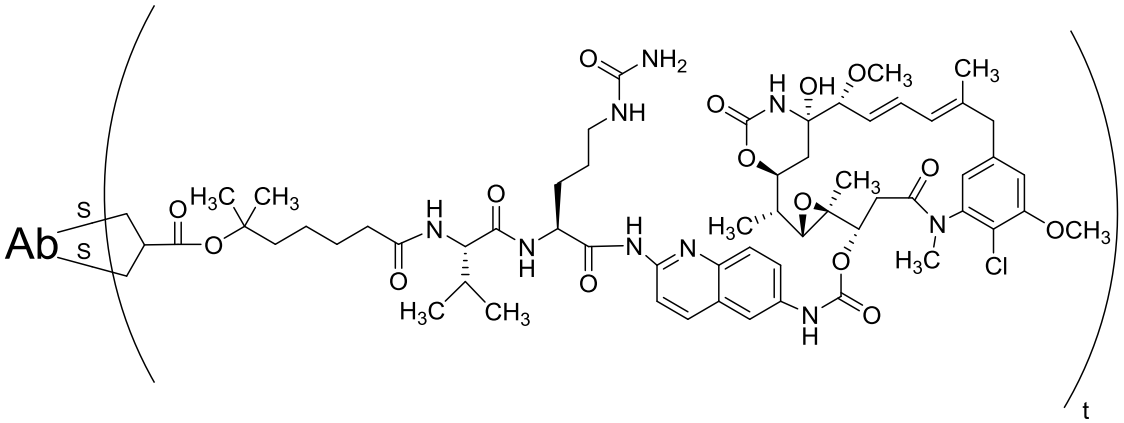
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
H
N
O
NH
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
CH3
O
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
H3C
CH3
H
N
O
N
H
Cl
t

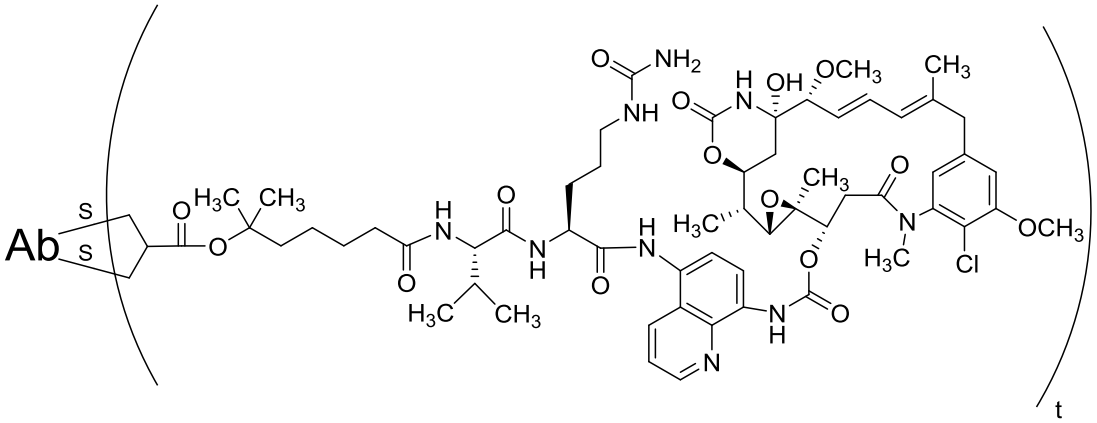
,


Ab
S
S
O
O
O
H
N
O
H
N
O
NH
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
CH3
O
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
F
H3C
CH3
H
N
O
N
H
Cl
t

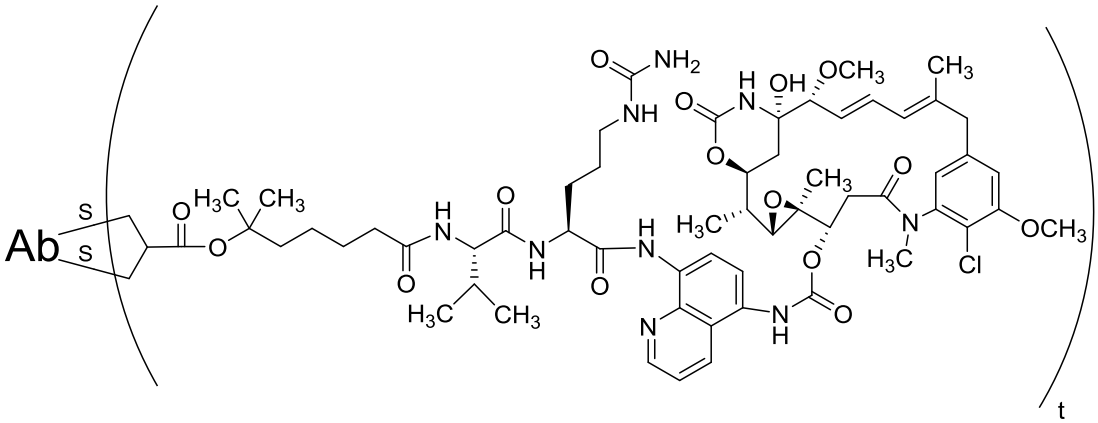
,


Ab
S
S
t

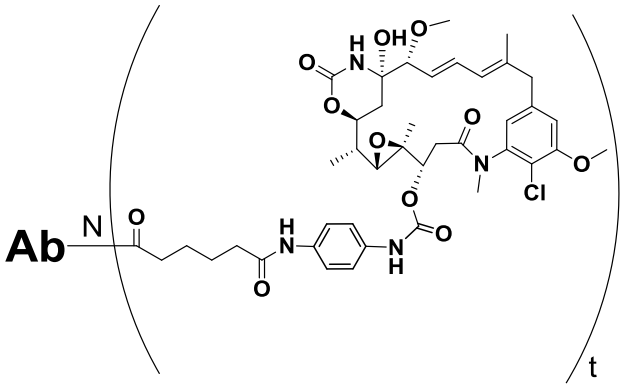
,


Ab
S
S
t

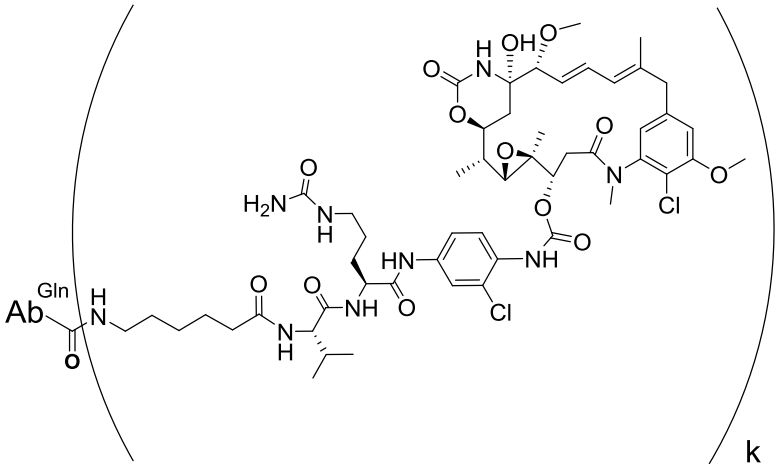
,


Ab
S
S
t

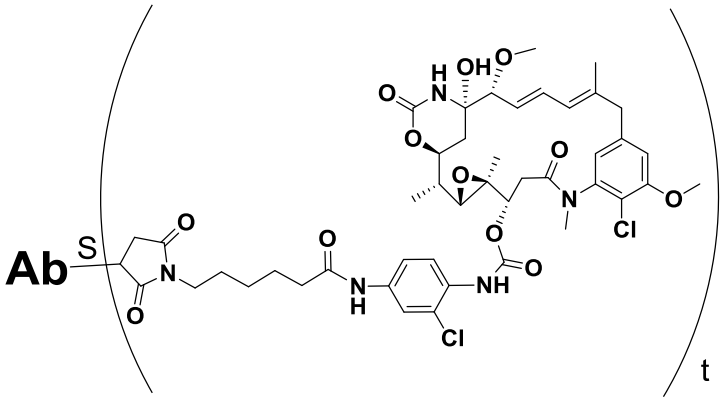
;



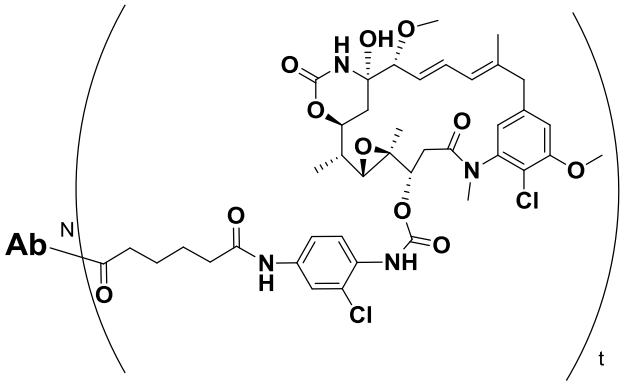
t ,



k ,



t , y



en donde:

Ab es un anticuerpo;

$\overset{S}{\text{———}}$ es un enlace a una cisteína del anticuerpo;

$\overset{N}{\text{———}}$ es un enlace a una lisina del anticuerpo;

k es un número entero de 1 a 30; y

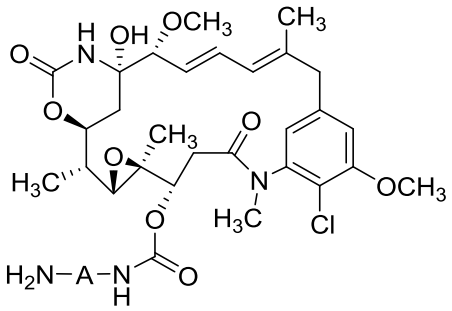
t es un número entero de 1 a 8. En algunos ejemplos, k es un número entero de 1 a 8. En algunos ejemplos, t es un número entero de 1 a 4. En algunos ejemplos, cuando $\overset{S}{\text{———}}$ se une a una cisteína del anticuerpo, hasta 8 conjugados establecidos en este documento pueden estar unidos al anticuerpo. En algunos ejemplos, cuando $\overset{N}{\text{———}}$ es un enlace a una lisina del anticuerpo es un enlace a una lisina del anticuerpo es un enlace a una lisina del anticuerpo, hasta 30 conjugados expuestos en este documento pueden estar unidos al anticuerpo.

[255] En alguna modalidad, k es un número entero de 1 a 30. En alguna modalidad, k es un número entero de 1 a 8. En

alguna modalidad, k es un número entero de 1 a 6. En algunas modalidades, k es un número entero de 1 a 4. En algunas modalidades, k es un número entero de 1 a 3. En algunas modalidades, la relación fármaco-anticuerpo (DAR) del conjugado es de 1 a 30.

C. Compuestos

[256] En este documento se proveen compuestos de la Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde A es arileno o heteroarileno.

[257] En ciertas modalidades, estos compuestos representan la porción de carga útil de los conjugados descritos en este documento y se liberan, por ejemplo, mediante proteolisis enzimática, después de la internalización del conjugado en una célula. Los métodos provistos en este documento incluyen métodos para tratar una enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer, que comprende

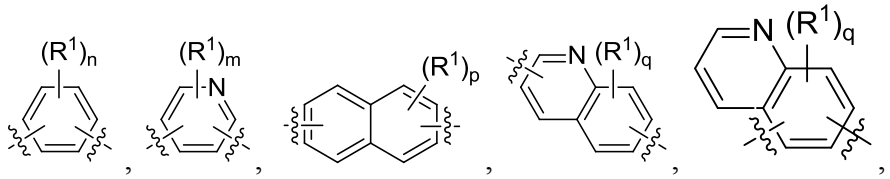
administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado, por ejemplo, conjugado anticuerpo-fármaco que libera un compuesto de la Fórmula (II) después de la internalización de dicho conjugado en una celda en dicho paciente.

[258] En algunas modalidades, estos compuestos representan el producto metabólico de los conjugados descritos en el presente documento, por ejemplo, producto de proteólisis enzimática. En algunas modalidades, estos compuestos representan el producto catabólico de los conjugados descritos en este documento. En algunas modalidades, estos compuestos representan el producto celular de los conjugados descritos en este documento.

[259] En algunas modalidades, A es un radical divalente de benceno, de piridina, de naftaleno o de quinolona, que están opcionalmente sustituidos.

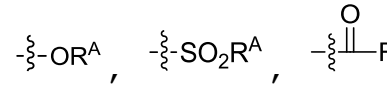
[260] En algunas modalidades, A es arileno.

[261] En algunas modalidades, A es:



en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo,

alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, amino,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

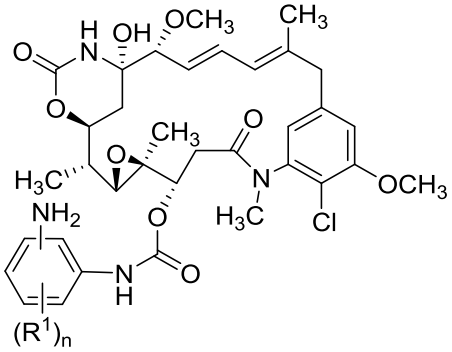
n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

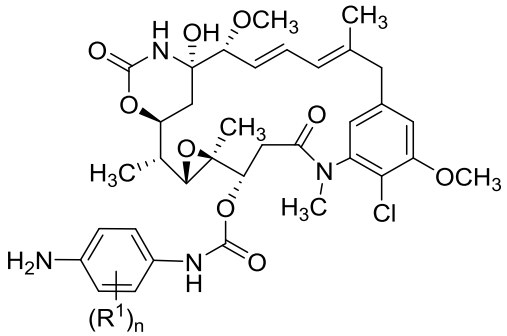
q es un número entero de 0 a 5.

[262] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto que tiene la Fórmula:



en donde R^1 y n son como se definen en este documento.

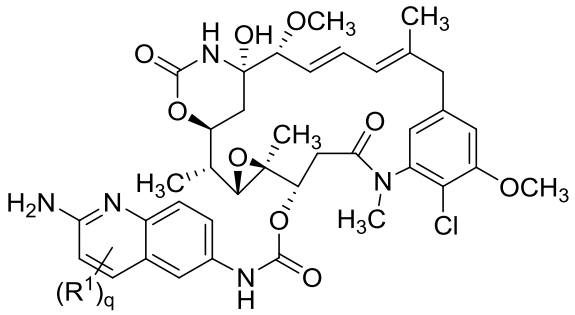
[263] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIA):



(IIA)

en donde R^1 y n son como se definen en este documento. En algunas modalidades, R^1 es alquilo, alcoxi, haloalquilo o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo.

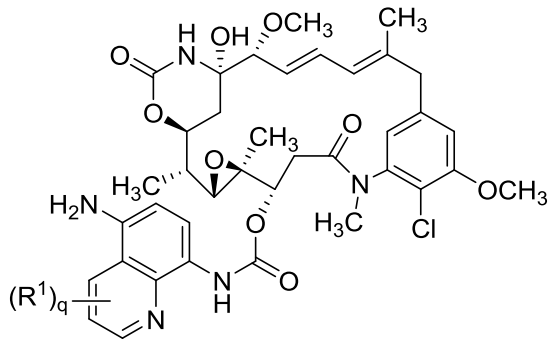
[264] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIB):



(IIB)

en donde R^1 y q son como se definen en este documento.

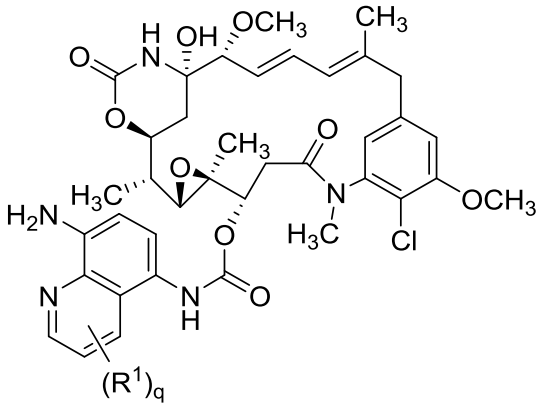
[265] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIB2):



(IIB2)

en donde R^1 y q son como se definen en este documento.

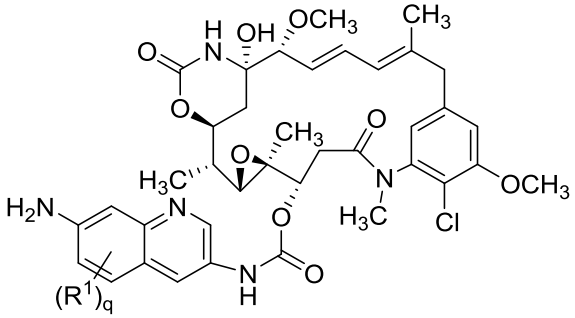
[266] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIB3):



(IIB3)

en donde R^1 y q son como se definen en este documento.

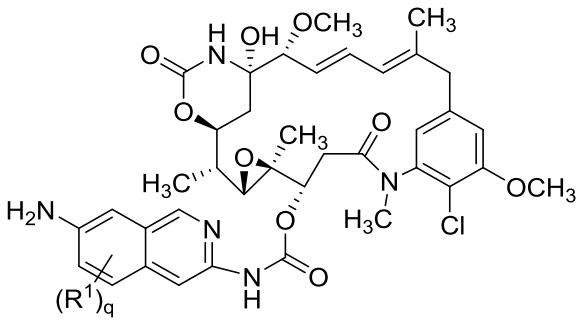
[267] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIC):



(IIC)

en donde R^1 y q son como se definen en este documento.

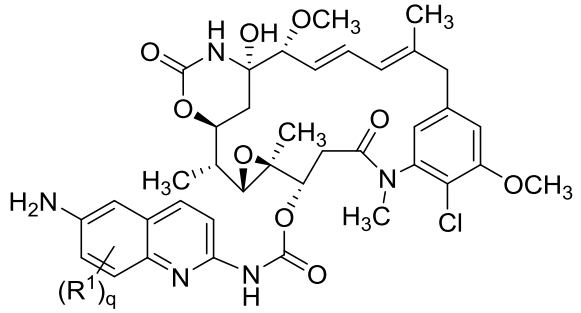
[268] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IID):



(IID)

en donde R^1 y q son como se definen en este documento.

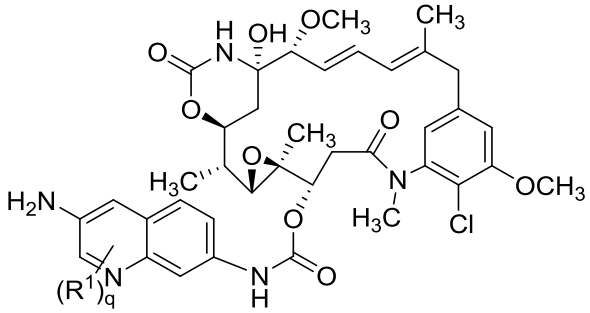
[269] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIE):



(IIE)

en donde R^1 y q son como se definen en este documento.

[270] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIF):

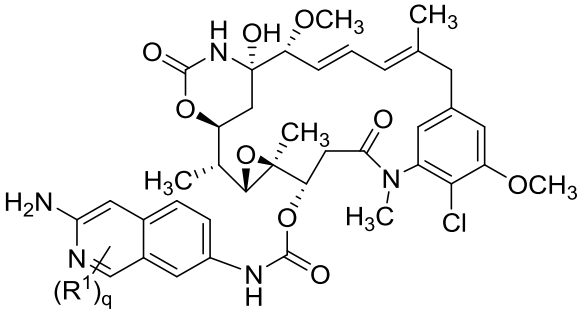


(IIF)

en donde R^1 y q son como se definen en este

documento.

[271] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIG):



(IIG)

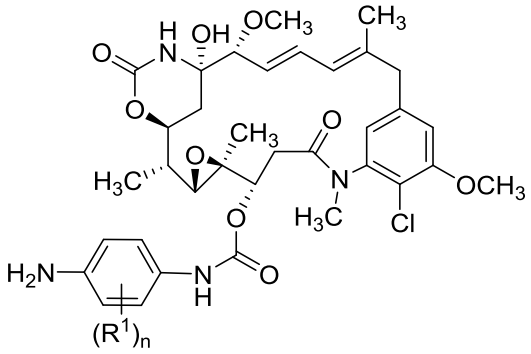
en donde R^1 y q son como se definen en este documento.

[272] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, haloalquilo de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, fluoro, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

[273] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo, alcoxi, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} o halógeno. En algunas

modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

[274] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIA):



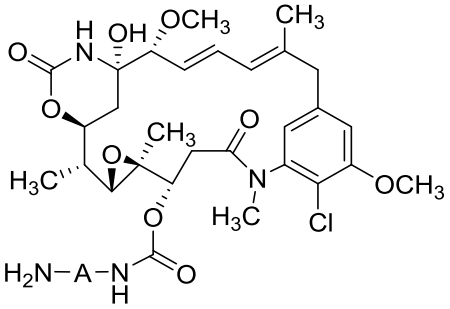
(IIA)

en donde:

R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno, metilo, metoxi o trifluorometilo; y n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, R^1 es alquilo, alcoxi, haloalquilo o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunos

ejemplos, R^1 es heterocicloalquilo. En algunos ejemplos, R^1 es pirrolidinilo. En algunos ejemplos, R^1 es morfolinilo.

[275] Un compuesto de la Fórmula IIA1-3:

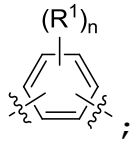


(IIA1-3)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde:

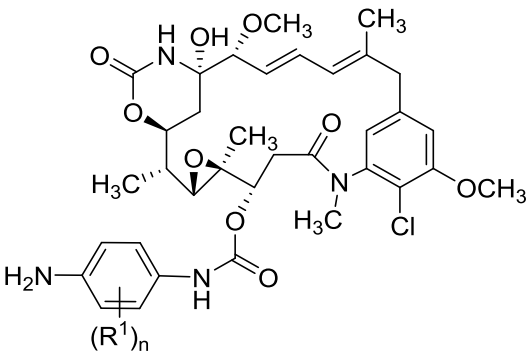
A es:



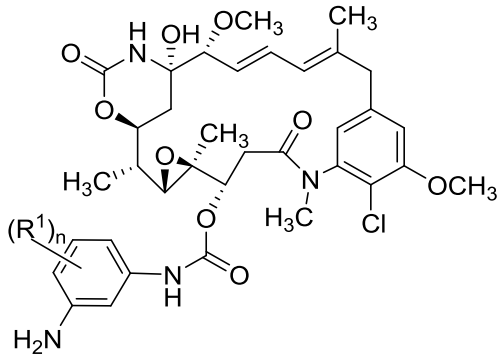
;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo; ann es un número entero de 0 a 4.

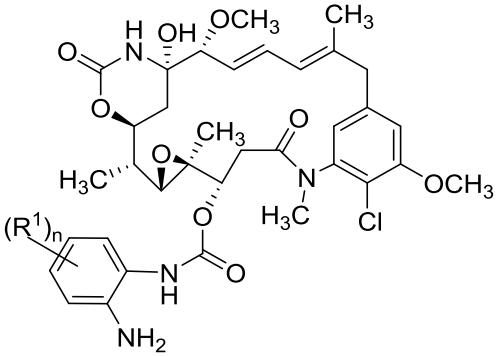
[276] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto de la Fórmula (IIA1), un compuesto de la Fórmula (IIA2) y un compuesto de la Fórmula (IIA3):



(IIA1),



(IIA2),



(IIA3).

[277] En algunas modalidades, el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 31-32, en donde n es 0, 1 o 2.

[278] En algunas modalidades, el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 31-32, en donde R^1 es, independientemente en cada aparición, seleccionado entre alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6} y heterocicloalquilo.

[279] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente en cada aparición, seleccionado de metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

[280] En algunas modalidades, R^1 es metilo.

[281] En algunas modalidades, R^1, independientemente en

cada aparición, se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

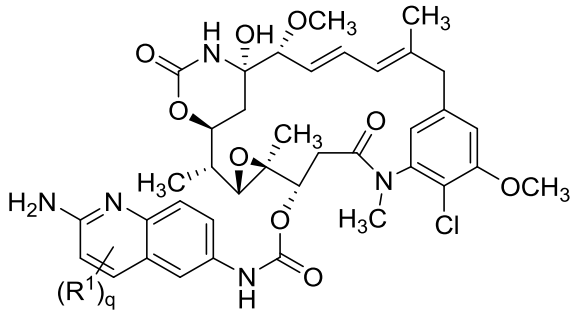
[282] En algunas modalidades, R^1 es cloro.

[283] En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo.

[284] En algunas modalidades, R^1 es metoxi.

[285] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente en cada aparición, seleccionado entre metilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

[286] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIB):



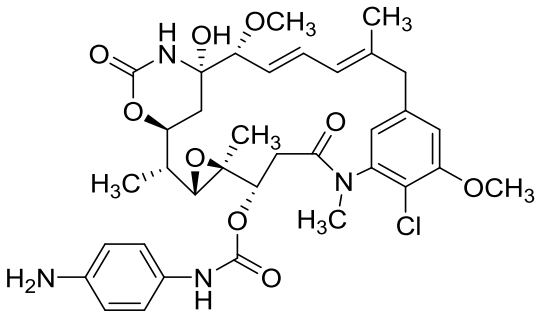
(IIB)

en donde:

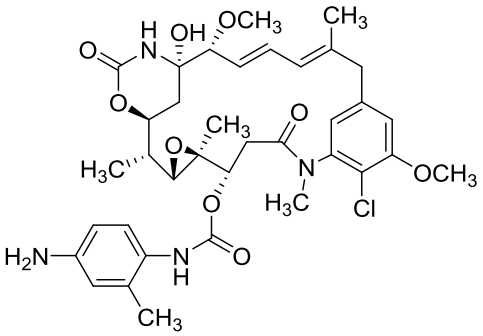
R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno o trifluorometilo; y

q es 0, 1 o 2.

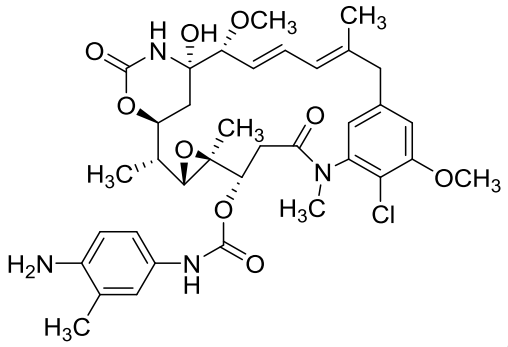
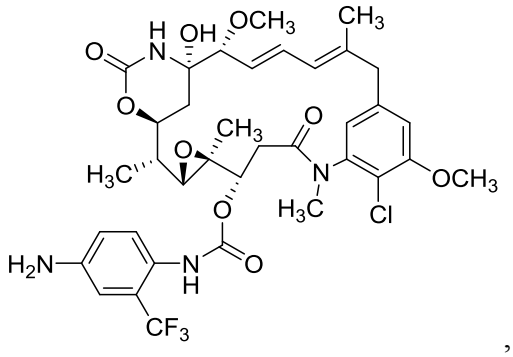
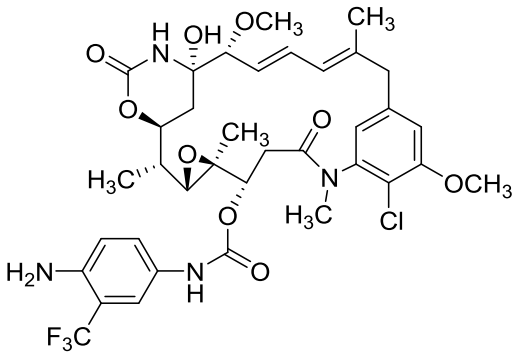
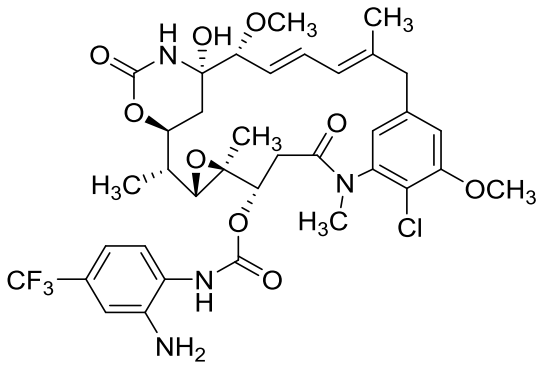
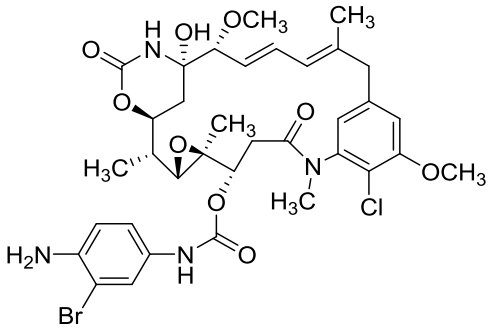
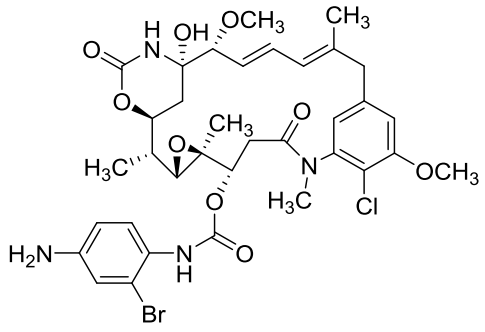
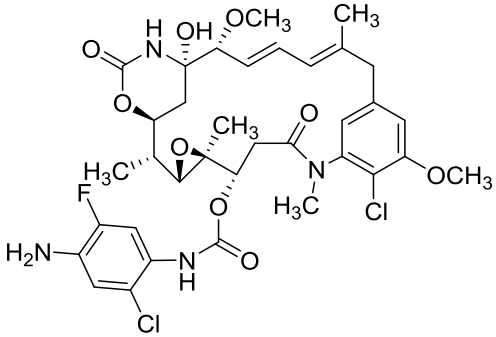
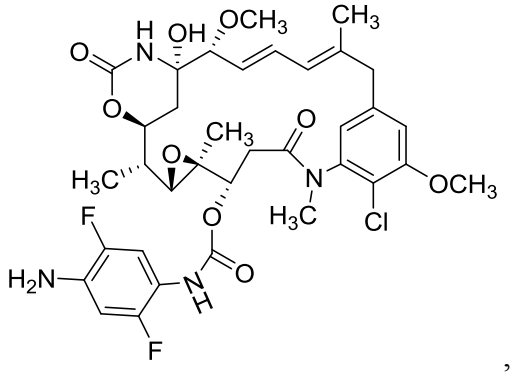
[287] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es:

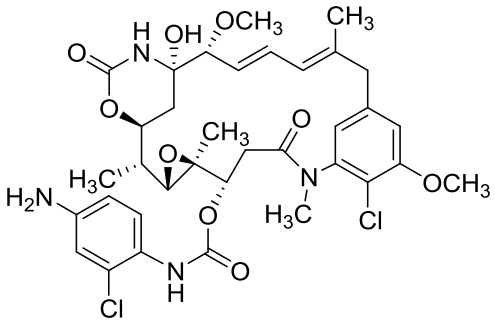
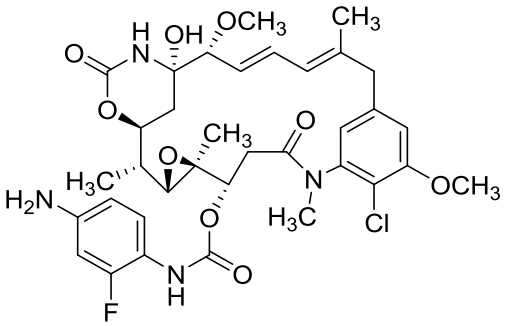
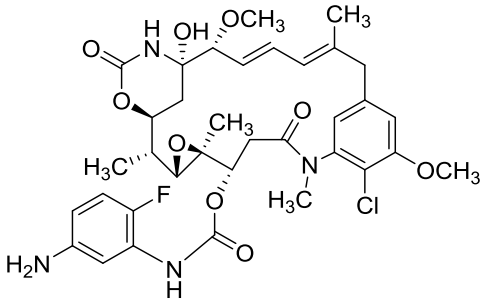
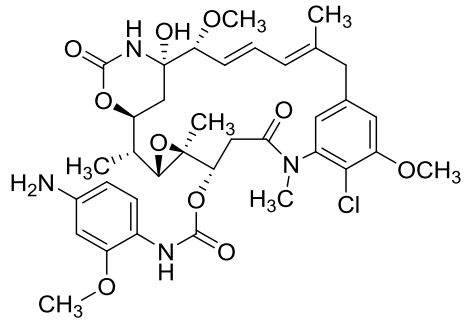
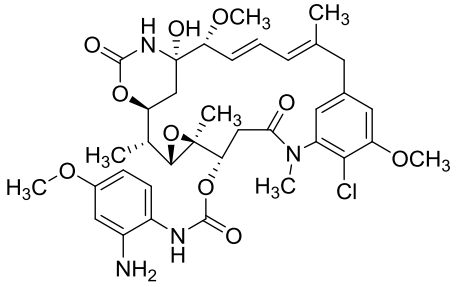
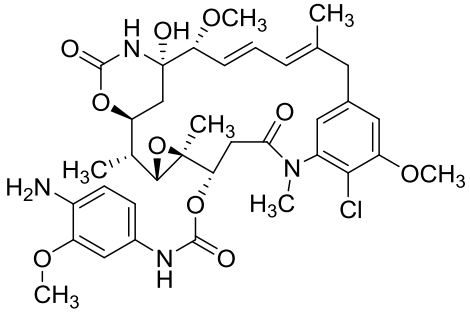
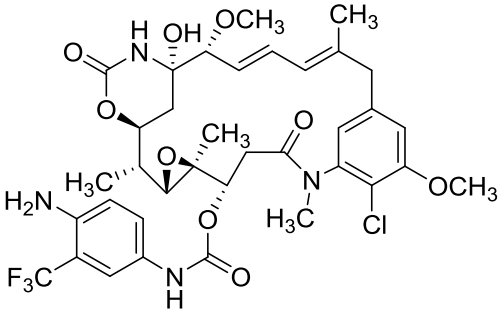
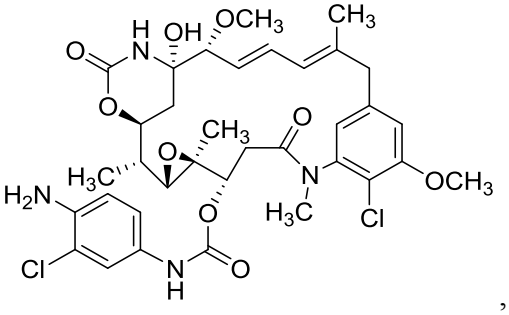


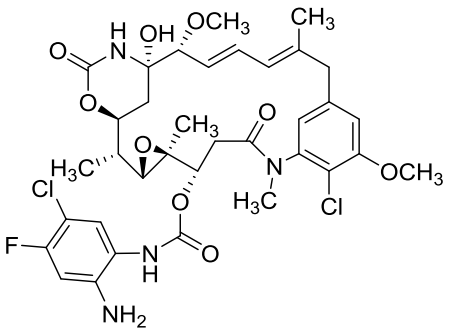
,



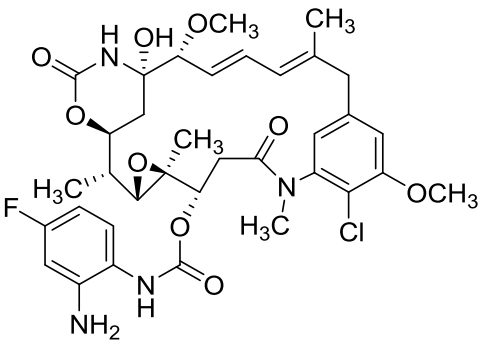
,


,

,

,

,

,

,

,

,

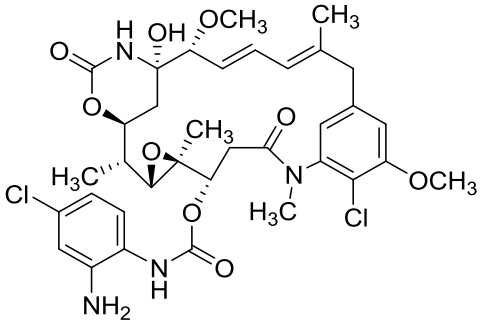

,

,

,

,

,

,

,

,



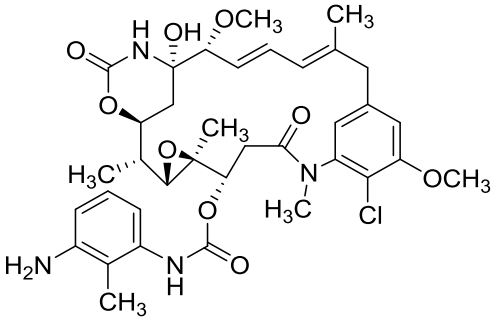
,



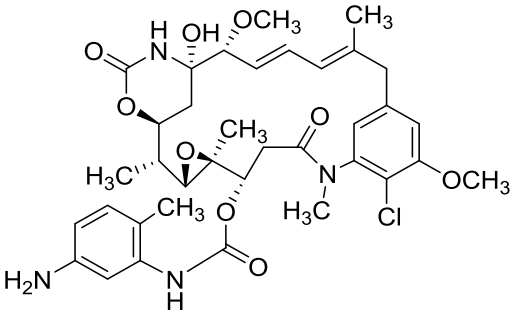
,



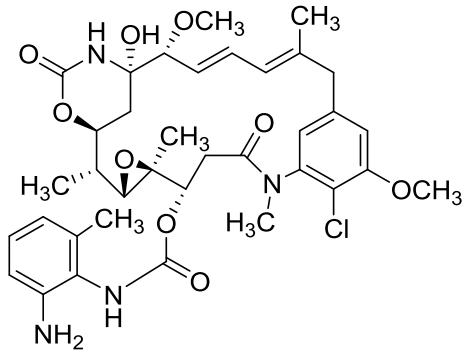
,



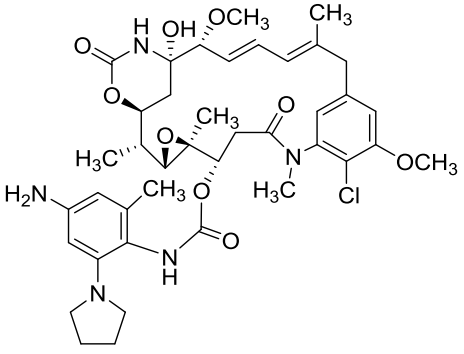
,



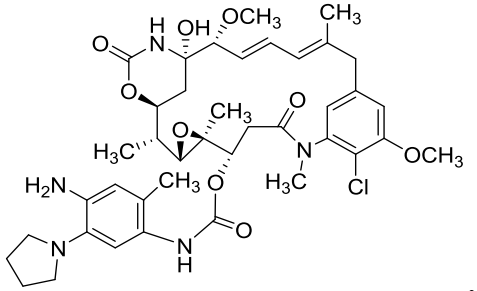
,



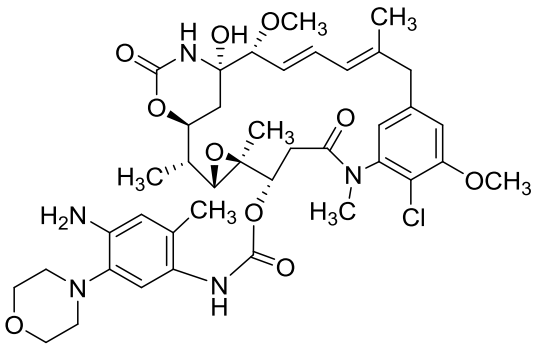
,



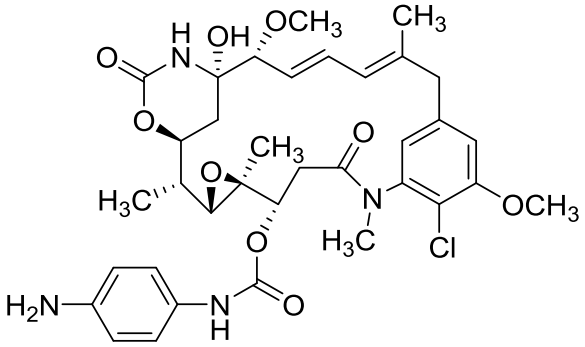
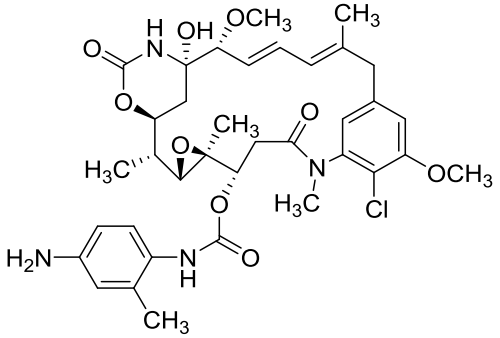
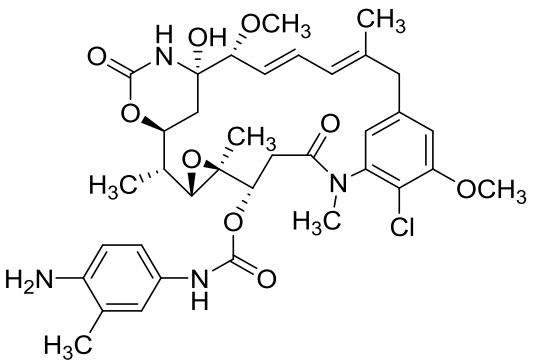
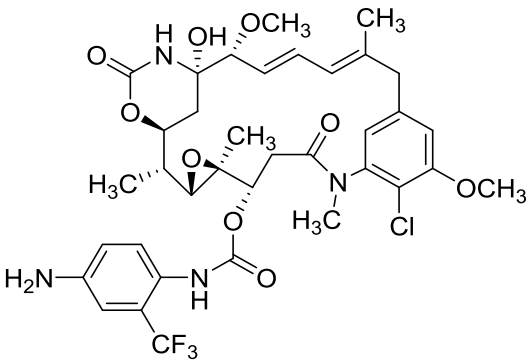
,

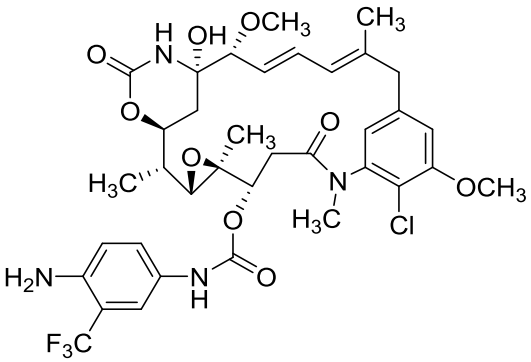


,

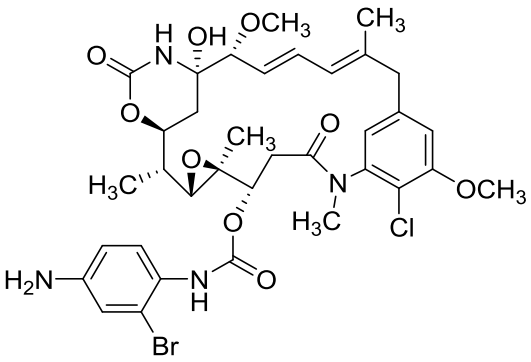
y  .

[288] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es:

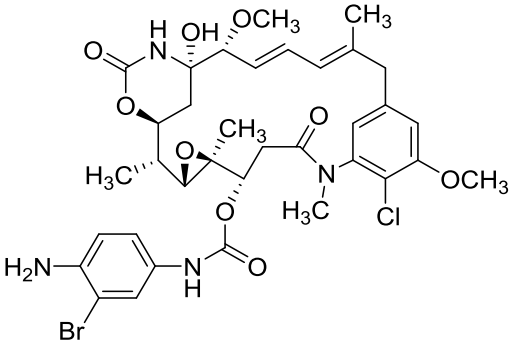
 ,  ,  ,  ,



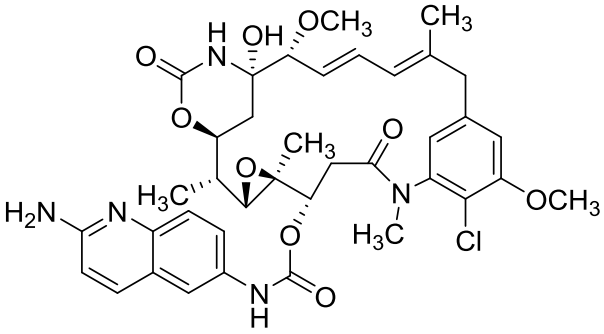
,



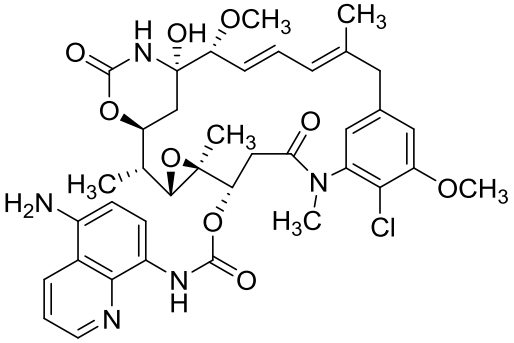
,



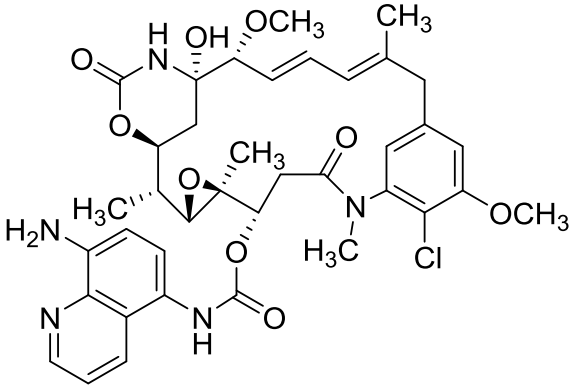
,



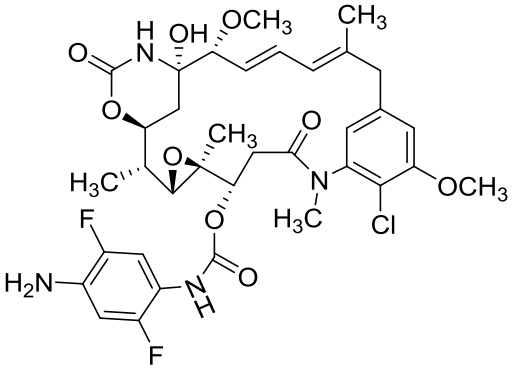
,



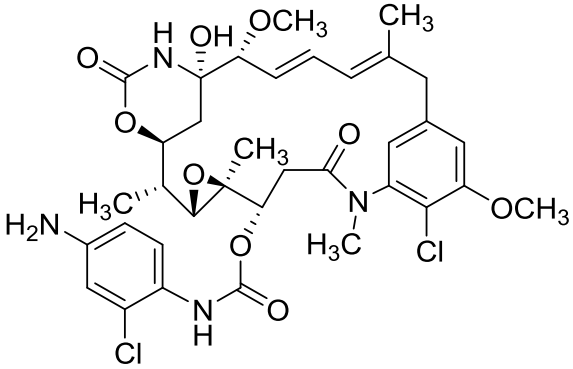
,



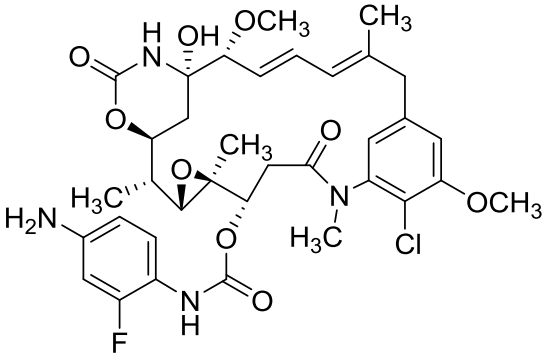
,



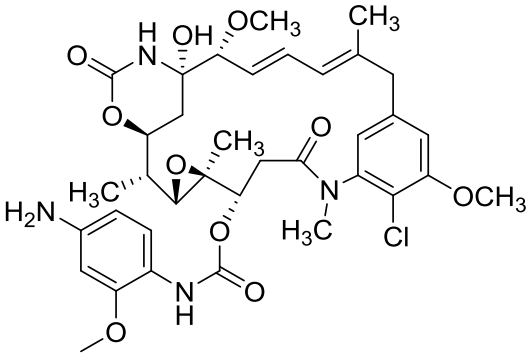
,



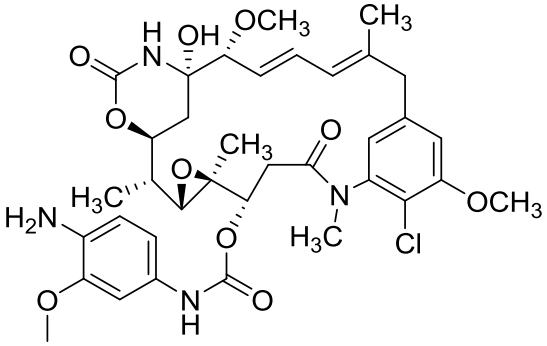
,



,

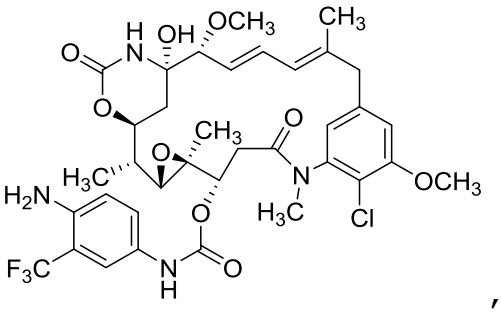


,

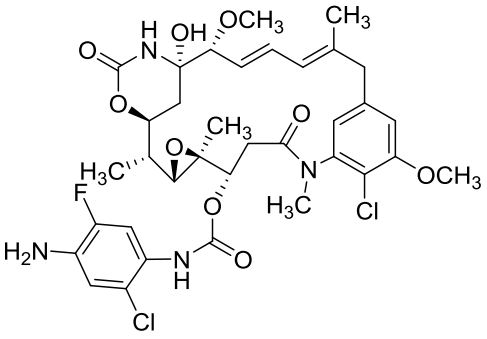


,

o



,



.

[289] En ciertas modalidades, estos compuestos representan la porción de carga útil de los conjugados descritos en este documento y se liberan, por ejemplo, mediante proteolisis enzimática, después de la internalización del conjugado en una célula. Los métodos provistos en este documento incluyen métodos para tratar una enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer, que comprende

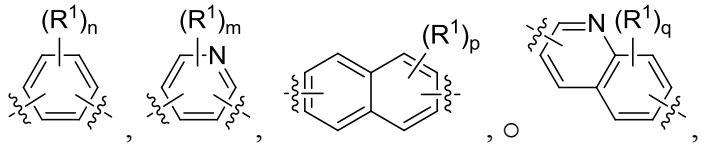
administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado, por ejemplo, conjugado anticuerpo-fármaco que libera un compuesto de la Fórmula (II) después de la internalización de dicho conjugado en una celda en dicho paciente.

[290] En algunas modalidades, estos compuestos representan el producto metabólico de los conjugados descritos en el presente documento, por ejemplo, el producto de proteólisis enzimática.

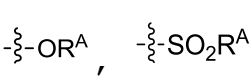
[291] En algunas modalidades, A es un radical divalente de benceno, de piridina, de naftaleno o de quinolona, que están opcionalmente sustituidos.

[292] En algunas modalidades, A es arileno.

[293] En algunas modalidades, A es:



en donde:

R^1 es, independientemente de cada aparición, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , o azido,

en donde R^A es alquilo;

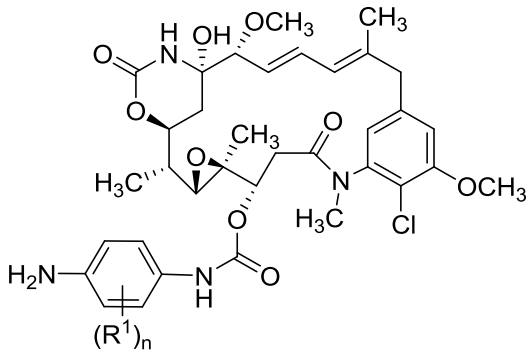
n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5.

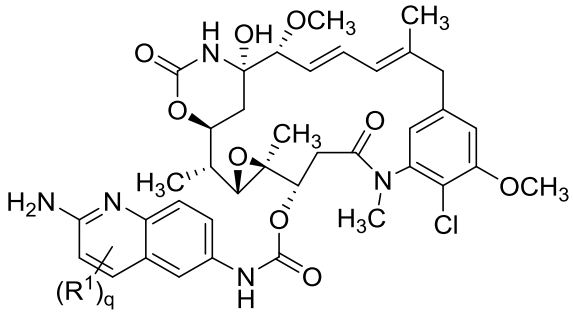
[294] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIA):



(IIA)

en donde R^1 es, independientemente en cada aparición, metilo, metoxi, halógeno o trifluorometilo; y n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, R^1 es metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo.

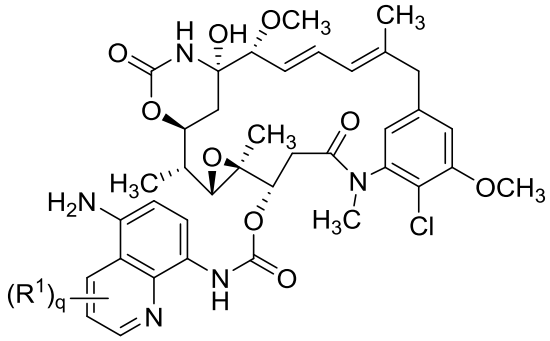
[295] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIB):



(IIB)

en donde R^1 es, independientemente en cada aparición, metoxi, metilo, halógeno o trifluorometilo; y q es 0, 1 o 2.

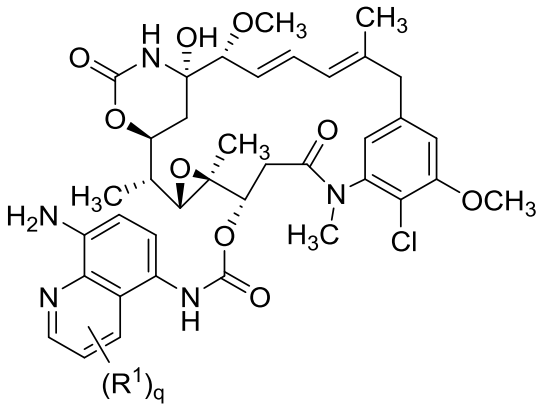
[296] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIB2):



(IIB2)

en donde R^1 es, independientemente en cada aparición, metoxi, halógeno o trifluorometilo; y q es 0, 1 o 2.

[297] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (IIB3):



(IIB3)

[298] en donde R^1 es, independientemente en cada aparición, metoxi, halógeno o trifluorometilo; y q es 0, 1 o

2. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R1 es, independientemente, haloalquilo de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, fluoro, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

[299] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo, alcoxi, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, metoxi, etoxi, propoxi. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

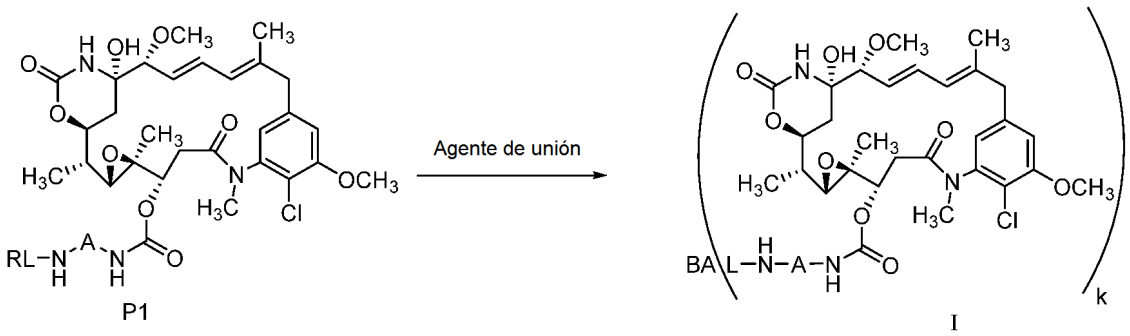
[300] En algunas modalidades, en el presente documento se proveen compuestos que incluyen cualquiera de los compuestos descritos en esta memoria unidos covalentemente a un

enlazador y/o agente de unión como se describe en el presente documento. En algunos ejemplos, se provee en el presente documento cualquiera de los compuestos de maitansinoide descritos en este documento unidos covalentemente a un enlazador y/o agente de unión como se describe en este documento.

D. Preparación de compuestos

[301] Los compuestos de la Fórmula I se pueden sintetizar acoplando compuestos de la Fórmula P1 con un agente de unión, por ejemplo, anticuerpo en condiciones de conjugación estándar (véase, por ejemplo, Doronina et al., *Nature Biotechnology* 2003, 21, 7, 778, que se incorpora aquí por referencia). Cuando el agente de unión es un anticuerpo, el anticuerpo se puede acoplar a un compuesto de la Fórmula P1 a través de uno o más residuos de cisteína o lisina del anticuerpo. Los compuestos de la Fórmula P1 se pueden acoplar a residuos de cisteína, por ejemplo, sometiendo el anticuerpo a un agente reductor, por ejemplo, ditiotreitol, para escindir los enlaces disulfuro del anticuerpo, purificando el anticuerpo reducido, por ejemplo, mediante filtración en gel, y posteriormente reaccionando el anticuerpo con un compuesto de fórmula P1 que contiene una porción reactiva, por ejemplo, un grupo maleimido. Los solventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, DMA, DMF y DMSO. Los compuestos de

fórmula P1 que contienen una porción reactiva, por ejemplo, un éster activado o un grupo haluro de ácido, se pueden acoplar a residuos de lisina. Los solventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, DMA, DMF y DMSO. Los compuestos de la Fórmula I se pueden purificar usando técnicas de proteínas conocidas, que incluyen, por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño, diálisis y ultrafiltración/diafiltración.

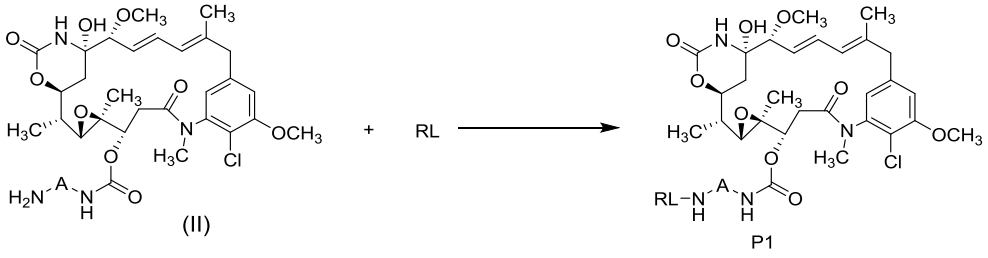


en donde RL es un enlazador reactivo, A es arileno o heteroarileno, L es un enlazador y BA es un agente de unión.

[302] En algunos ejemplos, en este documento se exponen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula (I) en donde el método incluye poner en contacto un compuesto de la Fórmula P1 con un agente de unión. En algunos de estos métodos, el contacto se produce en condiciones estándar de conjugación de anticuerpos. En algunos de estos ejemplos, el agente de unión es un anticuerpo. En algunos de estos ejemplos, el agente de unión es un fragmento de un anticuerpo. En algunos ejemplos

del presente documento, los métodos incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula P1 con uno o más residuos de cisteína o lisina de un anticuerpo. En algunos ejemplos del presente documento, los métodos incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula P1 con uno o más residuos de cisteína o lisina de un anticuerpo en un solvente. En algunas modalidades, el solvente es un compuesto único. En algunas modalidades, el solvente es una mezcla de dos o más compuestos. En algunos ejemplos, los métodos incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula P1 con uno o más residuos de cisteína o lisina de un anticuerpo en un solvente seleccionado entre agua, DMA, DMF o DMSO.

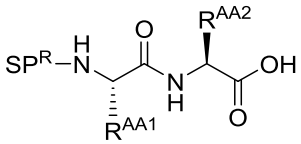
[303] En algunos ejemplos, en este documento se exponen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula P1, en donde los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un enlazador reactivo (RL), en donde RL es un enlazador reactivo como se expone y se describe aquí.



[304] En algunos ejemplos, en este documento se exponen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula P1, en donde los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un enlazador reactivo expuesto y descrito en

este documento. En algunos ejemplos, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P1 con un RL en presencia de un solvente. En algunos ejemplos, el solvente es DCM. En algunos otros ejemplos, el solvente es metanol. En algunos otros ejemplos, el solvente es metanol anhidro. En ciertos otros ejemplos, el solvente es una combinación de DCM y metanol. En algunos otros ejemplos, el solvente es una combinación de DCM y metanol anhidro.

[305] En algunos ejemplos, el RL se selecciona de un compuesto de la Fórmula PP7



PP7

, en donde SP^R es un espaciador reactivo; R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido. En algunos ejemplos, R^{AA1} y R^{AA2} son independientemente cadenas laterales de aminoácidos naturales o no naturales. En algunos ejemplos de los métodos para hacer un compuesto de la Fórmula P1, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula PP7 en condiciones de síntesis de amida. En algunos de estos ejemplos, el compuesto de la Fórmula PP7 se convierte en un éster activado antes de reaccionar con un compuesto de la Fórmula (II).

[306] En algunos ejemplos de los métodos para hacer un compuesto de la Fórmula P1, los métodos incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula (II) con un RL. En algunos de estos ejemplos, los métodos incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula (II) con un RL en condiciones de síntesis de amida. En algunos ejemplos, el RL incluye un grupo ácido carboxílico en un extremo terminal del compuesto RL. Como se muestra en la Fórmula (II), un compuesto de la Fórmula (II) incluye al menos un grupo amino en un extremo terminal del compuesto. En algunos ejemplos, los métodos incluyen convertir un grupo ácido carboxílico del compuesto RL en un éster activado. En algunos ejemplos, los métodos incluyen además hacer reaccionar este éster activado con un grupo amino en un compuesto de la Fórmula (II). En algunos ejemplos en este documento, los métodos para convertir el ácido carboxílico en un éster activado incluyen poner en contacto el ácido carboxílico con un reactivo. En algunos ejemplos del presente documento, los métodos para convertir el ácido carboxílico del RL en un éster activado incluyen poner en contacto el RL con un reactivo seleccionado entre diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), (benzotriazol-1-iloxi) hexafluorofosfato de tris (dimetilamino) fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)

tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 3-oxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIP), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) o carbonildiimidazol (CDI). En algunos ejemplos, los métodos incluyen convertir un grupo ácido carboxílico del compuesto RL en un cloruro de acilo. En algunos ejemplos, los métodos incluyen convertir un grupo ácido carboxílico del compuesto RL en un cloruro de acilo, por ejemplo poniendo en contacto el ácido carboxílico del RL con EEDQ. En algunos ejemplos del presente documento, el ácido carboxílico del RL se convierte en un anhídrido mixto, por ejemplo poniendo en contacto el ácido carboxílico del RL con EEDQ. En algunos ejemplos del presente documento, los métodos para convertir el ácido carboxílico del RL en un anhídrido mixto incluyen poner en contacto un ácido carboxílico del RL con EEDQ. En algunos

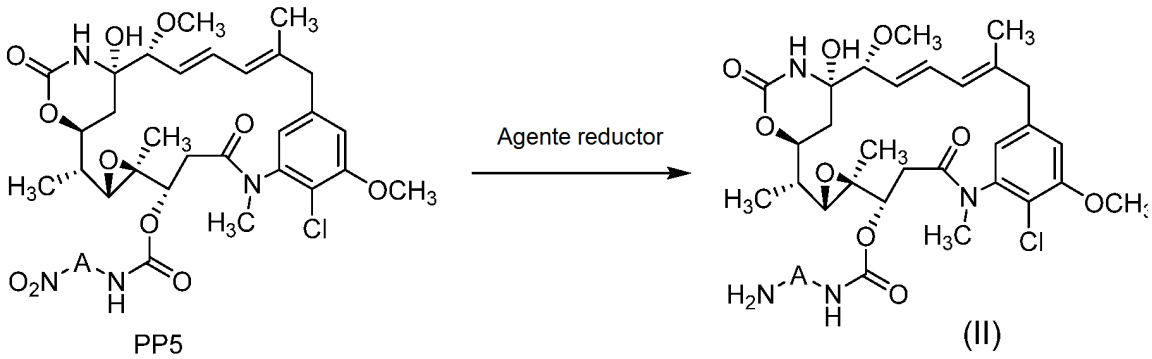
ejemplos del presente documento, los métodos para convertir un ácido carboxílico del RL en un anhídrido mixto incluyen poner en contacto un ácido carboxílico del RL con EEDQ en un solvente seleccionado de DCM.

[307] En algunos ejemplos, en este documento se exponen métodos para fabricar un compuesto de la Fórmula P1, en donde los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un RL en donde el RL es 6-maleimidil-caproamidil-L-valina-L-citrulina. En algunos ejemplos, la 6-maleimidil-caproamidil-L-valina-L-citrulina se activa para formar un éster activado antes de reaccionar con un compuesto de la Fórmula (II). En algunos ejemplos, los métodos en este documento incluyen proveer 6-maleimidil-caproamidil-L-valina-L-citrulina haciendo reaccionar L-valina-L-citrulina protegida con BOC con ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-5-ureido-pentanoico y éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico. En algunos métodos en este documento, los métodos incluyen proveer 6-maleimidil-caproamidil-L-valina-L-citrulina mediante la reacción de L-valina-L-citrulina protegida con BOC con ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-5-ureido-pentanoico y éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico en DMF. En algunos métodos, los métodos incluyen proveer 6-maleimidil-caproamidil-L-valina-L-citrulina haciendo reaccionar L-

valina-L-citrulina protegida con BOC con ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-5-ureido-pentanoico y éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo del ácido 6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-hexanoico en DIEA.

[308] En algunos ejemplos de los métodos para hacer un compuesto de la Fórmula P1, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con anhídrido adípico. En estos métodos, el anhídrido adípico es un éster activado. En algunos de estos ejemplos, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con anhídrido adípico y trietilamina. En algunos de los ejemplos, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con anhídrido adípico y trietilamina en tetrahidrofurano. En algunos de estos ejemplos, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con anhídrido adípico y trietilamina en dimetilformamida. En algunos de estos ejemplos, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con anhídrido adípico y trietilamina en tetrahidrofurano y dimetilformamida (DMF). En algunos ejemplos, estos métodos incluyen además hacer reaccionar N-hidroxisuccinimida con los productos de los métodos mencionados anteriormente. En algunos otros de estos ejemplos, estos métodos incluyen además hacer reaccionar N-hidroxisuccinimida y clorhidrato de EDC con los productos de los métodos mencionados anteriormente.

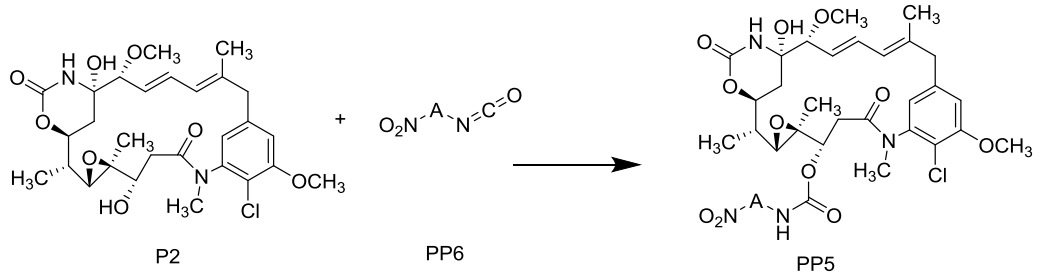
[309] En algunos ejemplos, en este documento se exponen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula (II). En algunos ejemplos, estos métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula PP5 con un agente reductor adecuado.



[310] En algunos de estos métodos para hacer un compuesto de la Fórmula (II), el agente reductor adecuado incluye un metal, una hoja de metal, un polvo de metal, polvo de un metal, una amalgama de metal o limaduras de metal. En ciertas modalidades, el metal se selecciona de zinc, hierro, aluminio, paladio o níquel Raney. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es la lámina de Zn, el polvo de Zn, el polvo de Zn, la amalgama de Zn o las limaduras de Zn. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es la lámina de Zn. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es polvo de Zn. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es polvo de Zn. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es la amalgama de Zn. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es la presentación de Zn. En

algunos métodos, los métodos incluyen además la reducción del compuesto de fórmula PP5 en presencia de un solvente. En algunos ejemplos, el solvente es ácido acético. En algunos ejemplos, el solvente es tetrahidrofurano. En algunos ejemplos, el solvente es una combinación de ácido acético y tetrahidrofurano. En algunos ejemplos, el solvente es acetonitrilo. En algunos ejemplos, el solvente es acetonitrilo y agua.

[311] En algunos ejemplos, en este documento se exponen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula PP5. En algunos ejemplos, estos métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6.



En algunos de estos ejemplos, A es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido como se establece en este documento.

[312] En algunos ejemplos de los métodos para hacer un compuesto de la Fórmula PP5, los métodos incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de ácido de Lewis. En algunos

ejemplos, el compuesto de PP6 es un para-nitro-fenil-isocianato. En algunos ejemplos, el compuesto de PP6 es un meta-nitro-fenil-isocianato. En algunos ejemplos, las condiciones de ácido de Lewis incluyen usar un ácido de Lewis durante la reacción de un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6. En algunos ejemplos, un compuesto de la Fórmula P2 se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula PP6 en presencia de un ácido de Lewis. Los ácidos de Lewis adecuados incluyen, pero no están limitados a $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3, tricloruro de boro, sulfuro de metilo, BF_3, trifluoruro de boro, eterato de metilo, trifluoruro de boro, sulfuro de metilo, trifluoruro de boro, tetrahidrofurano, trifluorometanosulfonato de diciclohexilo-boro, bromuro de hierro (III), cloruro de hierro (III), cloruro de estaño (IV), cloruro de titanio (IV), isopropóxido de titanio (IV), $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, cloruro de zinc, haluros de alquilaluminio (R_nAlX_{3-n}, en donde R es hidrocarbilo y n es de 0 a 3), $Zn(OTf)_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$ o $Mg(OTf)_2$. En algunos ejemplos, el ácido de Lewis es $ZnCl_2$. En algunos ejemplos, las condiciones de ácido de Lewis incluyen usar un ácido de Lewis y un solvente orgánico durante la reacción de un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6. En algunos ejemplos, un compuesto de la Fórmula P2 se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula PP6 en

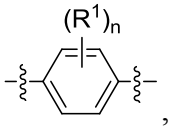
presencia de un ácido de Lewis y un solvente orgánico. En algunos ejemplos, el solvente orgánico es diclorometano (DCM). En algunos ejemplos, un compuesto de la Fórmula P2 se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula PP6 en presencia de $ZnCl_2$ y DCM. En algunos ejemplos, un compuesto de la Fórmula P2 se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula PP6 en presencia de ZnCl2, DCM y éter dietílico. En algunos ejemplos, un compuesto de la Fórmula P2 se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula PP6 en presencia de DCM y también una solución de éter dietílico de $ZnCl_2$. En algunos ejemplos, un compuesto de la Fórmula P2 se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula PP6 en presencia de DCM en donde se agrega $ZnCl_2$ durante esta reacción como una solución de éter dietílico de $ZnCl_2$. En algunos ejemplos, los métodos en este documento incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 bajo condiciones de ácido de Lewis durante al menos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas. En algunos ejemplos, los métodos en este documento incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de ácido de Lewis para 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20,22 o 24 horas. En algunos ejemplos, los métodos en el presente documento incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de ácido de Lewis durante 16

horas. En algunos ejemplos, los métodos en este documento incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de ácido de Lewis durante 18 horas. En algunos ejemplos, los métodos en este documento incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de ácido de Lewis durante 20 horas. En algunos ejemplos, los métodos en este documento incluyen hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de ácido de Lewis durante 24 horas.

[313] En algunos ejemplos, después de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6, el producto se diluye con agua y se extrae una vez, dos o tres veces con un solvente orgánico. En algunos ejemplos, el solvente orgánico usado para esta extracción se selecciona de acetato de etilo (EtOAc).

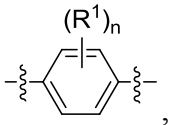
[314] En algunos ejemplos, después de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6, el producto se concentra a sequedad. En algunos ejemplos, después de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6, el producto se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía.

[315] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula P1 incluye A, en donde A es:



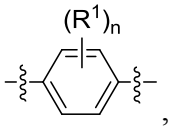
en donde n es 0 o 1; y R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi o haloalquilo.

[316] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula P1 incluye A, en donde A es:

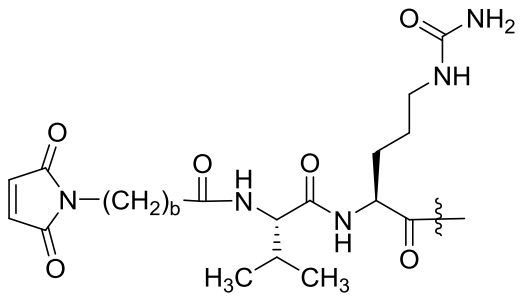


en donde n es 0 o 1; y R^1 es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}.

[317] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula P1 incluye A, en donde A es:



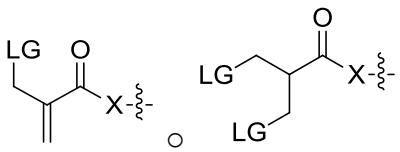
en donde n es 0 o 1; R^1 es alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}; y RL es



, en donde b es un número entero de 2 a 8 y  es un enlace al agente de unión. En algunas modalidades, R^1 es alquilo, alcoxi, haloalquilo o halógeno.

En algunas modalidades, R^1 es metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo.

[318] El enlazador reactivo es una porción que comprende una porción en su estructura que es capaz de reaccionar con el agente de unión (por ejemplo, reaccionar con un anticuerpo en sus residuos de cisteína o lisina) para formar el compuesto de la Fórmula I. Después de la conjugación al agente de unión, el enlazador reactivo se convierte en la porción enlazadora (L) del compuesto de la Fórmula I. Los enlazadores reactivos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden porciones de haloacetilo, isotiocianato, amina primaria terminal o maleimida que son capaces de reaccionar con el agente de unión. Las porciones reactivas también incluyen porciones que tienen la siguiente estructura:



en donde X es -O- o -NH- y LG es un grupo residual, por ejemplo, Br.

[319] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



en donde:

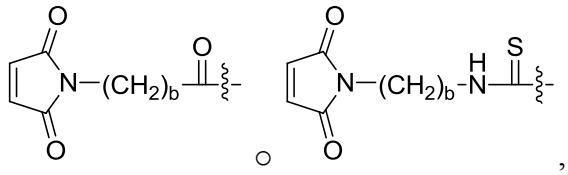
SP^R es un espaciador reactivo;

AA^1 es un aminoácido; y

AA^2 es un aminoácido.

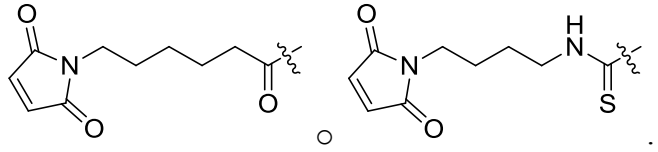
[320] El espaciador reactivo es una porción que contiene la porción enlazadora reactiva descrita anteriormente que es capaz de reaccionar con el agente de unión y conecta esta porción a AA^1. Los espaciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que comprenden alquileno o polietilenglicol que conectan el AA^1 con la porción capaz de reaccionar con el agente de unión (por ejemplo, haloacetilo, isotiocianato o maleimida).

[321] En algunas modalidades, el espaciador reactivo es:

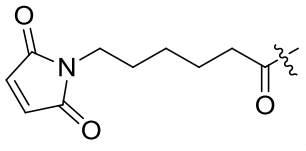


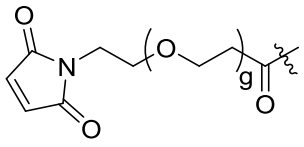
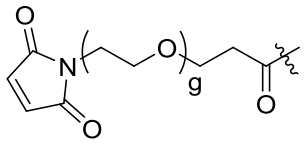
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[322] En algunas modalidades, el espaciador reactivo es:

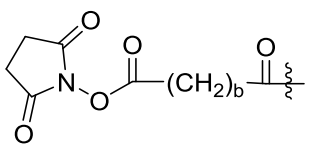
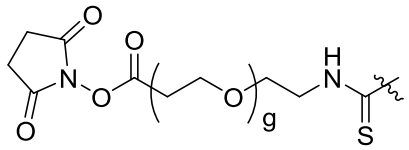


[323] En algunas modalidades, el espaciador es



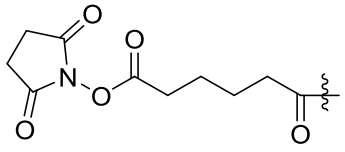
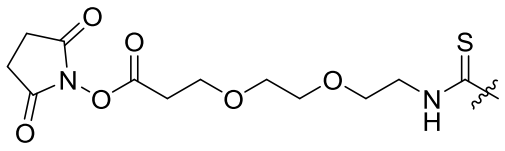
[324] En algunas modalidades, el espaciador es  o  , en donde g es un número entero de 1 a 24.

[325] En algunas modalidades, el espaciador reactivo es:

 o 

en donde b es un número entero de 2 a 8 y g es un número entero de 2 a 20.

[326] En algunas modalidades, el espaciador reactivo es:

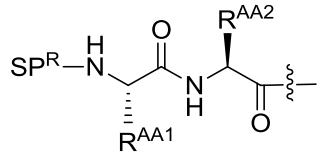
 o  .

[327] En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina, citrulina-valina, lisina-fenilalanina, fenilalanina-lisina, valina-asparagina, asparagina-valina, treonina-asparagina, serina-asparagina, asparagina-serina, fenilalanina-asparagina, asparagina-fenilalanina, leucina-asparagina, asparagina-leucina, isoleucina-asparagina, asparagina-isoleucina, glicina-asparagina, asparagina-glicina, ácido glutámico-asparagina, asparagina-ácido glutámico, citrulina-asparagina, asparagina-citrulina, alanina-asparagina, asparagina-alanina, valina-alanina,

alanina-valina, valina-glicina o glicina-valina.

[328] En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina o citrulina-valina. En algunas modalidades, AA^1-AA^2 es: valina-citrulina.

[329] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



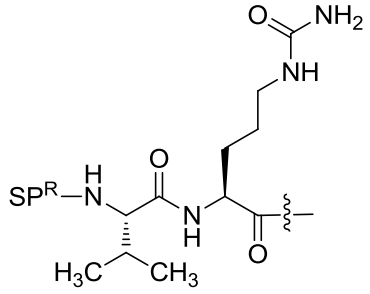
en donde:

SP^R es un espaciador reactivo;

R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido.

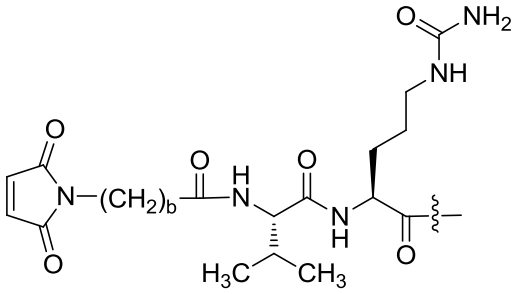
[330] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



en donde:

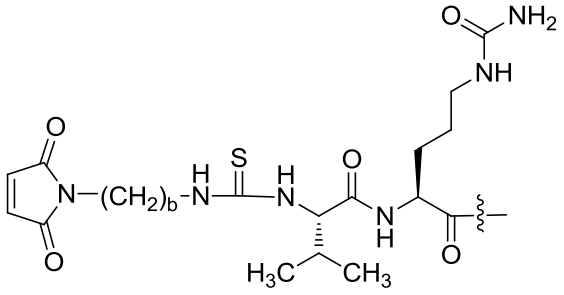
SP es un espaciador reactivo.

[331] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



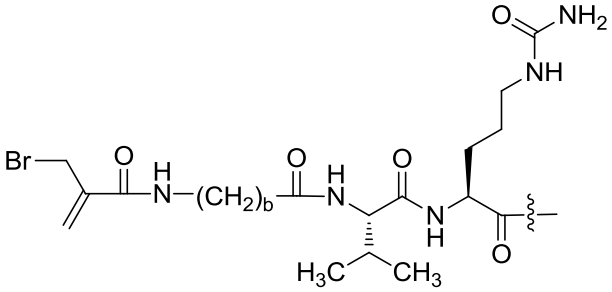
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[332] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



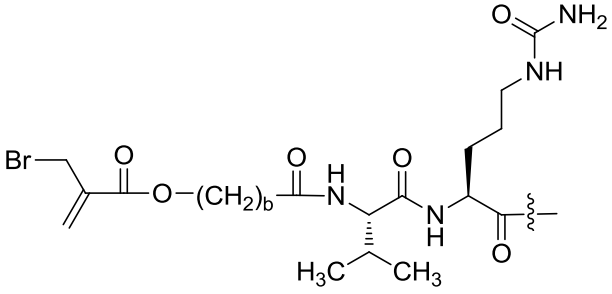
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[333] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



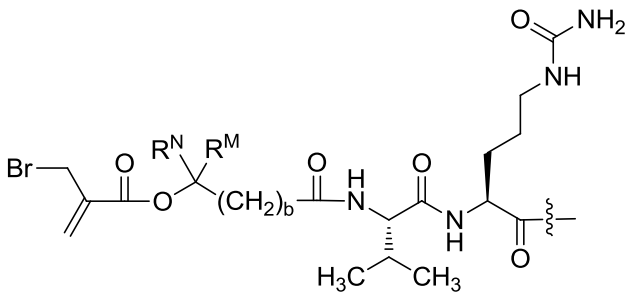
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[334] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



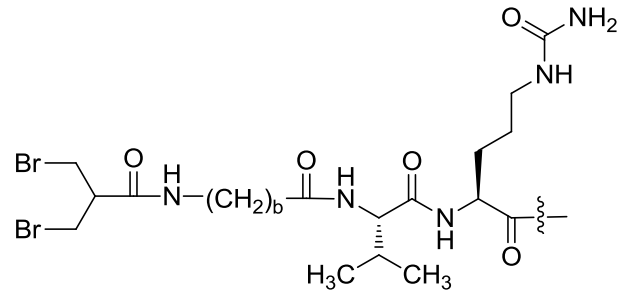
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[335] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



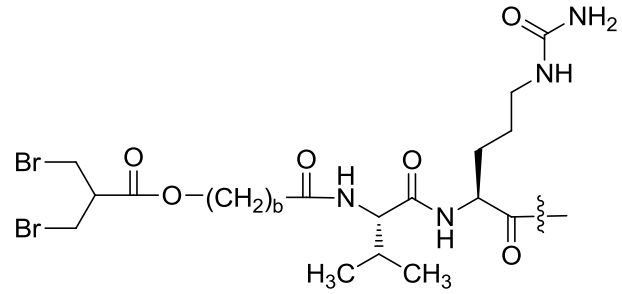
en donde b es un número entero de 2 a 8, R^N es un átomo de hidrógeno o alquilo, y R^M es alquilo.

[336] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



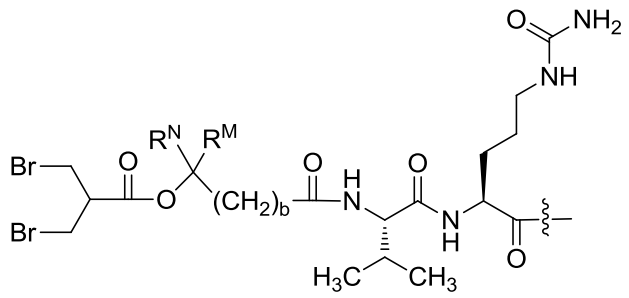
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[337] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



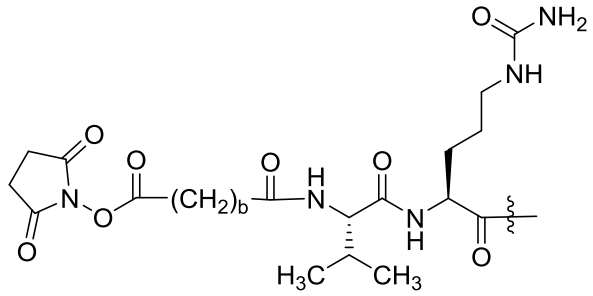
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[338] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



en donde b es un número entero de 2 a 8; R^N es un átomo de hidrógeno o alquilo; y R^M es alquilo.

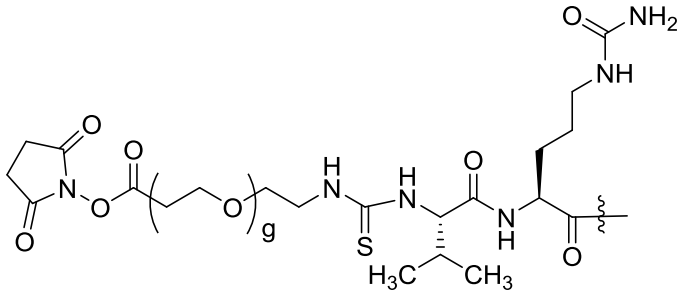
[339] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



.

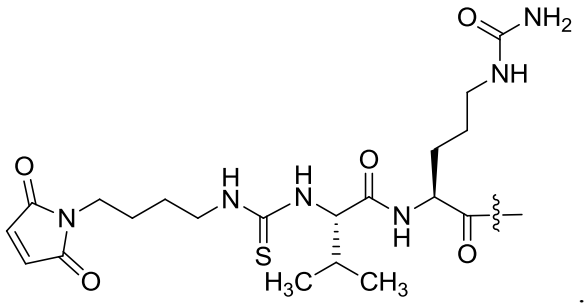
en donde b es un número entero de 2 a 8.

[340] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:

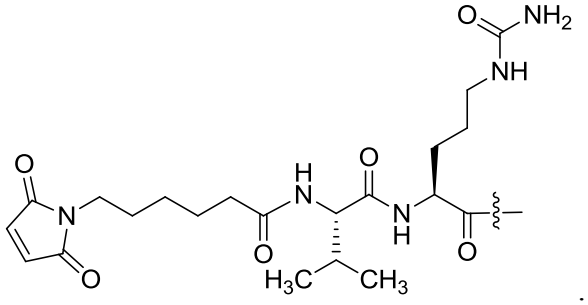


en donde g es un número entero de 2 a 8.

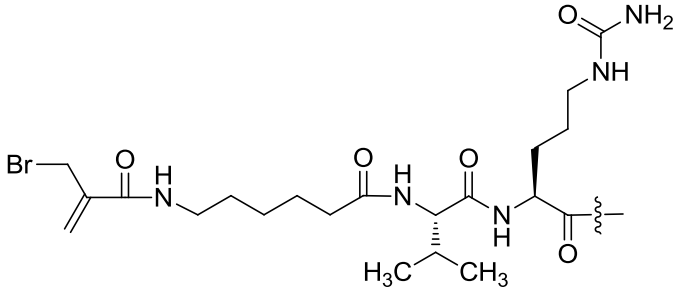
[341] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



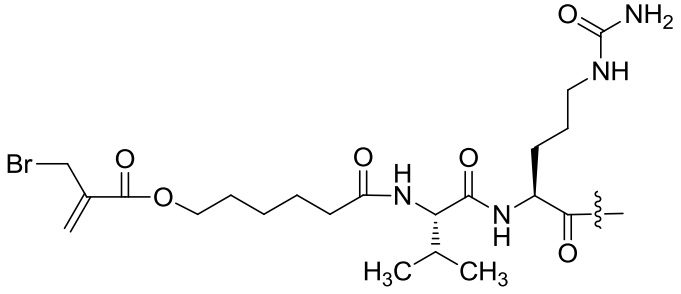
[342] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



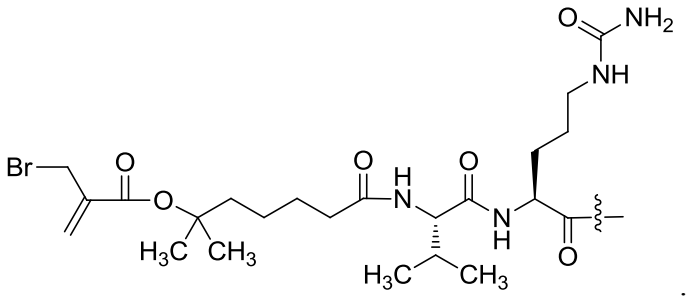
[343] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



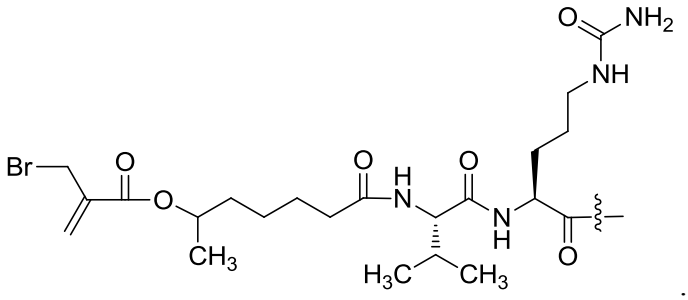
[344] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



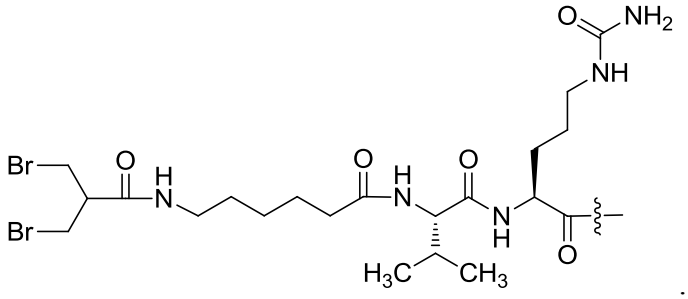
[345] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



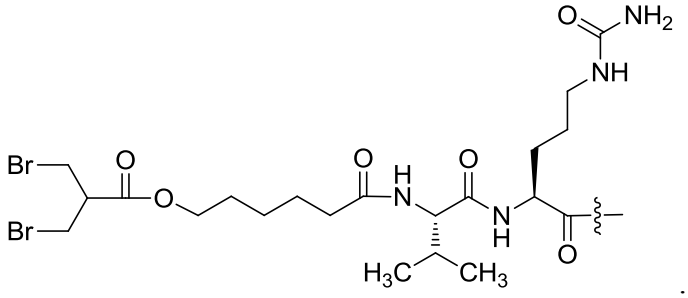
[346] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



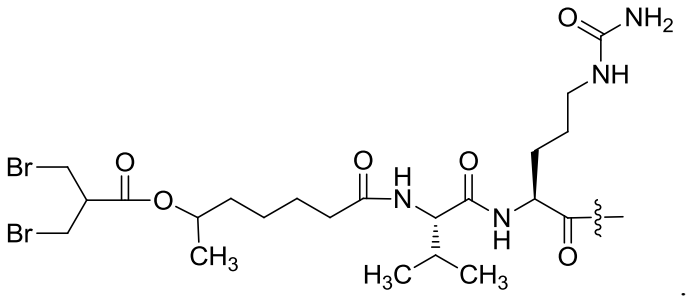
[347] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



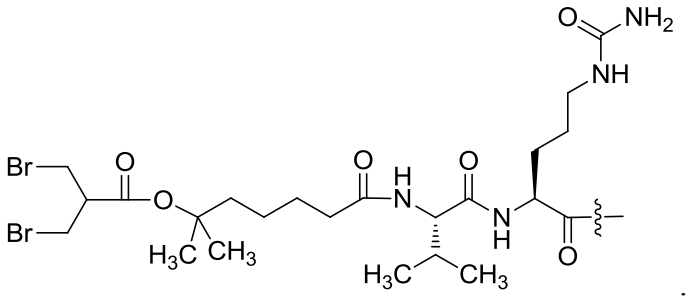
[348] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



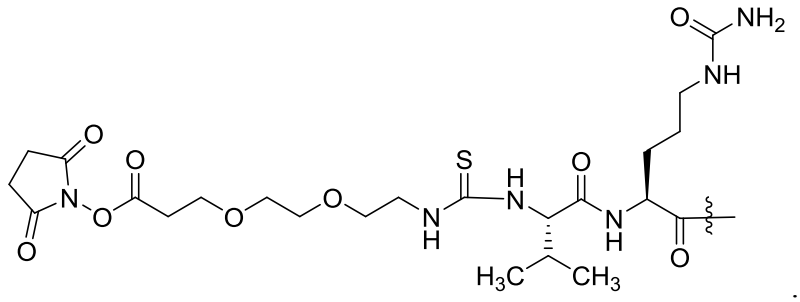
[349] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



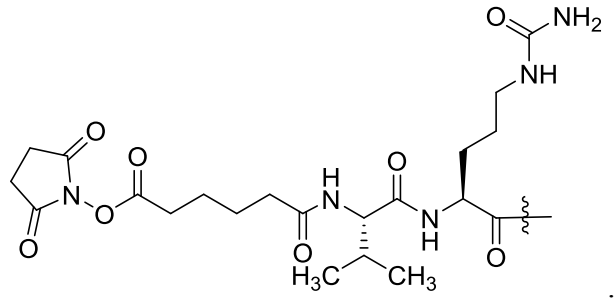
[350] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



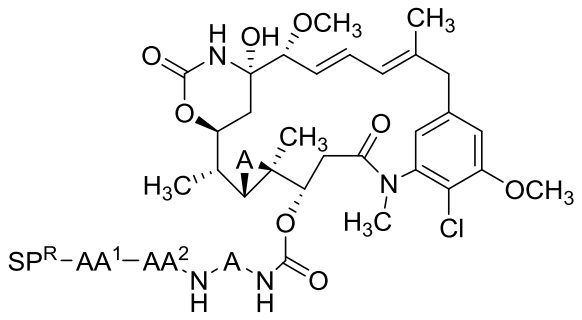
[351] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



[352] En algunas modalidades, el enlazador reactivo es:



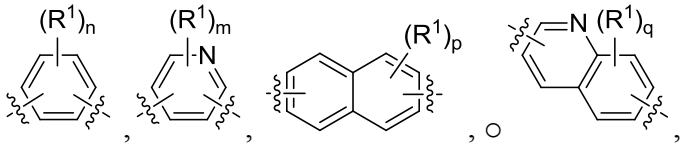
[353] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1A:



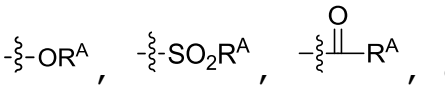
P1A

en donde:

A es:



en donde:

R^1 es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , o azido, en donde RA es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

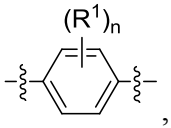
q es un número entero de 0 a 5;

SP^R es un espaciador reactivo;

AA^1 es un aminoácido; y

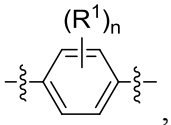
AA^2 es un aminoácido.

[354] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1A es un compuesto que incluye A donde A es:



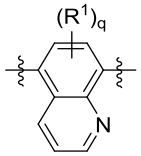
en donde n es 0 o 1; y R^1 es alcoxi, alquilo, halógeno, haloalcoxi o haloalquilo.

[355] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1A es un compuesto que incluye A, en donde A es:



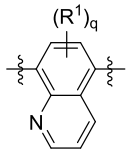
en donde n es 0 o 1; y R^1 es alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, halógeno, haloalcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es alquilo, alcoxi, haloalquilo o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro o bromo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo.

[356] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1A es un compuesto que incluye A donde A es:



en donde q es un número entero de 0 a 5; y R^1 es alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, halógeno, haloalcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}.

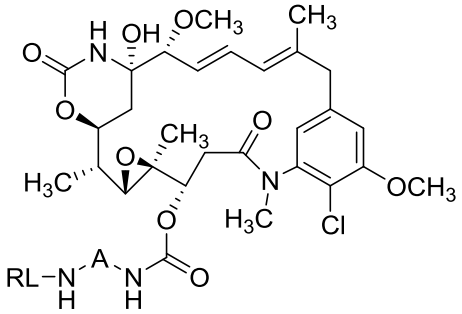
[357] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1A es un compuesto que incluye A donde A es:



,

en donde q es un número entero de 0 a 5; y R^1 es alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, halógeno, haloalcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}.

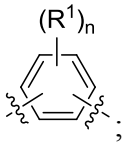
[358] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1A1-3:



(P1A1-3)

en donde:

A es:

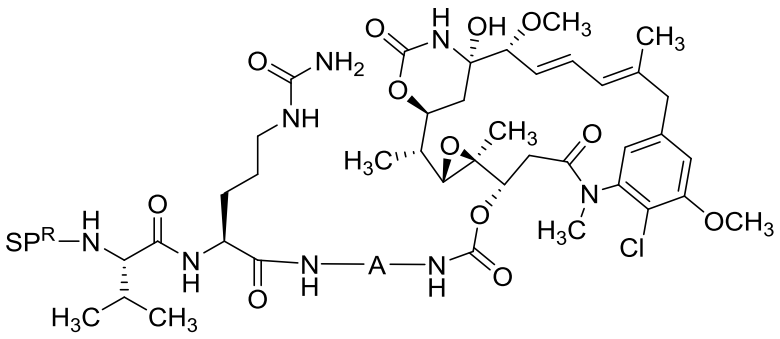


;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo;

n es un número entero de 0 a 4; y RL es un enlazador reactivo.

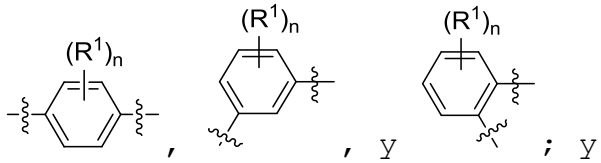
[359] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1A1-3 es un compuesto de la Fórmula P2A1-3:



(P2A1-3)

en donde:

A se selecciona de:

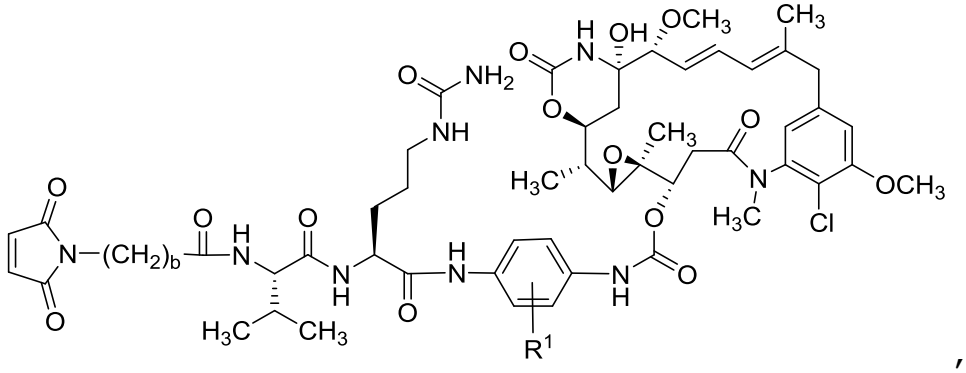


; y

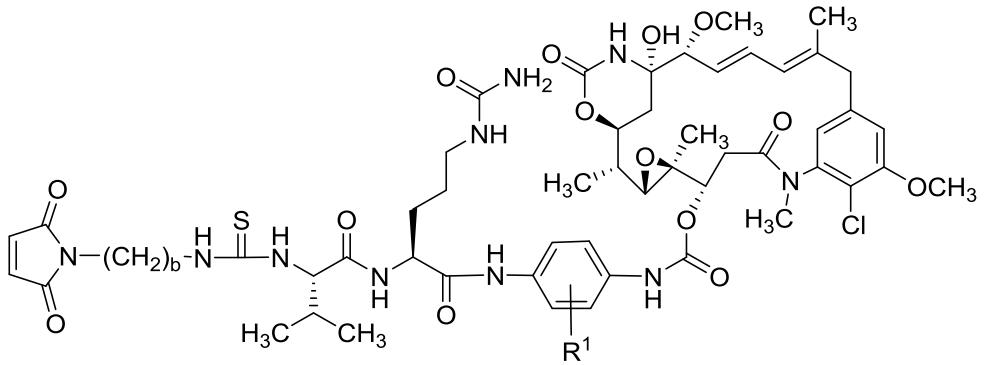
SP^R es un espaciador reactivo.

[360] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1A1-3 se selecciona de un compuesto de la Fórmula P1H1, un compuesto de la Fórmula P1I1, un compuesto de la Fórmula P1V1, un compuesto de la Fórmula P1W1, un compuesto de la Fórmula P1K1, un compuesto de la Fórmula P1TG1, un compuesto de la Fórmula P1ZZ1, y un compuesto de la Fórmula P1ZZ2,

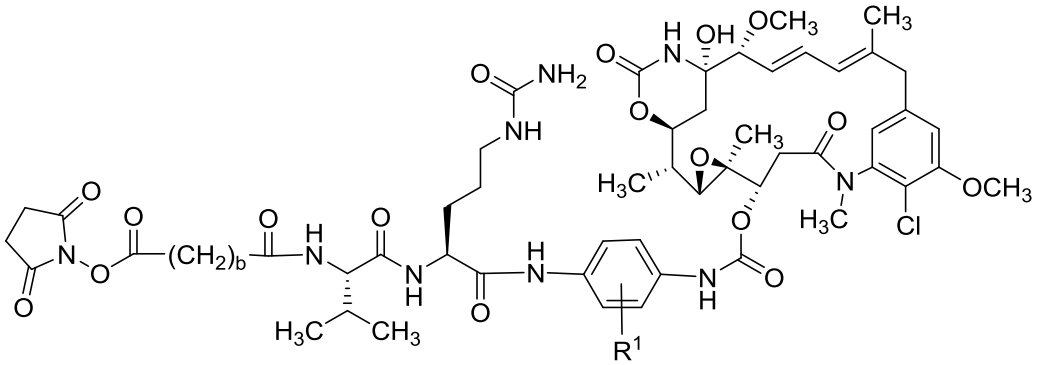
en donde b es un número entero de 2 a 8:



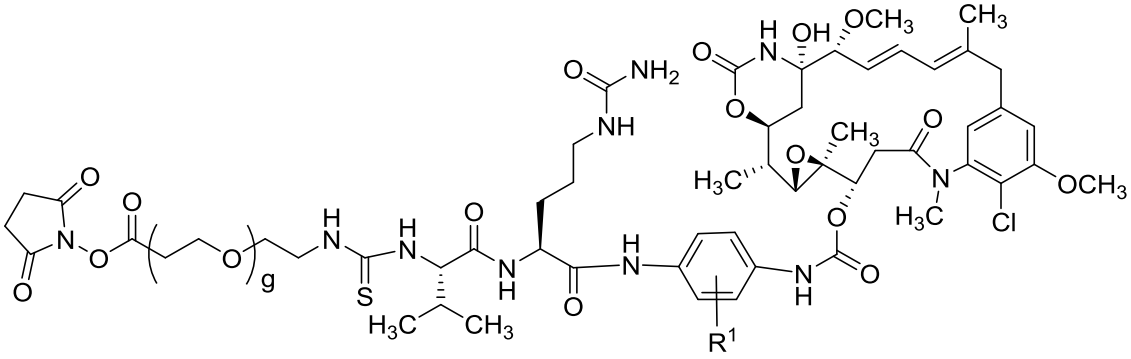
(P1H1)



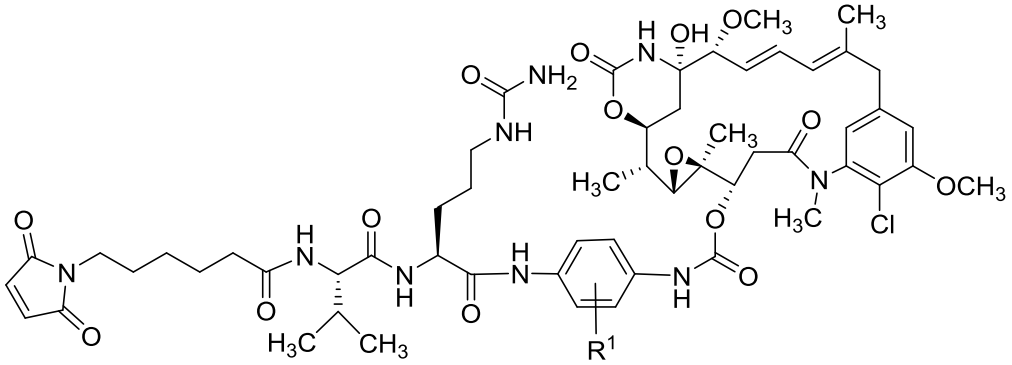
(P1I1)



(P1V1)

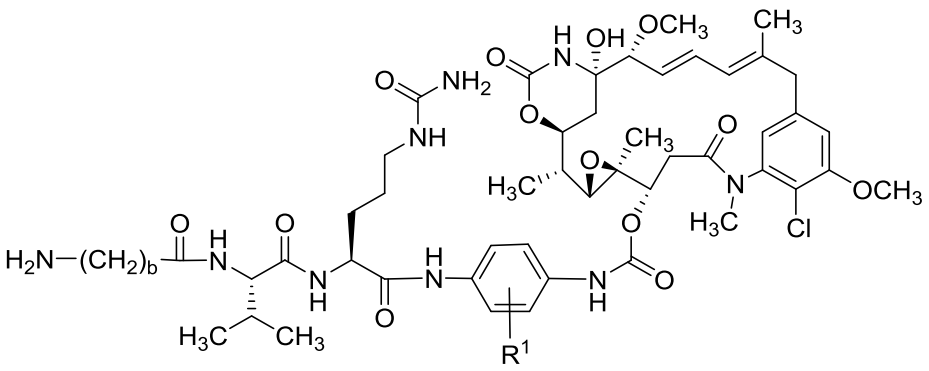


(P1W1)



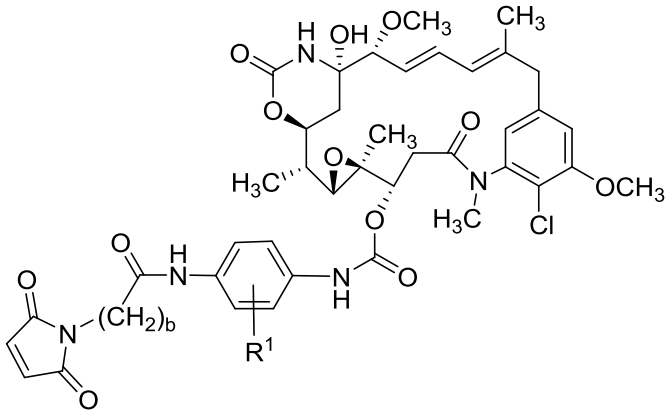
(P1K1)

,



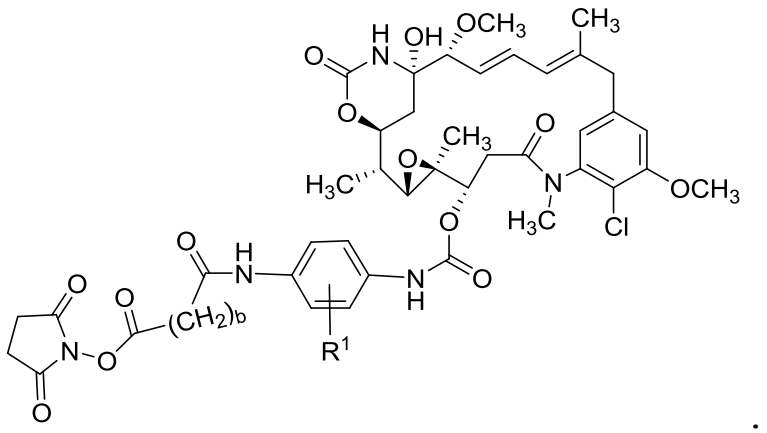
(P1TG1)

,



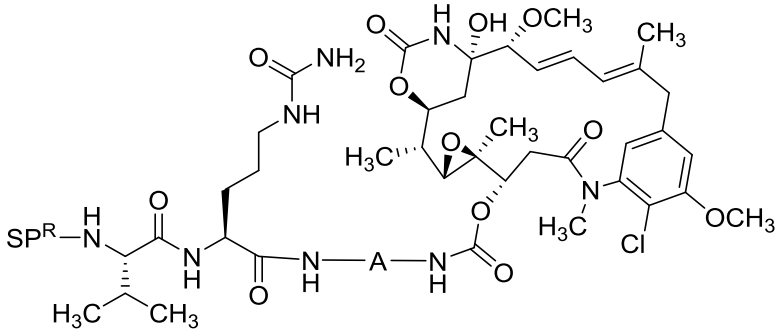
(P1ZZ1)

, y



(P1ZZ2)

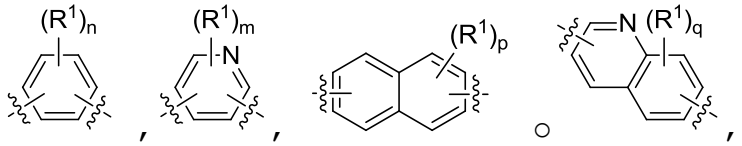
[361] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1B:



P1B

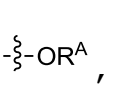
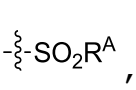
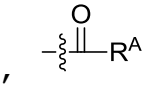
en donde

A es:



en donde:

R^1 es halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,

 ,  ,  , o azido, en donde RA es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4;

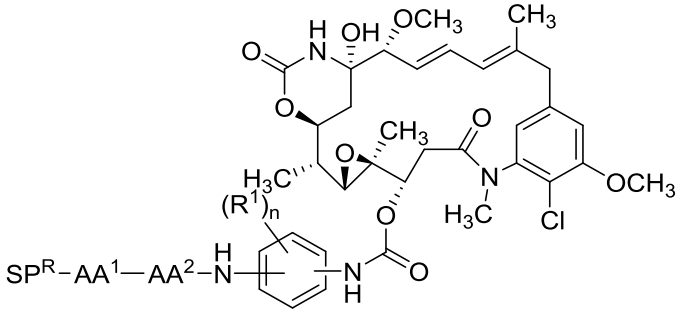
m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5; y

SP^R es un espaciador reactivo.

[362] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1C:



P1C

en donde:

SP^R es un espaciador reactivo;

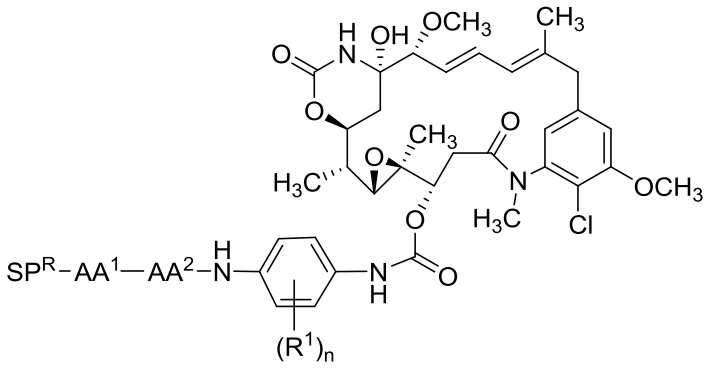
AA^1 es un aminoácido;

AA^2 es un aminoácido;

R^1 es, independientemente de cada aparición, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y

n es 0, 1 o 2.

[363] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1D:



P1D

en donde:

SP^R es un espaciador reactivo;

AA^1 es un aminoácido;

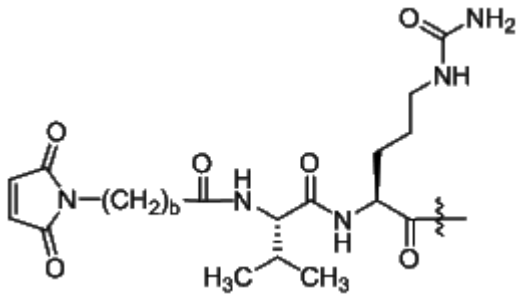
AA^2 es un aminoácido;

R^1 es, independientemente en cada aparición, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, en algunas modalidades, n es 2.

[364] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1D, en donde R^1 es alcoxi, alquilo, halógeno, haloalcoxi o haloalquilo. En algunas modalidades, y R^1 es alcoxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, halógeno, haloalcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2.

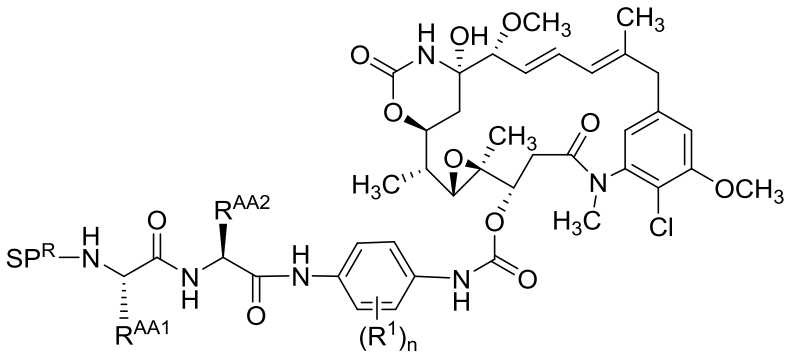
[365] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1D, en la que R^1 es alcoxi

de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}, halógeno, haloalcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}; y SP^R-AA^1-AA^2 es



, en donde b es un número entero de 2 a 8 y es un enlace al agente de unión. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, b es 2. En algunas modalidades, b es 3. En algunas modalidades, b es 4. En algunas modalidades, b es 5. En algunas modalidades, b es 6. En algunas modalidades, b es 7. En algunas modalidades, b es 8.

[366] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1E:



P1E

en donde:

SP^R es un espaciador reactivo;

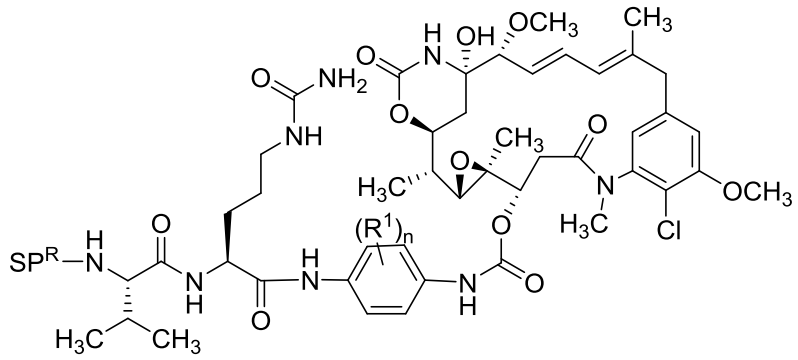
R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido;

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido;

R^1 es, independientemente de cada aparición, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y

n es 0, 1 o 2.

[367] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1F:



P1F

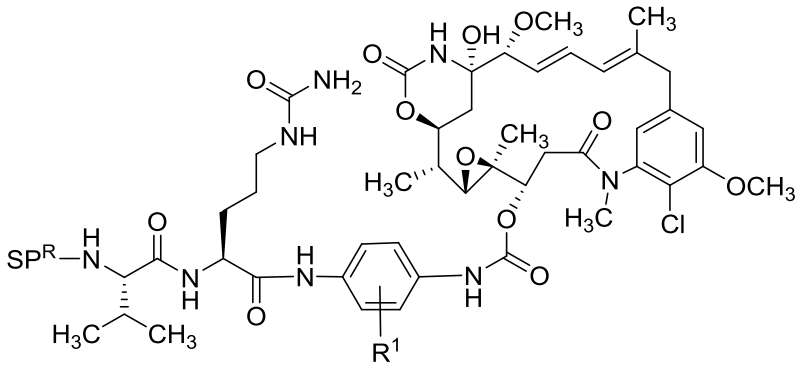
en donde:

SP^R es un espaciador reactivo;

R^1 es, independientemente de cada aparición, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y

n es 0, 1 o 2.

[368] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1G:



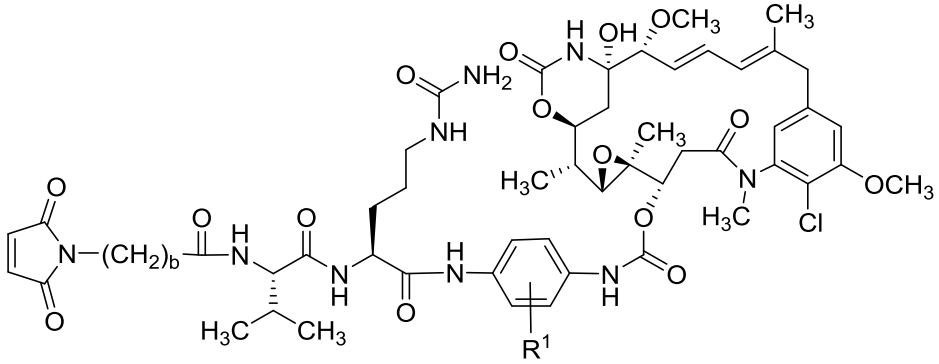
P1G

en donde:

SP^R es un espaciador reactivo; y

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo.

[369] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1H:



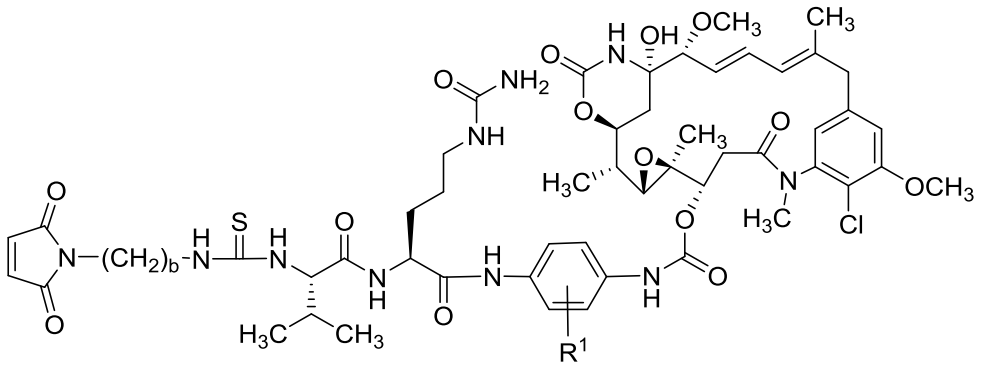
P1H

en donde:

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo; y

b es un número entero de 2 a 8.

[370] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1I:



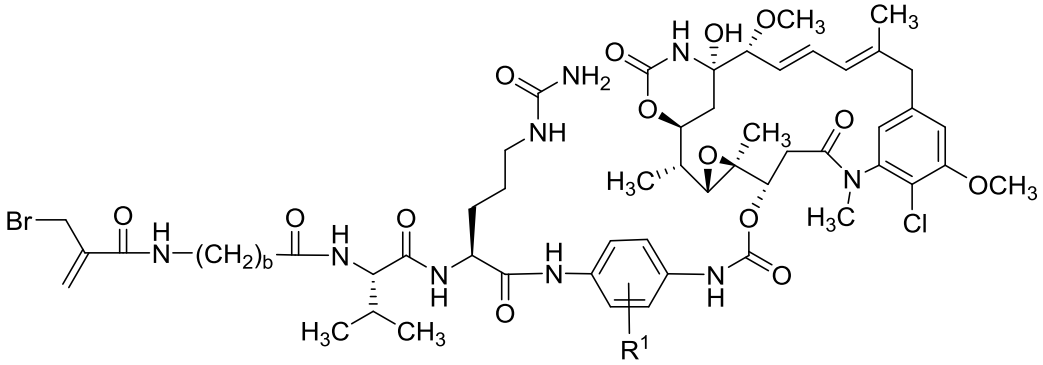
P1I

en donde:

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo; y

b es un número entero de 2 a 8.

[371] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1J:



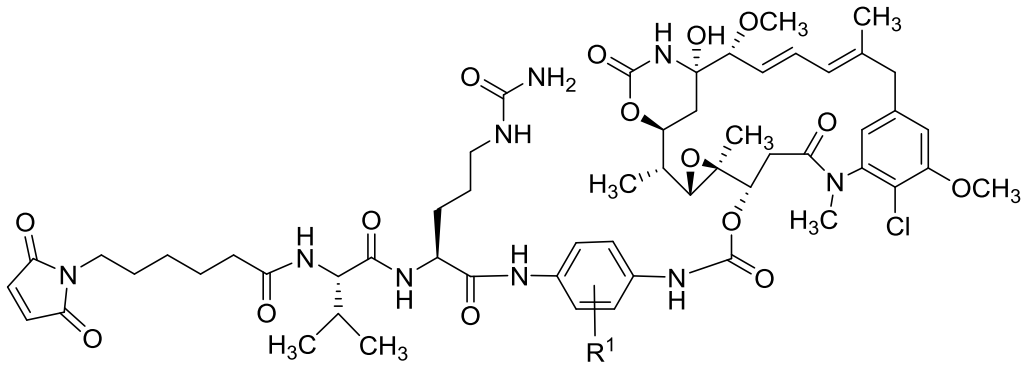
P1J

en donde:

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo; y

b es un número entero de 2 a 8.

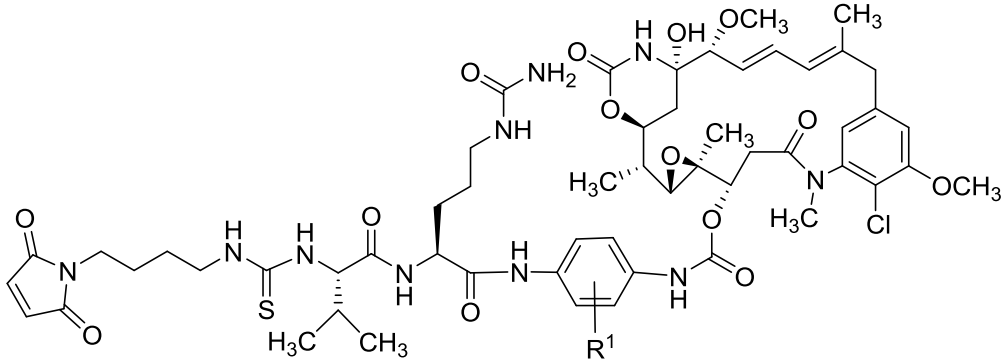
[372] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1K:



P1K

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo.

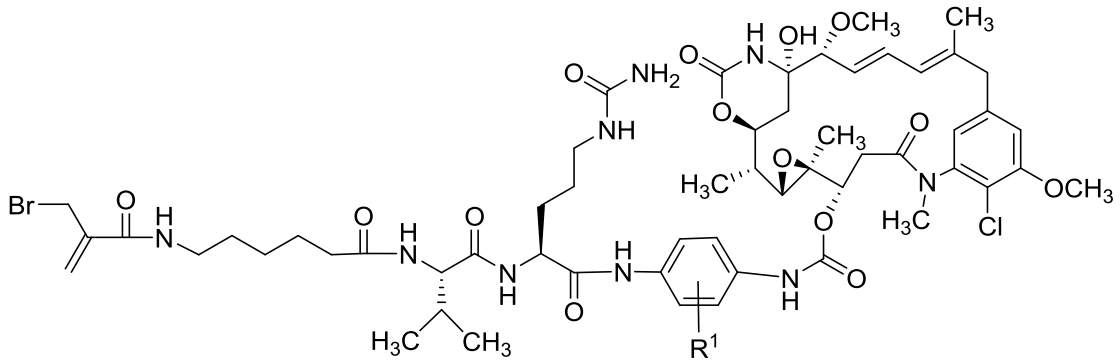
[373] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1L:



P1L

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo.

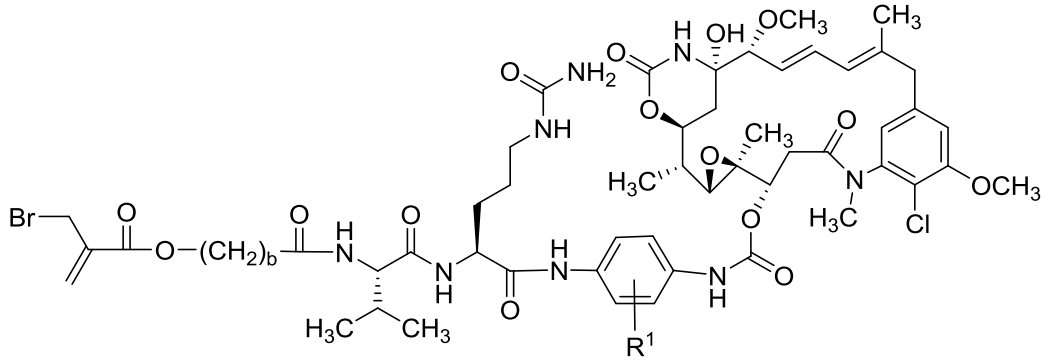
[374] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1M:



P1M

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo.

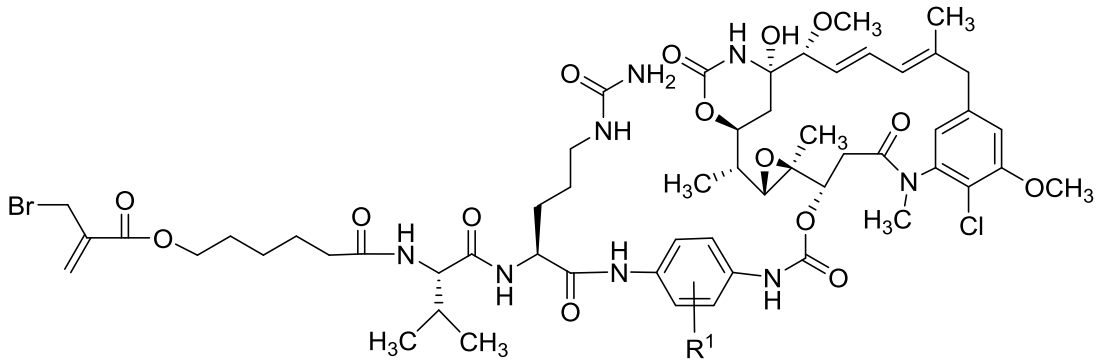
[375] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1N:



P1N

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y b es un número entero de 2 a 8.

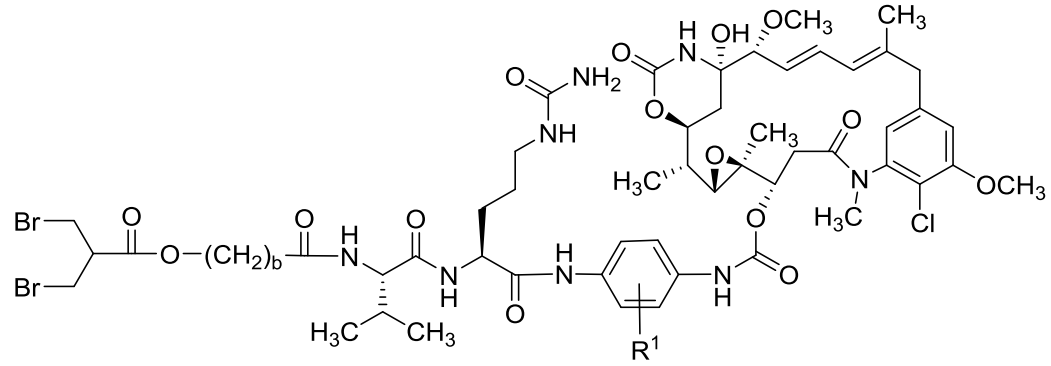
[376] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1O:



P1O

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo.

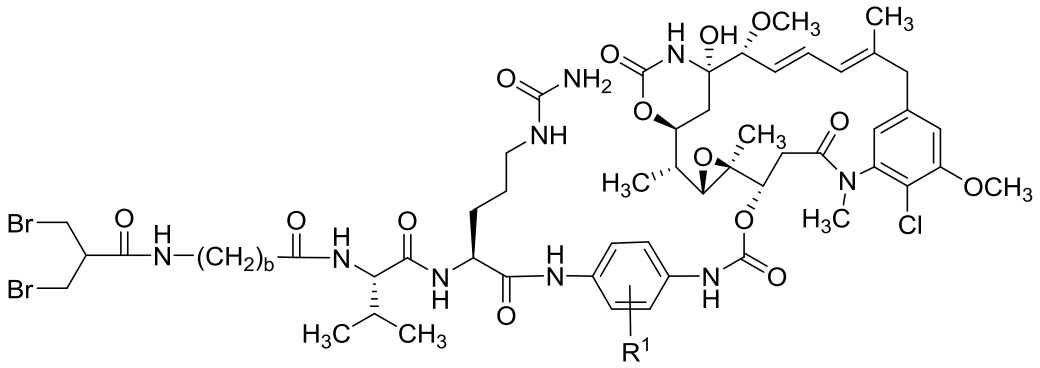
[377] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1P:



P1P

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y b es un número entero de 2 a 8.

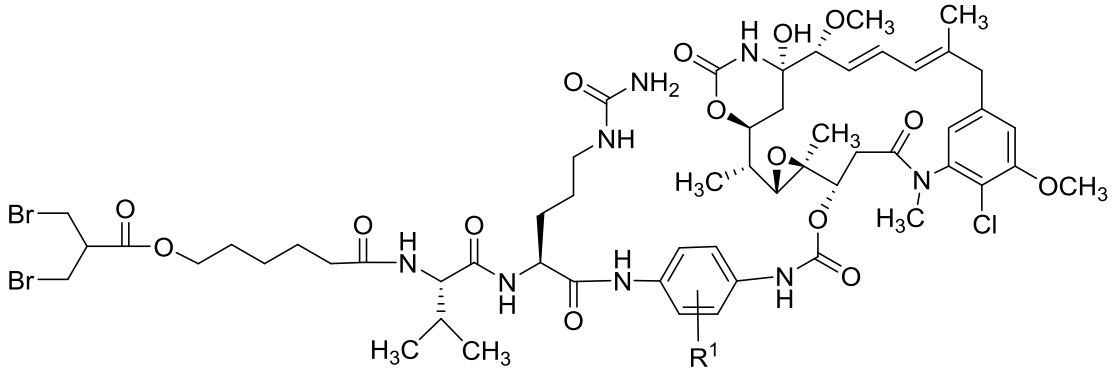
[378] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1Q:



P1Q

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y b es un número entero de 2 a 8.

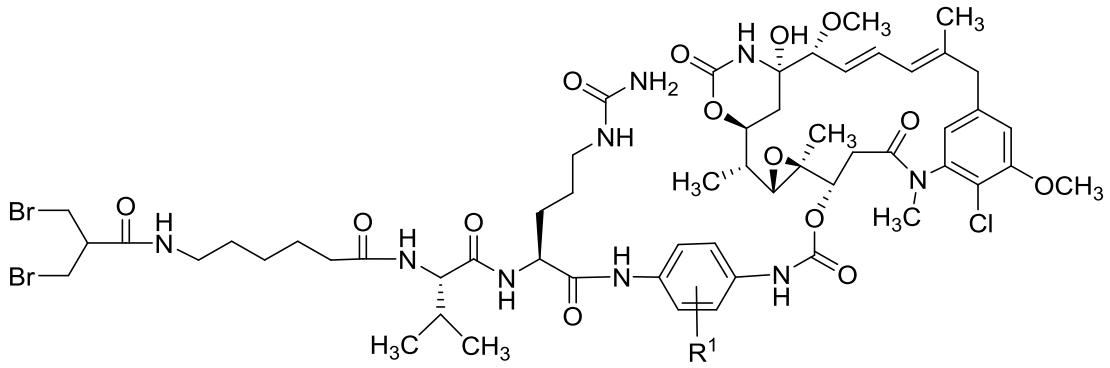
[379] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1R:



P1R

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo.

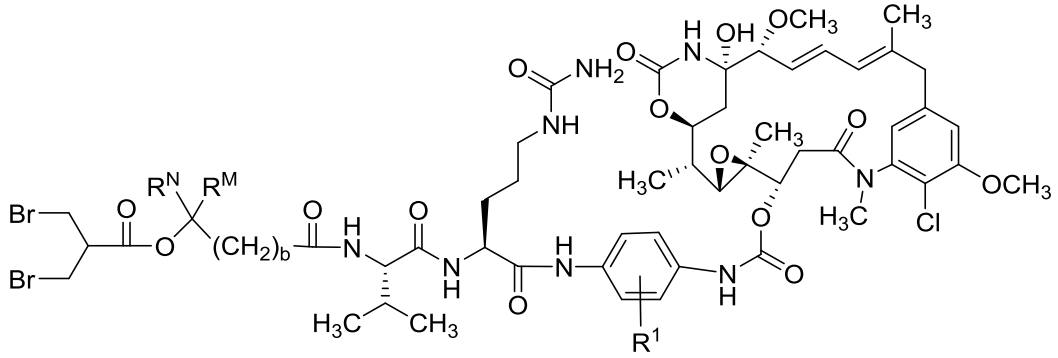
[380] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1S:



P1S

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo.

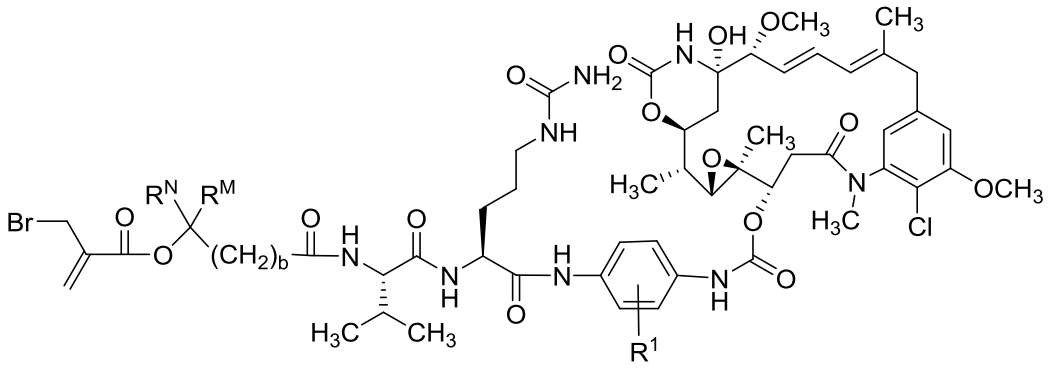
[381] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1T:



P1T

en donde R^N es un átomo de hidrógeno o alquilo, R^M es alquilo, R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y b es un número entero de 2 a 8.

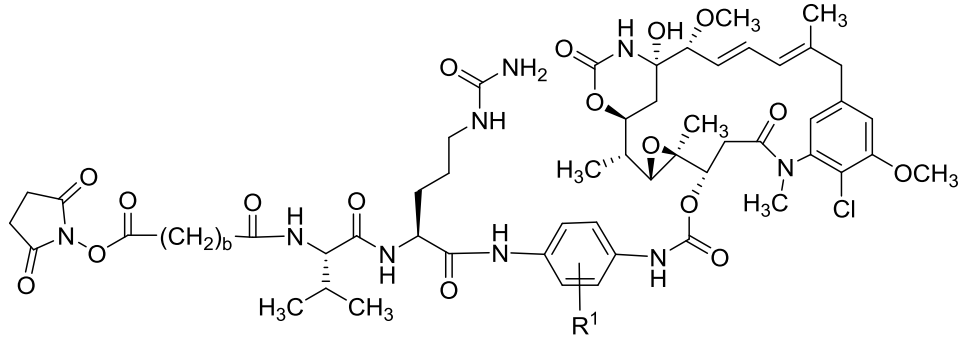
[382] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1U:



P1U

en donde R^N es un átomo de hidrógeno o alquilo, R^M es alquilo, R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, yb es un número entero de 2 a 8.

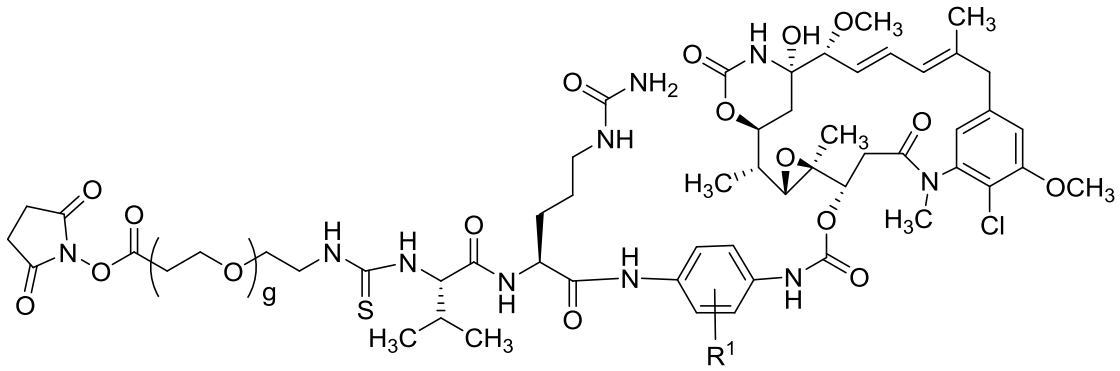
[383] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1V:



P1V

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, y b es un número entero de 2 a 8.

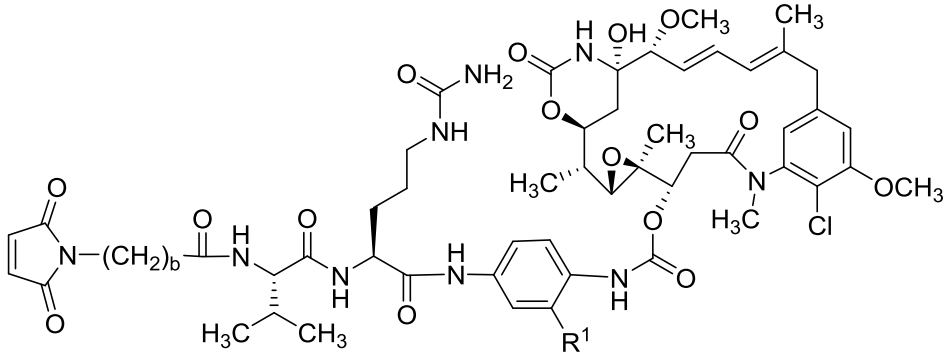
[384] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1W:



P1W

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo o trifluorometilo, g es un número entero de 2 a 20; y b es un número entero de 2 a 8.

[385] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1X:



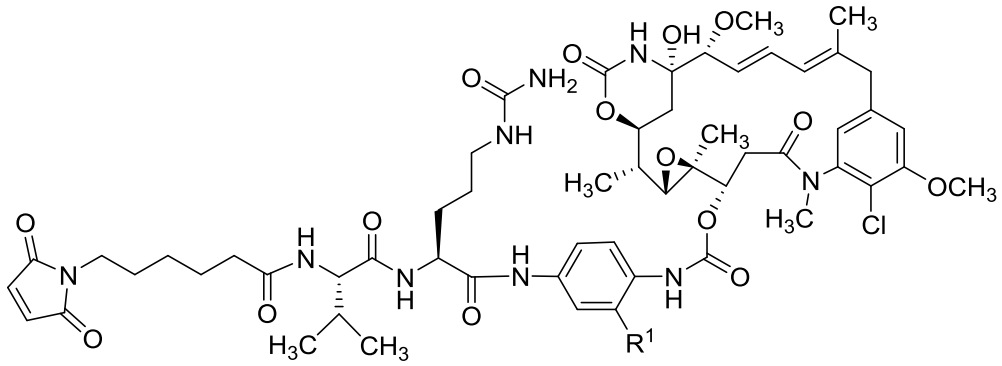
P1X

en donde:

R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi; y b es un número entero de 2 a 8. En algunas modalidades, R^1 es metilo, etilo, metoxi o etoxi. En algunas de estas modalidades, R^1 es

metoxi. En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo o 1-pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

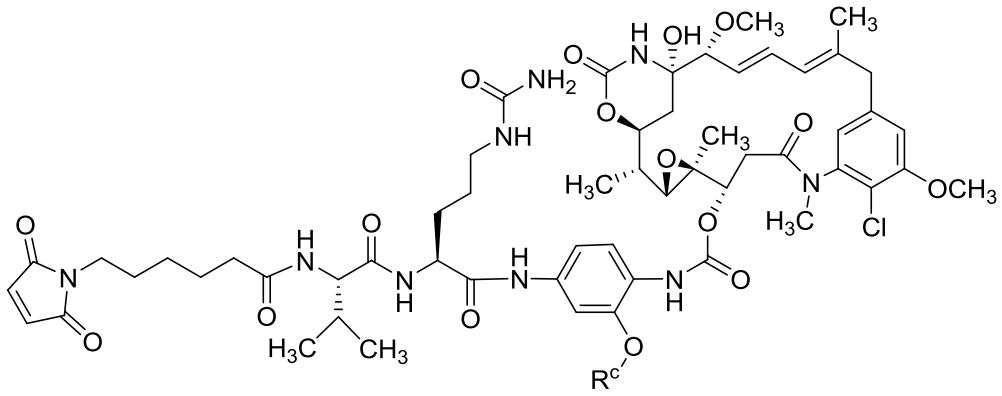
[386] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1Y:



P1Y

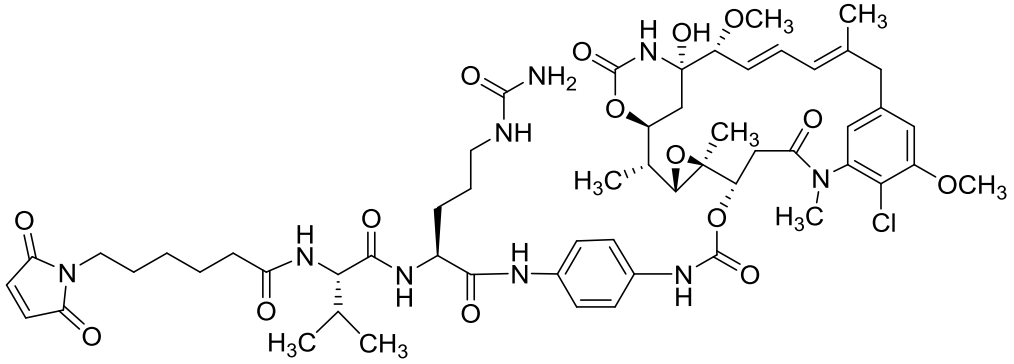
en donde R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi. En algunas modalidades, R^1 es metilo, etilo, metoxi o etoxi. En algunas de estas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo o 1-pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

[387] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P1Z:

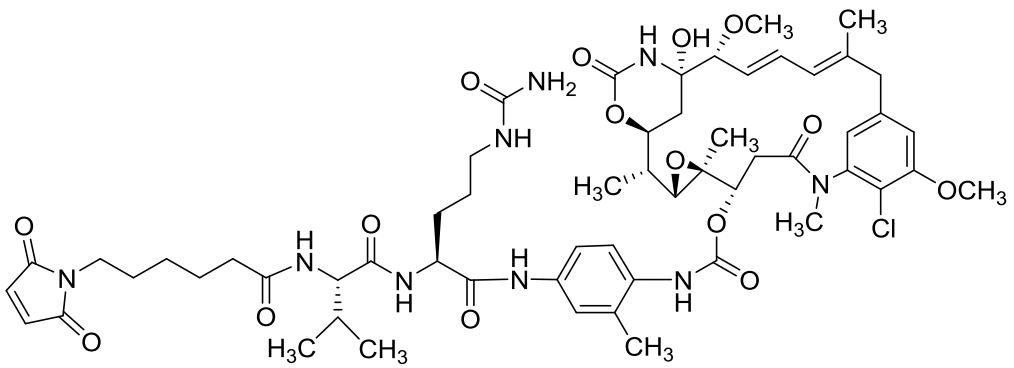


P1Z,

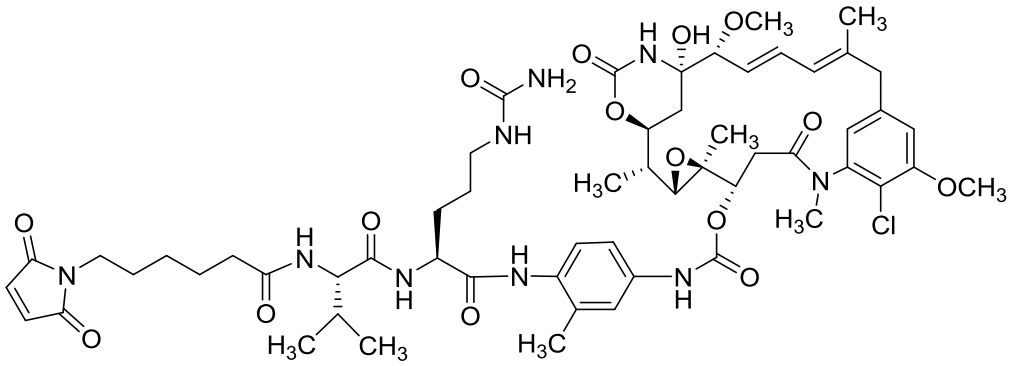
en donde R^c se selecciona entre alquilo o haloalquilo y en donde el alquilo o haloalquilo es lineal, ramificado o cíclico. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:



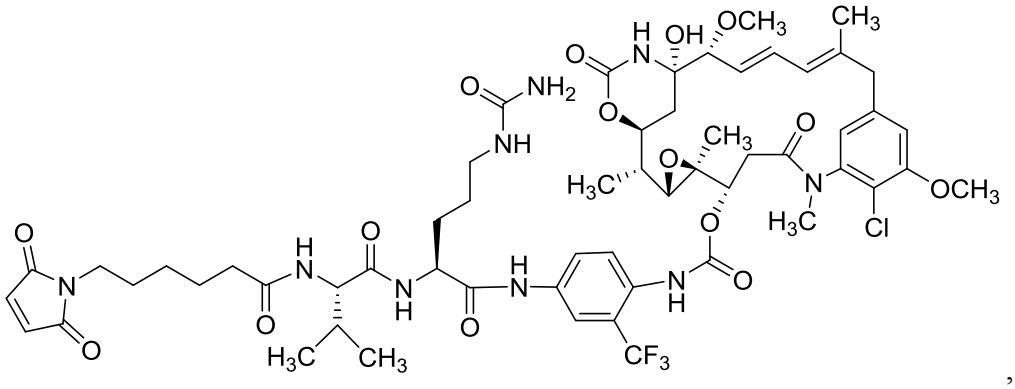
,



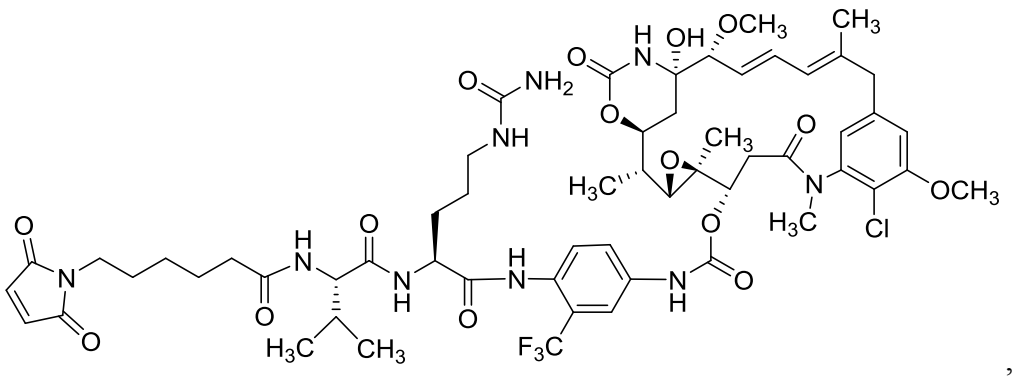
,



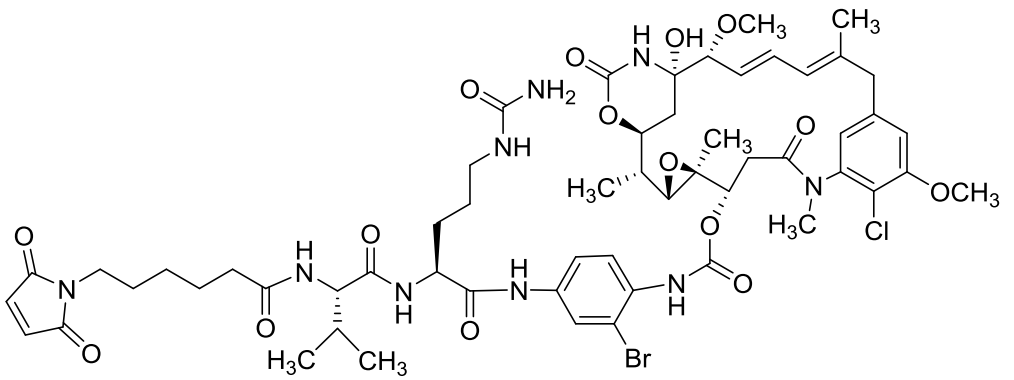
,



,

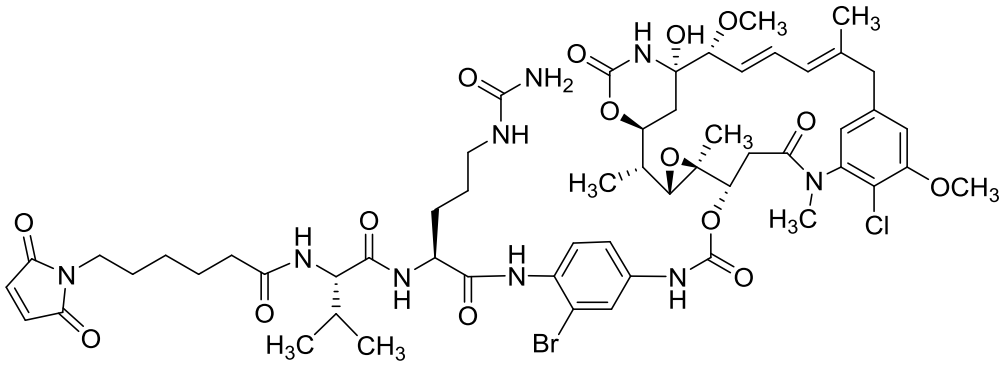


,

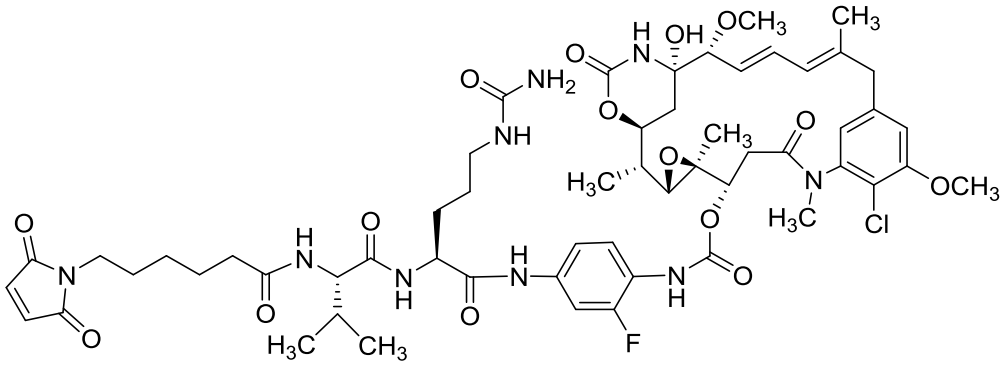


,

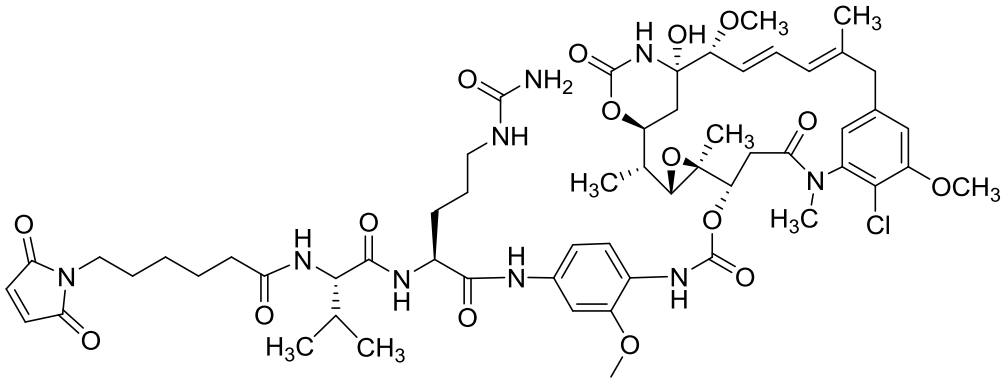
5


H
OH
OCH3
CH3
O
NH2
N
O
NH
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
H3C
Cl
O
O
N
H
O
H
N
H
N
O
O
O
H3C
CH3
Br

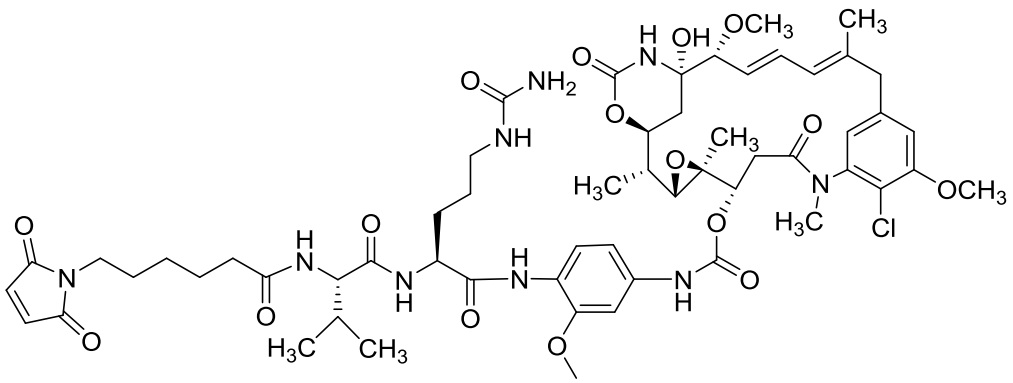
,


H
OH
OCH3
CH3
O
NH2
N
O
NH
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
H3C
Cl
O
O
N
H
O
H
N
H
N
O
O
O
H3C
CH3
F

,

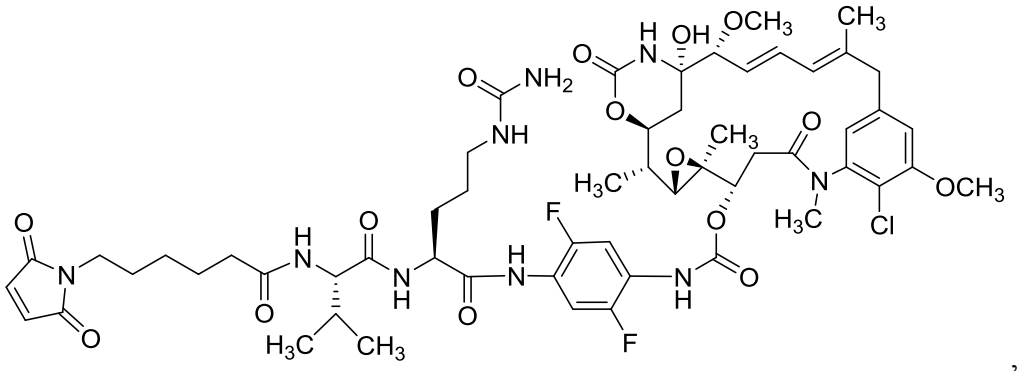

H
OH
OCH3
CH3
O
NH2
N
O
NH
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
H3C
Cl
O
O
N
H
O
H
N
H
N
O
O
O
H3C
CH3
O

,

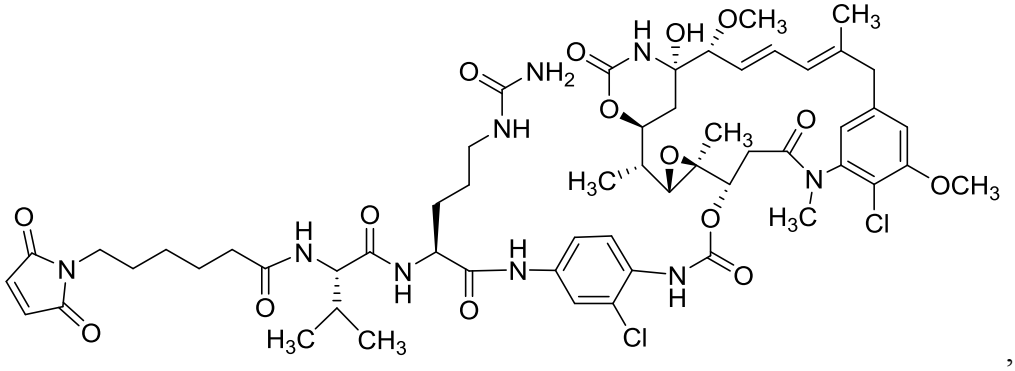

H
OH
OCH3
CH3
O
NH2
N
O
NH
CH3
O
H3C
O
N
OCH3
H3C
Cl
O
O
N
H
O
H
N
H
N
O
O
O
H3C
CH3
O

,

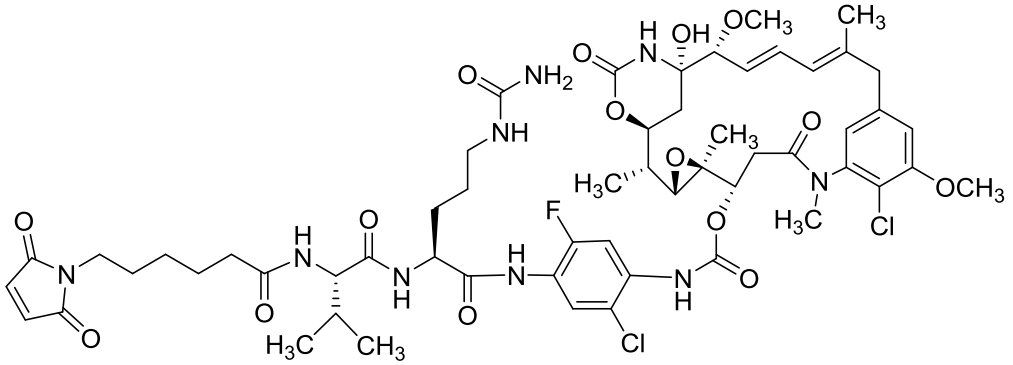
5



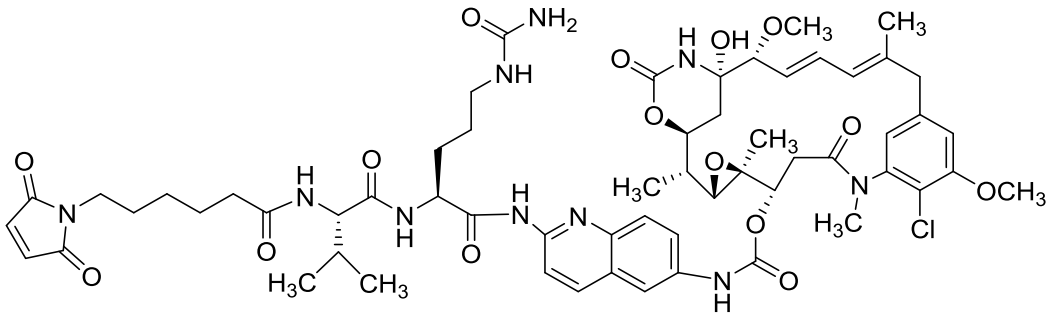
,



,

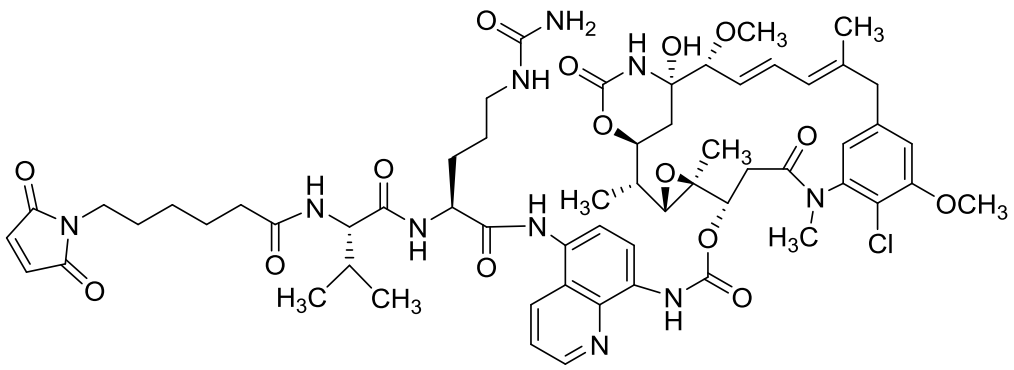


,

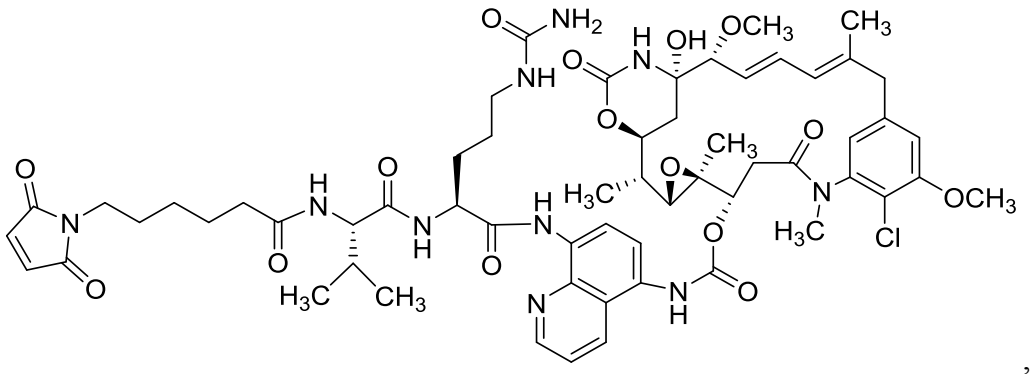


,

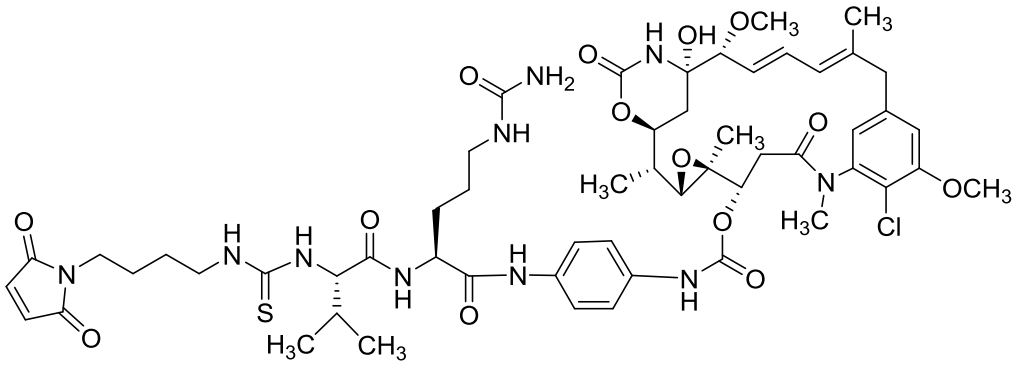
5



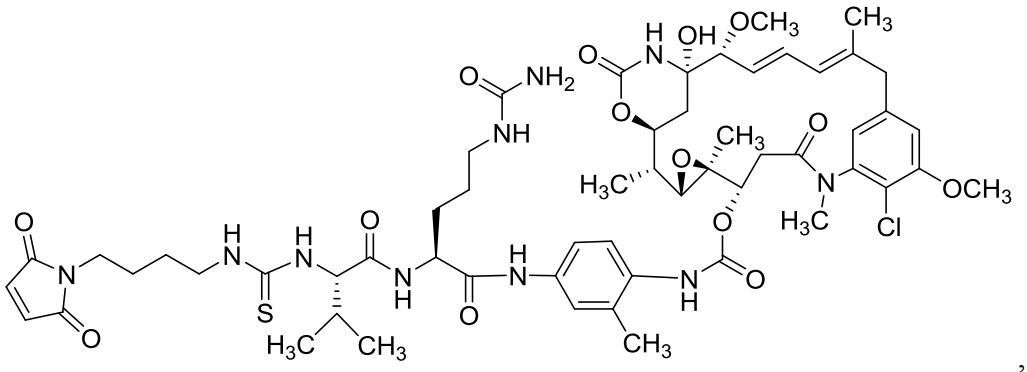
,



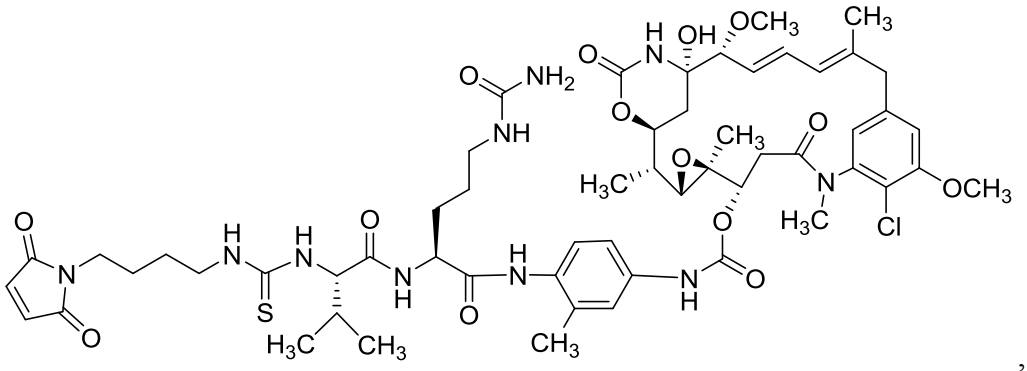
,



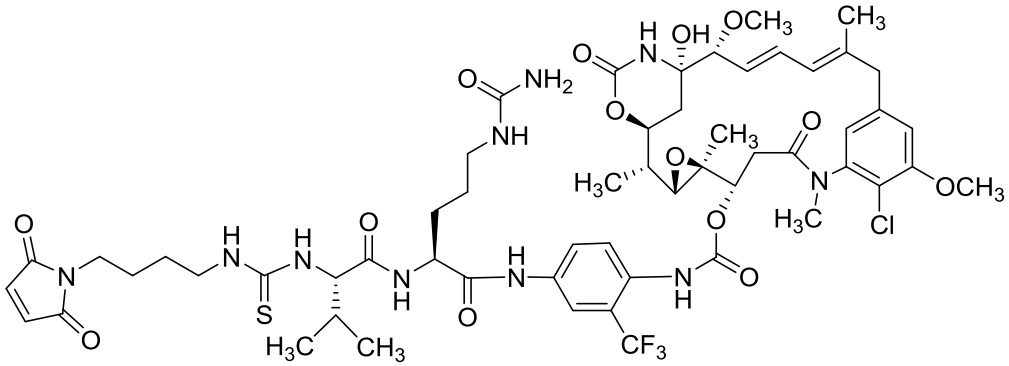
,



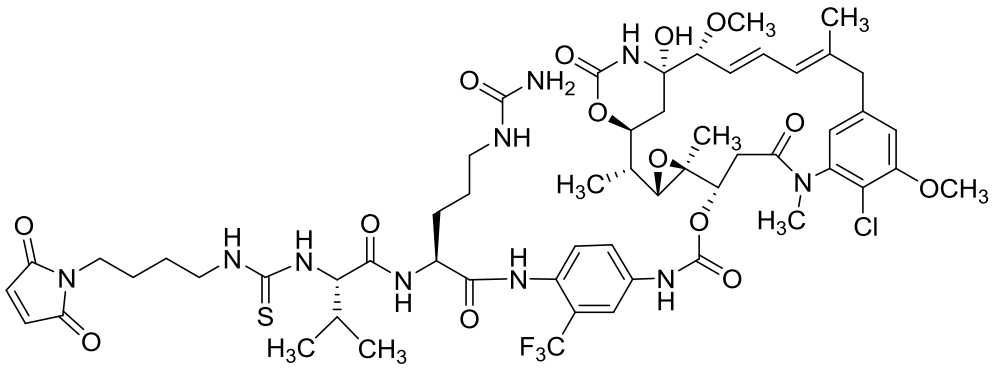
,



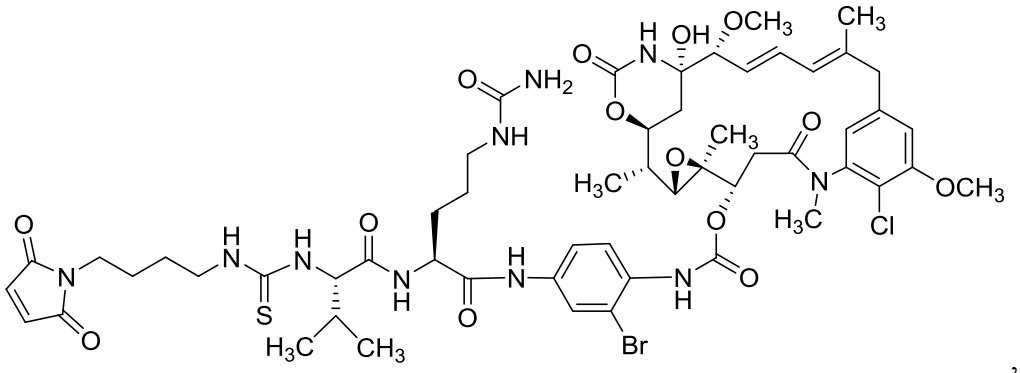
,



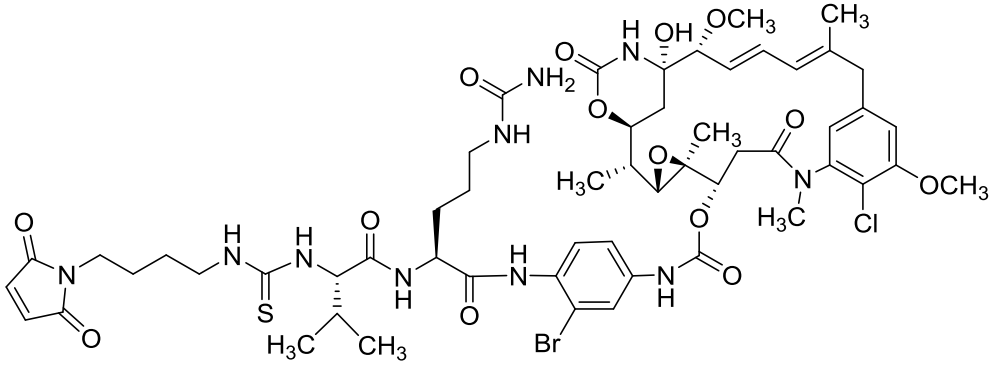
,



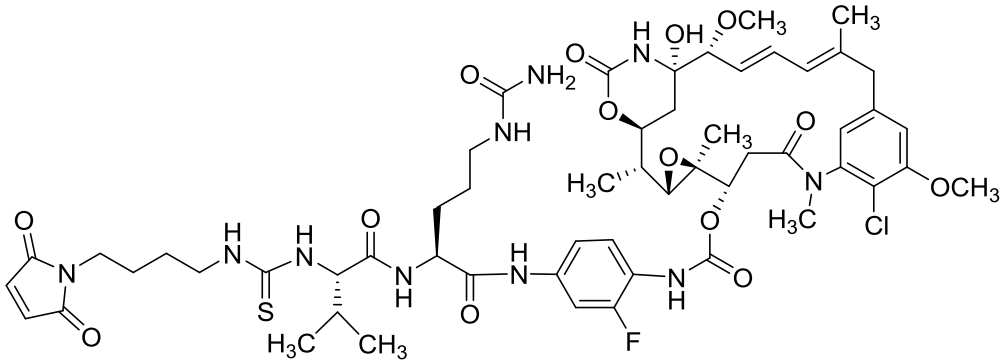
,



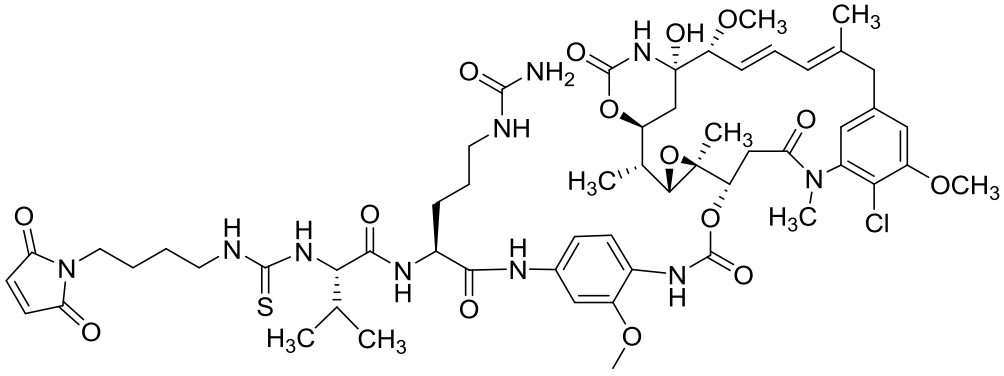
,



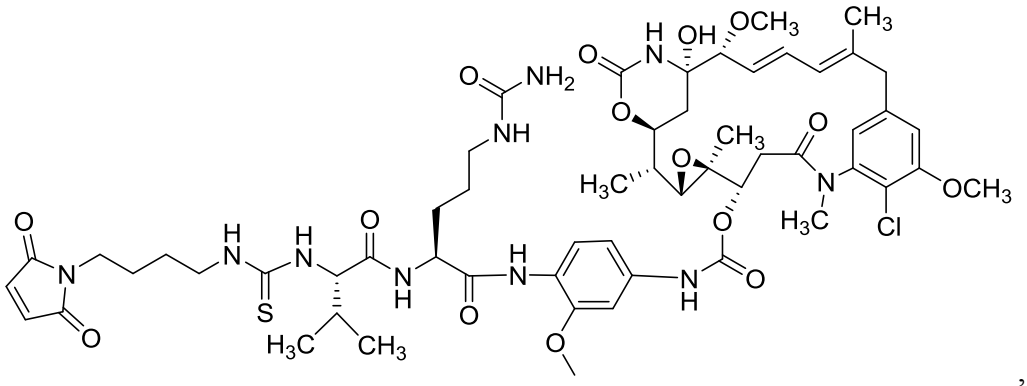
,



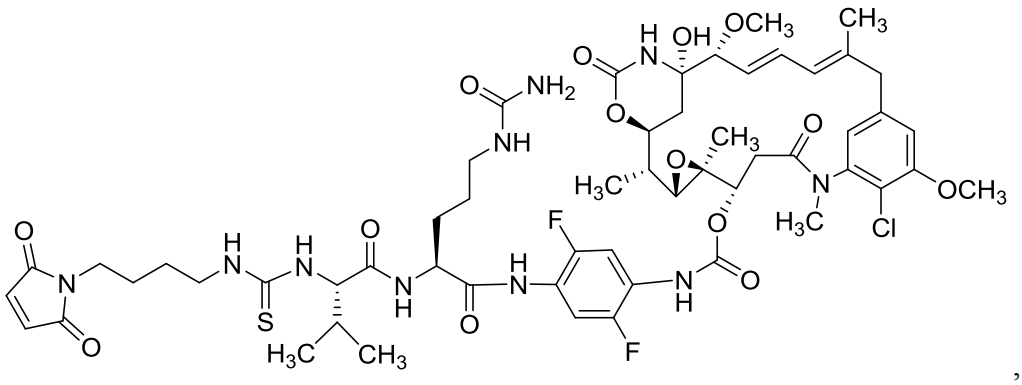
,



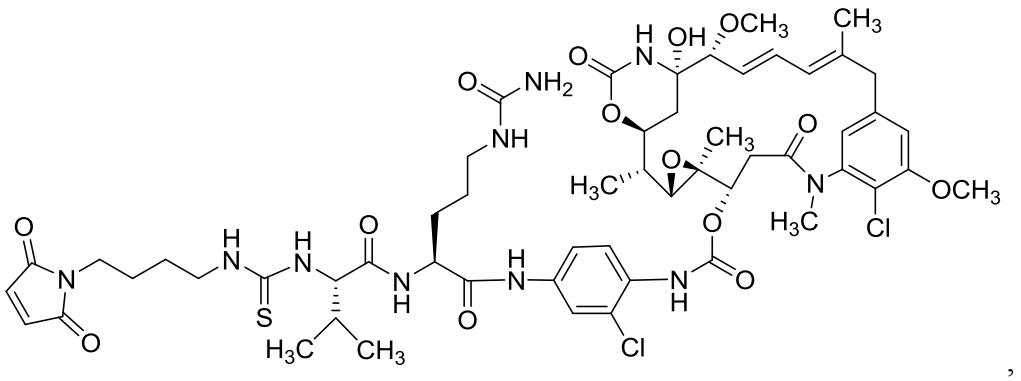
,



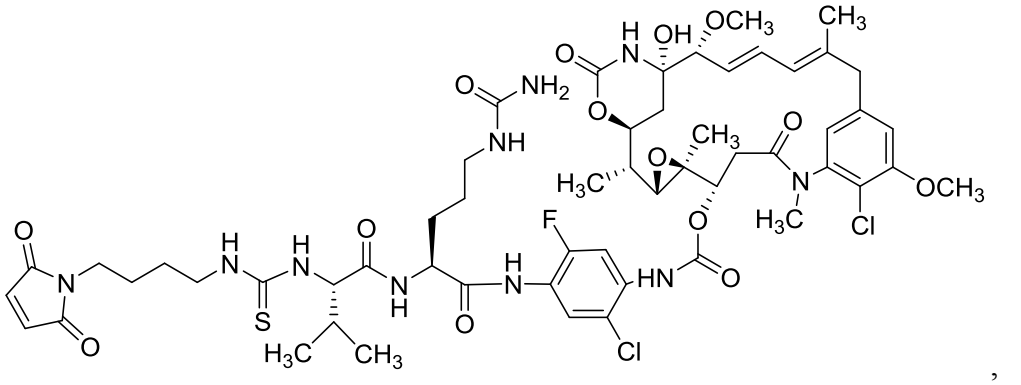
,



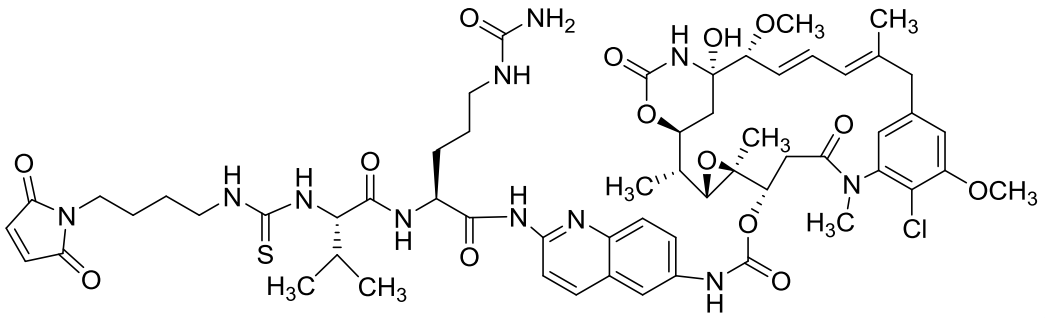
,



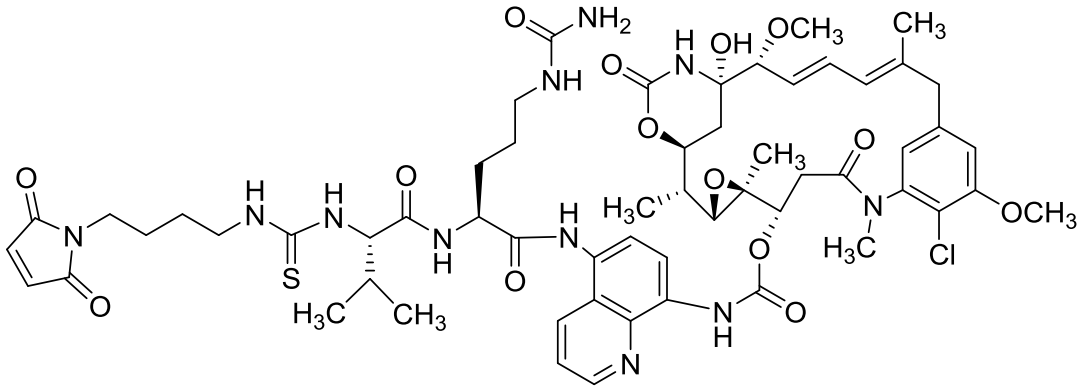
,



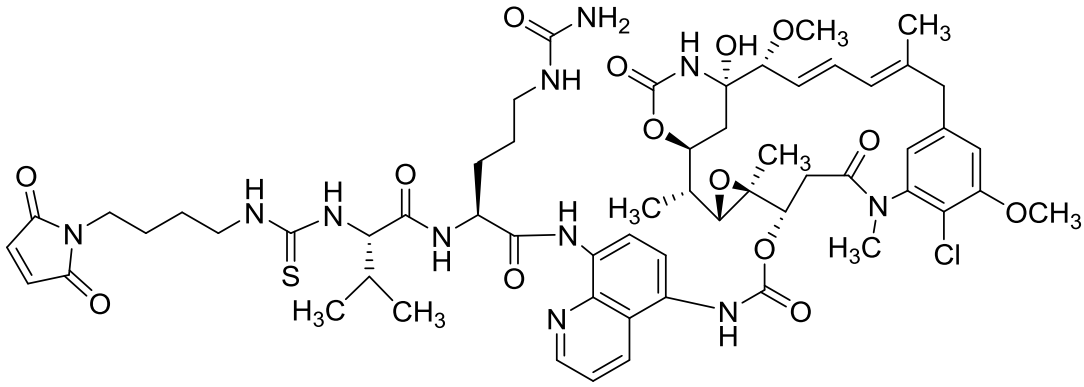
,



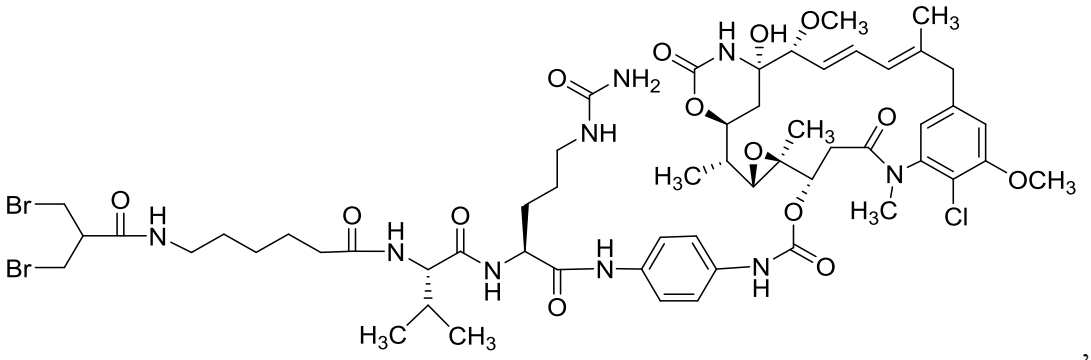
,



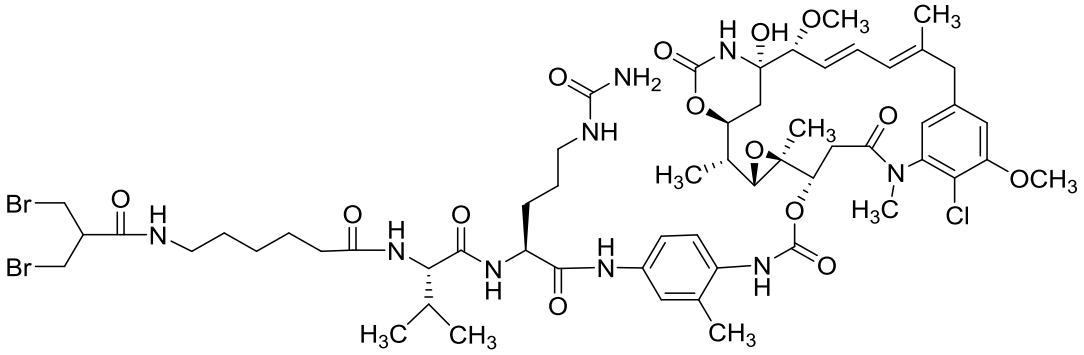
,



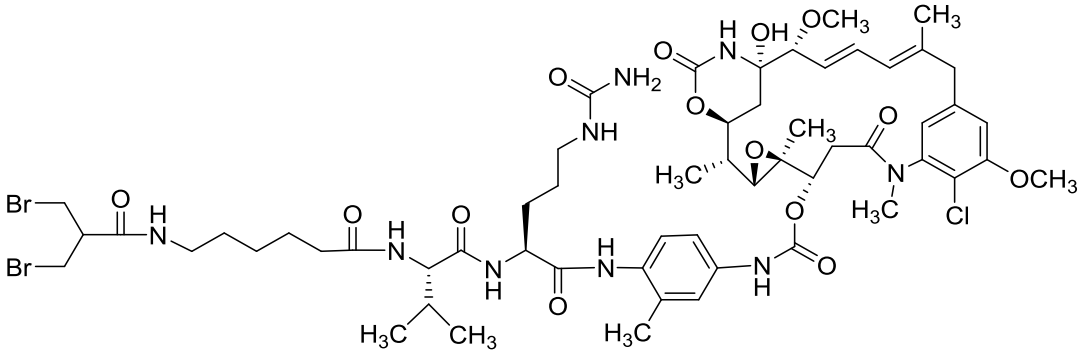
,



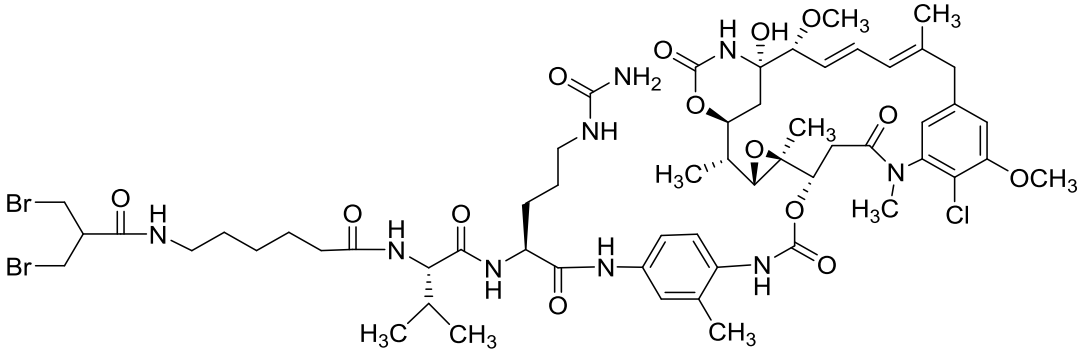
,



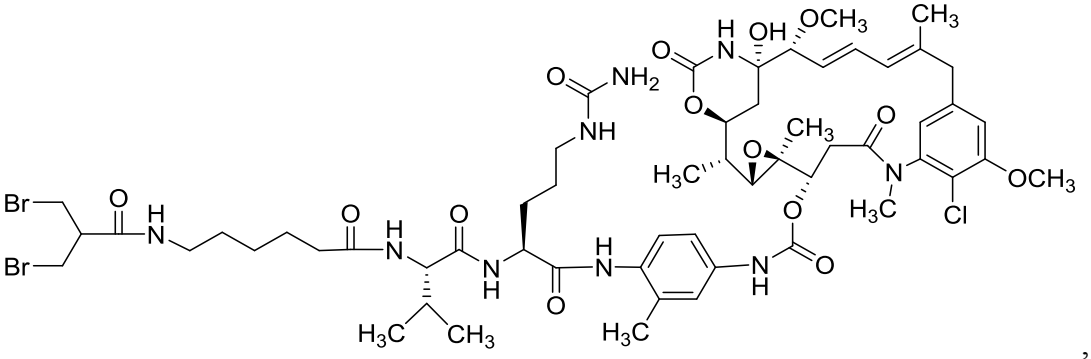
,



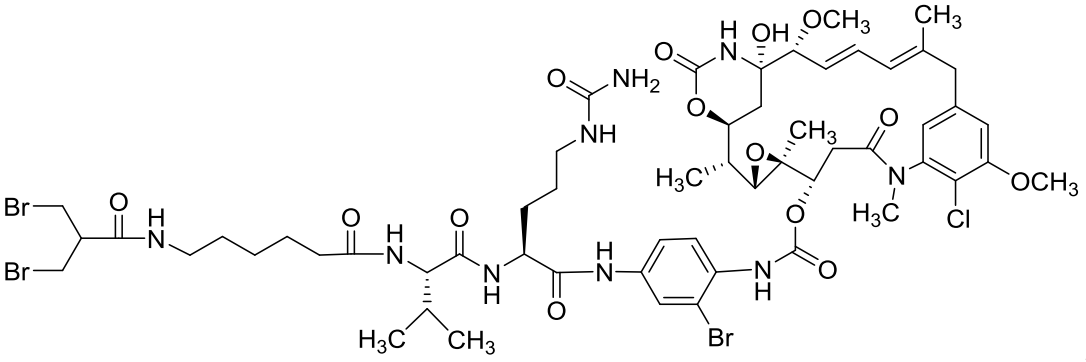
,



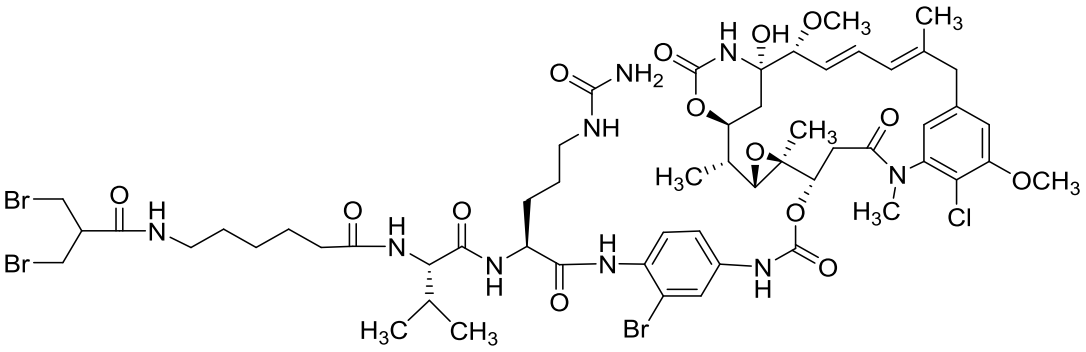
,



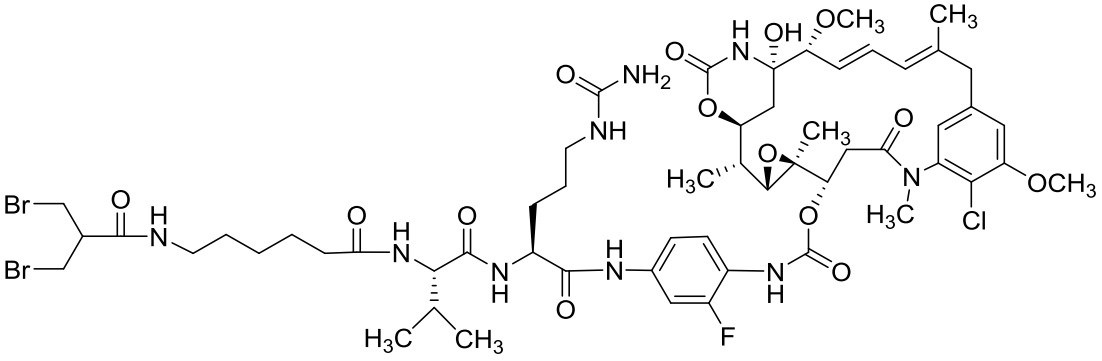
,



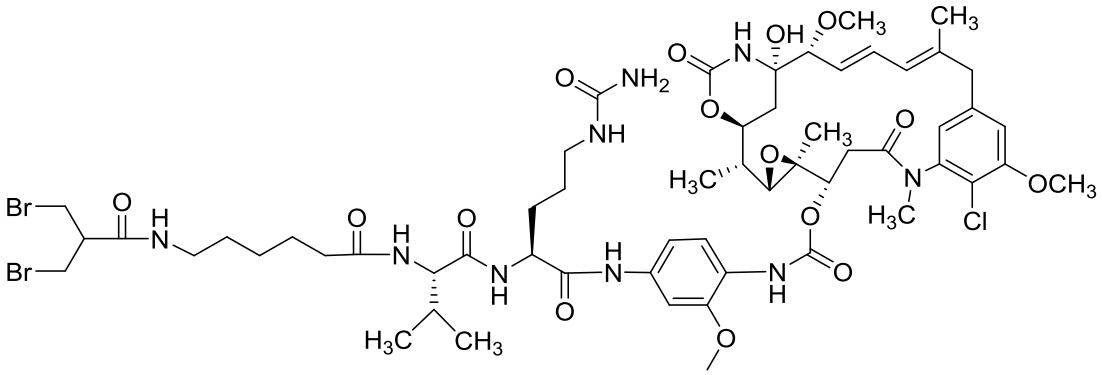
,



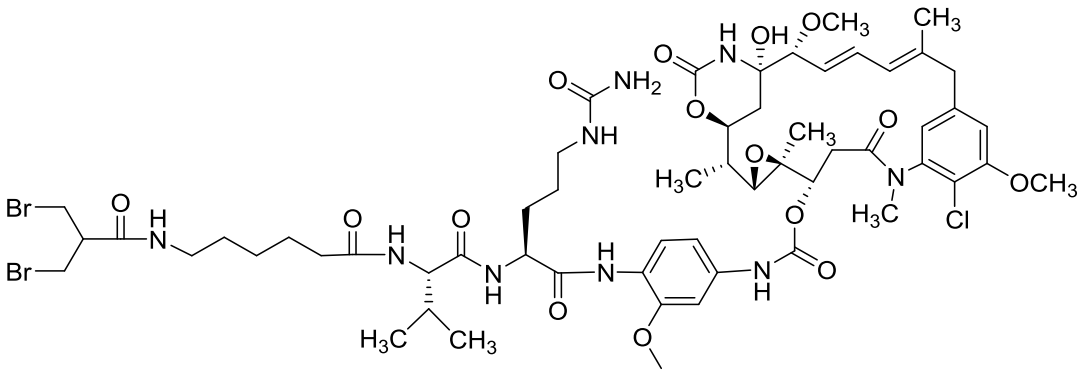
,



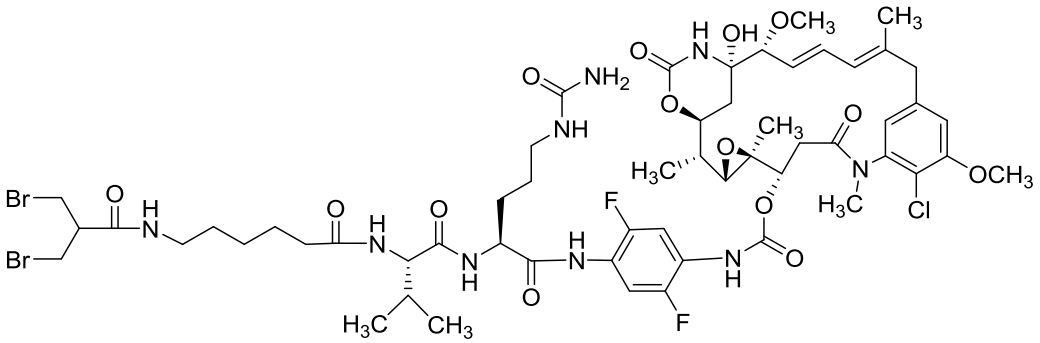
,



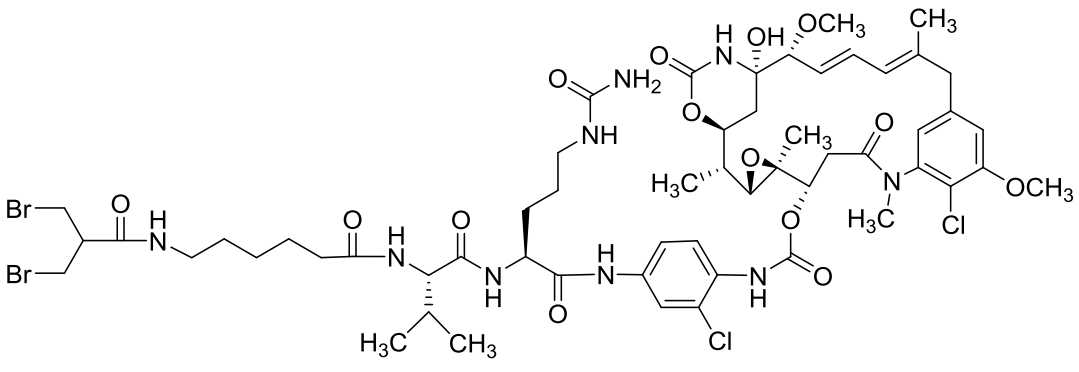
,



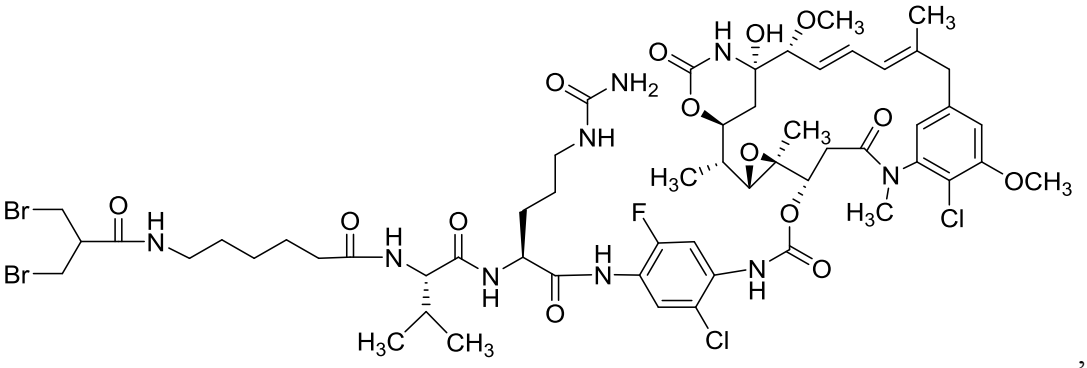
,



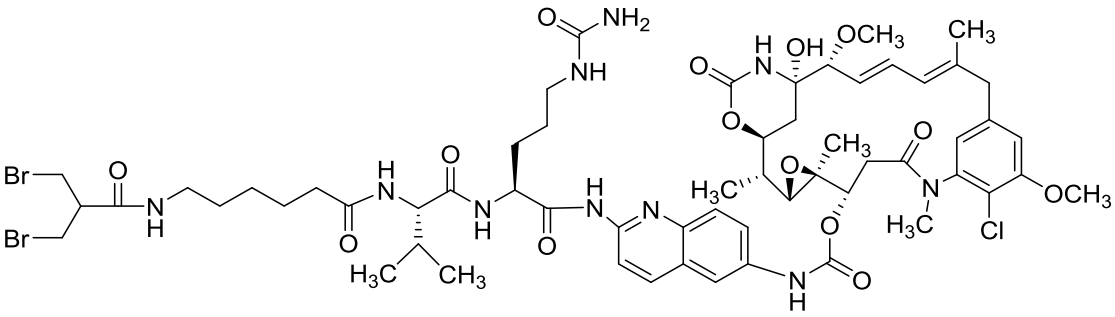
,



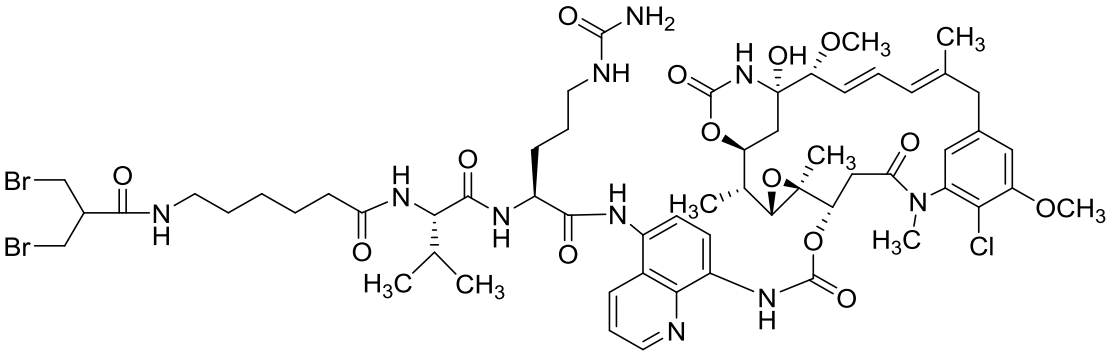
,



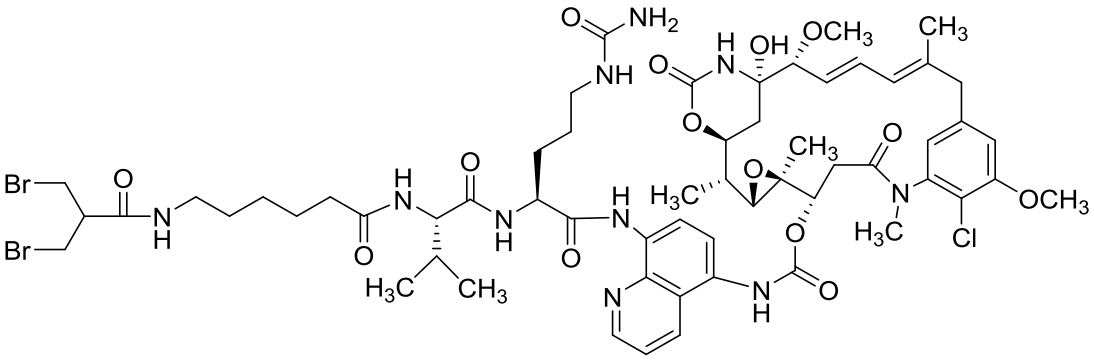
,



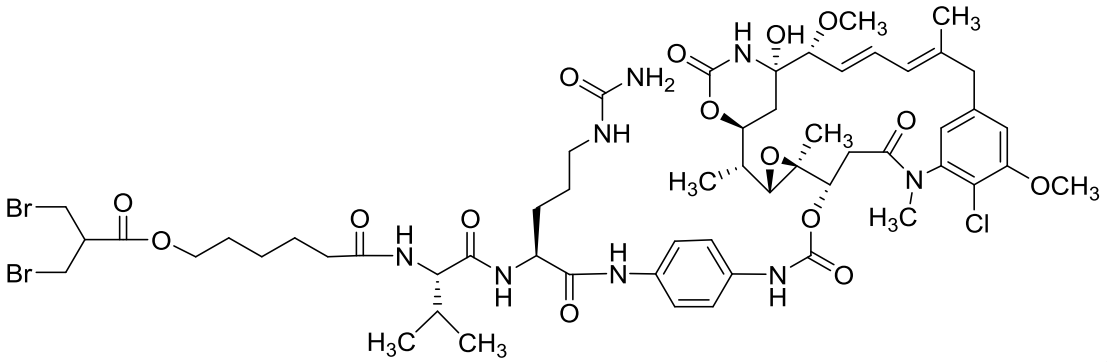
,



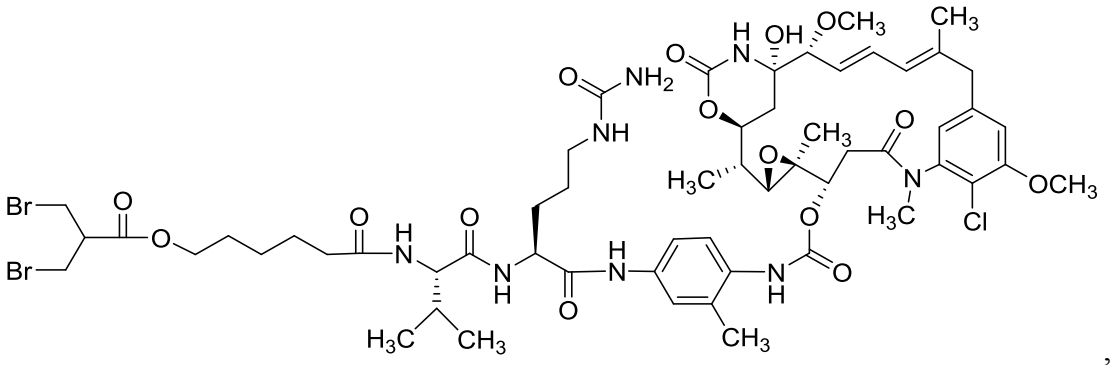
,



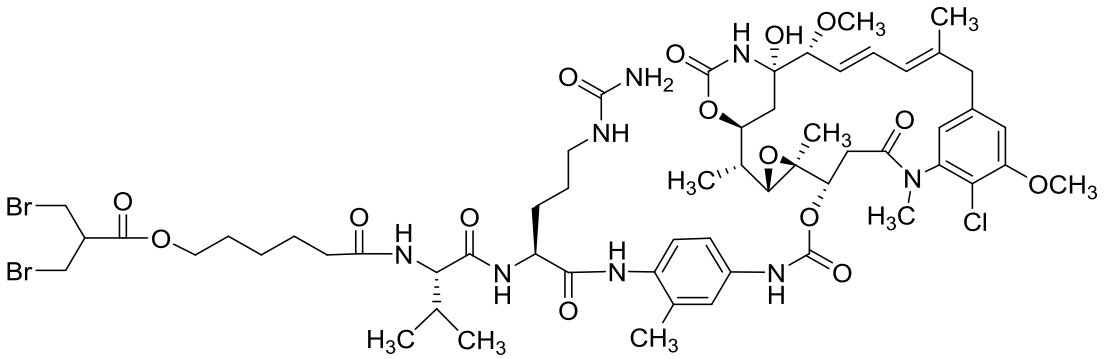
,



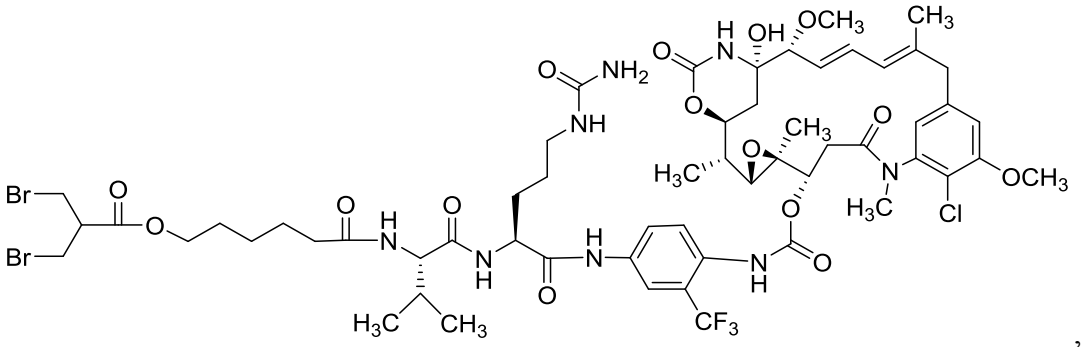
,



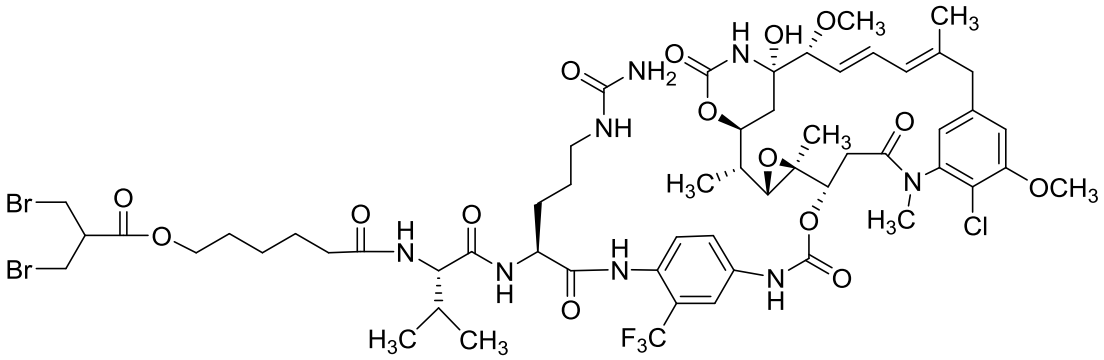
,



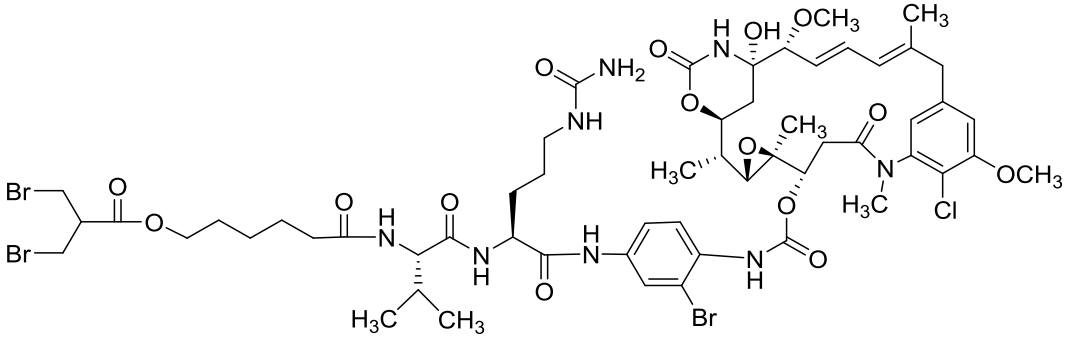
,



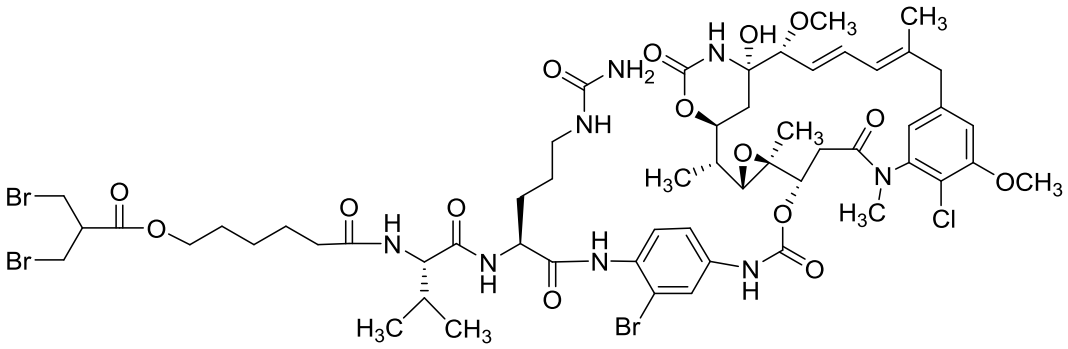
,



,

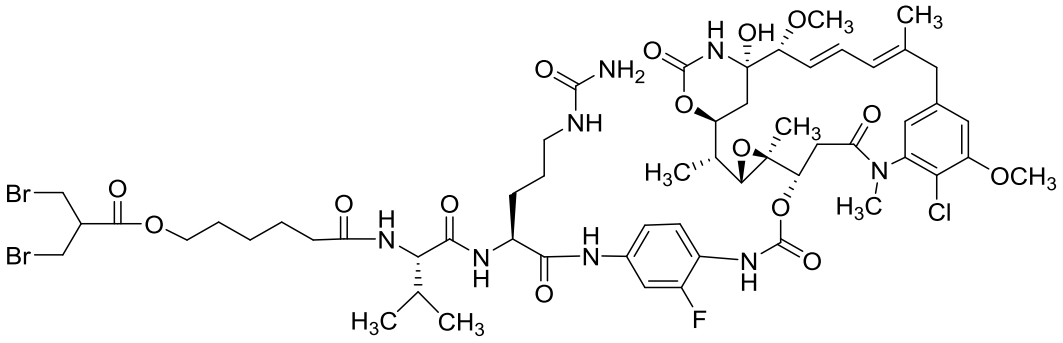


,

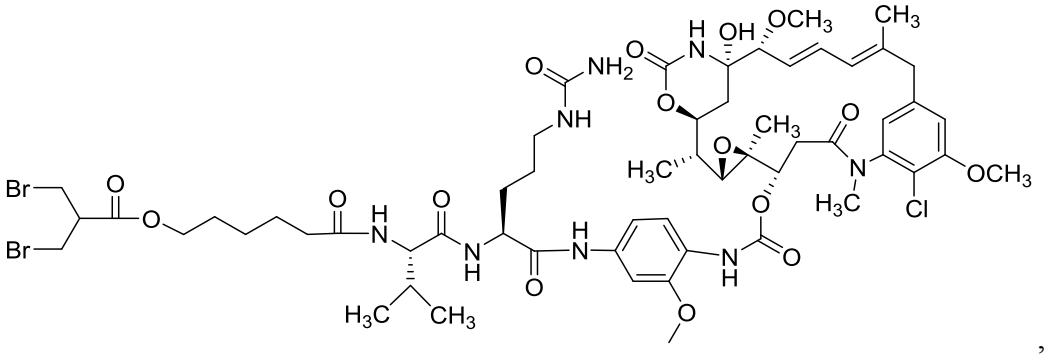


,

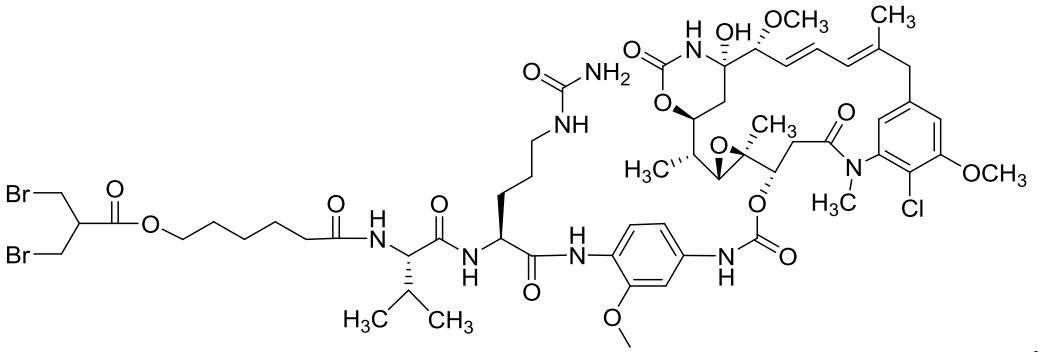
5



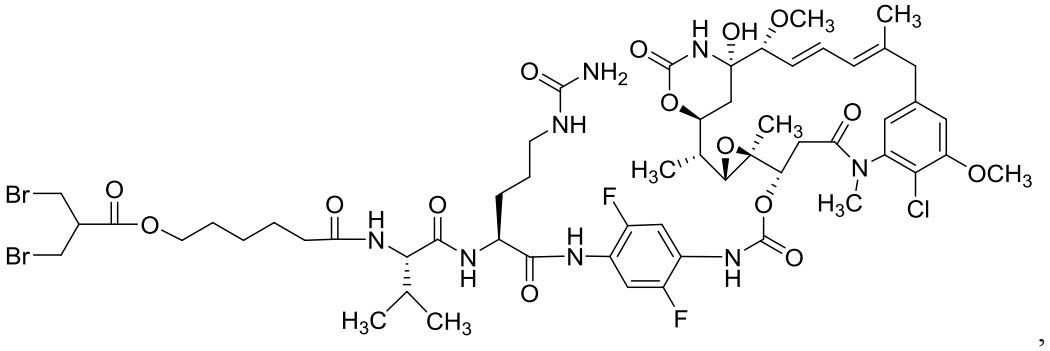
,



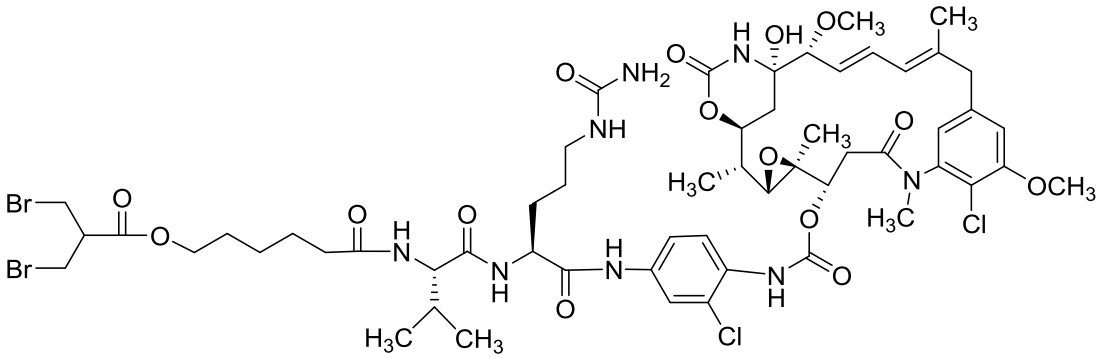
,



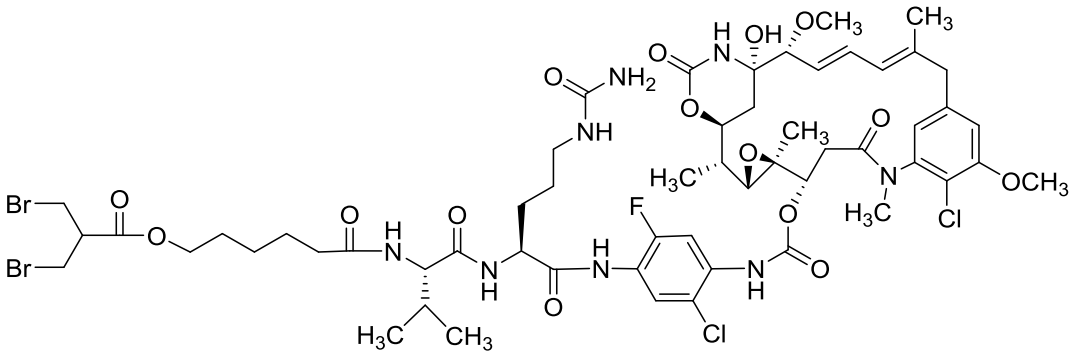
,



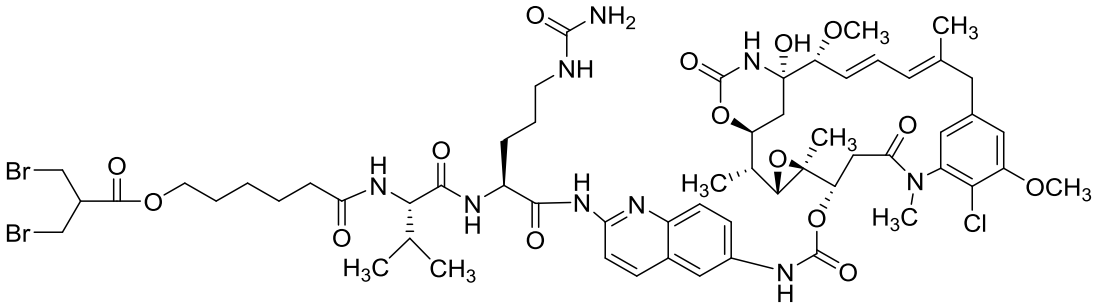
,



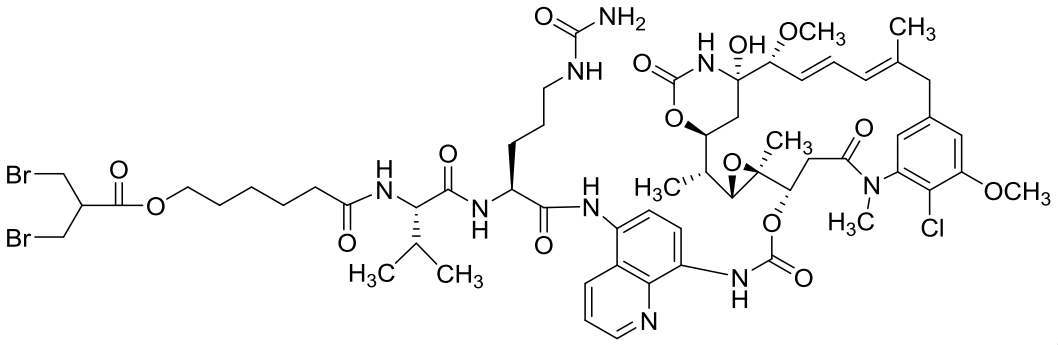
,



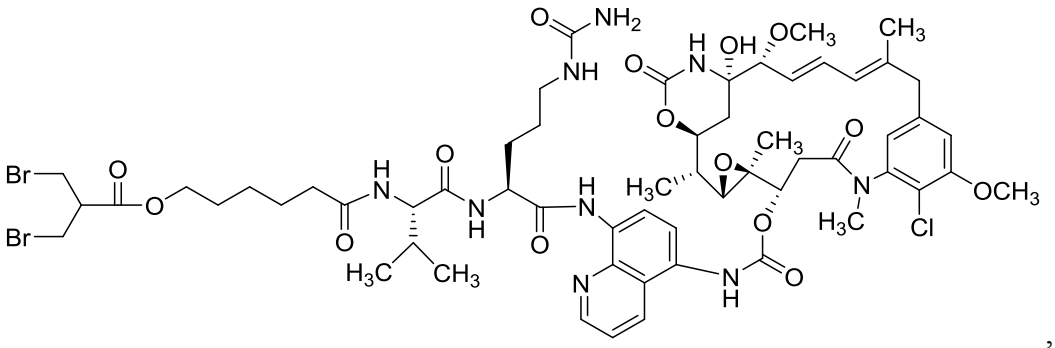
,



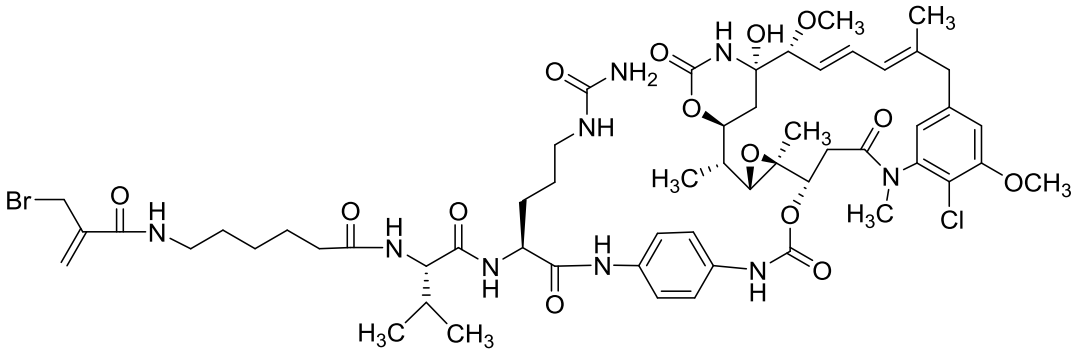
,



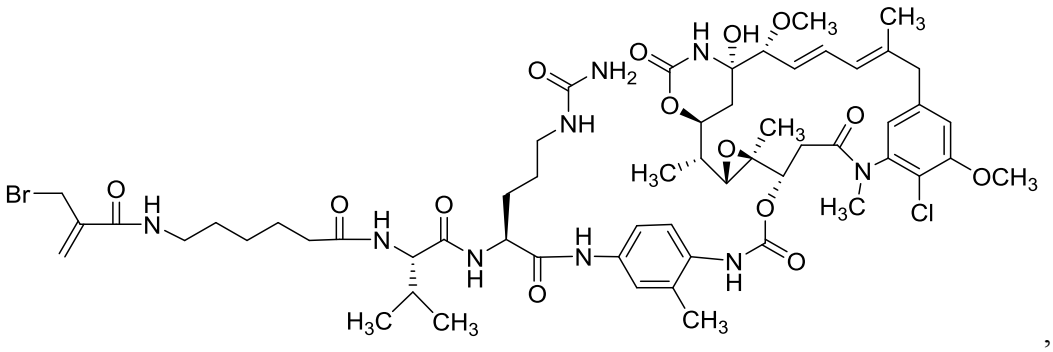
,



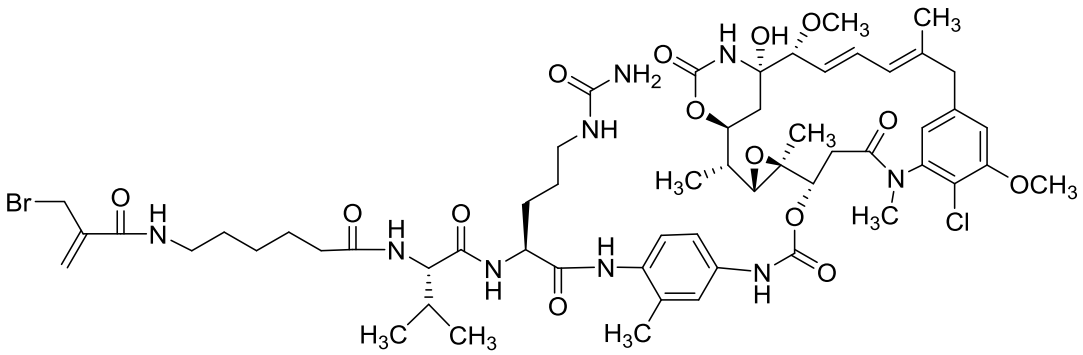
,



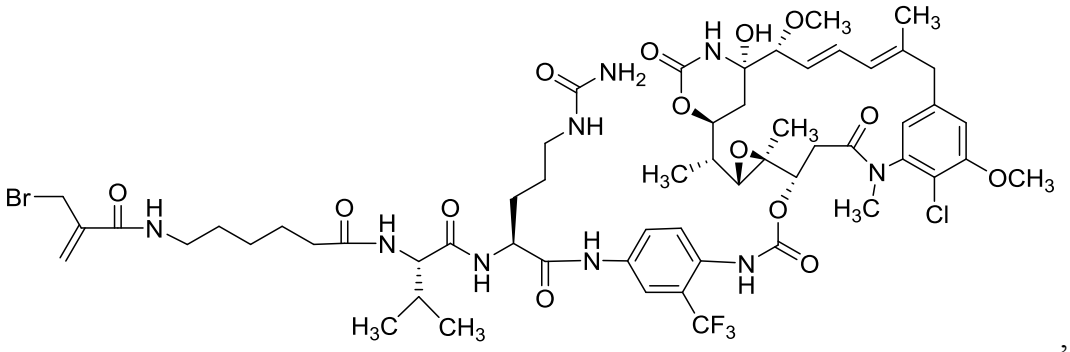
,



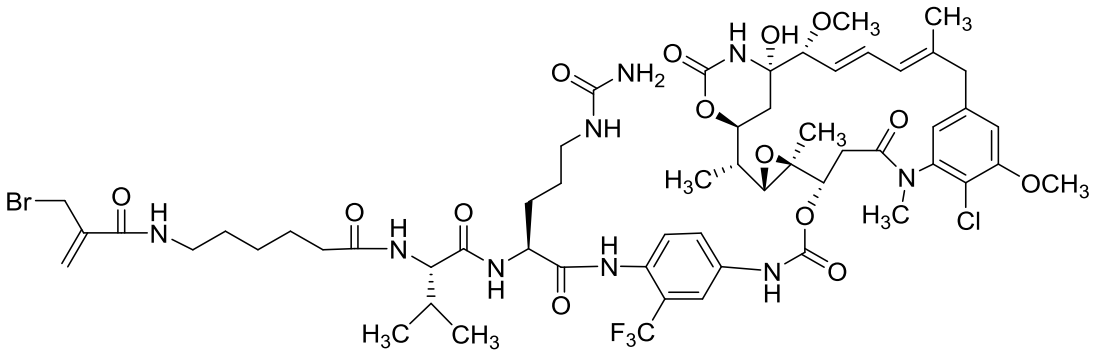
,



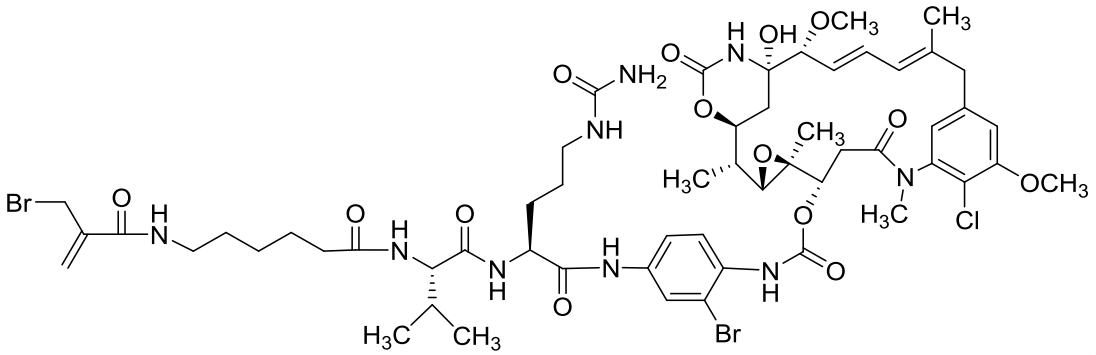
,



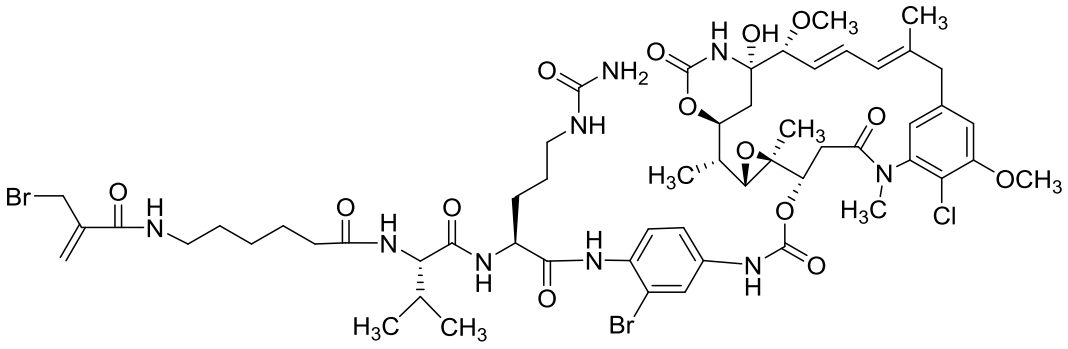
,



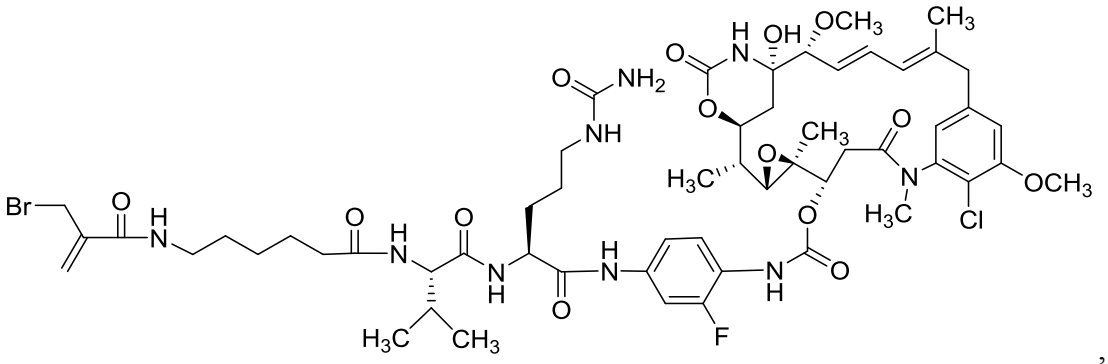
,



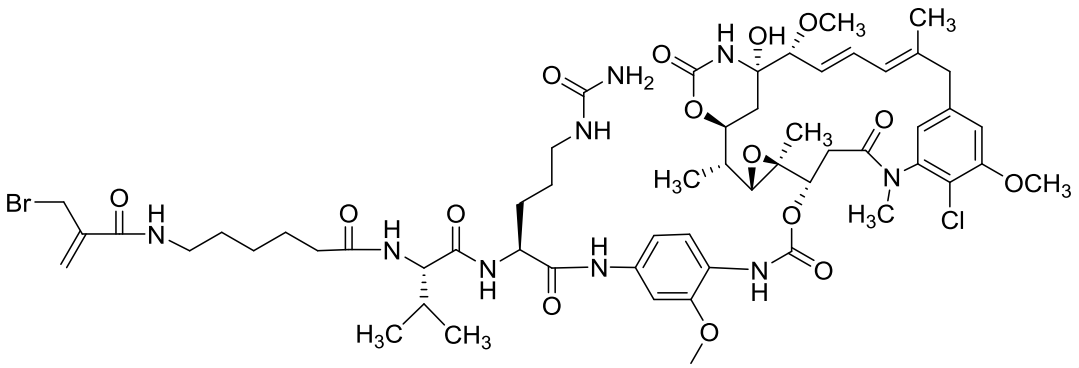
,



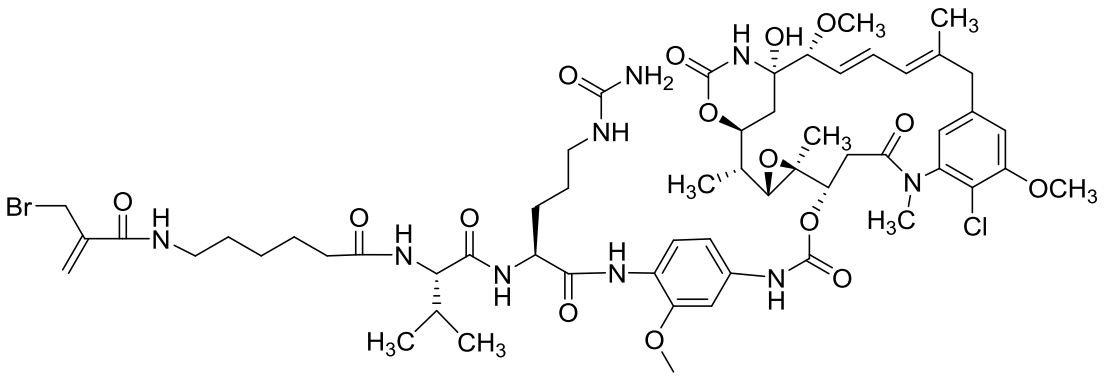
,



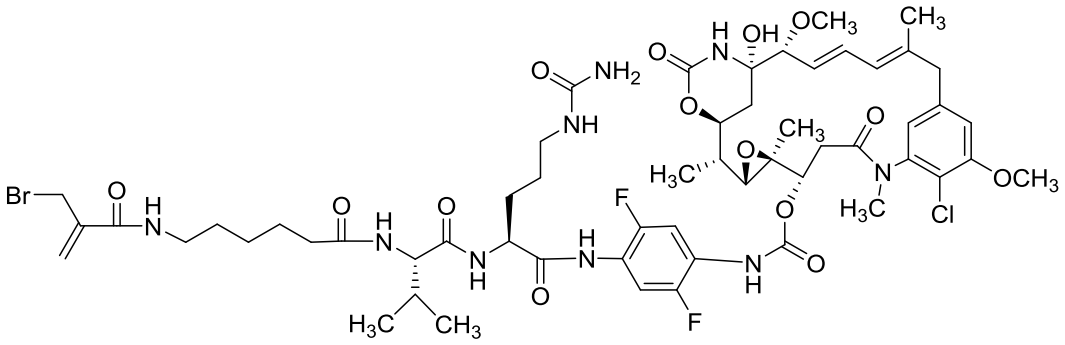
,



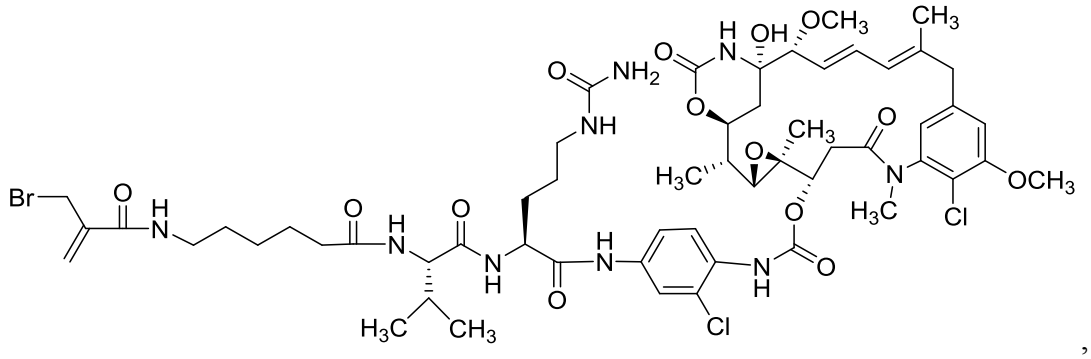
,



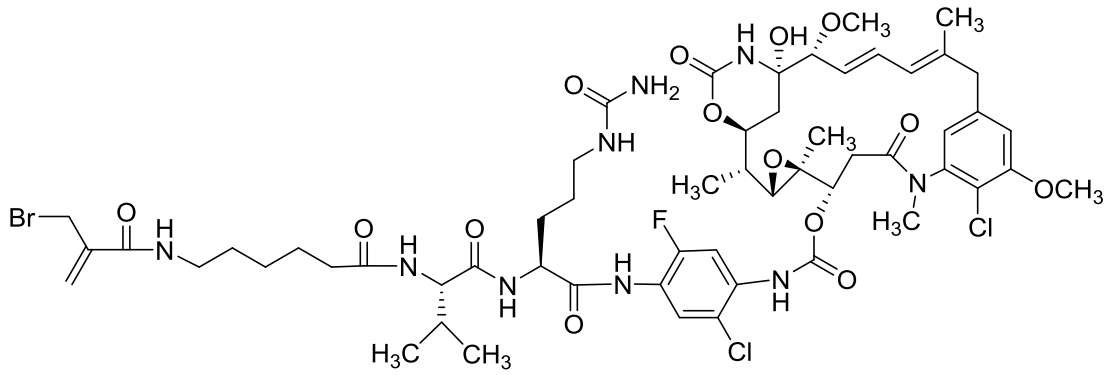
,



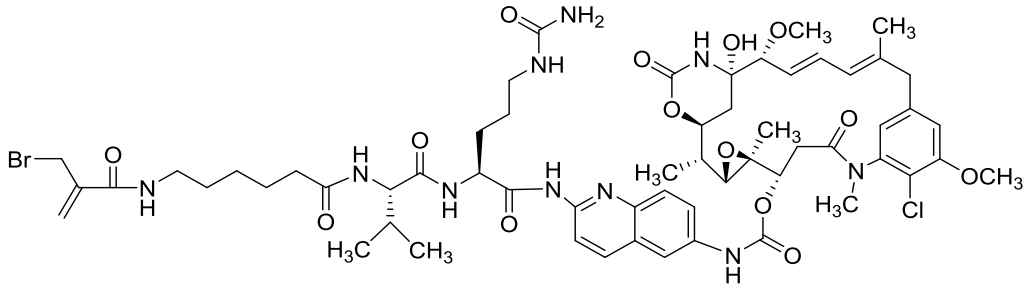
,



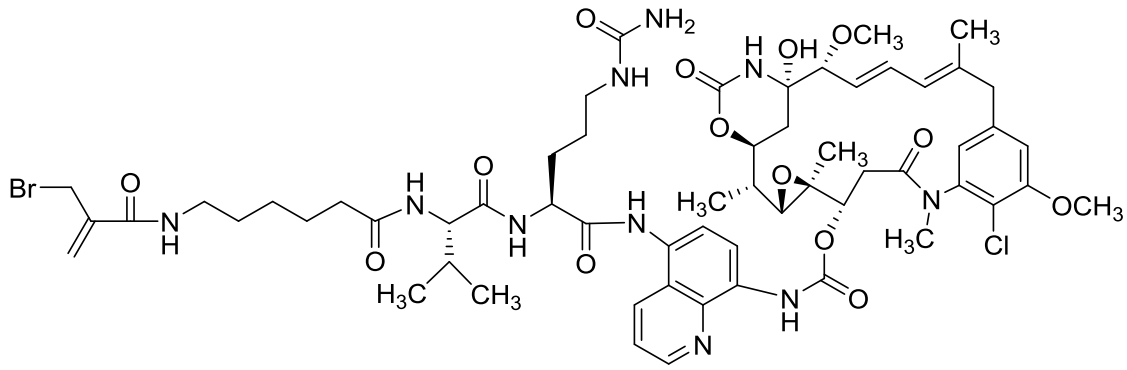
,



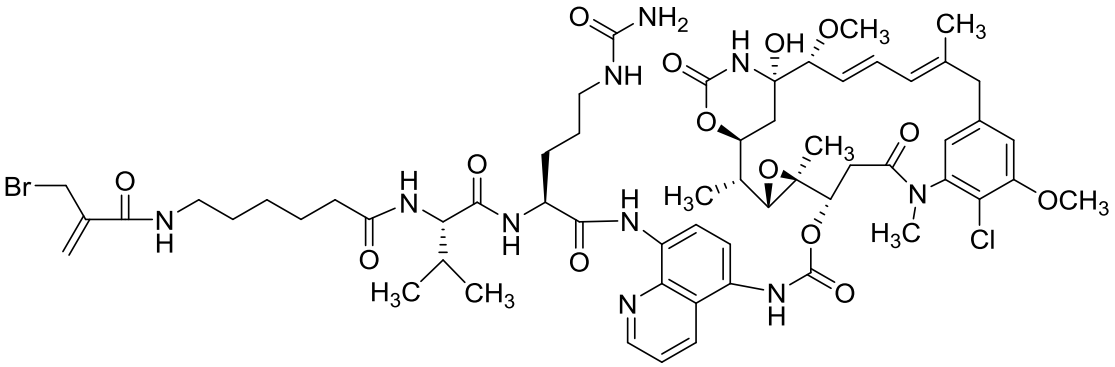
,



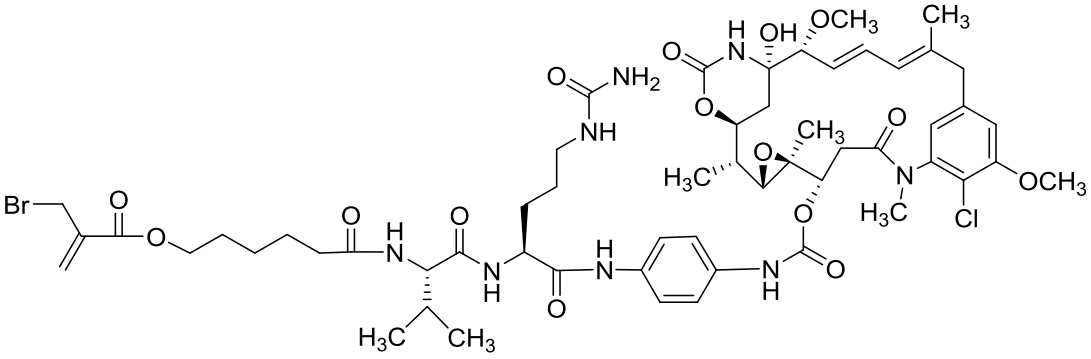
,



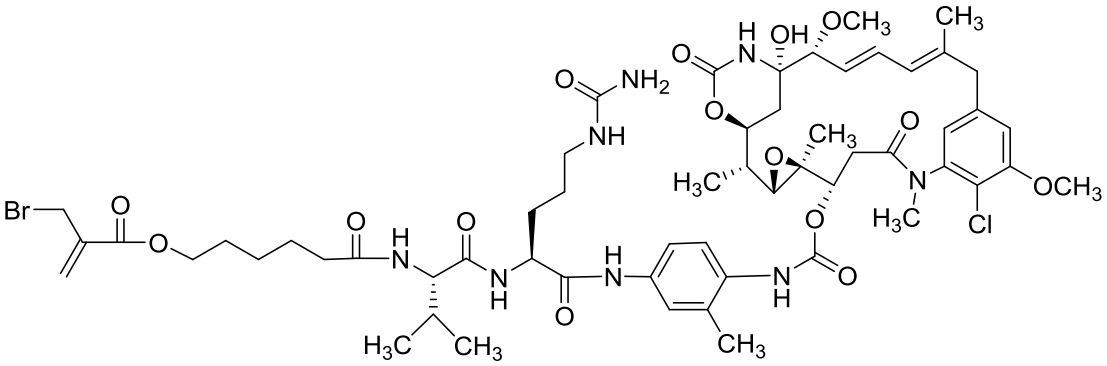
,



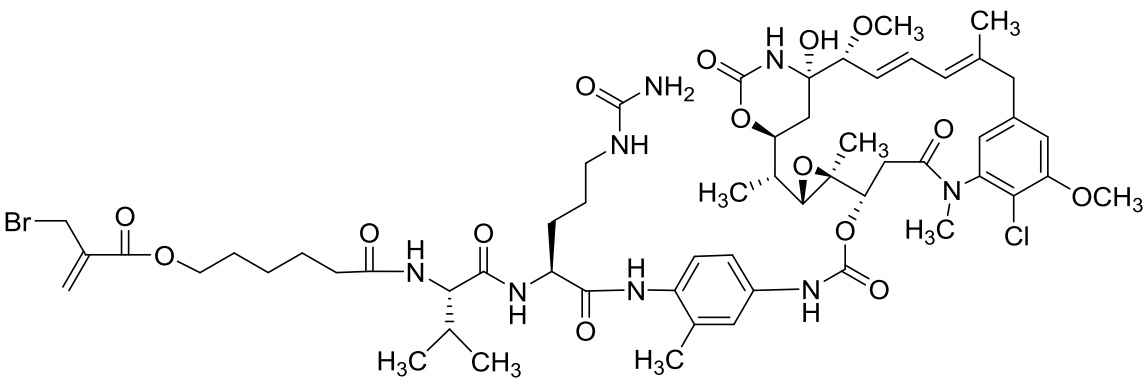
,



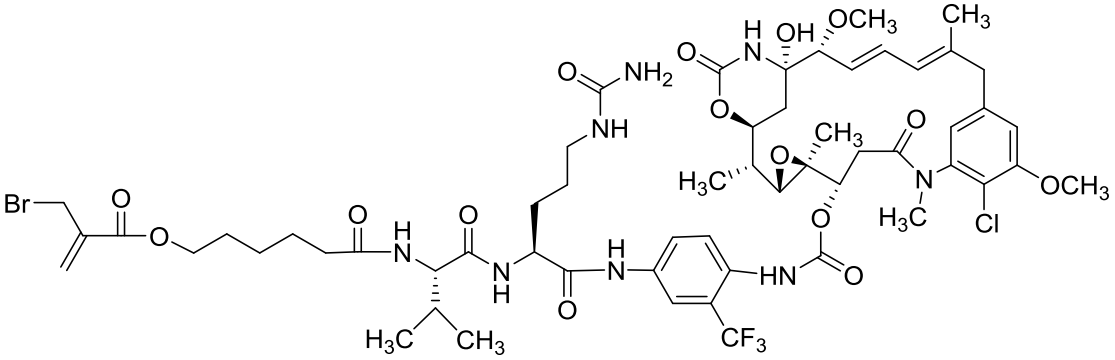
,



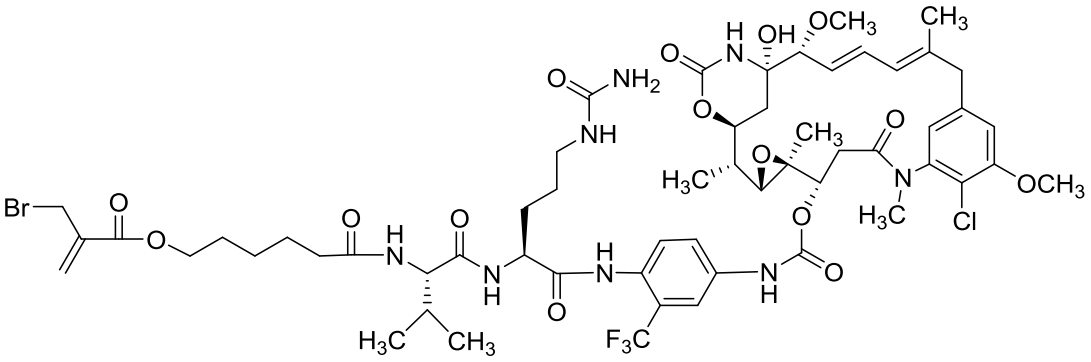
,



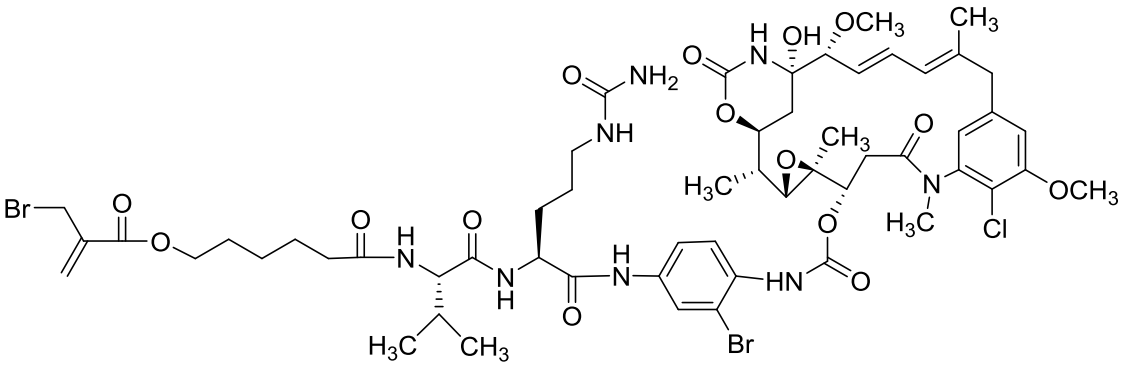
,



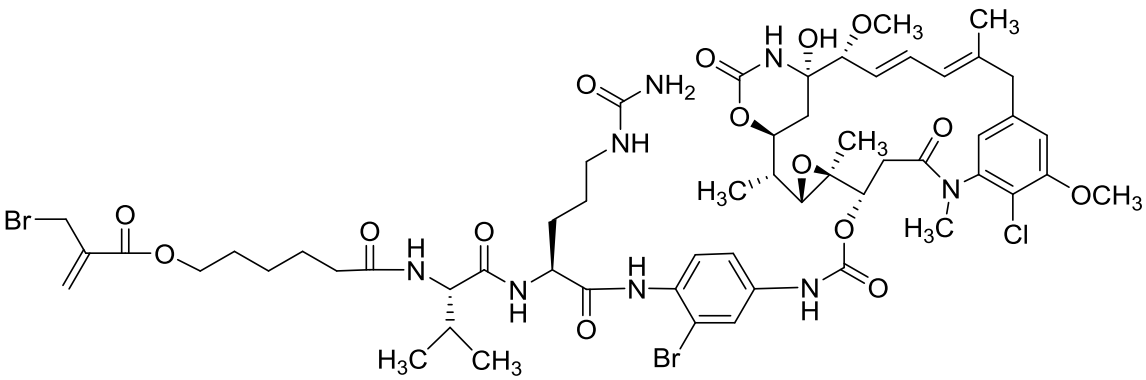
,



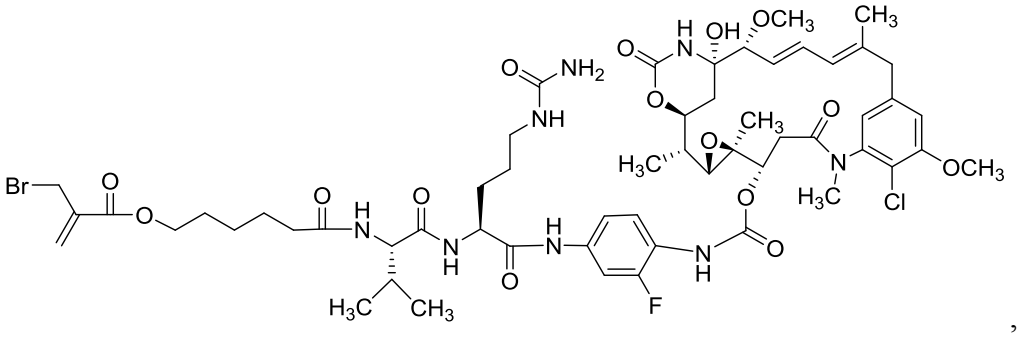
,



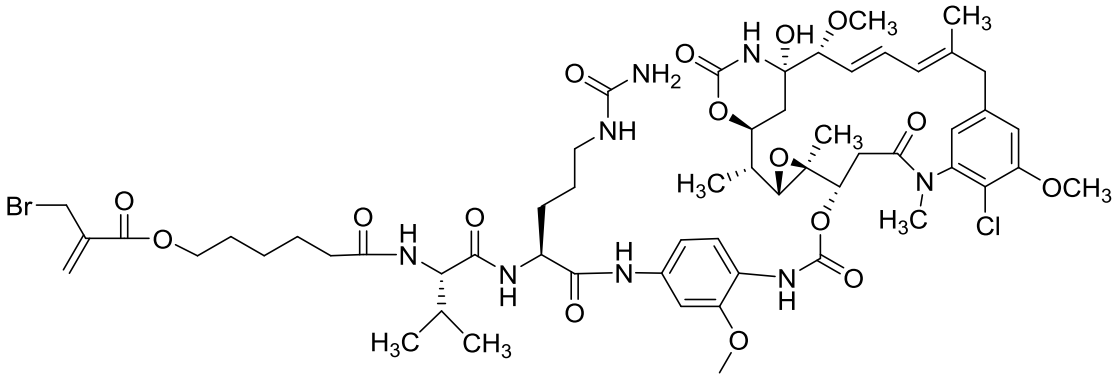
,



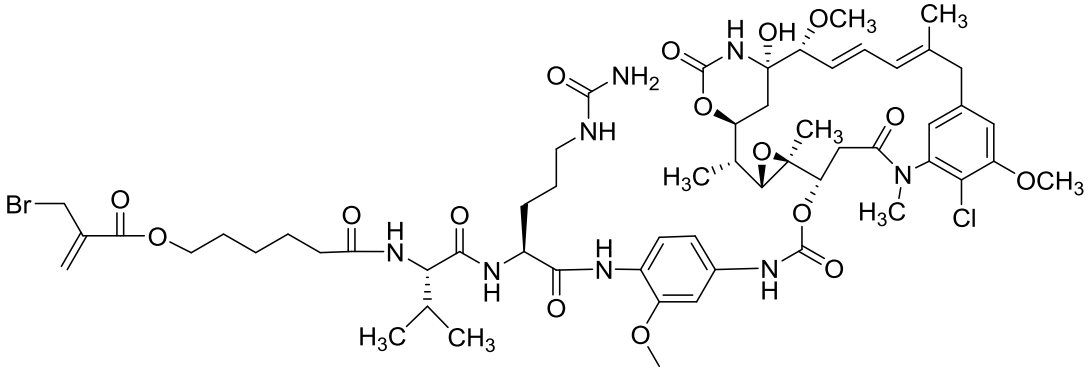
,



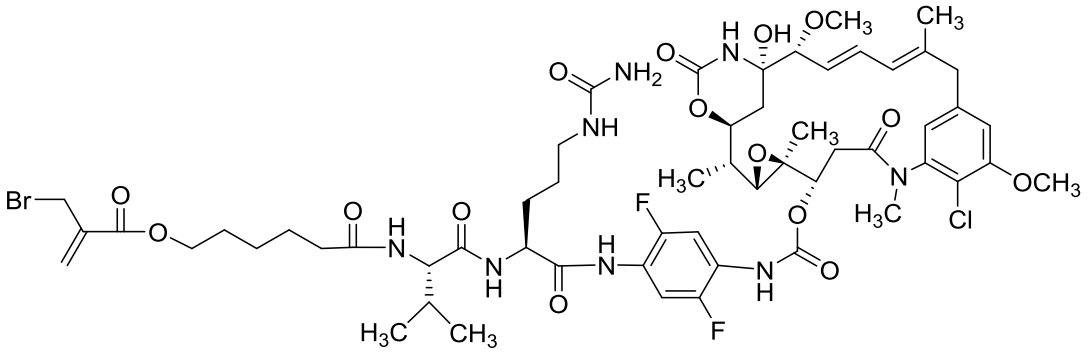
,



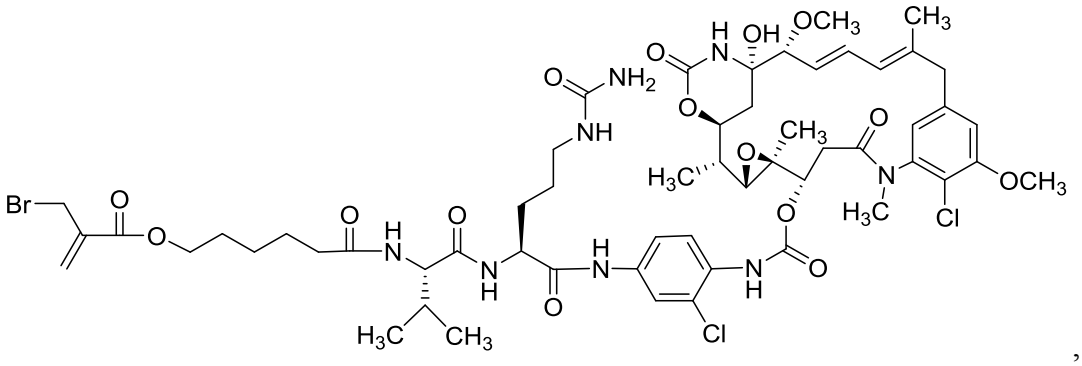
,



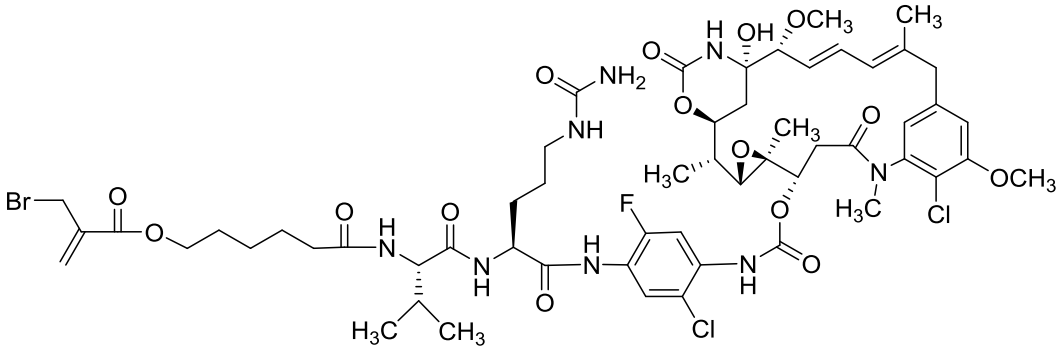
,



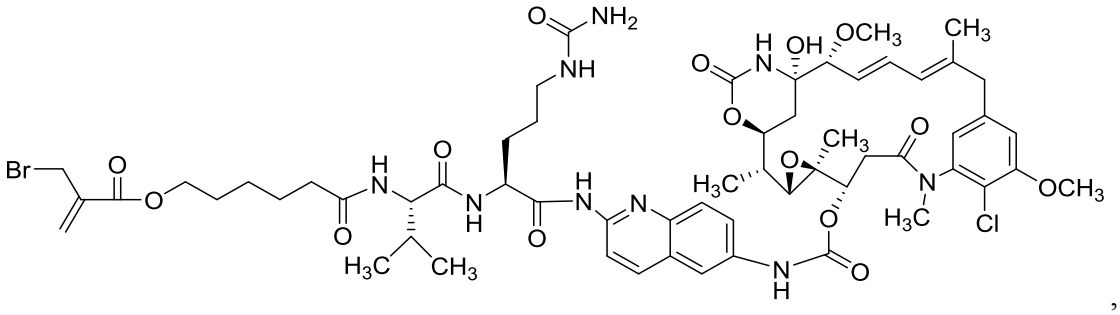
,



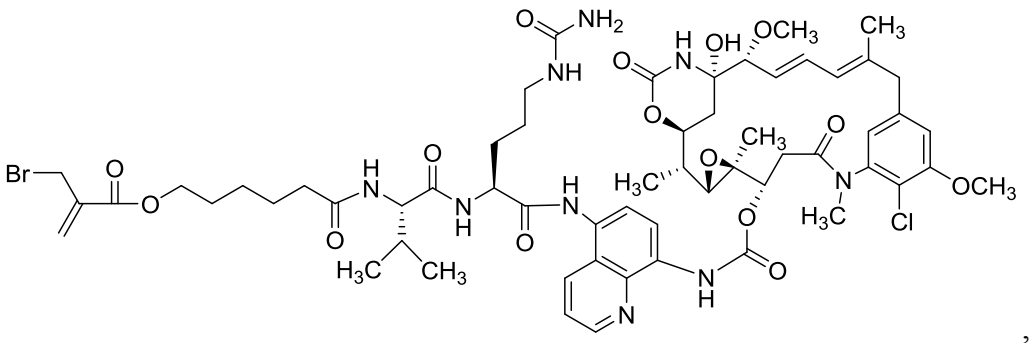
,



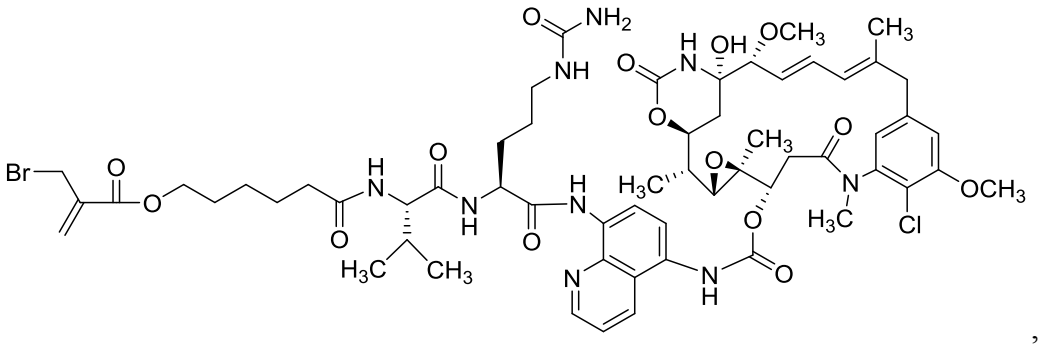
,



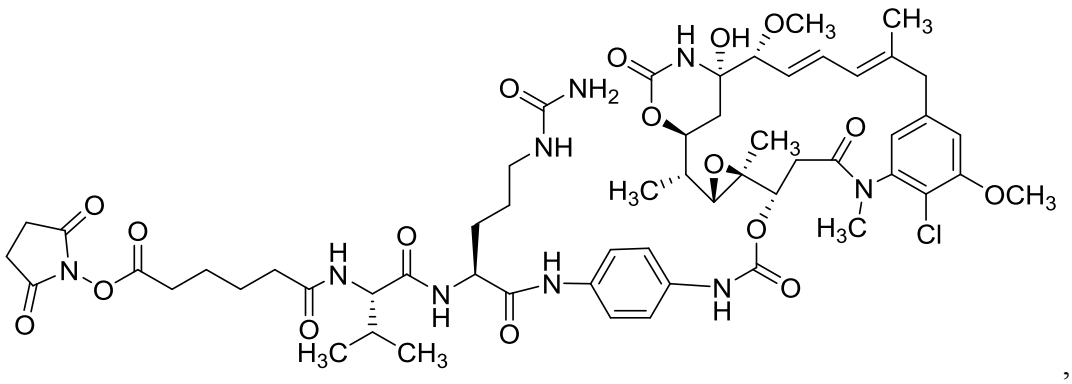
,



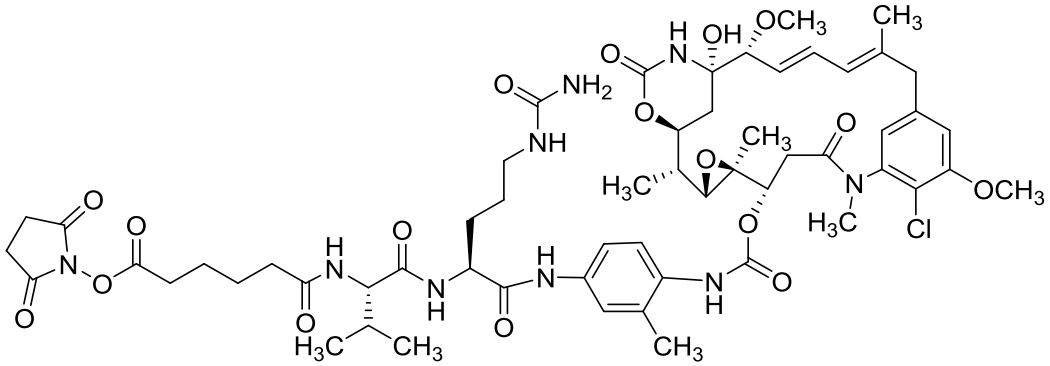
,



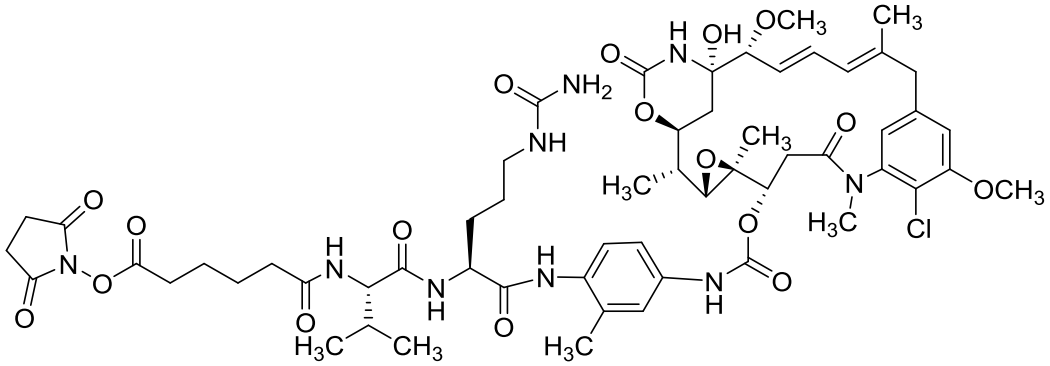
,



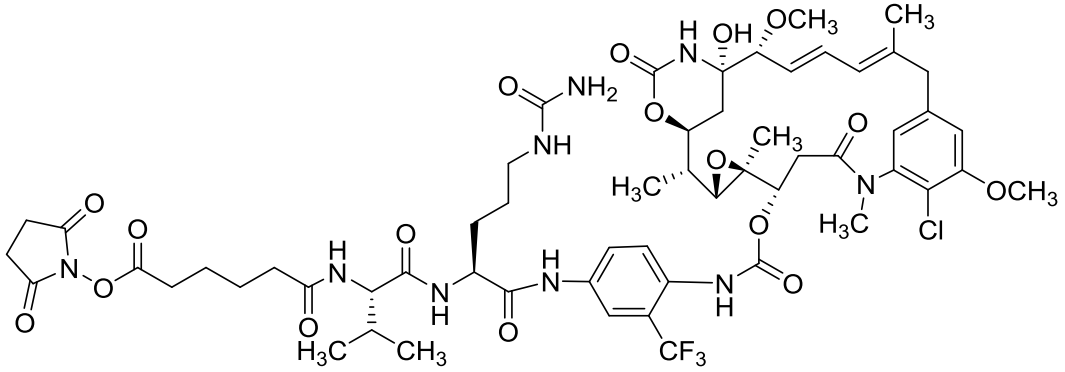
,



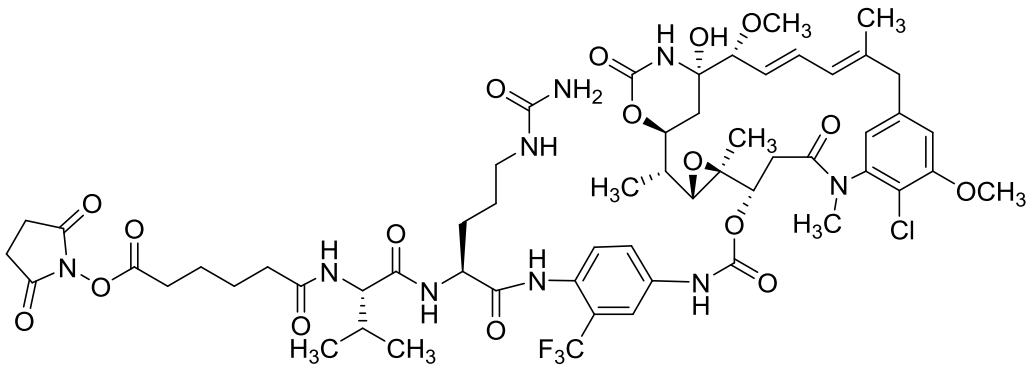
,



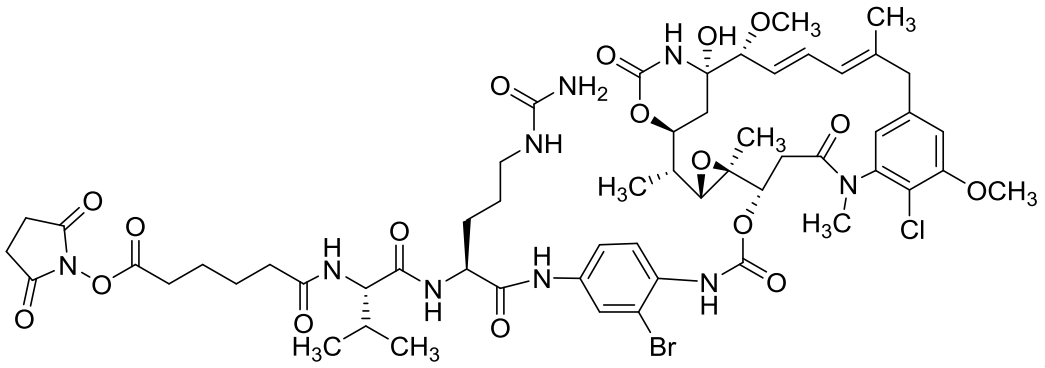
,



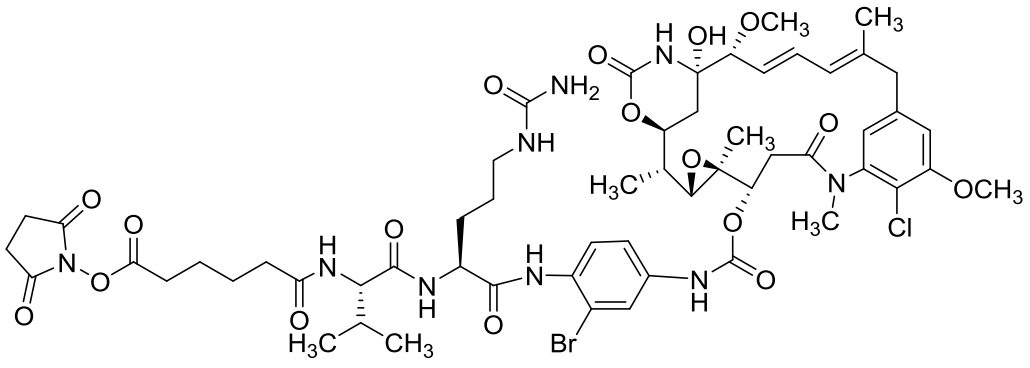
,



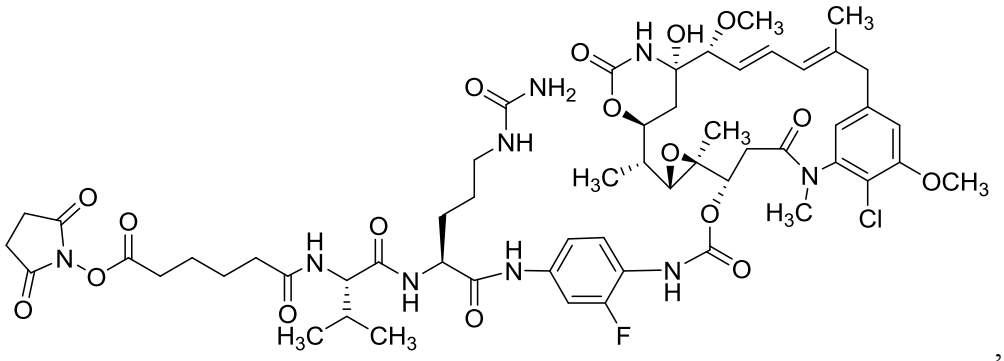
,



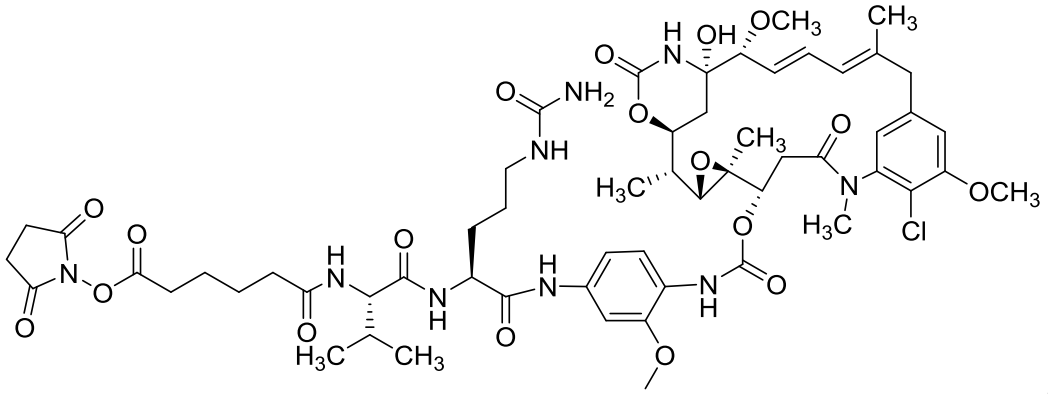
,



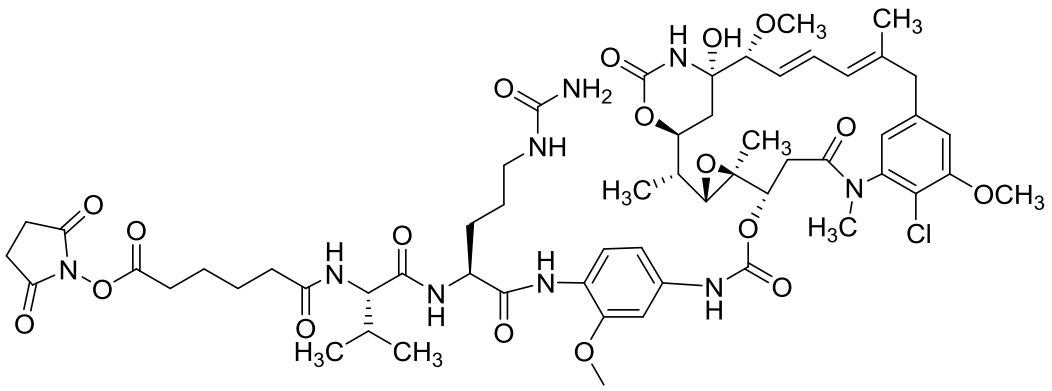
,



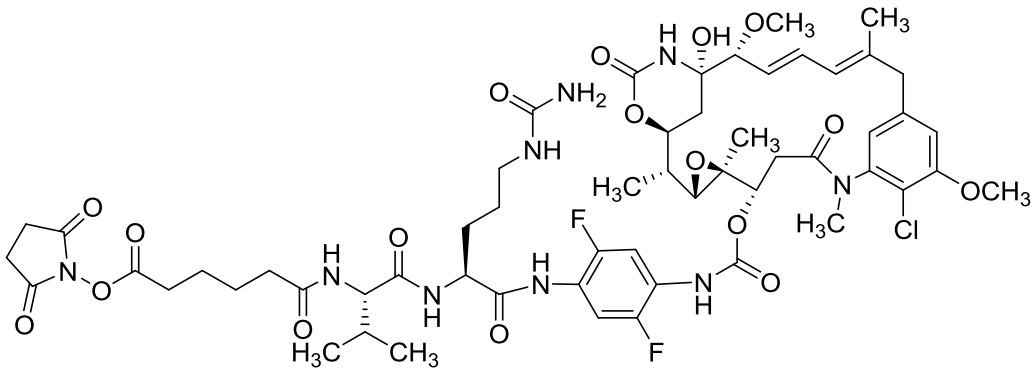
,



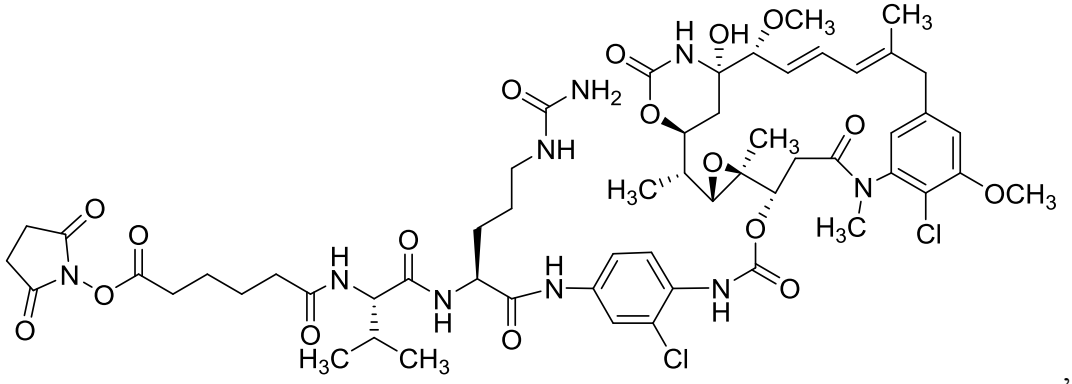
,



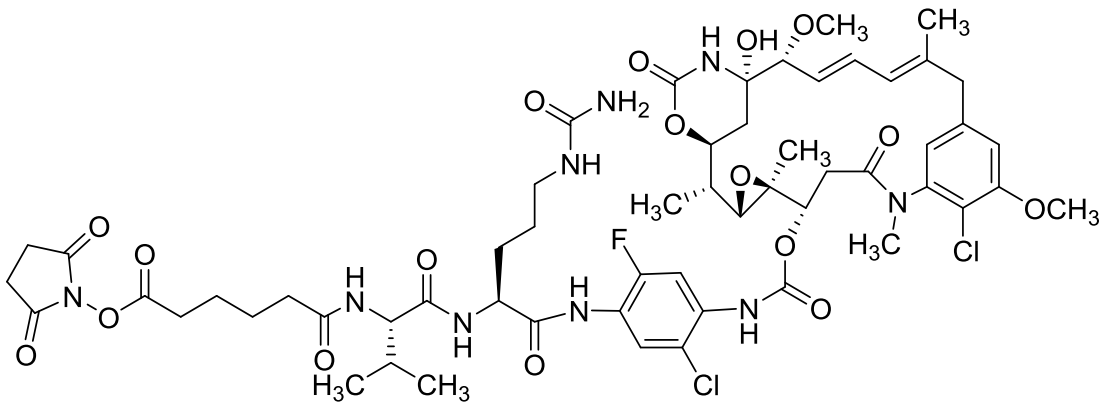
,



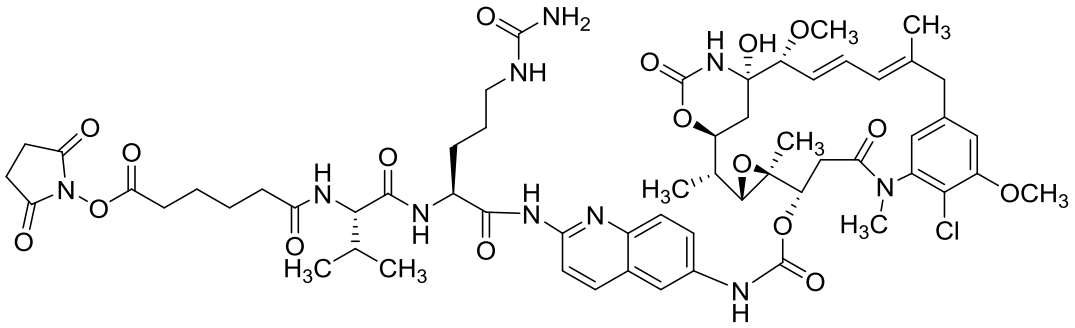
,



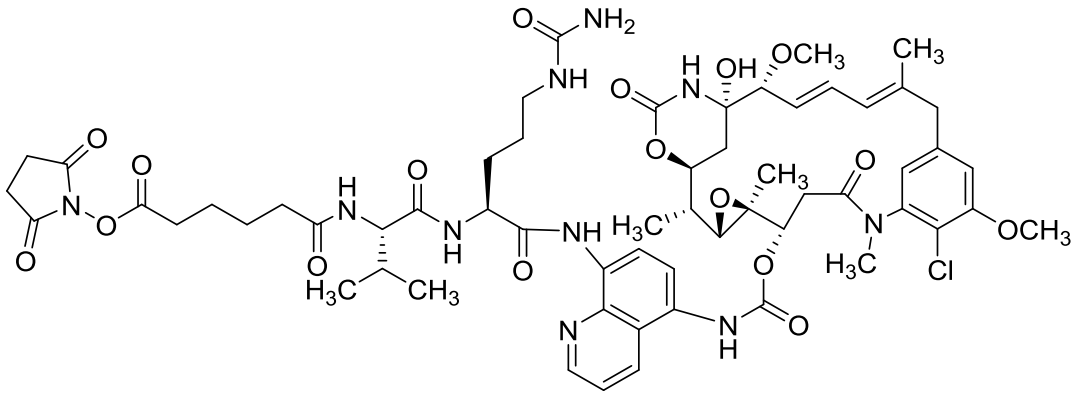
,



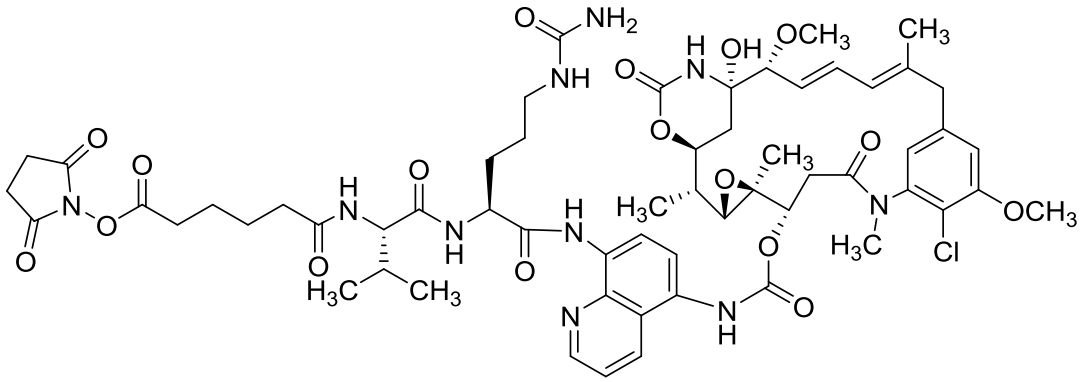
,



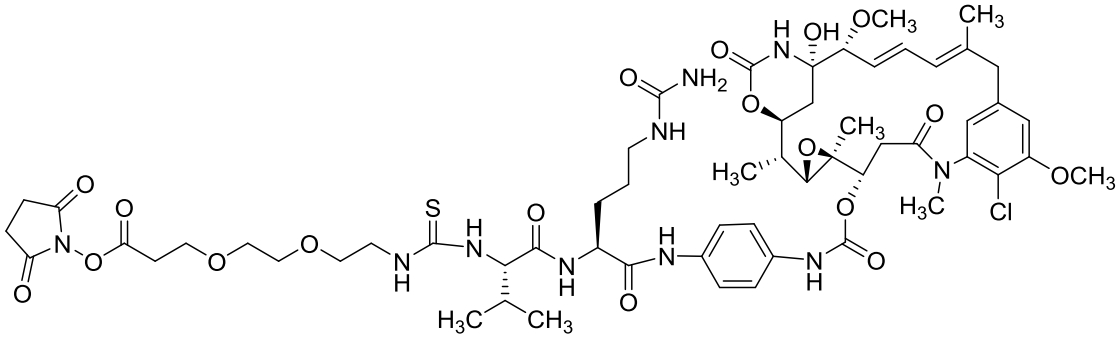
,



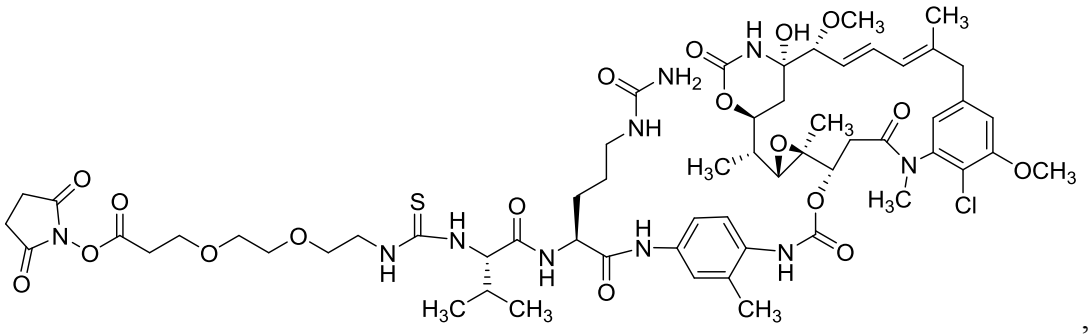
,



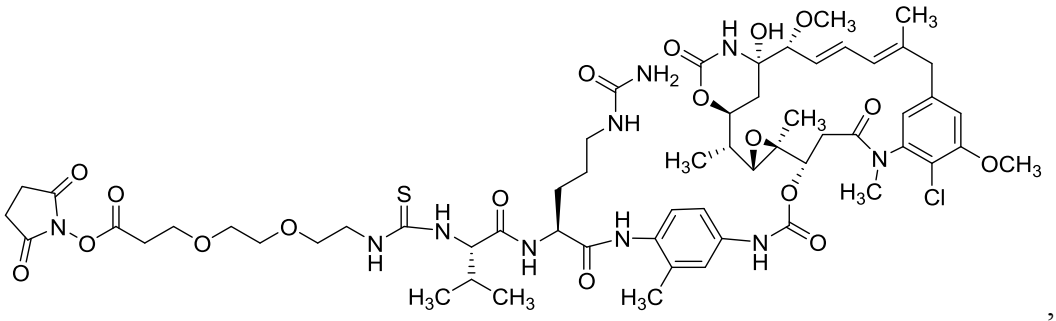
,



,

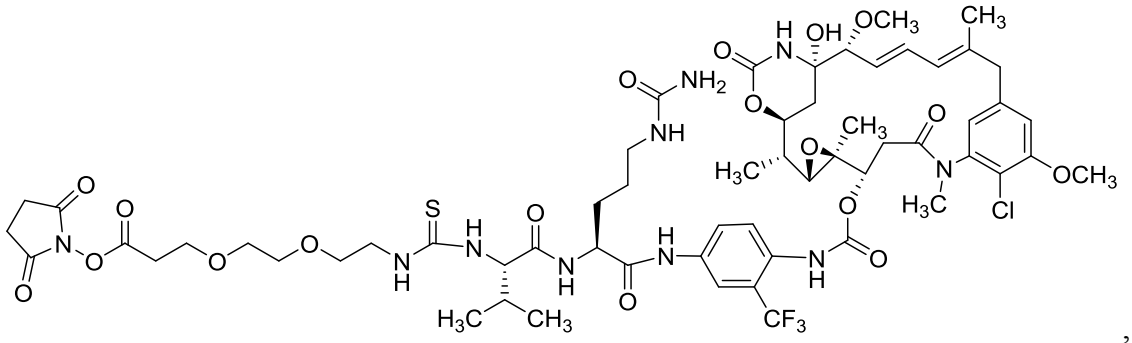


,

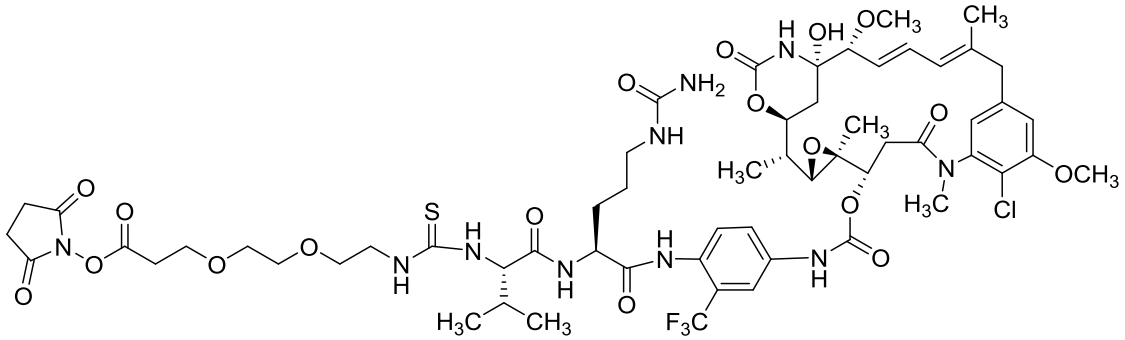


,

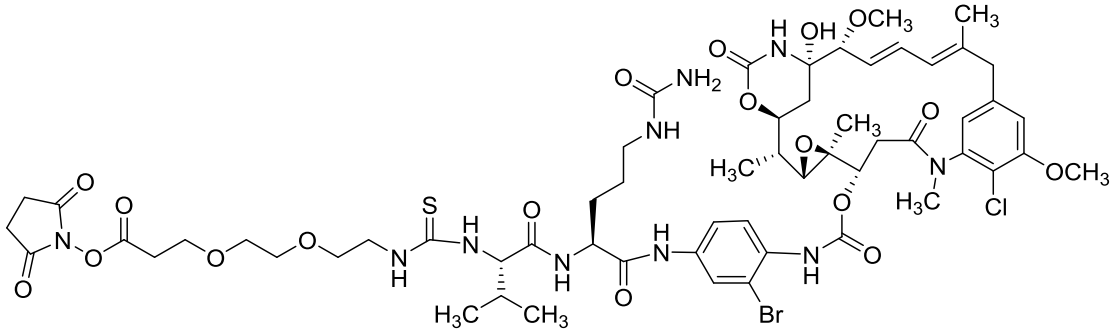
5



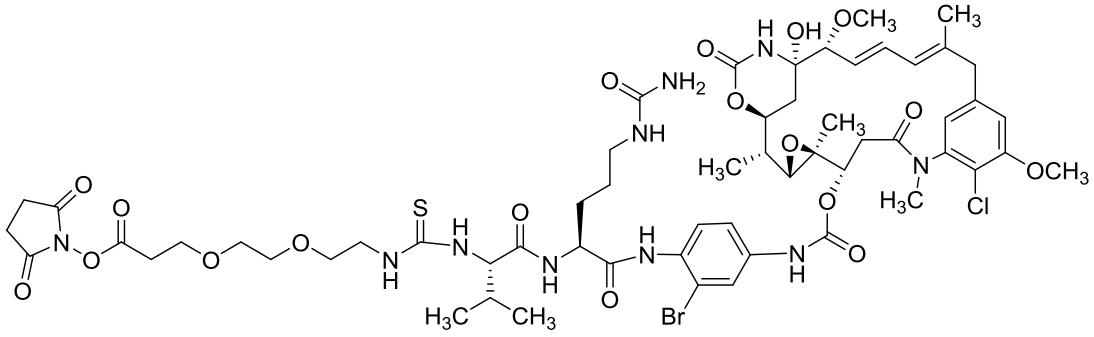
,



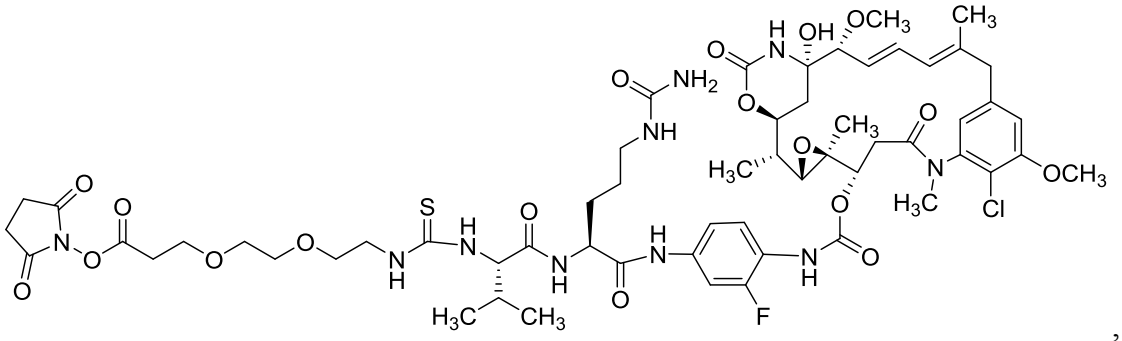
,



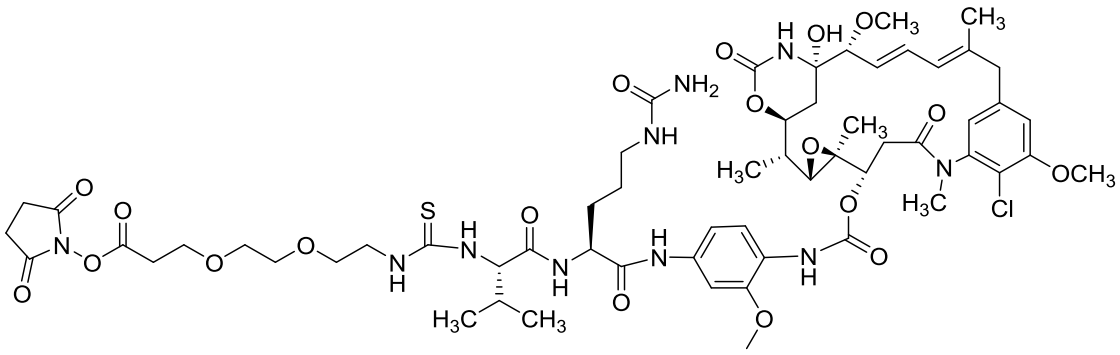
,



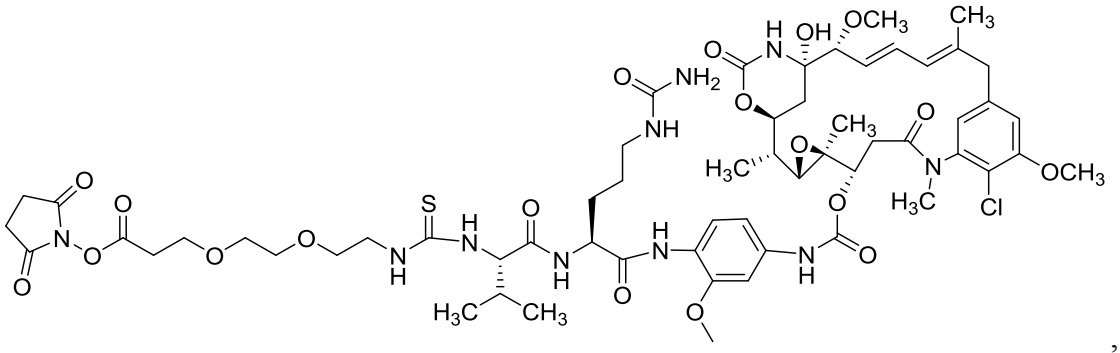
,



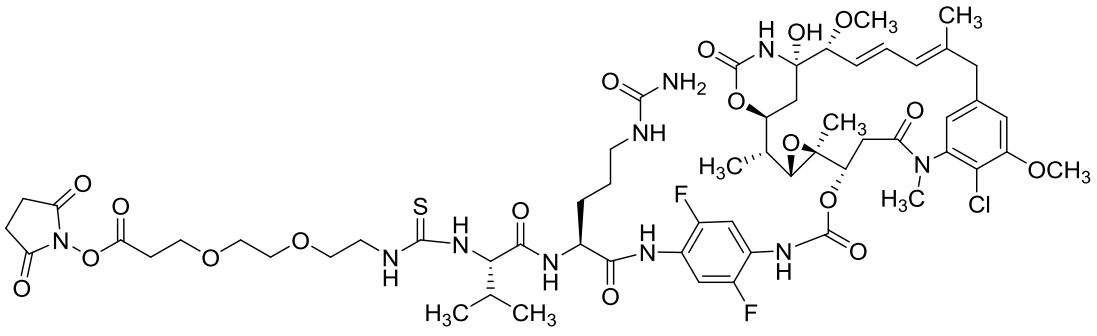
,



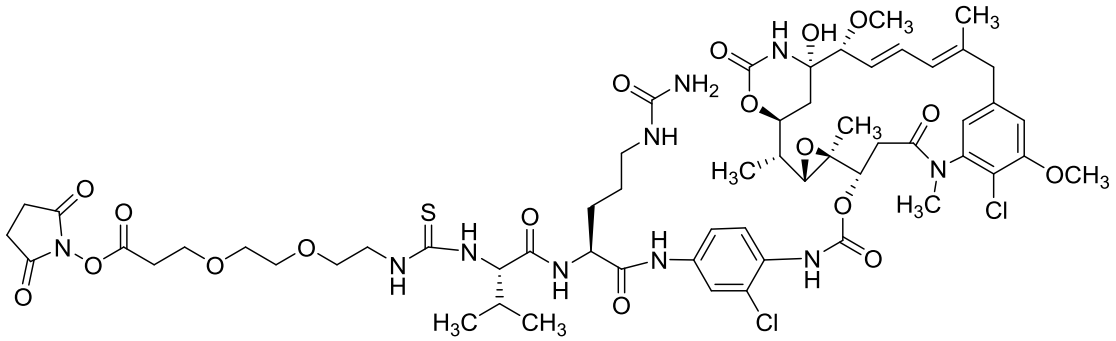
,



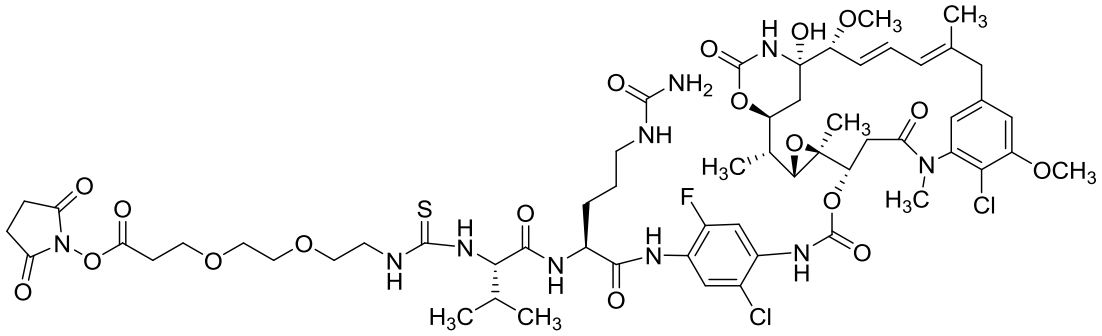
,



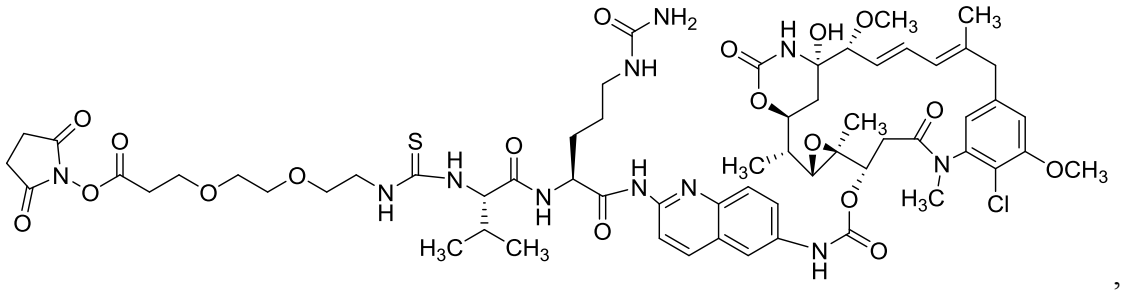
5 ,



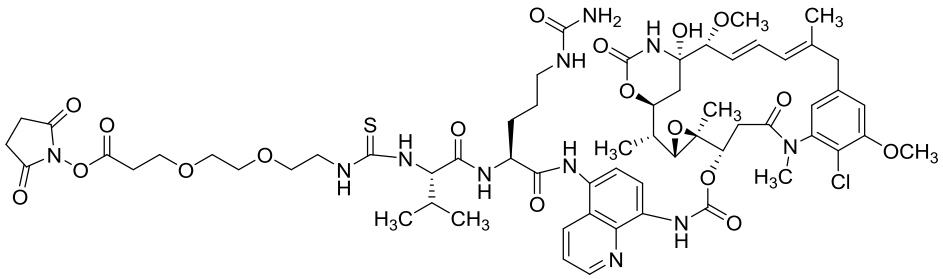
,



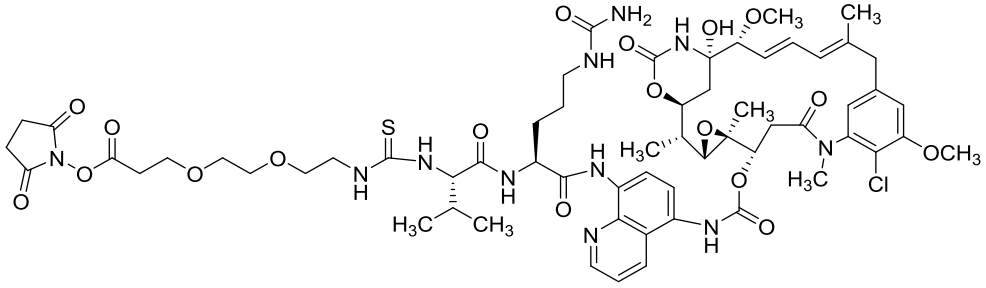
,



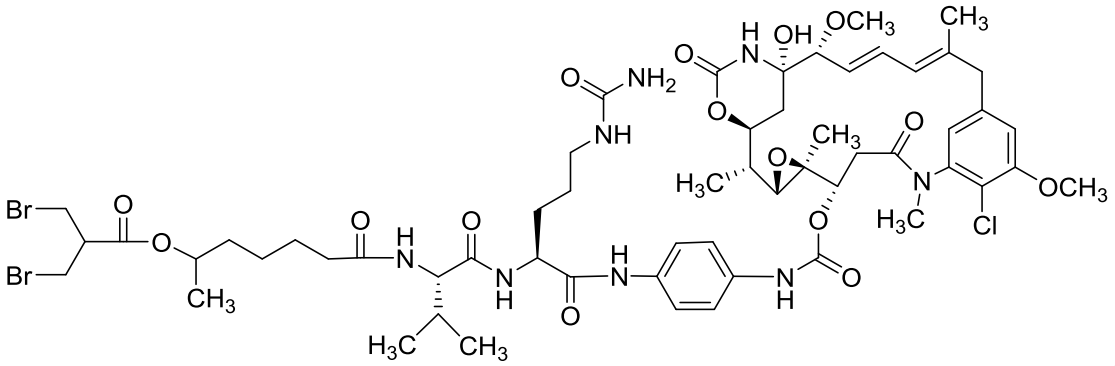
,



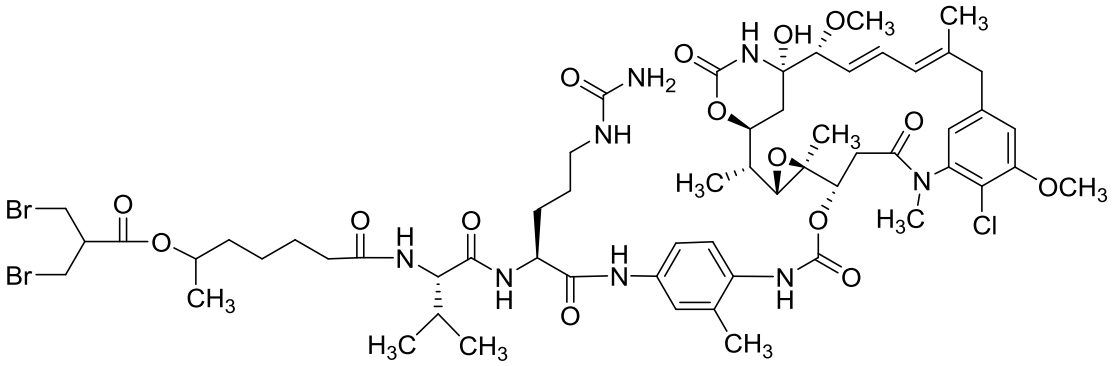
,



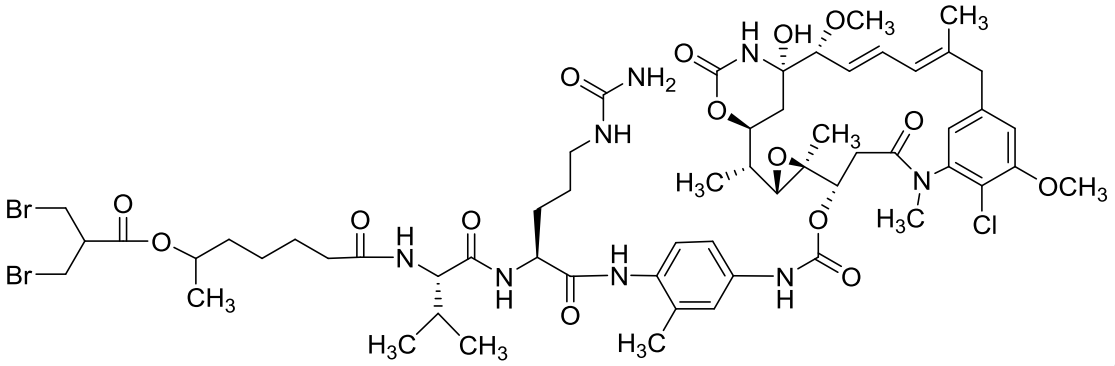
,



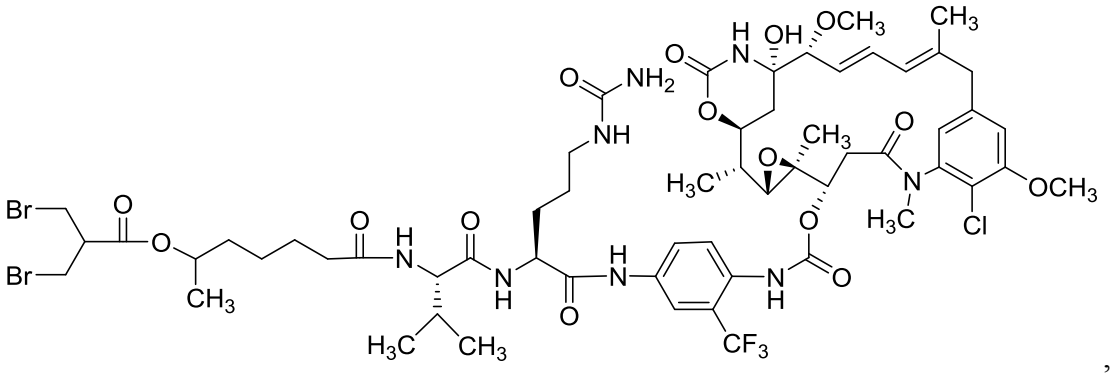
,



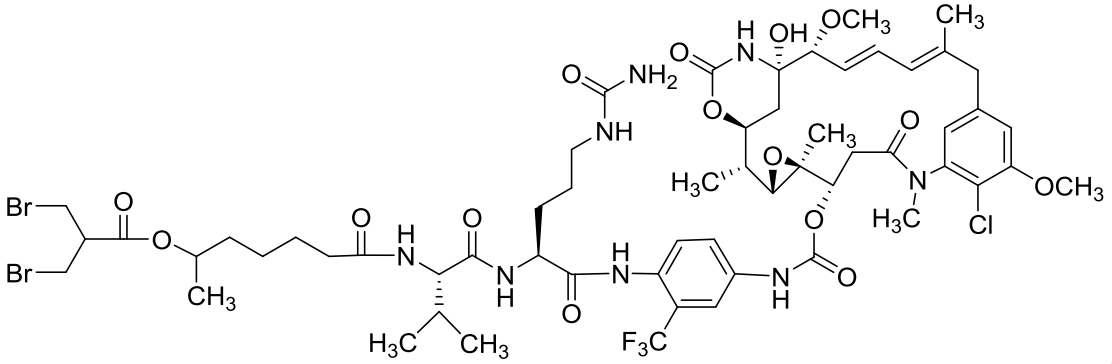
,



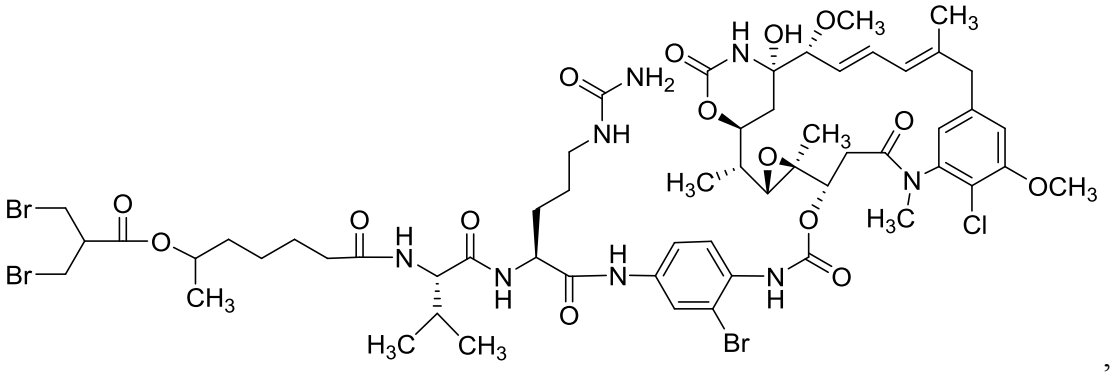
,



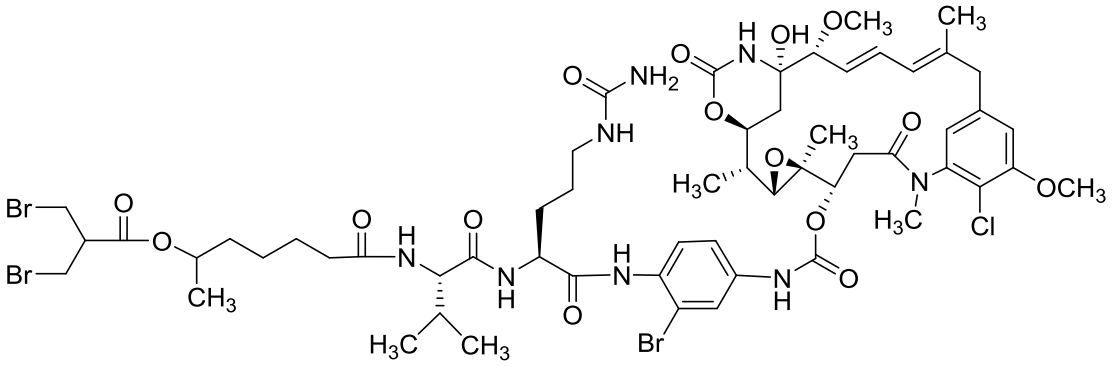
,



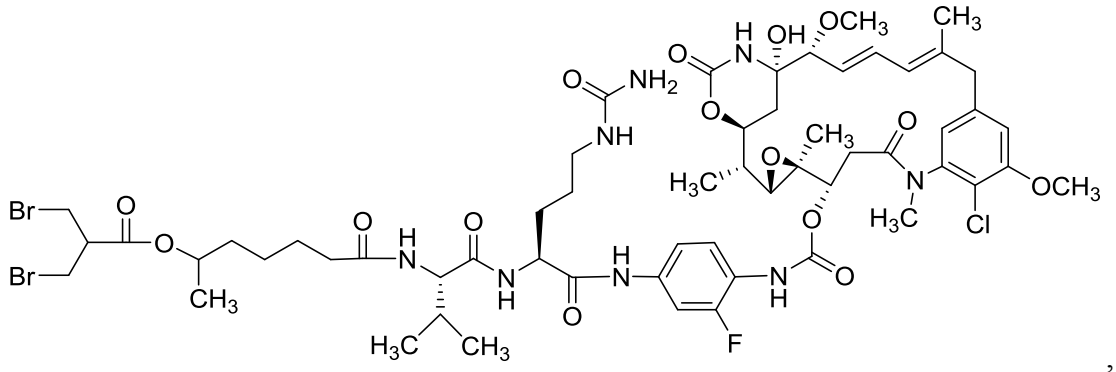
,



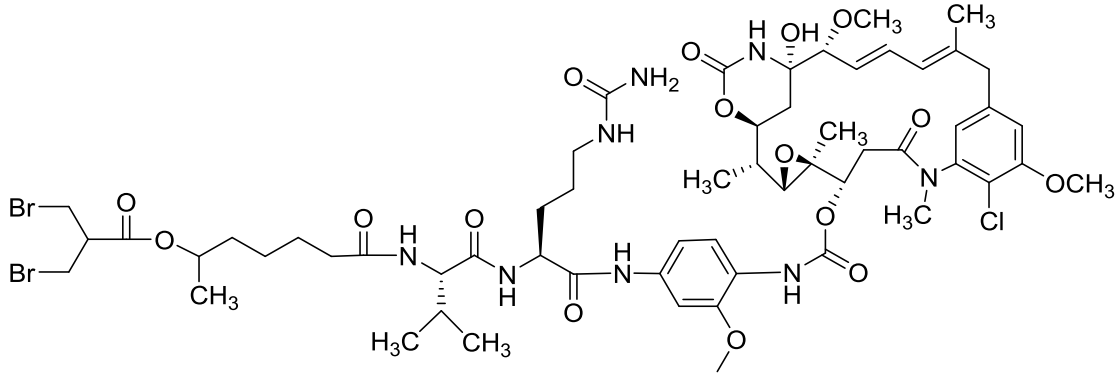
,



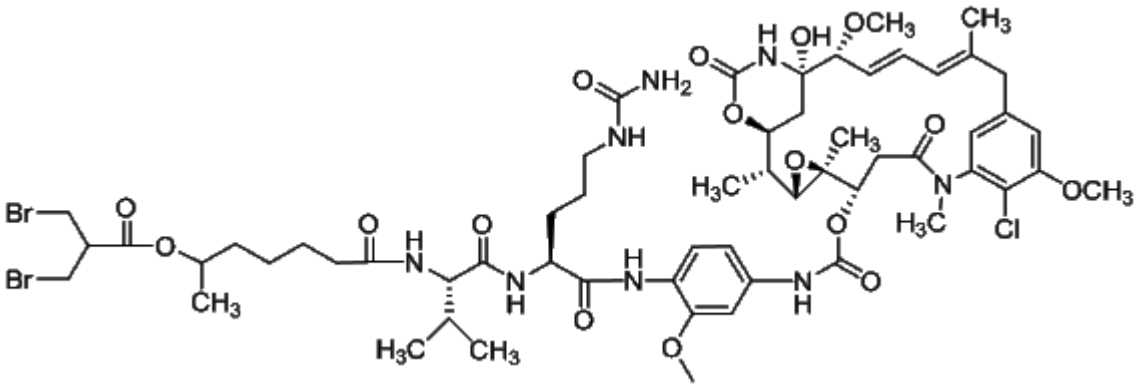
,



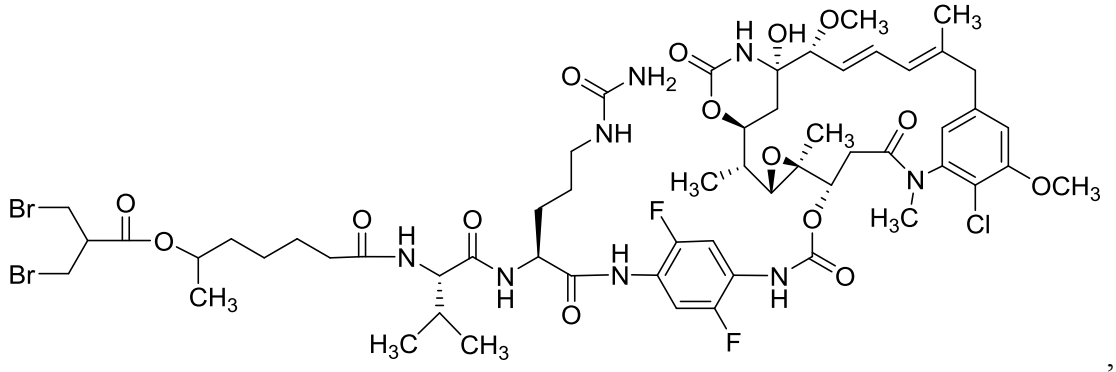
,



,

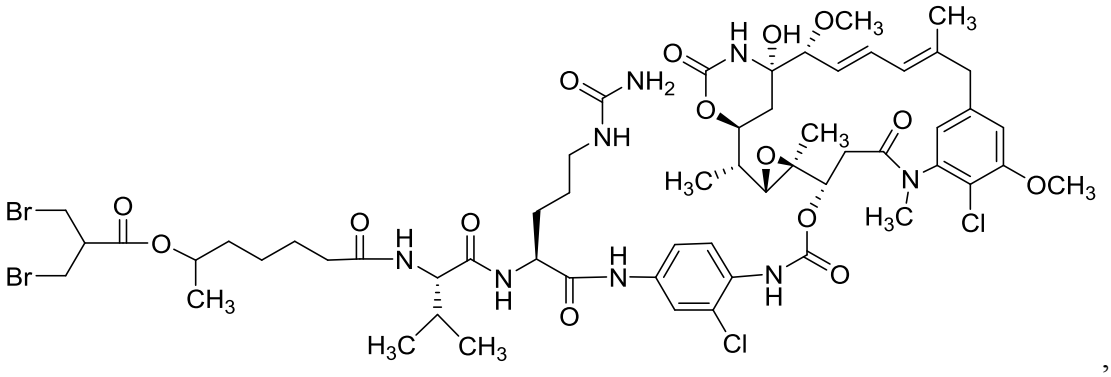


,

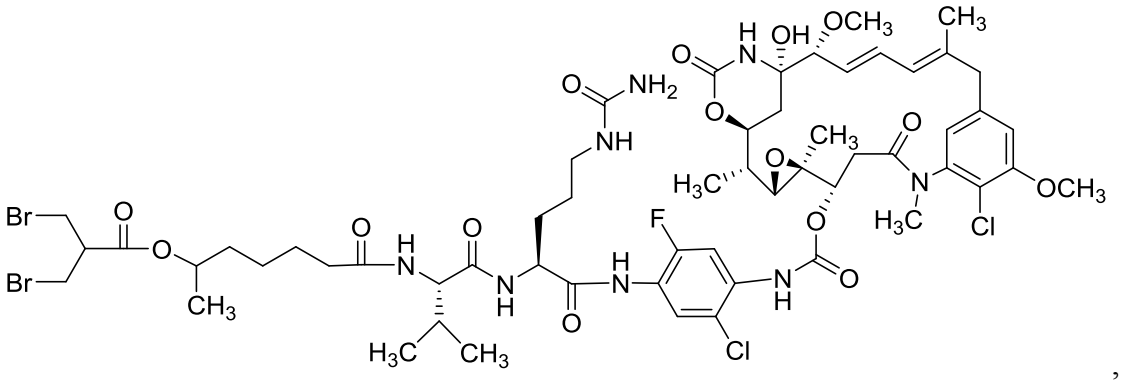


,

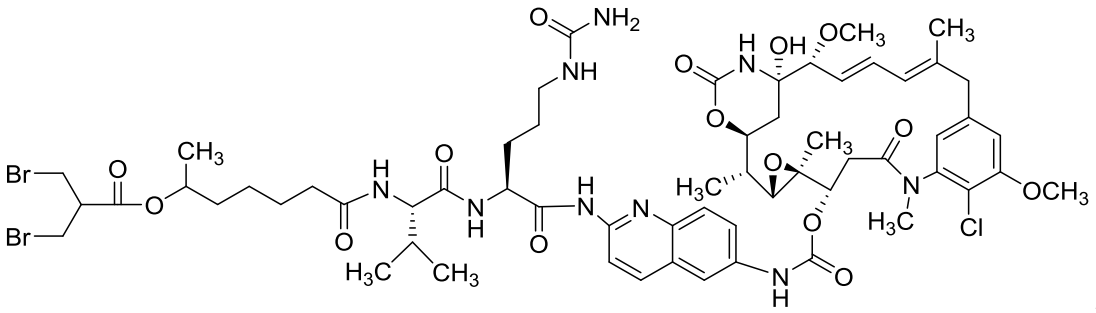
5



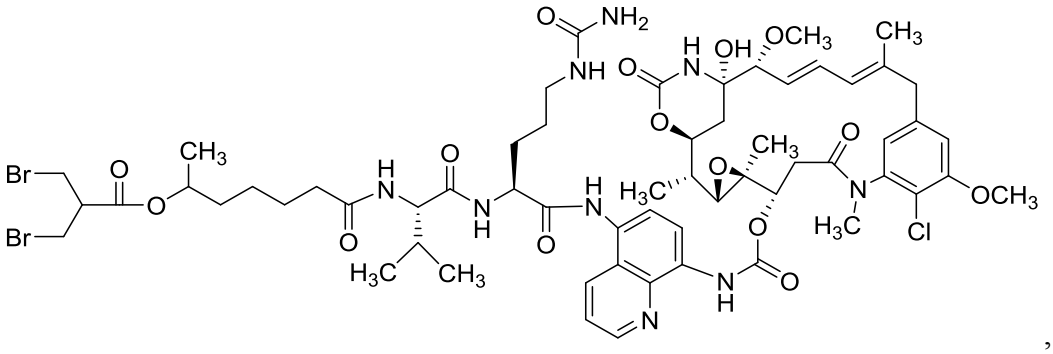
,



,

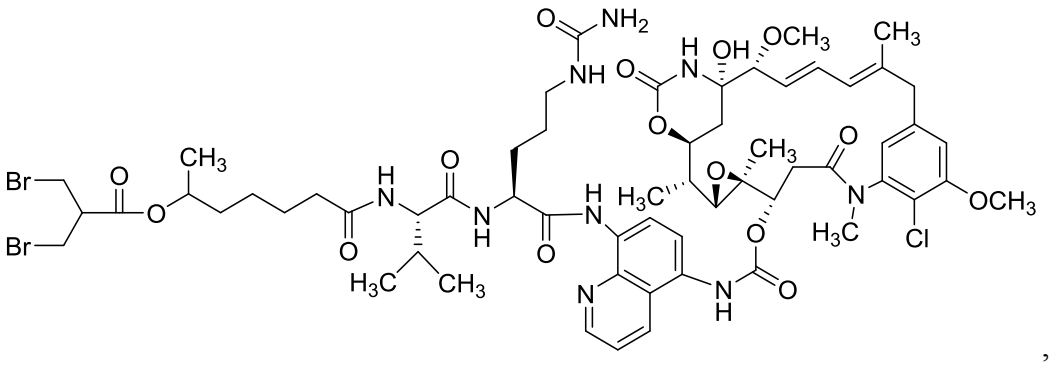


,

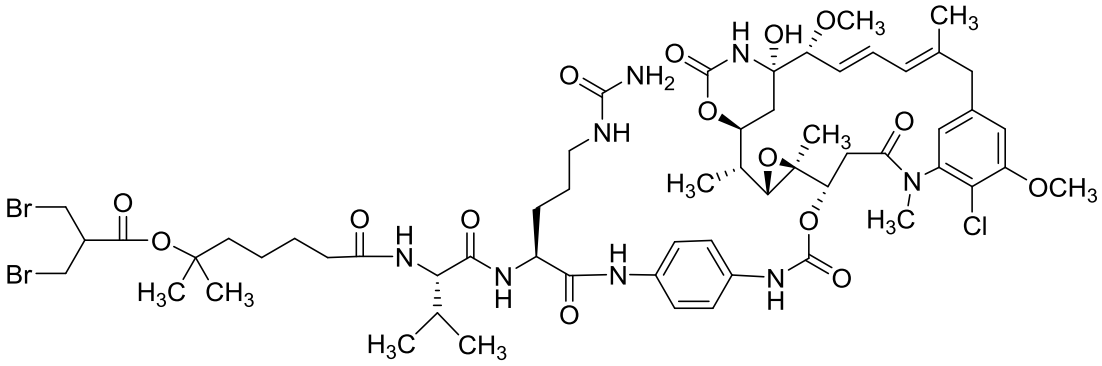


,

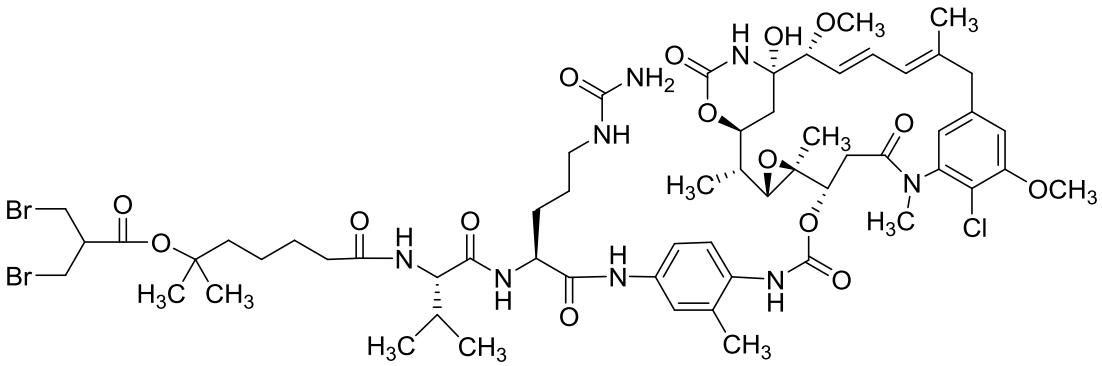
5



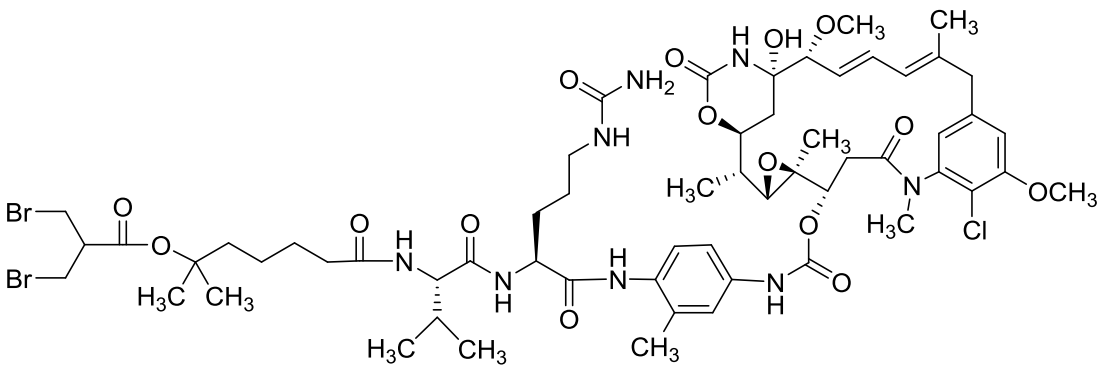
,



,

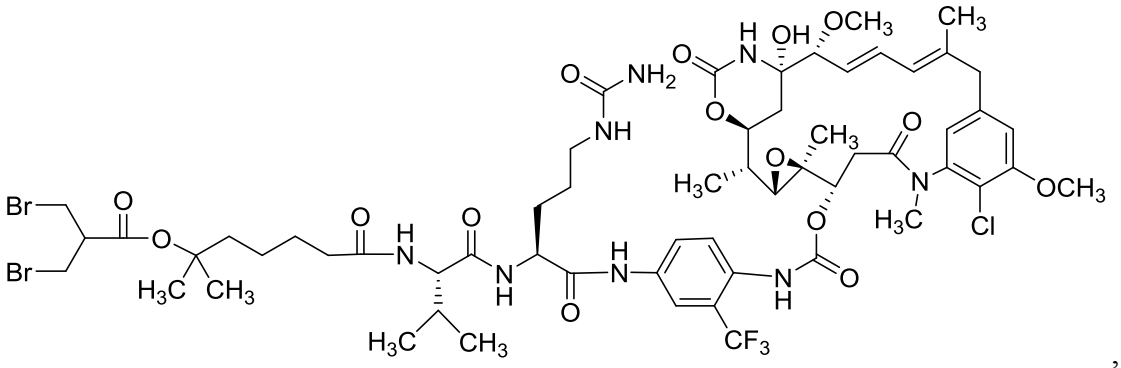


,

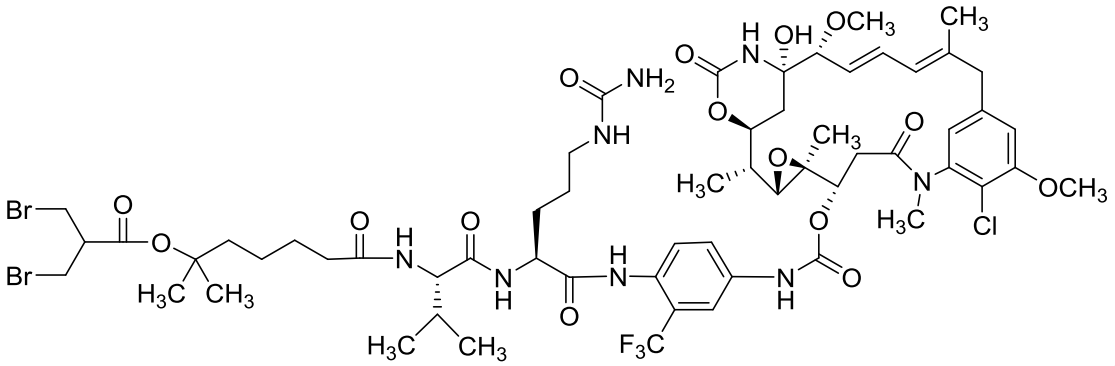


,

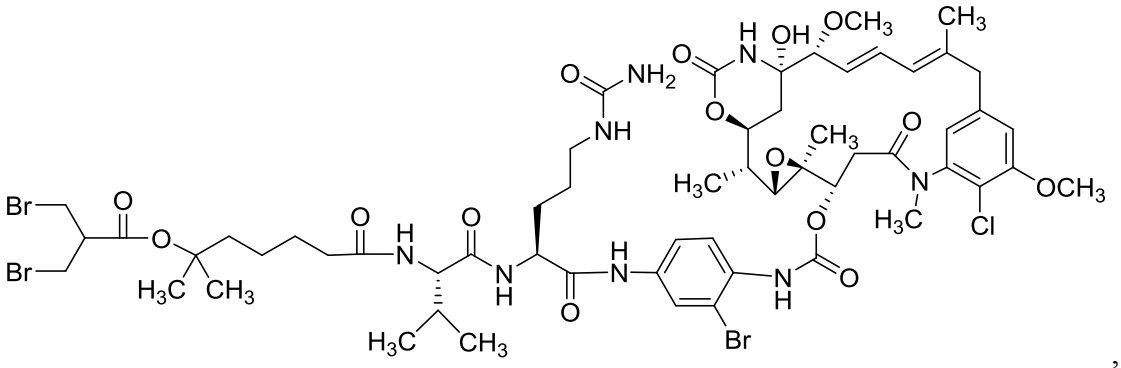
5



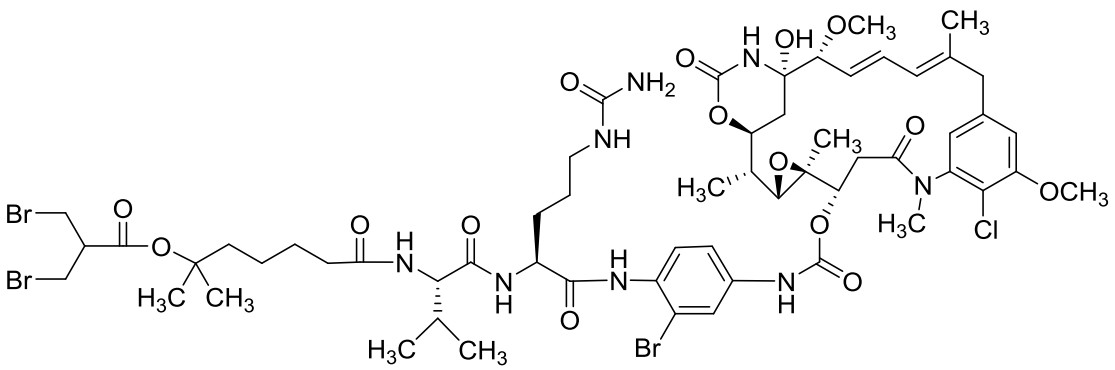
,



,

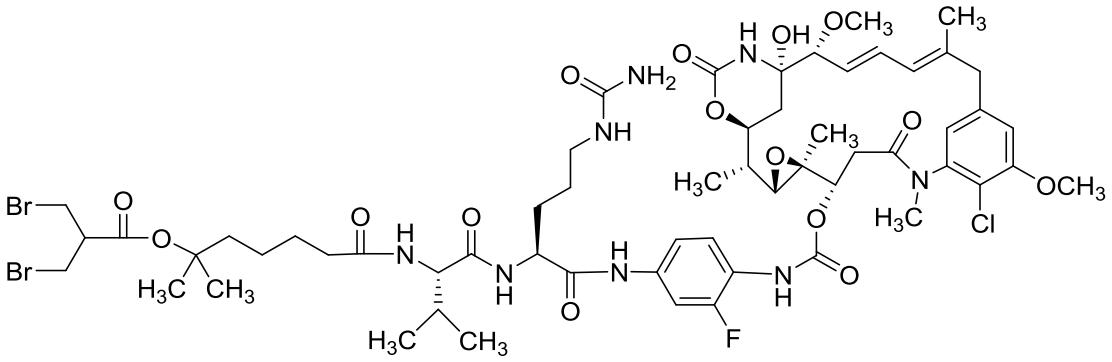


,

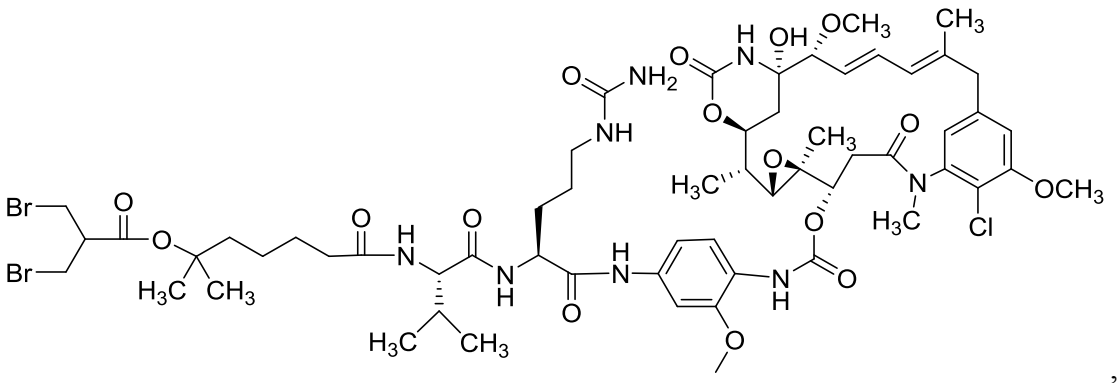


,

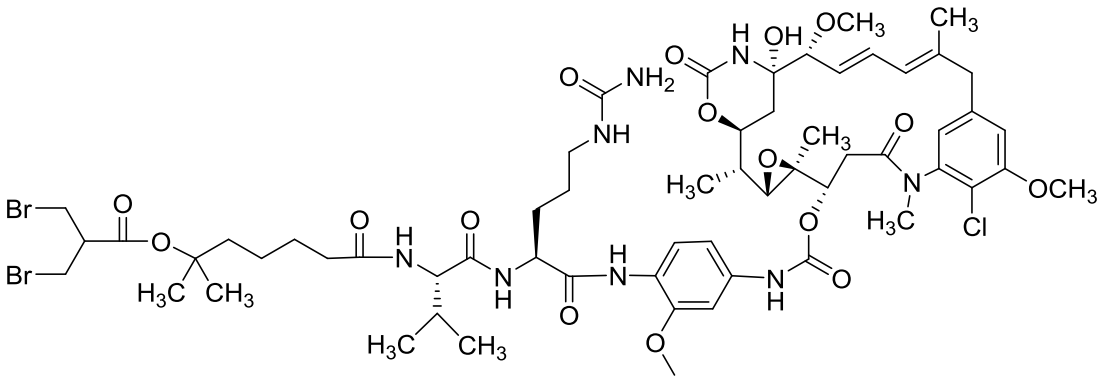
5



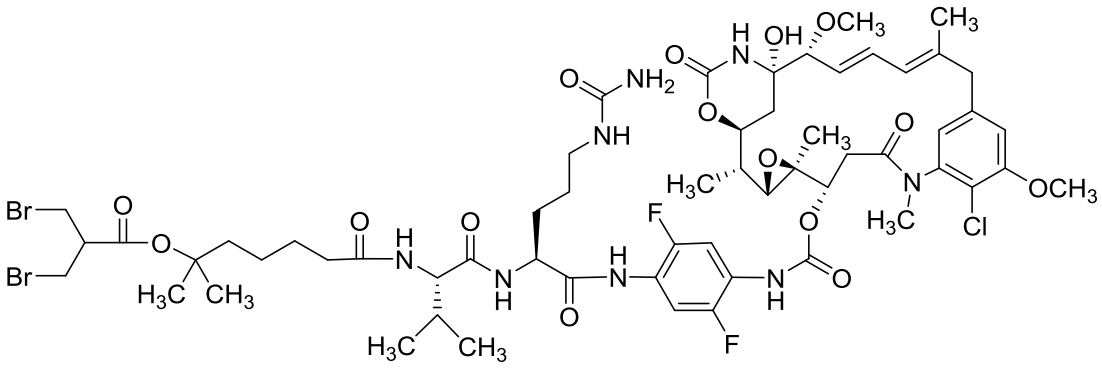
,



,

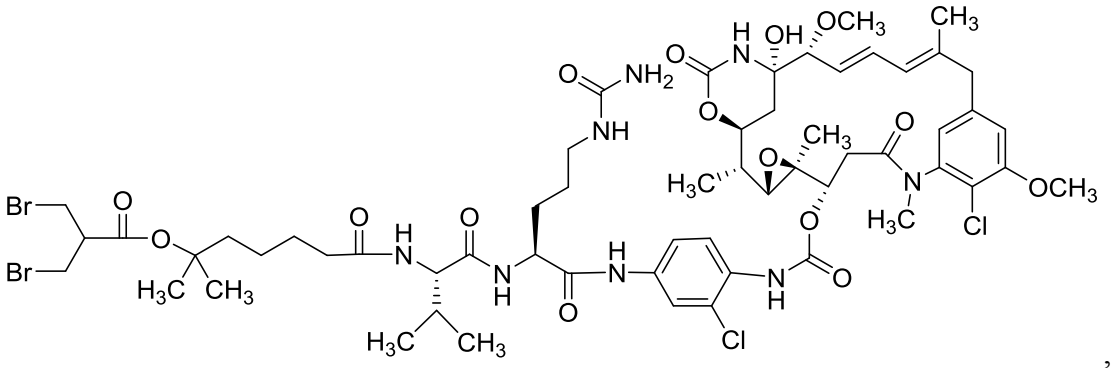


,

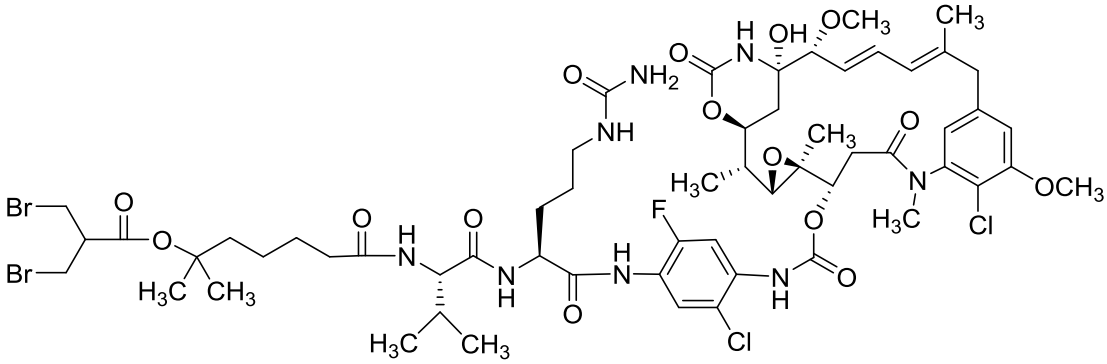


5

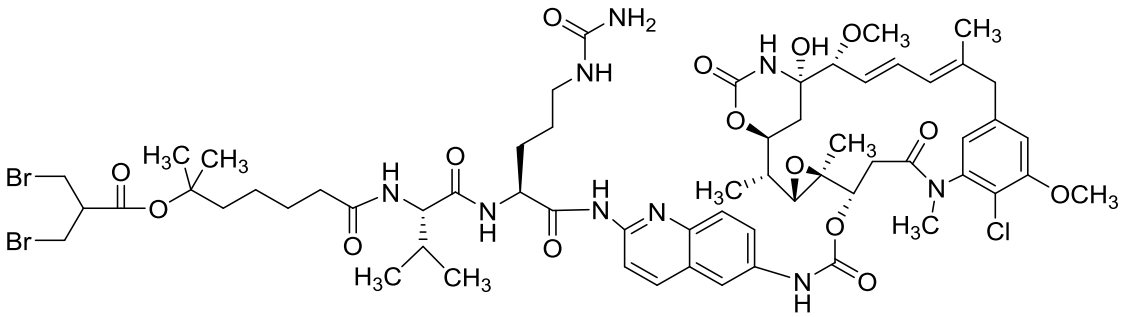
,



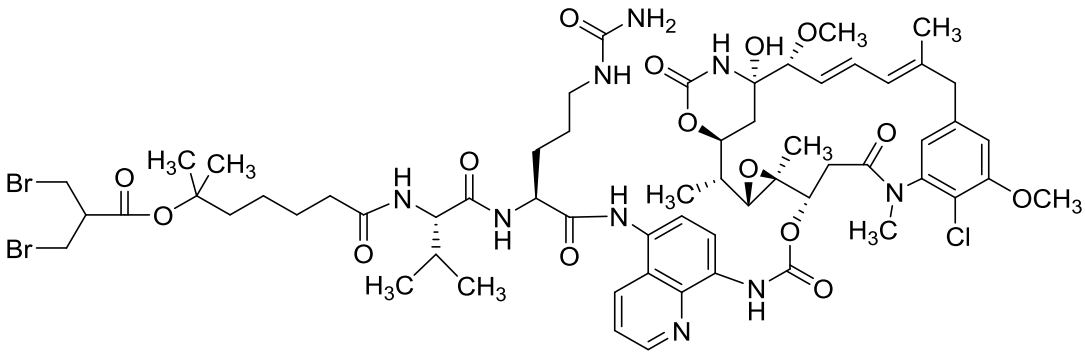
,



,

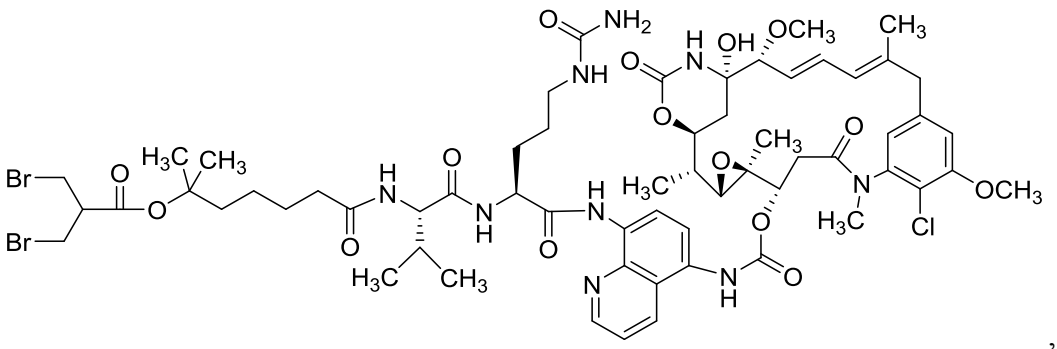


,

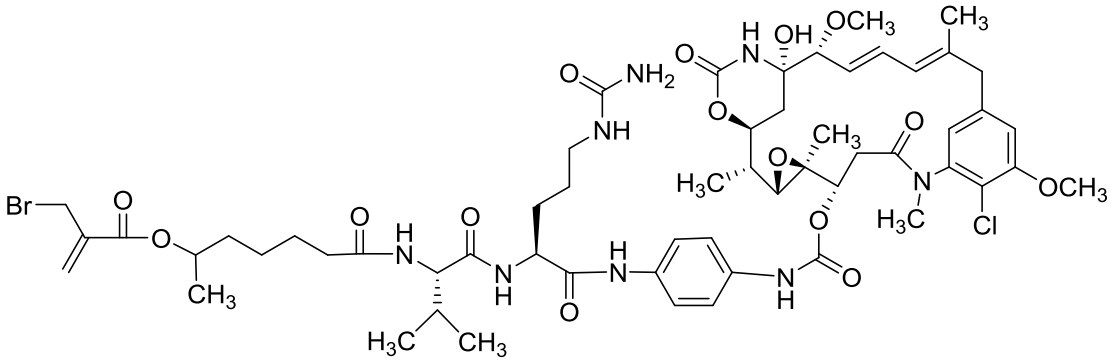


,

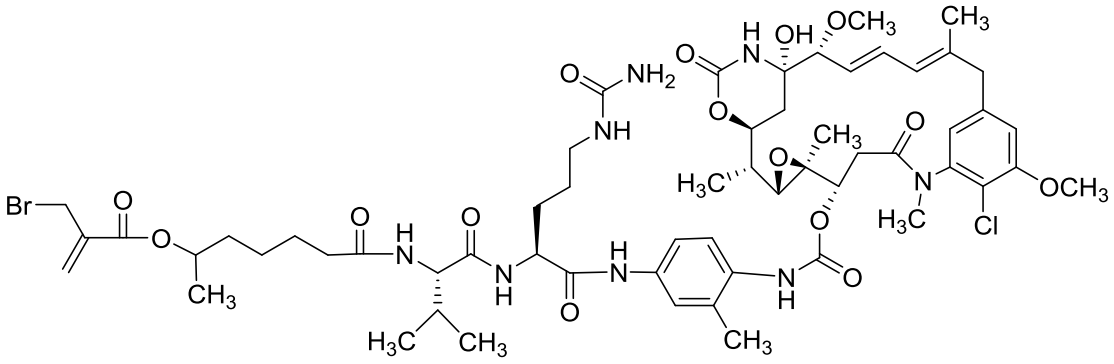
5



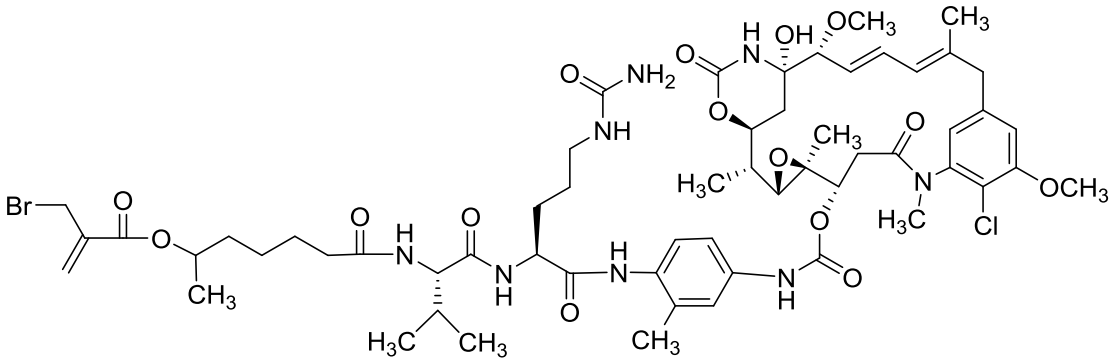
,



,

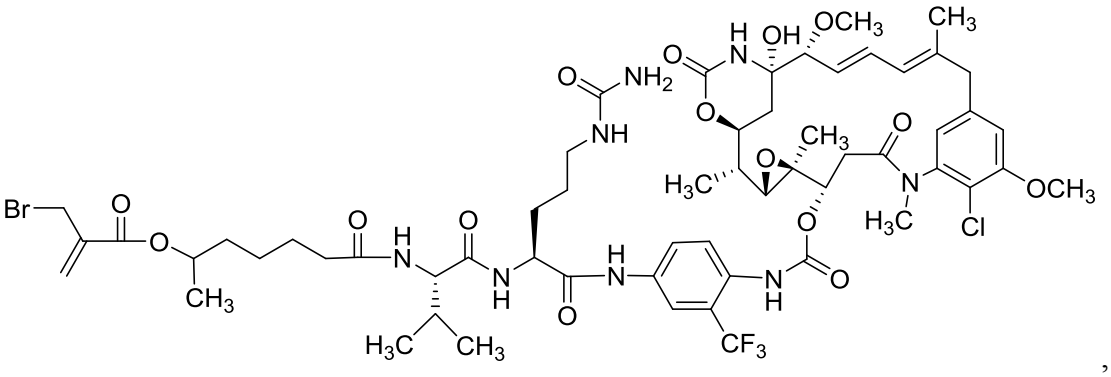


,

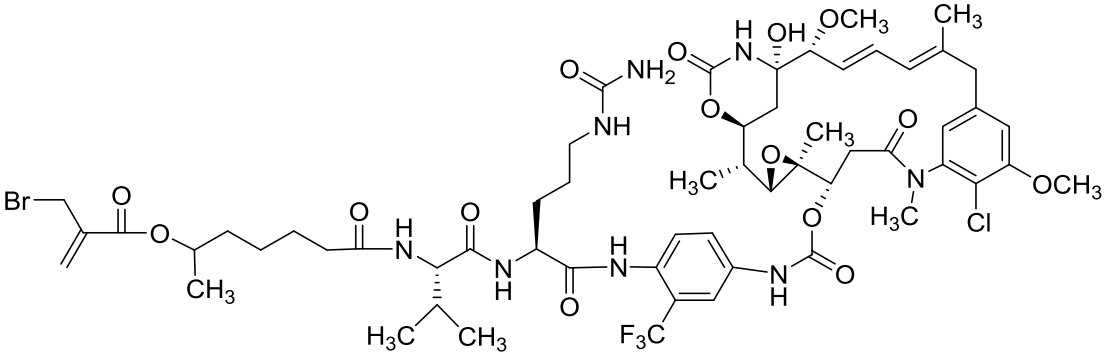


,

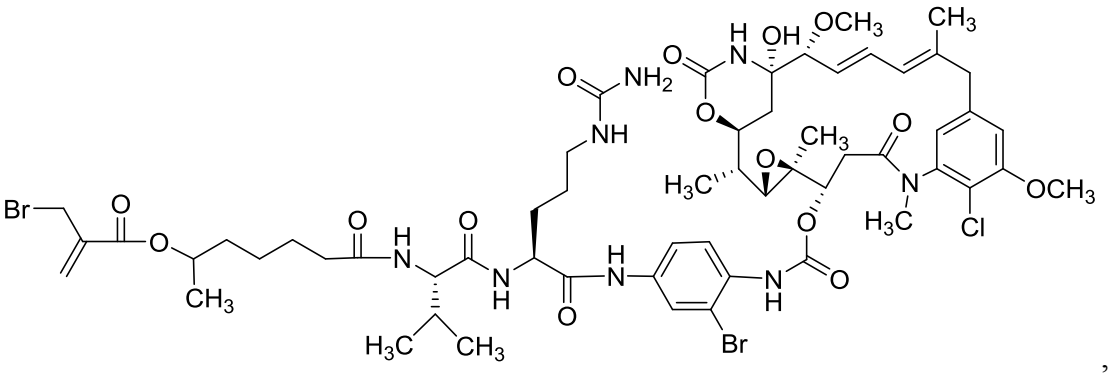
5



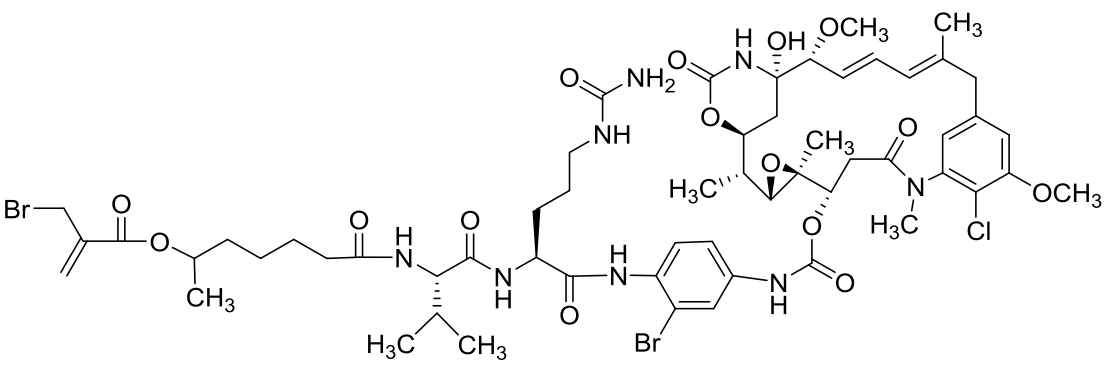
,



,

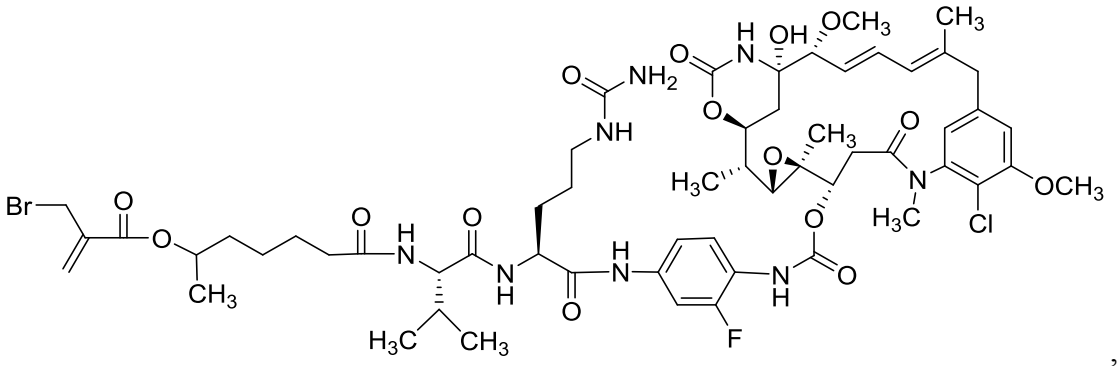


,

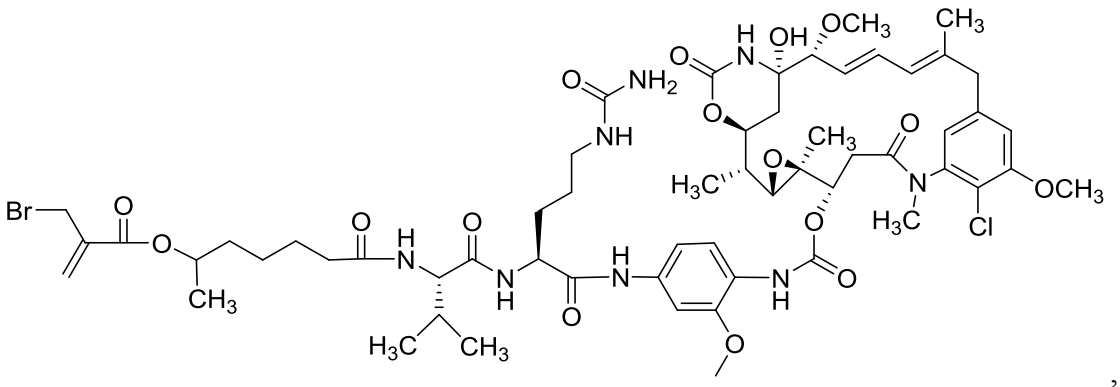


,

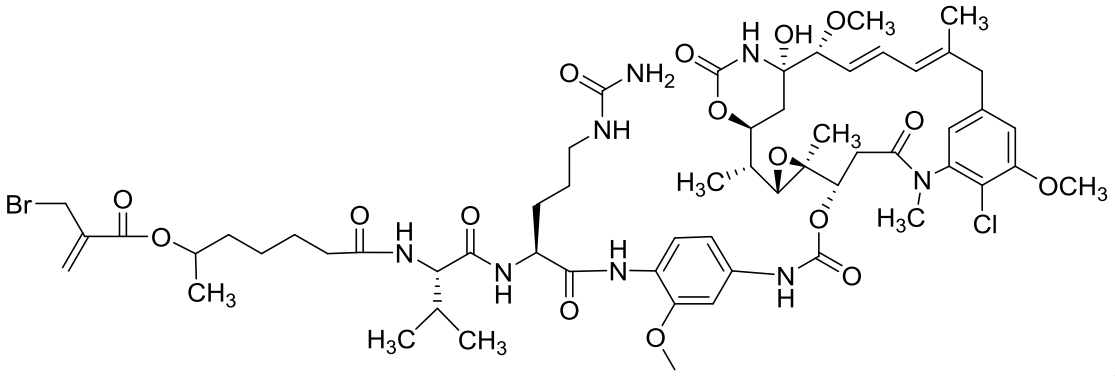
5



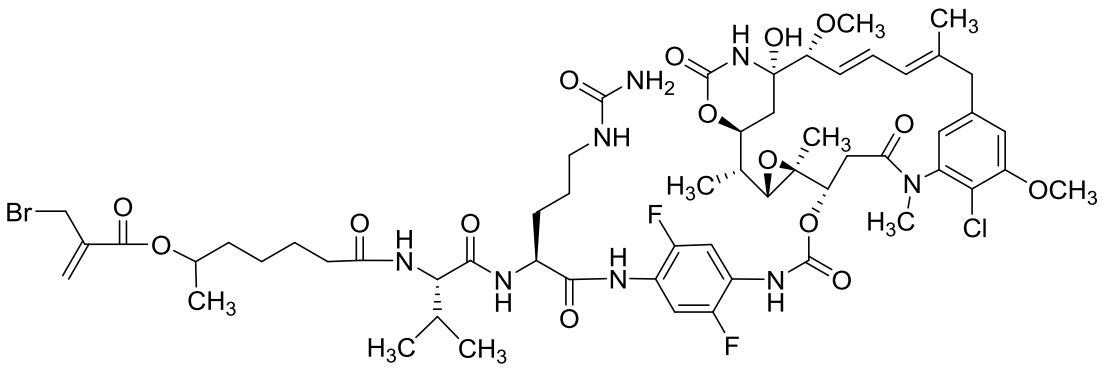
,



,

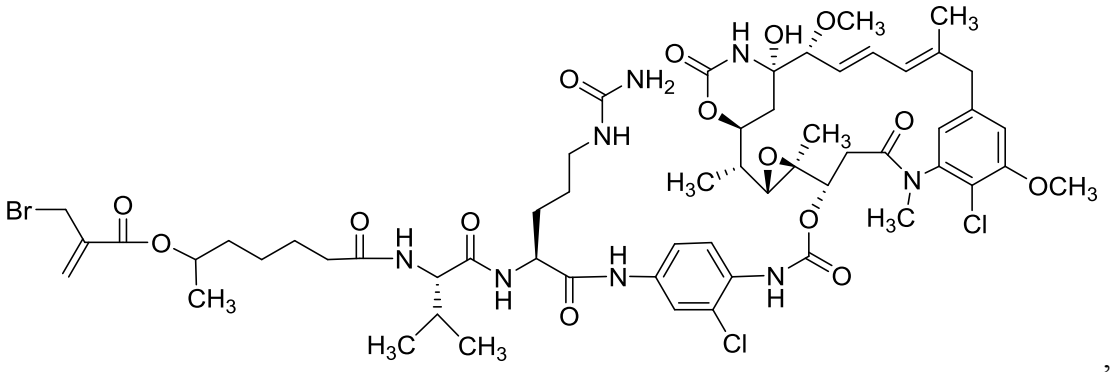


,

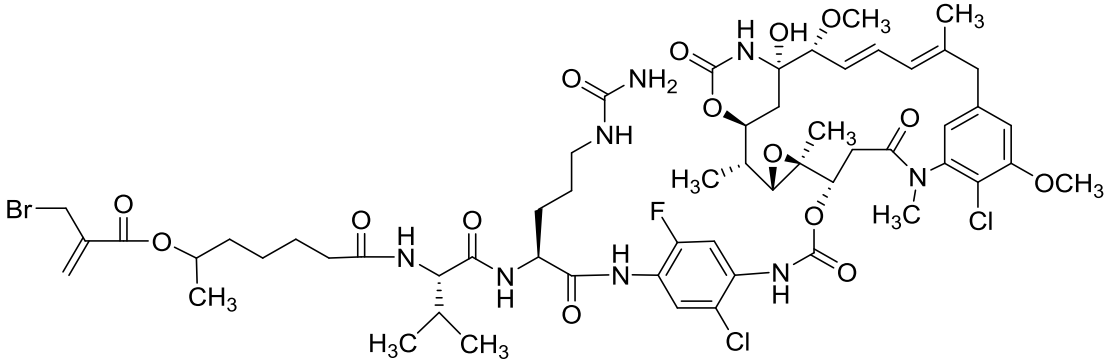


,

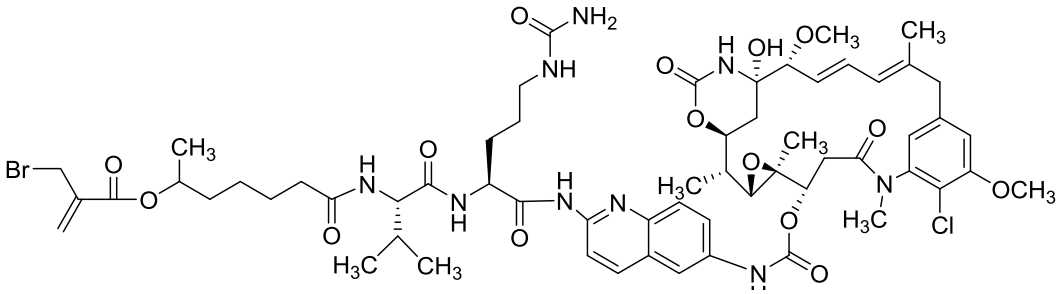
5



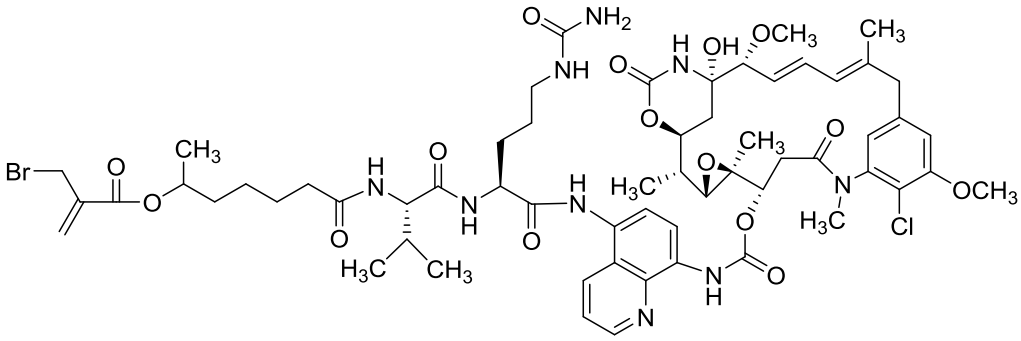
,



,

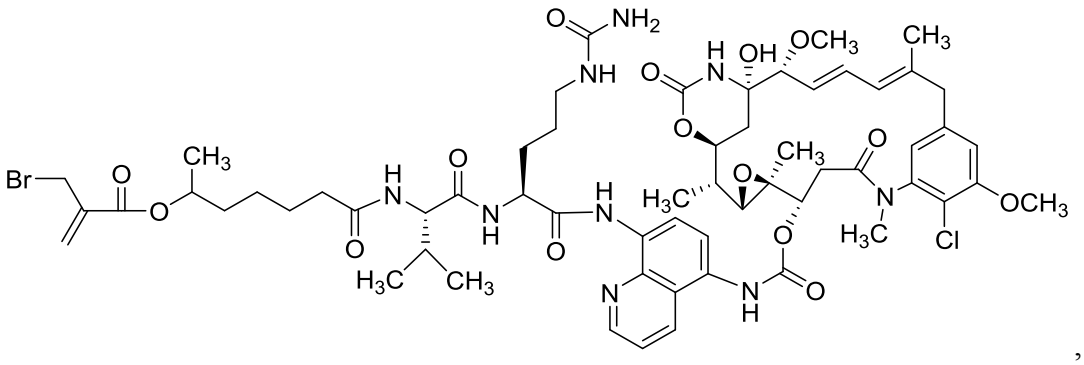


,

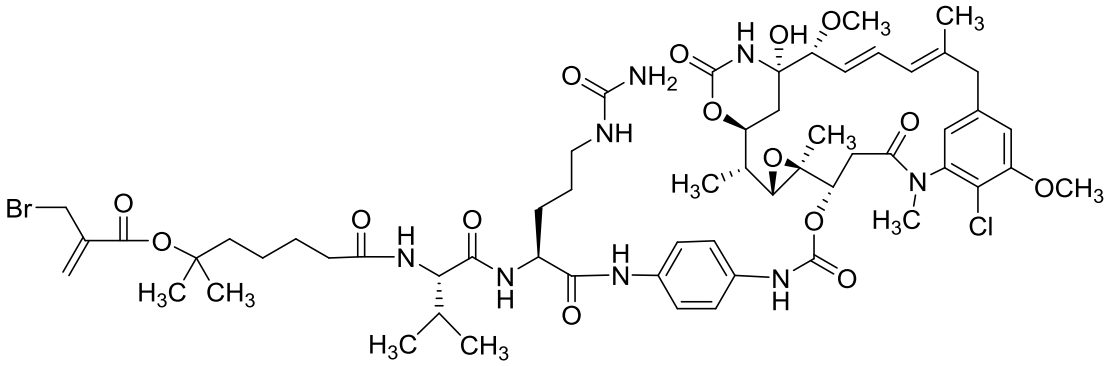


,

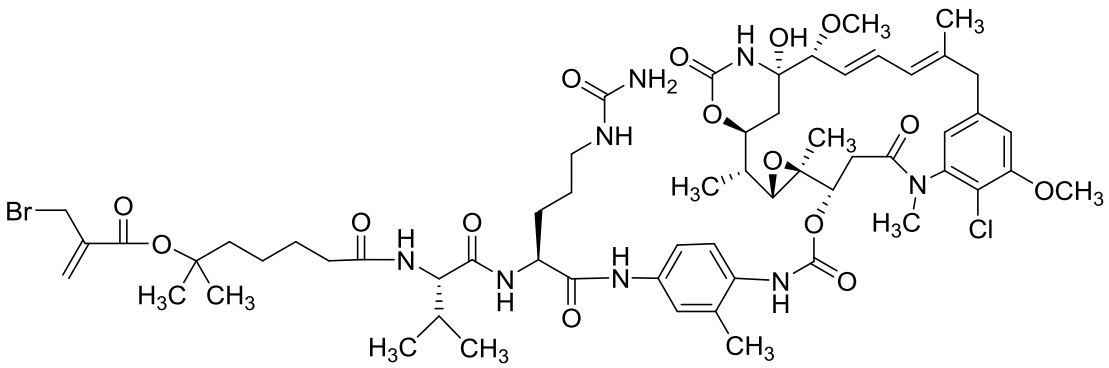
5



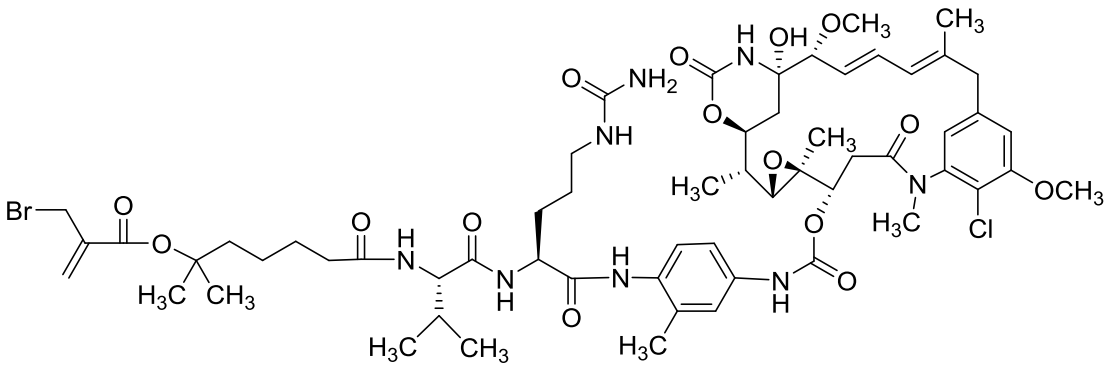
,



,

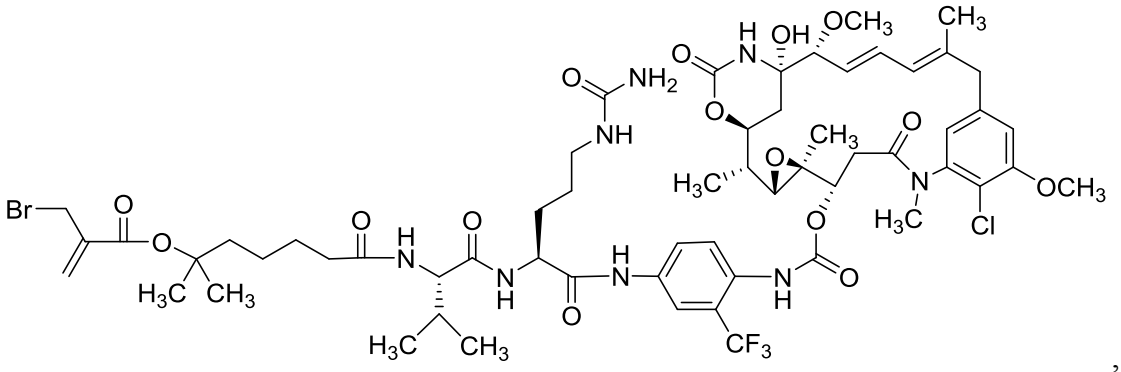


,

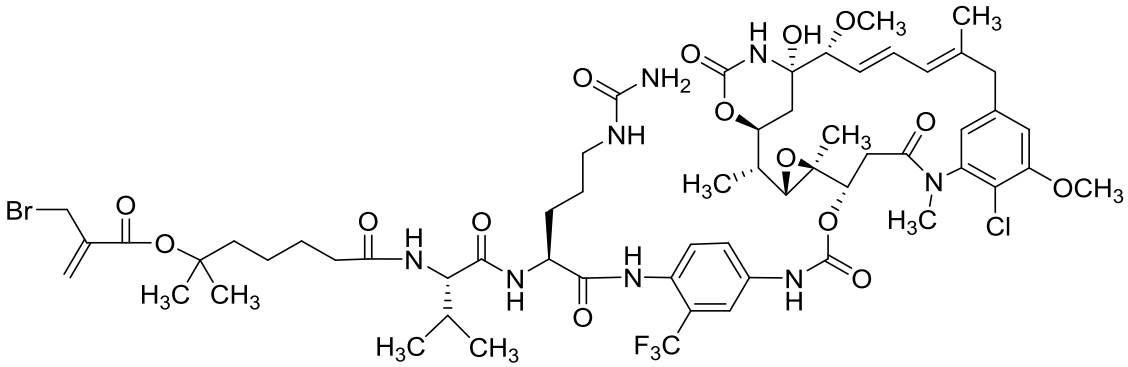


,

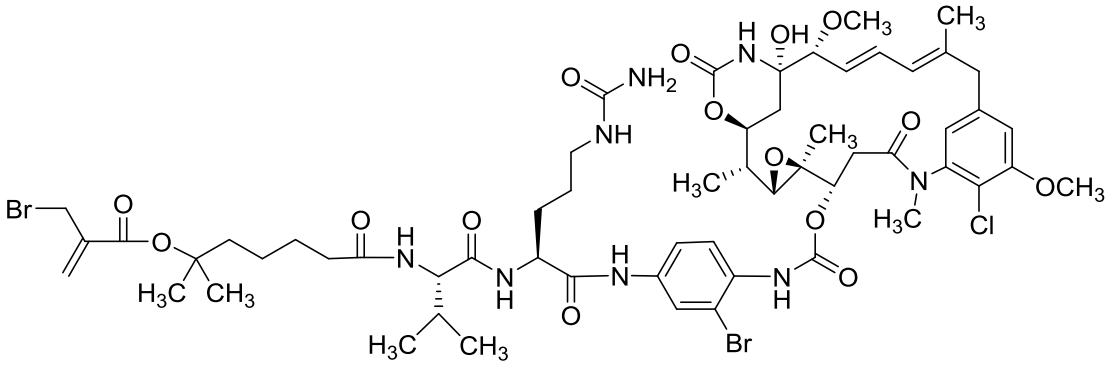
5



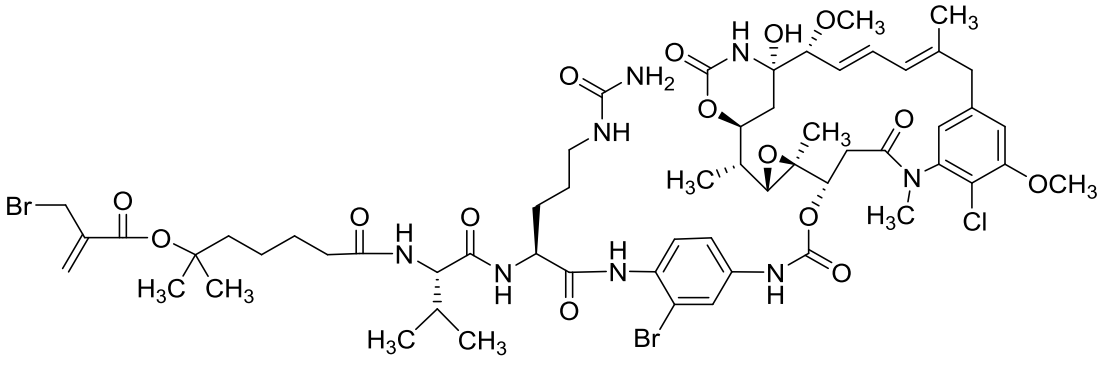
,



,

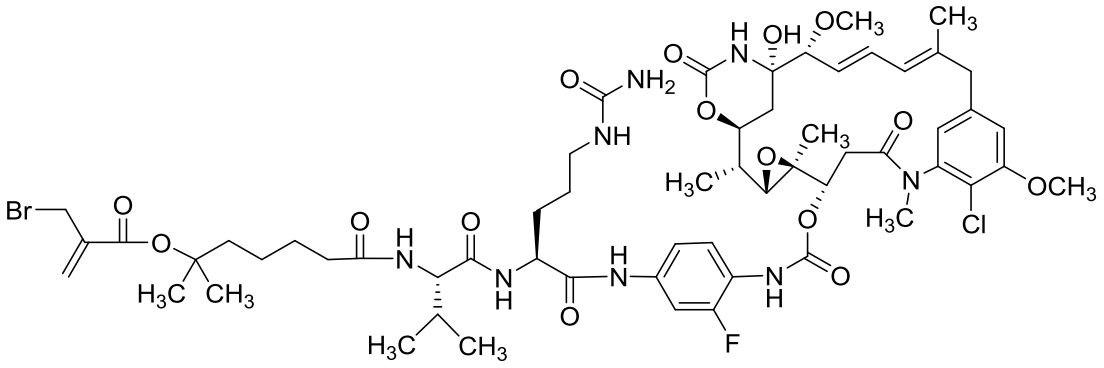


,

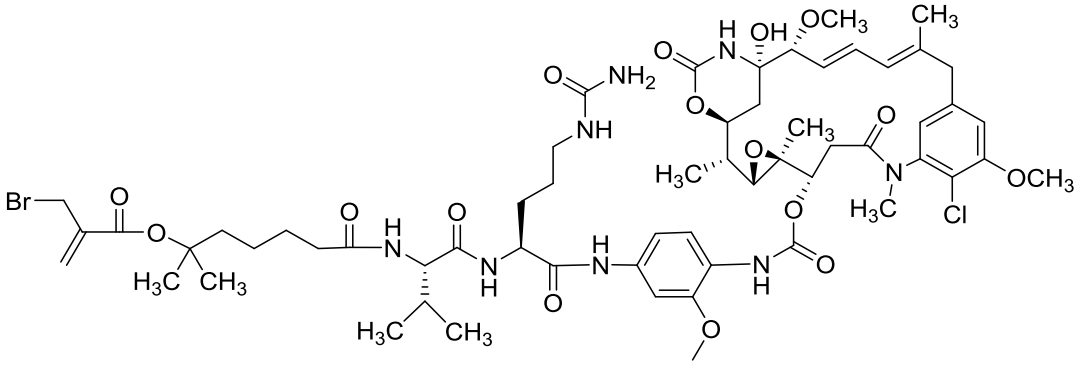


,

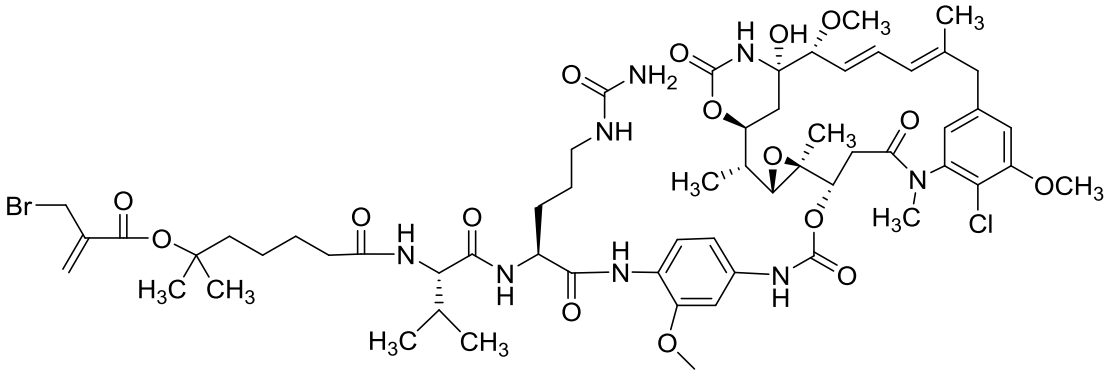
5



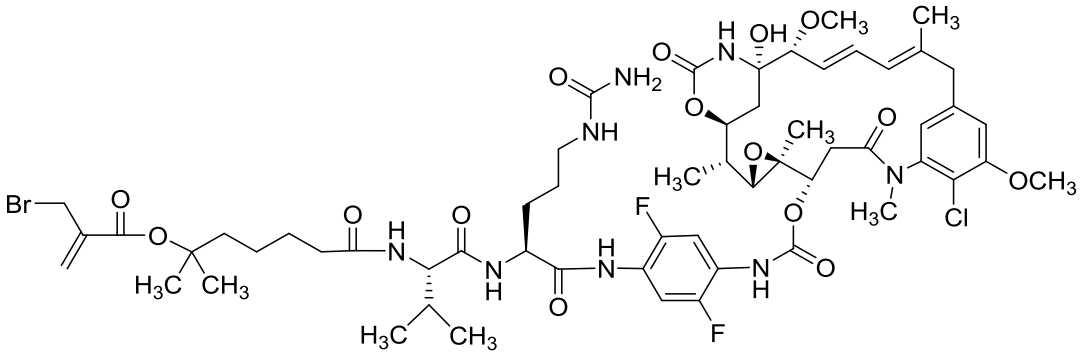
,



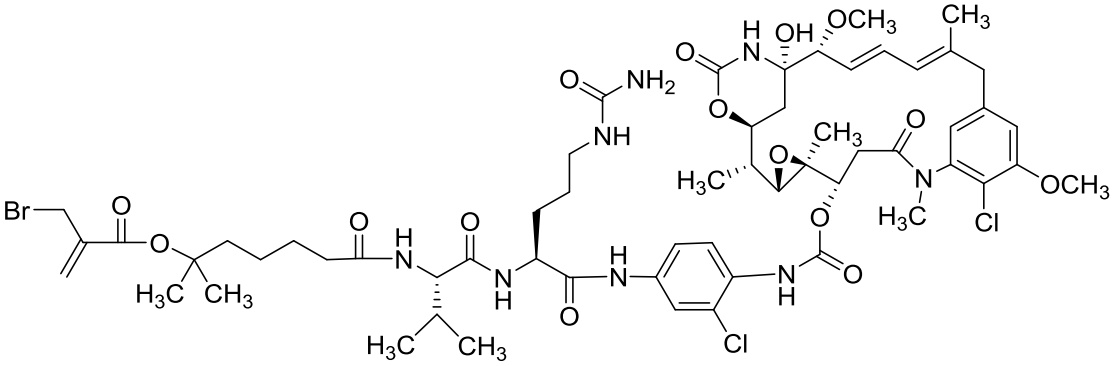
,



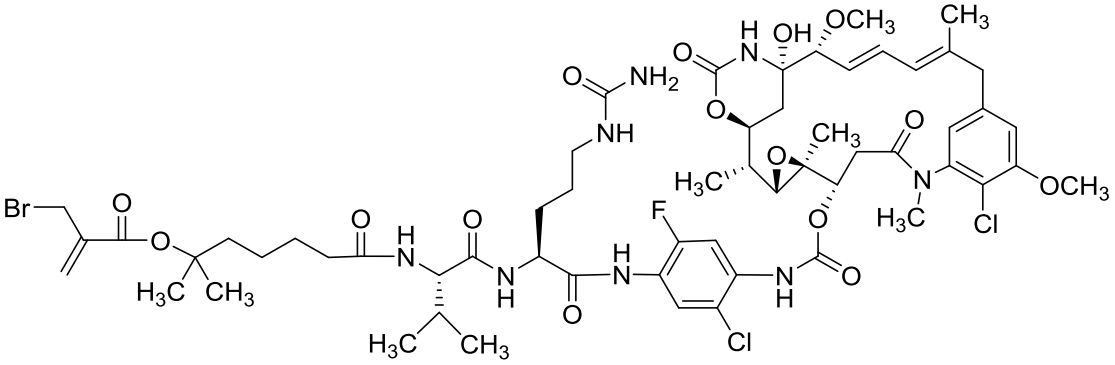
,



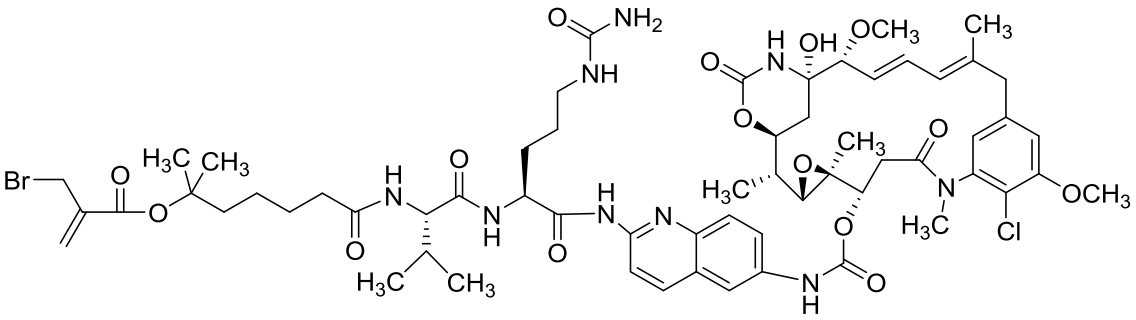
5 ,



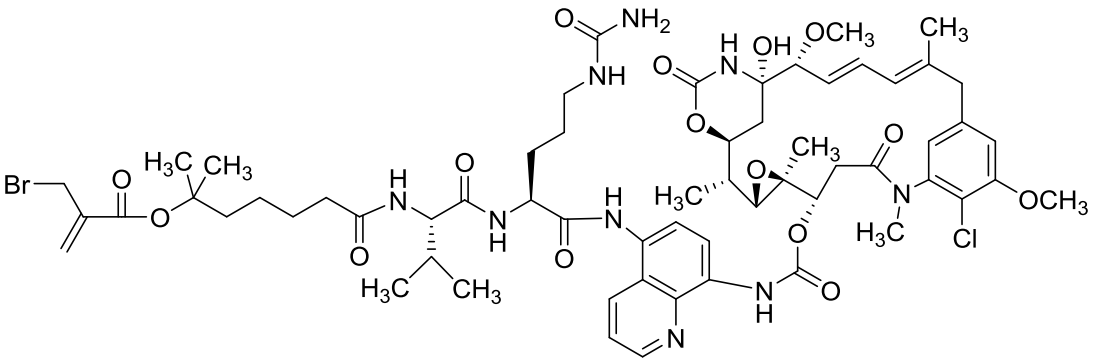
,



,

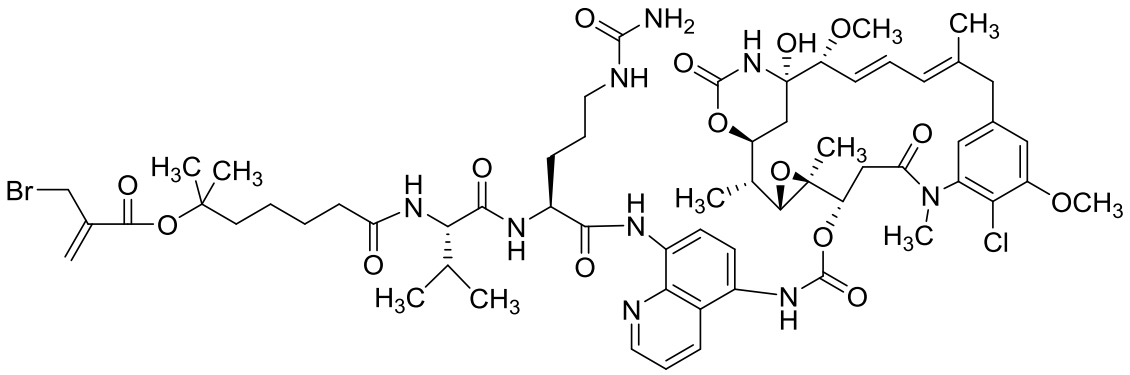


,



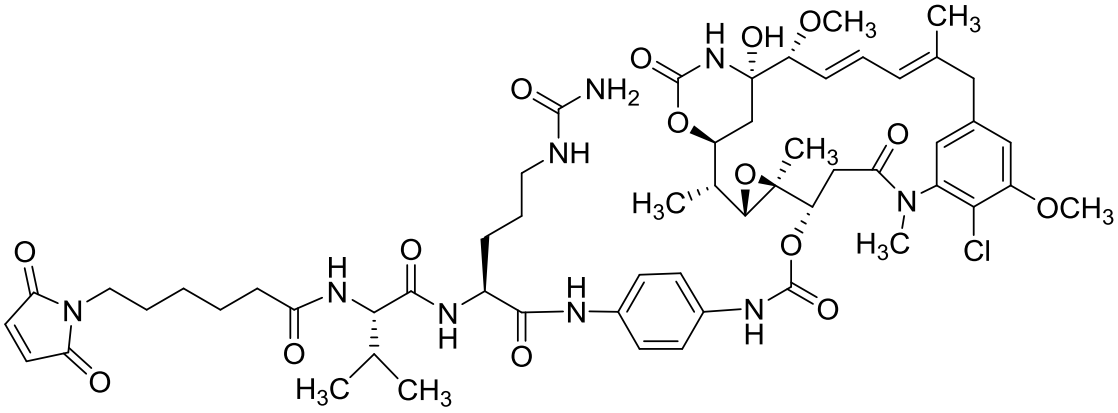
, o

5

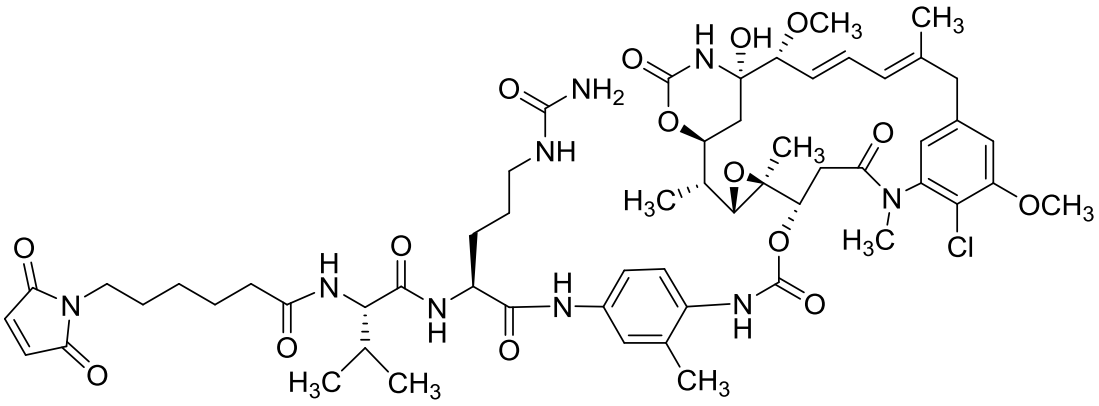


.

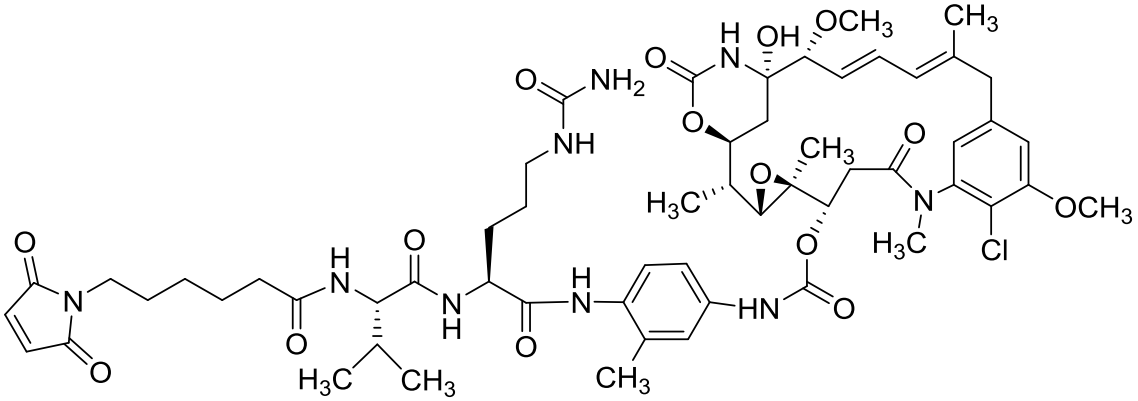
[388] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:



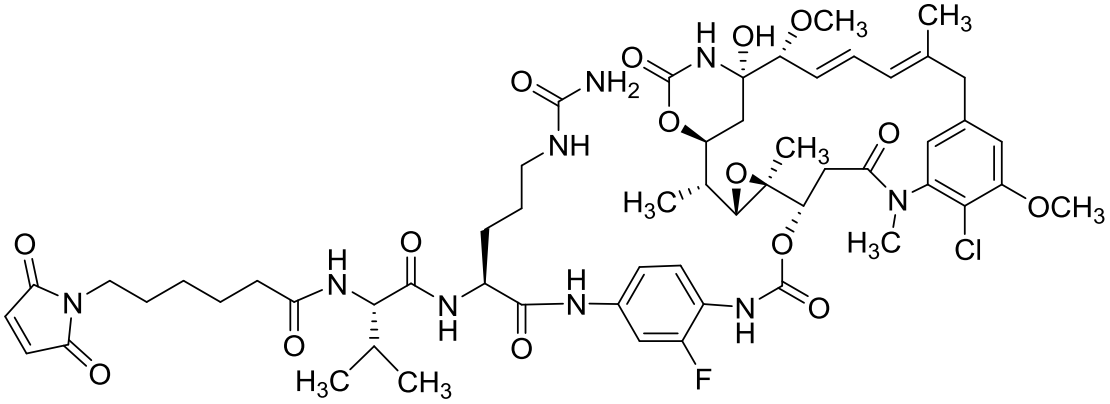
,



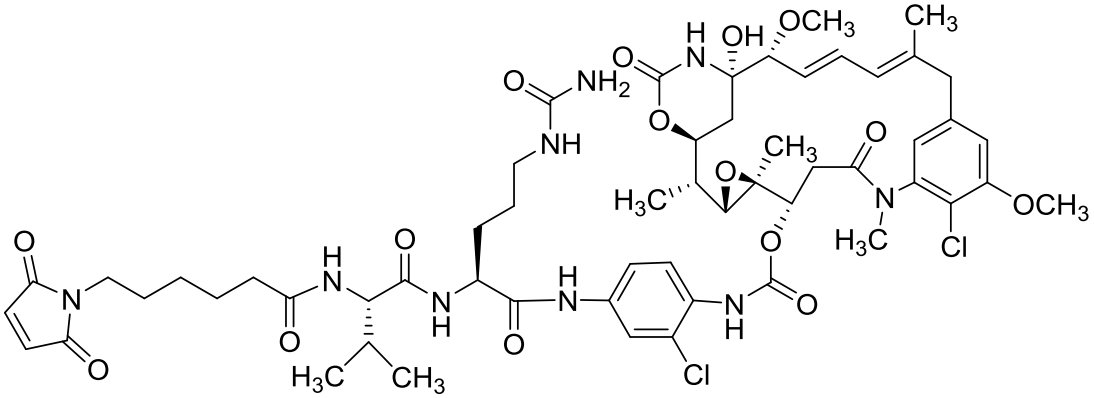
,



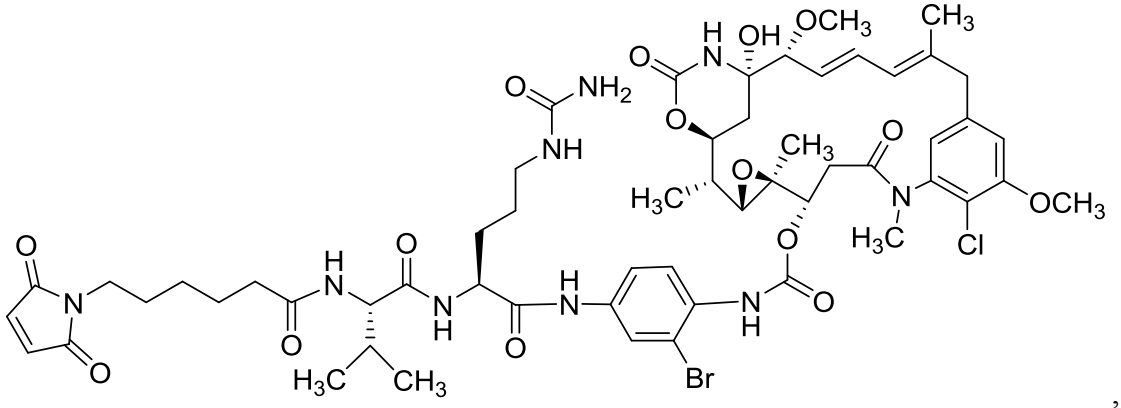
,



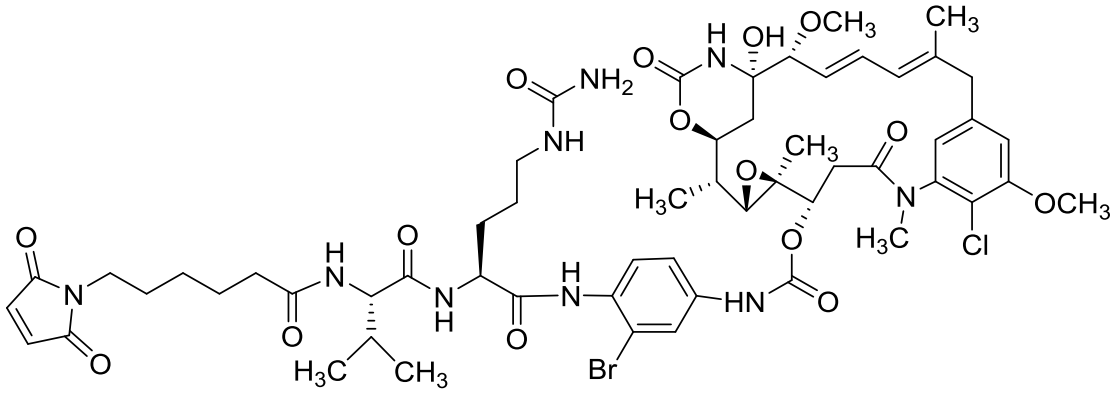
,



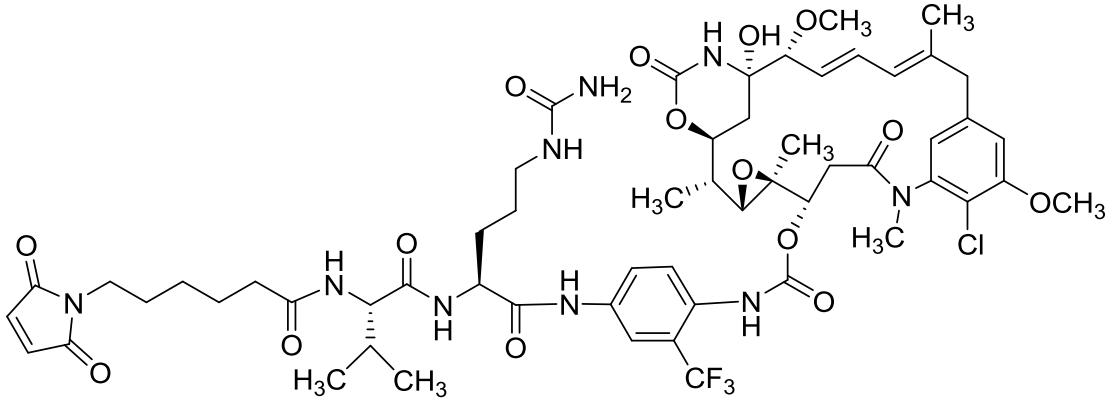
,


H
N
OH
OCH3
CH3
O
NH2
NH
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
O
N
H
N
H
N
H
N
O
O
O
O
H3C
CH3
Br

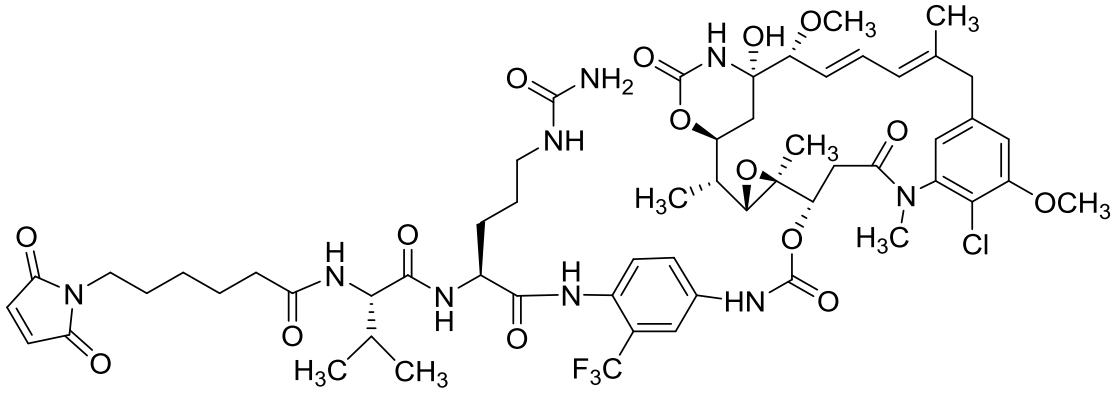
,


H
N
OH
OCH3
CH3
O
NH2
NH
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
O
N
H
N
H
N
H
HN
O
O
O
O
H3C
CH3
Br

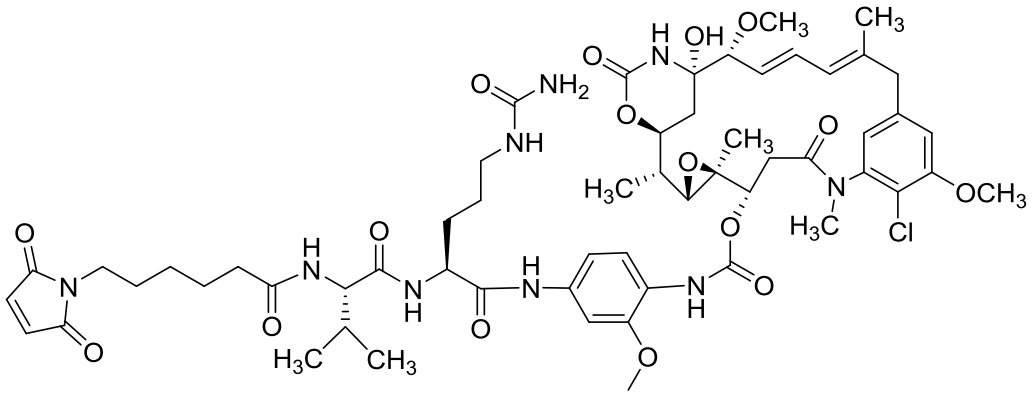
,



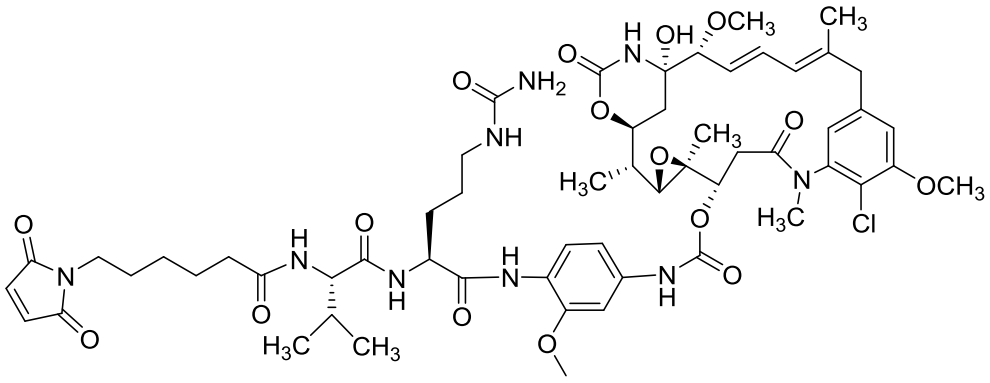
,



,

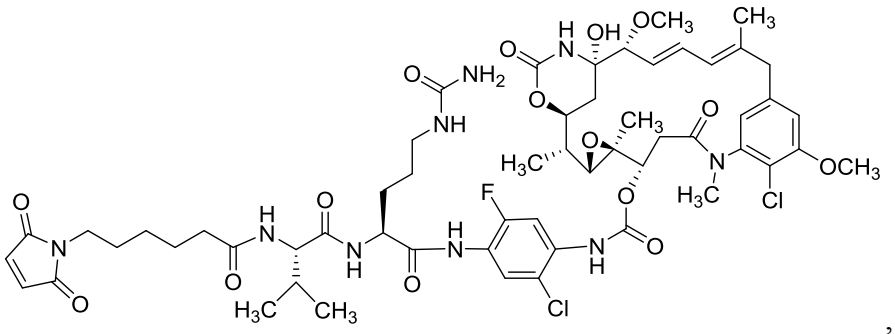


,

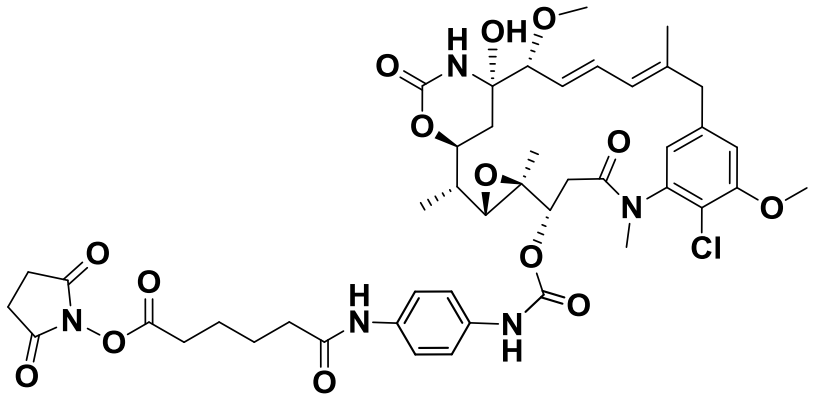


,

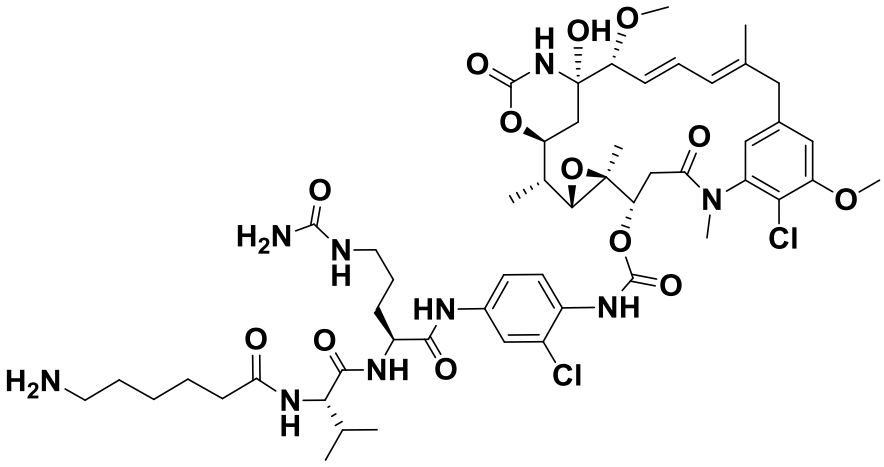
5



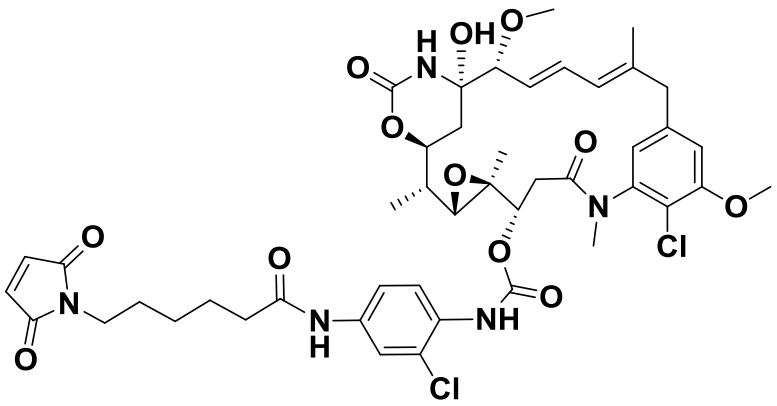
,



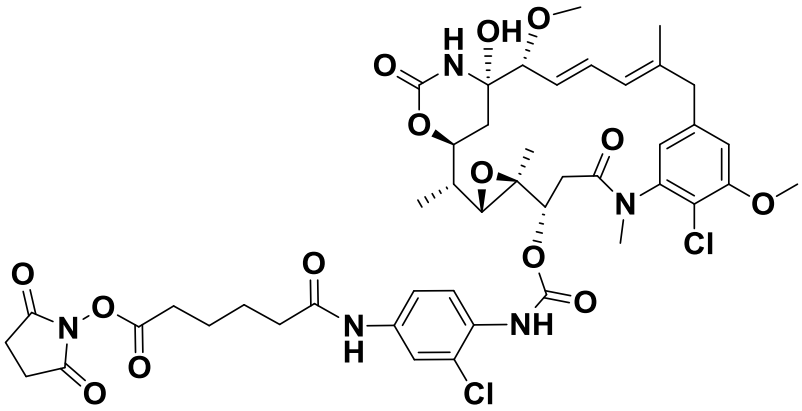
,



,

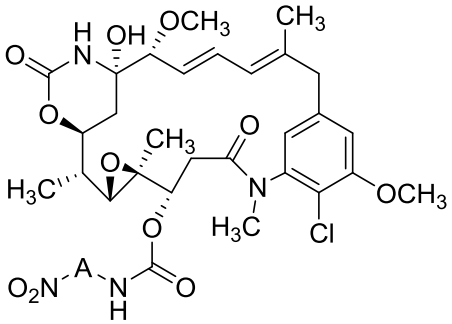


, o



.

[389] Los compuestos de la Fórmula (II) pueden sintetizarse poniendo en contacto compuestos de la Fórmula PP5 con un agente reductor adecuado:



PP5,

en donde A es arileno o heteroarileno.

[390] En algunas modalidades, el agente reductor adecuado

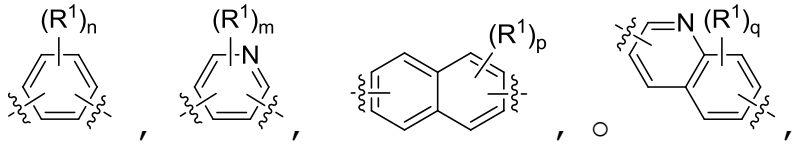
incluye un metal, una hoja de metal, un polvo de metal, un polvo de un metal, una amalgama de metal o limaduras de metal. En ciertas modalidades, el metal se selecciona de zinc, hierro, aluminio, paladio o níquel Raney.

[391] Por ejemplo, en algunas modalidades, se emplean las siguientes condiciones del agente reductor. Con respecto a la cantidad de compuesto PP5, por ejemplo, en algunos de los métodos del presente documento se combinaron aproximadamente veinte (20) equivalentes de polvo de zinc y cuarenta (40) equivalentes de ácido acético. En algunos ejemplos, la reacción de reducción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 24 horas. En algunos de estos ejemplos, el ácido acético mencionado anteriormente se sustituye con otro ácido suave o donante de protones adecuado. Ejemplos de ácidos suaves adecuados o donantes de protones incluyen, pero sin limitación, ácido fórmico, pTsOH y NH_4Cl. En algunos de estos ejemplos, el metal reductor se sustituye con un agente reductor adecuado seleccionado de hierro, aluminio, paladio o níquel Raney. En algunos de estos ejemplos, los solventes adecuados incluyen aquellos solventes que tienen 10-50% de agua (en volumen) en un solvente orgánico miscible. Ejemplos de solventes orgánicos miscibles incluyen, pero sin limitación, THF, dioxano y éter dietílico. En algunos ejemplos, las reacciones de reducción expuestas en este documento se llevan a cabo a temperaturas de reacción

que varían de 0 a 50°C. En algunos ejemplos, las reacciones de reducción expuestas en este documento se llevan a cabo en tiempos de reacción que varían de 1 a 40 horas.

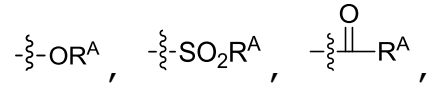
[392] Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acético.

[393] En algunas modalidades, A es:



en donde:

R^1 es, independientemente de cada aparición, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,



o azido,

en donde R^A es alquilo;

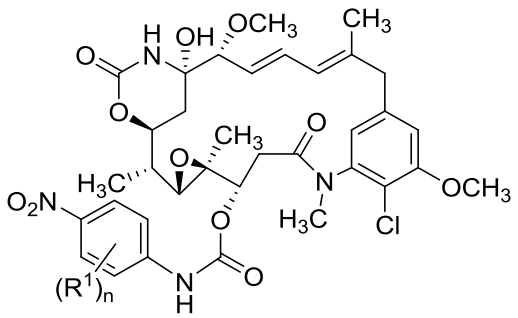
n es un número entero de 0 a 4;

m es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 6; y

q es un número entero de 0 a 5.

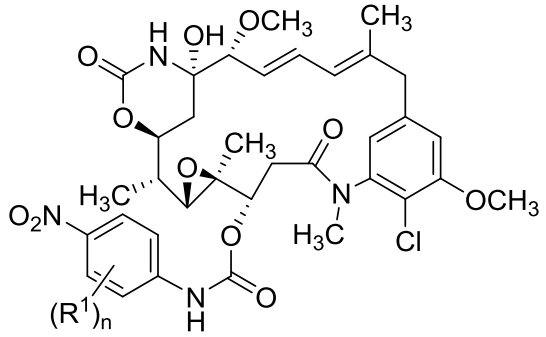
[394] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula PP5 es un compuesto de la Fórmula PP5A:



PP5A,

en donde R^1 y n son como se definen en este documento.

En algunas modalidades, el compuesto de PP5 es un compuesto de la Fórmula PP5A1:



(PP5A1)

en donde:

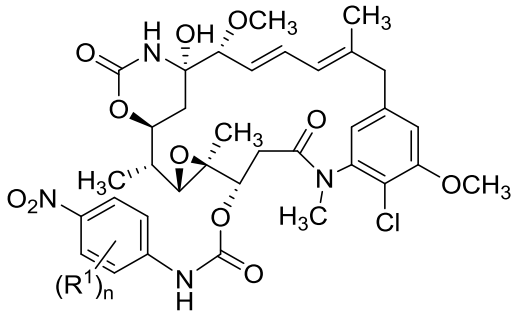
R^1, independientemente en cada aparición, seleccionado entre alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

[395] En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo, alcoxi, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6},

haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} o halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

[396] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula PP5 es un compuesto de la Fórmula PP5A:



PP5A,

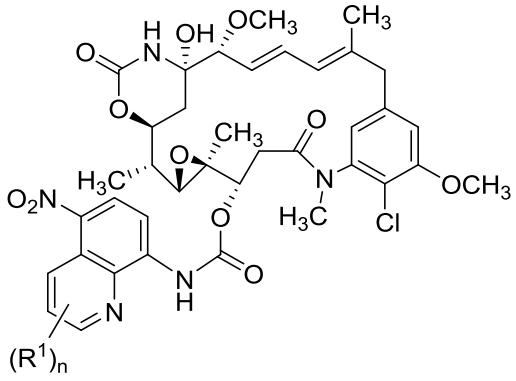
en donde:

R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno o trifluorometilo; y

n es 0, 1 o 2.

[397] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula

PP5 es un compuesto de la Fórmula PP5A2:



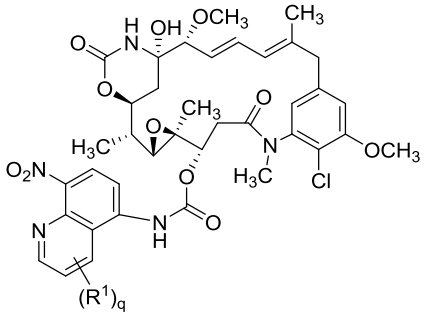
PP5A2,

en donde:

R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno o trifluorometilo; y

q es un número entero de 0 a 5

[398] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula PP5 es un compuesto de la Fórmula PP5A3:



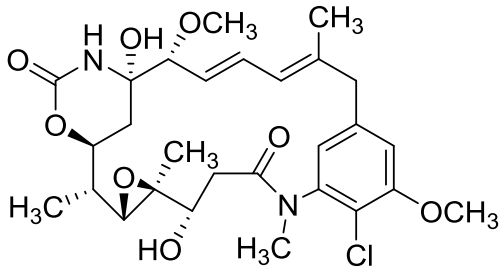
PP5A3,

en donde:

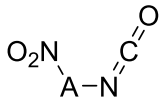
R^1 es, independientemente en cada aparición, halógeno o trifluorometilo; y q es un número entero de 0 a 5. En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo o 1-

pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

[399] Los compuestos de la Fórmula PP5 pueden ser sintetizados poniendo en contacto los compuestos de la Fórmula P2 con compuestos de la Fórmula PP6 bajo condiciones de ácido de Lewis:



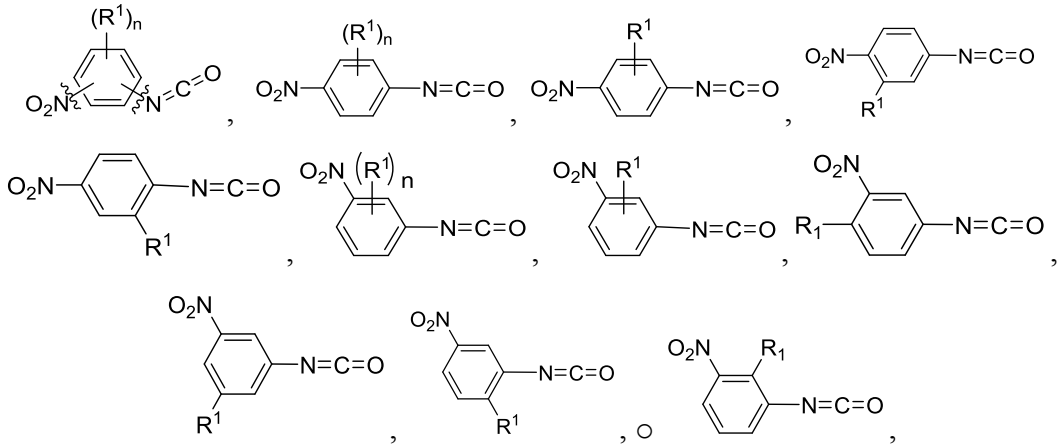
P2,



PP6.

[400] Los compuestos adecuados de la Fórmula PP6 incluyen, pero no se limitan a, 4-isocianato-2-metil-1-nitro-benceno, 1-isocianato-2-metil-4-nitro-benceno, 2-bromo-4-isocianato-1-nitro-benceno, 2-cloro-1-isocianato-4-nitro-benceno, 3-cloro-1-isocianato-4-nitro-benceno, 2-fluoro-1-isocianato-4-nitro-benceno, 2-bromo-1-isocianato-4-nitro-benceno, 4-isocianato-2-metoxi-1-nitro-benceno, 1-isocianato-2-metoxi-4-nitro-benceno, 4-isocianato-1-nitro-2-trifluorometil-benceno, o 1-isocianato-4-nitro-2-trifluorometil-benceno.

[401] Los compuestos adecuados de la Fórmula PP6 incluyen compuestos que tienen cualquiera de las siguientes fórmulas:

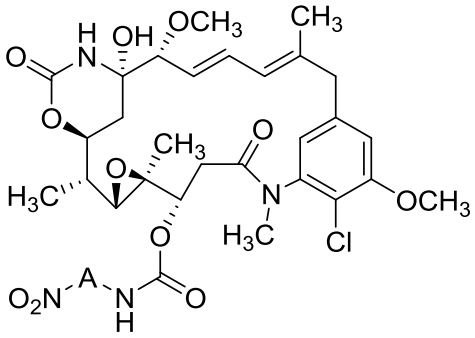


en donde R^1 es, independientemente en cada aparición, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6} o haloalcoxi de C_{1-6}, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas de estas modalidades, R^1 es metoxi o metilo. En algunas modalidades específicas, R^1 es metoxi, metilo, fluoro, cloro, bromo o trifluorometilo. En ciertas modalidades, n es 1 o 2. En algunas de estas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo.

[402] En algunas modalidades, R^1 es 1-metiletil-tiol, fenilo, 2-fluorofenilo, piridinilo, 4-piridinilo,

pirrolidinilo o 1-pirrolidinilo. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno.

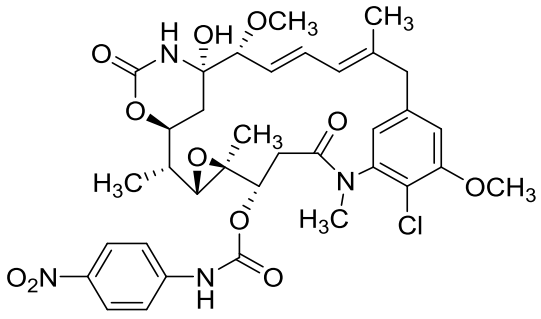
[403] En algunas modalidades, en el presente documento se proveen compuestos de la Fórmula PP5:



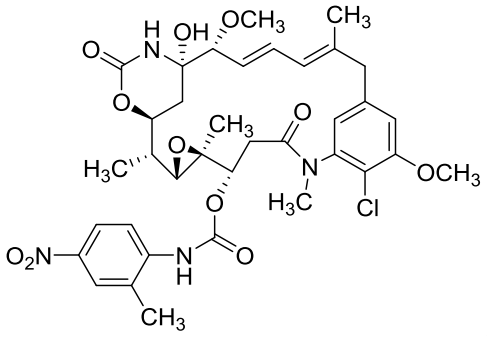
PP5,

en donde A es arileno o heteroarileno.

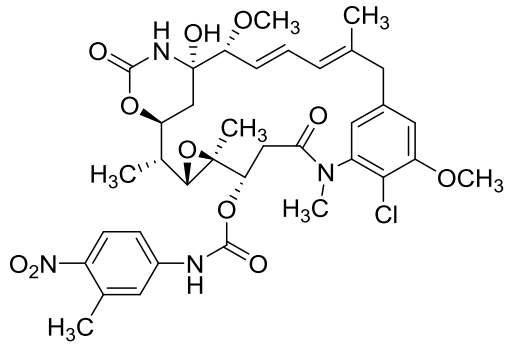
[404] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula PP5 es un compuesto seleccionado de



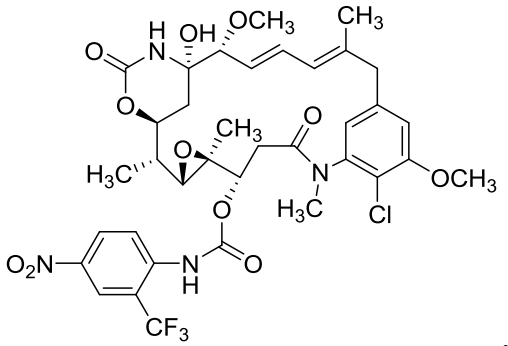
,



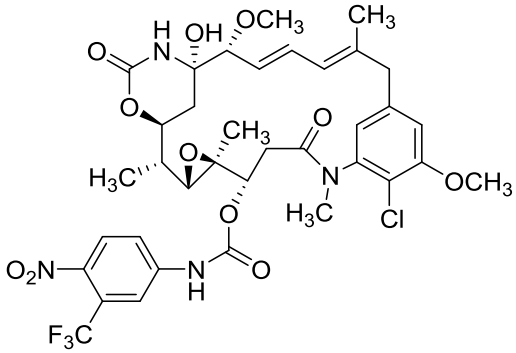
,



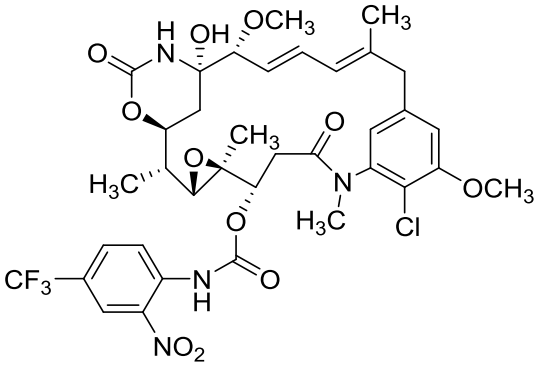
,



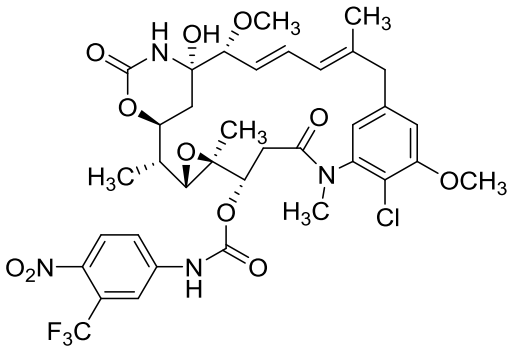
,



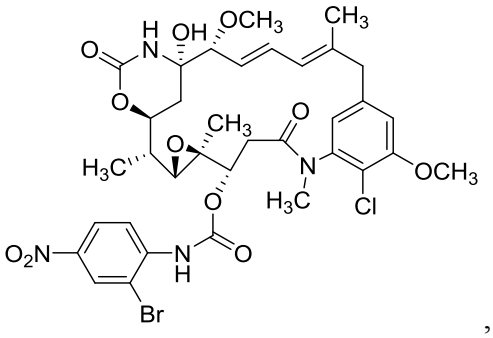
,



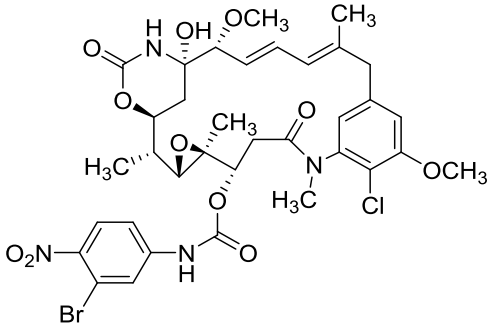
,



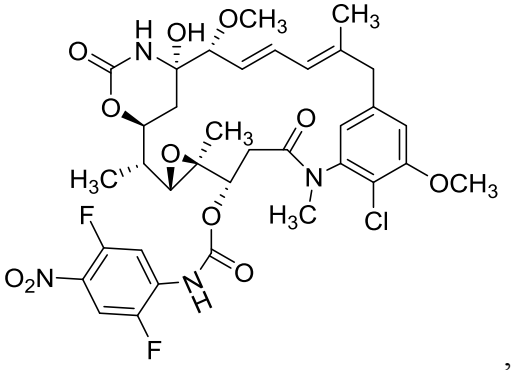
,



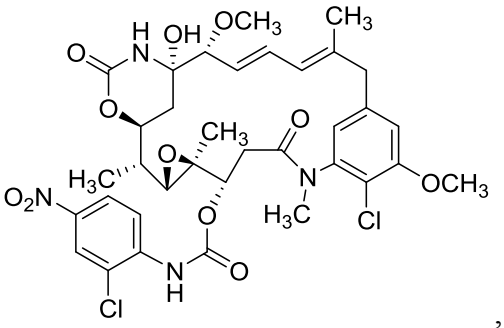
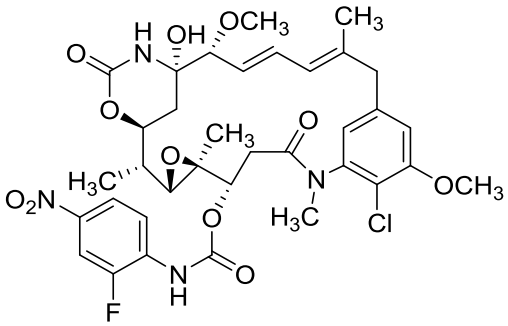
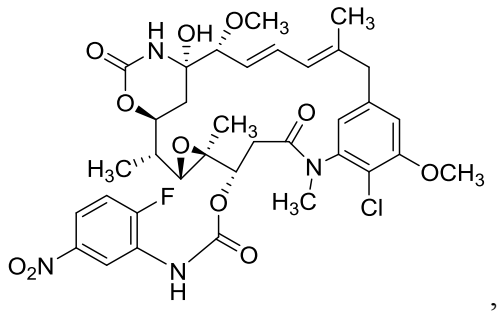
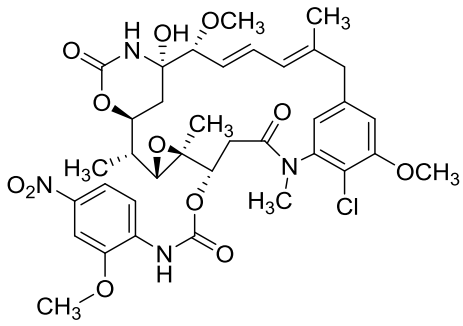
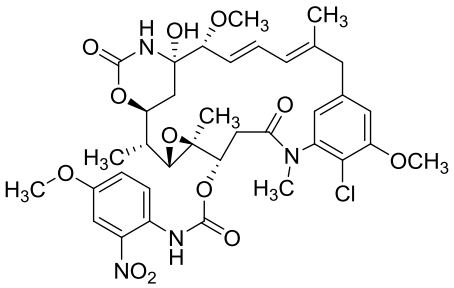
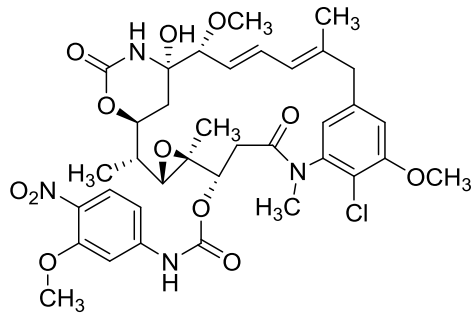
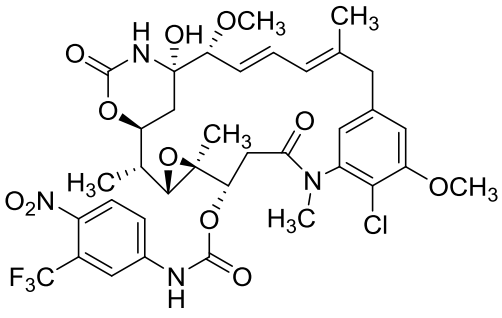
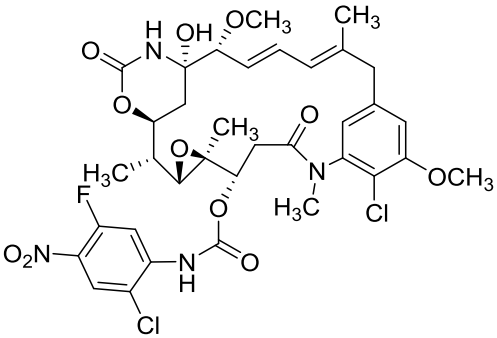
,

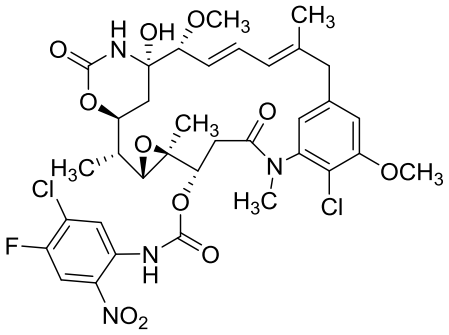


,

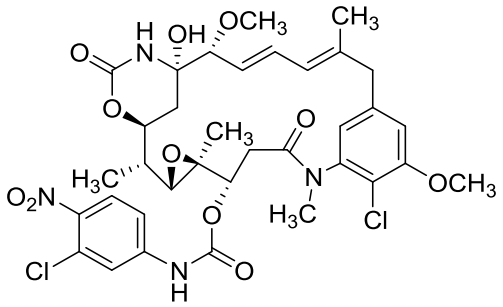


,

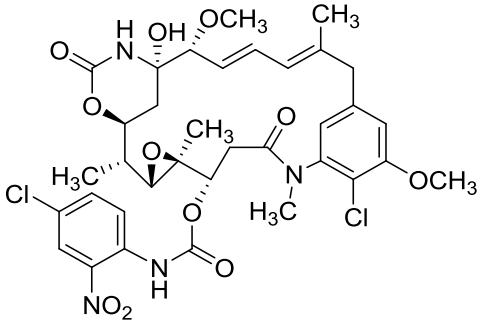

,

,

,

,

,

,

,

,



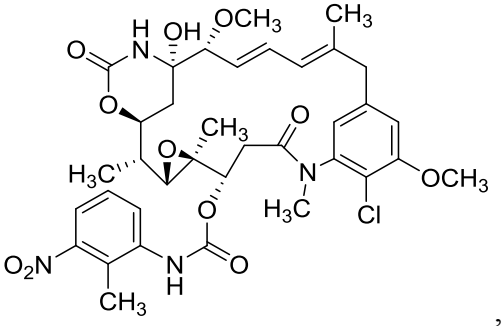
,



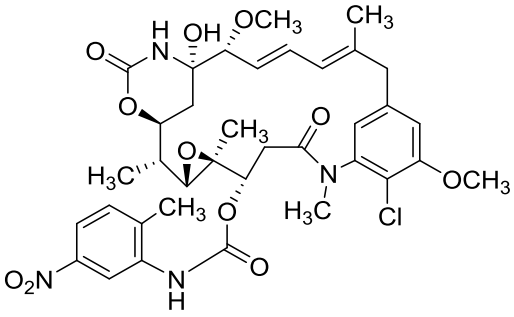
,



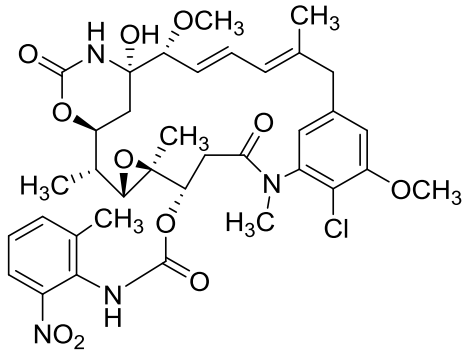
,



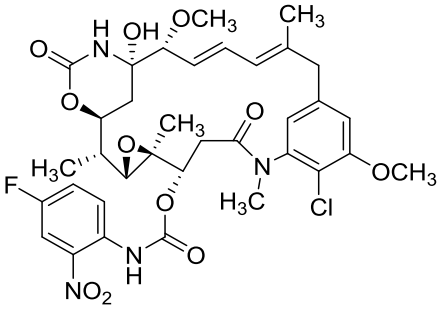
,



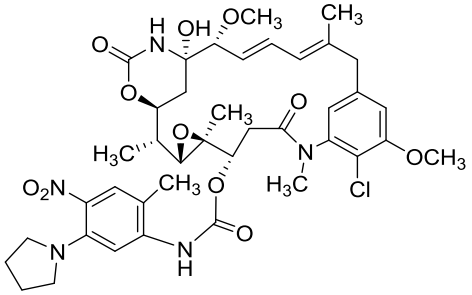
,



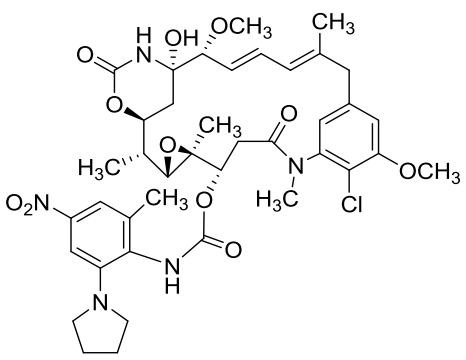
,

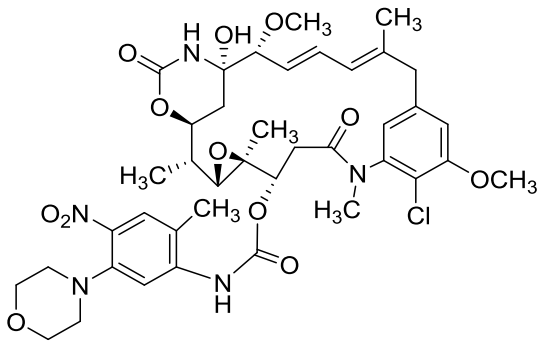


,



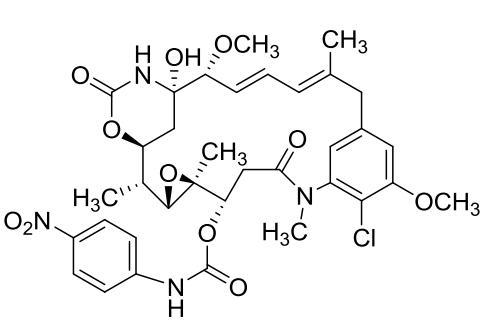
,



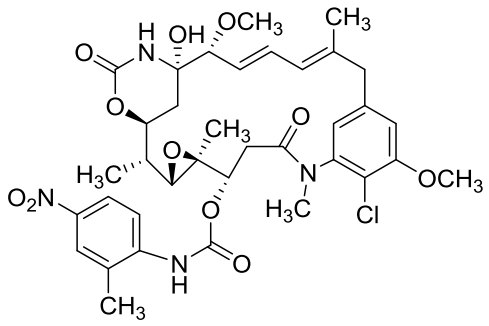


, y

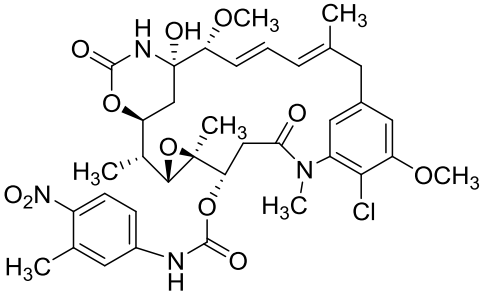
[405] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula PP5 es un compuesto seleccionado de



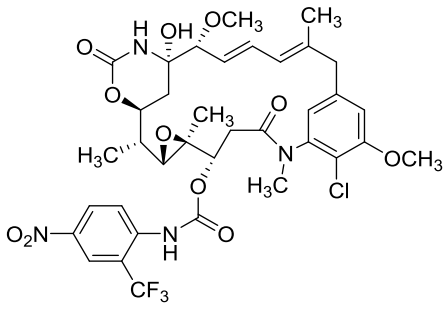
,



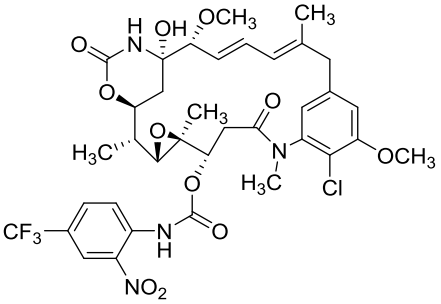
,



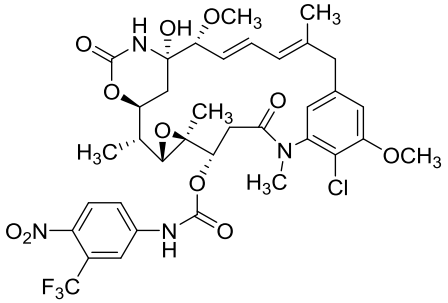
,

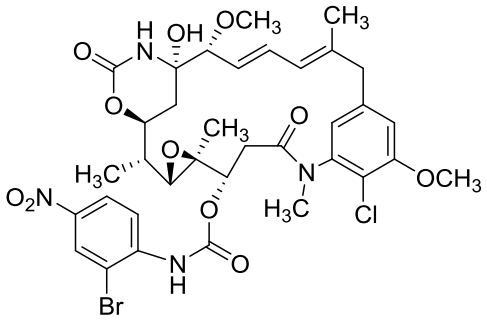
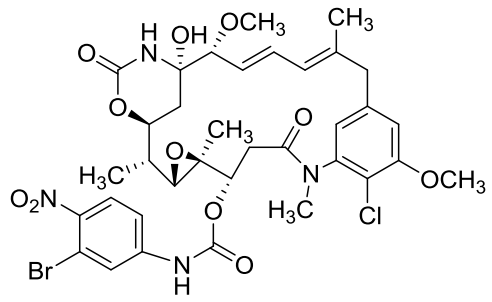
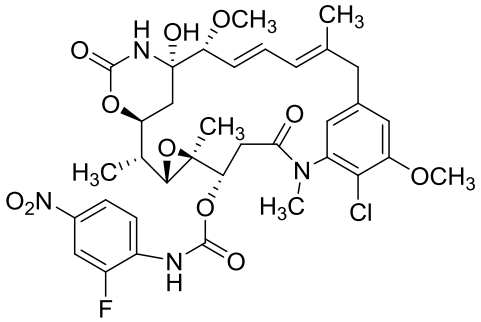
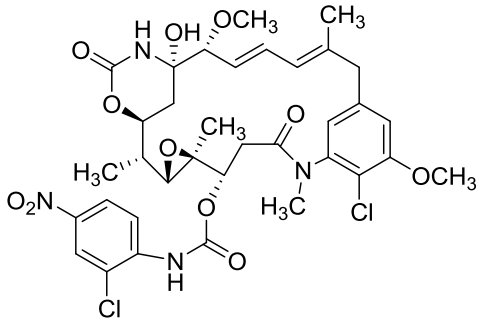
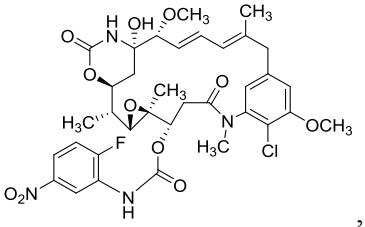
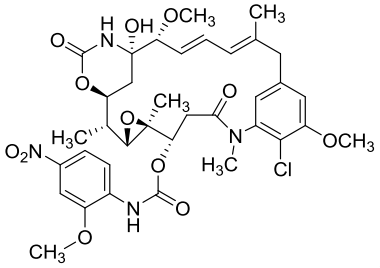
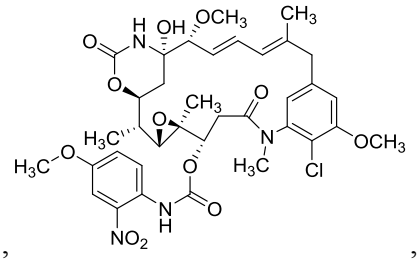
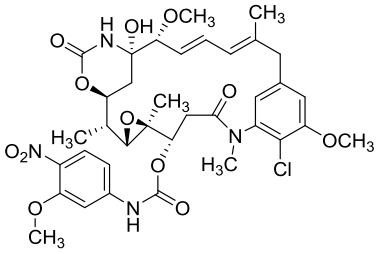
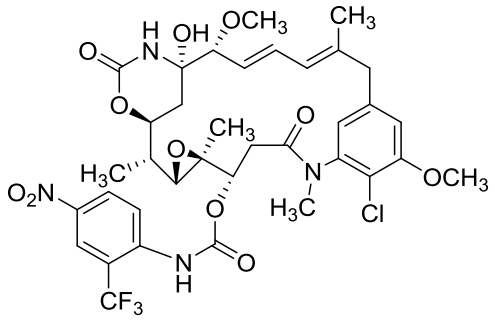


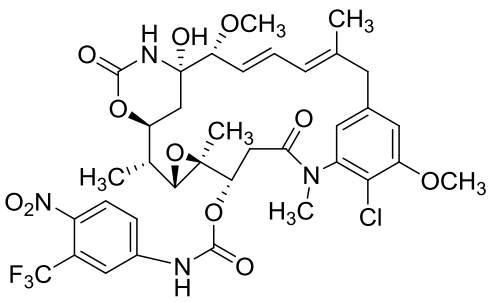
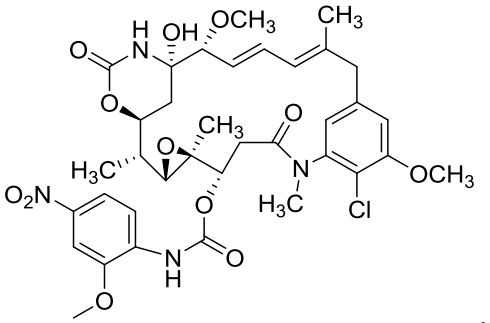
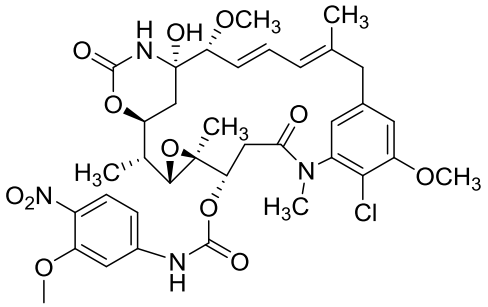
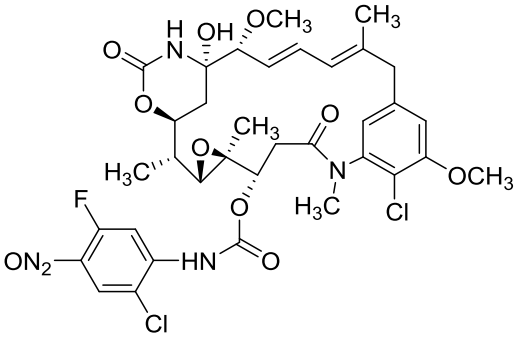
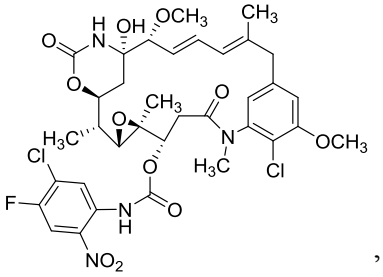
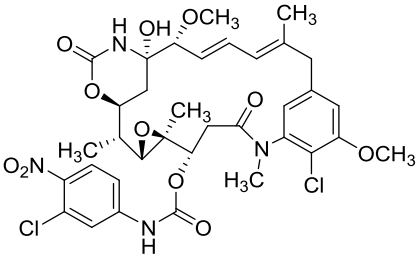
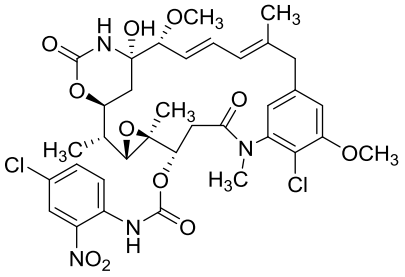
,

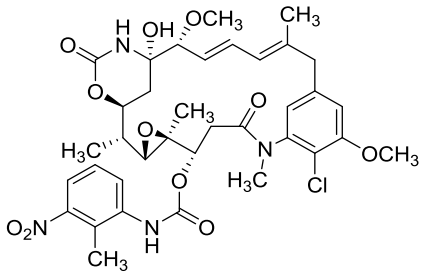
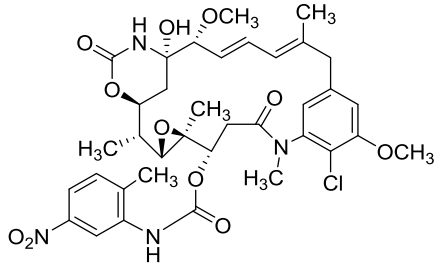
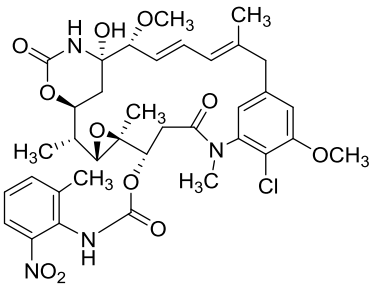
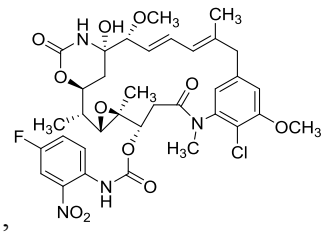
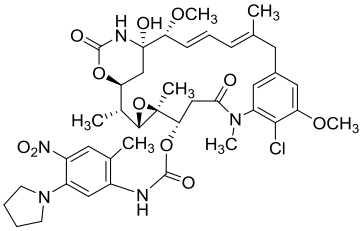
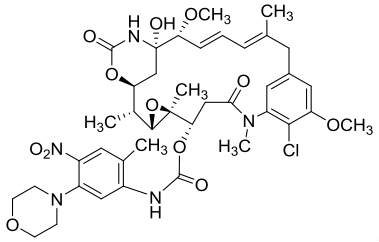


,

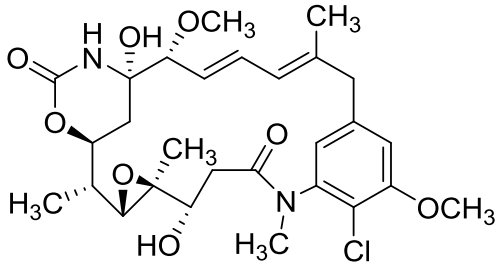



,

,

,

,

,

,

,

,

,

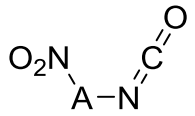

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,,,

,o

.

[406] En algunos ejemplos, en este documento se exponen métodos para hacer un compuesto de la Fórmula PP5. En algunos ejemplos, estos métodos incluyen poner en contacto un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de ácido de Lewis:



P2,

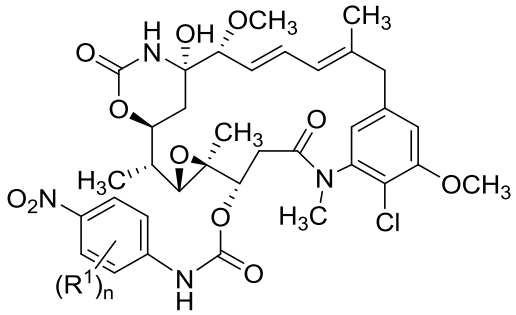


PP6.

[407] En algunos de los métodos de la presente invención, el contacto de un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 es con un ácido de Lewis y un solvente aprótico en este paso de contacto. En algunos ejemplos, el ácido de Lewis se selecciona de $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3, tricloruro de boro-sulfuro de metilo, BF_3, trifluoruro de boro-eterato de metilo, trifluoruro de boro-sulfuro de metilo, trifluoruro de boro-tetrahidrofurano, trifluorometanosulfonato de diciclohexilo, bromuro de hierro (III), cloruro de hierro (III), cloruro de estaño (IV), cloruro de titanio (IV), isopropóxido de titanio (IV), $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, cloruro de cinc, haluros de alquilaluminio (R_nAlX_{3-n}, en donde R es hidrocarbilo), $Zn(OTf)_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$, o $Mg(OTf)_2$. En algunos ejemplos, el ácido de Lewis es cloruro de zinc. En algunos ejemplos, el solvente aprótico se selecciona de perfluorohexano ($CF_3(CF_2)4CF_3$), a,a,a-trifluorotolueno, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, dioxano, tetracloruro de carbono, freon-11 ($CFCl_3$), benceno, tolueno, trietilamina, disulfuro de carbono, éter diisopropílico, éter dietílico, éter t-butil metílico, cloroformo, acetato de etilo, 1,2-dimetoxietano (glima), éter 2-metoxietílico (diglima), tetrahidrofurano,

diclorometano (cloruro de metileno), piridina, 2-butanona (MEK), acetona, hexametilfosforamida, N-metilpirrolidinona, nitrometano, dimetilformamida, acetonitrilo, sulfolano, sulfóxido de dimetilo o carbonato de propileno. En algunos ejemplos, el solvente aprótico es diclorometano. En algunos de los métodos de la presente invención, el contacto de un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 incluye poner en contacto cloruro de zinc y diclorometano con un compuesto de la Fórmula P2 y un compuesto de la Fórmula PP6.

[408] En algunos de estos métodos, el compuesto de la Fórmula PP5 tiene la Fórmula PP5A:



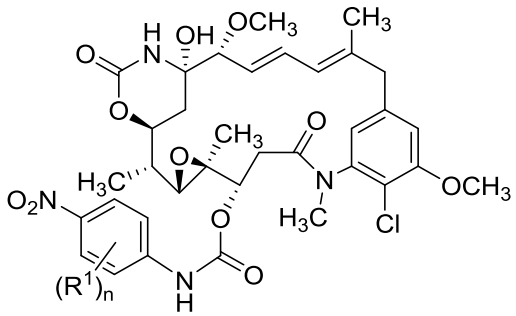
PP5A,

en donde R^1 y n son como se definen en este documento.

[409] En algunos de estos métodos, R^1 es, independientemente, alquilo, alcoxi, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6} o halógeno. En algunas

modalidades, R^1 es, independientemente, alquilo de C_{1-6} o alcoxi de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, alcoxi. En algunas modalidades, R^1 es, independientemente, metoxi, etoxi o propoxi. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0 o 1. En algunas modalidades, n, m, p o q es 0.

[410] En algunos de estos métodos, el compuesto de la Fórmula PP5 tiene la Fórmula PP5A:



PP5A,

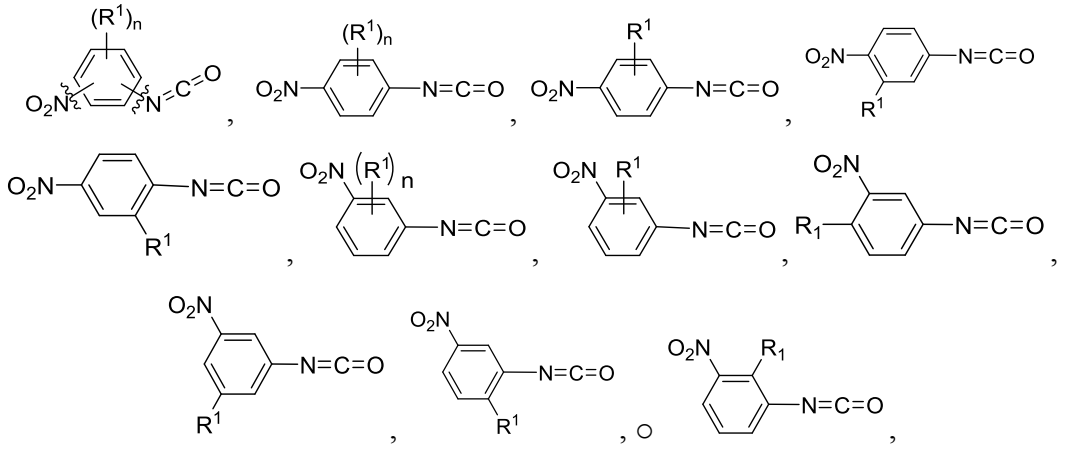
en donde:

R^1 es, independientemente, alquilo, alcoxi, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi; y n es 0, 1 o 2.

[411] En algunas modalidades, los procedimientos descritos en la presente invención incluyen un compuesto de

PP6 seleccionado de 4-isocianato-2-metil-1-nitro-benceno, 1-isocianato-2-metil-4-nitro-benceno, 2-bromo-4-isocianato-1-nitro-benceno, 2-cloro-1-isocianato-4-nitro-benceno, 3-cloro-1-isocianato-4-nitro-benceno, 2-fluoro-1-isocianato-4-nitro-benceno, 2-bromo-1-isocianato-4-nitro-benceno, 4-isocianato-2-metoxi-1-nitro-benceno, 1-isocianato-2-metoxi-4-nitro-benceno, 4-isocianato-1-nitro-2-trifluorometil-benceno, o 1-isocianato-4-nitro-2-trifluorometil-benceno.

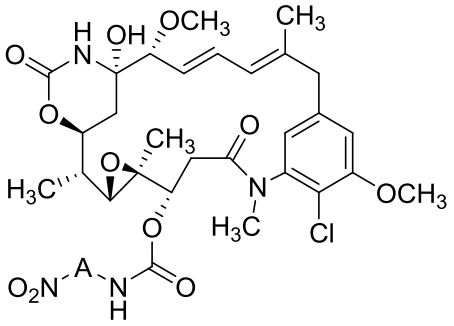
[412] En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento incluyen un compuesto de PP6 que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



en donde R^1 es, independientemente en cada aparición, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6} o haloalcoxi de C_{1-6}, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunos de estas modalidades, R^1 es metoxi o metilo. En algunas modalidades específicas, R^1 es metoxi, metilo, fluoro, cloro, bromo o trifluorometilo. En ciertas

modalidades, n es 1 o 2. En algunas de estas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es metoxi. En algunas modalidades, R^1 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es bromo.

[413] En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento incluyen además reducir un compuesto de la Fórmula PP5 poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula PP5 con un agente reductor adecuado:



PP5,

en donde A es arileno o heteroarileno.

[414] En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado incluye un metal, una hoja de metal, un polvo de metal, un polvo de un metal, una amalgama de metal, o limaduras de metal. En ciertas modalidades, el metal se selecciona de zinc, hierro, aluminio, paladio o níquel Raney. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es zinc. En algunos de estos métodos, el agente reductor

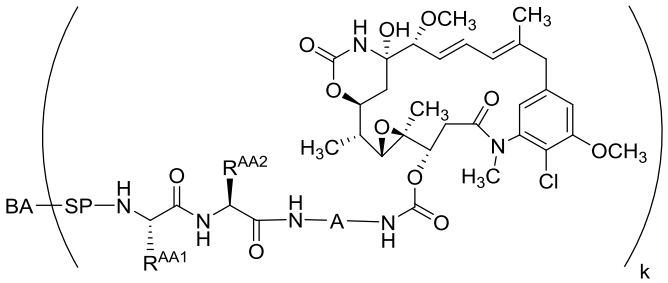
adecuado es zinc en ácido acético. En algunos de estos métodos, el agente reductor adecuado es polvo de zinc en ácido acético.

[415] En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento incluyen además reducir un compuesto de la Fórmula PP5 poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula PP5 con un agente reductor adecuado en condiciones particulares de agente reductor. En algunos ejemplos, los métodos incluyen reducir un compuesto de la Fórmula PP5 con un agente reductor seleccionado entre polvo de zinc, hierro, aluminio, paladio o níquel Raney. En algunos ejemplos, los métodos incluyen reducir un compuesto de la Fórmula PP5 con polvo de zinc. En algunos ejemplos, los métodos incluyen reducir un compuesto de la Fórmula PP5 con polvo de zinc y un solvente seleccionado entre ácido acético, ácido fórmico, pTsOH o NH_4Cl. En algunos ejemplos, los métodos incluyen reducir un compuesto de la Fórmula PP5 con polvo de zinc y ácido acético. En algunos ejemplos, los métodos incluyen reducir un compuesto de la Fórmula PP5 con aproximadamente veinte (20) equivalentes de polvo de zinc y cuarenta (40) equivalentes de ácido acético. En algunos ejemplos, la reducción se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 70°C. En algunos ejemplos, la reducción se realiza a una temperatura de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,

30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 o 70°C. En algunos ejemplos, la reducción se lleva a cabo de 1 a 40 horas. En algunos ejemplos, la reducción se lleva a cabo durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 horas. En algunos ejemplos, la reducción se lleva a cabo durante 24 horas. En algunos ejemplos, la reducción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 24 horas.

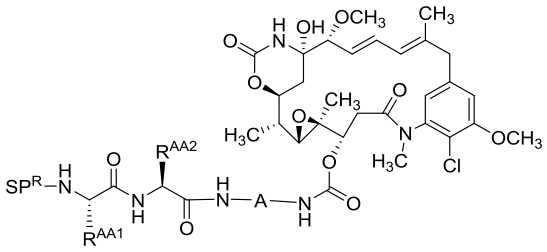
[416] En algunos ejemplos, los pasos del método anterior se realizan o llevan a cabo en un solvente que tiene 10-50% de agua (en volumen) en un solvente orgánico miscible. En algunos ejemplos, los solventes orgánicos miscibles son THF, dioxano o éter dietílico.

[417] Compuestos de la Fórmula III:



III

pueden sintetizarse poniendo en contacto compuestos de la Fórmula PP1:



PP1

con un agente de unión en condiciones de conjugación,

en donde:

BA es un agente de unión;

SP es un espaciador;

SP^R es un espaciador reactivo;

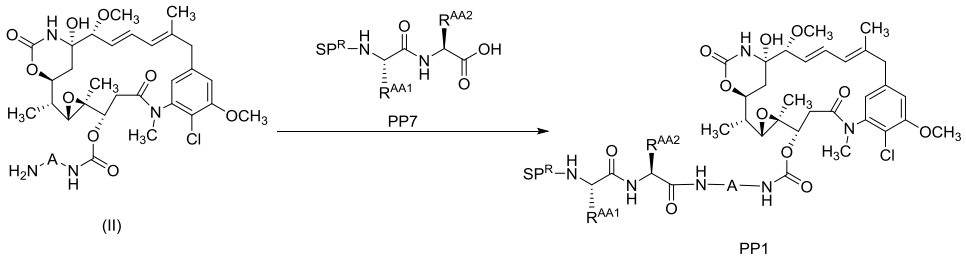
R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido;

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido;

A es arileno o heteroarileno; y

k es un número entero de 1 a 30.

[418] Los compuestos de la Fórmula PP1 se puede preparar poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula (II) con el compuesto de la Fórmula PP7:



(II)

PP1

en donde:

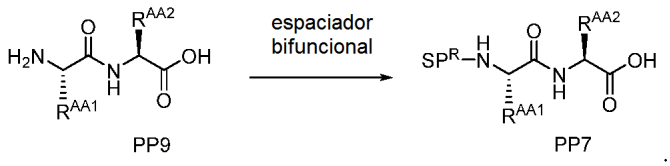
SP^R es un espaciador reactivo;

R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido;

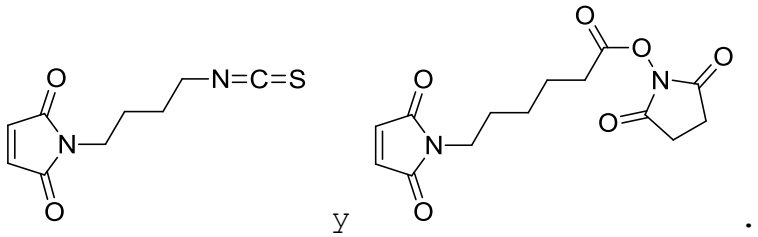
R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido; y

A es arileno o heteroarileno.

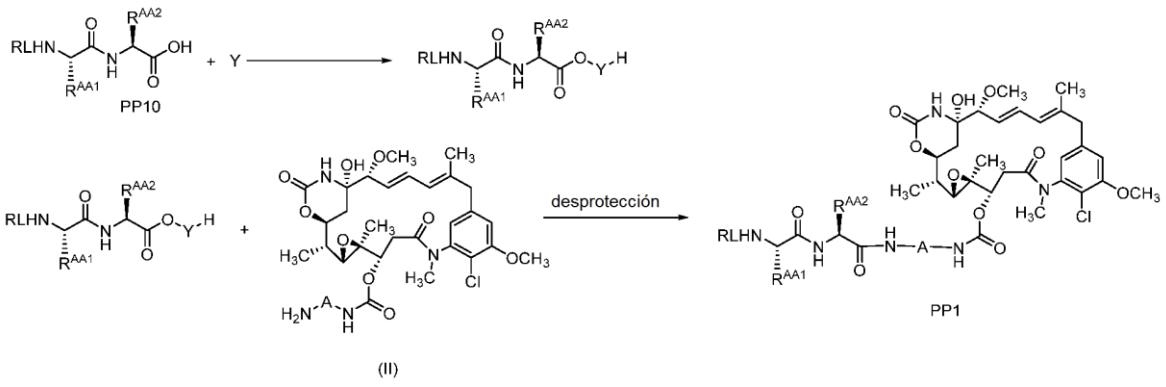
[419] Los compuestos de la Fórmula PP7 se pueden preparar poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula PP9 con un espaciador bifuncional:



[420] Los espaciadores bifuncionales ilustrativos incluyen, pero no se limitan a:

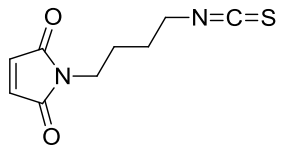
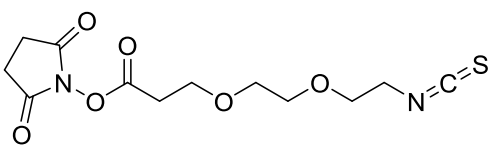
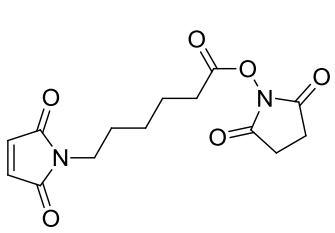
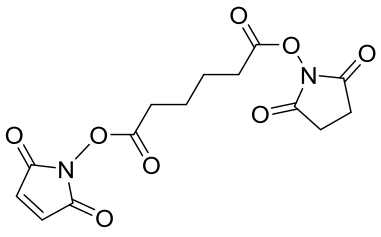


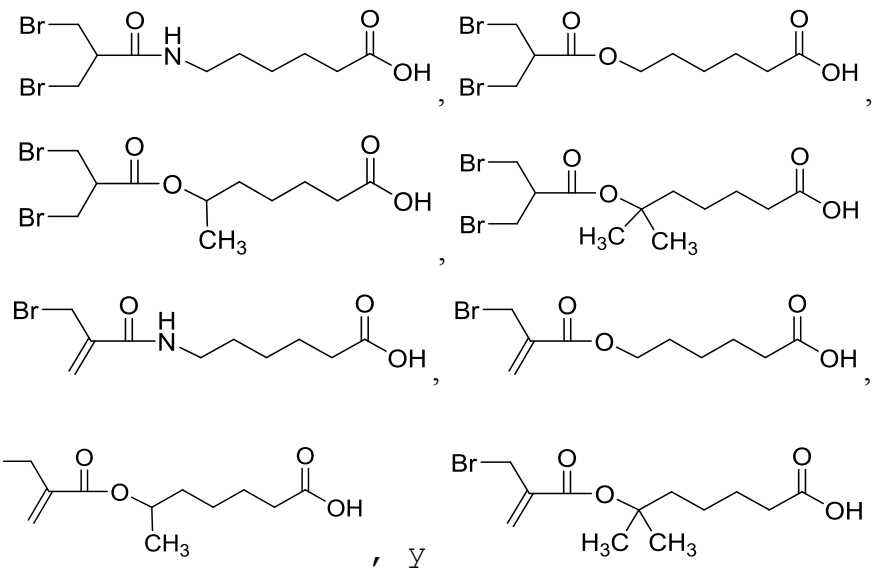
[421] Los compuestos de la Fórmula PP1 se pueden preparar poniendo en contacto una forma activada de un compuesto de la Fórmula PP10 con un compuesto de la Fórmula (II):



en donde Y es una porción que hace electrofílico al grupo carboxílico al que está unido. El compuesto de la Fórmula PP10 se puede preparar acoplando primero sus aminoácidos correspondientes usando técnicas estándar de acoplamiento de aminoácidos, que incluyen, por ejemplo, formación de éster activo usando HATU, BOP/HOBt, o EDC/N-hidroxisuccinamida en presencia de DIEA, DBU, EEDG o tributilamina. El compuesto de la Fórmula PP10 puede prepararse fijando posteriormente el RL usando técnicas de acoplamiento estándar, que incluyen, por ejemplo, formación de éster activo usando HATU, BOP/HOBt o EDC/N-hidroxisuccinamida en presencia de DIEA, DBU, EEDQ o tributilamina.

[422] Los espaciadores bifuncionales son compuestos que reaccionan con el compuesto de la Fórmula PP9 para añadir la porción de SP^R presente en los compuestos de la Fórmula PP7. Los espaciadores bifuncionales ilustrativos incluyen, pero no se limitan a:


,

,

,

,



E. Métodos de uso y composiciones farmacéuticas

[423] La presente descripción incluye métodos de tratamiento o prevención de enfermedades, condiciones o trastornos por ejemplo, enfermedades proliferativas tales como cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz o uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, uno o más de los compuestos de la Fórmula (I) o (II). Las enfermedades, trastornos y/o condiciones incluyen, pero no se limitan a, aquellas asociadas con los antígenos enumerados aquí. En algunas modalidades, el antígeno es PSMA, MUC16, STEAP2 o EGFRvIII.

[424] Los compuestos descritos en este documento pueden usarse para tratar tumores primarios y/o metastásicos que

surgen en el cerebro y meninges, orofaringe, pulmón y árbol bronquial, tracto gastrointestinal, aparato reproductor masculino y femenino, músculo, hueso, piel y apéndices, tejido conectivo, bazo, sistema inmunológico, células formadoras de sangre y médula ósea, hígado y tracto urinario, y órganos sensoriales especiales tales como el ojo. En ciertas modalidades, los compuestos provistos en este documento se usan para tratar uno o más de los siguientes cánceres: carcinoma de células renales, carcinoma pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, gliomas malignos, osteosarcoma, cáncer colorrectal, cáncer gástrico (por ejemplo, cáncer gástrico con amplificación MET), mesotelioma maligno, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón no de células pequeñas, sarcoma sinovial, cáncer de tiroides,cáncer de mama o melanoma En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama.

[425] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse justo antes, concurrentemente con o poco después de la administración de los compuestos descritos en este documento. La presente descripción también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en la

presente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y métodos de tratamiento que comprenden administrar dichas combinaciones a sujetos que lo necesitan.

[426] Los agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a: un antagonista de EGFR (por ejemplo, un anticuerpo anti-EGFR [por ejemplo, cetuximab o panitumumab] o inhibidor de molécula pequeña de EGFR [por ejemplo, gefitinib o erlotinib]), un antagonista de otro miembro de la familia EGFR tal como Her2/ErbB2, ErbB3 o ErbB4 (por ejemplo, anti-ErbB2 [por ejemplo, trastuzumab o T-DM1 {KADCYLA®}], anticuerpo anti-ErbB3 o anti-ErbB4 o inhibidor de molécula pequeña de actividad de ErbB2, ErbB3 o ErbB4), un antagonista de EGFRvIII (por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a EGFRvIII), un antagonista de cMET (por ejemplo, un anticuerpo anti-cMET), un antagonista de IGF1R (por ejemplo, un anticuerpo anti-IGF1R), un inhibidor de B-raf (por ejemplo, vemurafenib, sorafenib, GDC-0879, PLX-4720), un inhibidor de PDGFR-α (por ejemplo, un anticuerpo anti-PDGFR-α), un inhibidor de PDGFR-β (por ejemplo, un anticuerpo anti-PDGFR-β o inhibidor de quinasa de molécula pequeña tal como, por ejemplo, mesilato de imatinib o malato de sunitinib), un inhibidor de ligando de PDGF (por ejemplo, un anticuerpo anti-PDGF-A, -B, -C, o -D, aptámero, siARN, etc.), un antagonista de VEGF (por ejemplo, un VEGF-Trap tal como aflibercept, véase, por ejemplo, US 7,087,411 (también

denominado aquí “proteína de fusión inhibidora de VEGF”), anticuerpo anti-VEGF (por ejemplo, bevacizumab), un inhibidor de cinasa de molécula pequeña de receptor de VEGF (por ejemplo, sunitinib, sorafenib o pazopanib)), un antagonista de DLL4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-DLL4 descrito en el documento US 2009/0142354 tal como REGN421), un antagonista de Ang2 (por ejemplo, un anticuerpo anti-Ang2 descrito en el documento US 2011/0027286 tal como H1H685P), un antagonista de FOLH1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-FOLH1), un antagonista de STEAP1 o STEAP2 (por ejemplo, un anticuerpo anti-STEAP1 o un anticuerpo anti-STEAP2), un antagonista de TMPRSS2 (por ejemplo, un anticuerpo anti-TMPRSS2), un antagonista de MSLN (por ejemplo, un anticuerpo anti-MSLN), un antagonista de CA9 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CA9), un antagonista de uroplaquina (por ejemplo, un anticuerpo anti-uroplaquina [por ejemplo, anti-UPK3A]), un antagonista de MUC16 (por ejemplo, un anticuerpo anti-MUC16), un antagonista de antígeno Tn (por ejemplo, un anticuerpo anti-Tn), un antagonista de CLEC12A (por ejemplo, un anticuerpo anti-CLEC12A), un antagonista de TNFRSF17 (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNFRSF17), un antagonista de LGR5 (por ejemplo, un anticuerpo anti-LGR5), un antagonista de CD20 monovalente (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20 monovalente tal como rituximab), etc. Otros agentes que pueden administrarse de forma beneficiosa en combinación con

compuestos de la descripción incluyen, por ejemplo, tamoxifeno, inhibidores de aromatasa e inhibidores de citoquinas, incluyendo inhibidores de citoquina de molécula pequeña y anticuerpos que se unen a citoquinas tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, o a sus respectivos receptores.

[427] Los agentes terapéuticos adecuados también incluyen, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos, que incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (Cytoxan™); alquilsulfonatos tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clonafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina,

doxorrubicina, epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimerexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida-glucósido; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK™; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; uretano;

vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (Taxol™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ) y docetaxel (Taxotere™; Aventis Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen en esta definición los agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción de la hormona en tumores tales como anti-estrógenos incluyendo tamoxifeno, raloxifeno, inhibidores de aromatasa 4(5)-imidazoles, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[428] Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden administrar y/o co-formular en combinación

con antivirales, antibióticos, analgésicos, corticosteroides, esteroides, oxígeno, antioxidantes, inhibidores de COX, cardioprotectores, quelantes de metales, IFN-gamma, y/o NSAID.

[429] En algunas modalidades de los métodos descritos en este documento, se pueden administrar dosis múltiples de un compuesto descrito aquí (o una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto descrito aquí y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales mencionados aquí) a un sujeto en un curso de tiempo definido. Los métodos de conformidad con este aspecto de la descripción comprenden administrar secuencialmente a un sujeto múltiples dosis de un compuesto descrito en este documento. Como se usa en el presente documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis del compuesto se administra al sujeto en un punto diferente en el tiempo, por ejemplo, en diferentes días separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). La presente descripción incluye métodos que comprenden administrar secuencialmente al paciente una única dosis inicial de un compuesto descrito en el presente documento, seguido de una o más dosis secundarias del compuesto, y opcionalmente seguido de una o más dosis terciarias del compuesto.

[430] Los términos "dosis inicial", "dosis secundarias" y "dosis terciarias" se refieren a la secuencia temporal de

administración de los compuestos descritos en este documento. Por lo tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al comienzo del régimen de tratamiento (también denominada "dosis inicial"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran después de la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran después de las dosis secundarias. Las dosis iniciales, secundarias y terciarias pueden contener todas ellas la misma cantidad del compuesto descrito aquí, pero generalmente pueden diferir entre sí en términos de frecuencia de administración. En ciertas modalidades, la cantidad del compuesto contenido en las dosis iniciales, las dosis secundarias y/o las dosis terciarias varían entre sí (por ejemplo, ajustadas hacia arriba o hacia abajo según corresponda) durante el curso del tratamiento. En ciertas modalidades, dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) dosis se administran al comienzo del régimen de tratamiento como "dosis de carga" seguidas de dosis posteriores que se administran con menos frecuencia (por ejemplo, "dosis de mantenimiento").

[431] En ciertas modalidades ilustrativas de la presente descripción, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra de 1 a 26 (por ejemplo, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25,

25½, 26, 26½ o más) semanas después de la dosis inmediatamente anterior. La frase "la dosis inmediatamente anterior", como se usa en este documento, significa, en una secuencia de administraciones múltiples, la dosis del compuesto que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

[432] Los métodos de conformidad con este aspecto de la descripción puede comprender administrar a un paciente cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias del compuesto. Por ejemplo, en ciertas modalidades, solo se administra una única dosis secundaria al paciente. En otras modalidades, se administran al paciente dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias. Asimismo, en ciertas modalidades, solo se administra una única dosis terciaria al paciente. En otras modalidades, se administran al paciente dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias. El régimen de administración puede llevarse a cabo indefinidamente durante la vida de un sujeto particular, o hasta que dicho tratamiento ya no sea terapéuticamente necesario o ventajoso.

[433] En modalidades que implican dosis secundarias múltiples, cada dosis secundaria se puede administrar con la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria se puede administrar al

paciente 1 a 2 semanas o 1 a 2 meses después de la dosis inmediatamente anterior. De manera similar, en modalidades que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria se puede administrar con la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria se puede administrar al paciente de 2 a 12 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En ciertas modalidades de la descripción, la frecuencia a la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el transcurso del régimen de tratamiento. La frecuencia de la administración también puede ser ajustada durante el curso del tratamiento por un médico dependiendo de las necesidades del paciente individual después del examen clínico.

[434] La presente descripción incluye regímenes de administración en los que 2 a 6 dosis de carga se administran a un paciente en una primera frecuencia (por ejemplo, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, etc.), seguido de la administración de dos o más dosis de mantenimiento al paciente con menos frecuencia. Por ejemplo, de conformidad con este aspecto de la descripción, si las dosis de carga se administran a una frecuencia de una vez al mes, entonces las dosis de mantenimiento pueden administrarse al paciente una vez cada seis semanas, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, etc.

[435] La presente descripción incluye composiciones farmacéuticas de los compuestos y/o conjugados descritos en el presente documento, por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) y (II), por ejemplo, composiciones que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, una sal, estereoisómero, polimorfo del mismo, y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de vehículos, diluyentes y excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a: reguladores de pH para el mantenimiento del pH de la composición apropiada (por ejemplo, reguladores de pH de citrato, reguladores de pH de succinato, reguladores de pH de acetato, reguladores de pH de fosfato, reguladores de pH de lactato, reguladores de pH de oxalato y similares), proteínas transportadoras (por ejemplo, albúmina sérica humana), solución salina, polioles (por ejemplo, trehalosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y similares), agentes tensoactivos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80, polioxolato, y similares), antimicrobianos y antioxidantes.

F. Ejemplos

[436] Los espectros de RMN de protones de los enlazadores se adquirieron en un instrumento Varian de 300 MHz, mientras que los espectros de las cargas útiles y los enlazadores de carga útil se adquirieron en un instrumento Varian de 500 MHz. Los espectros de masas se recogieron en un instrumento

Agilent LCMS usando ionización por electroaspersión y un analizador de masas con trampa de iones o un analizador de cuadrupolo único. Para todos los ejemplos, solo se reportan los isótopos más abundantes adquiridos por espectrometría de masas. Todos los materiales de partida se compraron comercialmente y se usaron sin purificación, a menos que se indicara lo contrario, mientras que los solventes se compraron comercialmente y se secaron cuando fue necesario por métodos bien conocidos en la técnica. La siguiente es una lista de las abreviaturas usadas en los Ejemplos, con sus nombres químicos completos entre paréntesis: Ahx (ácido 6-aminohexanoico), Boc (N-*ter*-butoxicarbonilo), Cap (caproil), $CDCl_3$ (cloroformo-*d*), CD_3OD (metanol-d_4), Cit (L-citrulina), DCM (diclorometano), DIEA (*N,N*-diisopropiletilamina), DMF (*N,N*-dimetilformamida), clorhidrato de EDC (clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida), EEDQ (2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina), EtOAc (acetato de etilo), Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo), HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis (dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio), HCl (solución acuosa de ácido clorhídrico), HOAc (ácido acético glacial), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), LCMS (HPLC en tándem y espectrometría de masas), Mal (maleimida), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), MS (espectrometría de masas

de baja resolución), $NaHCO_3$ (bicarbonato de sodio), Na_2SO_4 (sulfato de sodio anhidro), NH_4Cl (cloruro de amonio), NHS (N-hidroxisuccinimida), RMN (espectroscopía de resonancia magnética nuclear), OSu (éster succinato), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), Val (L-valina), $ZnCl_2$ (cloruro de zinc).

Ejemplo 1

[437] El ejemplo 1 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 9.

Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (9)

Paso A: L-valina-L-citrulina (2):

[438] A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se le cargó Boc-L-valina-L-citrulina (1, 0.5 g; 1.3 mmol), acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (13 ml, 13 mmol) y esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas (hr). La solución se congeló y liofilizó a un sólido blanco. El sólido se extrajo con MeOH al 10% en DCM, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proveer el compuesto del título (0.4 g, 98% de rendimiento) en forma de un aceite transparente incoloro. MS (ESI, pos. y neg.): calculado para

$C_{11}H_{22}N_4O_4$, 274.2; encontrado 275.2 (M+H), 273.2 (M-H).

Paso B: 6-Maleimidil-caproamidil-L-valina-L-citrulina (4):

[439] A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se le cargó L-valina-L-citrulina (2, 0.4 g; 1.3 mmol), éster succinato de ácido 6-maleimido-caproico (3, 0.6 g; 2.0 mmol) en DMF (3 ml) seguido de DIEA (0.4 ml; 2.0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con agua (2 ml) y se cargó en una columna C18 eluyendo con 5-95% de MeCN en agua (que contenía 0.05% de HOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para proveer el compuesto del título (0.3 g, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI, pos. y neg.): calculado para $C_{21}H_{33}N_5O_7$, 467.2; encontrado 468.4 (M+H), 466.4 (M-H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-nitrobenceno) (7):

[440] A un matraz de fondo redondo seco se pesó maitansinol (6) (preparado como se describió previamente en la técnica, 114 mg, 0.202 mmol) e isocianato de p-nitrofenilo (5, 73 mg, 0.445 mmol). La mezcla se disolvió en DCM seco (10 ml) y se trató gota a gota con una solución 1.0 M de cloruro

de zinc en éter dietílico (0.50 ml, 0.50 mmol). El matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón a través de una aguja y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. LCMS mostró la conversión completa del maitansinol. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (acuoso) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El producto evaporado no fue muy soluble en MeCN/agua, por lo que se concentró a sequedad nuevamente a vacío, se disolvió en EtOAc/DCM y se filtró sobre Na_2SO_4.El filtrado luego se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución: 50-100% de EtOAc en hexanos) y las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (50 mg, 34%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{41}N_4O_{11}Cl$, 728,3; encontrado 729.2 (M+H).

Paso D: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-aminobenceno) (8):

[441] El producto de la etapa precedente (7, 49 mg, 0.067 mmol) y polvo de zinc (85 mg, 1.30 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo y se trataron con THF (4 ml), agua (1 ml) y HOAc (0.100 ml, 1.75 mmol). El matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 18 hr. La reacción se filtró sobre Celite, los sólidos se enjuagaron con acetonitrilo (MeCN, 3 x 5 ml), y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite ámbar. Esto se purificó directamente en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (elución en gradiente: 20-80% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos, durante 12 min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron parcialmente a vacío, se congelaron en hielo seco y se liofilizaron durante 3 días (d) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (32 mg, 63%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{43}N_4O_9Cl$, 698.3; encontrado 699.2 (M+H).

Paso E: Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (9):

[442] El producto del paso anterior (8, 16 mg, 0.021 mmol), 6-Maleimidil-caproamidil-L-valina-L-citrulina (4, 16 mg, 0.034 mmol) y EEDQ (15 mg, 0.061 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DCM seco (2 ml) y metanol anhidro (1 ml). El matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La reacción se concentró a vacío, se disolvió en MeCN/agua y se purificó directamente en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (gradiente de elución: 20-80% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en

ambos, durante 12 min). El producto no se separó bien, por lo que las fracciones impuras del producto se liofilizaron y se volvieron a purificar dos veces mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex Gemini 5u, 30x150 mm C18 (primero 40-80% luego 20-80% de MeCN en agua, HOAc al 0.1% ambos, durante 20 min, 30 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron parcialmente a vacío, se congelaron en hielo seco y se liofilizaron durante la noche dando el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 21%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{56}H_{74}N_9O_{15}Cl$, 1147.5; encontrado 1148.5 (M+H), 1130.4 (M-H2O + H), 1170.5 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ: 7.48–7.42 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 15.4, 11.1 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 4.25–4.14 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18–3.13 (m, 2H), 3.11 (s, 4H), 3.09–2.97 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 9.8, 3.7 Hz, 1H), 2.58–2.47 (m, 1H), 2.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14–2.04 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 2H), 1.63 (s, 4H), 1.59–1.41 (m, 8H), 1.41–1.33 (m, 2H), 1.25–1.17 (m, 4H), 1.17–1.09 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.94 (dd, J =

11.7, 6.7 Hz, 1H), 0.87 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 6H), 0.77 (s, 3H).

Ejemplo 2

[443] El Ejemplo 2 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 10.

Éster succinato de ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-adípico (10)

Paso A: ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-adípico:

[444] El producto del Ejemplo 1, paso D (8, 20 mg, 0.0263 mmol) y anhídrido adípico (a.k.a-oxepano-2,7-diona, 20 mg, 0.156 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo, disuelto en THF (2.0 ml) y se trató con trietilamina (0.010 ml, 0.0717 mmol). Los sólidos no se disolverían, por lo que se añadió DMF (1.0 ml), el matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 hr, la LCMS mostró una conversión completa de 2, por lo que la reacción se concentró en un aceite a vacío, se disolvió en MeCN/agua y se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (gradiente de elución: 20-80% MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron parcialmente a vacío, se congelaron sobre hielo seco y se liofilizaron durante 18 hr

dando el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 86%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{41}H_{51}ClN_4O_{12}$, 826.3; encontrado 827.3 (M+H), 849.3 (M+Na).

Paso B: Éster succinato de ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-adípico (10):

[445] El producto del paso anterior (18 mg, 0.0218 mmol), N-hidroxisuccinimida (19 mg, 0.165 mmol), y clorhidrato de EDC (34 mg, 0.177 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo, se disolvieron en DCM (3 ml), el matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 hr, la reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeCN, se trató con un par de gotas de ácido acético acuoso al 10% y se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (gradiente de elución: 30-90% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron parcialmente al vacío, se congelaron sobre hielo seco y se liofilizaron durante 18 hr dando el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 50%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{45}H_{54}N_5O_{14}Cl$, 923.3; encontrado 924.3 (M+H), 946.3 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7.39 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6.69 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6.58 (s, 1H), 6.47 (dd, 1H, *J* = 16 Hz, 11 Hz), 6.18 (s, 1H), 6.10 (d,

1H, *J* = 11 Hz), 5.37 (dd, 1H, *J* = 16 Hz, 9 Hz), 4.81 (dd, 1H, *J* = 12 Hz, 2 Hz), 4.32 (t, 1H, *J* = 10 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, *J* = 14 Hz), 3.47 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.27 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3.20 (s, 3H), 2.89 (m, 6H), 2.68 (m, 2H), 2.51 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 12 Hz), 2.43 (m, 2H), 2.26 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 2 Hz), 1.89 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.29 (m, 5H), 0.91 (s, 3H).

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 11.

Éster succinato de ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-Cit-Val-adípico (14):

Paso A: Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-Cit-Val-Fmoc (12):

[446] El producto del Ejemplo 1, paso D (8, 54 mg, 0.071 mmol) y Fmoc-L-valina-L-citrulina (11, 151 mg, 0.304 mmol) se acoplaron mediante el método del Ejemplo 1, paso E dando el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg, 61%). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{61}H_{73}ClN_8O_{14}$, 1176.5; encontrado 1178.1 (M+H), 1200.1 (M+Na).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-Cit-Val (13):

[447] El producto del paso anterior (12, 49 mg, 0.042

mmol) se disolvió en una solución al 5% v/v de piperidina en DMF (2.0 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de 20 hr, la reacción se acidificó con unas pocas gotas de ácido acético acuoso al 10%, se diluyó con MeCN y agua (aproximadamente 1 ml cada uno) y se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (elución en gradiente: 20-80% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron parcialmente al vacío, se congelaron sobre hielo seco y se liofilizaron durante 18 hr dando el compuesto del título como un sólido de color crema (34 mg, 81%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{46}H_{63}ClN_8O_{12}$, 954.5; encontrado 955.9 (M+H), 977.9 (M+Na).

Paso C: Ácido Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-Cit-Val-adípico:

[448] El producto del paso anterior (13, 49 mg, 0.042 mmol) y anhídrido adípico (a.k.a-oxepano-2,7-diona, 20 mg, 0.156 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo, se disolvieron en piridina (2 ml), el matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 hr, la reacción se concentró hasta sequedad a alto vacío, se acidificó con unas pocas gotas de ácido acético acuoso al 10%, se disolvió en MeCN y se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold

mediante ISCO (elución en gradiente: 20-80% MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron parcialmente al vacío, se congelaron sobre hielo seco y se liofilizaron durante 3 d dando el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 40%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{52}H_{71}ClN_8O_{15}$, 1082.5; encontrado 1084.0 (M+H), 1106.1 (M+Na).

Paso D: Éster de succinato de Aci d de Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-p-amino-Cit-Val (14):

[449] Usando el método del Ejemplo 2, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (13 mg, 0.012 mmol) como un sólido blanco (7 mg, 50%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{56}H_{74}ClN_9O_{17}$, 1179.5; encontrado 1182.1 (M+H), 1203.2 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.91 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59–6.46 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.30 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 4.44–4.31 (m, 2H), 4.27–4.18 (m, 1H), 4.14 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.98–2.91 (m, 1H), 2.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.73–2.65 (m, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.21–2.14 (m, 1H), 2.06 (d, J = 13.2

Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 5H), 1.53–1.30 (m, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 6H), 0.75 (s, 3H).

Ejemplo 4

[450] El Ejemplo 4 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 12.

Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (19)

Paso A: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-cloro-4-nitro)benceno (16):

[451] A un matraz de fondo redondo seco se pesaron isocianato de 2-cloro-4-nitrofenilo (15, 525 mg, 2.64 mmol) y maitansinol (6, 503 mg, 0.890 mmol). La mezcla se disolvió en DCM seco (10 ml) y se trató gota a gota con una solución 1.0 M de cloruro de zinc en éter dietílico (1.20 ml, 1.20 mmol). El matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón a través de una aguja y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 hr, la reacción fue incompleta por LCMS, por lo que el matraz se completó con un condensador de agua y la reacción se calentó a 50°C. Después de 6 hr, la mayor parte del maitansinol se consumió por LCMS, por lo que la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de otras 18 hr, la reacción se

concentró al vacío, se disolvió en MeCN/DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente: 10-50% de MeCN en DCM).Las fracciones del producto de marcha lenta se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío durante 3 días dando el compuesto del título como un sólido naranja (396 mg, 58%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_{11}$, 762.2; encontrado 763,1 (M+H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-cloro-4-amino)benceno (17):

[452] El compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (16, 388 mg, 0.509 mmol) como un sólido blanco (301 mg, 75%) usando el método del Ejemplo 1, Paso D, excepto que se usó MeCN en lugar de THF y la reacción se agitó durante solo 2 hr. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$, 732.2; encontrado 733.1 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.4, 11.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.20–6.13 (m, 1H), 5.23 (dd, *J* = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 12.4, 10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.85–2.73 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.7, 11.8 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H),

1.69 (s, 3H), 1.54–1.43 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 0.88 (s, 3H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-2-cloro-4-(aminofenil-Cit-Val-Fmoc):

[453] Usando el método del Ejemplo 3, paso A, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (17, 150 mg, 0.189 mmol) como un sólido blanco (174 mg, 76%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{61}H_{72}Cl_2N_8O_{14}$, 1210.5; encontrado 1213.2 (M+H), 1235.3 (M+Na).

Paso D: Maitan-3-O-carbamoil-N-2-cloro-4-(aminofenil-Cit-Val) (18):

[454] Usando el método del Ejemplo 3, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (172 mg, 0.142 mmol) como un sólido blanco (51 mg, 34%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{46}H_{62}Cl_2N_8O_{12}$, 988.4; encontrado 989.3 (M+H), 1011.3 (M+Na).

Paso E: Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cit-Val-Cap-Mal) (19):

[455] El producto del paso anterior (18, 14 mg, 0.013 mmol) y éster succinato de ácido 6-maleimidil-caproico (3, 20 mg, 0.065 mmol) se disolvieron en MeCN (2.0 ml) y agua (0.5 ml), se trató con una gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado, el matraz se selló con un tapón de hule, se purgó con argón y la

reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 hr, la reacción se acidificó con unas pocas gotas de ácido acético acuoso al 10%, se disolvió en MeCN (aproximadamente 2 ml) y se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (gradiente de elución: 30-90% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron parcialmente a vacío, se congelaron en hielo seco y se liofilizaron durante 4 d dando el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 63%). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{56}H_{73}Cl_2N_9O_{15}$, 1181.5; encontrado 1183.1 (M+H), 1204.1 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.16 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 15.2, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.71–7.59 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.91–5.84 (m, 1H), 5.47–5.34 (m, 3H), 4.45 (dd, *J* = 12.0, 2.6 Hz, 1H), 4.40–4.29 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 3.7 Hz, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.05–2.98 (m, 1H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.24–2.05 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 1.54–1.40 (m,

8H), 1.40–1.30 (m, 1H), 1.19 (td, *J* = 15.8, 14.8, 8.2 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.84 (dd, *J* = 17.0, 6.8 Hz, 6H), 0.81 (s, 2H).

Ejemplo 5

[456] El Ejemplo 5 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 13.

Éster succinato de ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cit-Val-adípico) (20):

Paso A: Ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cit-Val-adípico):

[457] Usando el método del Ejemplo 3, paso C, el compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 4, paso D (18, 19 mg, 0.018 mmol) como un sólido blanco (11 mg, 55%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{52}H_{70}Cl_2N_8O_{15}$, 1116.4; encontrado 1119.2 (M+H), 1139.2 (M+Na).

Paso B: Éster succinato de ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cit-Val-adípico) (20):

[458] Usando el método del Ejemplo 2, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (11 mg, 0.010 mmol) como un sólido blanco (4 mg, 33%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{56}H_{73}Cl_2N_9O_{17}$, 1213.5; encontrado 1216.2 (M+H), 1236.3 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.16 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (d,

J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64–6.50 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.41 (q, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 3H), 4.50–4.39 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.28–4.17 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.52–3.42 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (dt, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.82–2.74 (m, 5H), 2.69–2.64 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.21–2.13 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.98–1.93 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 5H), 1.51 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.47–1.40 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 16.2, 6.8 Hz, 6H), 0.80 (s, 3H).

Ejemplo 6

[459] El Ejemplo 6 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 14.

Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cit-Val-6-Ahx) (22):

Paso A: Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cit-Val-6-Ahx-Fmoc):

[460] El producto del Ejemplo 4, paso D (18, 40 mg, 0.040 mmol) y éster succinato ácido Fmoc-6-aminohexanoico (21, 92 mg, 0.204 mmol) se acoplaron a través del método del Ejemplo

4, paso E, dando el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 57%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{67}H_{83}Cl_2N_9O_{15}$, 1323.5; encontrado 1326.5 (M+H), 1346.6 (M+Na).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-2-cloro-4-(aminofenil-Cit-Val-6-Ahx) (22):

[461] Usando el método del Ejemplo 3, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (30 mg, 0.023 mmol) como un sólido blanco (9 mg, 35%) después de la repurificación mediante HPLC preparativa en un Phenomenex Gemini 5u, columna 30x150 mm C18 (10-90% de MeCN en agua, HOAc al 0.05% ambos, durante 22 min, 40 mL/min). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{52}H_{73}Cl_2N_9O_{13}$, 1101.5; encontrado 1102.8 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.93–7.85 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 15.1, 11.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.50–5.32 (m, 2H), 4.49–4.39 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.23–4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.03–2.92 (m, 3H), 2.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.30–2.23 (m, 1H), 2.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.05–1.93 (m, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.75–1.67 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54–1.41 (m, 7H), 1.41–1.32 (m, 4H), 1.30–1.17 (m, 5H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 6H), 0.80 (s, 2H).

Ejemplo 7

[462] El Ejemplo 7 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 15.

Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-Cap-Mal) (24):

[463] El producto del Ejemplo 4, paso B (17, 20 mg, 0.025 mmol) y ácido 6-maleimidilo-caproico (23, 28 mg, 0.133 mmol) se acoplaron a través del método del Ejemplo 1, paso E dando el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 91%) después de una segunda purificación ISCO. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{45}H_{53}Cl_2N_5O_{12}$, 925.3; encontrado 926.2 (M+H), 948.2 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 15.3, 9.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J = 12.4, 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 13.8, 11.9 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.09–1.98 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.55 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.34–1.21 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

Ejemplo 8

[464] El Ejemplo 8 se refiere a los compuestos ilustrados en la Figura 16.

Éster succinato de ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-adípico) (26):

Paso A: Ácido Maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-adípico):

[465] El producto del Ejemplo 4, paso B (17, 17 mg, 0.021 mmol) y ácido adípico (25, 18 mg, 0.123 mmol) se acoplaron a través del método del Ejemplo 1, paso E, dando el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, 59%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{41}H_{50}Cl_2N_4O_{12}$, 860.3; encontrado 861 (M+H), 883 (M+Na).

Paso B: Éster succinato de ácido maitan-3-O-carbamoil-N-fenil-2-cloro-4-(amino-adípico) (26):

[466] Usando el método del Ejemplo 2, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (10 mg, 0.012 mmol) como un sólido blanco (11 mg, 100%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{45}H_{53}Cl_2N_5O_{14}$, 957.3; encontrado 958.0 (M+H), 980.0 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.08–6.93 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 15.0, 10.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H),

6.04 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 15.1, 9.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.39–4.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74–3.65 (m, 3H), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.28–3.21 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.93–2.87 (m, 6H), 2.86 (s, 6H), 2.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 8H), 2.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (dd, *J* = 13.9, 11.9 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J* = 13.8, 2.6 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 1.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25–1.18 (m, 1H), 0.87 (s, 3H).

Ejemplo 9

[467] Los ejemplos 9-25 se refieren a los compuestos ilustrados en la Figura 17, que es un esquema general para hacer cargas útiles 30a-q.

Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-cloro-4-amino)benceno (30a)

Paso A: 1-isocianato-3-cloro-4-nitrobenceno (28a):

[468] Siguiendo el procedimiento de Cai et al. (Org. Lett. 2012, 14, 3332-35), se disolvió trifosgeno (301 mg, 1.01 mmol) en 2 ml de EtOAc seco, y la reacción se enfrió a 0°C bajo atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de Et3N (15 µL, 0.11 mmol) y 3-cloro-4-nitroanilina (27a, 173 mg, 1.00 mmol) en 3 ml de EtOAc seco durante 20 min. El matraz de reacción se calentó a temperatura ambiente y se

agitó durante 1 hr, luego se cubrió con un condensador de agua y se calentó a 80°C durante 18 hr. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se lavó con Et2O/hexano 1:1 (3 x 10 ml) en un filtro sinterizado. El filtrado se evaporó y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (177 mg, 89%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-cloro-4-nitro)benceno (29a):

[469] Usando el método del Ejemplo 1, paso C, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28a, 87 mg, 0.438 mmol) y maitansinol (6, 103 mg, 0.182 mmol) como un sólido amarillo claro (78 mg, 56%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_{11}$, 762.2; encontrado 763.1 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-cloro-4-amino) benceno (30a):

[470] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29a, 77 mg, 0.101 mmol) como un sólido blanco (59 mg, 74%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$, 732.2; encontrado 733.1 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-

d) δ: 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 15.4, 11.1 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

Ejemplo 10

Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-cloro-2-amino)benceno (30b)

Paso A: 1-isocianato-4-cloro-2-nitrobenceno (28b):

[471] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-nitroanilina (27b, 172 mg, 0.997 mmol) como un sólido amarillo (198 mg, 100%). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-cloro-2-nitro)benceno (29b):

[472] Usando el método del Ejemplo 4, paso A, el

compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28b, 98 mg, 0.493 mmol) y maitansinol (6, 54 mg, 0.096 mmol) como un sólido naranja (46 mg, 63%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_{11}$, 762.2; encontrado 763.5 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-cloro-2-amino)benceno (30b):

[473] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29b, 44 mg, 0.058 mmol) como un sólido blanco (34 mg, 74%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$, 732.2; encontrado 733.5 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ: 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 15.4, 11.1 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.54–3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

Ejemplo 11

Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metil-4-amino)benceno (30c)

Paso A: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metil-4-nitro) benceno (29c):

[474] El compuesto del título se preparó a partir de isocianato de 2-metil-4-nitrofenilo (28c, 41 mg, 0.230 mmol) y maitansinol (6, 53 mg, 0.094 mmol) como un sólido amarillo (10 mg, 14%), usando el método del Ejemplo 4, paso A, excepto que se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante el sistema de purificación Teledyne ISCO (elución en gradiente: 20-80% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{43}ClN_4O_{11}$, 742.3; encontrado 743.2 (M+H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metil-4-amino)benceno (30c):

[475] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29c, 10 mg, 0.014 mmol) como un sólido de color crema (6 mg, 60%). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$, 712.3; encontrado 713.2 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.33–7.30 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.22–6.15 (m, 1H),

6.10 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 15.5, 8.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 4.42–4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53–3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.7, 11.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.51–1.45 (m, 1H), 1.34–1.21 (m, 5H), 0.91 (s, 3H).

Ejemplo 12

Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metil-3-amino)benceno (30d)

Paso A: 1-isocianato-2-metil-3-nitrobenceno (28d):

[476] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-3-nitroanilina (27d, 153 mg, 1.01 mmol) como un sólido amarillo pálido (178 mg, 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.68 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.43–7.26 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metil-3-nitro)benceno (29d):

[477] Usando el método del Ejemplo 4, paso A, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28d, 70 mg, 0.393 mmol) y maitansinol (6, 73 mg, 0.129 mmol) como un sólido amarillo (41 mg, 43%). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{43}ClN_4O_{11}$, 742.3; encontrado 743.5 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metil-3-amino)benceno (30d):

[478] El compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29d, 44 mg, 0.058 mmol) como un sólido blanco (12 mg, 29%) usando el método del Ejemplo 4, paso B, excepto que se tuvo que volver a purificar por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Gemini 5u, 30x150 mm C18 (20-80% de MeCN en agua, HOAc al 0.05% ambos, durante 15 min, 50 ml/min). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{45}ClN_4O_9$, 712.3; encontrado 713.5 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.92 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.63–6.53 (m, 1H), 6.49 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.0, 9.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.1, 2.7 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.06–1.94 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

Ejemplo 13

Maitan-3-O-carbamoil-N-(6-metil-3-amino)benceno (30e)

Paso A: 1-isocianato-6-metil-3-nitrobenceno (28e):

[479] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el

componente del título se preparó a partir de 6-metil-3-nitroanilina (27e, 1.00 mmol) como un sólido amarillo (100 mg, 56% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.98 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.5 Hz), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(6-metil-3-nitro)benceno (29e):

[480] El compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28e, 0.422 mmol) y maitansinol (6, 100 mg, 0.176 mmol) como un sólido amarillo (21 mg, 16% de rendimiento) usando el método del Ejemplo 1, paso C, excepto que se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (elución en gradiente: 20-80% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{43}ClN_4O_{11}$, 742.3; encontrado 725.2 (M+H-H2O), 765.2 (M+Na).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(6-metil-3-amino)benceno (30e):

[481] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29e, 21 mg, 0.028 mmol) como un sólido blanco (6.0 mg, 29% de rendimiento). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{45}ClN_4O_9$, 712.3, encontrado 713.3 (M+H), 695.3 (M+H-H2O).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.22 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.10 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 5.35 (dd, 1H, *J* = 8.5, 11.7 Hz), 4.77 (dd, 1H, *J* = 2.5, 11.7 Hz), 4.37 (dd, 1H, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.48 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.45 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.19 (s, 3H), 2.97 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 2.50 (dd, 1H, *J* = 11.5, 11.5 Hz), 2.28-2.22 (m, 4H), 1.86 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 1H), 0.89 (s, 3H).

Ejemplo 14

Maitan-3-O-carbamoil-N-(6-metil-2-amino)benceno (30f)

Paso A: 1-isocianato-6-metil-2-nitrobenceno (28f):

[482] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-2-nitroanilina (27f, 1.00 mmol) como un sólido amarillo (135 mg, 76% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (dd, 1H, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 2.43 (s, 3H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(6-metil-2-nitro)benceno (29f):

[483] Usando el método del Ejemplo 13, paso B, el

compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28f, 0.422 mmol) y maitansinol (6, 100 mg, 0.176 mmol) como un sólido amarillo (33 mg, 25% de rendimiento). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{43}ClN_4O_{11}$, 742.3; found 743.2 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(6-metil-2-amino)benceno (30f):

[484] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso de partida (29f, 33 mg, 0.044 mmol) en forma de un sólido amarillo (15.0 mg, 53% de rendimiento). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{45}ClN_4O_9$, 712.3, encontrado 713.30 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01- 6.98 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.67-6.62 (m, 2H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.35 (bs, 1H), 6.16 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 5.98 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H, J = 8.5, 14.7 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 10.5, 10.5 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.18 (s, 3H), 2.81 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 2.54 (dd, 1H, J = 13.5, 13.5 Hz), 2.25-2.23 (m, 4H), 1.90 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 4H), 0.92 (s, 3H).

Ejemplo 15

Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-fluoro-2-amino)benceno (30g)

Paso A: 1-isocianato-4-fluoro-2-nitrobenceno (28g):

[485] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoro-2-nitroanilina (27g, 1.00 mmol) como un sólido naranja (223 mg, 81% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (dd, 1H, J = 3.0, 7.5 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 3.0, 7.5 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 4.0, 9.0 Hz).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-fluoro-2-nitro)benceno (29g):

[486] Usando el método del Ejemplo 13, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28g, 0.422 mmol) y maitansinol (6, 10 mg, 0.176 mmol) como un sólido amarillo (16 mg, 12% de rendimiento). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{35}H_{40}ClFN_4O_{11}$, 746.2; encontrado 747.2 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-fluoro-2-amino)benceno (30g):

[487] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29g, 16 mg, 0.021 mmol) como un sólido

amarillo (4.0 mg, 26% de rendimiento). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{42}ClFN_4O_9$, 716.3; encontrado 717.2 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (bs, 1H), 6.52 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.5 Hz), 6.50-6.48 (2H, m), 6.39 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (1H, bs), 5.52 (dd, 1H, *J* = 8.5, 15.7 Hz), 4.87 (dd, 1H, *J* = 2.5, 11.5 Hz), 4.27 (dd, 1H, *J* = 11.5, 11.5 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.49 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 3.45 (bs, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (bs, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H, *J* = 11.5, 13.5 Hz), 2.28 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.86 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.68 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.89 (s, 3H).

Ejemplo 16

Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-fluoro-5-amino)benceno (30h)

Paso A: 1-isocianato-2-fluoro-5-nitrobenceno (28h):

[488] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-5-nitroanilina (27h, 155 mg, 0.99 mmol) en forma de un sólido naranja (168 mg, 93% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.10 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-fluoro-5-nitro)benceno (29h):

[489] Usando el método del Ejemplo 13, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28h, 61 mg, 0.335 mmol) y maitansinol (6, 67 mg, 0.119 mmol) como un sólido naranja (21 mg, 24% de rendimiento). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{35}H_{40}ClFN_4O_{11}$, 746.2; encontrado 747.5 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-fluoro-5-amino)benceno (30h):

[490] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29h, 20 mg, 0.027 mmol) como un sólido blanco (6 mg, 29% de rendimiento) después de una segunda purificación ISCO de fase inversa (elución en gradiente: 30-90% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{42}ClFN_4O_9$, 716.3; encontrado 717.5 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.70 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 15.3, 11.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.49 (dd, J = 15.2, 9.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, J = 12.4 Hz,

1H), 3.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 14.0, 11.9 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.44 (dd, *J* = 18.3, 10.2 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H).

Ejemplo 17

Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-metoxi-2-amino)benceno (30i)

Paso A: 1-isocianato-4-metoxi-2-nitrobenzeno (28i):

[491] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxi-2-nitroanilina (27i, 1.00 mmol) como un sólido amarillo (100 mg, 51% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (dd, 1H, *J* = 3.0, 8.7 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 4.06 (s, 3H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-metoxi-2-nitro)benceno (29i):

[492] Usando el método del Ejemplo 13, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28i, 0, 422 mmol) y maitansinol (6, 100 mg, 0, 176 mmol) como un sólido amarillo (25 mg, 19% de rendimiento). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{43}ClN_4O_{12}$, 758.3; encontrado 759.2 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-metoxi-2-amino)benceno (30i):

[493] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29i, 25 mg, 0.033 mmol) como un sólido amarillo (2.0 mg, 9% de rendimiento). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{45}ClN_4O_{10}$, 728.3; encontrado 729.2 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.49-6.38 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.20 (bs, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.89 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 4.30 (dd, 1H, *J* = 11.0, 11.0 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.25 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.90 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

Ejemplo 18

Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-metoxi-4-amino)benceno (30j)

Paso A: 1-isocianato-3-metoxi-4-nitrobenceno (28j):

[494] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 3-metoxi-4-nitroanilina (27j, 169 mg, 1.00 mmol) como un sólido amarillo (102 mg, 52% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.01–7.81 (m, 1H), 6.85–6.65 (m, 2H), 3.96 (s, 4H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-metoxi-4-nitro)benceno (29j):

[495] El compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28j, 100 mg, 0.515 mmol) y maitansinol (6, 71 mg, 0.126 mmol) como un sólido amarillo (64 mg, 67%) usando el método de Ejemplo 4, paso A, excepto que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 18 h. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{43}ClN_4O_{12}$, 758.3; encontrado 759.5 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-metoxi-4-amino)benceno (30j):

[496] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29j, 63 mg, 0.083 mmol) como un sólido blanco (37 mg, 57%). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{45}ClN_4O_{10}$, 728.3; encontrado 729.5 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ: 6.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.52–6.38 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.55–3.39 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.9, 11.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.87 (d, *J* = 13.4 Hz,

1H), 1.70 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (dd, *J* = 15.1, 10.5 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

Ejemplo 19

Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metoxi-4-amino)benceno (30k)

Paso A: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metoxi-4-nitro)benceno (29k):

[497] El compuesto del título se preparó a partir de 1-isocianato-2-metoxi-4-nitrobenceno (28k, 62 mg, 0.319 mmol) y maitansinol (6, 53 mg, 0.094 mmol) como un sólido amarillo pálido (25 mg, 35%) usando el método del Ejemplo 4, paso A, excepto que la reacción se purificó en una columna C18 Aq RediSep Gold mediante ISCO (gradiente de elución: 20–80% de MeCN en agua, ácido acético al 0.05% en ambos). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{43}ClN_4O_{12}$, 758.3; encontrado 759.5 (M+H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-metoxi-4-amino)benceno (30k):

[498] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29k, 24 mg, 0.032 mmol) como un sólido blanco (9 mg, 36%). MS (ESI, pos.): Calculado para $C_{36}H_{45}ClN_4O_{10}$, 728.3; encontrado 729.5 (M+H), 751.5 (M+Na). ^{1}H NMR (500

MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.1, 10.9 Hz, 1H), 6.36–6.24 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.31 (dd, *J* = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 11.8, 2.4 Hz, 1H), 4.41–4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.8, 11.8 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.78 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (dd, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 0.86 (s, 3H).

Ejemplo 20

Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-trifluorometil-4-amino)benceno (30l)

Paso A: 1-isocianato-3-trifluorometil-4-nitrobenceno (28l):

[499] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 3-trifluorometil-4-nitroanilina (271, 103 mg, 0.500 mmol) como un sólido aceitoso amarillo (63 mg, 54% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.7, 2.3, 0.5 Hz, 1H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-trifluorometil-4-nitro)benceno (29l):

[500] El compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28L, 59 mg, 0.254 mmol) y maitansinol (6, 57 mg, 0.101 mmol) como un sólido amarillo (27 mg, 34%) usando el método de Ejemplo 19, paso A. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{40}ClF_3N_4O_{11}$, 796.2; encontrado 797.4 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(3-trifluorometil-4-amino)benceno (30l):

[501] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29 l, 25 mg, 0.031 mmol) en forma de un sólido blanco (16 mg, 62%) después de un segundo ensayo inverso. fase de purificación ISCO. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{42}ClF_3N_4O_9$, 766.3; encontrado 767.5 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.47 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.71–6.61 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.49–6.42 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 15.5, 8.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 12.2, 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.54–3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.88 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H),

2.50 (dd, *J* = 14.0, 11.6 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 14.0, 2.3 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50 (td, *J* = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

Ejemplo 21

Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-bromo-4-amino)benceno (30m)

Paso A: 1-isocianato-2-bromo-4-nitrobenceno (28m):

[502] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4-nitroanilina (27m, 108 mg, 0.498 mmol) como un sólido amarillo (109 mg, 90% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.8, 0.3 Hz, 1H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-bromo-4-nitro)benceno (29m):

[503] El compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28m, 55 mg, 0.226 mmol) y maitansinol (6, 46 mg, 0.081 mmol) como un sólido amarillo (30 mg, 45%) usando el método del Ejemplo 19, paso A. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{40}BrClN_4O_{11}$, 806.2; encontrado 809.0 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(2-bromo-4-amino)benceno (30 m):

[504] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29m, 28 mg, 0.035 mmol) como un sólido blanco (10 mg, 34%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{42}BrClN_4O_9$, 776.2; encontrado 779.0 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.50–6.29 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.22 (dd, *J* = 14.6, 9.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.60 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.7, 11.9 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.49 (dd, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.28–1.16 (m, 2H), 0.87 (s, 3H).

Ejemplo 22

Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-trifluorometoxi-2-amino)benceno (30n)

Paso A: 1-isocianato-4-trifluorometoxi-2-nitrobenceno (28n):

[505] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 4-

trifluorometoxi-2-nitroanilina (27n, 223 mg, 1.00 mmol) como un sólido aceitoso naranja (228 mg, rendimiento del 92%). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.32 (dt, *J* = 9.0, 0.6 Hz, 1H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-trifluorometoxi-2-nitro)benceno (29n):

[506] El compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28N, 215 mg, 0.867 mmol) y maitansinol (6, 84 mg, 0.149 mmol) como un sólido amarillo (87 mg, 72%) usando el método del Ejemplo 4, paso A. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{40}ClF_3N_4O_{12}$, 812.2; encontrado 813.5 (M+H), 835.4 (M+Na).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-trifluorometoxi-2-amino)benceno (30n):

[507] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29n, 85 mg, 0.105 mmol) como un sólido blanco (59 mg, 67%) después de una segunda purificación ISCO de fase inversa. MS (ESI, pos.): calculado para $C_{36}H_{42}ClF_3N_4O_{10}$, 782.3; encontrado 783.5 (M+H), 805.5 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 15.4, 10.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 4.88–4.77 (m, 1H),

4.28 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.39 (p, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.57–2.47 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54–1.43 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

Ejemplo 23

Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-fluoro-5-cloro-2-amino)benceno (30o)

Paso A: 1-isocianato-4-fluoro-5-cloro-2-nitrobenceno (28o):

[508] Usando el método del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoro-5-cloro-2-nitroanilina (27o, 70 mg, 0.367 mmol) como un aceite amarillo (72 mg, 91% de rendimiento) ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-fluoro-5-cloro-2-nitro)benceno (29o):

[509] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28o, 70 mg, 0.323 mmol) y maitansinol (6, 48 mg, 0.085 mmol) como un sólido amarillo (35 mg, 53% de rendimiento). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{39}Cl_2FN_4O_{11}$,

780.2; encontrado 781.4 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-fluoro-5-cloro-2-amino)benceno (30o):

[510] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29o, 34 mg, 0.044 mmol) como un sólido blanco (21 mg, 60% de rendimiento). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{35}H_{41}Cl_2FN_4O_9$, 750.2; encontrado 751.5 (M+H); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.66–6.30 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.52 (dd, J = 14.9, 9.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.75 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H).

Ejemplo 24

Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-amino-2-metil-5-morfolin-4-il)benceno (30p)

Paso A: Isocianato de (4-nitro-2-metil-5-morfolin-4-il)fenilo (28p):

[511] Usando el procedimiento del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-5-

morfolin-4-il-4-nitrofenilamina (237 mg, 1.00 mmol) como un sólido naranja brillante (230 mg, 87% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.84 (t, 4H, J = 5 Hz), 3.01 (t, 4H, J = 5 Hz), 2.31 (s, 3H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-nitro-2-metil-5-morfolin-4-il)benceno (29p):

[512] Usando el método del Ejemplo 19, paso A, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28p, 56 mg, 0.21 mmol) y maitansinol (6, 50 mg, 0.09 mmol) como un sólido blanquecino (8 mg, 11%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{40}H_{50}ClN_5O_{12}$, 827.3; encontrado 828.2 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-amino-2-metil-5-morfolin-4-il)benceno (30p):

[513] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29p, 8 mg, 0.01 mmol) como un sólido blanco (3.2 mg, 42%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{40}H_{52}ClN_5O_{10}$, 797.3; encontrado 798.2 (M+H), 820.2 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.54 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62–6.52 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.69–5.51 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H),

3.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.53–3.44 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.77 (q, *J* = 4.2, 3.2 Hz, 4H), 2.69 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 25

Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-amino-2-metil-5-pirrolidin-1-il)benceno (30q)

Paso A: Isocianato de (4-nitro-2-metil-5-pirrolidin-1-il)fenilo (28q):

[514] Usando el procedimiento del Ejemplo 9, paso A, el compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-4-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenilamina (221 mg, 1.00 mmol) como un sólido naranja brillante (210 mg, 85% de rendimiento). ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.25-3.14 (m, 4H), 2.00-1.94 (m, 4H).

Paso B: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-nitro-2-metil-5-pirrolidin-1-il)fenilo (29q):

[515] Usando el método del Ejemplo 19, paso A, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (28q, 53 mg, 0.21 mmol) y maitansinol (6, 50 mg, 0.09 mmol) como un sólido blanquecino (28 mg, 39%). MS (ESI, pos.):

calculado para $C_{40}H_{50}ClN_5O_{11}$, 811.3; encontrado 812.2 (M+H).

Paso C: Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-amino-2-metil-5-pirrolidin-1-il)benceno (30q):

[516] Usando el método del Ejemplo 4, paso B, el compuesto del título se preparó a partir del producto del paso anterior (29q, 28 mg, 0.03 mmol) como un sólido blanco (8.6 mg, 32%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{40}H_{52}ClN_5O_9$, 781.3; encontrado 782.2 (M+H), 804.2 (M+Na). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.53 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.93–6.86 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66–6.50 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.62 (dd, J = 14.6, 9.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.89–1.76 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

Ejemplo 26

Preparación y caracterización de conjugados

[517] Cinco anticuerpos se conjugaron con los compuestos de carga útil de enlazador de la descripción usando el procedimiento siguiente. Los cuatro anticuerpos dirigidos

usados en estos experimentos fueron: (1) un anticuerpo PSMA que tiene los dominios variables de cadena pesada y ligera del clon AB-PG1-XG1-006 como se expone en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO2007/002222 A2, titulada CONJUGADOS DE ANTICUERPO PSMA-FÁRMACO, (2) anticuerpo anti-MUC16 que tiene regiones variables derivadas del clon 3A5 de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO2007001851, titulada COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUMOR, (3) anticuerpo anti-HER2 que tiene regiones variables derivadas de humAb4D5-8 de Carter et al., PNAS 1992 89 4285, y (4) un anticuerpo anti-STEAP2. Estas publicaciones de solicitudes de patentes y citas de publicaciones periódicas se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los efectos. Todos los anticuerpos monoclonales se expresaron en células CHO y se purificaron con Proteína A. También se usó un control de isotipo no enlazable (5) derivado de un antígeno inmunológico que no tiene relación con la oncología.

[518] Método A: El anticuerpo (10 mg/ml) en HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.5, se trató con ditiotreitol 1 mM a 37°C durante 30 minutos. Después de la filtración en gel (G-25, pH 4.5 acetato de sodio), el derivado de la carga útil del enlazador de maleimido (para las cargas útiles del enlazador 9, 19 o 24; 1.2 equivalentes/grupo SH) en DMSO (10 mg/ml) se añadió al anticuerpo reducido y la mezcla se ajustó a pH 7.0

con HEPES 1 M (pH 7.4). La reacción de conjugación se extinguió opcionalmente con N-etil maleimida (NEM). Los conjugados se purificaron por cromatografía de exclusión por tamaño y se filtraron en condiciones estériles. Se determinaron las concentraciones de proteína y la carga útil a las relaciones de anticuerpos mediante análisis espectral UV de acuerdo con Hamblett et al (Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer, 2004 Oct 15:10 (20): 7063-70) o diferencia de masa, nativa *versus* conjugada. La HPLC de exclusión por tamaño estableció que todos los conjugados usadoseran > 95% monoméricos, y RP-HPLC estableció que había < 0.5% de carga útil del enlazador no conjugado. Los rendimientos y la carga útil a las relaciones de anticuerpos se reportan en la Tabla 1.

[519] Método B: los anticuerpos (10-20 mg/ml) en HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, pH 8.0 y DMA al 10-15% (v/v) se conjugaron con un exceso de 5-6 veces de 10, 14, 20, 22 o 26 durante 2 horas (hr) a temperatura ambiente. El conjugado se purificó mediante cromatografía de exclusión por tamaño o ultrafiltración extensa y se filtró en condiciones estériles. Las concentraciones de proteína se determinaron mediante análisis espectral UV. La HPLC de exclusión por tamaño estableció que todos los conjugados usados eran > 90% monoméricos, y RP-HPLC estableció que había < 1% de carga útil del enlazador no conjugado. Todos los anticuerpos

conjugados se analizaron por diferencia de masa, nativa *versus* conjugada. La carga útil a las relaciones de anticuerpos se reporta en la Tabla 1.

[520] Método C – Conjugación de transglutaminasa bacteriana: los anticuerpos aglucosilados, desglicosilados o etiquetados con glutamina pueden conjugarse a 1-10 mg/ml en PBS pH 7.4. Se puede añadir la carga útil del enlazador 22 en un exceso molar de 10 a 25 veces sobre el anticuerpo y la reacción enzimática se puede iniciar mediante la adición de 1-5 unidades de transglutaminasa bacteriana (Zedira, T1001) por mg de anticuerpo y se incuba con agitación a 37°C durante 4-16 horas. Los conjugados se pueden purificar por cromatografía de exclusión por tamaño y filtrado estéril. Las concentraciones de carga útil de proteína y enlazador se pueden determinar mediante análisis espectral UV. La HPLC de exclusión por tamaño puede establecer que los conjugados pueden ser > 95% monoméricos. Todos los anticuerpos conjugados pueden analizarse por UV para determinar los valores de carga de la carga útil del enlazador de acuerdo con Hamblett et al, Cancer Res 2004 10 7063. Además, los conjugados pueden ser una analizados por ESI-MS para las cargas de la carga útil del enlazador usando una espectrometría de masas Waters Synapt G2-Si QTOF acoplada con Acquity UPLC. La separación cromatográfica se puede lograr en una columna C4 (proteína Waters BEH C4, 50 mm X 1 mm, 1.7 µm)

en un gradiente de 25 minutos (minuto:porcentaje de movilidad B, 0:20%, 1:20%, 18:40%, 18.1:90, 20:95%, 20.8:95%, 20.9:20%, 25:20%). La fase móvil A puede ser 0.1% de ácido fórmico en agua y la fase móvil B puede ser 0.1% de ácido fórmico en acetonitrilo. La velocidad de flujo puede ajustarse a 100 µl/min. El detector TOF scan puede configurarse desde m/z 700-5000 durante 25 minutos con los principales parámetros listados (Voltaje Capilar 3.2 kV; Cono de Muestreo 150; Desplazamiento de Fuente a 80; Temperaturas de Fuente 120°C; Temperatura de Desolvatación 500°C; Energía de Colisión de Trampa 30; Energía de Colisión de Transferencia Apagada; Controles de Gas Apagados; Cuadrupolo de Resolución: resolución LM en 4.7). Los espectros combinados se pueden desconvolucionar con la función MaxEnt dentro del software MassLynx.

Conjugados de Determinación de DAR del Método A

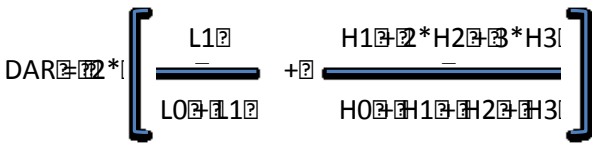
[521] Para determinar la carga de las cargas útiles del enlazador sobre el anticuerpo (conjugados de cisteína), los conjugados se desglucosilaron, se redujeron y se analizaron mediante LC-MS.

[522] Para el ensayo, se diluyeron 50 µg del conjugado con agua mili-Q hasta una concentración final de 1 mg/ml. Diez µL de solución de PNGasa F [La solución de PNGasa F se preparó añadiendo 150 µL de abastecimiento de PNGasa F (New

England Biolabs, Cat # P0704L) y 850 µL de agua mili-Q y se mezcló bien] a la solución diluida conjugada y luego se incubó a 37°C durante la noche. Se añadieron 2.4 µL de TCEP 0.5 M a la muestra de tal manera que el material resultante tenía una concentración final de TCEP de 20 mM y esto se incubó luego a 50°C durante 30 minutos. Las inyecciones de 10 µL de cada muestra se realizaron en LC-MS (Waters Synat G2-Si) y se eluyeron con 0.1 mL/minuto de una fase móvil de en gradientes 20-40% de la fase móvil B durante 25 minutos (Fase A móvil: 0.1% v/v FA en H_2O; Fase móvil B: 0.1% v/v FA en acetonitrilo). La separación de LC se logró en la columna Waters Acquity BEH C18 (1.0 X 50 mM, 1.7 µM).

[523] Los espectros de espectrometría de masas se desconvolucionaron y los picos de cadena ligera y pesada identificados representan la cadena ligera (L) con valores de carga de enlazador = 0 y 1, cadena pesada (H) con valores de carga de enlazador = 0, 1, 2 y 3. A partir de los valores de intensidad de cada especie, se calculó la relación de fármaco a anticuerpo (DAR) usando la ecuación 1 a continuación para un conjugado de anticuerpo homo-dímero.

Ecuación 1:



Conjugados de Determinación de DAR del Método B

[524] Para determinar la carga de las cargas útiles del enlazador sobre el anticuerpo (conjugados de lisina), los conjugados se desglucosilaron y se analizaron mediante LC-MS.

[525] Para el ensayo, 50 µg del conjugado se diluyeron con agua Milli-Q hasta una concentración final de 1 mg/ml. Diez µL de solución de PNGasa F [la solución de PNGasa F se preparó añadiendo 150 µL de abastecimiento de PNGasa F (New England Biolabs, Cat. No. P0704L) y 850 µL de agua Milli-Q y se mezcló bien] se añadió a la solución diluida conjugada y luego se incubó a 37°C durante la noche. Las inyecciones de 5 µL de cada muestra se realizaron en LC-MS (Waters Synat G2-Si) y se eluyeron con 0.1 mL/minuto de una fase móvil de gradiente 20-50% de la fase móvil B durante 25 minutos (Fase A móvil: 0.1% v/v FA en H_2O; Fase móvil B: 0.1% v/v FA en acetonitrilo). La separación de LC se logró en una columna Waters Acquity BEH C4 (1.0 X 50 mM, 1.7 µM) a 80°C.

[526] Los espectros de espectrometría de masas se desconvolucionaron usando el software Masslynx y la relación de fármaco a anticuerpo (DAR) se calculó usando las siguientes ecuaciones. Véase Figura 18.

1. Porcentaje relativo (%) de fármaco (Dn) por intensidad máxima de distribución (PI):

a. $Dn\% = PIn/\Sigma(PI0+PI1+PI2.....+PIi)\times100$

b. (n = 0,1,2,3,..., i)

2. Cálculo promedio de DAR:

a. DAR = Σ(1×D1%+2×D2%+3×D3%+ ..... +i×Di%)

Tabla 1

Anticuerpo	**ε252 nm (cm^{-1} M^{-1})**	**ε280 nm (cm^{-1} M^{-1})**
PSMA	77652	224320
MUC16	85888	247360
HER2	81847	215388
STEAP2	-	-
Control de isotipo	75113	218360
Conjugado de anticuerpo	**Carga útil:Anticuerpo (UV)**	**% de Rendimiento**
PSMA-9	1.3	80
MUC16-9	1.4	70
HER2	1.5	75
Control de isotipo-9	1.5	80
Conjugado de anticuerpo	**Carga útil:Anticuerpo (ESI-MS)**	**% de Rendimiento**
STEAP2-14	2.7	50
STEAP2-20	1.2	45
STEAP2-24	3.0	40
HER2-10	2.3	60
HER2-20	0.7	50
HER2-24	3.3	40
Control de isotipo-10	2.4	75
Control de isotipo-14	1.3	70
Control de isotipo-20	1.0	50
Control de isotipo-24	3.6	40

Ejemplo 27

Ensayos enzimáticos libres de células usando carga útil del enlazador *in vivo*

Incubación de catepsina B

[527] El procedimiento de ensayo enzimático libre de células *in vitro* se adoptó de Dubowchik, et al. Bioconjugate Chem. 2002 13 855, cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia en su totalidad para todos los efectos. La carga útil del enlazador 9 se ajustó a 100 µg/ml final en regulador de pH de acetato de sodio 25 mM, EDTA 1 mM, pH 5.0 y se pre-incubó a 37°C. La catepsina B (Sigma # C8571) se activó a temperatura ambiente durante 15 minutos con 1 equivalente de DTT 30 mM, EDTA 15 mM a 2 equivalentes de abastecimiento de catepsina B. La solución de catepsina B activada se añadió a las soluciones de sustrato a una relación molar 1:20 (se añadió H_2O purificada, en lugar de catepsina B activada para la muestra control). Las muestras se incubaron a 37°C durante la noche y las muestras resultantes se detectaron por LC-MS a través de Q1 Scan.

Detección por LC-MS

[528] Las muestras se centrifugaron a 12,000 g durante 5 min. El sobrenadante se recuperó y se analizó mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (Waters Xevo TQ-S) mediante infusión combinada de 0.3 ml/min de fase

móvil 30:70 B:A (fase móvil A: 0.1% FA en H_2O; fase móvil B: 0.1% de FA en acetonitrilo) a 20 µl/min del sobrenadante. MS1 se ajusta a un intervalo apropiado para la detección de ion molecular de carga útil o carga útil del enlazador. El sobrenadante contenía la carga útil predicha, Maitan-3-O-carbamoil-N-(4-aminobenceno) (8), con una masa de 720.9 (M+Na) (masa monoisotópica calculada para $C_{35}H_{43}N_4O_9Cl$, 698.3) y las muestras de control sin catepsina B contenían 9 con una masa de 1170.4 (M+Na) (masa monoisotópica calculada para $C_{60}H_{80}ClN_9O_{16}$, 1147.50). No se detectó ion molecular de carga útil predicha en las muestras de control.

[529] Los resultados de este Ejemplo son significativos en parte debido a que la proteólisis de catepsina B de 9 sólo debe ocurrir después de la internalización de la ADC en la célula en donde existe la enzima. Los efectos fuera del objetivo deben reducirse ya que el anticuerpo administra la carga útil citotóxica directamente a las células objetivo.

Ejemplo 28

Ensayos de citotoxicidad *in vitro*

[530] En este Ejemplo, se evaluó la capacidad de diversos conjugados anticuerpo-fármaco y cargas útiles desnudas para matar células tumorales que expresan antígeno *in vitro*.

[531] Células Ovcar3 (Muc16+) se sembraron en placas de 96 pozos a 3000 células por pozo en medio de crecimiento

completo y se cultivaron durante la noche. Para las curvas de viabilidad celular, se añadieron conjugados diluidos en serie o cargas útiles desnudas a las células a concentraciones finales que variaban de 100 nM a 5 pM y se incubaron durante 3 días. Para medir la viabilidad, las células se incubaron con CCK8 (Dojindo) durante las 2 horas finales y se determinó la absorbancia a 450 nm (OD_{450}) en un Victor (Perkin Elmer). Los niveles de OD_{450} de fondo determinados a partir de células tratadas con digitonina (40 nM) se restaron de todos los pozos y la viabilidad se expresó como un porcentaje de los controles no tratados. Los valores de IC_{50} se determinaron a partir de una ecuación logística de cuatro parámetros sobre una curva de respuesta de 10 puntos (GraphPad Prism). La IC_{50} para el ADC MUC16-9 fue +++ que indica una IC_{50} (nM) mayor que, o igual a 0.1 y menor que 1.0. Todas las curvas y los valores IC_{50} se corrigen para los equivalentes de la carga útil. La gráfica de % de Viabilidad Celular *versus* Log10 [M] de fármaco se muestra en la Figura 1. Los valores de IC_{50} de la carga útil desnuda y el porcentaje de muerte celular se enumeran en la Tabla 2.

[532] Células SKBR3 (Her2+) se sembraron en placas de 96 pozos a 8000 células por pozo en medio de crecimiento completo y se cultivaron durante la noche. Para las curvas de viabilidad celular, conjugados diluidos en serie o cargas útiles desnudas se añadieron a las células a concentraciones

finales que variaban de 100 nM a 5 pM y se incubaron durante 3 días. Para medir la viabilidad, las células se incubaron con CCK8 (Dojindo) durante las 2 horas finales y se determinó la absorbancia a 450 nm (OD_{450}) en un Victor (Perkin Elmer). Los niveles de OD_{450} de fondo determinados a partir de células tratadas con digitonina (40 nM) se restaron de todos los pozos y la viabilidad se expresó como un porcentaje de los controles no tratados. Los valores de IC_{50} se determinaron a partir de una ecuación logística de cuatro parámetros sobre una curva de respuesta de 10 puntos (GraphPad Prism). La IC_{50} para los ADC HER2-9, 10, 20 y 24 fue +++, +++, +++ y +++, respectivamente, en donde +++ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 0.1 y menor que 1.0. Todas las curvas y los valores IC_{50} se corrigen para los equivalentes de la carga útil. La gráfica de % de Viabilidad Celular *versus* Log10 [M] del fármaco se muestra en las Figuras 2-5. Los valores de IC_{50} de la carga útil desnuda y el porcentaje de muerte celular se enumeran en la Tabla 2.

[533] Células C4-2 (STEAP2+) se sembraron en placas de 96 pozos a 4000 células por pozo en medio de crecimiento completo y se cultivaron durante la noche. Para las curvas de viabilidad celular, conjugados diluidos en serie o cargas útiles desnudas se añadieron a las células a concentraciones finales que variaban de 100 nM a 5 pM y se incubaron durante 5 días. Para medir la viabilidad, las células se incubaron

con reactivos CellTiter-Glo durante 5 minutos y se determinó la luminiscencia en un lector de placas Victor (PerkinElmer). Los valores de IC_{50} se determinaron a partir de una ecuación logística de cuatro parámetros sobre una curva de respuesta de 10 puntos (GraphPad Prism). La IC_{50} para STEAP2-14, 20 y 24 ADCs fue ++, +++, + nM, respectivamente. +++ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 0.1 y menor que 1.0; ++ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 1.0 y menor que 10; y + indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 10.

[534] Todas las CI_{50} se expresan en concentración nM y se reporta el % de muerte para la dosis más alta. Todas las curvas y los valores de IC_{50} se corrigen para los equivalentes de carga útil. La gráfica de % de Viabilidad Celular *versus* Log10 [M] de fármaco se muestra en las Figuras 6-8. Los valores de IC_{50} de la carga útil desnuda y el porcentaje de muerte celular se enumeran en la Tabla 2.

[535] Las modalidades y ejemplos descritos anteriormente están destinados a ser simplemente ilustrativos y no limitativos. Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, usando no más que experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos los equivalentes se consideran dentro del alcance y son abarcados por las reivindicaciones anexas.

Tabla 2

	Ovcar3		C4-2		SKBr-3	
Compuesto #	IC50 (nM)	% de muerte	IC50 (nM)	% de muerte	IC50 (nM)	% de muerte
8	++	**	+	****	++	****
17	+++++	***	+++	****	++++	*****
30a	+++	***	++	*****	+++	****
30b			+	*	+++	****
30c	++	**	+	**	++	***
30d			++	****	++	****
30e			++	****	++	***
30f			++	****	+++	*****
30g			++	*****	+++	*****
30h			++	*	+++	****
30i			+	*****	++	*****
30j	++	**	+	***	+++	****
30k	+++	***	+		++	*****
30l	+++	***	+		+++	*****
30m	+++++	**	++++	*****	++++	*****
30n			+	*****	++	*****
30o			+	*	+++	*****
30p			+		+	*
30q			+	***	++	*****

+++++ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 0.001 y menor que 0.01;

++++ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 0.01 y menor que 0.1;

+++ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 0.1 y menor que 1.0;

++ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 1.0 y menor que 10; y

+ indica IC_{50} (nM) mayor que, o igual a, 10.

***** indica % de muerte mayor que, o igual a, 99;

**** indica % de muerte mayor que, o igual a, 95 y menor que 99;

*** indica % de muerte mayor que, o igual a, 90 y menor que 95;

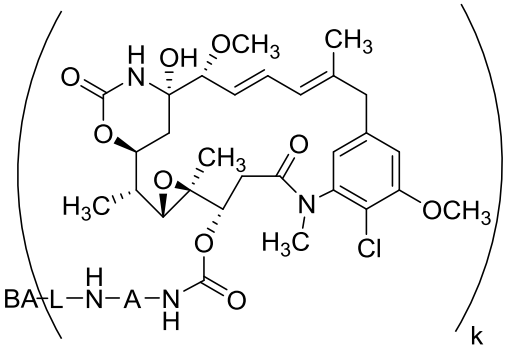
** indica % de muerte mayor que, o igual a, 85 y menor que 90; y

* indica % de muerte menos de 85.

[536] Las modalidades y ejemplos descritos anteriormente están destinados a ser simplemente ilustrativos y no limitativos. Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, usando no más que experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos estos equivalentes se consideran dentro del alcance y son abarcados por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

A es arileno o heteroarileno;

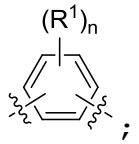
L es un enlazador;

BA es un agente de unión; y

k es un número entero de 1 a 30.

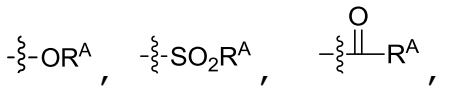
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde

A es:



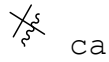
;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo,

alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , y azido;

R^A es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4; y

 y  cada uno representa un enlace de A a -NH-.

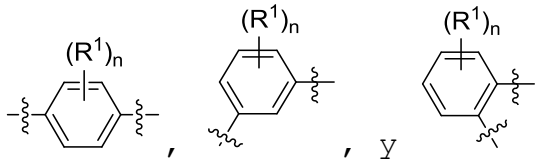
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3,

en donde:

A se selecciona de:



n es 0, 1, 2 o 3.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 2 a 5, en donde R^1 es metilo.

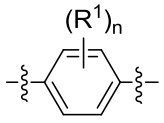
7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

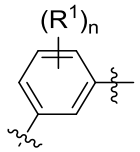
8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R^1 es cloro.

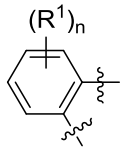
9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R^1 es trifluorometilo.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R^1 es metoxi.

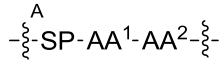
11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde A es  .

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde A es  .

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde A es  .

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde L es:



en donde:

SP es un espaciador;

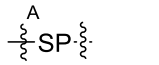
 es uno o más enlaces al agente de unión;

 un enlace de A a -NH-;

AA^1 es un aminoácido; y

AA^2 es un aminoácido.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde L es:



en donde:

SP es un espaciador;

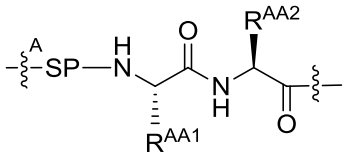
 es uno o más enlaces al agente de unión;

 un enlace de A a -NH-.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, en donde AA^1-AA^2 es: valina-citrulina, citrulina-valina, lisina-fenilalanina, fenilalanina-lisina, valina-asparagina, asparagina-valina, treonina-asparagina, asparagina-treonina, serina-asparagina, asparagina-serina, fenilalanina-asparagina, asparagina-fenilalanina, leucina-

asparagina, asparagina-leucina, isoleucina-asparagina, asparagina-isoleucina, glicina-asparagina, asparagina-glicina, ácido glutámico-asparagina, asparagina-ácido glutámico, citrulina-asparagina, asparagina-citrulina, alanina-asparagina, asparagina-alanina, valina-alanina, alanina-valina, valina-glicina o glicina-valina.

18. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde L es:



en donde:

SP es un espaciador;

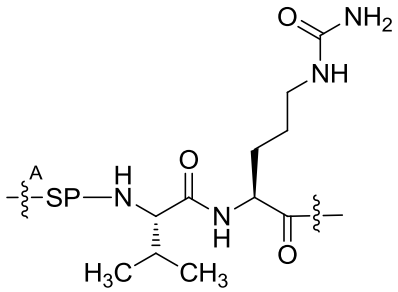
es uno o más enlaces al agente de unión;

un enlace de A a -NH-;

R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

R^{AA2} es una cadena la de aminoácido.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, en donde L es:



en donde:

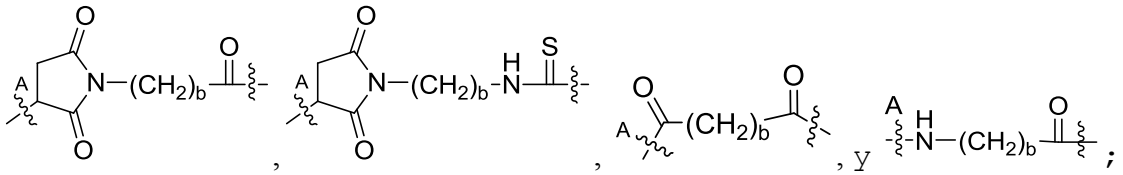
SP es un espaciador; y

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

 un enlace de A a -NH-.

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde SP comprende un alquileno de C_{5-7}.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde SP se selecciona de:



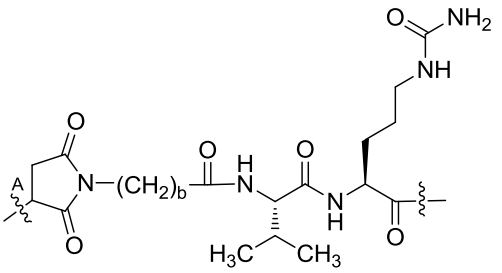
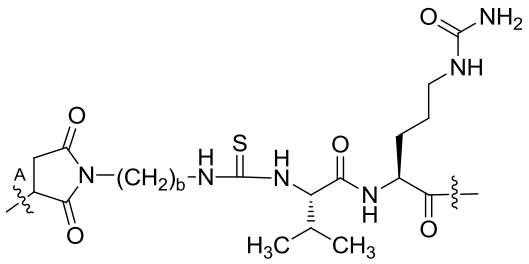
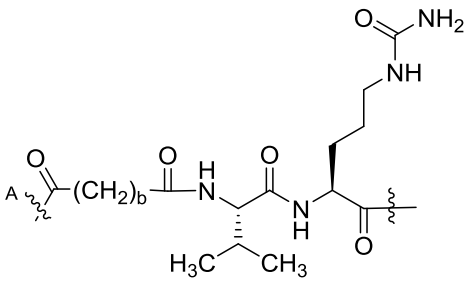
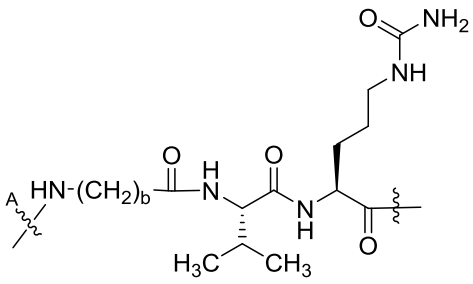
en donde:

b, independientemente en cada aparición, es un número entero de 2 a 8;

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

 un enlace de A a -NH-.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 21, en donde L se selecciona de


,

,

, y

;

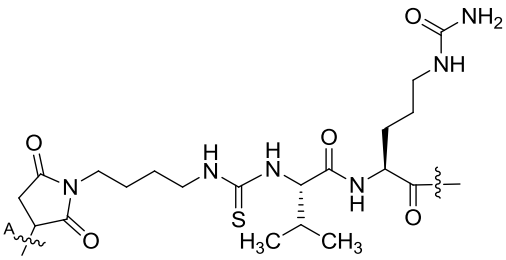
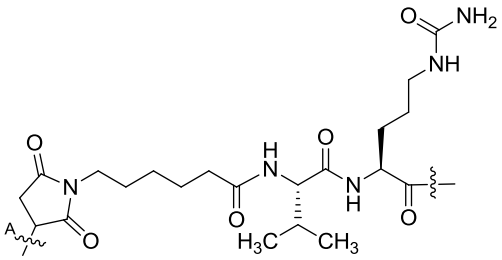
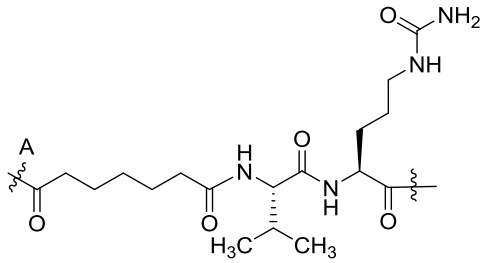
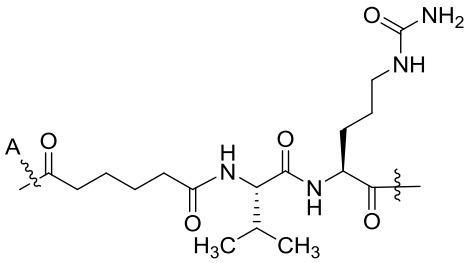
en donde:

b es un número entero de 2 a 8;

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

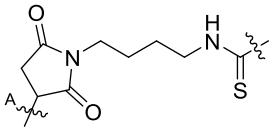
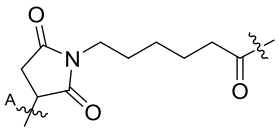
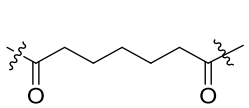
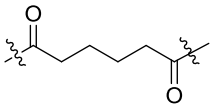
 un enlace de A a -NH-.

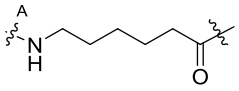
23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, en donde L se selecciona de


,

,

, y

;

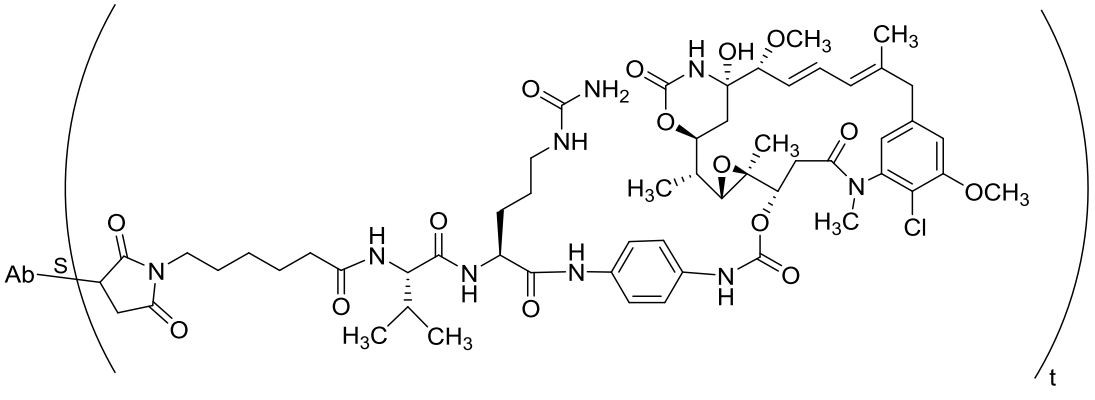
en donde es un enlace al agente de unión y  un enlace de A a -NH-.

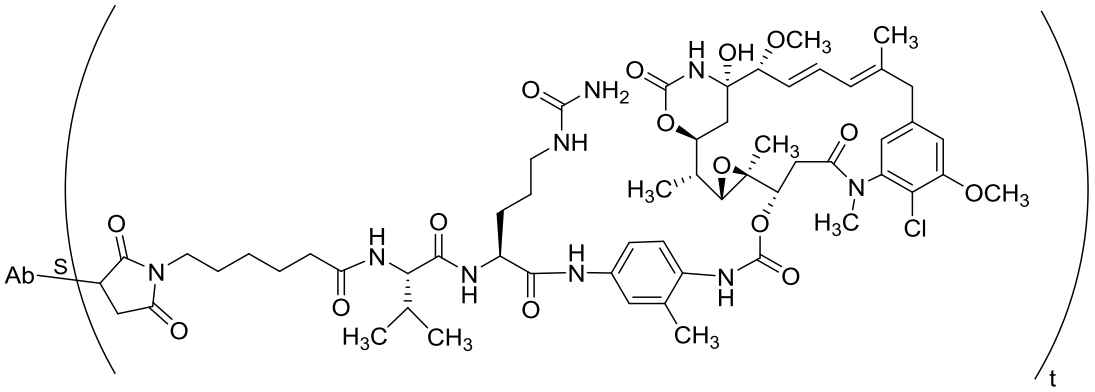
24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 16 y 20 a 21, en donde L se selecciona de

 ,  ,  ,  ,

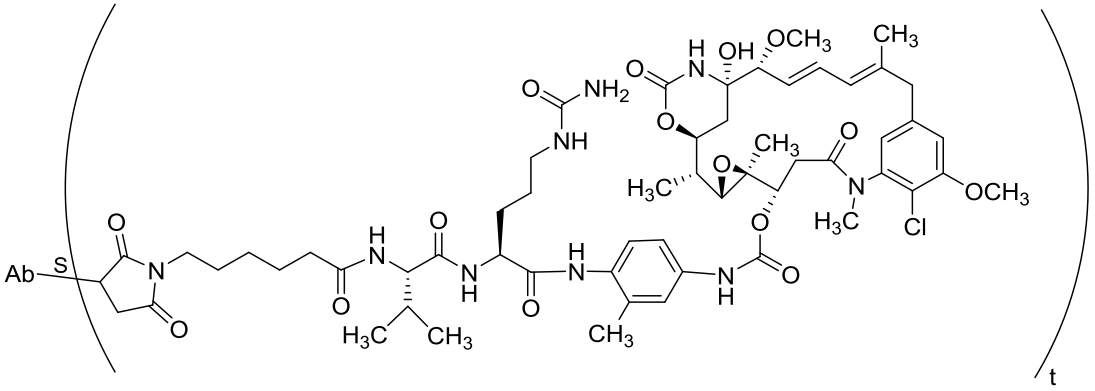
y  en donde  es un enlace al agente de unión y  un enlace de A a -NH-.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

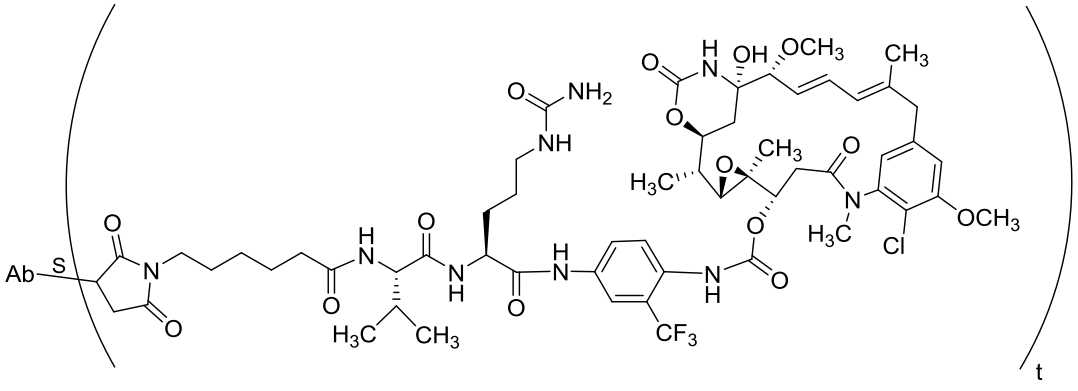
 ,



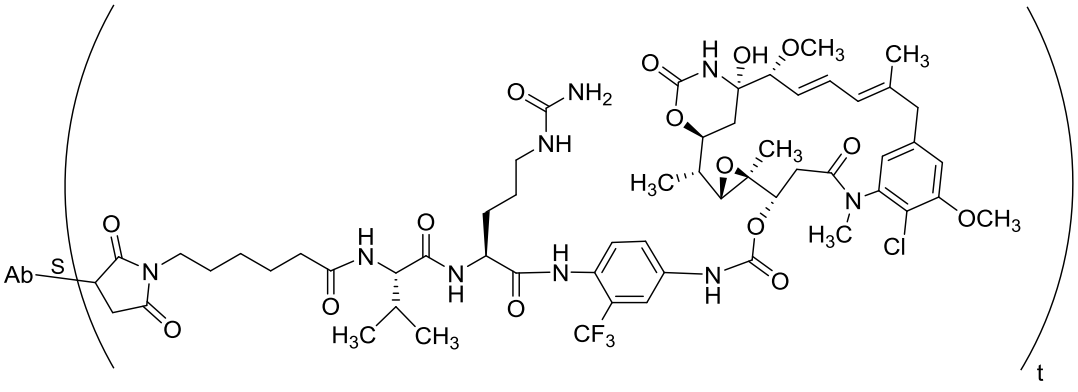
,



,

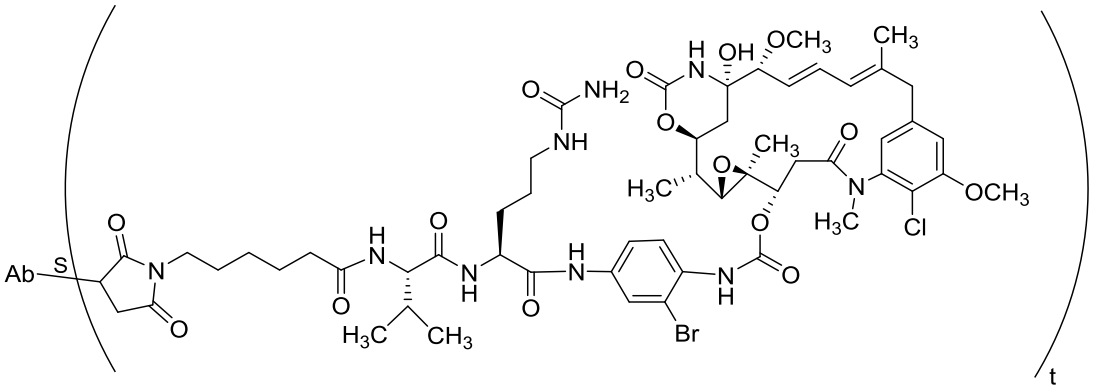


,

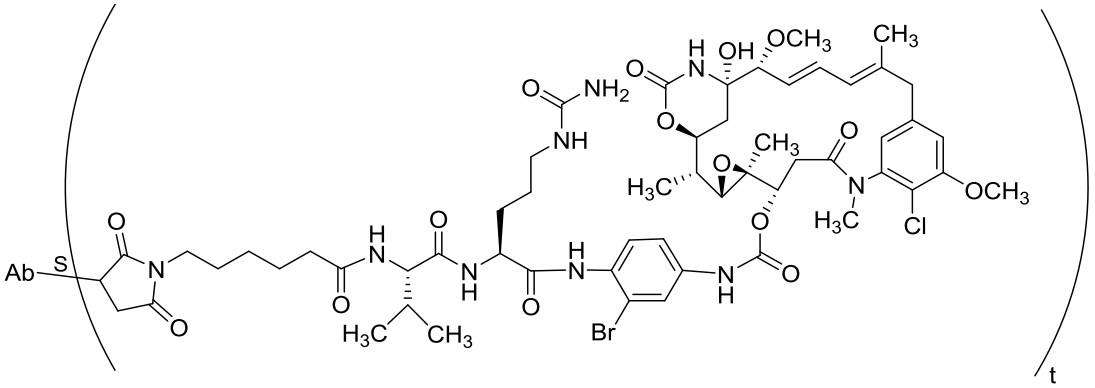


,

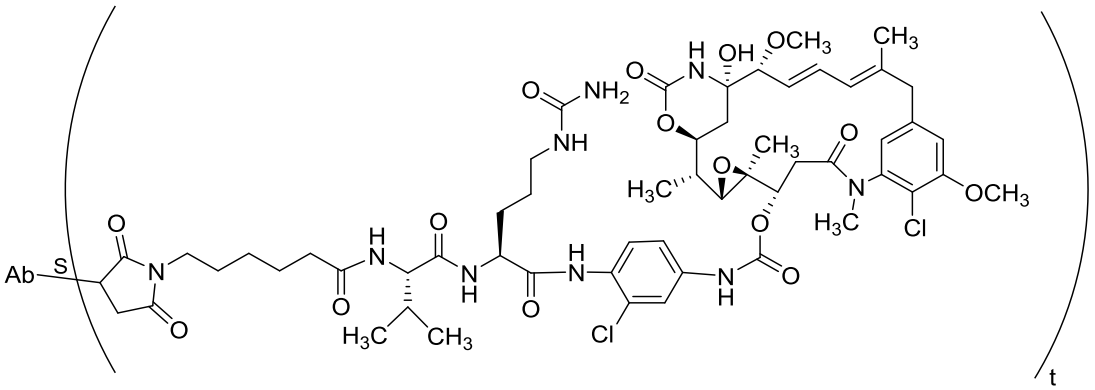
5


Ab
S
t

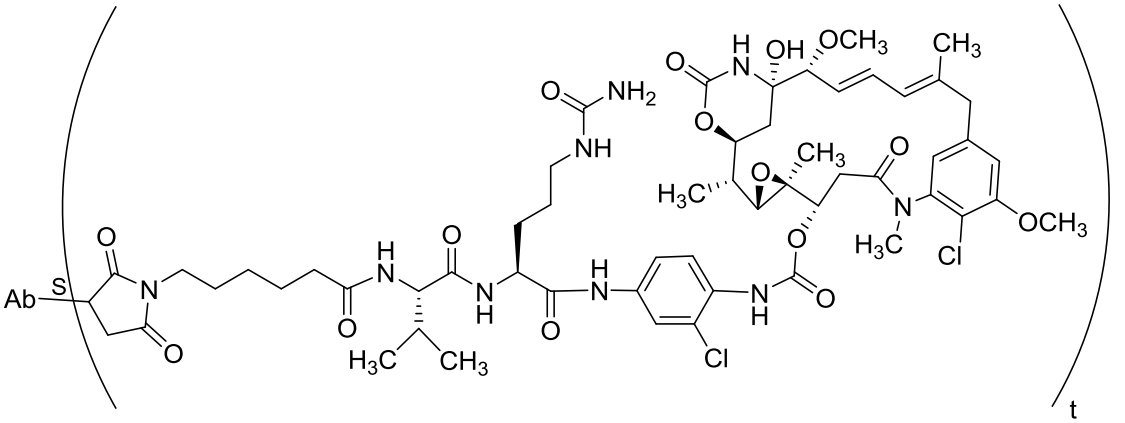
,


Ab
S
t

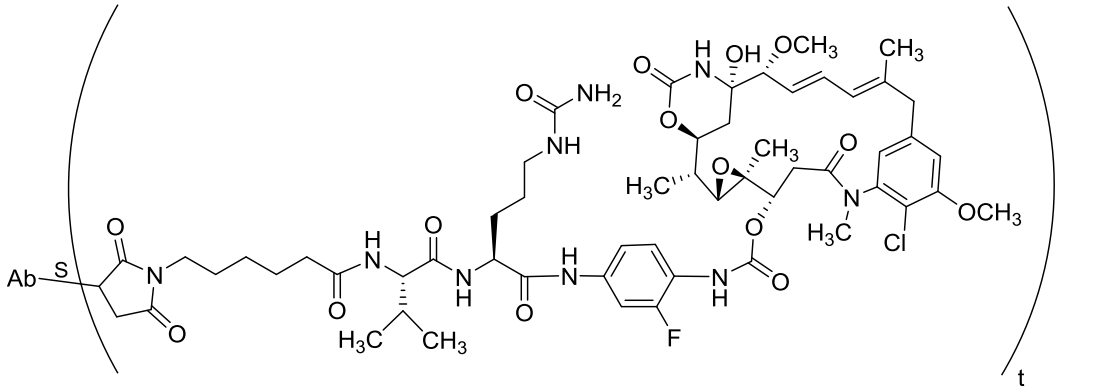
,


Ab
S
t

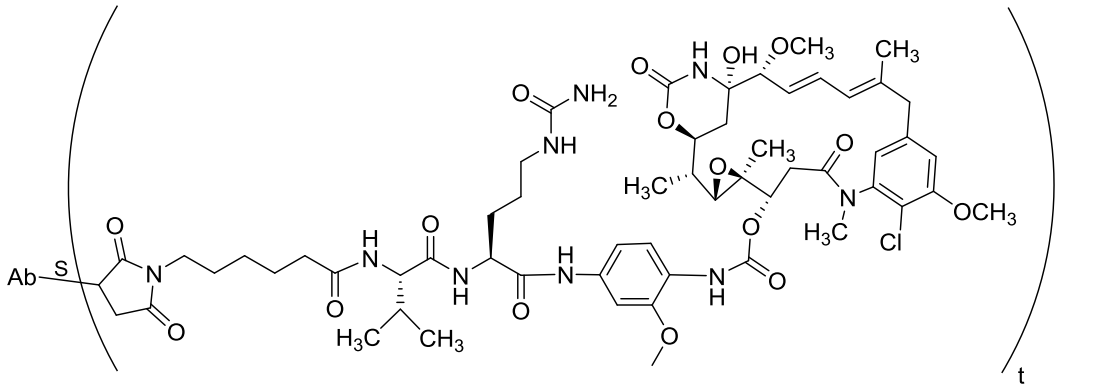
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H3C
CH3
O
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
H3C
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
Cl
t

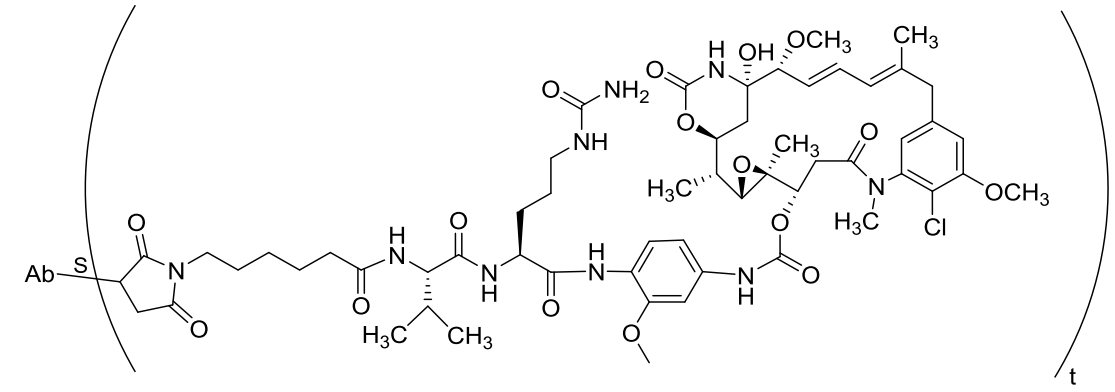
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H3C
CH3
O
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
H3C
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
F
t

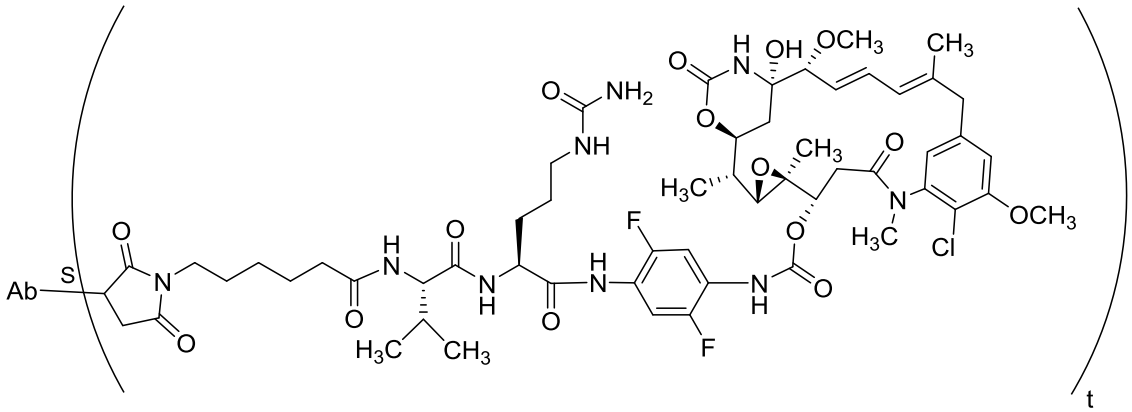
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H3C
CH3
O
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
H3C
CH3
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
t

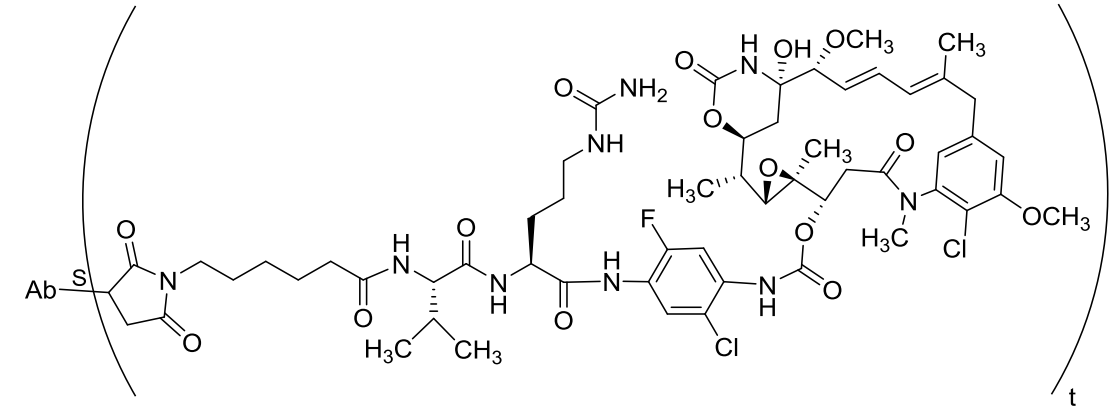
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
NH
O
NH2
NH
O
H3C
CH3
H
N
O
N
H
O
H
N
O
O
CH3
H3C
O
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
OH
OCH3
CH3
O
t

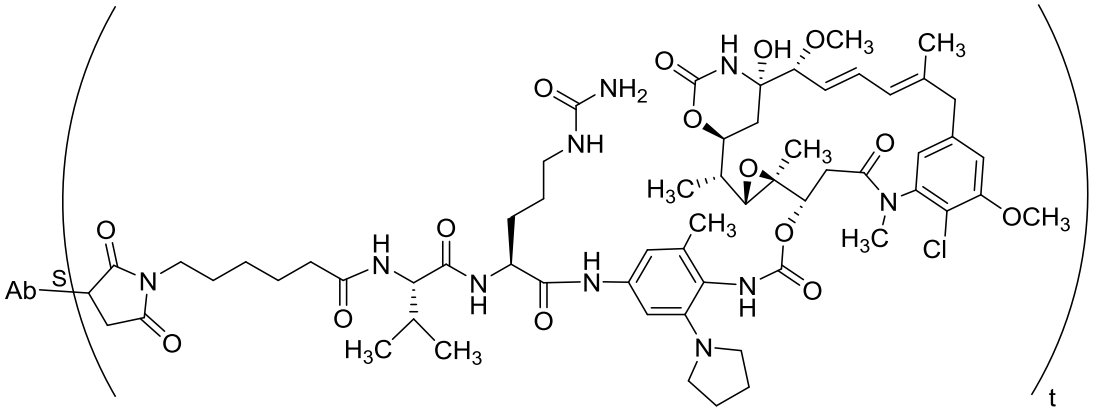
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
NH
O
NH2
NH
O
H3C
CH3
H
N
O
N
H
O
H
N
O
F
F
O
CH3
H3C
O
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
OH
OCH3
CH3
O
t

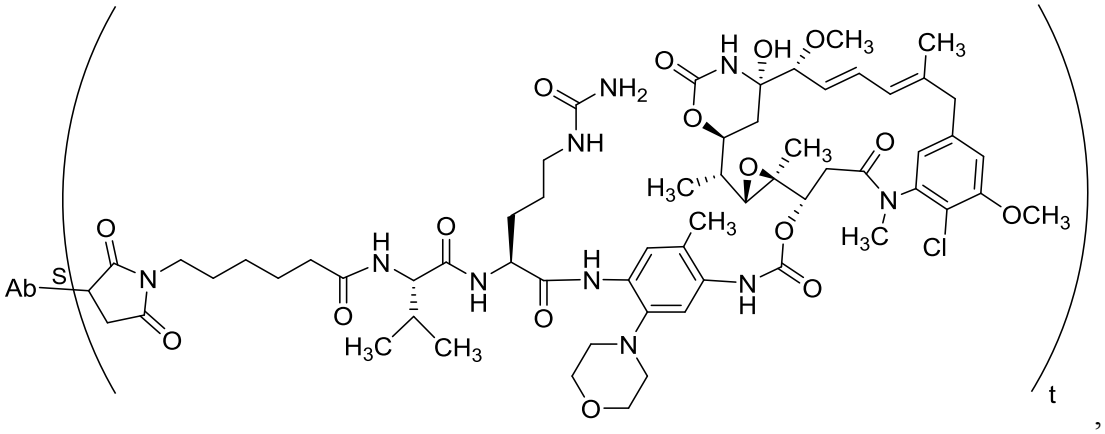
,


Ab
S
O
N
O
O
H
N
O
NH
O
NH2
NH
O
H3C
CH3
H
N
O
N
H
O
H
N
O
F
Cl
O
CH3
H3C
O
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
OH
OCH3
CH3
O
t

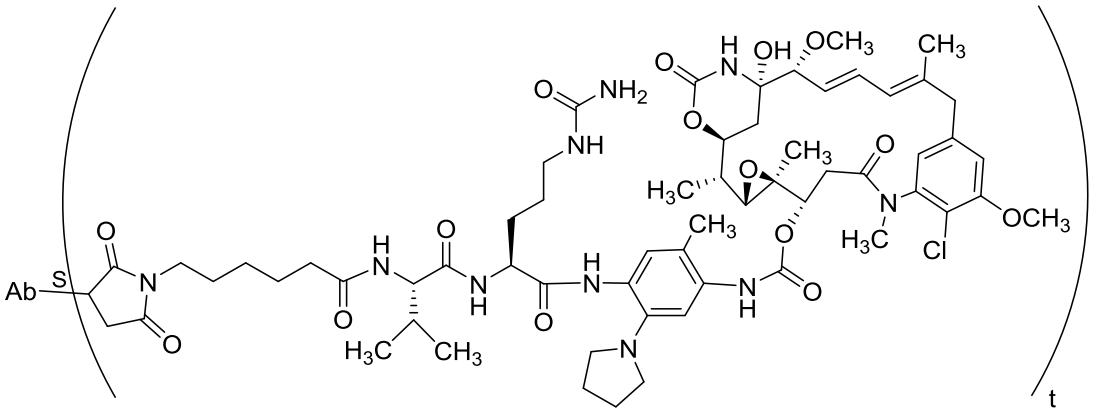
,


Ab
S
t

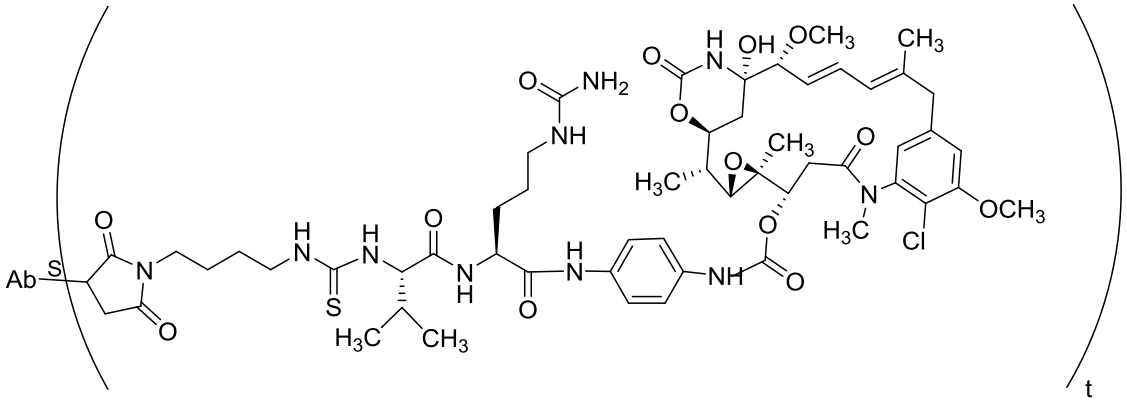
,


Ab
S
t

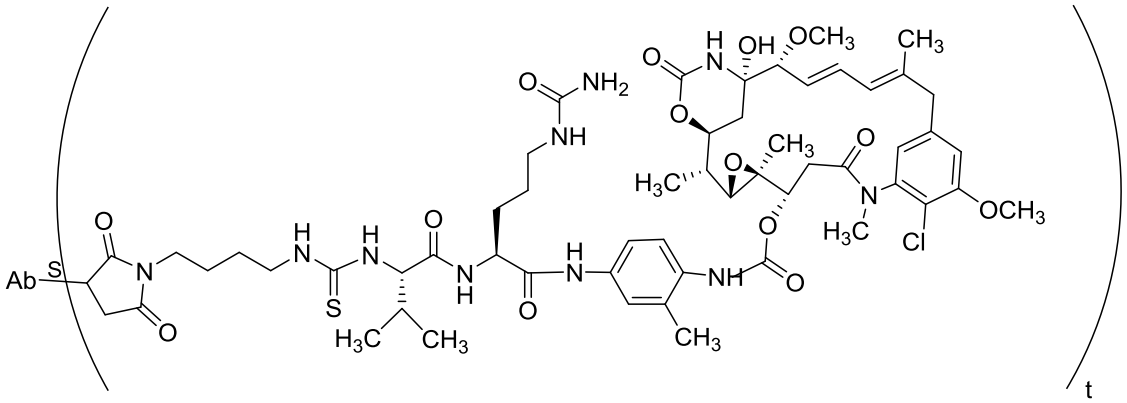
,


Ab
S
t

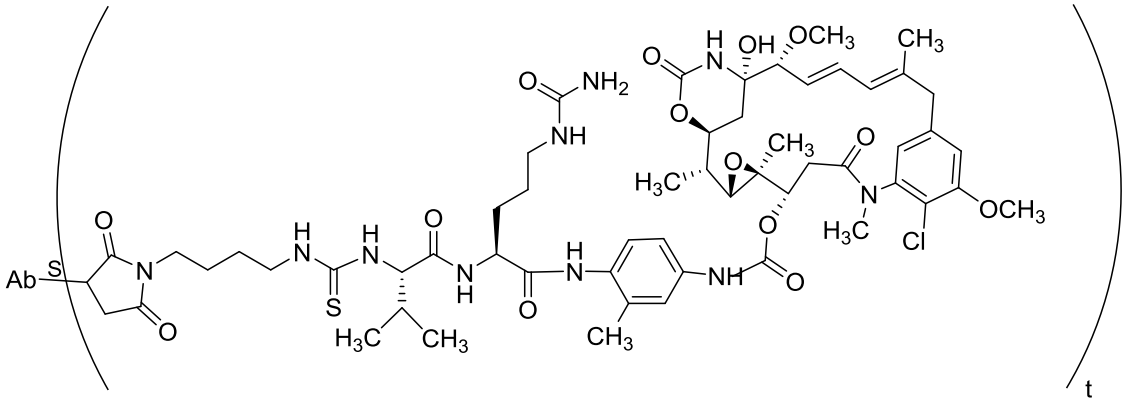
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
H
O
NH2
NH
O
H
N
O
O
CH3
H3C
CH3
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
N
H3C
Cl
OCH3
NH
O
t

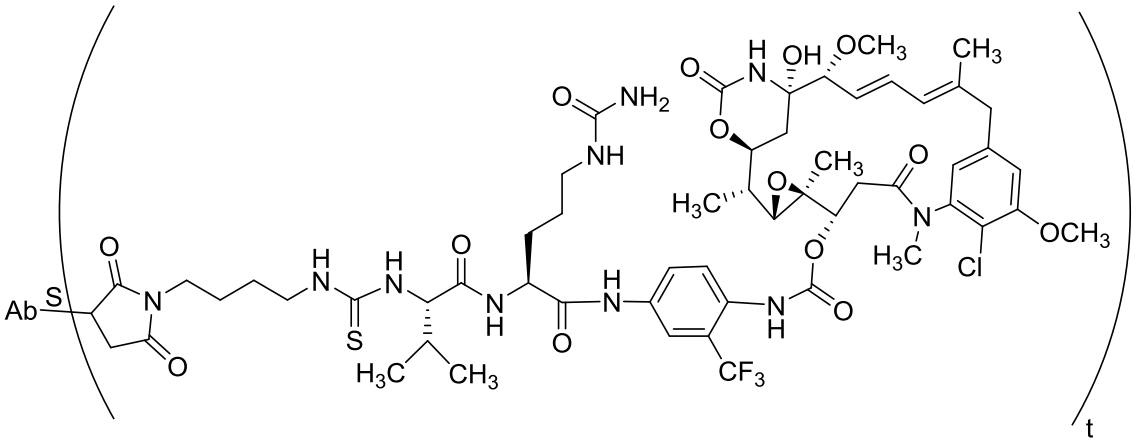
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
H
O
NH2
NH
O
H
N
O
O
CH3
H3C
CH3
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
N
H3C
Cl
OCH3
NH
O
CH3
t

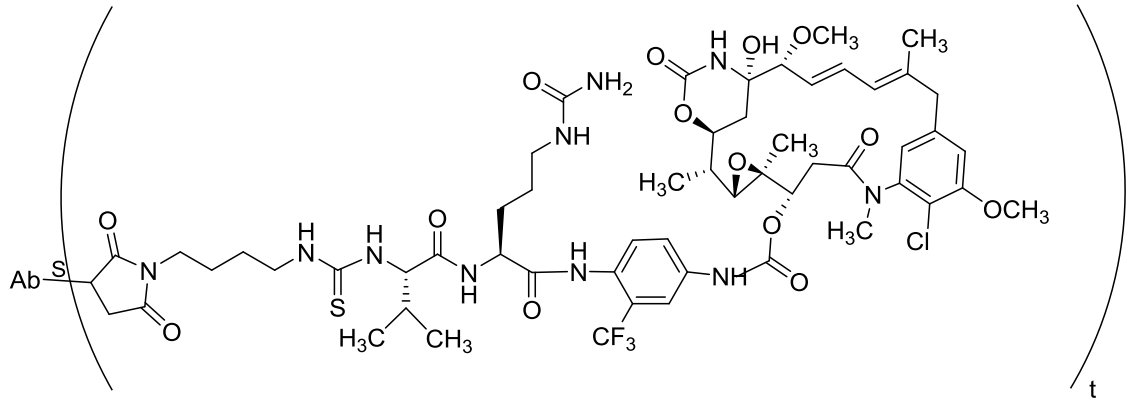
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
H
O
NH2
NH
O
H
N
O
O
CH3
H3C
CH3
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
N
H3C
Cl
OCH3
NH
O
CH3
t

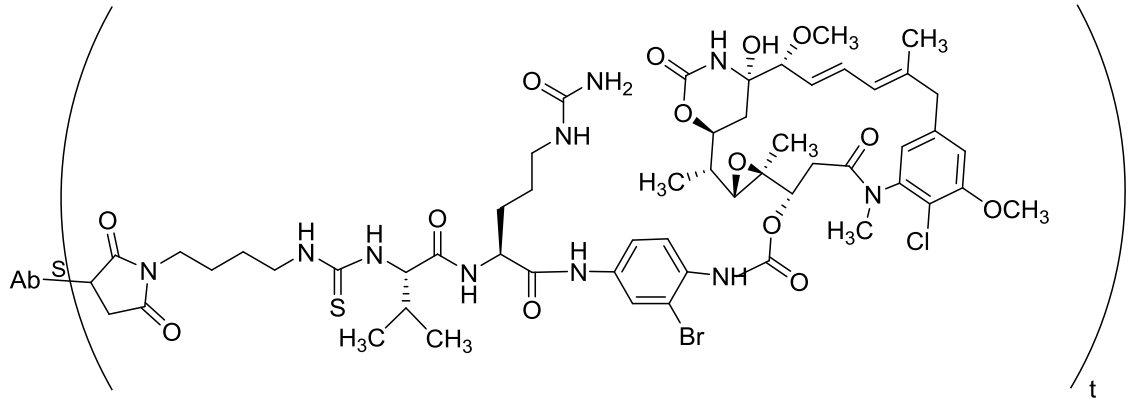
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H3C
CH3
CF3
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

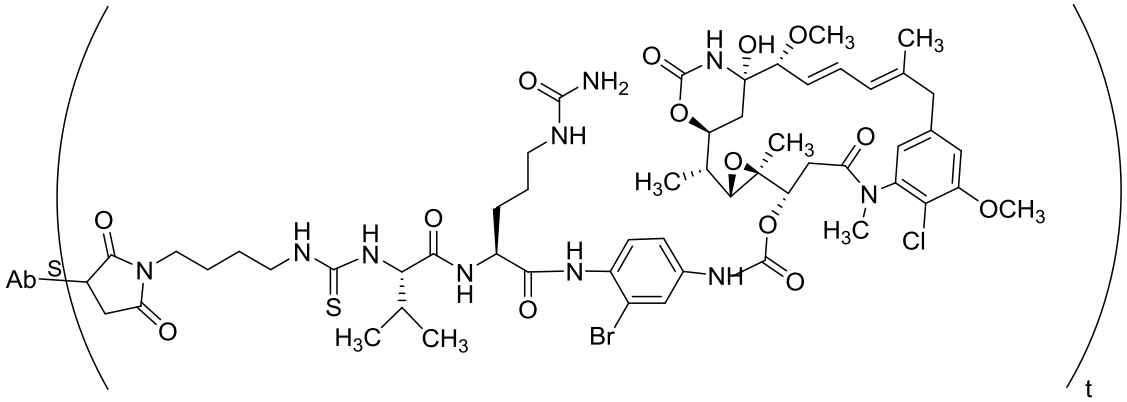
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H3C
CH3
CF3
NH
O
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

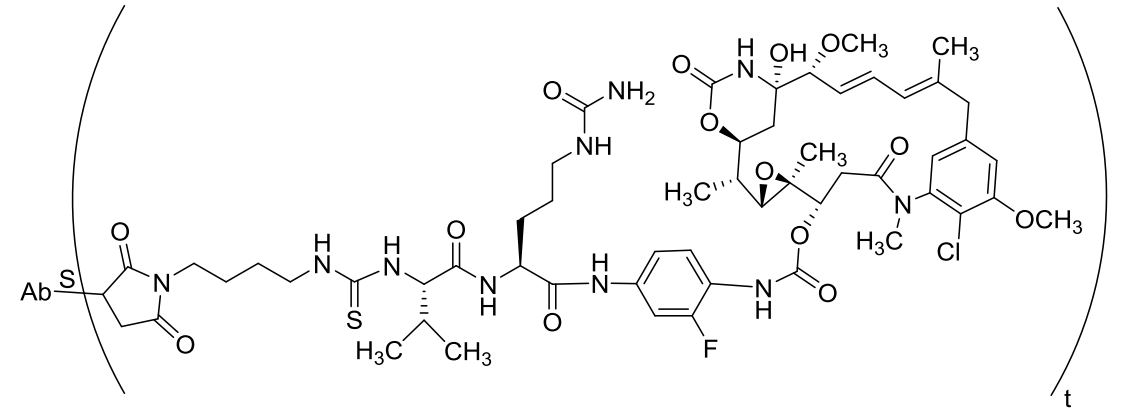
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH
O
NH2
H3C
CH3
Br
NH
O
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
t

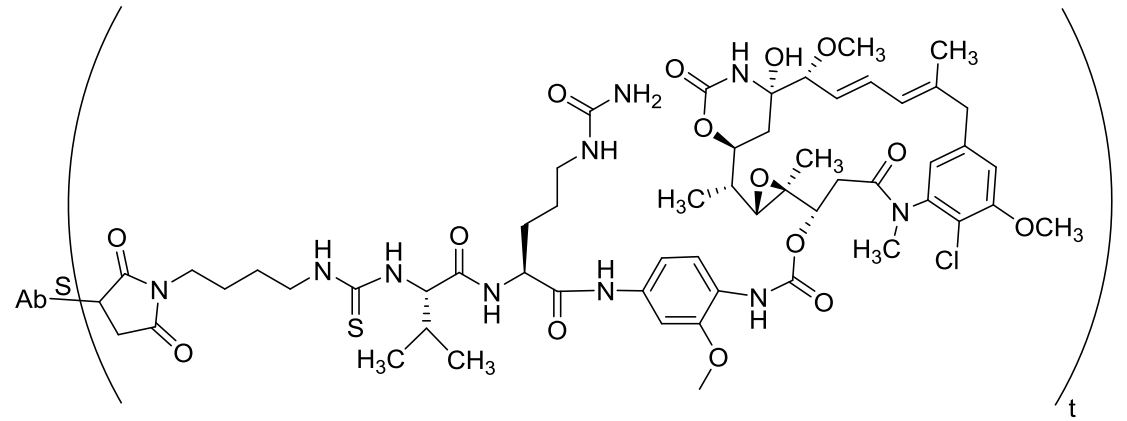
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
NH
O
Br
H3C
CH3
t

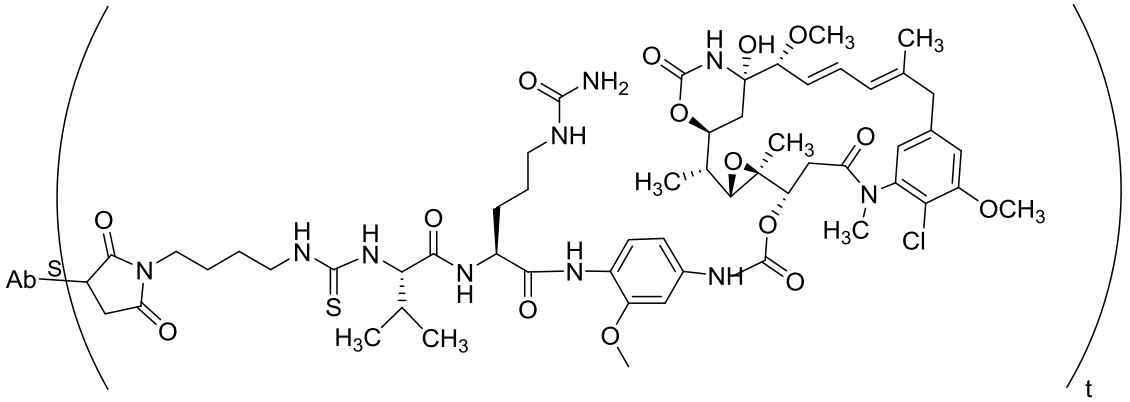
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
NH
O
F
H3C
CH3
t

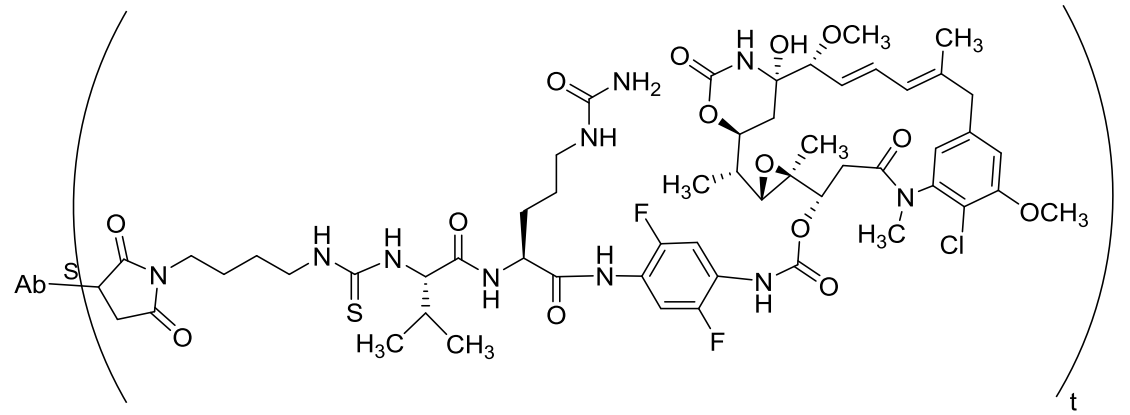
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
NH
O
O
H3C
CH3
t

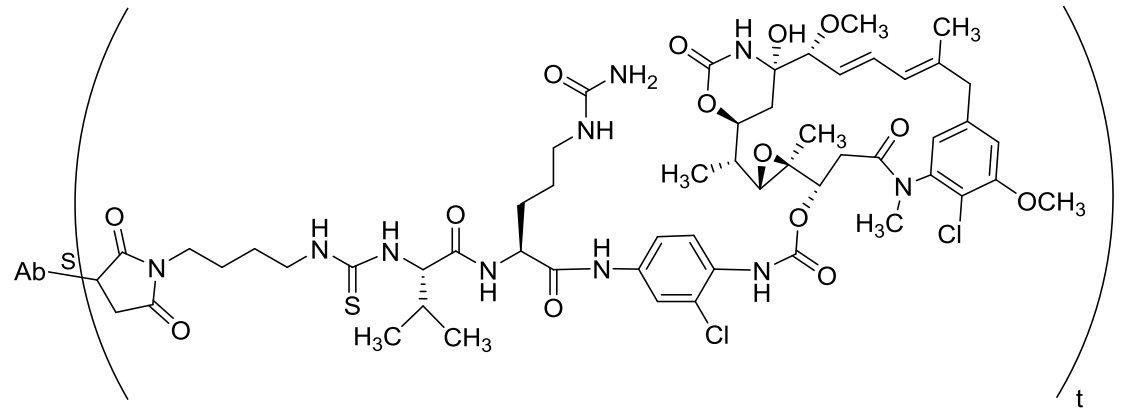
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
NH
O
O
H3C
CH3
t

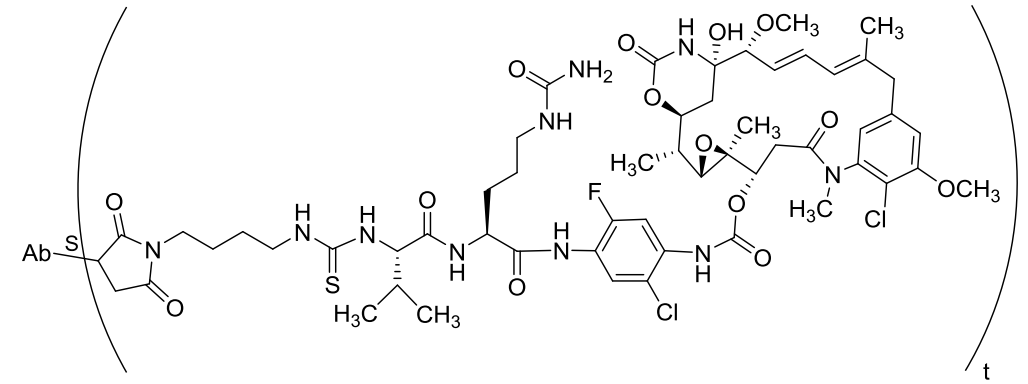
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
F
F
NH
O
O
H3C
CH3
t

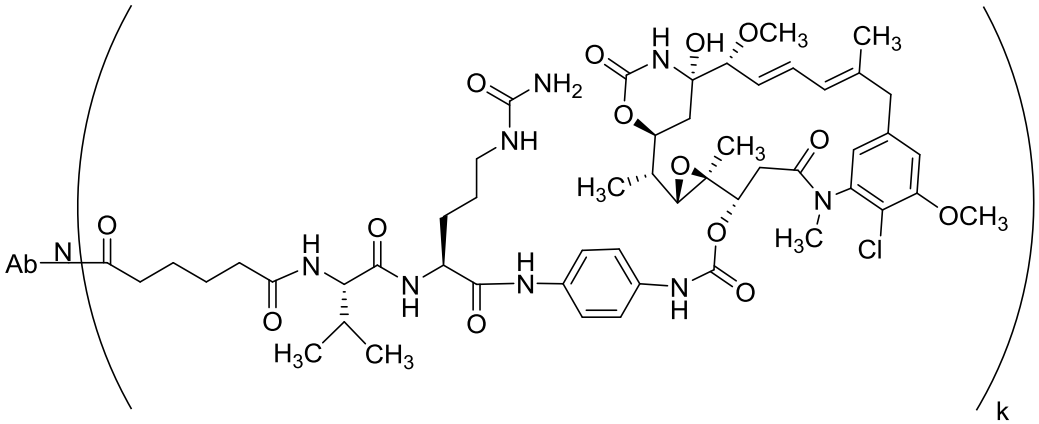
,


Ab
S
O
N
O
H
N
S
H
N
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
Cl
NH
O
O
H3C
CH3
t

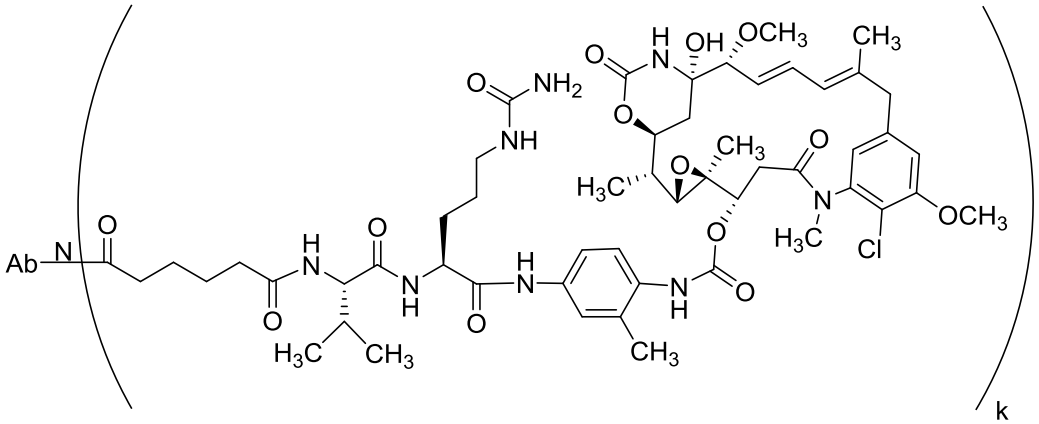
,


Ab
S
t

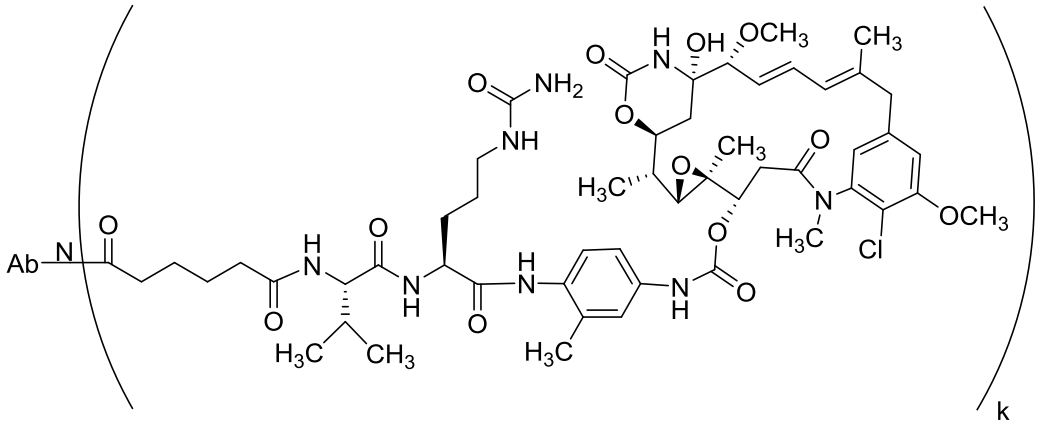
,


Ab
N
k

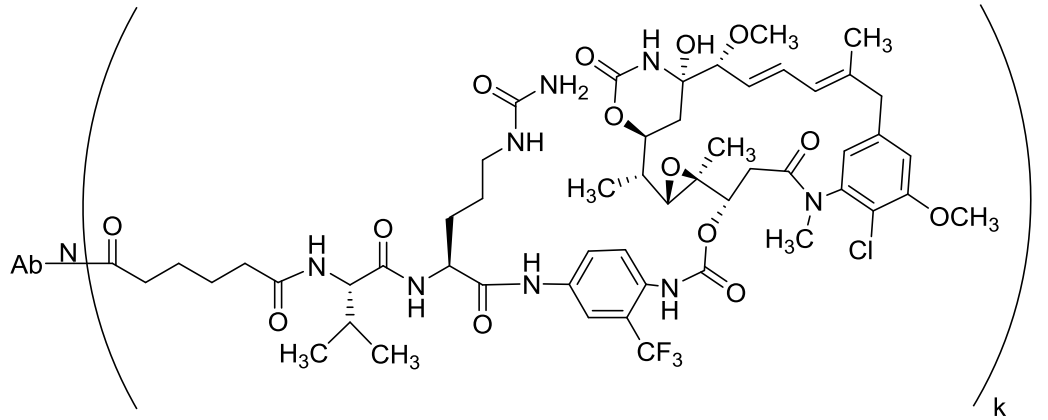
,


Ab
N
k

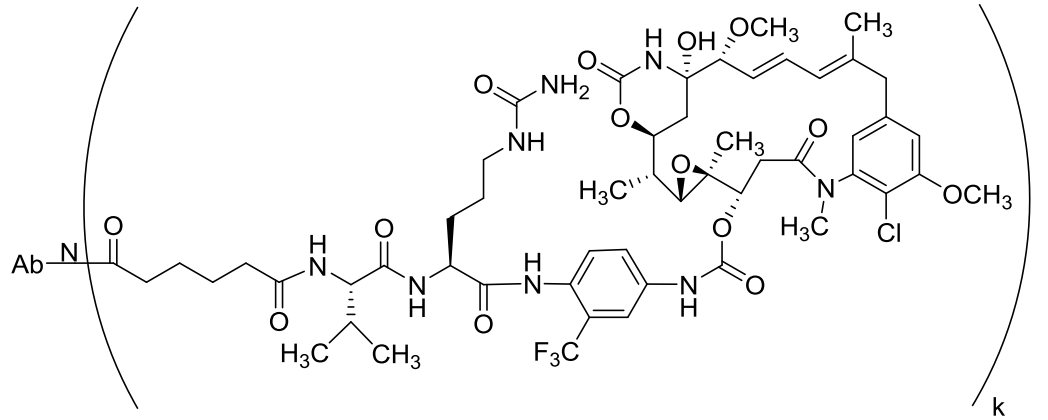
,


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
O
NH
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
H3C
k

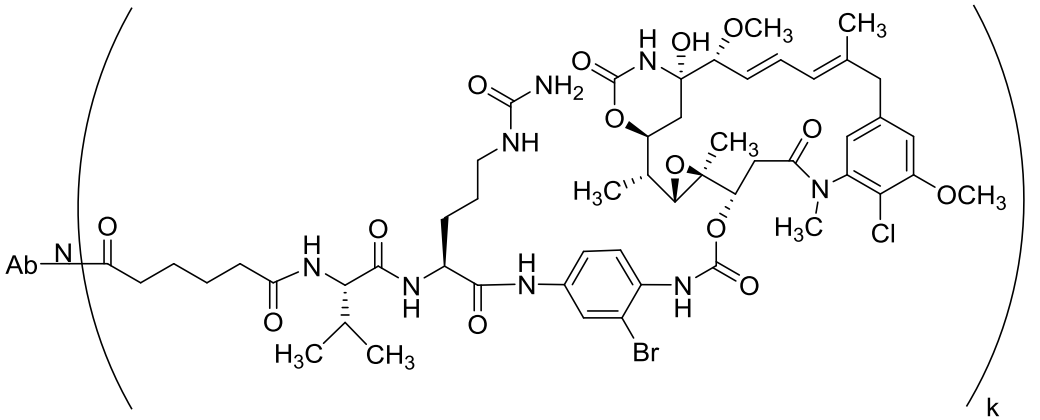
,


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
O
NH
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
CF3
k

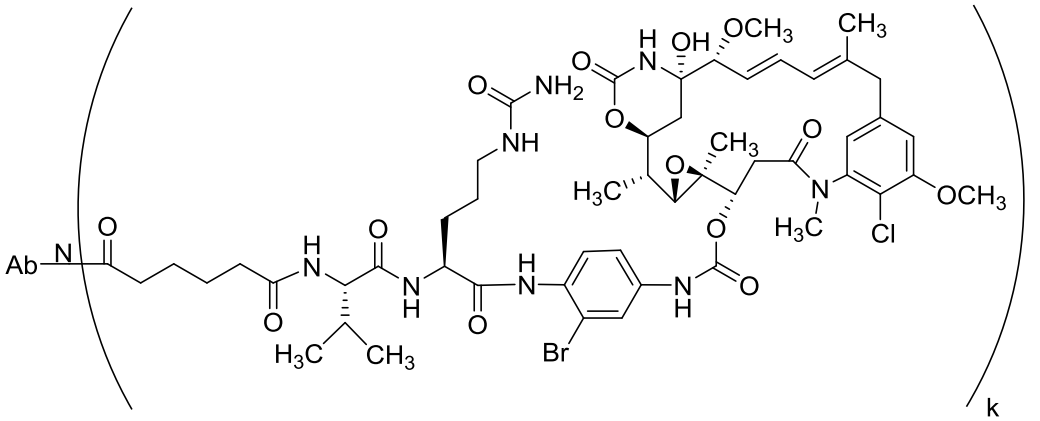
,


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
N
H
O
O
NH
NH2
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
F3C
k

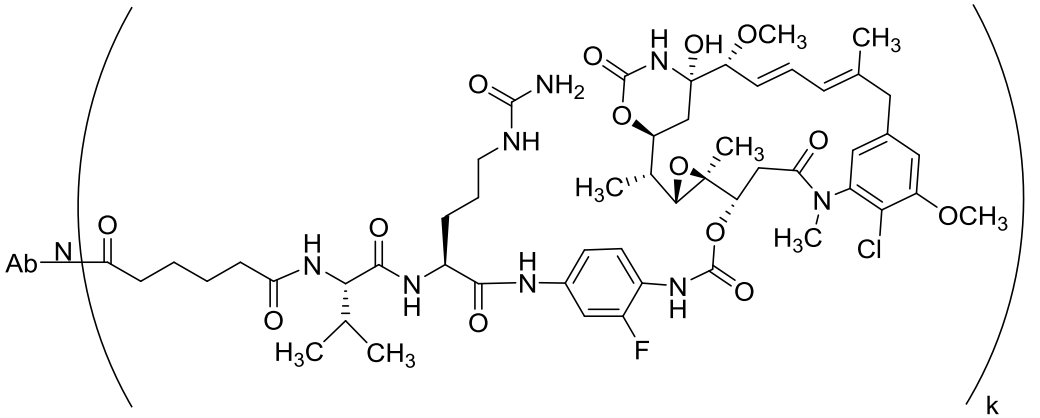
,


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
NH
O
NH2
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
Br
k

,

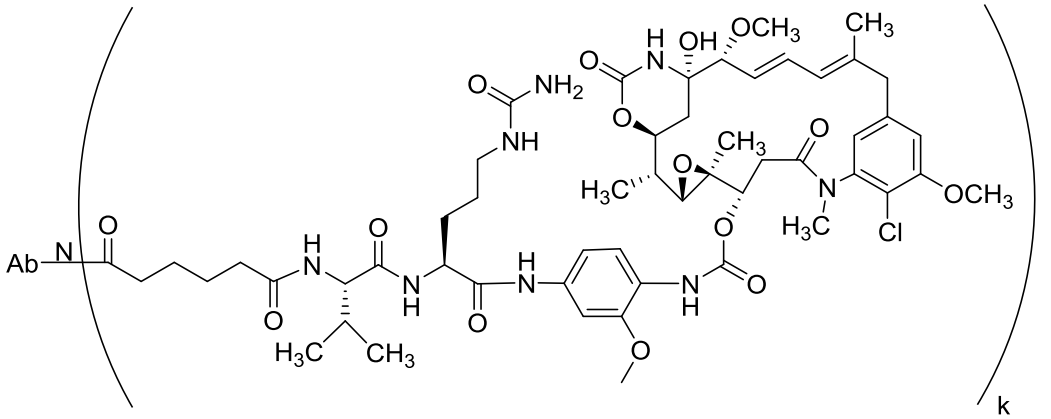

Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
NH
O
NH2
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
Br
k

,

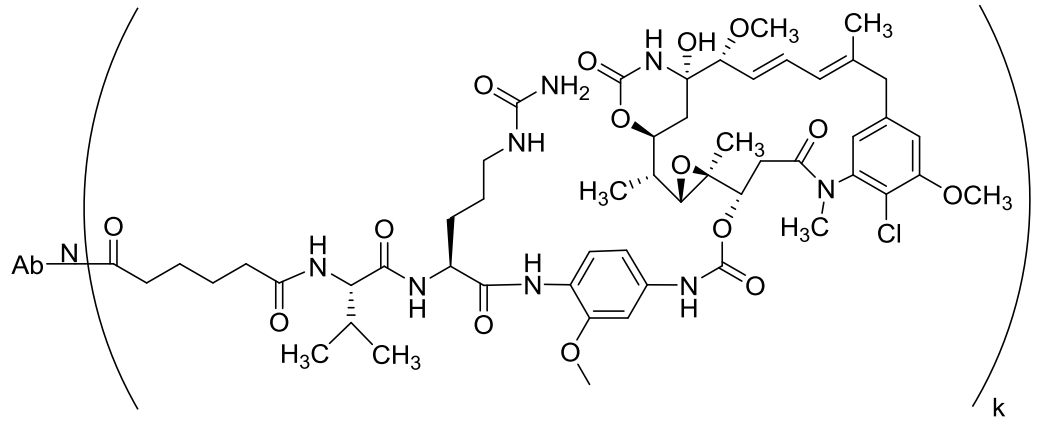

Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
N
H
O
NH
O
NH2
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
Cl
OCH3
H3C
CH3
F
k

,

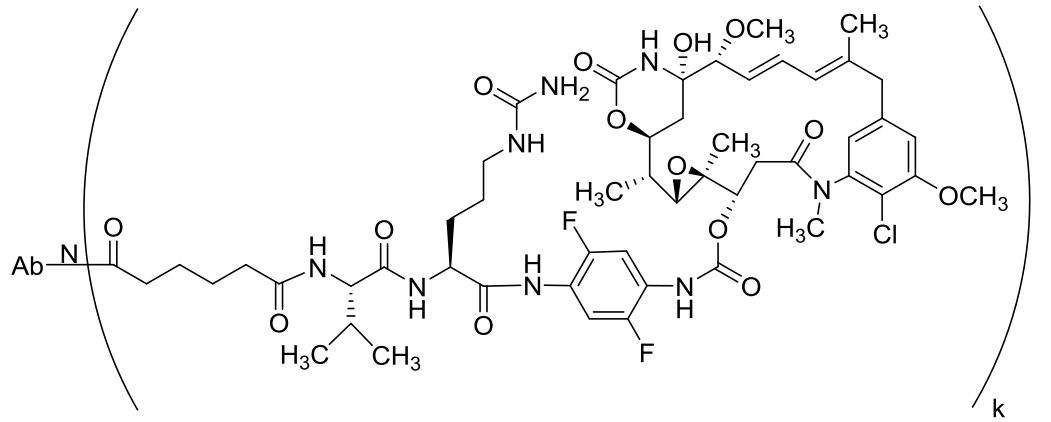
5


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
O
H3C
CH3
O
k

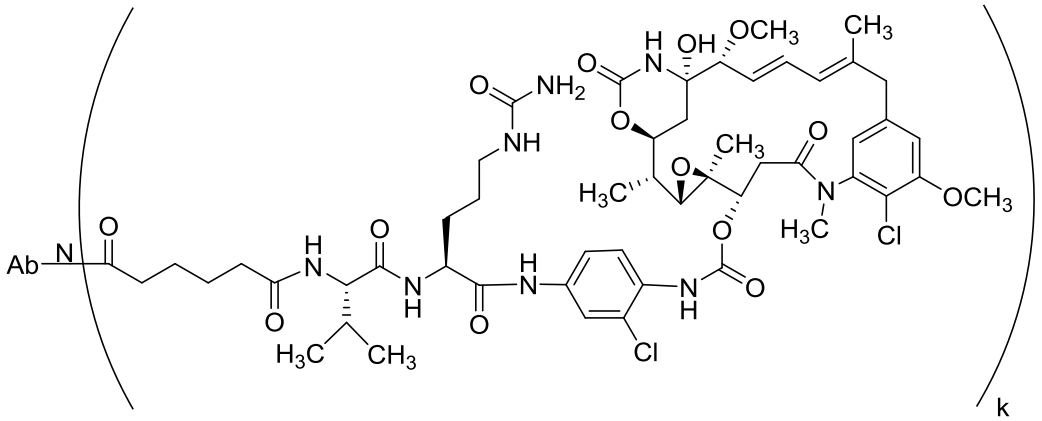
,


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
O
H3C
CH3
O
k

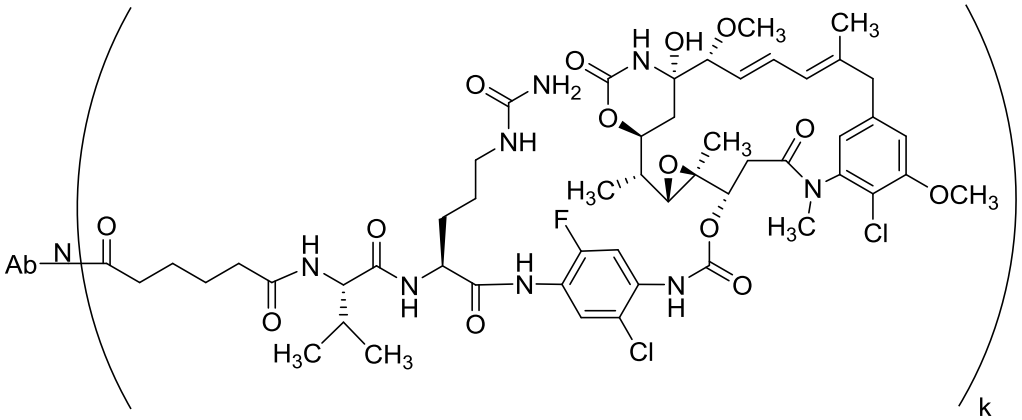
,


Ab
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
NH2
NH
O
H
N
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
O
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
F
O
N
H
F
O
H3C
CH3
O
k

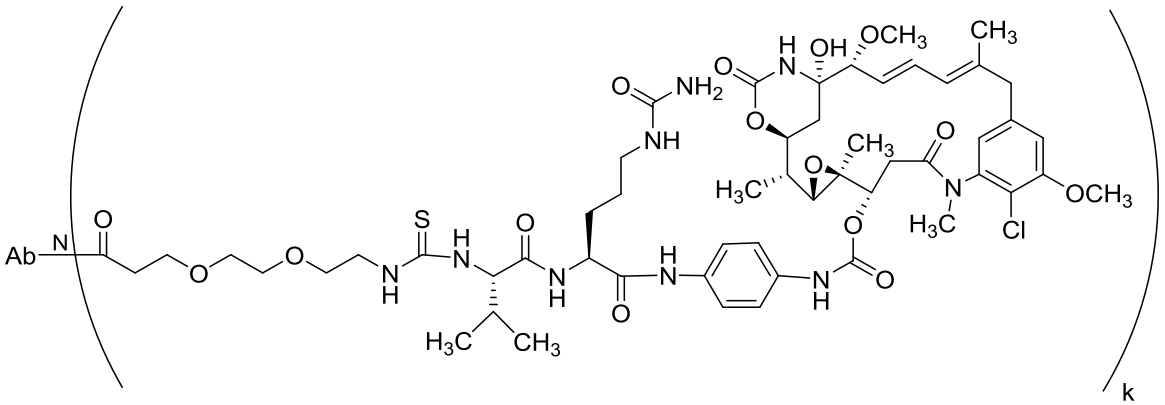
,



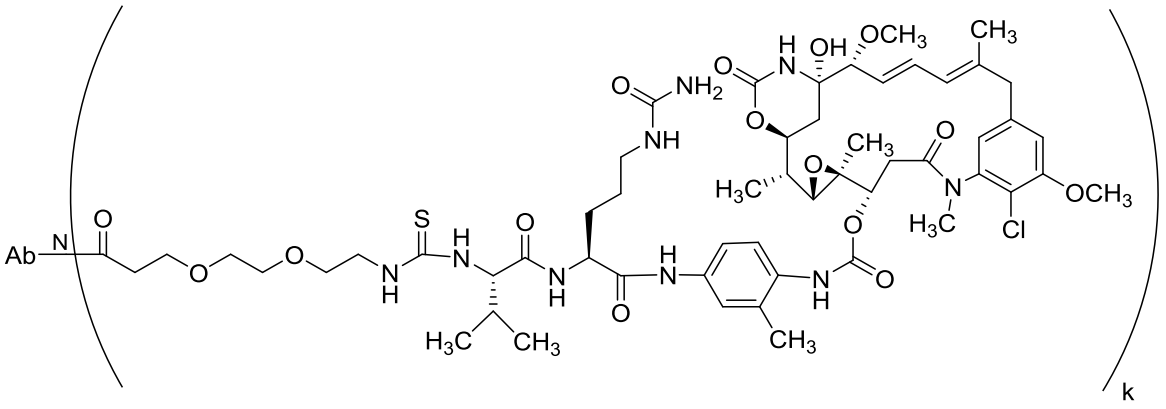
,



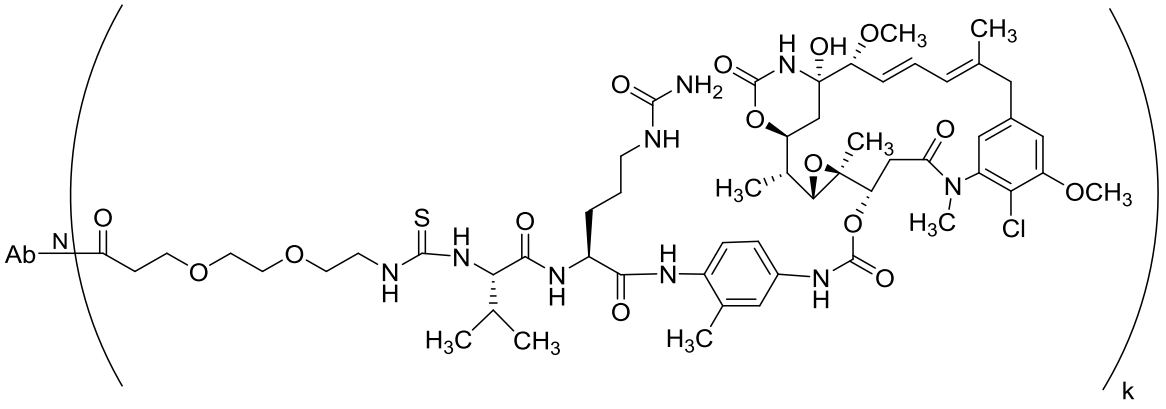
,



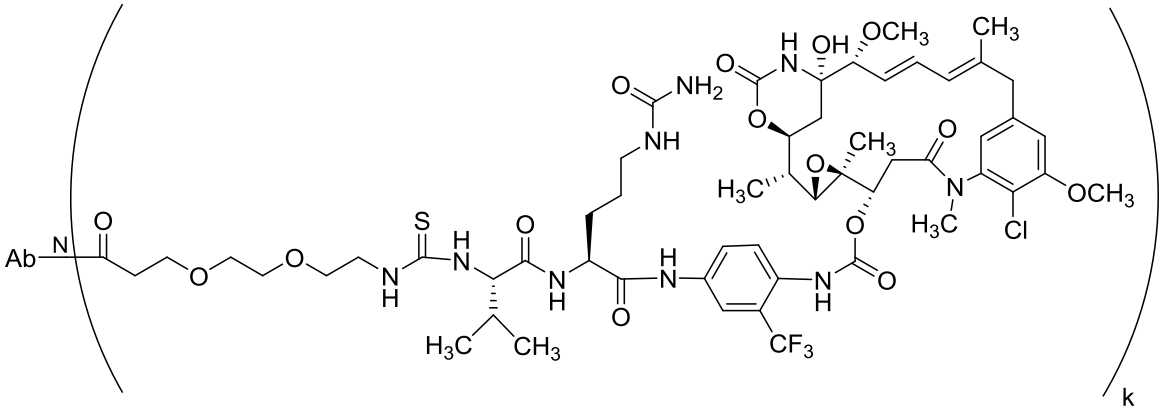
,



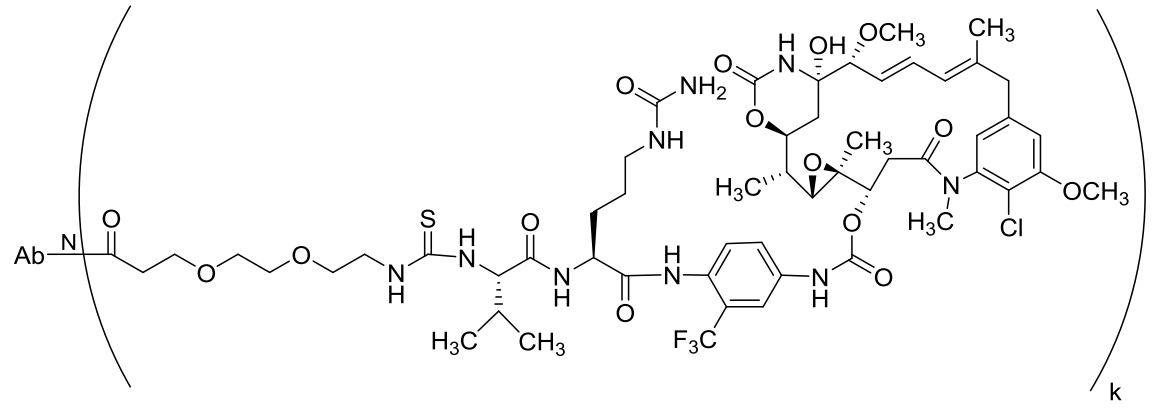
,



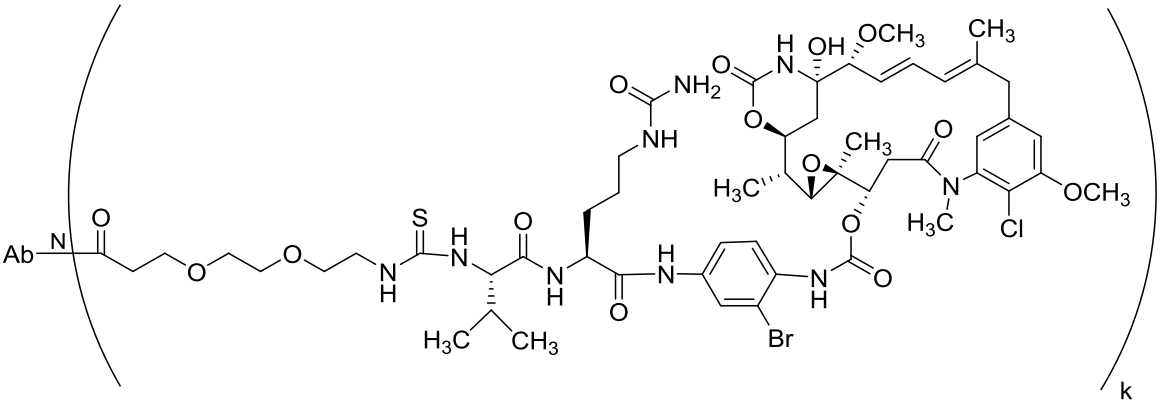
,



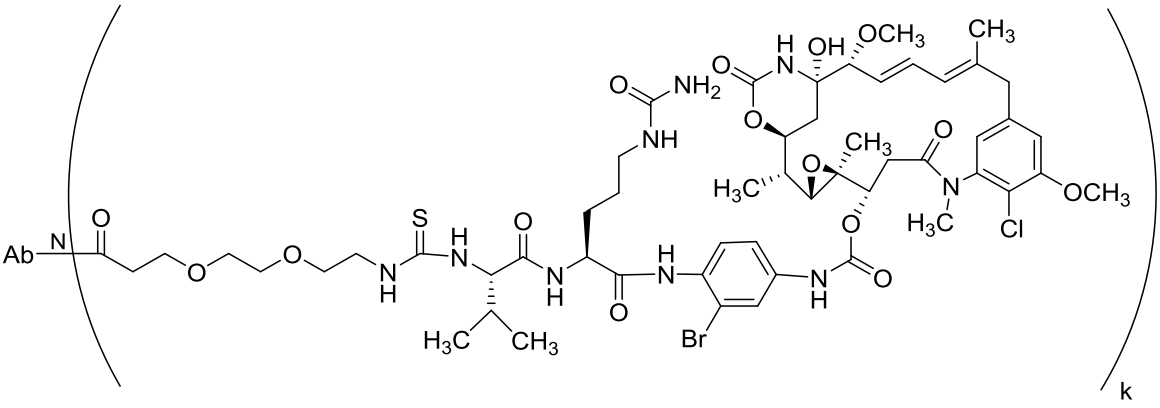
,


Ab
N
O
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
H3C
CH3
F3C
k

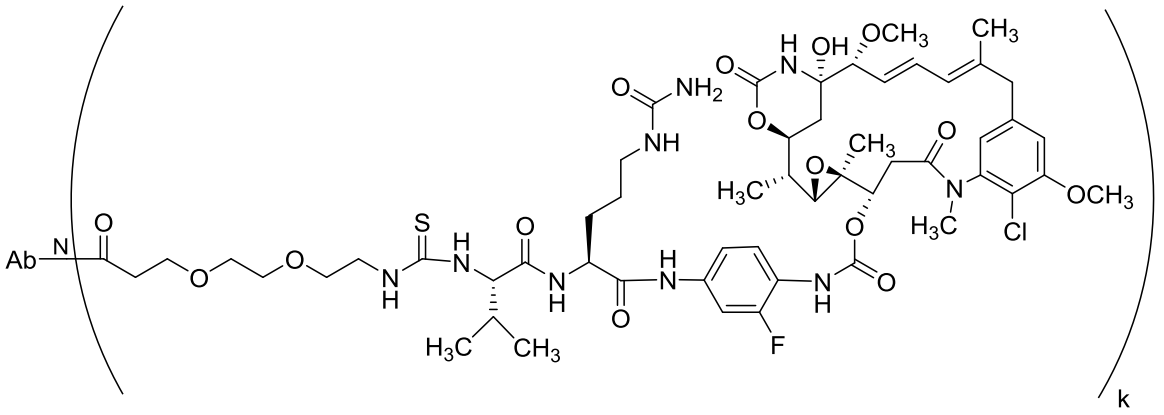
,


Ab
N
O
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
H3C
CH3
Br
k

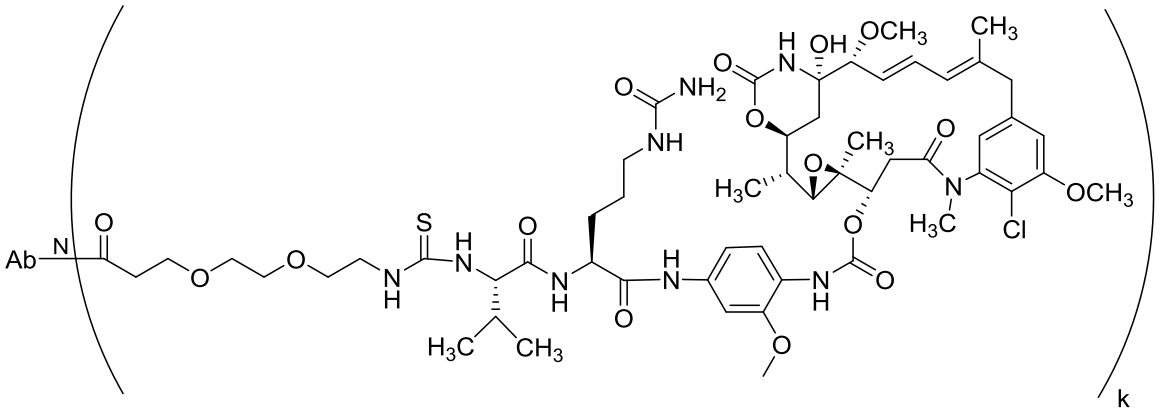
,


Ab
N
O
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
O
NH
O
NH2
N
H
OH
OCH3
CH3
O
O
O
CH3
H3C
O
N
H3C
OCH3
Cl
O
N
H
H3C
CH3
Br
k

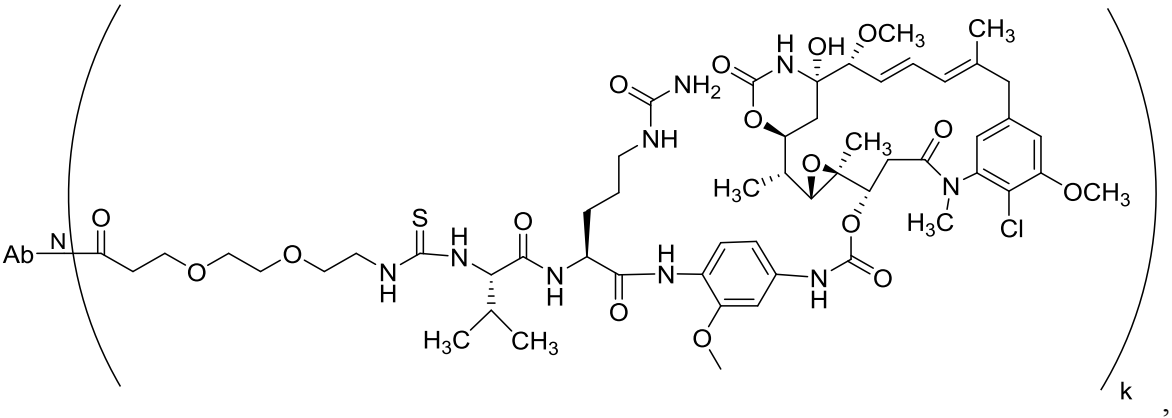
,


Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
H3C
CH3
O
NH2
NH
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
F
k

,

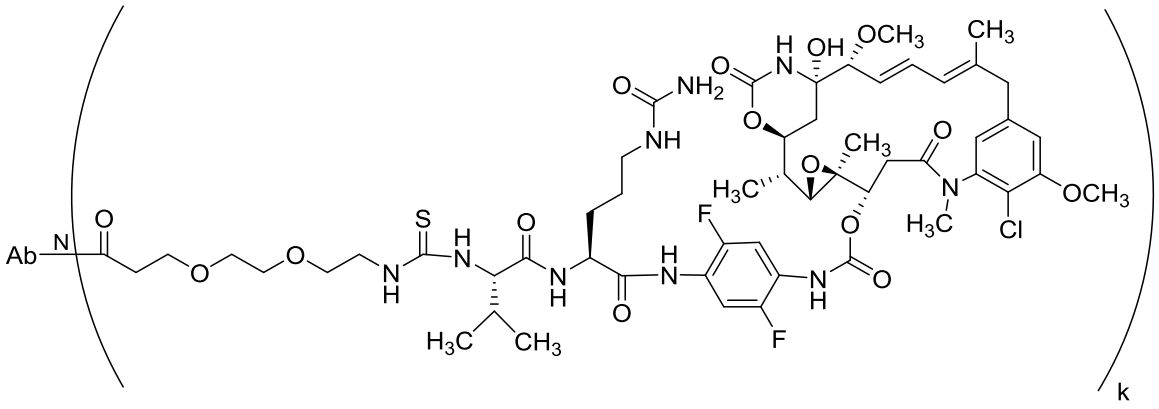

Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
H3C
CH3
O
NH2
NH
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
O
k

,

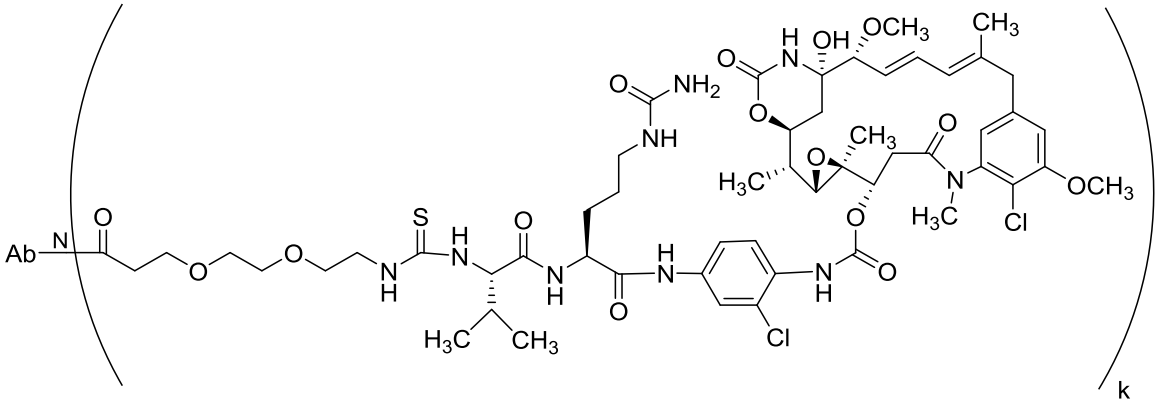

Ab
N
O
O
O
O
N
H
S
N
H
O
N
H
H3C
CH3
O
NH2
NH
H
N
O
OH
OCH3
CH3
O
O
CH3
H3C
O
O
N
H3C
Cl
OCH3
O
N
H
O
k

,

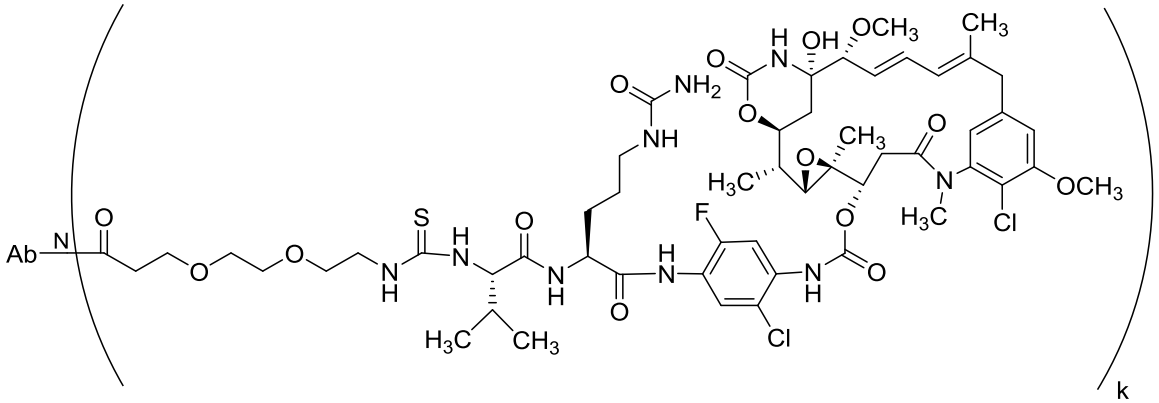
5



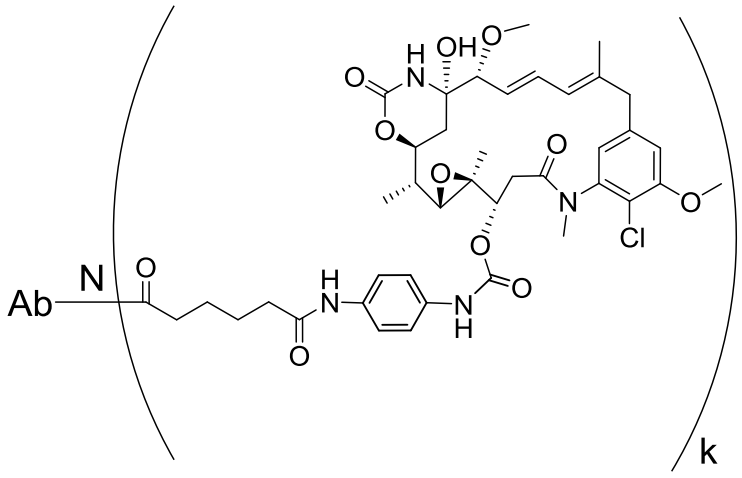
,



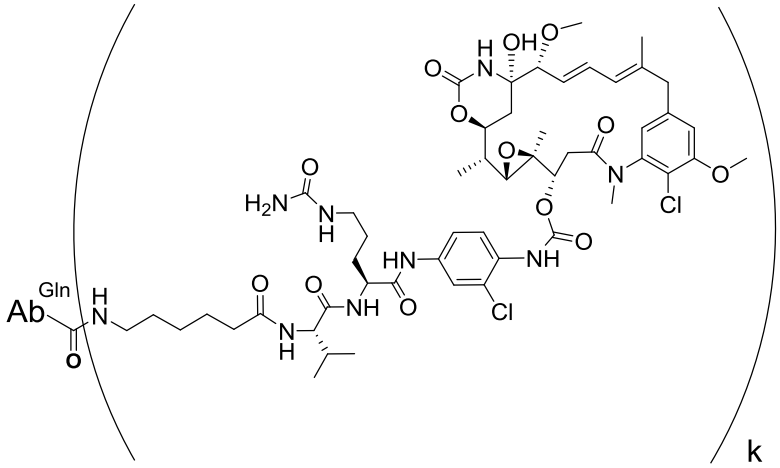
,



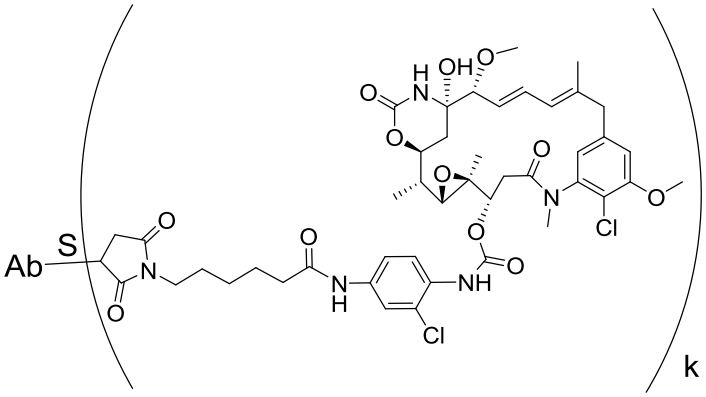
,


Ab
N
O
H
N
O
H
N
O
O
H
N
OH
O
O
O
O
O
N
Cl
O
O
k

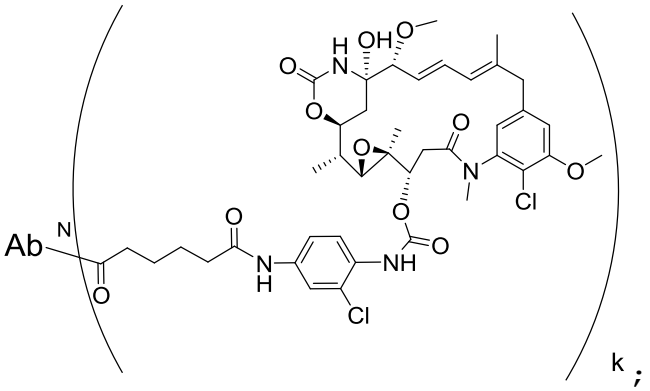
,


Ab
Gln
o
H
N
O
H
N
O
O
NH
HN
O
H2N
O
N
H
O
NH
HN
O
Cl
O
O
O
N
Cl
O
O
k

,


Ab
S
O
O
N
O
O
H
N
O
NH
O
Cl
H
N
OH
O
O
O
O
O
N
Cl
O
O
k

, y



en donde:

Ab es un anticuerpo;

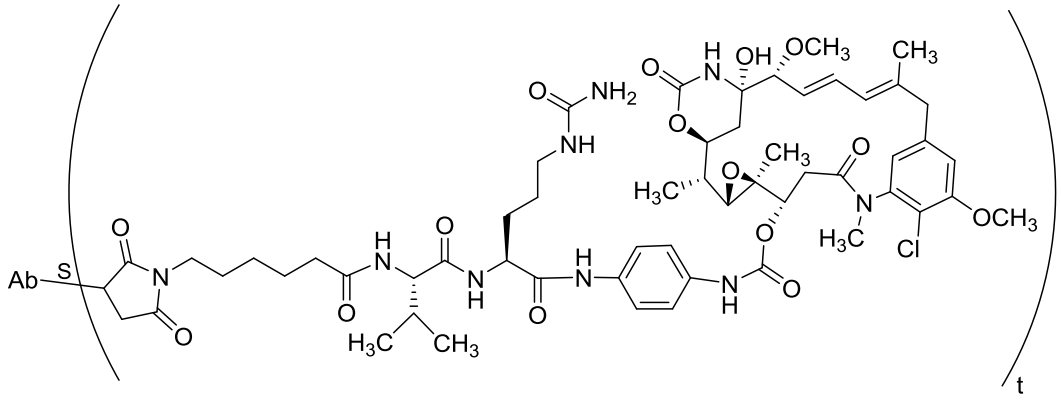
S es un enlace a una cisteína del anticuerpo;

N es un enlace a una lisina del anticuerpo;

k es un número entero de 1 a 30; y

t es un número entero de 1 a 8.

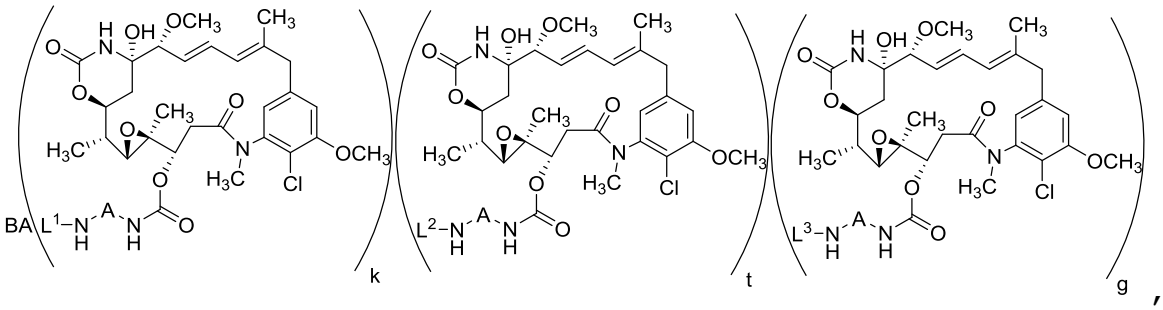
26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, en donde el compuesto es:



; y

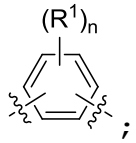
en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



en donde:

A es:



;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\S-OR^A$, $-\S-SO_2R^A$, $-\S-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^A$, y azido;

R^A es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4;

L^1, L^2 y L^3 son enlazadores,

en donde:

L^1 está unido a un residuo de lisina en BA,

L^2 está unido a un residuo de cisteína en BA,

L^3 está unido a un residuo de glutamina en BA,

BA es un agente de unión,

k es un número entero de 0 a 30,

t es un número entero de 0 a 8, y

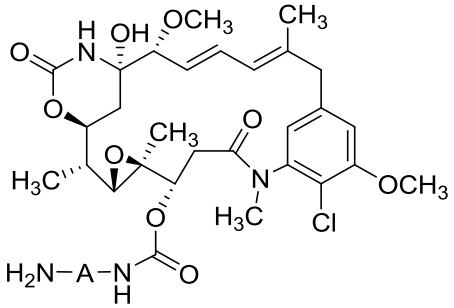
g es un número entero de 0 a 4.

28. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 25 a 27, en donde k o t es 1.

29. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o 27, en donde el BA es un anticuerpo.

30. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, 26, 28 o 29, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-MUC16, un anticuerpo anti-PSMA, un anticuerpo anti-STEAP2 o un anticuerpo anti-HER2.

31. Un compuesto de la Fórmula II:



(II)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

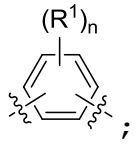
en donde A es arileno o heteroarileno.

32. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 31,

en donde:

A es:



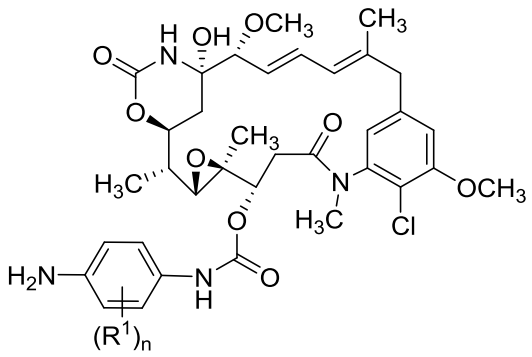
;

R^1, independientemente en cada aparición, es halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, ,  , , o azido; y

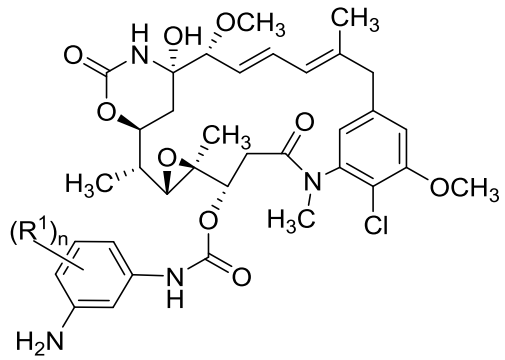
n es un número entero de 0 a 4.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo;

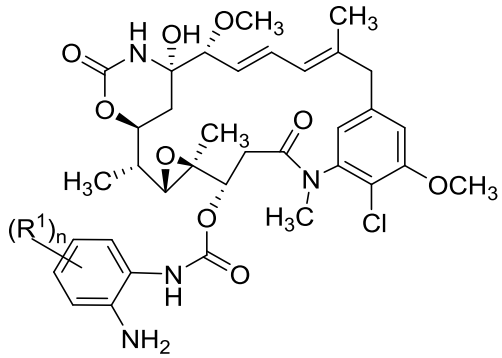
34. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en donde el compuesto de la Fórmula (II) se selecciona de un compuesto de la Fórmula (IIA1), un compuesto de la Fórmula (IIA2) y un compuesto de la Fórmula (IIA3):



(IIA1) ,



(IIA2) ,



(IIA3).

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, en donde n es 0, 1, 2 o 3.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, halógeno, haloalquilo de C_{1-6} y heterocicloalquilo.

37. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

38. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 32 a 36, en donde R^1 es metilo.

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

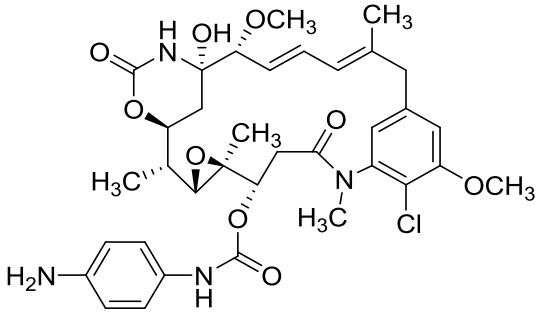
40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, en donde R^1 es cloro.

41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, en donde R^1 es trifluorometilo.

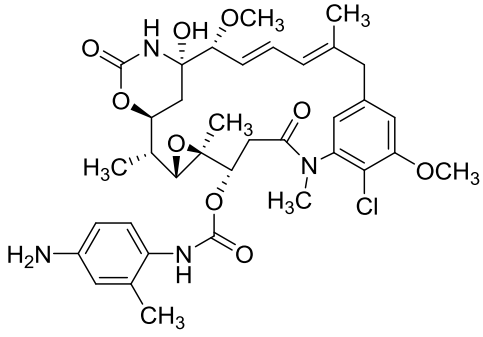
42. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, en donde R^1 es metoxi.

43. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

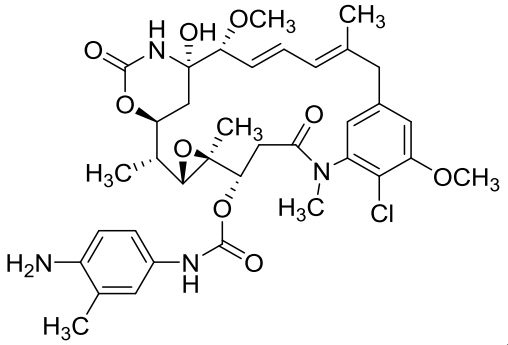
44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, en donde el compuesto se selecciona de:



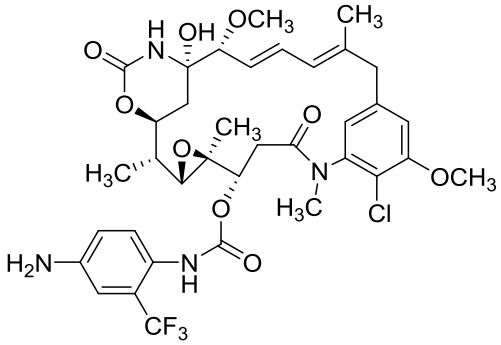
,



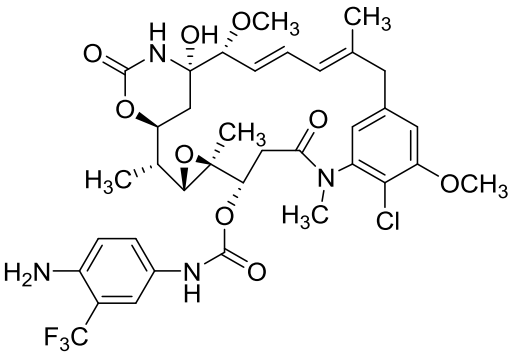
,



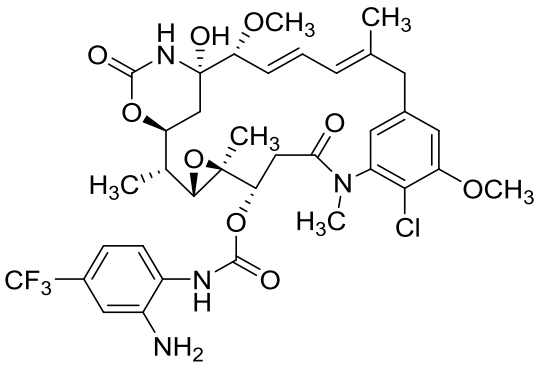
,



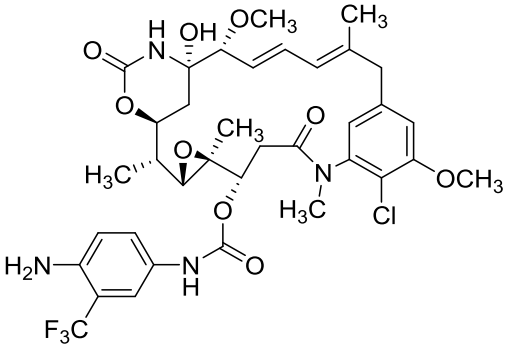
,



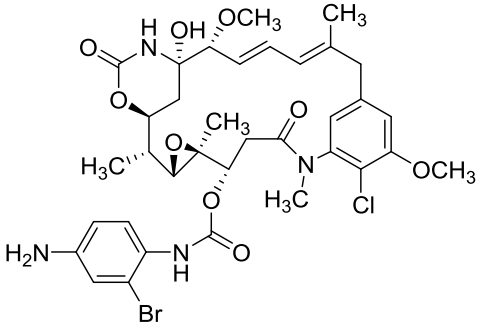
,



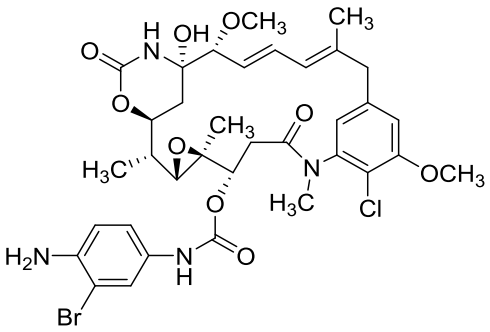
,



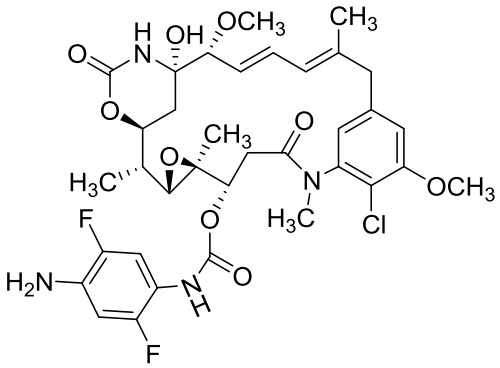
,



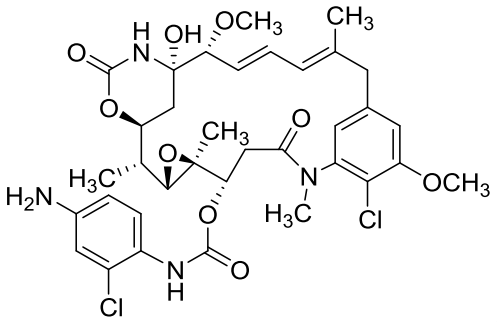
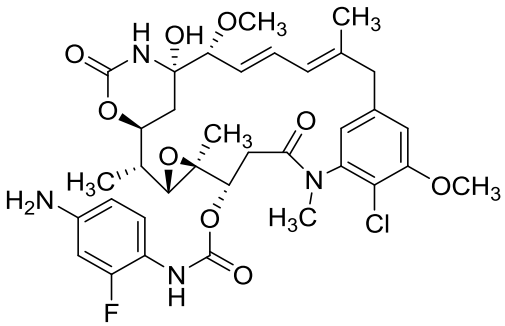
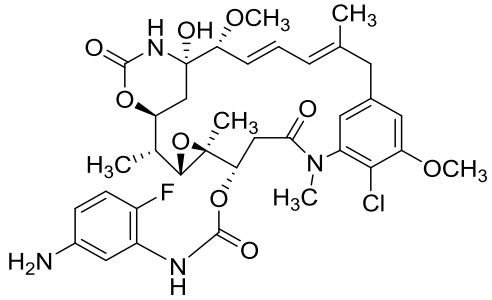
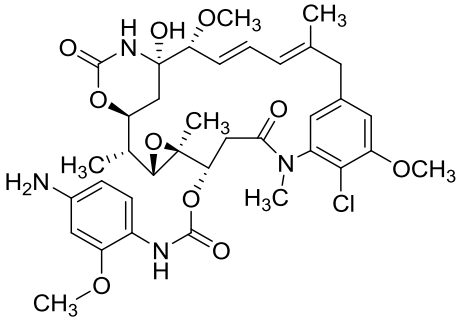
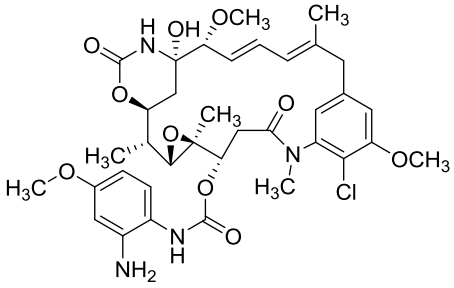
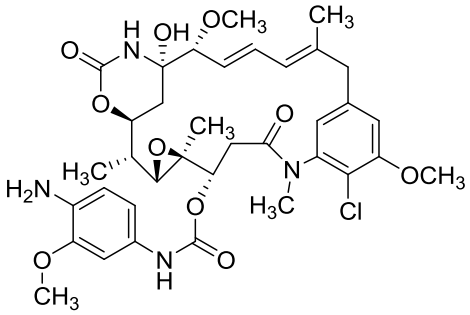
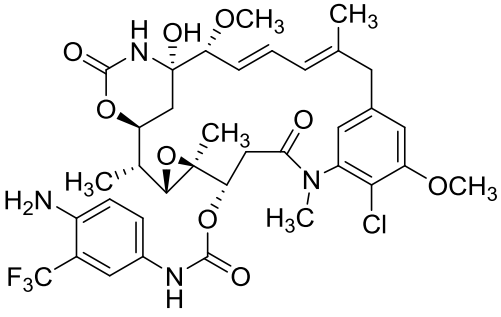
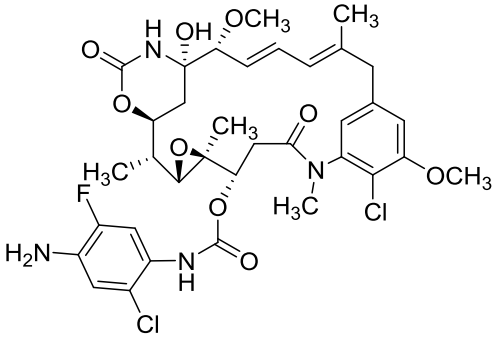
,

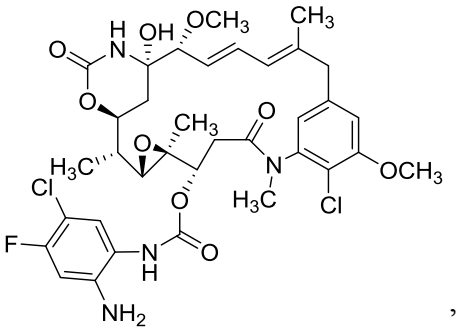


,

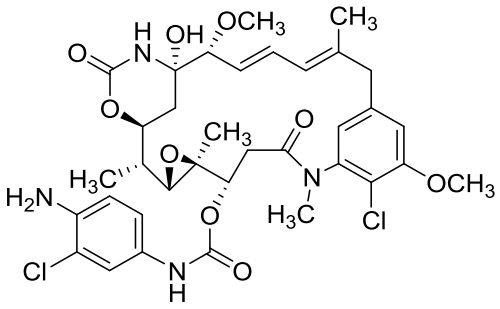


,

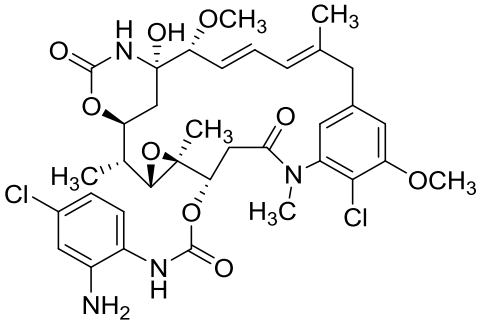

,

,

,

,

,

,

,

,



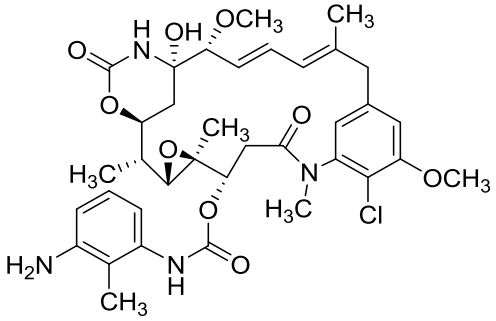
,



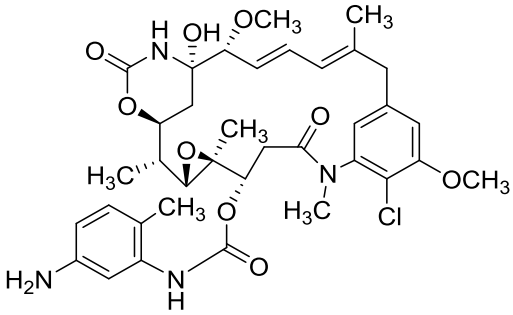
,



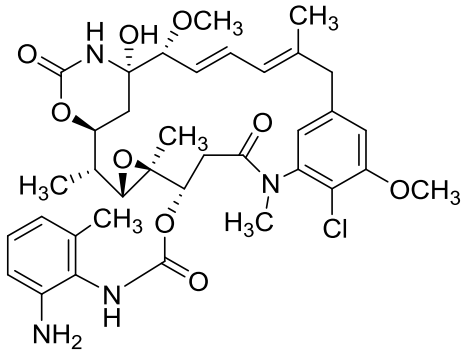
,



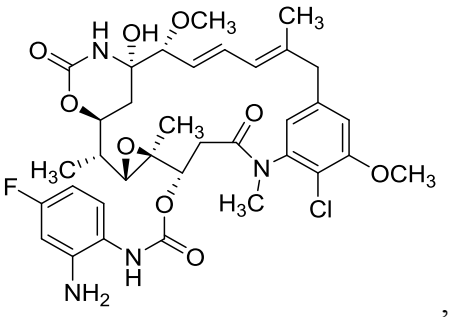
,



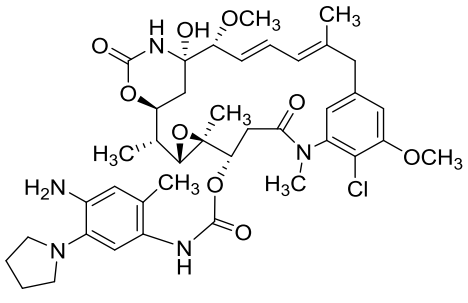
,



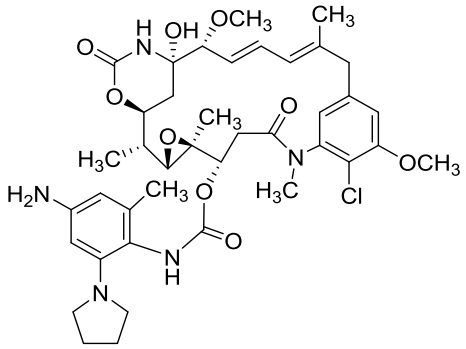
,

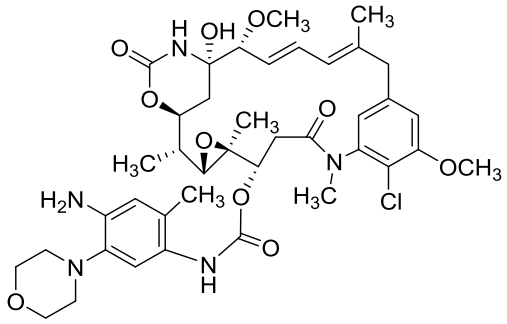


,



,

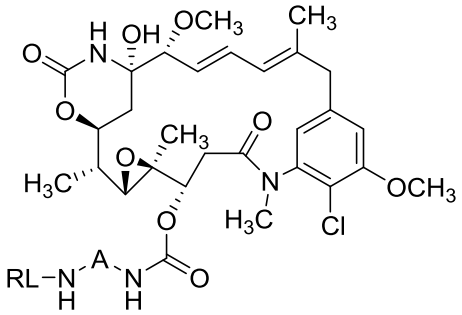


, y  .

45. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y un excipiente farmacéuticamente aceptable

46. Un método para tratar un trastorno proliferativo que comprende administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 o una composición de la reivindicación 45.

47. Un compuesto de la Fórmula P1:

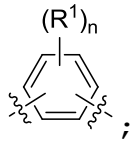


(P1)

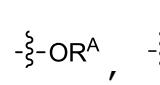
en donde A es arileno o heteroarileno; y RL es un enlazador reactivo.

48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, en donde:

A es:



;

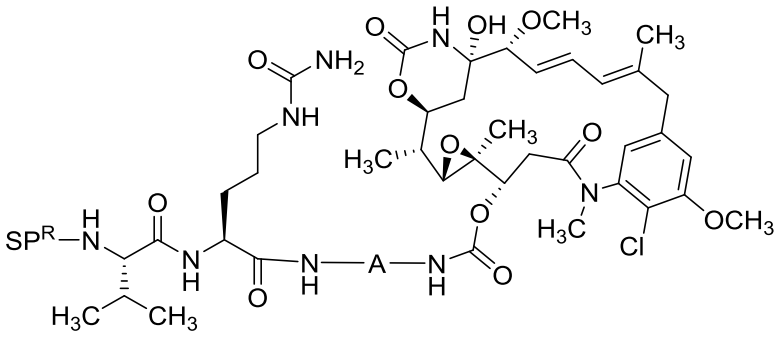
R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , y azido;

R^A es alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 48, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo;

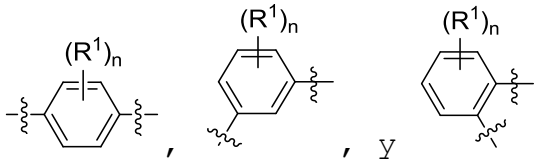
50. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, en donde el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P2A1-3:



(P2A1-3)

en donde:

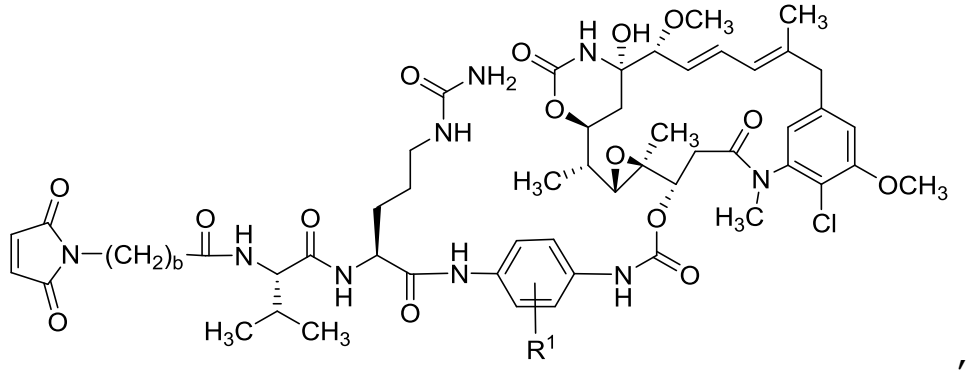
A se selecciona de:



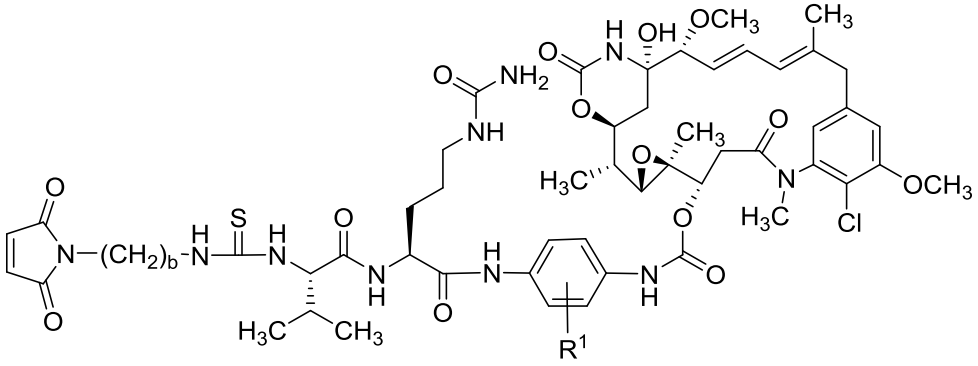
; y

SP^R es un grupo espaciador reactivo.

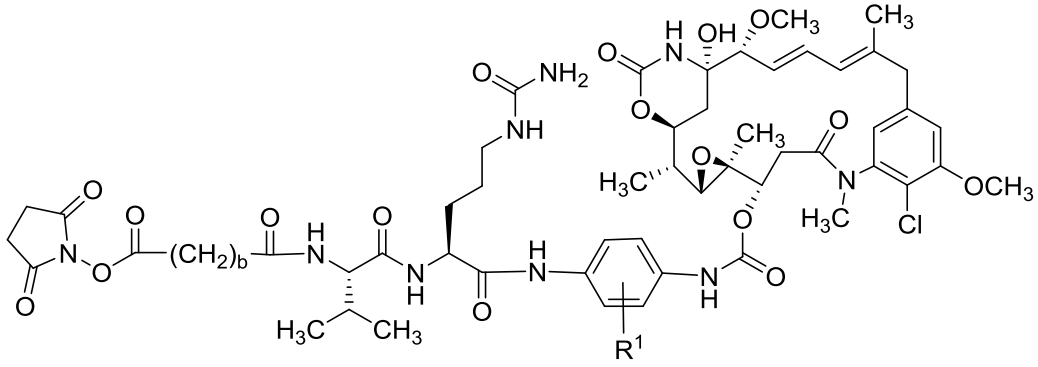
51. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, en donde el compuesto de fórmula P1 se selecciona de un compuesto de fórmula P1H1, un compuesto de fórmula P1I1, un compuesto de fórmula P1V1, un compuesto de fórmula P1W1, un compuesto de fórmula P1K1, un compuesto de la Fórmula P1TG1, un compuesto de la Fórmula P1ZZ1, y un compuesto de la Fórmula P1ZZ2:



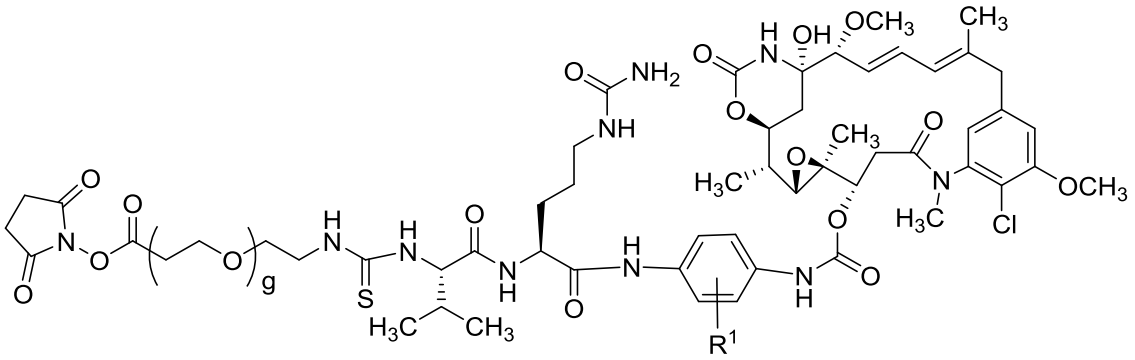
(P1H1)



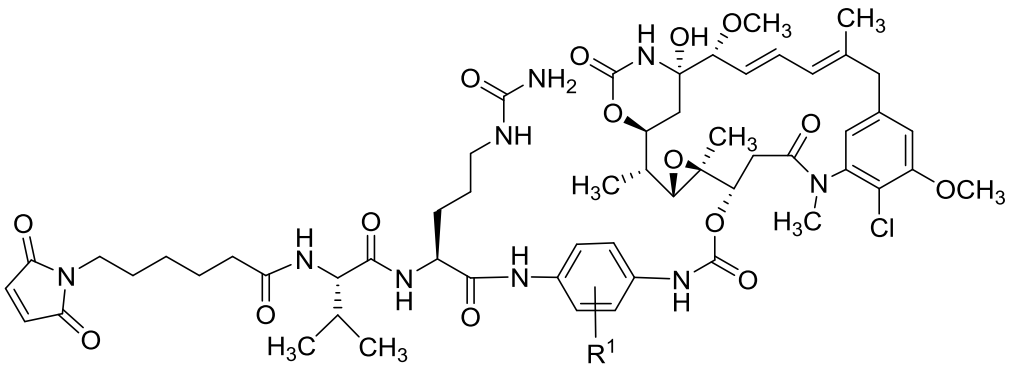
(P1I1)



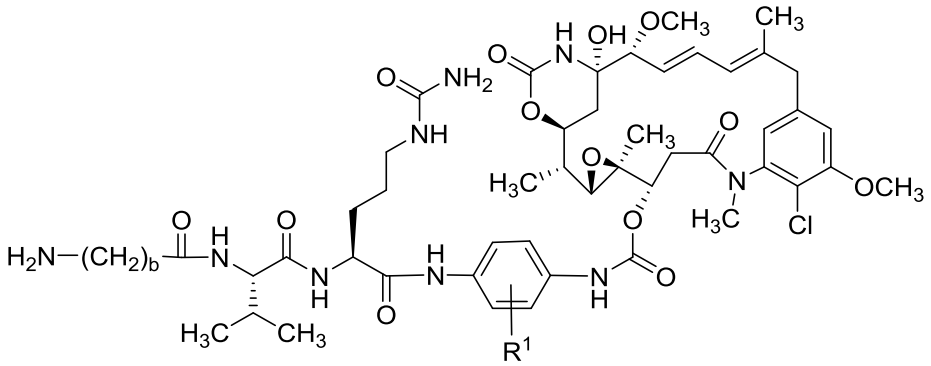
(P1V1)



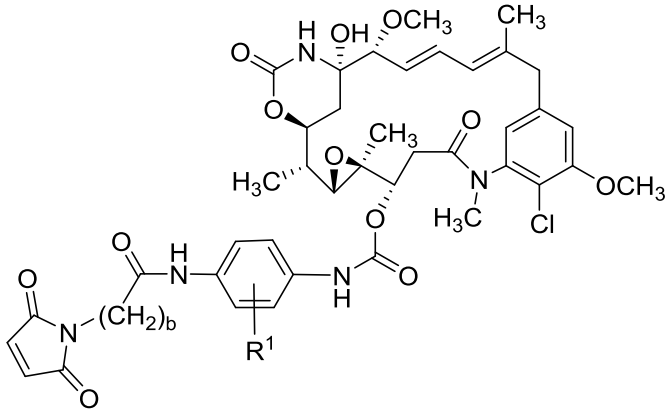
(P1W1)



(P1K1)

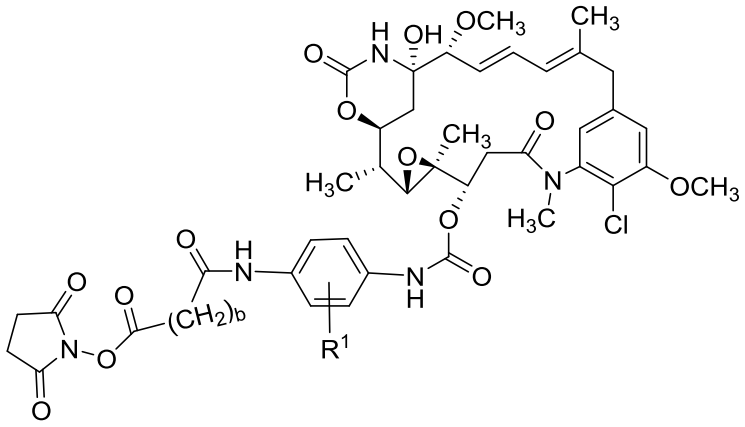


(P1TG1)



, y

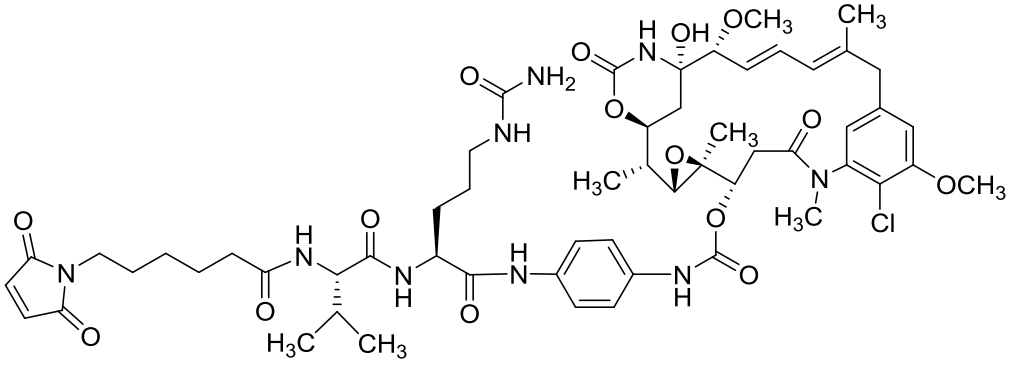
(P1ZZ1)



.

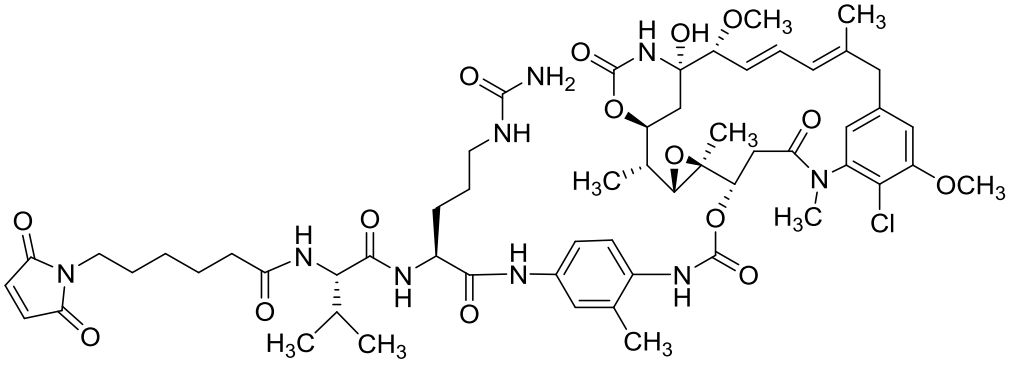
(P1ZZ2)

52. El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, en donde el compuesto se selecciona de:

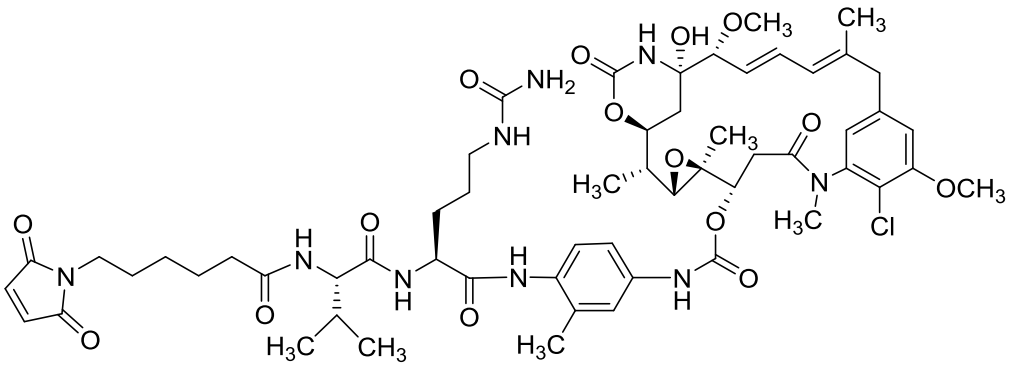


,

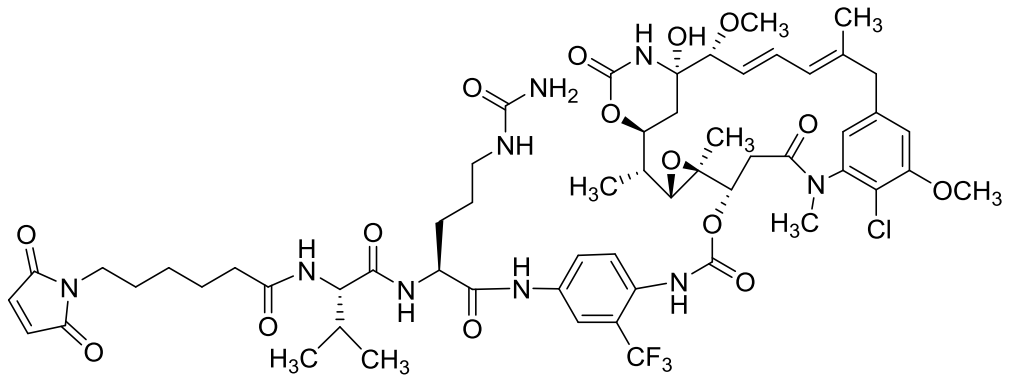
5



,

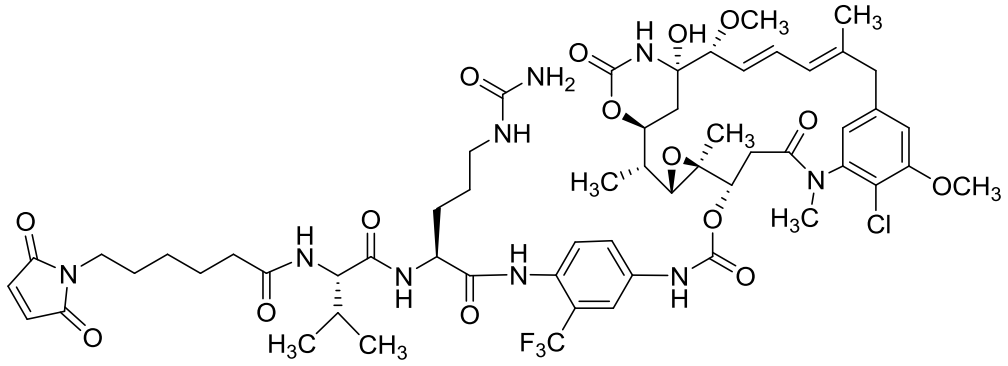


,

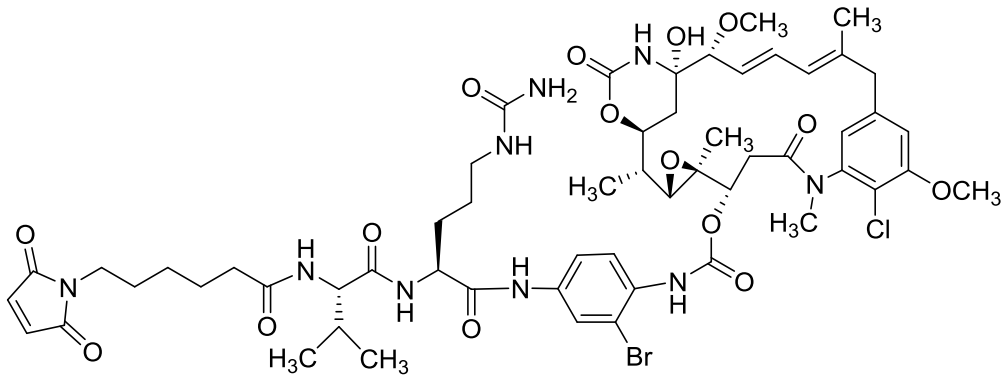


,

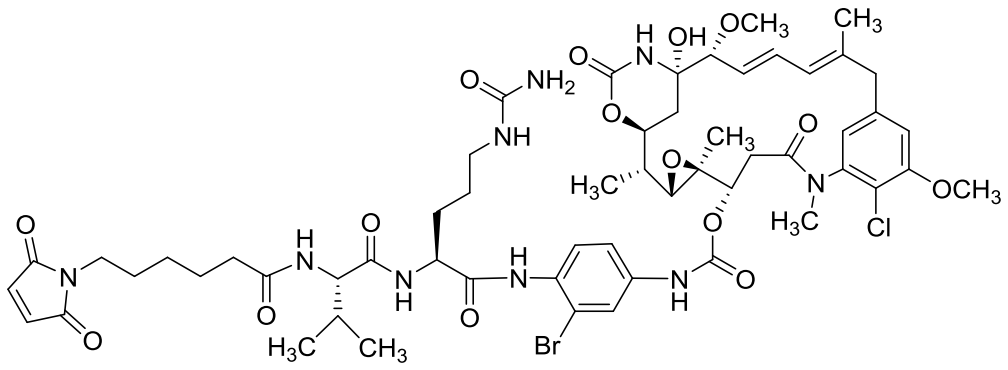
5



,

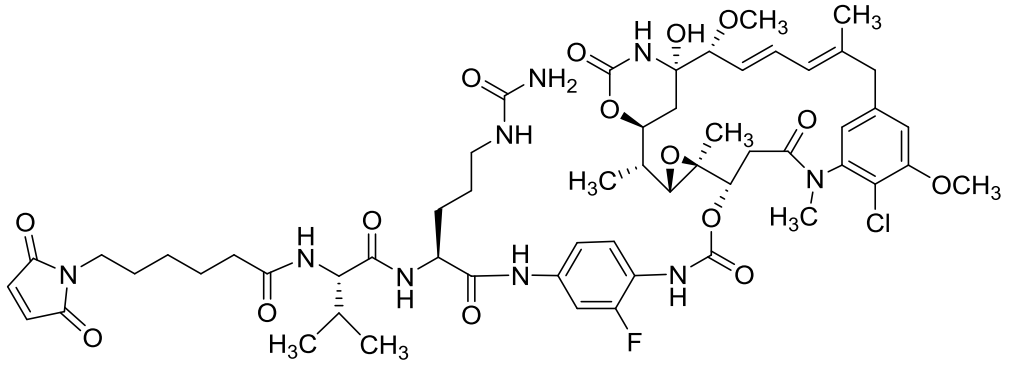


,

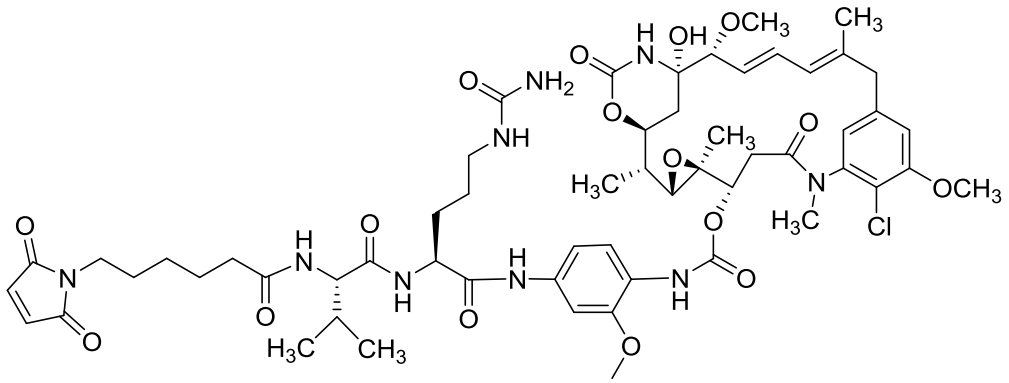


,

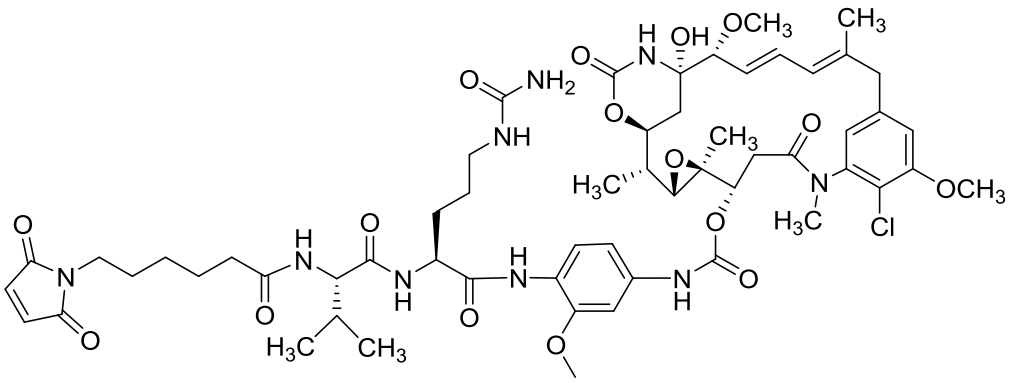
5



,

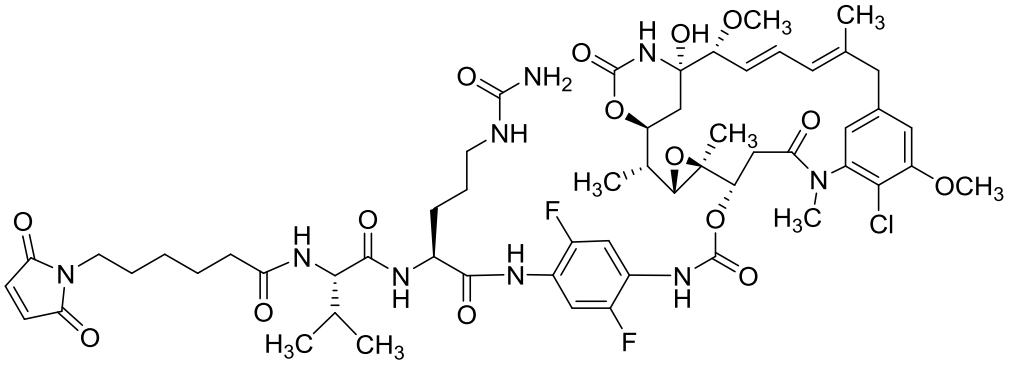


,

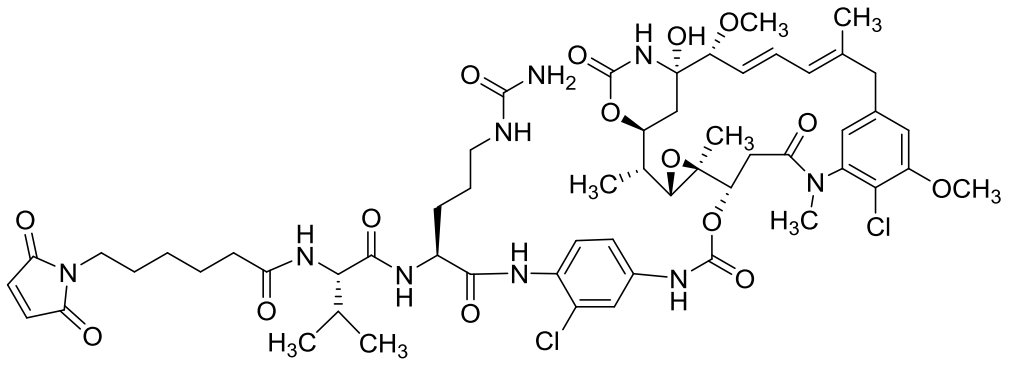


,

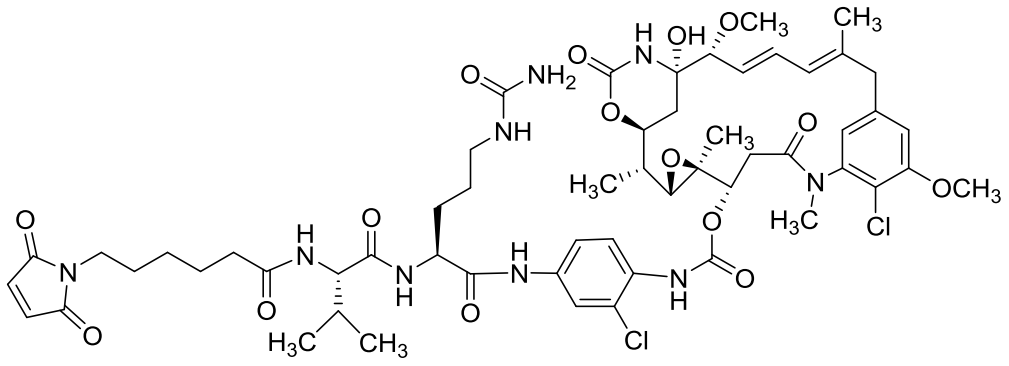
5



,

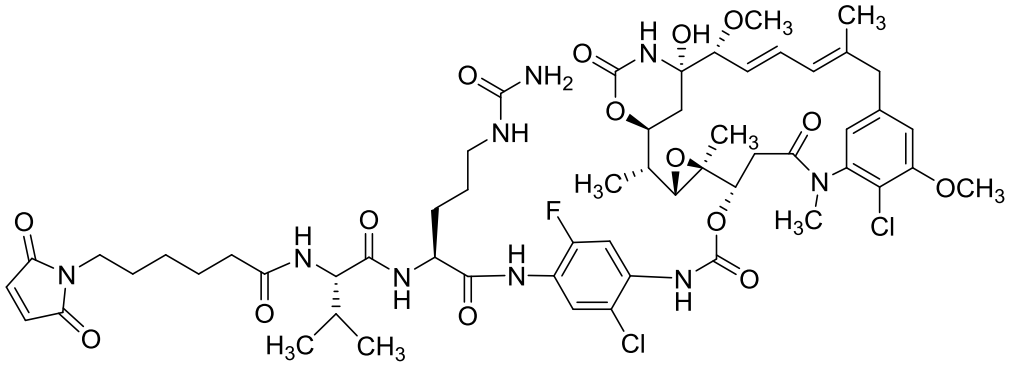


,

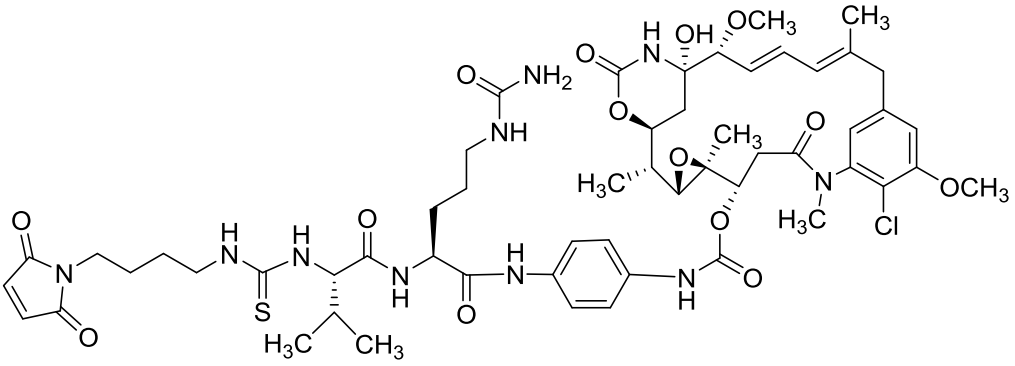


,

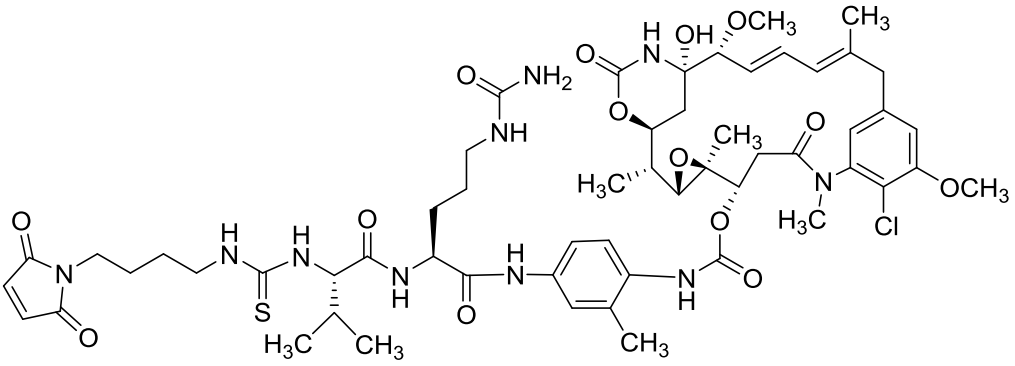
5



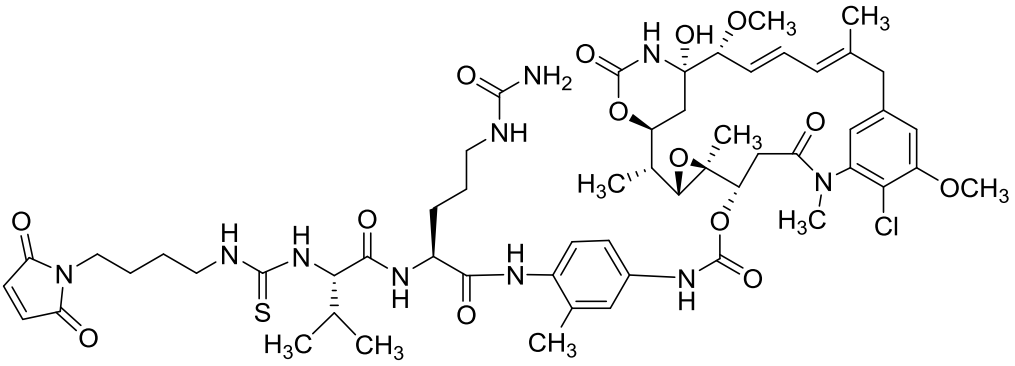
,



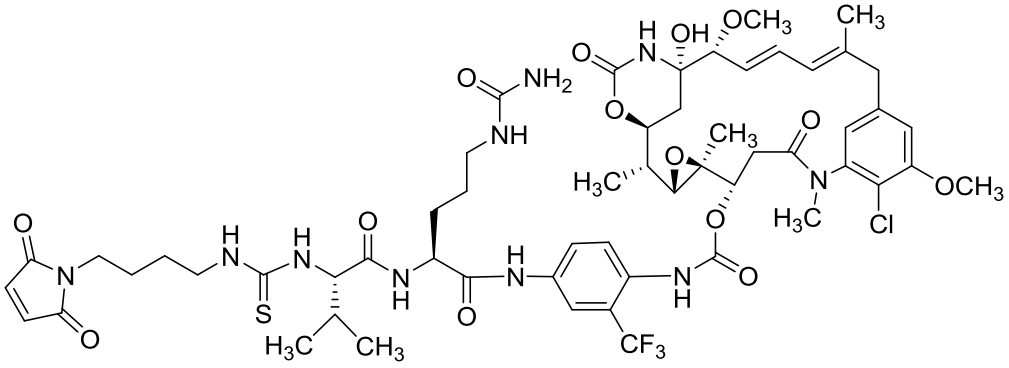
,



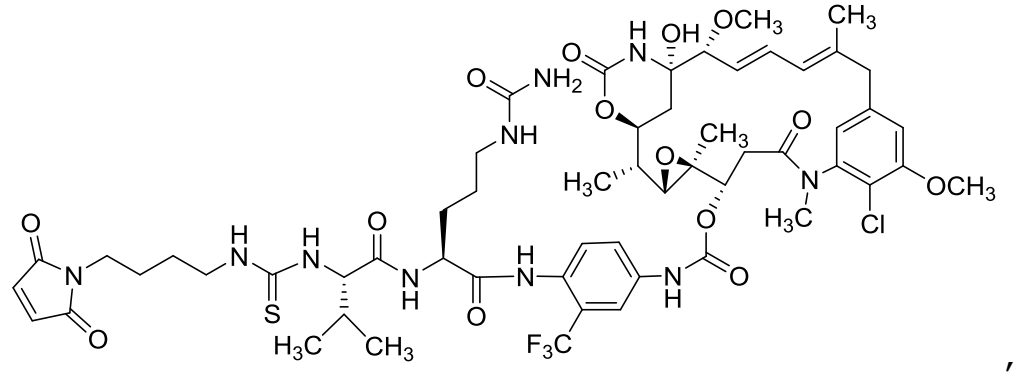
,



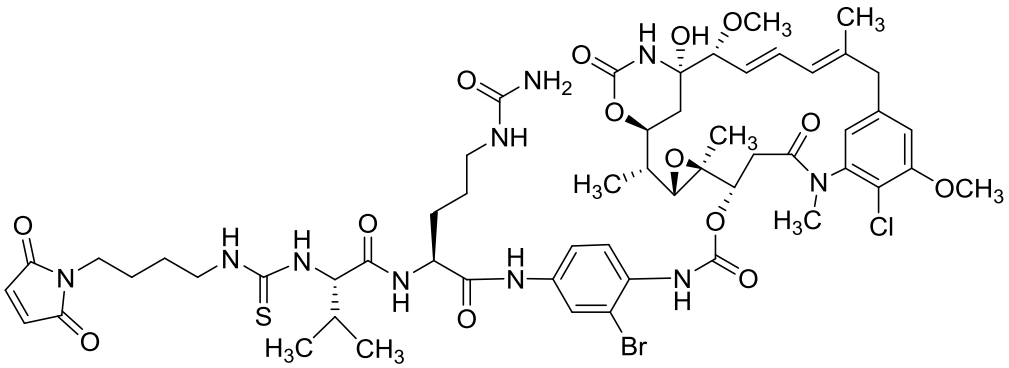
,



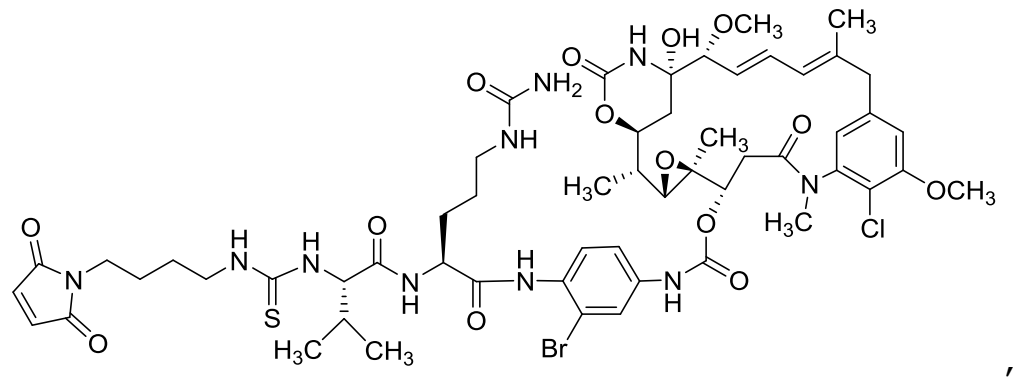
,



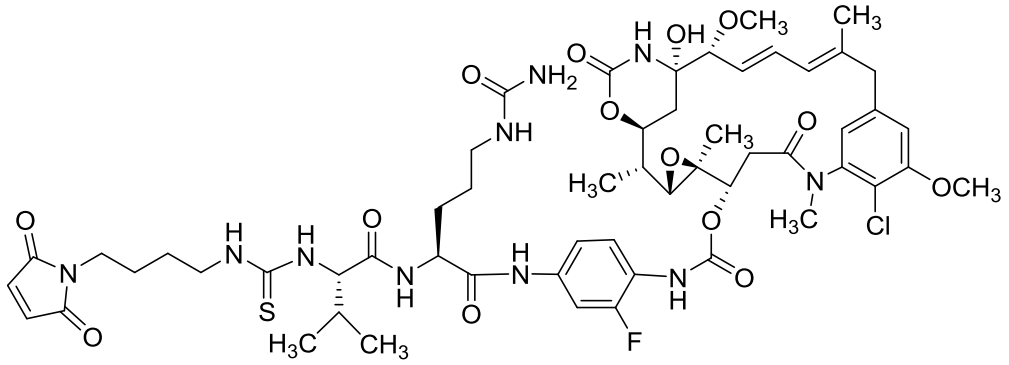
,



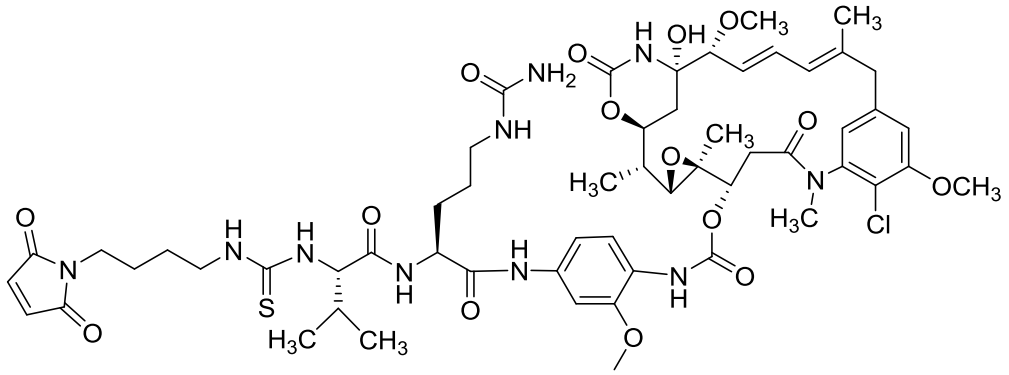
,



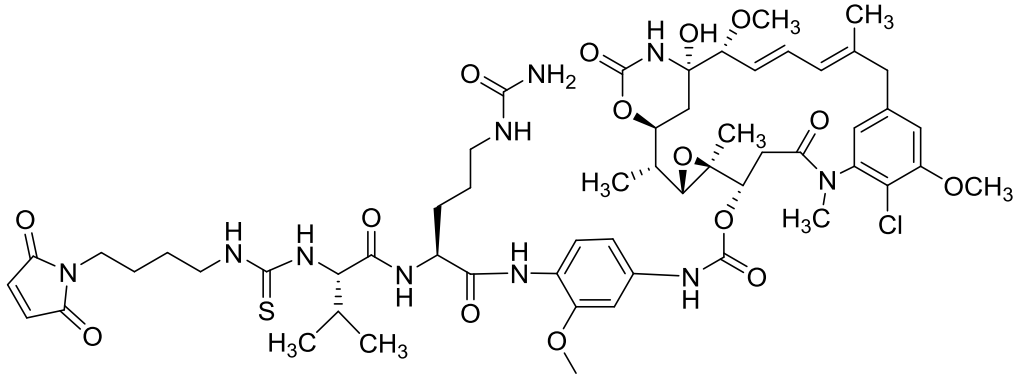
,



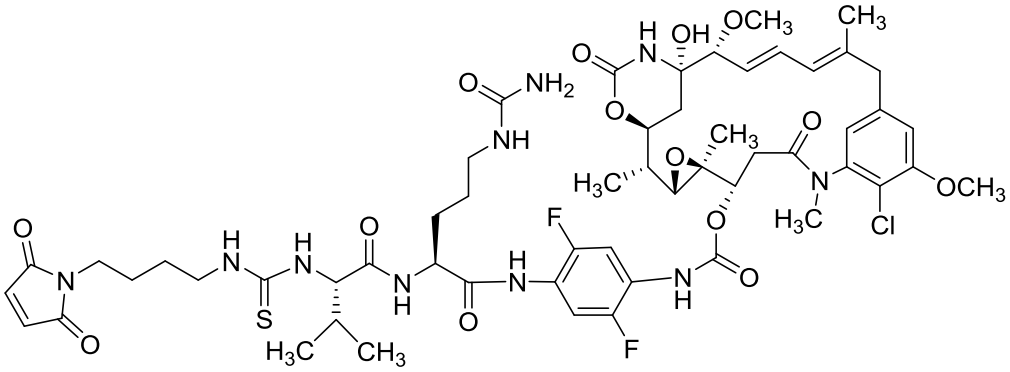
,



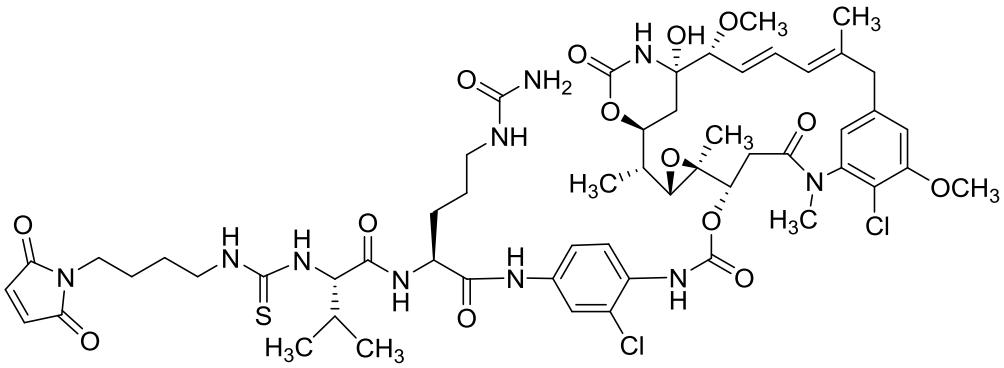
,



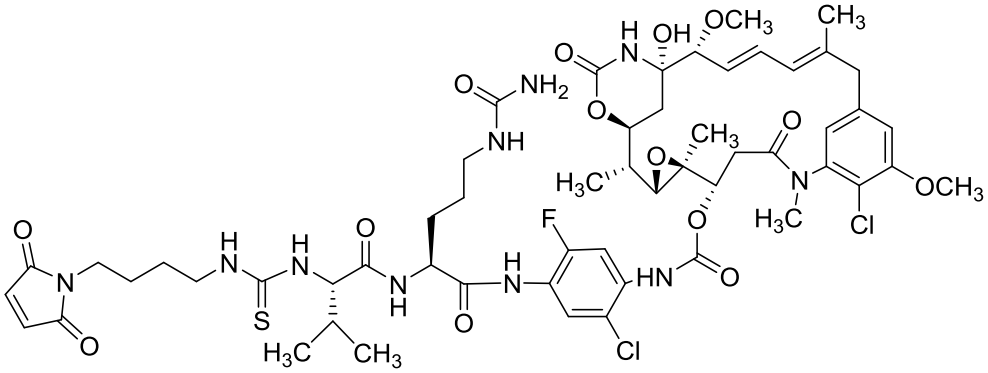
,



,

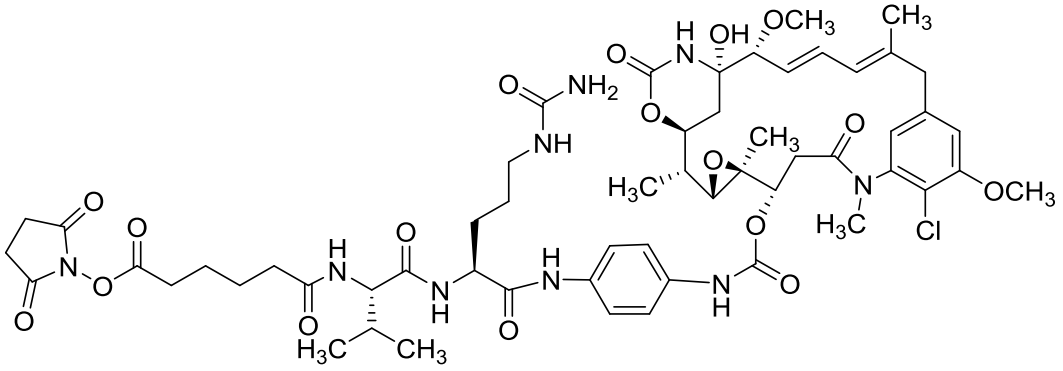


,

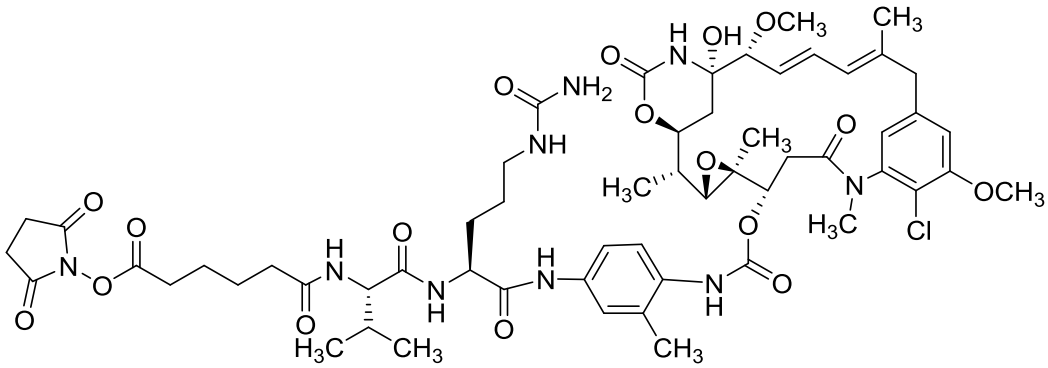


,

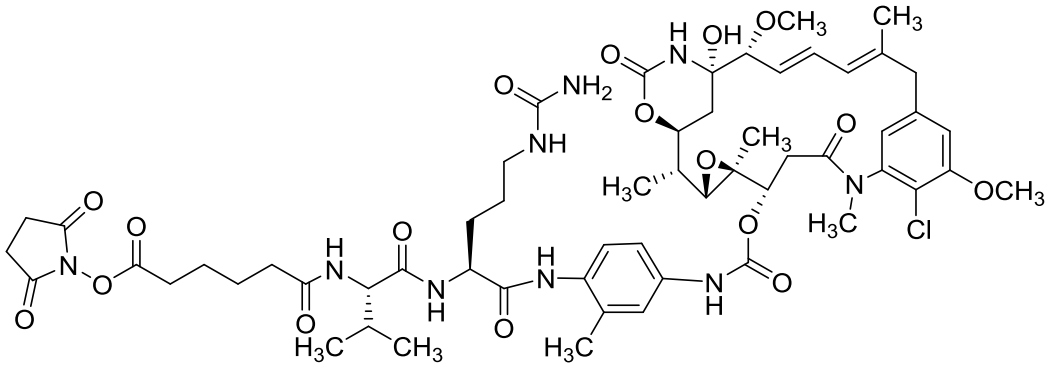
5



,

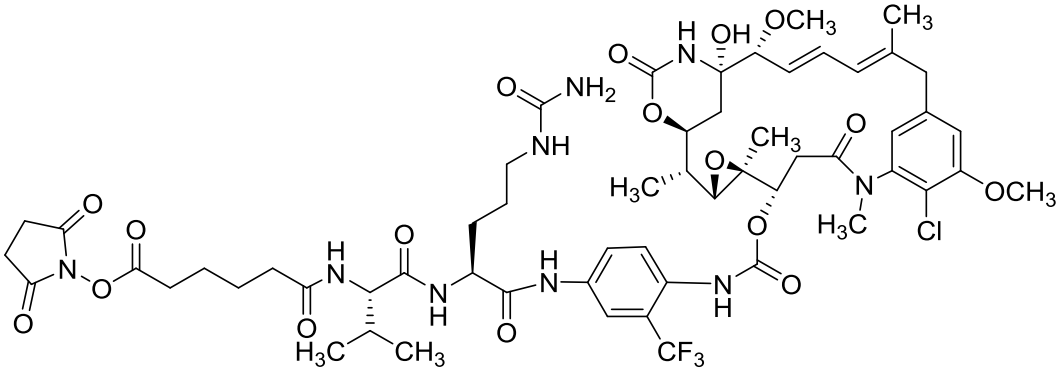


,

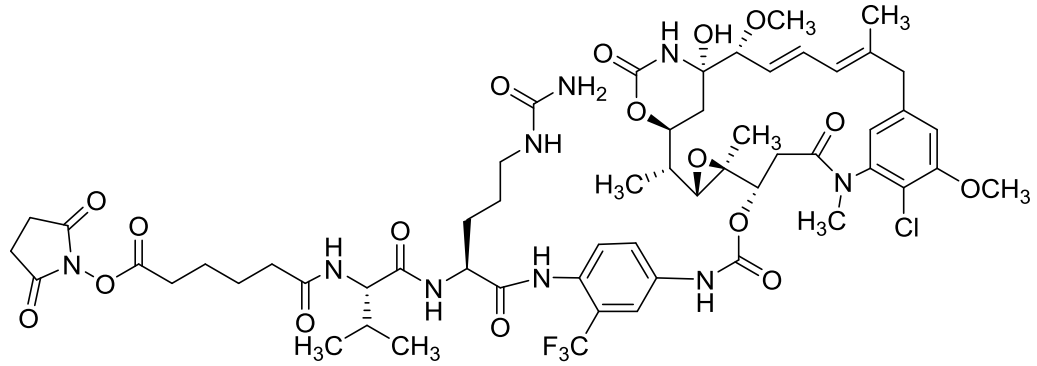


,

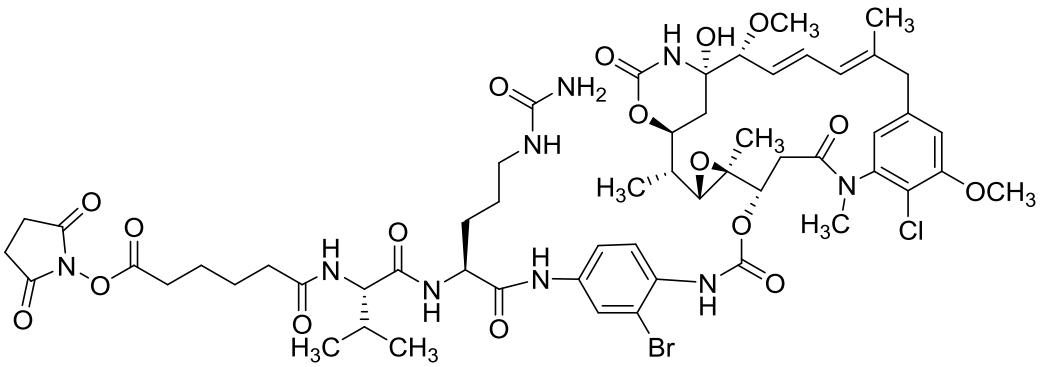
5



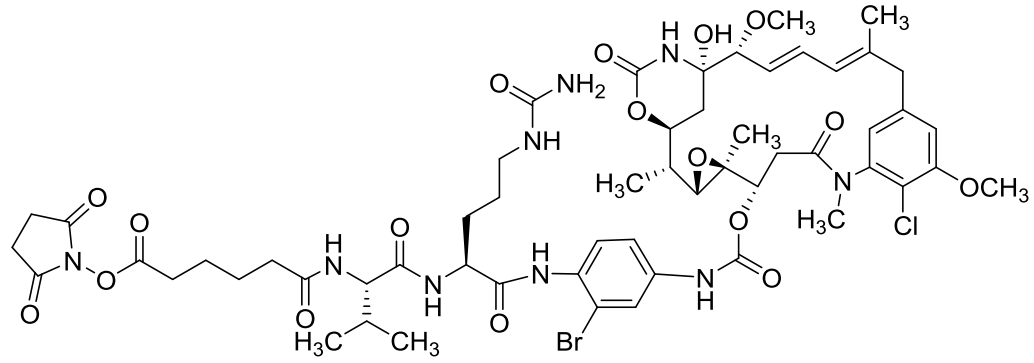
,



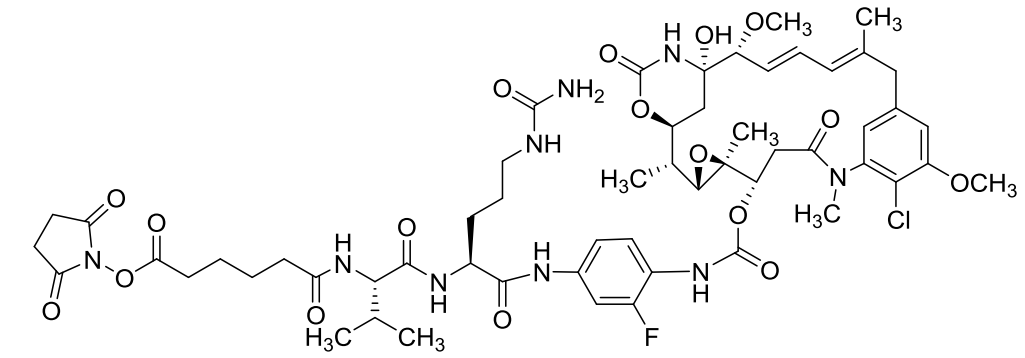
,



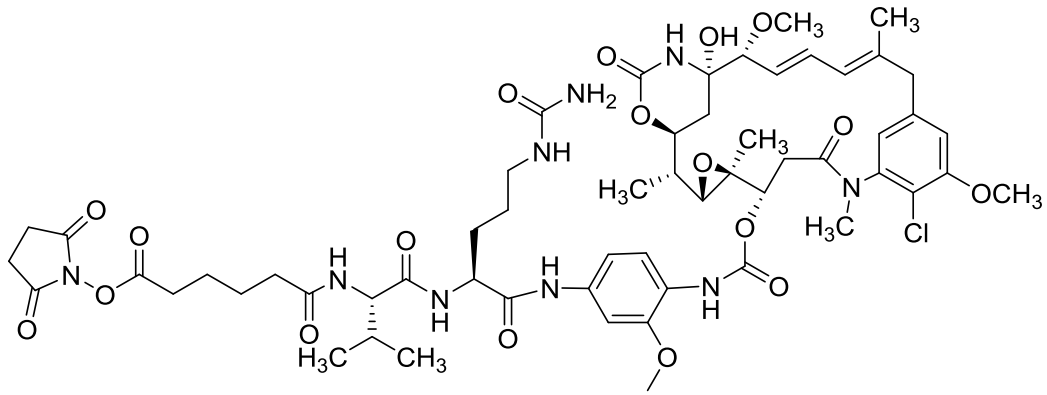
,



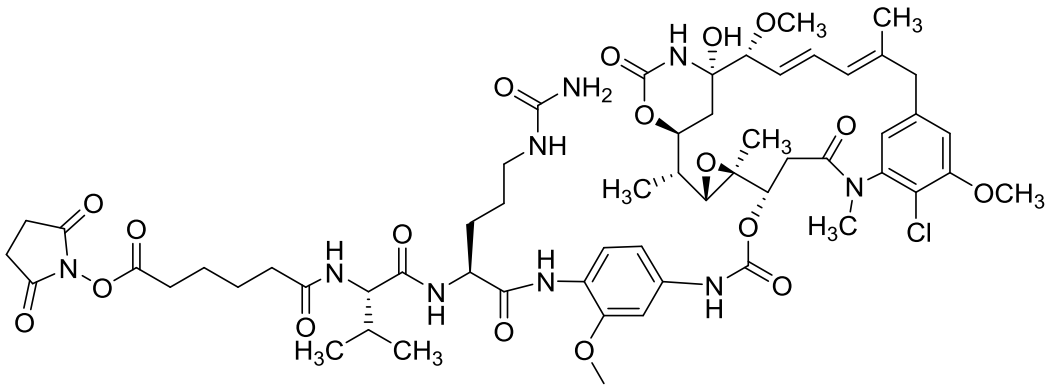
,



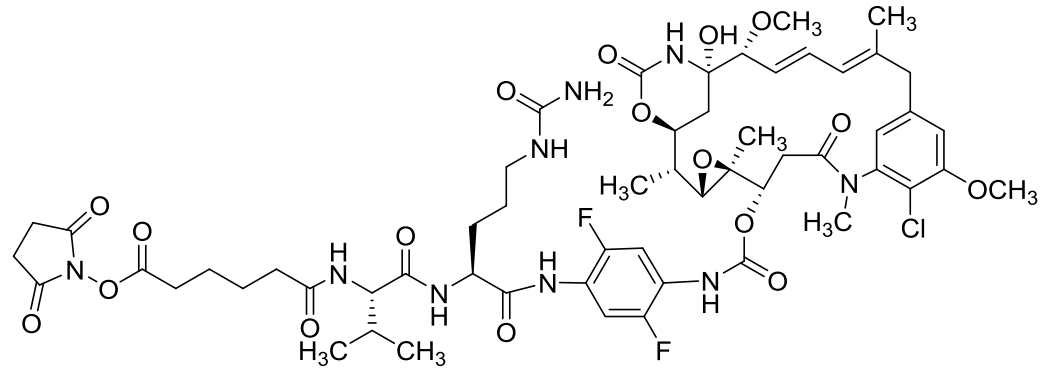
,



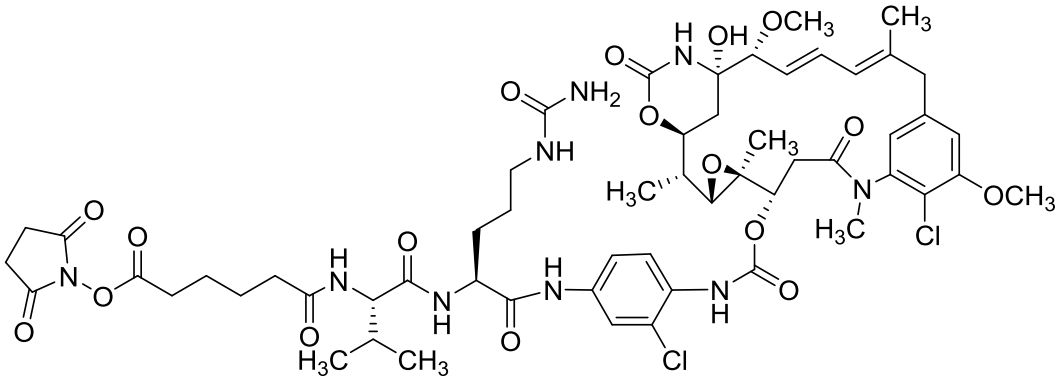
,



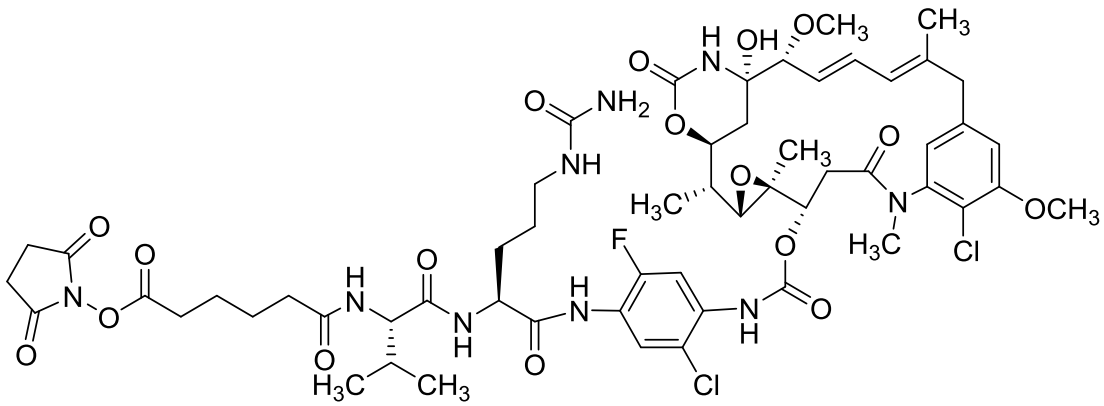
,



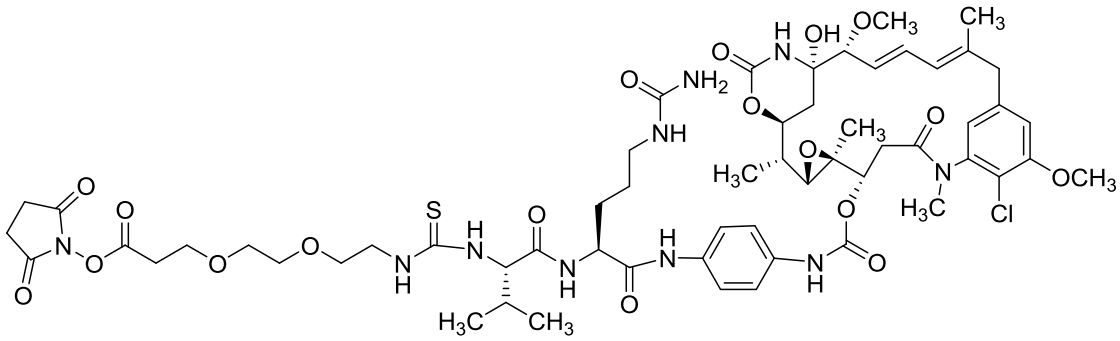
,



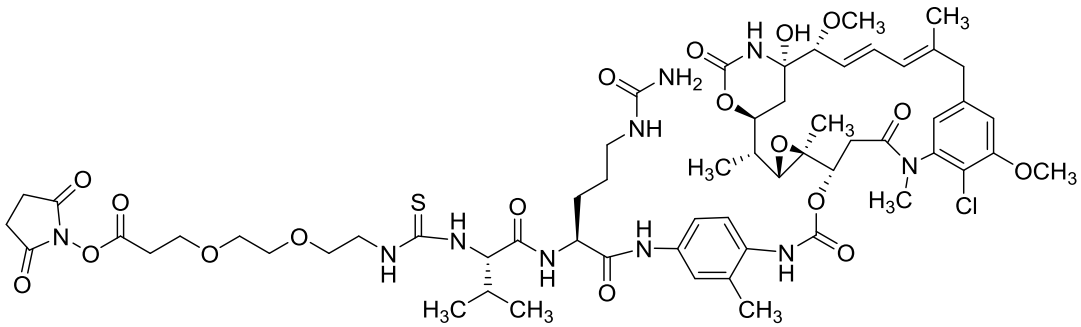
,



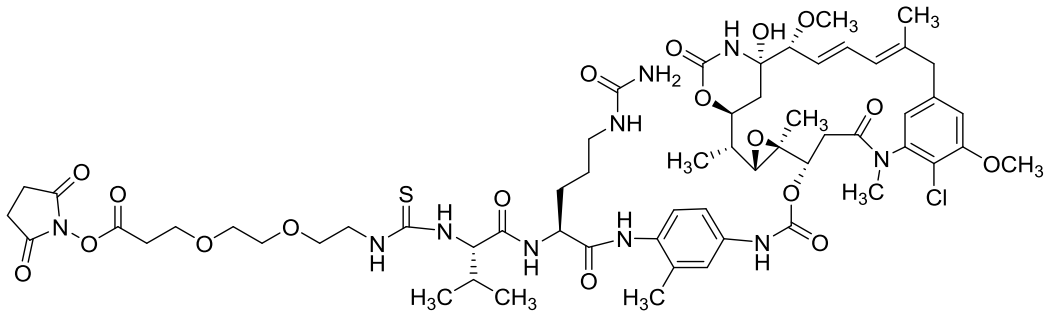
,



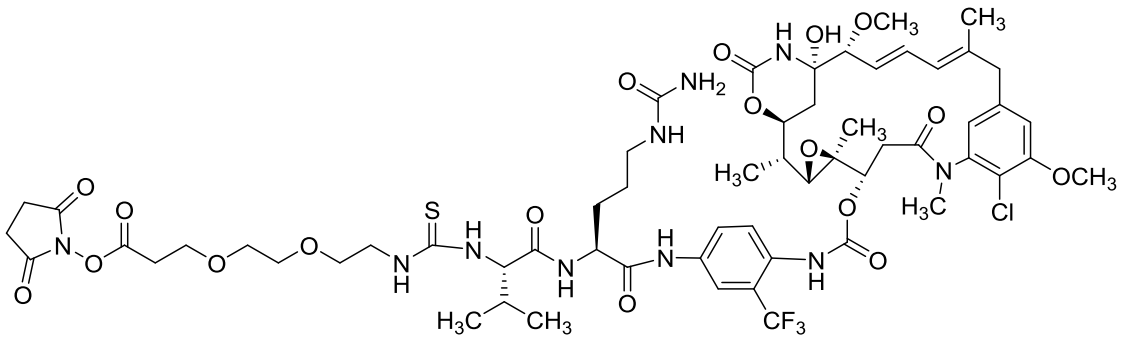
,



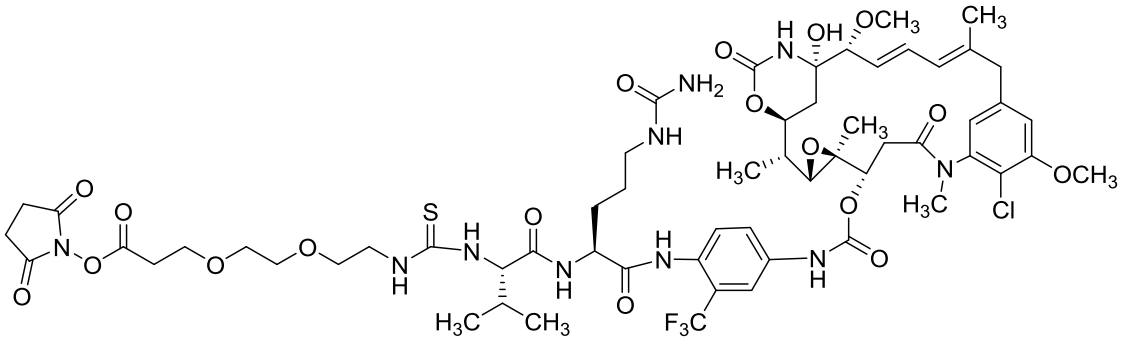
,



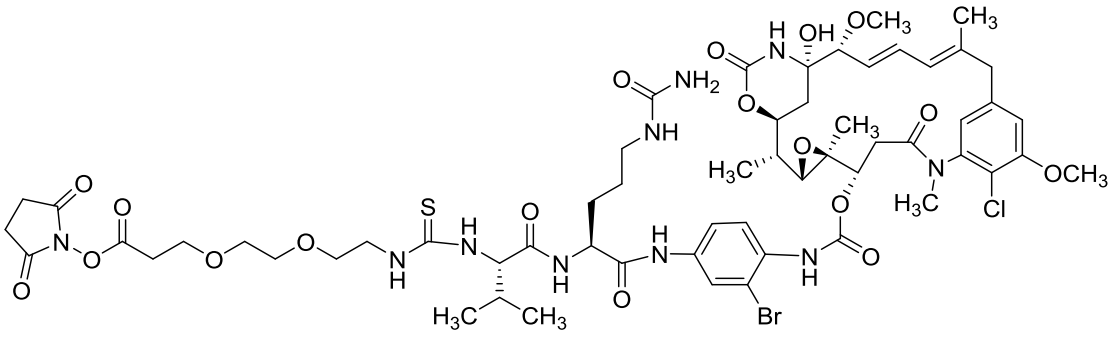
,



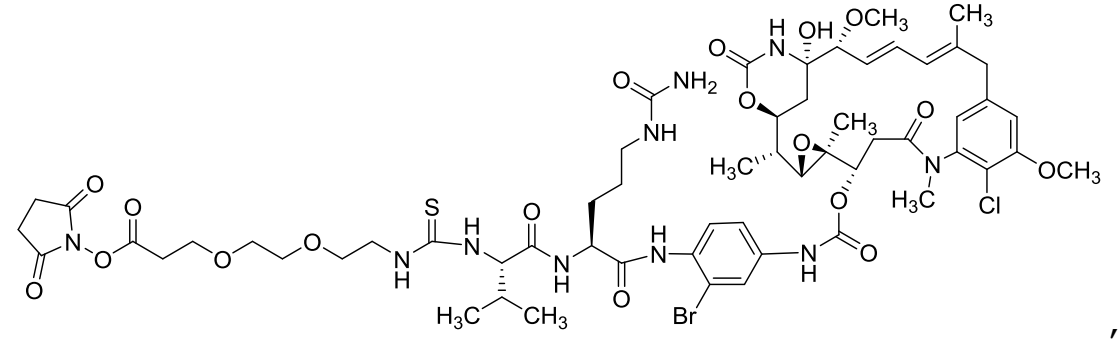
,



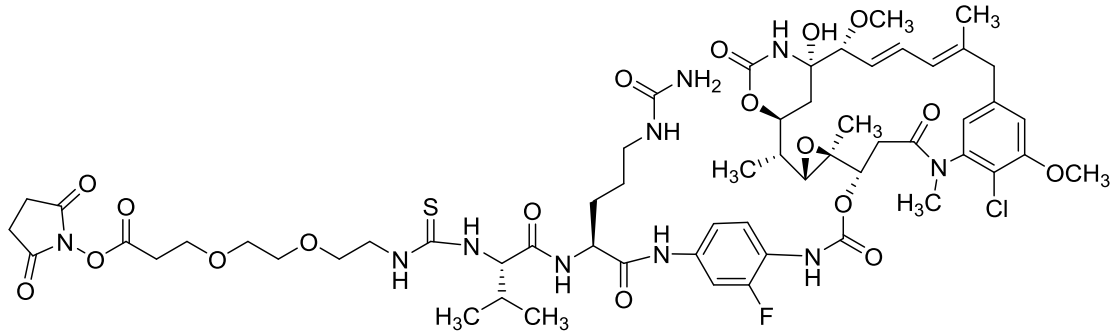
,



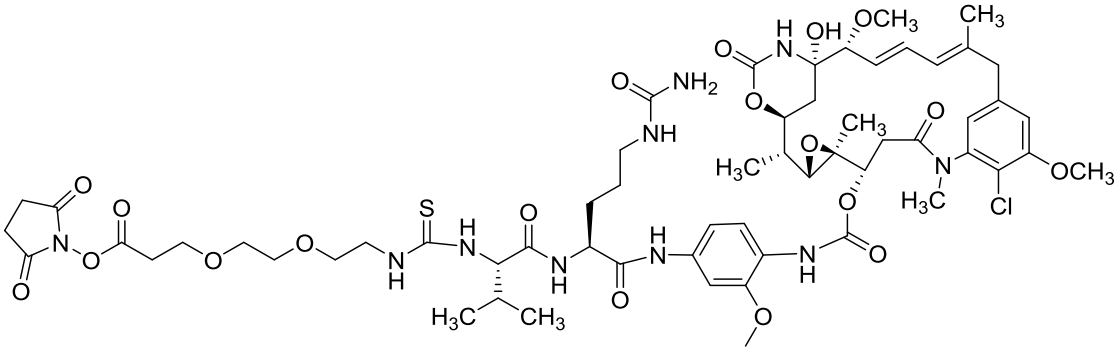
,



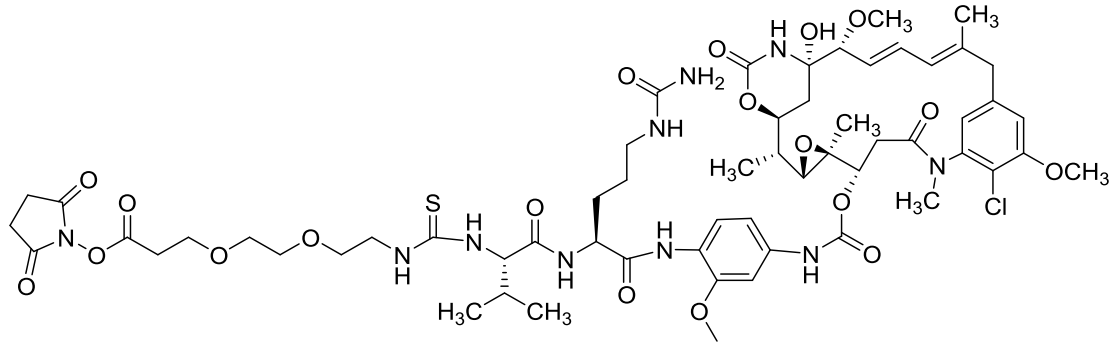
,



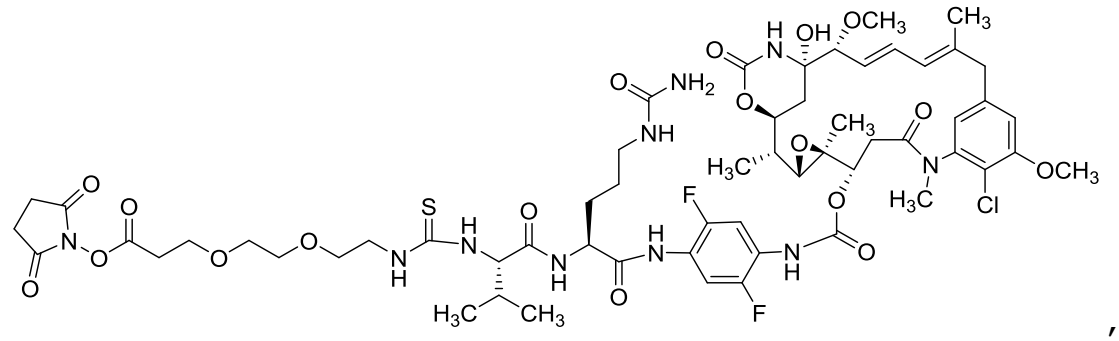
,



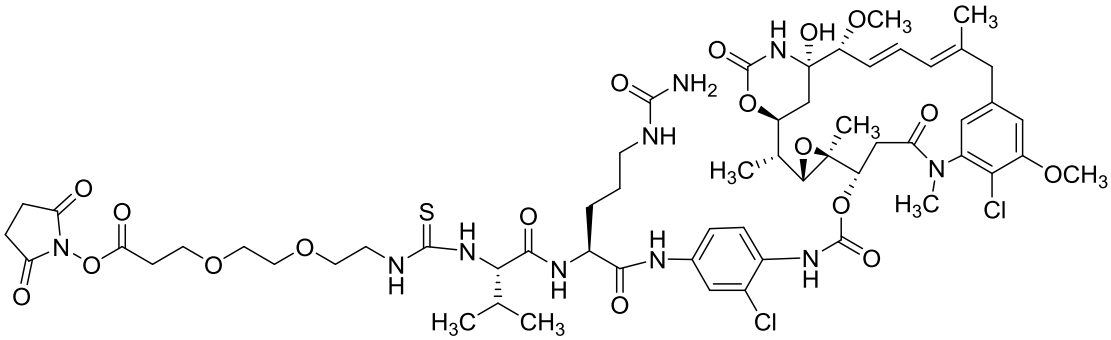
,



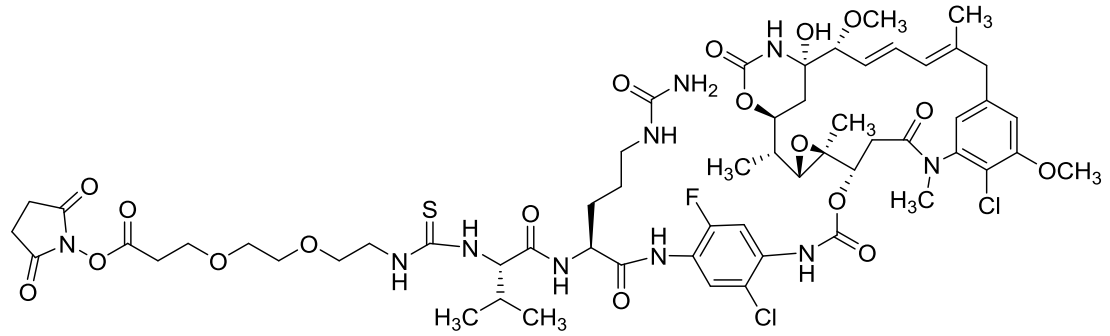
,



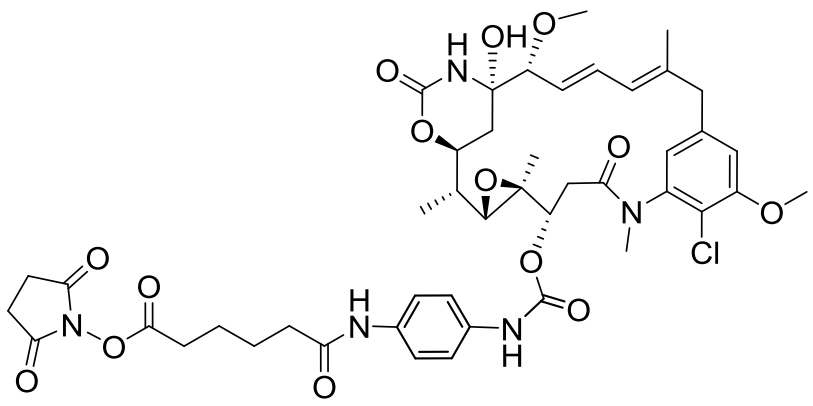
,



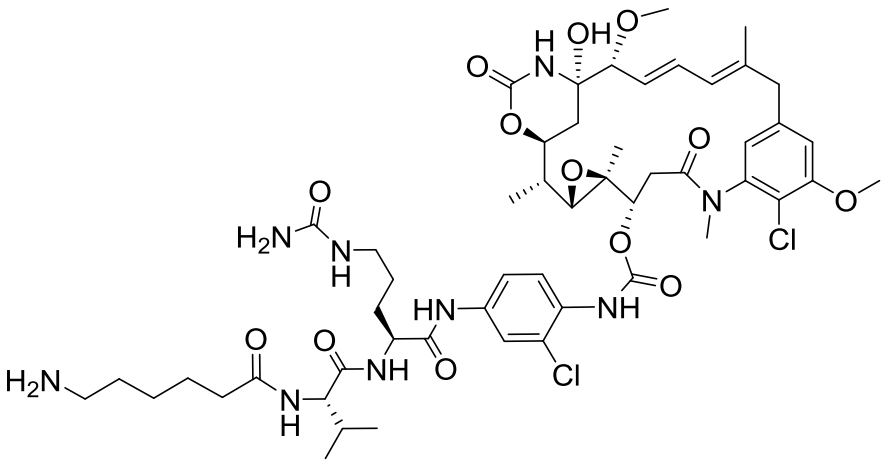
,



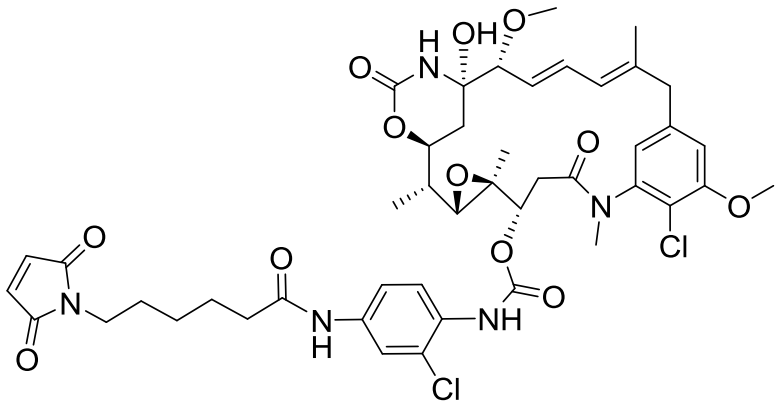
,



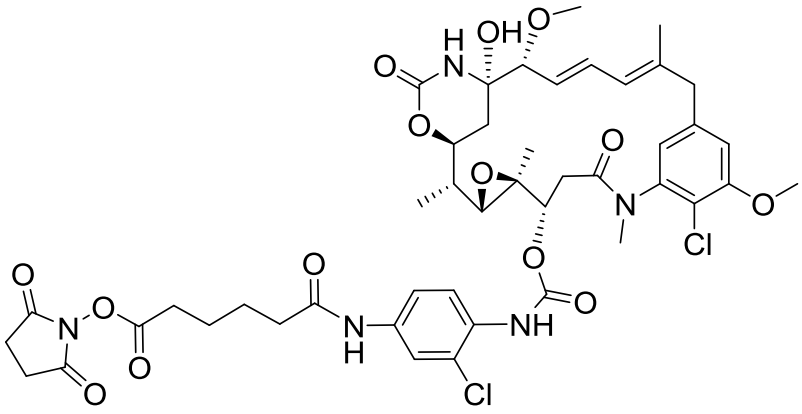
,



,

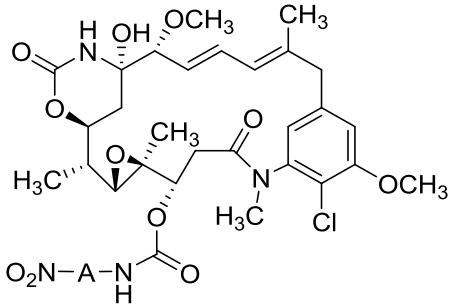


, y



.

53. Un compuesto de la Fórmula PPII:

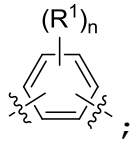


(PPII)

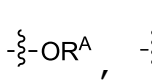
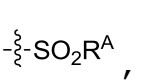
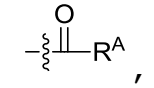
en donde A es arileno o heteroarileno.

54. El compuesto de conformidad con la reivindicación 53, en donde:

A es:



;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  ,  ,  , y azido;

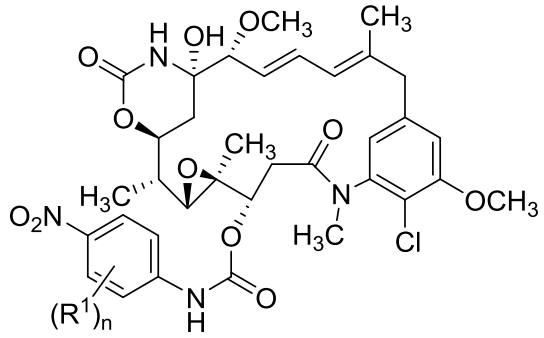
R^A es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4.

55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 54, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno,

haloalquilo y heterocicloalquilo;

56. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en donde el compuesto de la Fórmula PPII es un compuesto de la Fórmula PP5A1:



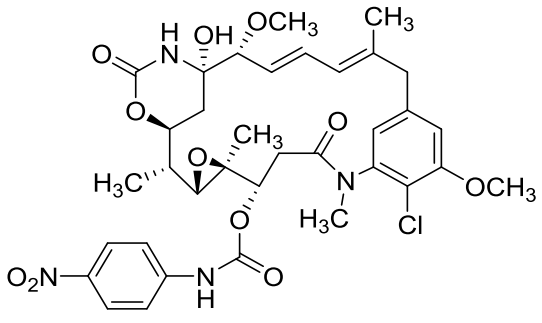
(PP5A1)

en donde:

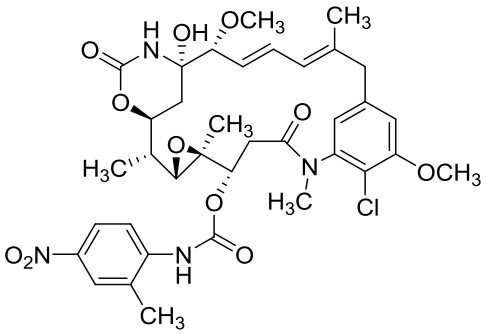
R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

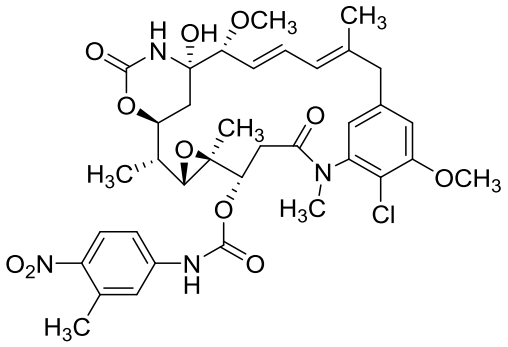
57. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en donde el compuesto se selecciona de:



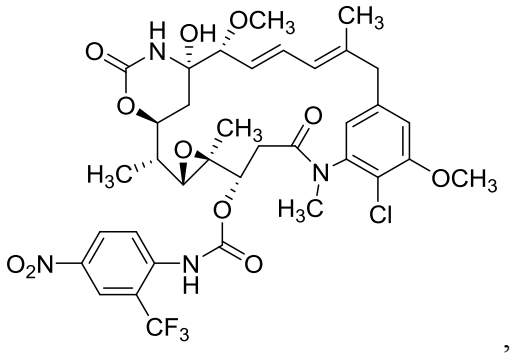
,



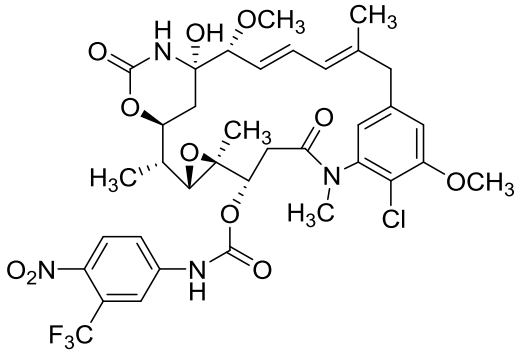
,



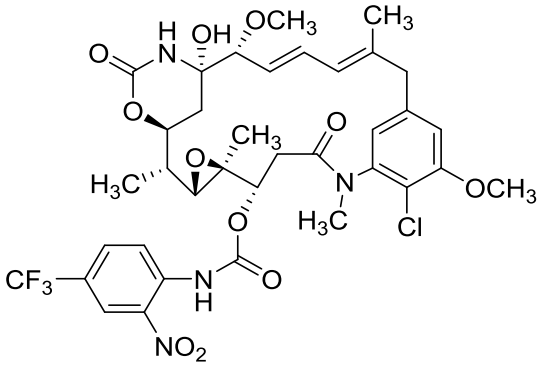
,



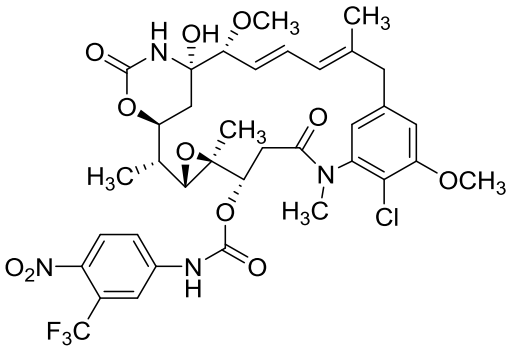
,



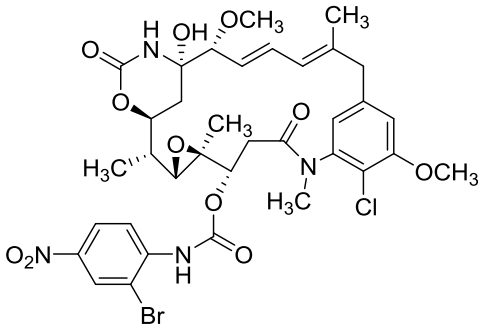
,



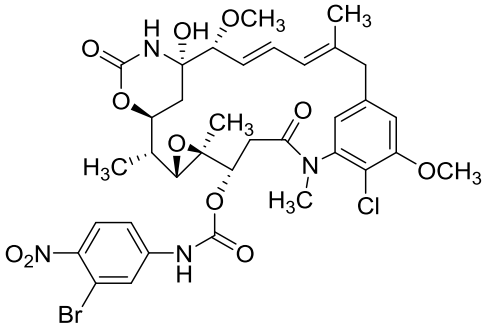
,



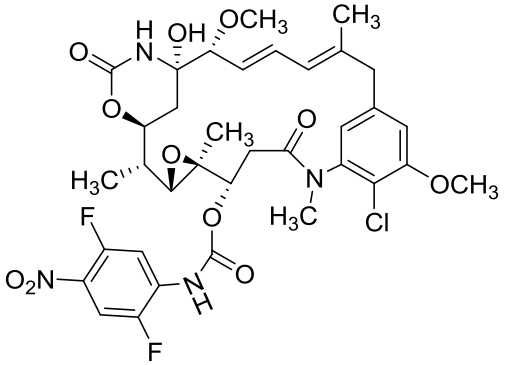
,



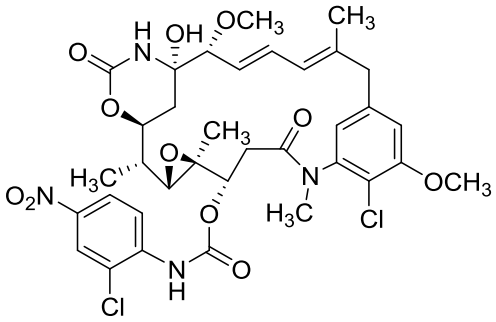
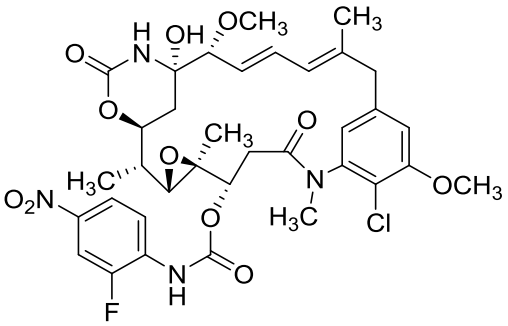
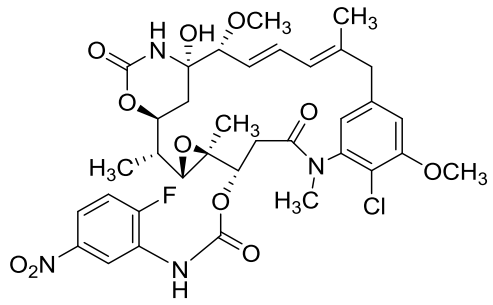
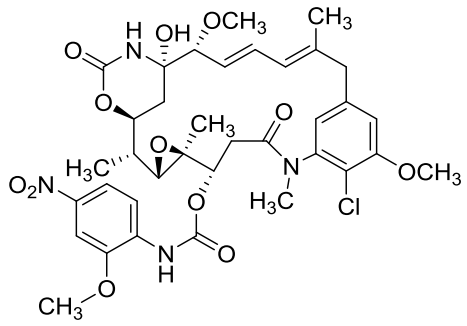
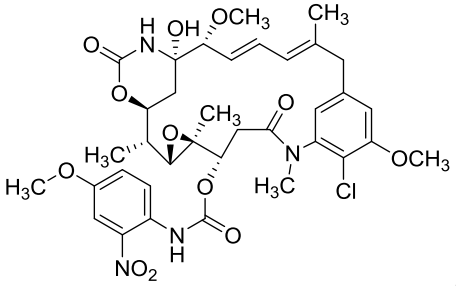
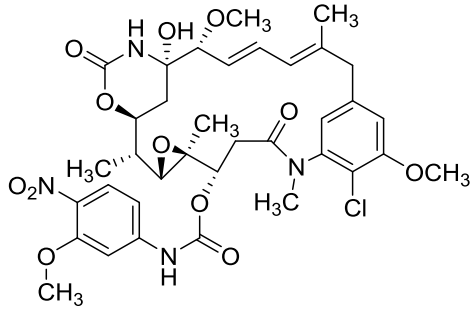
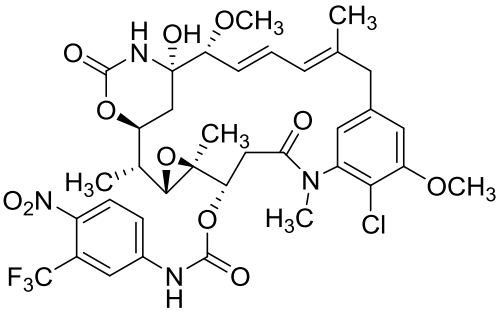
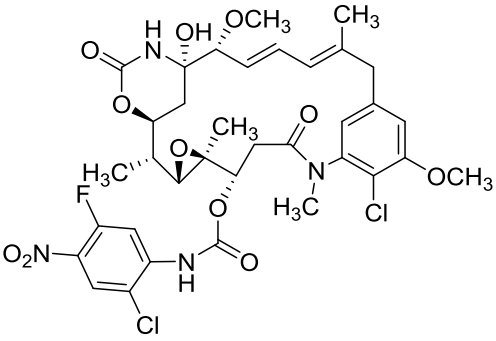
,

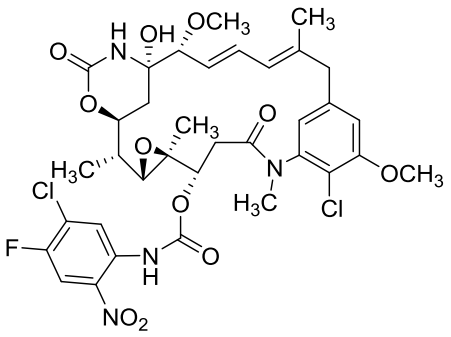


,

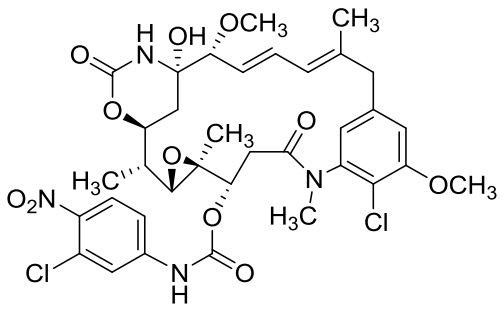


,

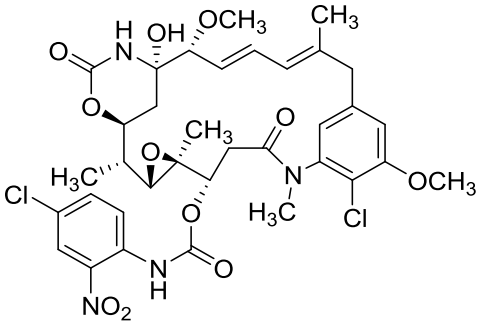

,

,

,

,

,

,

,

,



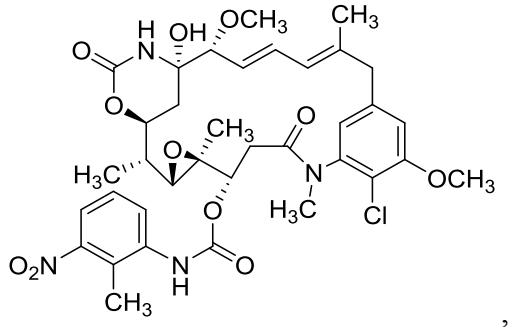
,



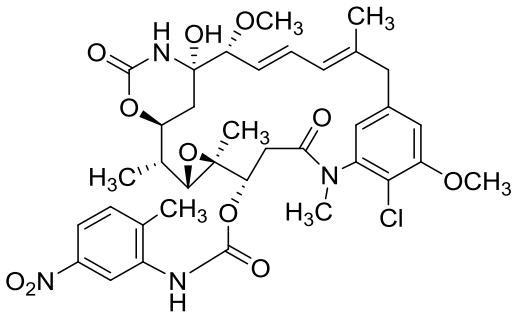
,



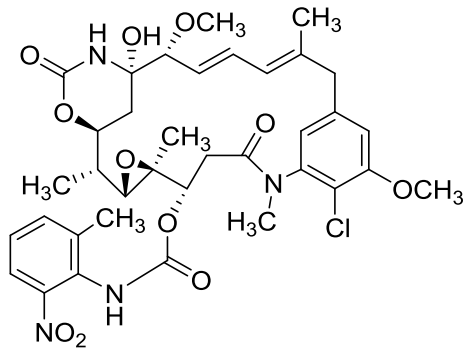
,



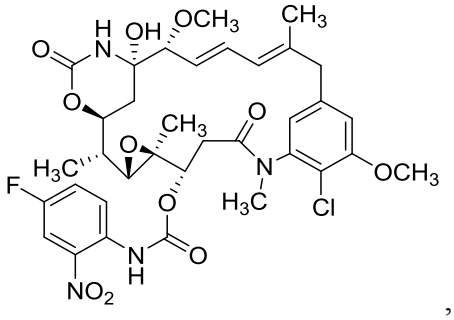
,



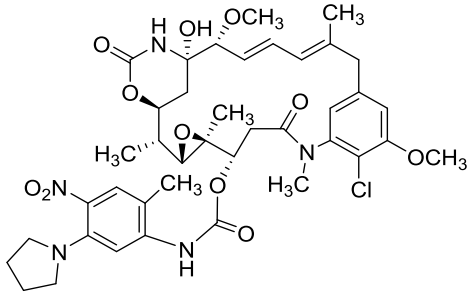
,



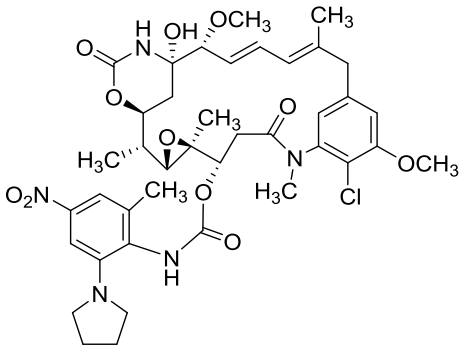
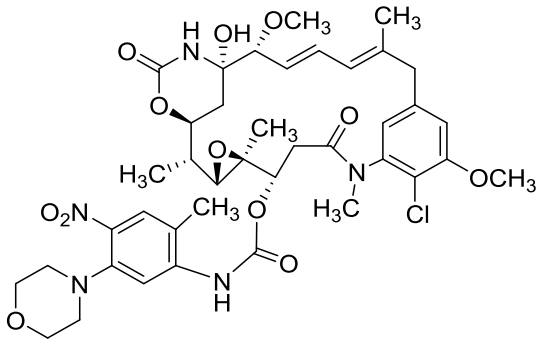
,



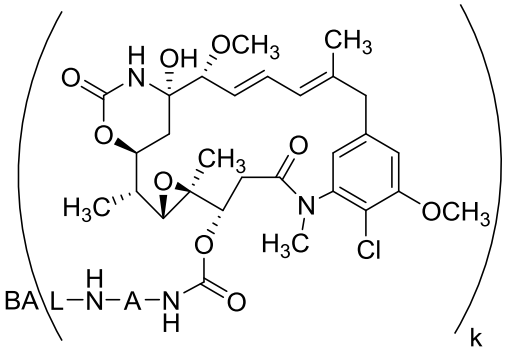
,



,

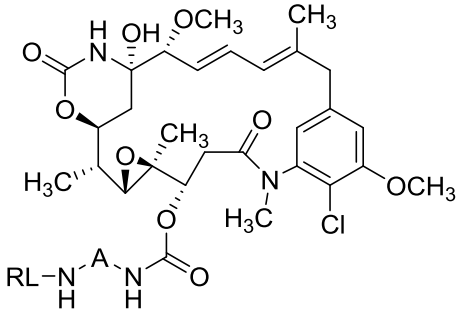

, y

.

58. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

que comprende poner en contacto un compuesto de P1:



(P1)

con un agente de unión en condiciones de conjugación,

en donde:

A es arileno o heteroarileno;

L es un enlazador;

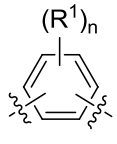
BA es un agente de unión;

k es un número entero de 1 a 10; y

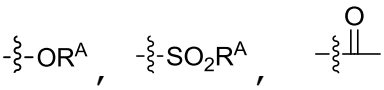
RL es un enlazador reactivo.

59. El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde:

A es:



;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , y azido;

R^A es alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

60. El método de conformidad con la reivindicación 59, en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo; y

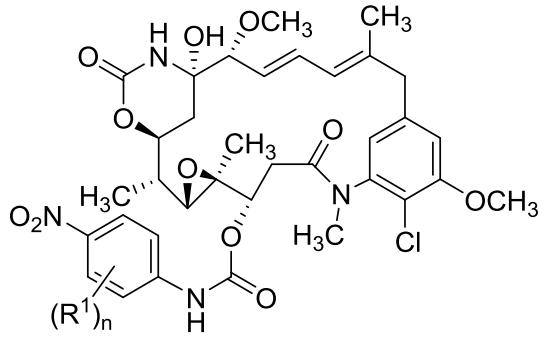
n es un número entero de 0 a 4.

61. El método de conformidad con la reivindicación 58, en donde

el compuesto de la Fórmula P1 se prepara poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula II con un RL,

RL es un enlazador reactivo; y

el compuesto de la Fórmula II se prepara poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula PP5A con un agente reductor adecuado:



(PP5A)

en donde:

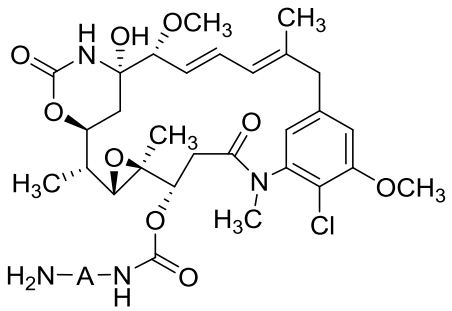
R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, y azido;

R^A es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4; y

el agente reductor adecuado se selecciona de un metal, una hoja de metal, un polvo de metal, polvo de un metal, una amalgama de metal o limaduras de metal.

62. Un método para hacer un compuesto de la Fórmula II:



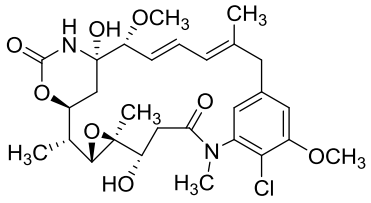
(II),

en donde:

A es arileno o heteroarileno

que comprende:

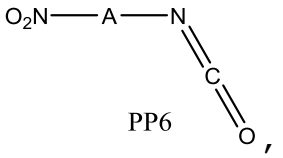
(a) poner en contacto un compuesto de la Fórmula P2



P2

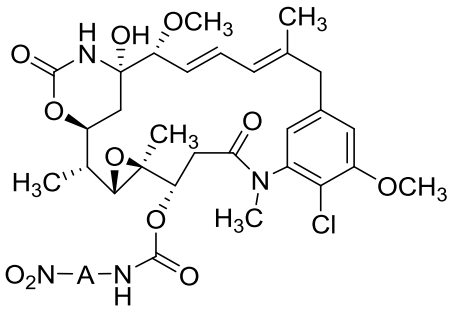
,

con un compuesto de la Fórmula PP6:



PP6 ,

en condiciones de síntesis de ácido de Lewis para formar un compuesto de PPII:



; y

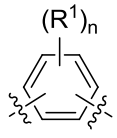
(PPII)

(b) reducir el compuesto de la Fórmula PPII poniendo en contacto el compuesto de la Fórmula PPII con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula II.

63. El método de conformidad con la reivindicación 62:

en donde:

A es:



;

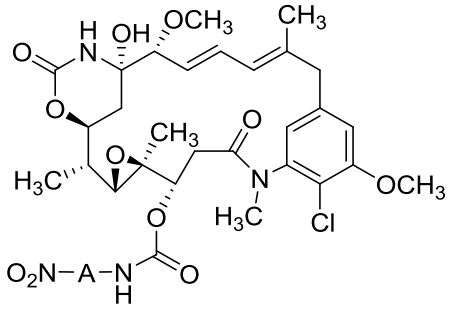
R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-C(=O)R^A$, y azido;

R^A es alquilo;

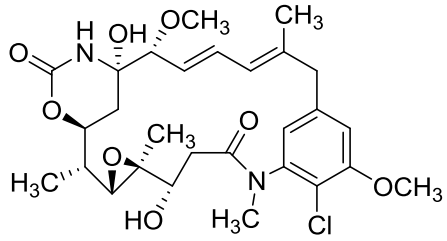
n es un número entero de 0 a 4.

64. El método de conformidad con la reivindicación 62, en donde R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo.

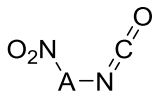
65. La elaboración de un compuesto de la Fórmula PPII, que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de síntesis de ácido de Lewis:



(PPII)



P2,



PP6;

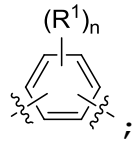
en donde:

A es arileno o heteroarileno.

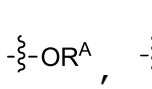
66. El método de conformidad con la reivindicación

65, en donde:

A es



;

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  , y azido;

R^A es alquilo;

n es un número entero de 0 a 4.

67. El método de conformidad con la reivindicación 65, en donde:

R^1, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se proveen compuestos de maitansinoide, derivados de los mismos, conjugados de los mismos, y métodos para tratar o prevenir enfermedades proliferativas con los mismos.

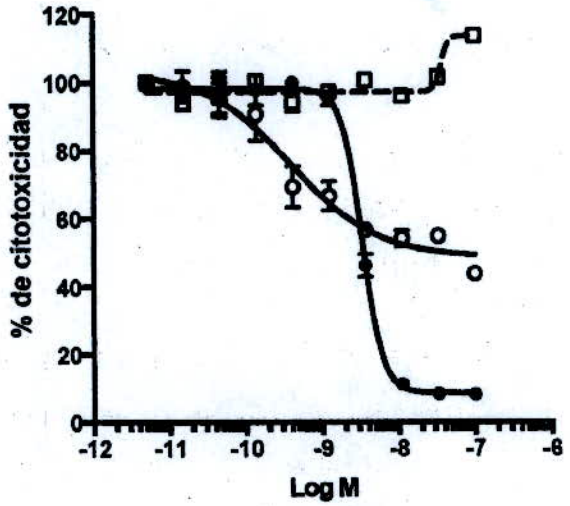

120
100
80
60
40
20
0
% de citotoxicidad
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
PSMA-9
MUC16-9
8

FIG. 1

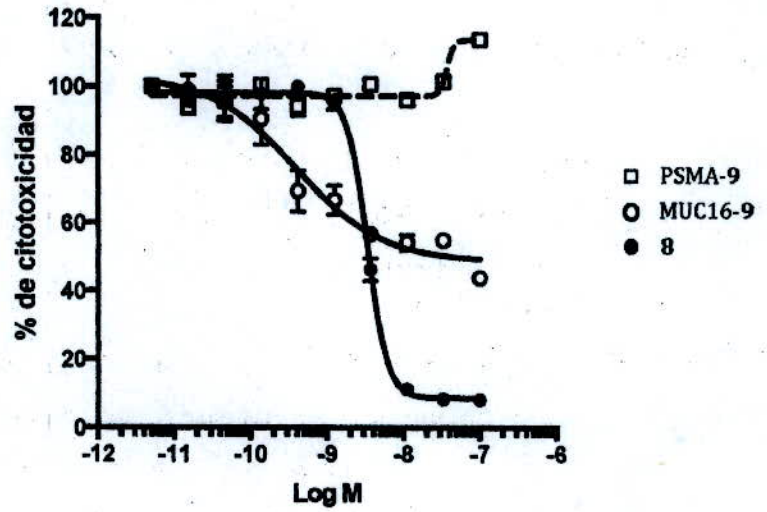

120
100
80
60
40
20
0
% de citotoxicidad
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
PSMA-9
MUC16-9
8

FIG. 1

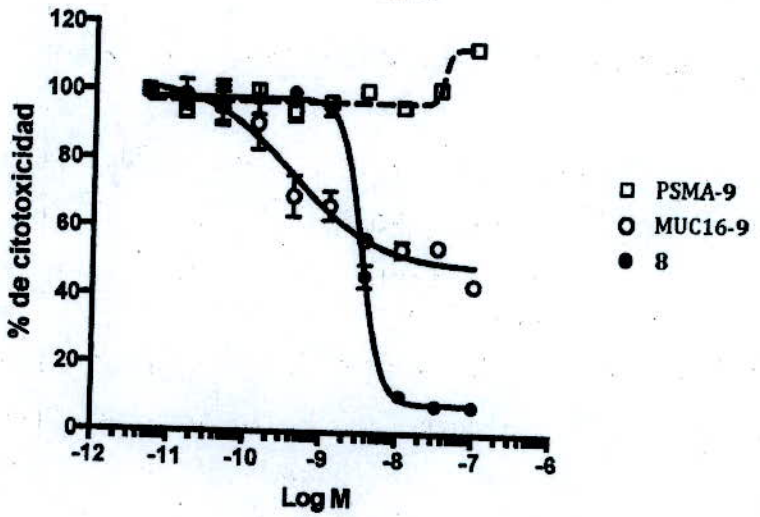

% de citotoxicidad
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
PSMA-9
MUC16-9
8

FIG. 1

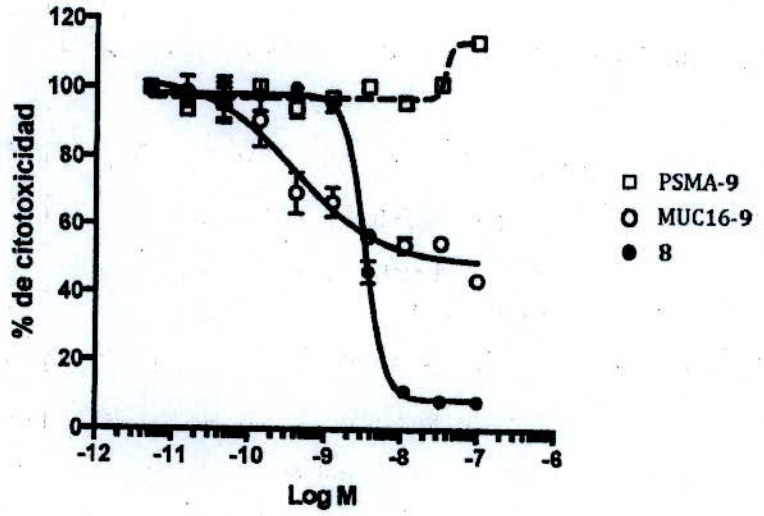

120
100
80
60
40
20
0
% de citotoxicidad
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
PSMA-9
MUC16-9
8

FIG. 1

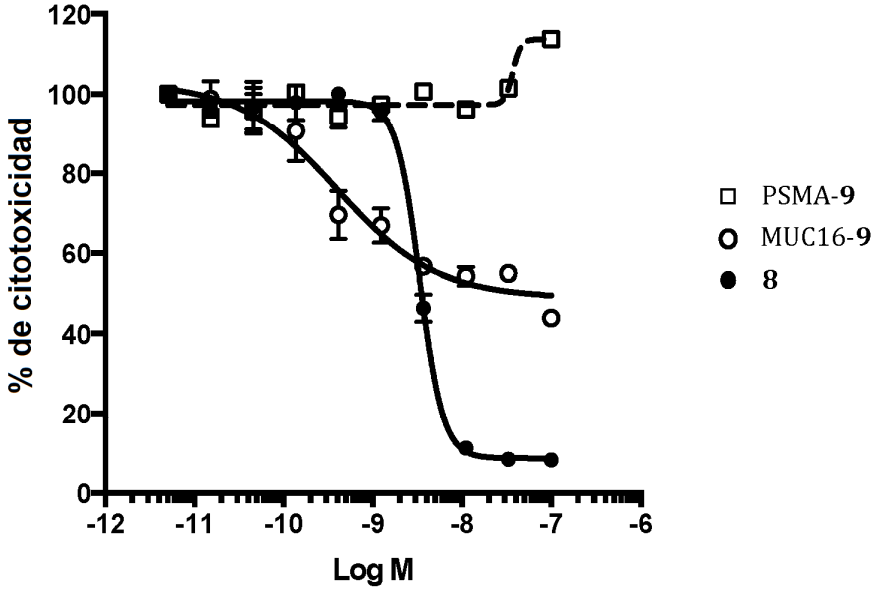

120
100
80
60
40
20
0
% de citotoxicidad
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
PSMA-9
MUC16-9
8

FIG. 1

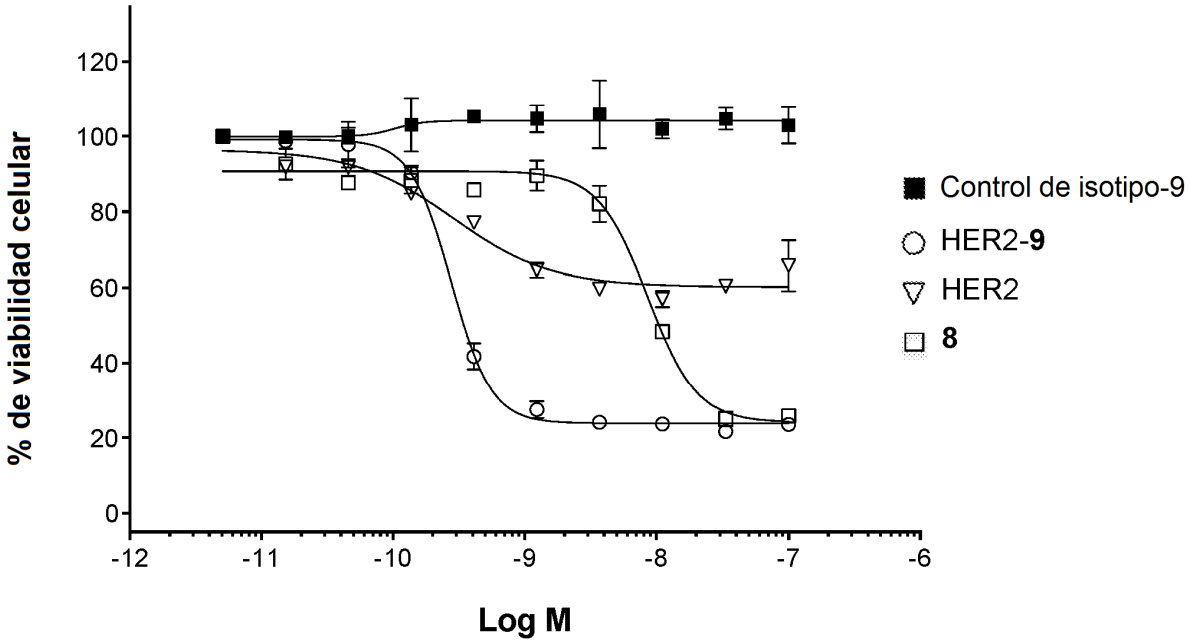

% de viabilidad celular
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log M
Control de isotipo-9
HER2-9
HER2
8

FIG. 2

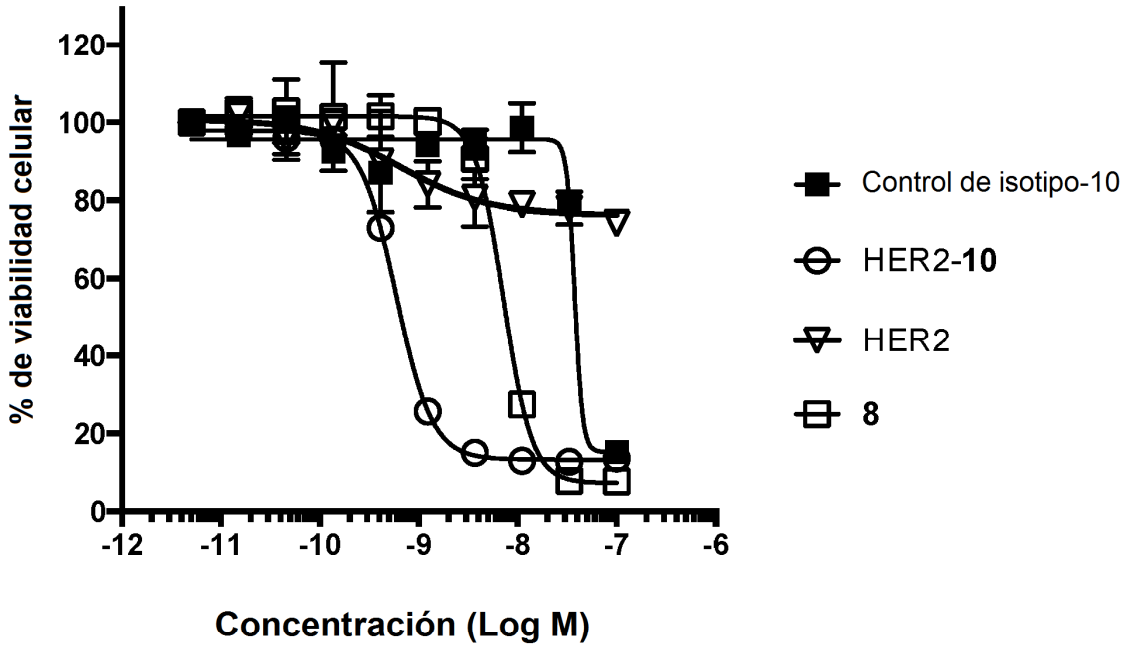

% de viabilidad celular
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Concentración (Log M)
Control de isotipo-10
HER2-10
HER2
8

FIG. 3

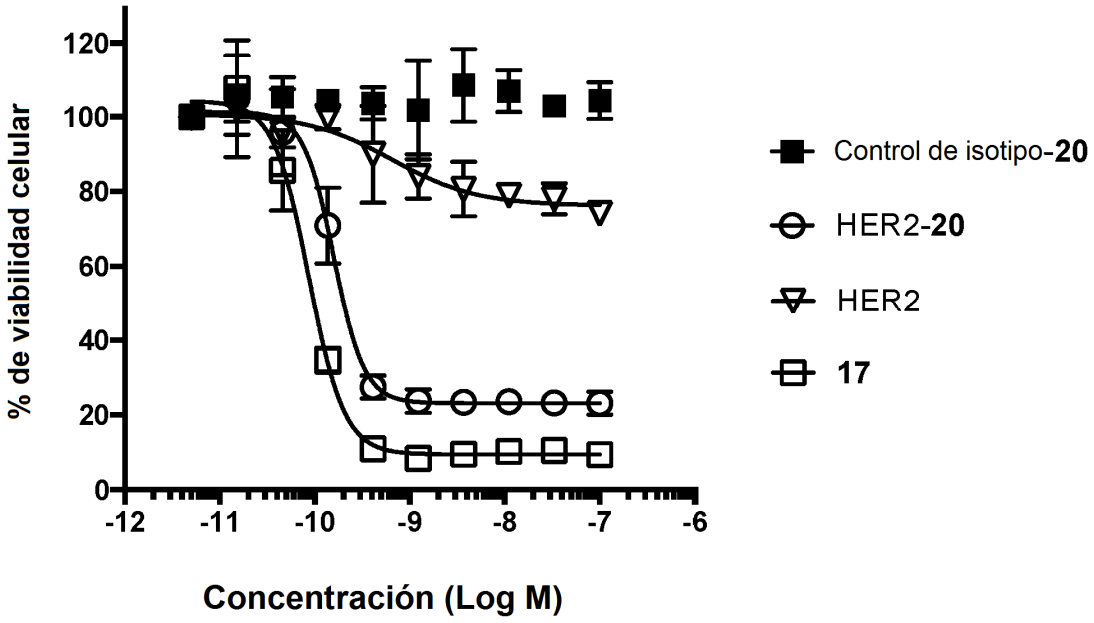

% de viabilidad celular
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Concentración (Log M)
Control de isotipo-20
HER2-20
HER2
17

FIG. 4

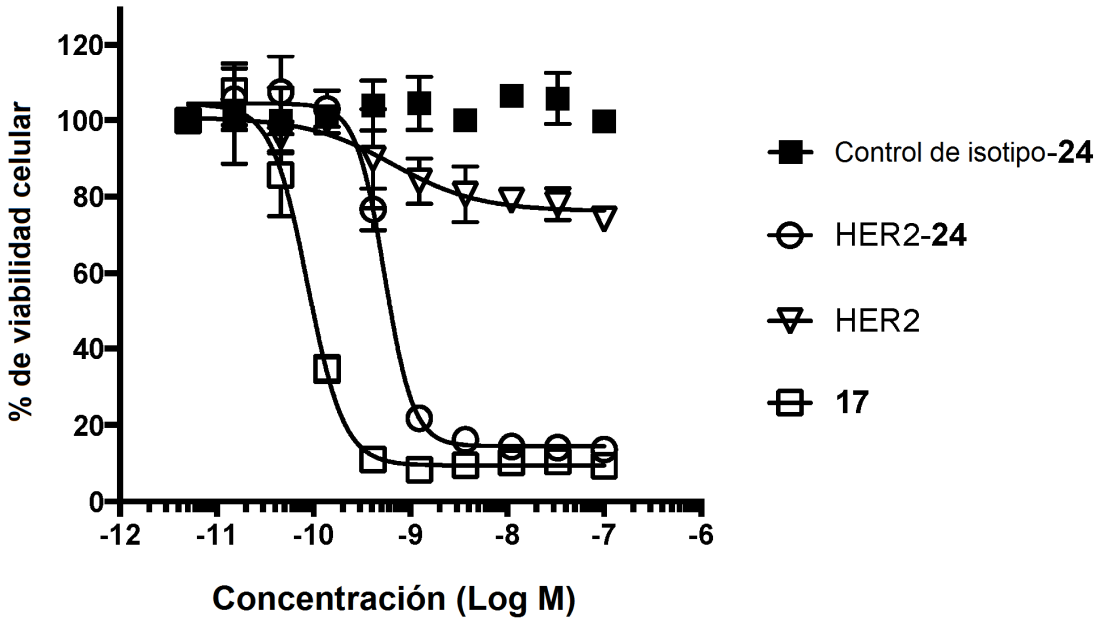

% de viabilidad celular
120
100
80
60
40
20
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Concentración (Log M)
Control de isotipo-24
HER2-24
HER2
17

FIG. 5

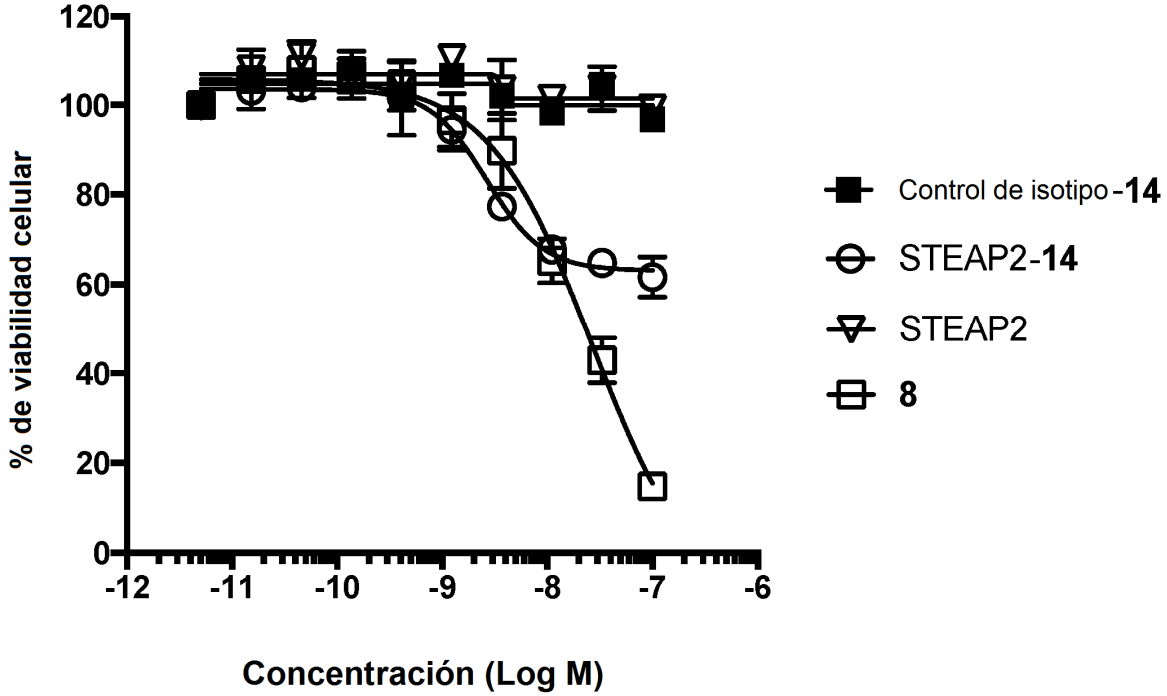

120
100
80
60
40
20
0
% de viabilidad celular
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Concentración (Log M)
Control de isotipo-14
STEAP2-14
STEAP2
8

FIG. 6

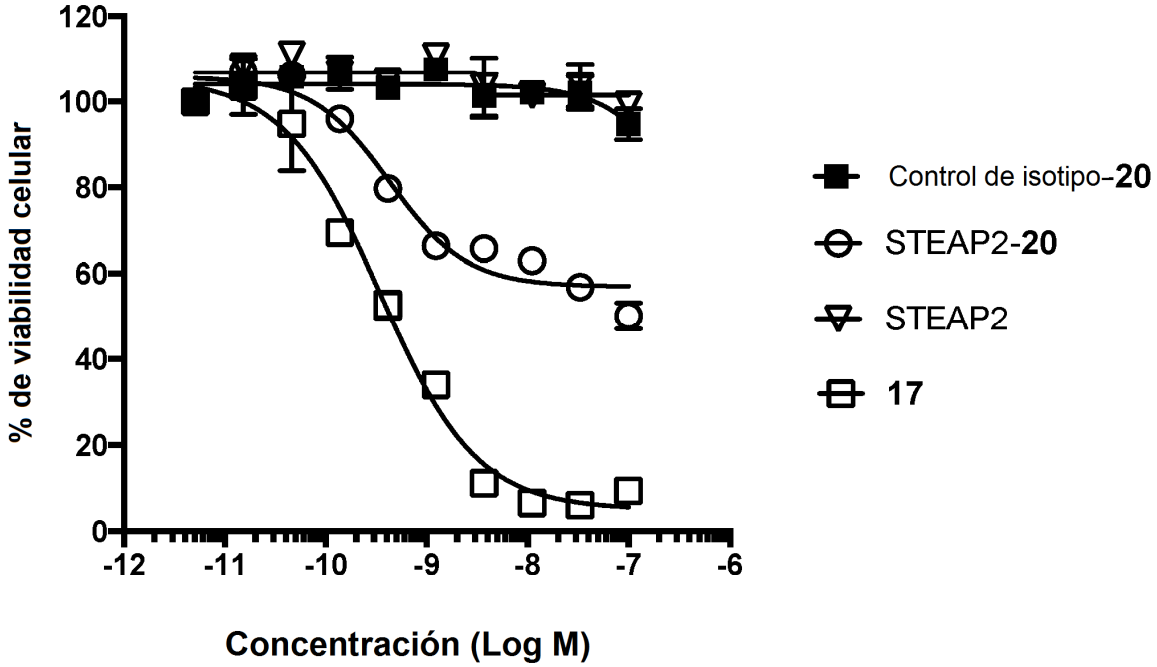

120
100
80
60
40
20
0
% de viabilidad celular
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Concentración (Log M)
Control de isotipo-20
STEAP2-20
STEAP2
17

FIG. 7

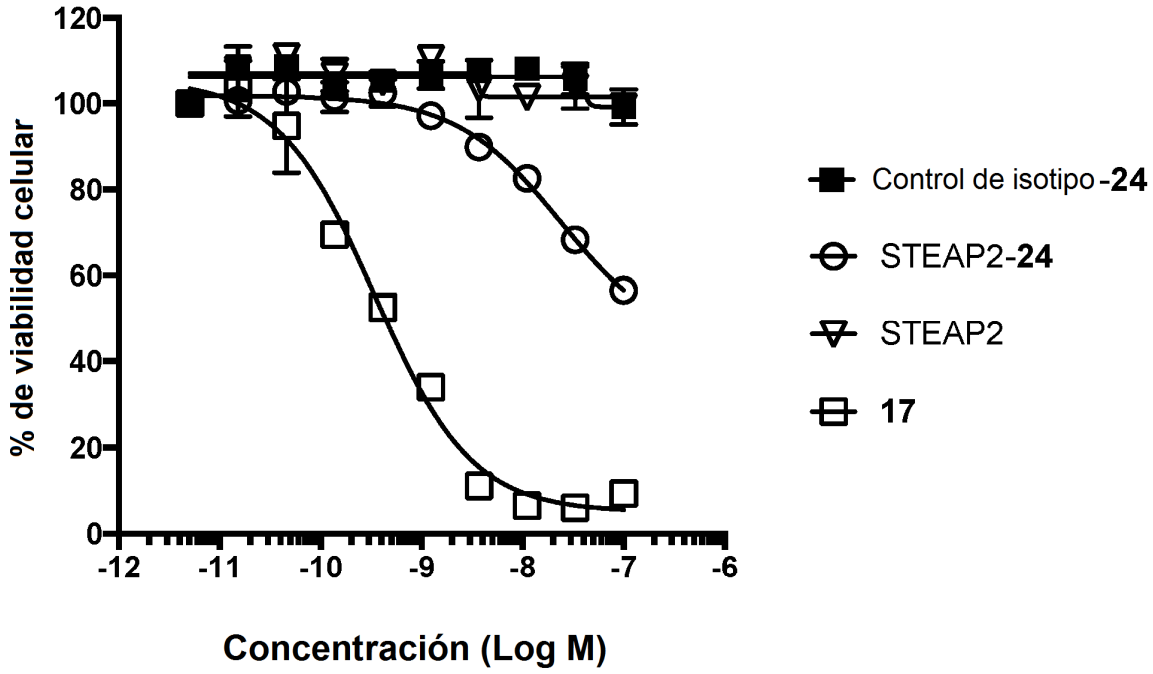

120
100
80
60
40
20
0
% de viabilidad celular
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Concentración (Log M)
Control de isotipo-24
STEAP2-24
STEAP2
17

FIG. 8

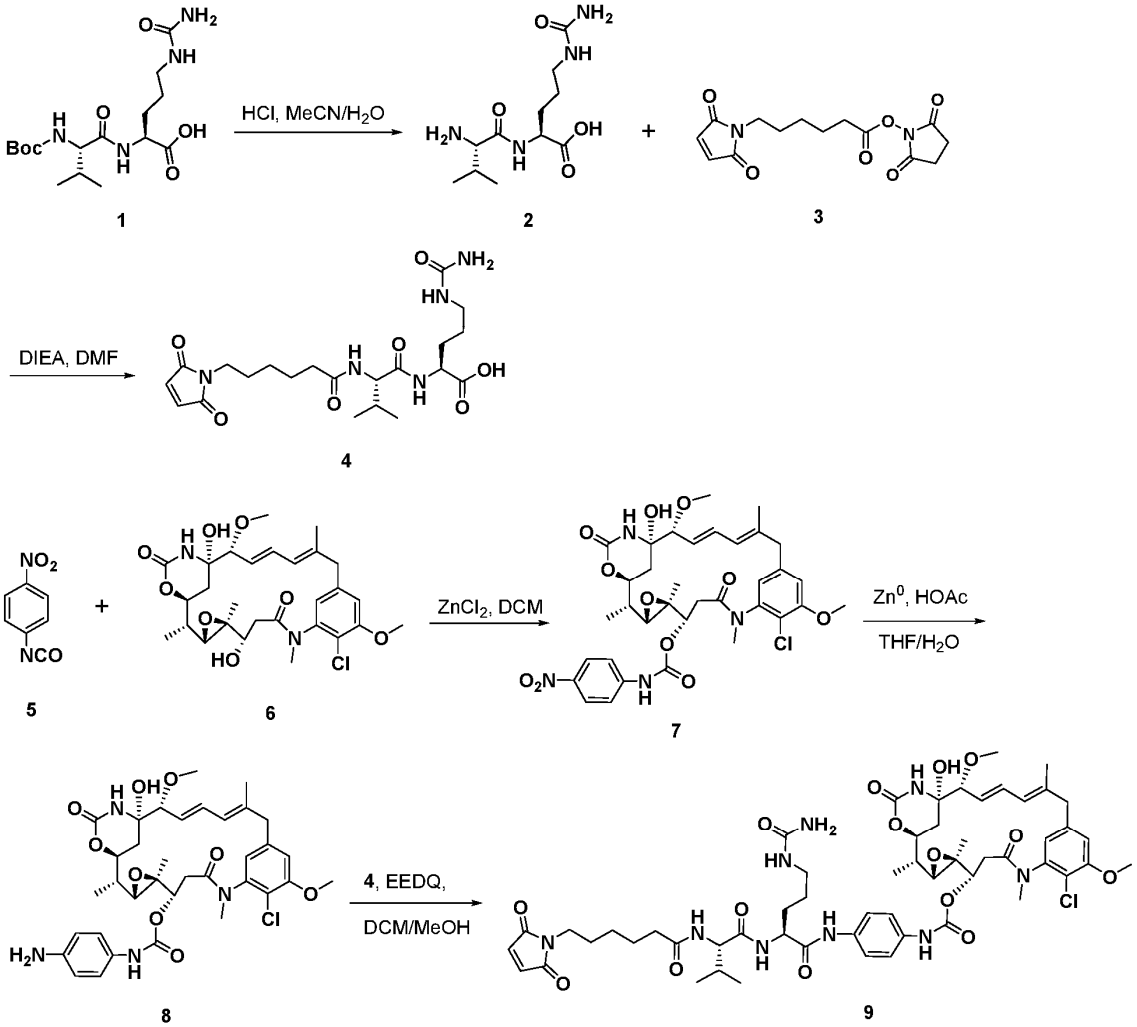

HCl, MeCN/H2O
DIEA, DMF
ZnCl2, DCM
Zn0, HOAc
THF/H2O
4, EEDQ,
DCM/MeOH
1
2
3
4
5
6
7
8
9

FIG. 9

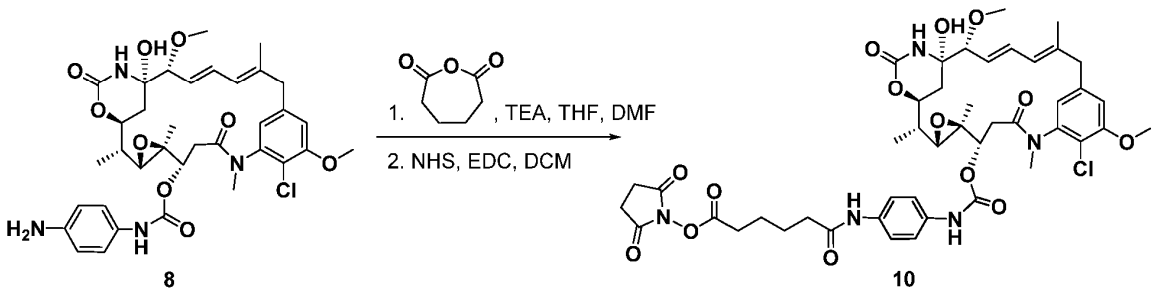


FIG. 10

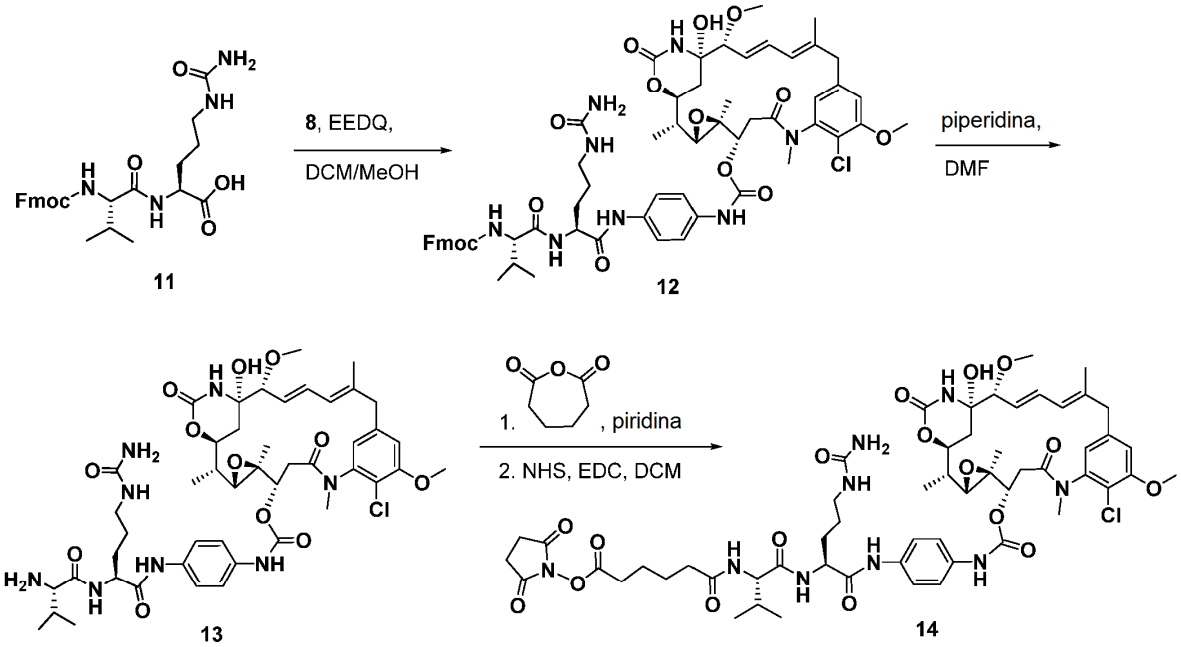

8, EEDQ,
DCM/MeOH
piperidina,
DMF
1.
, piridina
2. NHS, EDC, DCM
11
12
13
14

FIG. 11

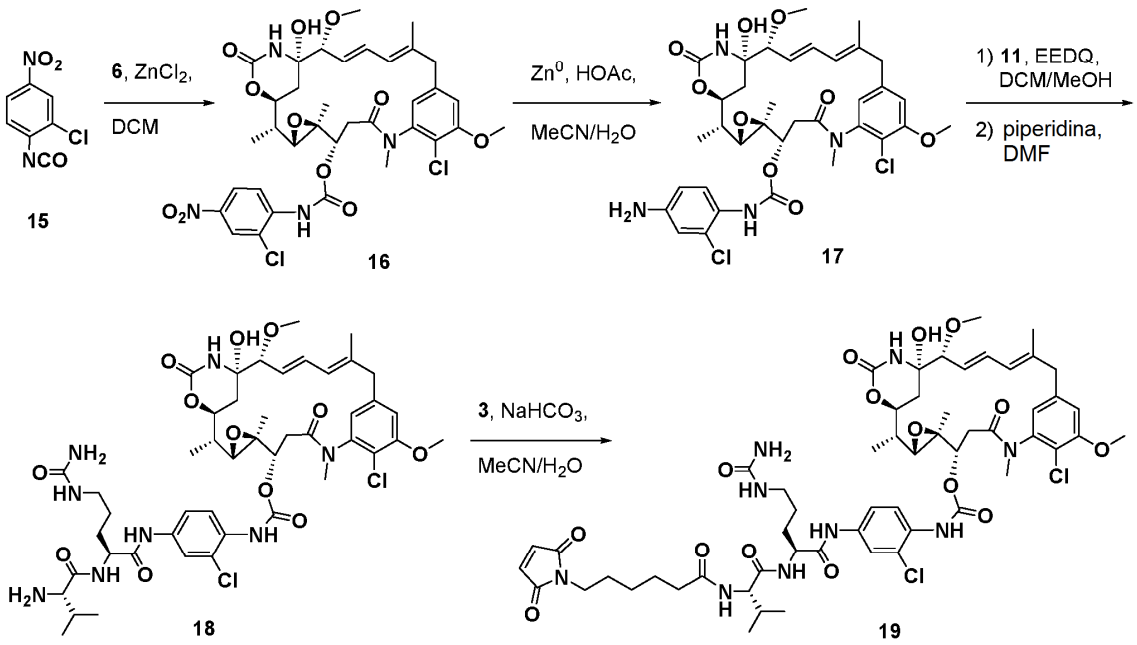

6, ZnCl2,
DCM
Zn0, HOAc,
MeCN/H2O
1) 11, EEDQ,
DCM/MeOH
2) piperidina,
DMF
3, NaHCO3,
MeCN/H2O
15
16
17
18
19

FIG. 12

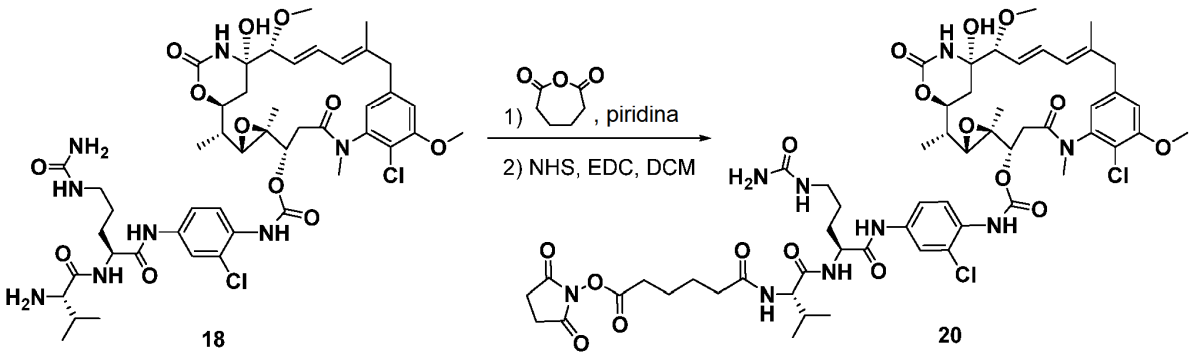


FIG. 13

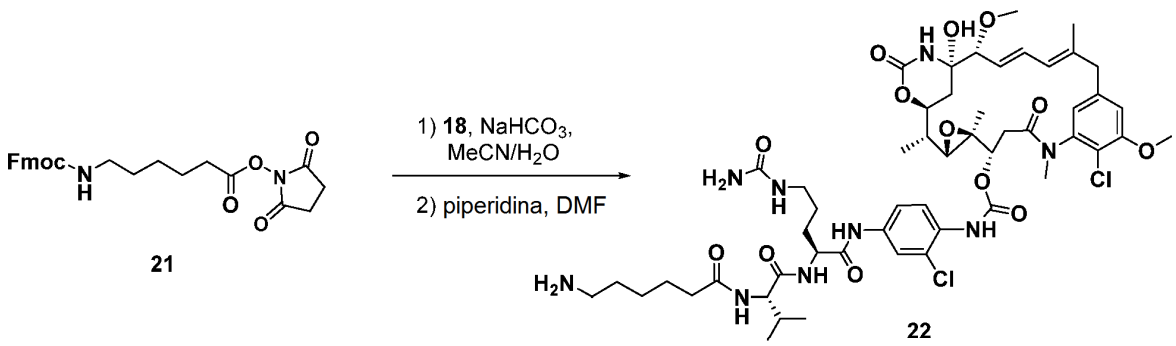

Fmoc
N
H
O
O
N
O
O
21
1) 18, NaHCO3,
MeCN/H2O
2) piperidina, DMF
H2N
O
N
H
HN
NH
O
Cl
H2N
O
NH
O
N
H
O
NH
O
Cl
22

FIG. 14

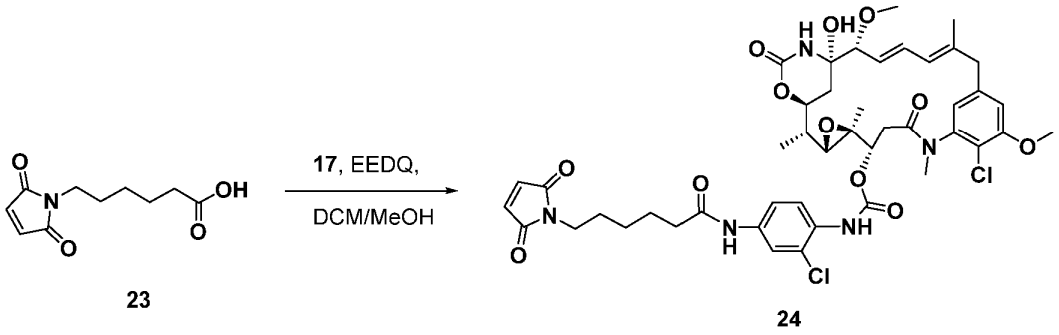


FIG. 15

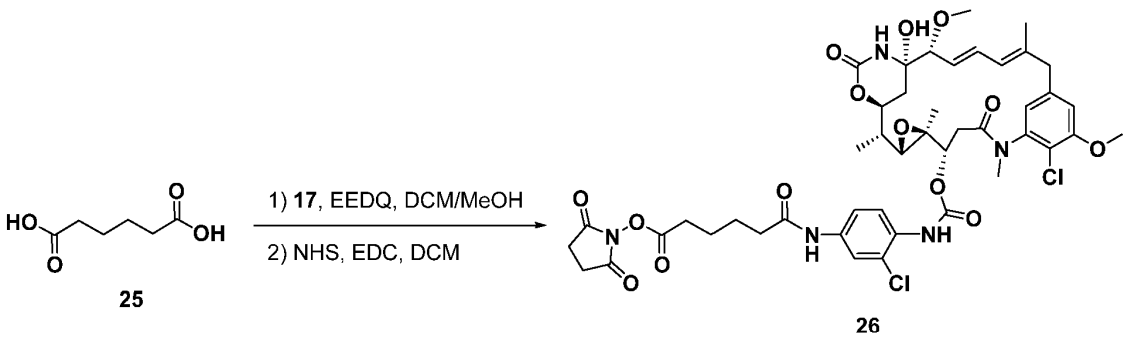

HO
OH
O
O
25
1) 17, EEDQ, DCM/MeOH
2) NHS, EDC, DCM
H
N
OH
O
O
O
O
N
Cl
O
O
N
O
O
O
O
N
H
NH
O
Cl
26

FIG. 16

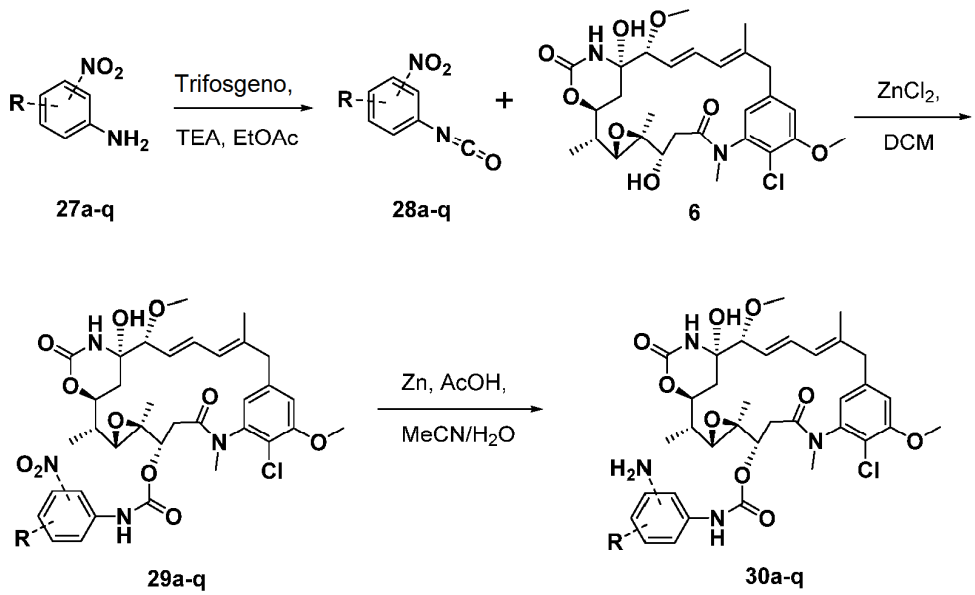

Trifosgeno,
TEA, EtOAc
ZnCl2,
DCM
Zn, AcOH,
MeCN/H2O
27a-q
28a-q
6
29a-q
30a-q

FIG. 17

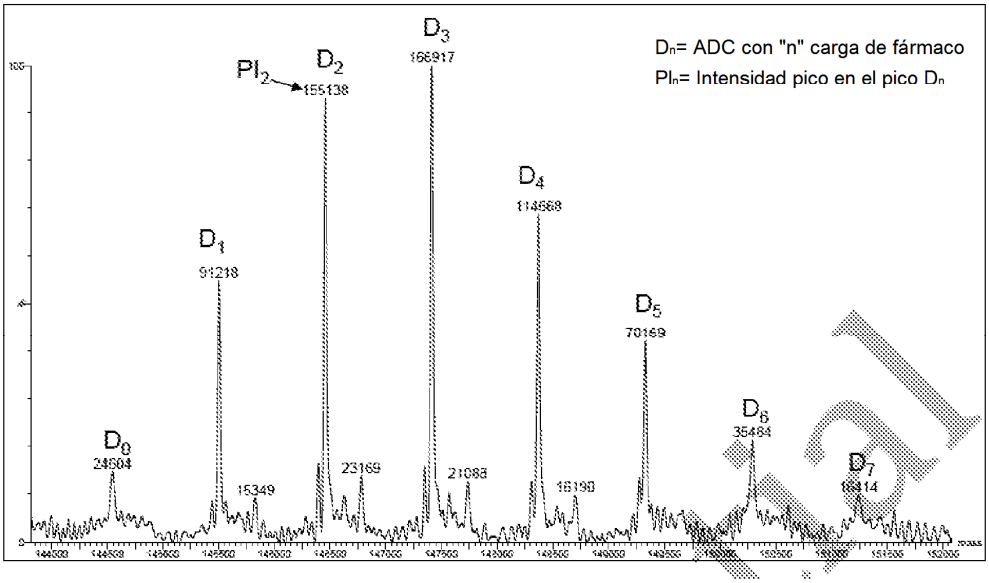

Dn= ADC con "n" carga de fármaco
PIn= Intensidad pico en el pico Dn
D0
24504
D1
91218
15349
PI2
D2
155138
23169
D3
166917
21088
D4
114668
16198
D5
70169
D6
35484
D7
1414

FIG. 18